

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5466759号
(P5466759)

(45) 発行日 平成26年4月9日 (2014.4.9)

(24) 登録日 平成26年1月31日 (2014.1.31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 233/87 (2006.01)

C O 7 C 233/87 C S P

C O 7 C 235/34 (2006.01)

C O 7 C 235/34

C O 7 C 233/51 (2006.01)

C O 7 C 233/51

C O 7 C 235/12 (2006.01)

C O 7 C 235/12

C O 7 C 233/63 (2006.01)

C O 7 C 233/63

請求項の数 19 (全 194 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-512347 (P2012-512347)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月26日 (2010.5.26)
 (65) 公表番号 特表2012-528107 (P2012-528107A)
 (43) 公表日 平成24年11月12日 (2012.11.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/057213
 (87) 国際公開番号 W02010/136474
 (87) 国際公開日 平成22年12月2日 (2010.12.2)
 審査請求日 平成24年1月20日 (2012.1.20)
 (31) 優先権主張番号 61/181,753
 (32) 優先日 平成21年5月28日 (2009.5.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/263,141
 (32) 優先日 平成21年11月20日 (2009.11.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

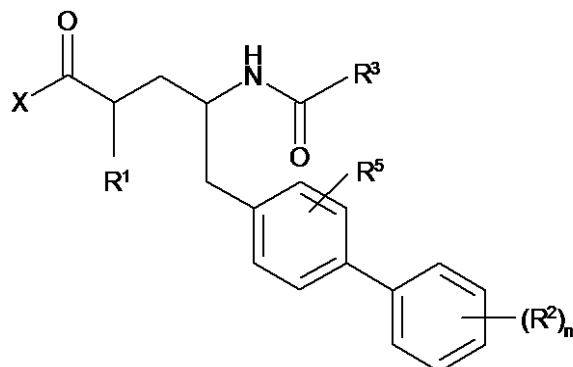
(54) 【発明の名称】 ネブリライシン阻害剤としての置換アミノ酪酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I') :

【化 1】



式 I'

10

[式中、

R¹ は C₁ - 7 アルキルであり；

それぞれの場合において、R² は、独立して、C₁ - 7 アルキル、NO₂、CN、ハロ、
 C₃ - 7 シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁ - 7 アルコキシ、ハローC₁ - 7 アルキル、
 NR^bR^c、C₆ - 10 アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで
 、R^b および R^c は、それぞれの場合において、独立して、H または C₁ - 7 アルキルで

20

あり；

R^3 は、 $A^1 C(O)X^1$ または $A^2 - R^4$ であり；

R^4 は、 C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールであり、これらは、単環式であっても二環式であってもよく、所望によりヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、 $NR^b R^c$ 、ニトロ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-7}$ アルキル、 $-NHS(O)_2 - C_{1-7}$ アルキル、 $-SO_2 C_{1-7}$ アルキルおよびベンジルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

R^5 は、H、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキルまたはハロ- C_{1-7} アルキルであり；

Xおよび X^1 は、独立して、OH、 $-O - C_{1-7}$ アルキル、 $-NR^b R^c$ 、 $-NHS(O)_2 - C_{1-7}$ アルキル、 $-NHS(O)_2$ -ベンジルまたは $-O - C_{6-10}$ アリールであり；ここで、アルキルは、所望によりアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

A^1 は、結合であるか；

あるいは、 A^1 は、直鎖または分枝鎖の C_{2-6} アルケニレンであるか；

あるいは、 A^1 は、直鎖の C_{1-4} アルキレンであり、ここで、1個以上の炭素原子が、O、 NR^a から選択されるヘテロ原子と置き換えられており；そして A^1 は、所望によりハロおよび C_{1-7} アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；ここで、 R^a は、それぞれの場合において、独立して、H、 C_{1-7} アルキルまたは $CH_2 C(O)OH$ であるか；

あるいは、 A^1 は、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールは、所望により C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 $NR^b R^c$ 、 $OCH_2 CO_2 H$ および $OCH_2 C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか；

あるいは、 A^1 は、 $-C_{1-4}$ アルキレン- C_{6-10} -アリール-、 $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロアリール-または $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロシクリル-であり、ここで、 A^1 は、何れの方角であってもよく；

A^2 は、結合であるか、あるいは、所望によりハロ、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ、O-アセテートおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている直鎖または分枝鎖の C_{1-7} アルキレンであり；

nは、0、1、2、3、4または5であり；

ここで、ヘテロアリールはそれぞれ、炭素原子および1～5個のヘテロ原子から選択される5～10個の環原子を含む単環式または二環式の芳香環であり、

ヘテロシクリルはそれぞれ、炭素原子および1～5個のヘテロ原子から選択される4～7個の環原子を含む、単環式の飽和または部分的に飽和であるが芳香族性ではない部分であり、ここで、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルのヘテロ原子は、それぞれ独立して、O、NおよびSから選択される。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I)：

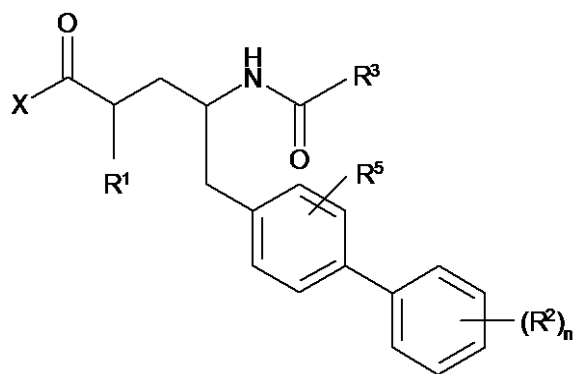
10

20

30

40

【化 2】



式 I

10

[式中、

R^1 は C_{1-7} アルキルであり；

それぞれの場合において、 R^2 は、独立して、 C_{1-7} アルキル、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ- C_{1-7} アルキル、 $NR^b R^c$ 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、 R^b および R^c は、それぞれの場合において、独立して、 H または C_{1-7} アルキルであり；

R^3 は、 $A^1 C(O)X^1$ または $A^2 - R^4$ であり；

R^4 は、 C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールであり、これらは、単環式であっても二環式であってもよく、所望によりヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、ニトロ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 $-NHS(O)_2 - C_{1-7}$ アルキル、 $-SO_2 C_{1-7}$ アルキルおよびベンジルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている；

20

R^5 は、 H 、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキルまたはハロ- C_{1-7} アルキルであり；

X および X^1 は、独立して、 OH 、 $-O - C_{1-7}$ アルキル、 $NR^b R^c$ または $-O - C_{6-10}$ アリールであり；ここで、アルキルは、所望によりアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH - C_{1-6}$ アルキルおよび $C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；

30

A^1 は、結合であるか；

あるいは、 A^1 は、直鎖の C_{1-4} アルキレンであり、ここで、1 個以上の炭素原子が、 O 、 NR^a から選択されるヘテロ原子と置き換えられており； A^1 は、所望によりハロおよび C_{1-7} アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；ここで、 R^a は、それぞれの場合において、独立して、 H 、 C_{1-7} アルキルまたは $CH_2 C(O)OH$ であるか；

あるいは、 A^1 は、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールは、所望により C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 $NR^b R^c$ 、 $OCH_2 CO_2 H$ および $OCH_2 C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されているか；

40

あるいは、 A^1 は、 $-C_{1-4}$ アルキレン- C_{6-10} アリール-、 $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロアリール-または $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロシクリル-であり、ここで、 A^1 は何れの方角であってもよく；

A^2 は、結合であるか、あるいは、所望によりハロ、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ、 O -アセテートおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている直鎖または分枝鎖の C_{1-7} アルキレンであり；

n は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

ここで、ヘテロアリールはそれぞれ、炭素原子および 1～5 個のヘテロ原子から選択され

50

る5～10個の環原子を含む単環式または二環式の芳香環であり、ヘテロシクリルはそれぞれ、炭素原子および1～5個のヘテロ原子から選択される4～7個の環原子を含む、単環式の飽和または部分的に飽和であるが芳香族性ではない部分であり、ここで、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルのヘテロ原子は、それぞれ独立して、O、NおよびSから選択される。]

の、請求項1に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 が C_{1-7} アルキルであり；

それぞれの場合において、 R^2 が、独立して、 C_{1-7} アルキル、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ- C_{1-7} アルキル、 NR^bR^c 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、 R^b および R^c が、それぞれの場合において、独立して、Hまたは C_{1-7} アルキルであり；

R^3 が、 $A^1C(O)X^1$ または A^2-R^4 であり；

R^4 が、アリールまたはヘテロアリールであり、これらが、単環式であっても二環式であってもよく、所望によりヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-7}$ アルキルおよびベンジルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

R^5 がHであり；

Xおよび X^1 が、独立して、OH、 $-O-C_{1-7}$ アルキルまたは NR^bR^c であり；

A^1 が、直鎖の C_{1-4} アルキレンであり、ここで、1個以上の炭素原子が、O、 NR^a から選択されるヘテロ原子と置き換えられており；ここで、 A^1 は、所望によりハロおよび C_{1-7} アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；ここで、 R^a が、それぞれの場合において、独立して、H、 C_{1-7} アルキルまたは $CH_2C(O)OH$ であるか；

あるいは、 A^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールが、所望により C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H および $OCH_2C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

A^2 が、結合であるか、あるいは、所望によりハロ、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ、 O -アセテートおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている直鎖または分枝鎖の C_{1-7} アルキレンであり；

nが、0、1、2、3、4または5であり；

ここで、ヘテロアリールがそれぞれ、炭素原子および1～5個のヘテロ原子から選択される5～10個の環原子を含む単環式または二環式の芳香環であり、

ヘテロシクリルがそれぞれ、炭素原子および1～5個のヘテロ原子から選択される4～7個の環原子を含む、単環式の飽和または部分的に飽和であるが芳香族性ではない部分であり、ここで、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルのヘテロ原子は、それぞれ独立して、O、NおよびSから選択される、

請求項1または2に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式IIまたはIIA：

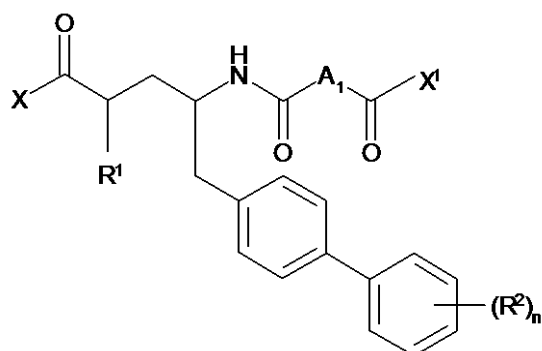
10

20

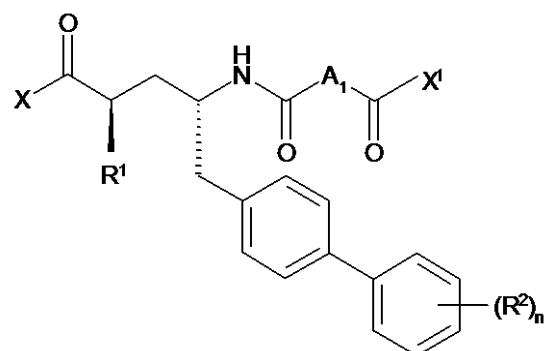
30

40

【化 3】



式II



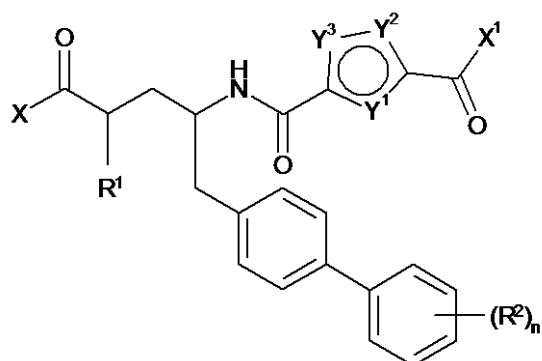
式IIA

を有する、請求項 1、2 または 3 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

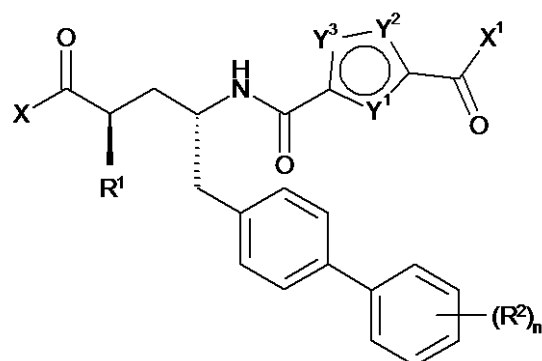
【請求項 5】

式IIIまたはIIIA:

【化 4】



式III



式IIIA

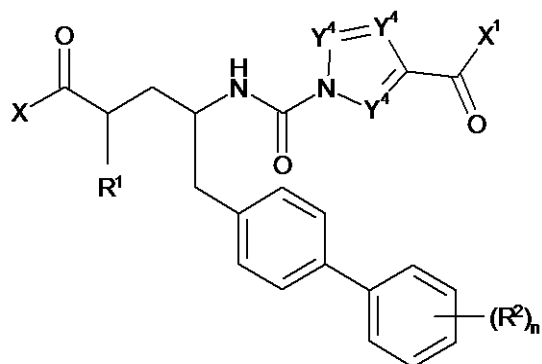
[式中、Y¹、Y² および Y³ は、独立して、N、NH、S、O または CH である。]

を有する、請求項 1～4 の何れか 1 項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

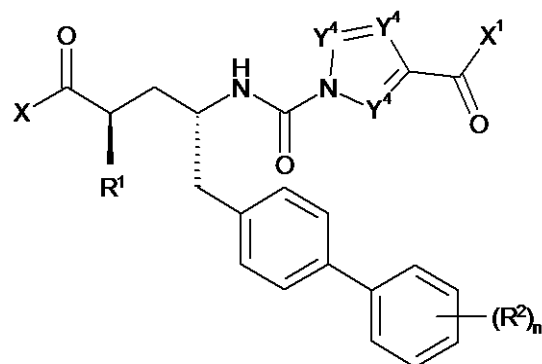
【請求項 6】

式IVまたはIVA:

【化 5】



式IV



式IVA

[式中、Y⁴ は、それぞれ独立して、N、S、O または CH である。]

を有する、請求項 1～4 の何れか 1 項に記載された化合物またはその薬学的に許容される

10

20

30

40

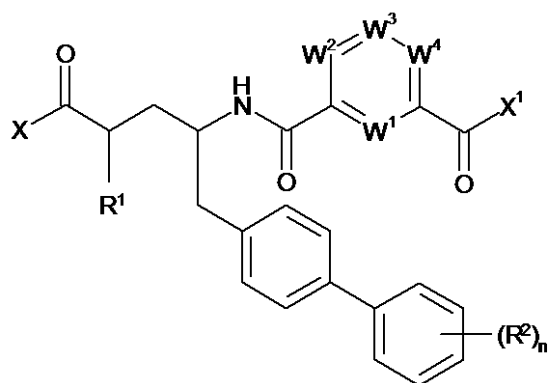
50

塩。

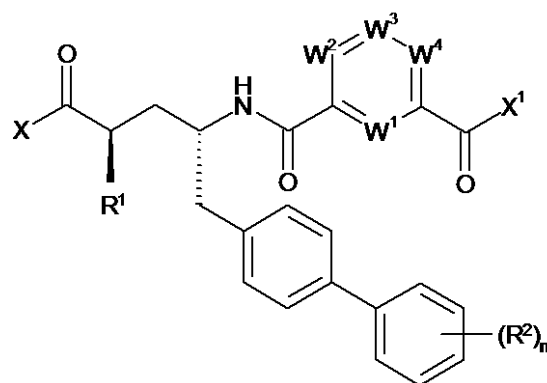
【請求項 7】

式 V または VA:

【化 6】



式 V



式 VA

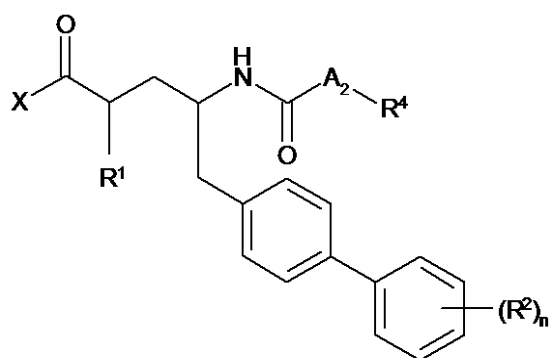
[式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 は、独立して、N または CR^e であり、ここで、 R^e は、それぞれ独立して、H、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H および $OCH_2C(O)NH_2$ から選択される。]

を有する、請求項 1～4 の何れか 1 項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

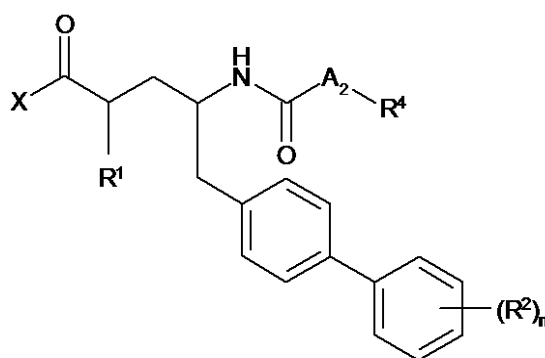
【請求項 8】

式 VI または VIA:

【化 7】



式 VI



式 VIA

[式中、 A^2 は $(CH_2)_p$ であり、 p は、0、1、2 または 3 である。]

を有する、請求項 1、2 または 3 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

A^2 が結合であり、

R^4 が、オキサゾール、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、オキサジアゾロン、チアゾール、イソチアゾール、チオフェン、イミダゾールおよびチアジアゾールからなる群から選択される 5 員環のヘテロアリアルであり、ここで、ヘテロアリアルは、所望によりヒドロキシ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ハロ- C_{1-7} アルキルおよびベンジルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている、

請求項 8 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

R¹がメチルであり、
R²が、独立して、ハロ、C₁ - ₇アルキル、ハロ-C₁ - ₇アルキル、ヒドロキシまたはC₁ - ₇アルコキシであり、
nが、0、1または2であり、
XおよびX¹が、独立して、OHまたは-O-C₁ - ₇アルキルである、
請求項1～9の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

nが、1または2であり；
R²がメタ-クロロであり、他の所望のR²基が、ハロ、C₁ - ₇アルキル、ハロ-C₁ - ₇アルキル、ヒドロキシまたはC₁ - ₇アルコキシである、
請求項1～10の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項12】

請求項1～11の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩と、
1種以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項13】

請求項1～11の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩；および、HMG-CoA還元酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、ApoA-I模倣薬、抗糖尿病薬、肥満軽減剤、アルドステロン受容体遮断薬、エンドセリン受容体遮断薬、アルドステロン合成酵素阻害剤、CETP阻害剤および5型ホスホジエステラーゼ(PDE5)阻害剤から選択される、1種以上の治療活性な薬物を含む組み合わせ剤。

20

【請求項14】

必要とする対象において、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性を阻害するための医薬であって、請求項1～11の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬。

【請求項15】

必要とする対象において、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する障害または疾患を処置するための医薬であって、請求項1～11の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬。

30

【請求項16】

障害または疾患が、高血圧症、肺高血圧、収縮期高血圧、治療抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、狭心症、腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿、腎血管高血圧症、糖尿病網膜症および末期腎不全(ESRD)、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害な血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎線維症、多発性嚢胞腎疾患(PKD)、肺動脈高血圧症、腎不全、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症、高カルシウム尿症、腹水症、緑内障、月経障害、早産、妊娠子癇、子宮内膜症、生殖障害、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、感情障害、鬱病および精神病状態、認知症、老齢期錯乱、肥満および胃腸障害、創傷治癒、敗血症性ショック、胃酸分泌機能障害、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、糖尿病合併症、アテローム動脈硬化症、男性および女性の性機能低下から選択される、請求項15に記載された医薬。

40

【請求項17】

医薬として使用するための、請求項1～11の何れか1項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

処置を必要とする対象において、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する障害または疾患を処置する医薬を製造するための、請求項1～11の何れか1項に記載

50

された化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 19】

障害または疾患が、高血圧症、肺高血圧、収縮期高血圧、治療抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、狭心症、腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿、腎血管高血圧症、糖尿病網膜症および末期腎不全(ESRD)、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害な血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎線維症、多発性嚢胞腎疾患(PKD)、肺動脈高血圧症、腎不全、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症、高カルシウム尿症、腹水症、緑内障、月経障害、早産、妊娠子癇、子宮内膜症、生殖障害、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、感情障害、鬱病および精神病状態、認知症、老齡期錯乱、肥満および胃腸障害、創傷治癒、敗血症性ショック、胃酸分泌機能障害、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、糖尿病合併症、アテローム動脈硬化症、男性および女性の性機能低下から選択される、請求項18に記載された使用。

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明の背景

内因性心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は、心房性ナトリウム利尿因子(ANF)とも呼ばれ、哺乳類において、利尿機能、ナトリウム利尿機能および血管弛緩機能を有する。天然のANFペプチドは、代謝により、特に酵素中性エンドペプチダーゼ(NEP) EC 3.4.24.11に対応すると認識されている分解酵素、例えばエンケファリンの代謝的不活性化を担っている分解酵素により不活性化されている。

20

【0002】

中性エンドペプチダーゼ(EC 3.4.24.11; エンケファリン分解酵素; アトリオペプチダーゼ(atriopeptidase); NEP)は、疎水性残基のアミノ酸側鎖で様々なペプチド基質を開裂する亜鉛含有メタロプロテアーゼである [Pharmacol Rev, Vol.45, p.87 (1993)を参照のこと]。この酵素の基質は、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP; ANFとしても知られる)、脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、メチオニンエンケファリンおよびロイシンエンケファリン、ブラジキニン、ニューロキニンA、エンドセリン-1およびP物質を含むが、これらに限定されない。ANPは、強力な血管弛緩剤であり、ナトリウム利尿剤である [J Hypertens, Vol.19, p.1923 (2001)を参照のこと]。正常な対象において、ANPの注入は、ナトリウム排泄分画、尿流速および糸球体濾過速度の増大を含むナトリウム利尿および利用の再現性のある著しい増大を引き起こす [J Clin Pharmacol, Vol. 27, p.927 (1987)を参照のこと]。しかし、ANPは循環における半減期が短く、NEPが、腎皮質膜において、このペプチドの分解に係わる主要な酵素であることが示されている [Peptides, Vol.9, p.173 (1988)を参照のこと]。従って、NEP阻害剤(中性エンドペプチダーゼ阻害剤, NEPi)は、ANPの血漿レベルを上昇させ、その結果、ナトリウム利尿効果および利尿効果を誘発すると予測される。

30

40

【0003】

この酵素は、幾つかの生物活性なオリゴペプチドの分解に関与しており、疎水性アミノ酸残基のアミノ側鎖のペプチド結合を切断する。代謝されたペプチドは、心房性ナトリウム利尿ペプチド類(ANP)、ボンベシン、ブラジキニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、エンドセリン類、エンケファリン類、ニューロテンシン、P物質および血管作用性小腸ペプチドを含む。これらのペプチドの幾つかは、強力な血管拡張機能および神経ホルモン機能、利尿活性およびナトリウム利尿活性を有するか、あるいは、行動仲介効果を有する。

【発明の概要】

【0004】

50

本発明の概要

本発明の目的は、哺乳動物において、より活性の低い代謝物へのANFの分解を阻害することによって、ANFの利尿作用、ナトリウム利尿作用および血管拡張作用を延長し、増強するために、哺乳類において、中性エンドペプチダーゼ阻害剤として、例えばANF分解酵素の阻害剤として、有用な新規化合物を提供することである。

【0005】

従って、本発明の化合物は、特に、中性エンドペプチダーゼ(NEP) EC 3.4.24.11の阻害に応答する状態および障害の処置に有用である。

【0006】

従って、本発明の化合物は、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11を阻害することによって、生物活性ペプチドの生物学的作用を増強することができる。従って、特に、本化合物は、高血圧症、肺高血圧、収縮期高血圧、治療抵抗性高血圧(resistant hypertension)、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、狭心症、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿、腎血管高血圧症、糖尿病網膜症および末期腎不全(ESRD)、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害な血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎線維症、多発性嚢胞腎疾患(PKD)、肺動脈高血圧症、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および続発性)および高カルシウム尿症、腹水症を含む多くの障害の処置に有用性を有する。さらに、そのANFの作用を増強する能力のために、本化合物は、緑内障の処置に有用性を有する。その中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11を阻害する能力のさらなる結果として、本発明の化合物は、例えば、月経障害、早産、妊娠子癇、子宮内膜症および生殖障害(特に男性および女性不育症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不成立)の処置を含む他の治療領域において、活性を有し得る。また、本発明の化合物は、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、感情障害、例えば鬱病、および、精神病状態、例えば認知症および老齡期錯乱、肥満、および胃腸障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性潰瘍および静脈性潰瘍、および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌調節、高レニン血症の処置、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、糖尿病合併症およびアテローム動脈硬化症、男性および女性の性機能低下を処置する。好ましい態様において、本発明の化合物は、心血管障害の処置に有用である。

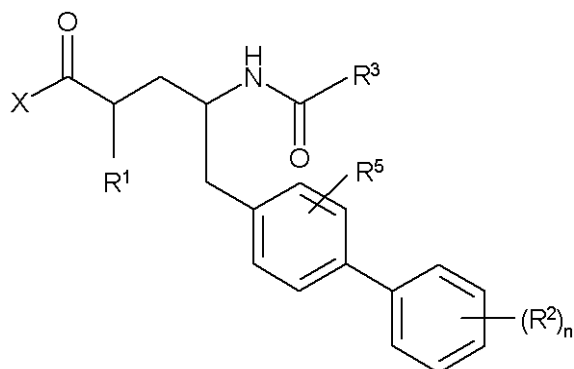
【0007】

本発明は、本明細書に記載された化合物、それらを使用する方法およびその使用に関する。本発明の化合物の例は、式I'およびI~VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および、実施例の化合物を含む。

【0008】

従って、本発明は、式(I'):

【化1】



式 I'

[式中、

10

20

30

40

50

R^1 は C_{1-7} アルキルであり；
 それぞれの場合において、 R^2 は、独立して、 C_{1-7} アルキル、 NO_2 、 CN 、ハロ、
 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ- C_{1-7} アルキル、
 $NR^b R^c$ 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで
 R^b および R^c は、それぞれの場合において、独立して、 H または C_{1-7} アルキルで
 あり；

R^3 は、 $A^1 C(O)X^1$ または $A^2 - R^4$ であり；

R^4 は、 C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールであり、これらは、単環式であっても
 二環式であってもよく、所望によりヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、 NR^b
 R^c 、ニトロ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル
 C_{2-7} アルケニル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)C_{1-7}$ アルキ
 ル、 $-NHS(O)_2 - C_{1-7}$ アルキル、 $-SO_2 C_{1-7}$ アルキルおよびベンジルから
 独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；

R^5 は、 H 、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキルまたはハ
 ロ- C_{1-7} アルキルであり；

【0009】

X および X^1 は、独立して、 OH 、 $-O - C_{1-7}$ アルキル、 $-NR^b R^c$ 、 $-NHS(O)$
 $(O)_2 - C_{1-7}$ アルキル、 $-NHS(O)_2$ -ベンジルまたは $-O - C_{6-10}$ アリール
 であり；ここで、アルキルは、所望によりアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、
 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル)
 $_2$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；

A^1 は、結合であるか、あるいは、直鎖の C_{1-4} アルキレンであって、ハロ、 O -アセ
 テート、 C_{1-7} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択さ
 れる 1 個以上の置換基で置換されており；ここで、1 つの原子に結合した 2 個のアルキル
 が、所望により結合して C_{3-7} シクロアルキルを形成していてもよい；

あるいは、 A^1 は、直鎖または分枝鎖の C_{2-6} アルケニレンであるか；

あるいは、 A^1 は、直鎖の C_{1-4} アルキレンであり、ここで、1 個以上の炭素原子が、
 O 、 NR^a から選択されるヘテロ原子と置き換えられており；そして A^1 は、所望により
 ハロおよび C_{1-7} アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換
 されており；ここで、 R^a は、それぞれの場合において、独立して、 H 、 C_{1-7} アルキ
 ルまたは $CH_2 C(O)OH$ であるか；

あるいは、 A^1 は、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロア
 リールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールは、所望により C_{1-7} アルキル
 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ
 、ハロ、 $NR^b R^c$ 、 $OCH_2 CO_2 H$ および $OCH_2 C(O)NH_2$ からなる群から独立
 して選択される 1 個以上の置換基で置換されているか；

あるいは、 A^1 は、 $-C_{1-4}$ アルキレン- C_{6-10} -アリール-、 $-C_{1-4}$ アルキ
 レン-ヘテロアリール-または $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロシクリル-であり、ここで
 A^1 は、何れの方角であってもよく；

A^2 は、結合であるか、あるいは、所望によりハロ、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ、
 O -アセテートおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 個以
 上の置換基で置換されている直鎖または分枝鎖の C_{1-7} アルキレンであり；

n は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

ここで、ヘテロアリールはそれぞれ、炭素原子および 1～5 個のヘテロ原子から選択され
 る 5～10 個の環原子を含む単環式または二環式の芳香環であり、

ヘテロシクリルはそれぞれ、炭素原子および 1～5 個のヘテロ原子から選択される 4～7
 個の環原子を含む、単環式の飽和または部分的に飽和であるが芳香族性ではない部分で
 あり、ここで、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルのヘテロ原子は、それぞれ独立して、
 O 、 N および S から選択される。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

20

30

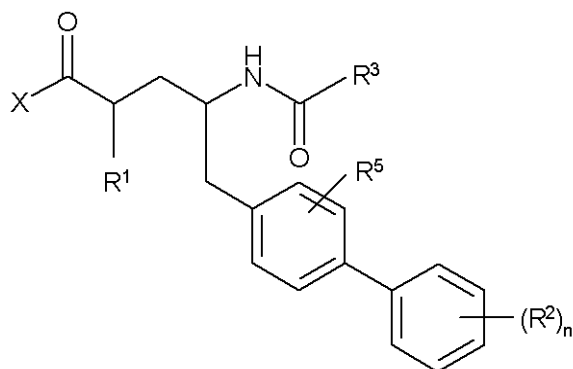
40

50

【0010】

本発明は、従って、式(I)：

【化2】



式 I

10

[式中、

R^1 は C_{1-7} アルキルであり；

それぞれの場合において、 R^2 は、独立して、 C_{1-7} アルキル、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ- C_{1-7} アルキル、 $NR^b R^c$ 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、 R^b および R^c は、それぞれの場合において、独立して、Hまたは C_{1-7} アルキルであり；

20

R^3 は、 $A^1 C(O)X^1$ または $A^2 - R^4$ であり；

R^4 は、 C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールであり、これらは、単環式であっても二環式であってもよく、所望によりヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、ニトロ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 $-NHS(O)_2 - C_{1-7}$ アルキル、 $-SO_2 C_{1-7}$ アルキルまたはベンジルで置換されていてもよく；

R^5 は、H、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキルまたはハロ- C_{1-7} アルキルであり；

【0011】

X および X^1 は、独立して、OH、 $-O - C_{1-7}$ アルキルまたは $NR^b R^c$ 、 $-O - C_{6-10}$ アリールであり；ここで、アルキルは、所望によりアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH - C_{1-6}$ アルキルおよび $C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

30

A^1 は、結合であるか、あるいは、直鎖の C_{1-4} アルキレンであって、ハロ、O-アセテート、 C_{1-7} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；ここで、1つの原子に結合した2個のアルキルは、所望により結合して C_{3-7} シクロアルキルを形成していてもよい；

あるいは、 A^1 は、直鎖の C_{1-4} アルキレンであり、ここで、1個以上の炭素原子が、O、 NR^a から選択されるヘテロ原子と置き換えられており； A^1 は、所望によりハロおよび C_{1-7} アルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；ここで、 R^a は、それぞれの場合において、独立して、H、 C_{1-7} アルキルまたは $CH_2 C(O)OH$ であるか；

40

あるいは、 A^1 は、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールは、所望により C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 $NR^b R^c$ 、 $OCH_2 CO_2 H$ および $OCH_2 C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか；

あるいは、 A^1 は、 $-C_{1-4}$ アルキレン- C_{6-10} -アリール-、 $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロアリール-または $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロシクリル-であり、ここで、 A^1 は何れの方角であってもよく；

50

A²は、結合であるか、あるいは、所望によりハロ、C₁ - ₇アルコキシ、ヒドロキシ、
O-アセテートおよびC₃ - ₇シクロアルキルからなる群から独立して選択される1個以上
の置換基で置換されている直鎖または分枝鎖のC₁ - ₇アルキレンであり；

nは、0、1、2、3、4または5であり；

ここで、ヘテロアリアルはそれぞれ、炭素原子および1～5個のヘテロ原子から選択される
5～10個の環原子を含む単環式または二環式の芳香環であり、

ヘテロシクリルはそれぞれ、炭素原子および1～5個のヘテロ原子から選択される4～7
個の環原子を含む、単環式の飽和または部分的に飽和であるが芳香族性ではない部分であ
り、ここで、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルのヘテロ原子は、それぞれ独立して、
O、NおよびSから選択される。]

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0012】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象において、中性エンドペプチダー
ゼ EC 3.4.24.11 (NEP)の阻害に応答する障害または疾患を処置する方法であって、対
象において中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 (NEP)の阻害に応答する障害または
疾患を処置するために、対象に、有効量の式 I ~VICの何れか1つの化合物またはその薬
学的に許容される塩を投与することを含む方法に関する。

【0013】

また、他の態様において、本発明は、高血圧症、肺高血圧、収縮期高血圧、治療抵抗性
高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、狭心症、腎機能不全(糖尿病
性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性
腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿、
腎血管高血圧症、糖尿病網膜症および末期腎不全(ESRD)、内皮細胞機能不全、拡張機
能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈および心室性不整脈、心房細動(
AF)、心線維症、心房粗動、有害な血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI
)、腎線維症、多発性嚢胞腎疾患(PKD)、肺動脈高血圧症、腎不全(浮腫および塩類貯蔵
を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および続発性)および
高カルシウム尿症、腹水症、緑内障、月経障害、早産、妊娠子癇、子宮内膜症、および、
生殖障害(特に男性および女性不育症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不成立)、喘息、閉塞性
睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、感情障害、例えば鬱病、および、精神病状態
、例えば認知症および老齡期錯乱、肥満、および、胃腸障害(特に下痢および過敏性腸症
候群)、創傷治癒(特に糖尿病性潰瘍および静脈性潰瘍、および褥瘡)、敗血症性ショック
、胃酸分泌機能障害、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック
シンドローム、糖尿病合併症およびアテローム動脈硬化症、男性および女性の性機能低下
を処置する方法であって、対象を処置するために、対象に、治療有効量の式 I ~VICの何
れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法に関する。

20

30

【0014】

また、他の態様において、本発明は、式 I ~VICの何れか1つの化合物またはその薬学
的に許容される塩、および、1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関す
る。

40

【0015】

また、他の態様において、本発明は、式 I ~VICの何れか1つの化合物またはその薬学
的に許容される塩を含む組み合わせ剤、および、1種以上の治療活性な薬物の薬学的に組
み合わせ剤に関する。

【0016】

他の態様において、本発明は、必要とする対象において、中性エンドペプチダーゼ EC
3.4.24.11を阻害する方法であって、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11を阻害するた
めに、対象に、治療有効量の式 I ~VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容さ
れる塩を投与することを含む方法に関する。

【発明を実施するための形態】

50

【0017】

本発明の詳細な説明

本発明の化合物

式 I または I' の化合物についての下記の記載は、式 IB~VIC の何れか 1 つの化合物に同様に適用する。

本発明の態様についての下記の記載は、その態様が存在する限り、式 I または I' の化合物および式 IB~VIC の何れか 1 つの化合物に同様に適用する。

本発明の種々の態様が本明細書に記載されている。各態様において明記された特徴は、さらなる態様を提供するために、他の明記された特徴と組み合わせられ得ると認識される。

【0018】

一つの態様において、本発明は、

R^1 が C_{1-7} アルキルであり；

それぞれの場合において、 R^2 が、独立して、 C_{1-7} アルキル、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ- C_{1-7} アルキル、 NR^bR^c 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、 R^b および R^c が、それぞれの場合において、独立して、H または C_{1-7} アルキルであり；

R^3 が、 $A^1C(O)X^1$ または A^2-R^4 であり；

R^4 が、アリールまたはヘテロアリールであり、これらが、単環式であっても二環式であってもよく、所望によりヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-7}$ アルキルおよびベンジルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；

R^5 が H であり；

X および X^1 が、独立して、OH、 $-O-C_{1-7}$ アルキルまたは NR^bR^c であり；

A^1 が、直鎖の C_{1-4} アルキレンであって、ハロ、O-アセテート、 C_{1-7} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；ここで、1 つの原子に結合した 2 個のアルキルが、所望により結合して C_{3-7} シクロアルキルを形成していてもよい；

あるいは、 A^1 が、直鎖の C_{1-4} アルキレンであり、ここで、1 個以上の炭素原子が、O、 NR^a から選択されるヘテロ原子と置き換えられており；ここで、 A^1 は、所望によりハロおよび C_{1-7} アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；ここで、 R^a が、それぞれの場合において、独立して、H、 C_{1-7} アルキルまたは $CH_2C(O)OH$ であるか；

あるいは、 A^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールが、所望により C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H および $OCH_2C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；

A^2 が、結合であるか、あるいは、所望によりハロ、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ、O-アセテートおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている直鎖または分枝鎖の C_{1-7} アルキレンであり；

n が、0、1、2、3、4 または 5 であり；

ここで、ヘテロアリールがそれぞれ、炭素原子および 1~5 個のヘテロ原子から選択される 5~10 個の環原子を含む単環式または二環式の芳香環であり、

ヘテロシクリルがそれぞれ、炭素原子および 1~5 個のヘテロ原子から選択される 4~7 個の環原子を含む、単環式の飽和または部分的に飽和であるが芳香族性ではない部分であり、ここで、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルのヘテロ原子は、それぞれ独立して、O、N および S から選択される、

式 I または I' の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0019】

10

20

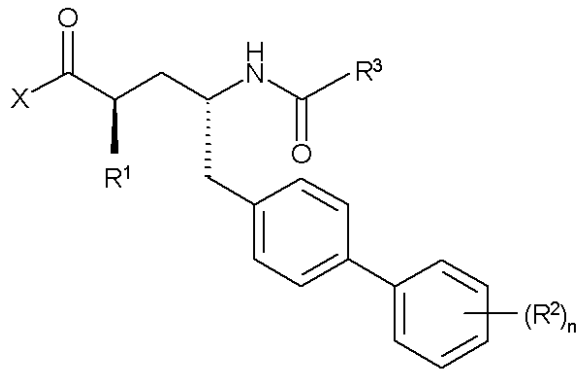
30

40

50

或る式 I または I' の化合物は、式 IA :

【化 3】



式 IA

10

[式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 および n は、上記の式 I の定義を有する。]

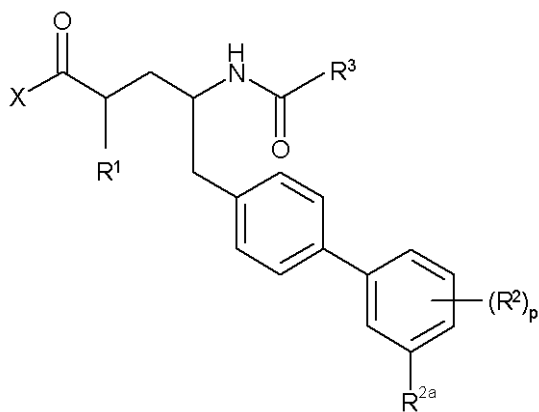
の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0020】

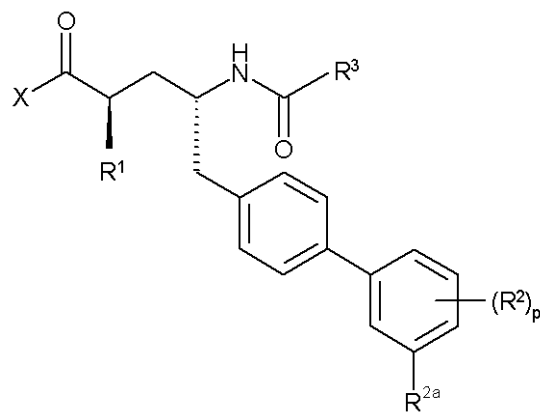
或る式 I または I' の化合物は、 n が 1、2、3、4 または 5 であり； R^2 がハロであり、メタ位で結合しており、他の所望の R^2 基が、独立して、 C_{1-7} アルキル、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ- C_{1-7} アルキル、 NR^bR^c 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。この態様は、式 IB および IC :

20

【化 4】



式 IB



式 IC

30

[式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、上記の式 I または I' の定義を有し； p は、0、1、2、3 または 4 であり； R^{2a} はハロである。]

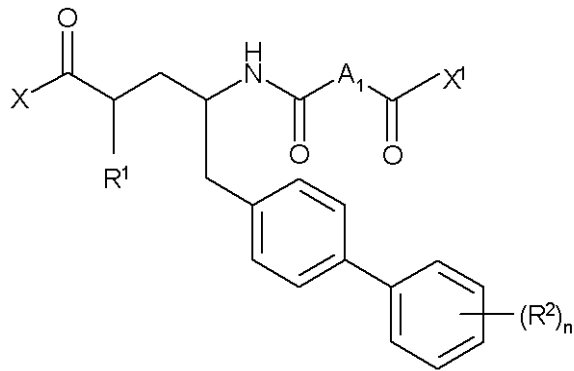
の化合物またはその薬学的に許容される塩によって表される。

【0021】

或る式 I または I' の化合物は、式 II :

40

【化 5】



式II

10

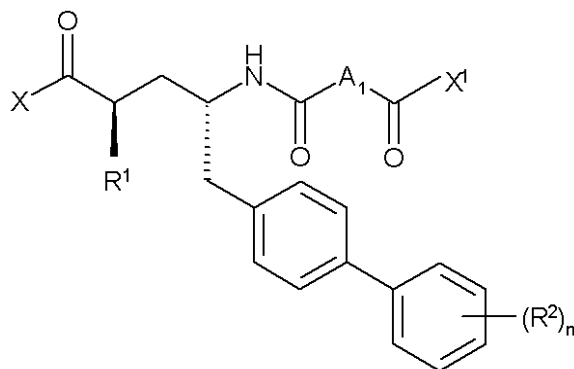
[式中、X、X¹、A¹、R¹、R²およびnは、上記の式IまたはI'の定義を有する。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0022】

或る式I、I'またはIIの化合物は、式IIA：

【化 6】



式IIA

20

[式中、X、X¹、A¹、R¹、R²およびnは、上記の式IまたはI'の定義を有する。]

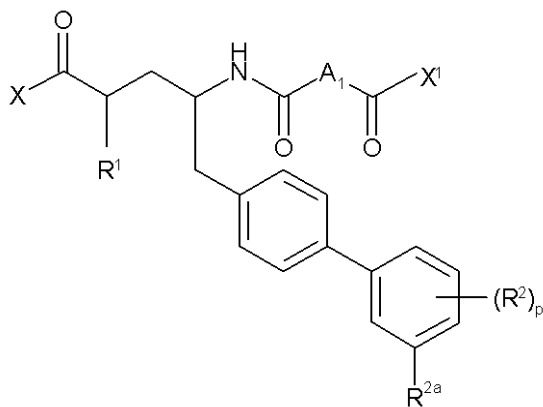
の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

30

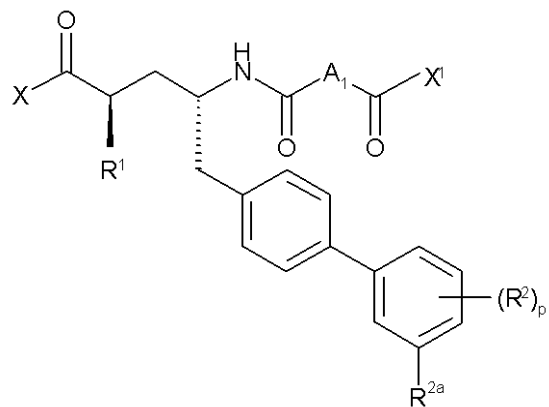
【0023】

或る式IまたはI'の化合物は、式IIBおよびIIC：

【化 7】



式IIB



式IIC

40

[式中、X、X¹、A¹、R¹、R²は、上記の式IまたはI'の定義を有し；pは、0、1、2、3または4であり；R^{2a}はハロである。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

50

【0024】

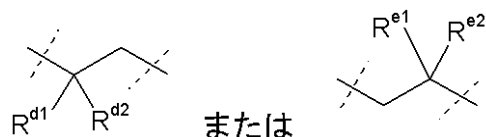
他の態様において、本発明は、 A^1 が、直鎖の C_{1-4} アルキレンであって、ハロ、 O -アセテート、 C_{1-7} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；ここで、1つの原子に結合した2個のアルキルが、所望により結合して C_{3-7} シクロアルキルを形成していてもよい、本明細書に記載された式 I'、I~ICおよびII~IICの何れか1つの化合物またはその何れかのクラスおよびサブクラスの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。

【0025】

さらなる態様は、 A^1 が、下記の式：

10

【化8】



{式中、 R^{d1} および R^{d2} は、独立して、H、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{1-7} アルキルであり、少なくとも1個の R^{d1} および R^{d2} がH以外であり；あるいは、 R^{d1} および R^{d2} は、それらが結合している原子と一体となって、 C_{3-7} シクロアルキルを形成してもよく；

R^{e1} および R^{e2} は、独立して、H、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{1-7} アルキルであり、少なくとも1個の R^{e1} および R^{e2} がH以外であり；あるいは、 R^{e1} および R^{e2} は、それらが結合している原子と一体となって、 C_{3-7} シクロアルキルを形成してもよい。}

20

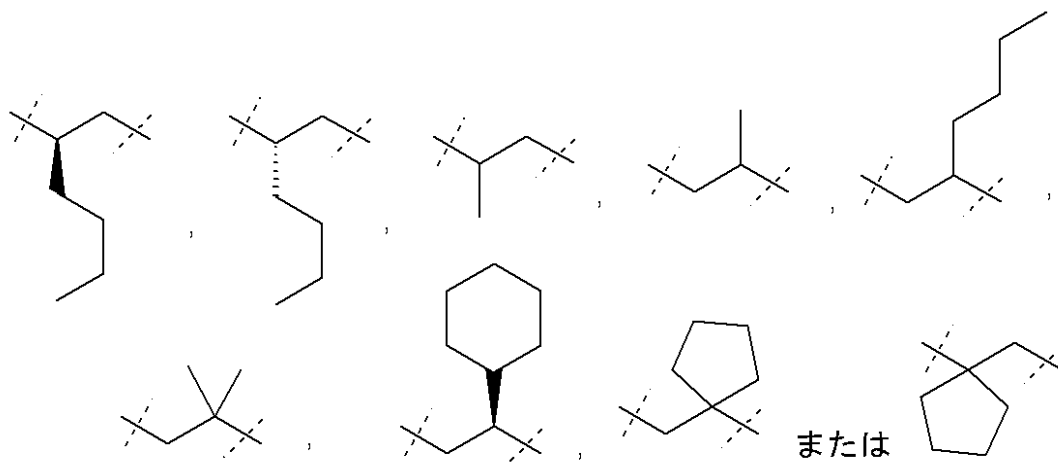
を有する、本明細書に記載された式 I'、I~ICおよびII~IICの何れか1つの化合物またはその何れかのクラスおよびサブクラスの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0026】

この態様の1つの局面において、 A^1 は、下記：

【化9】

30



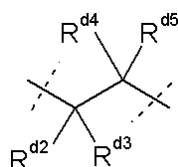
40

の1つである。

【0027】

また、他のさらなる態様は、 A^1 が、下記の式：

【化 1 0】



[式中、 R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} および R^{d6} は、独立して、H、ハロ、O-アセテートまたは C_{1-7} アルキルであり、少なくとも 1 個の R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} および R^{d6} は H 以外である。]

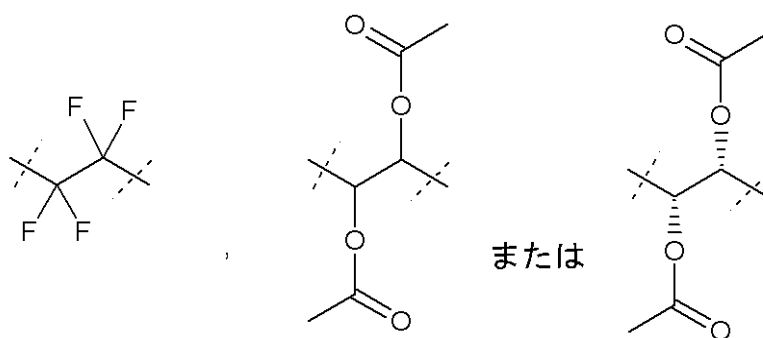
である、本明細書に記載された式 I'、I~IC および II~IIC の何れか 1 つの化合物またはその何れかのクラスおよびサブクラスの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

10

【0 0 2 8】

この態様のさらなる局面において、 A^1 が、下記：

【化 1 1】



20

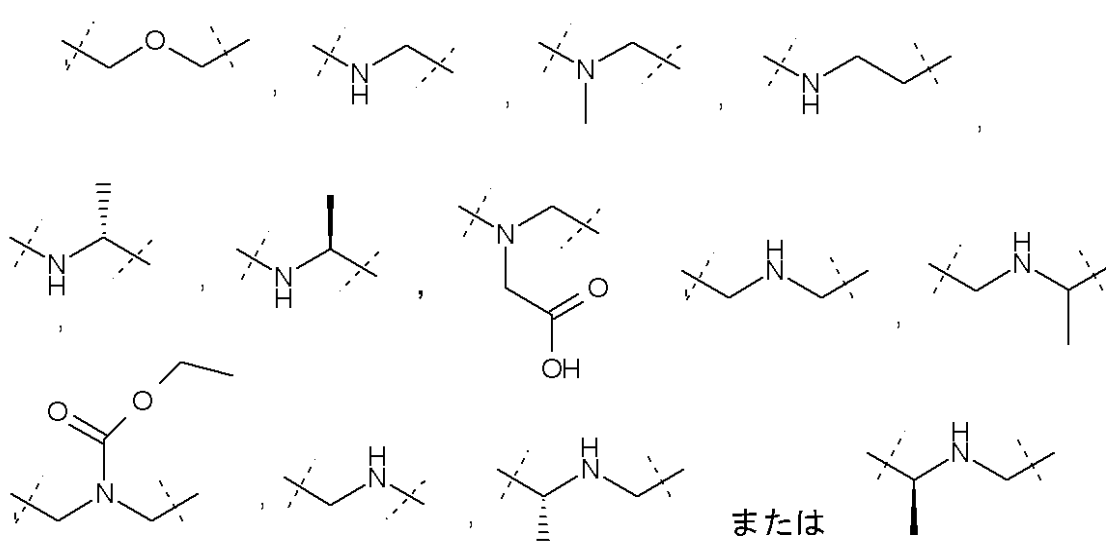
の 1 つである。

【0 0 2 9】

他の態様において、本発明は、 A^1 が直鎖の C_{1-4} アルキレンであり、ここで、1 個以上の炭素原子が、O、 NR^a から選択されるヘテロ原子と置き換えられており； A^1 が、所望によりハロおよび C_{1-7} アルキルからなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；ここで、 R^a が、それぞれの場合において、独立して、H、 C_{1-7} アルキルまたは $CH_2C(O)OH$ である、本明細書に記載された式 I'、I~IC および II~IIC の何れか 1 つの化合物またはその何れかのクラスおよびサブクラスの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。1 つのさらなる態様は、 A^1 が、

30

【化 1 2】



40

50

の1つである、式 I'、I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物を含む。

【0030】

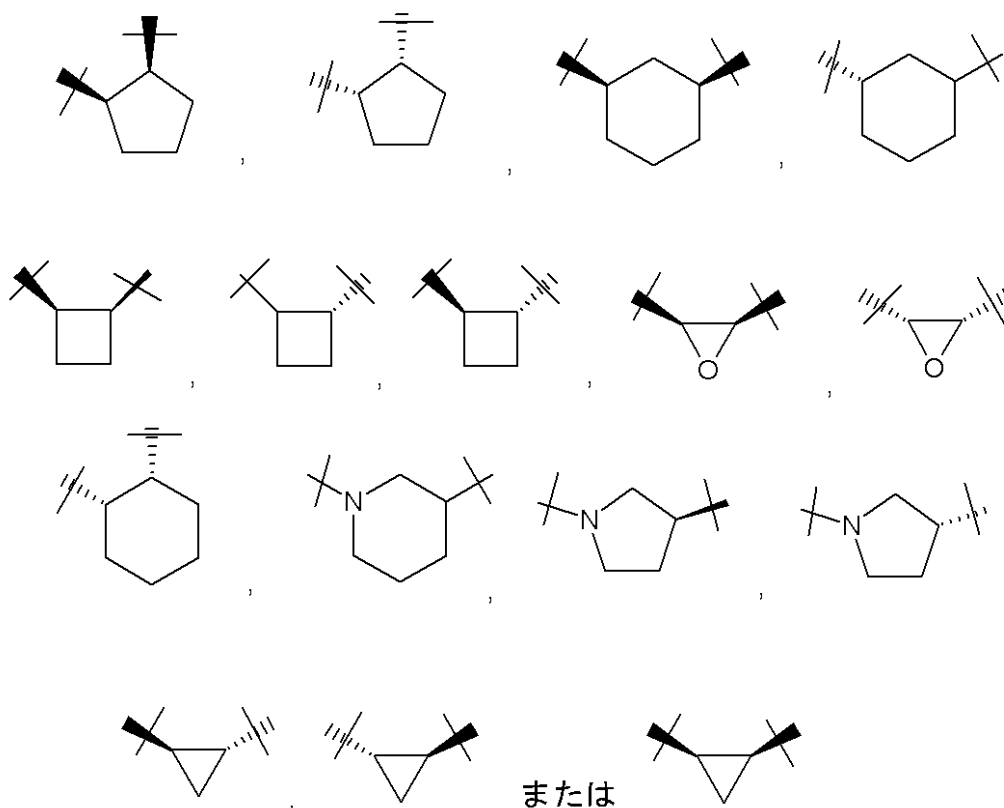
また、他の態様において、本発明は、 A^1 が $C_3 - 7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールは、所望により $C_1 - 7$ アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、ハロー- $C_1 - 7$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - 7$ アルコキシ、ハロ、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H および $OCH_2C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている、本明細書に記載された式 I'、I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物またはその何れかのクラスおよびサブクラスの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。この態様の 1 つの局面において、 A^1 が、所望により置換された $C_3 - 7$ シクロアルキルまたは所望により置換されたヘテロシクリルである、式 I'、I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0031】

1 つのさらなる態様は、 A^1 が、

【化 13】



20

30

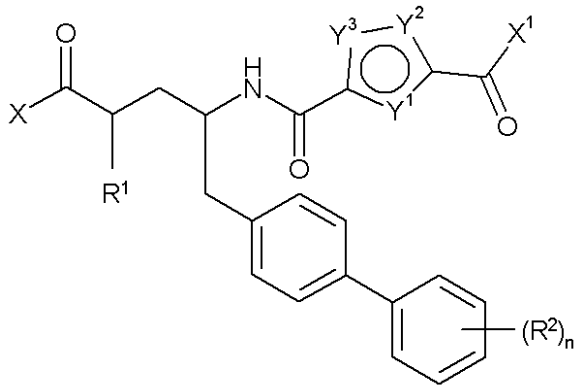
の 1 つである、式 I'、I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0032】

上記の態様の或る化合物は、 A^1 が 5 員のヘテロアリール環である、式 I'、I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。この態様は、式 III :

40

【化 1 4】



式III

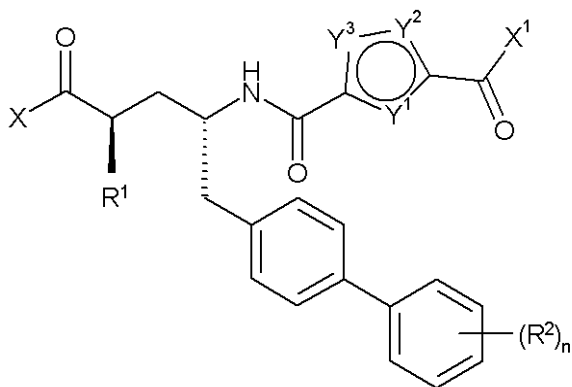
10

[式中、X、X¹、R¹、R²およびnは、上記の式IまたはI'の定義を有し；
Y¹、Y²およびY³は、独立して、N、NH、S、OまたはCHであり、それらが結合している環原子と一体となって、5員のヘテロアリアル環を形成する。]
の化合物またはその薬学的に許容される塩によって説明される。

【0033】

この態様の1つの局面において、本発明は、式IIIA：

【化 1 5】



式IIIA

20

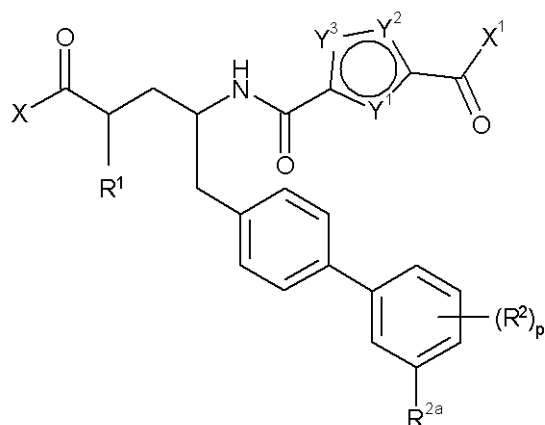
[式中、X、X¹、R¹、R²およびnは、上記の式IまたはI'の定義を有し；
Y¹、Y²およびY³は、独立して、N、NH、S、OまたはCHであり、それらが結合している環原子と一体となって、5員のヘテロアリアル環を形成する。]
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0034】

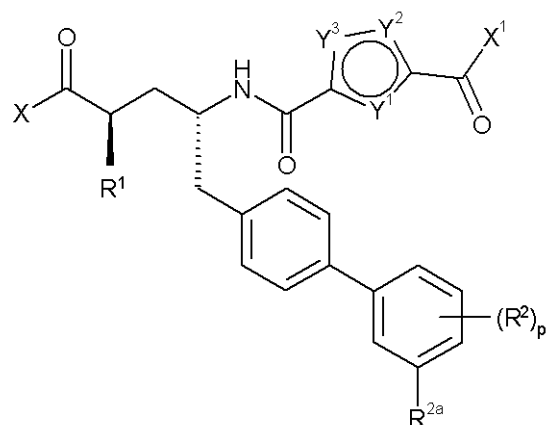
この態様の他の局面において、本発明は、式IIIBまたはIIIC：

30

【化 1 6】



式III B



式III C

[式中、X、X¹、R¹、R²は、上記の式 I の定義を有し；

Y¹、Y² および Y³ は、独立して、N、NH、S、O または CH であり、それらが結合している環原子と一体となって、5 員のヘテロアリアル環を形成し；

p は、0、1、2、3 または 4 であり；

R^{2a} はハロである。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

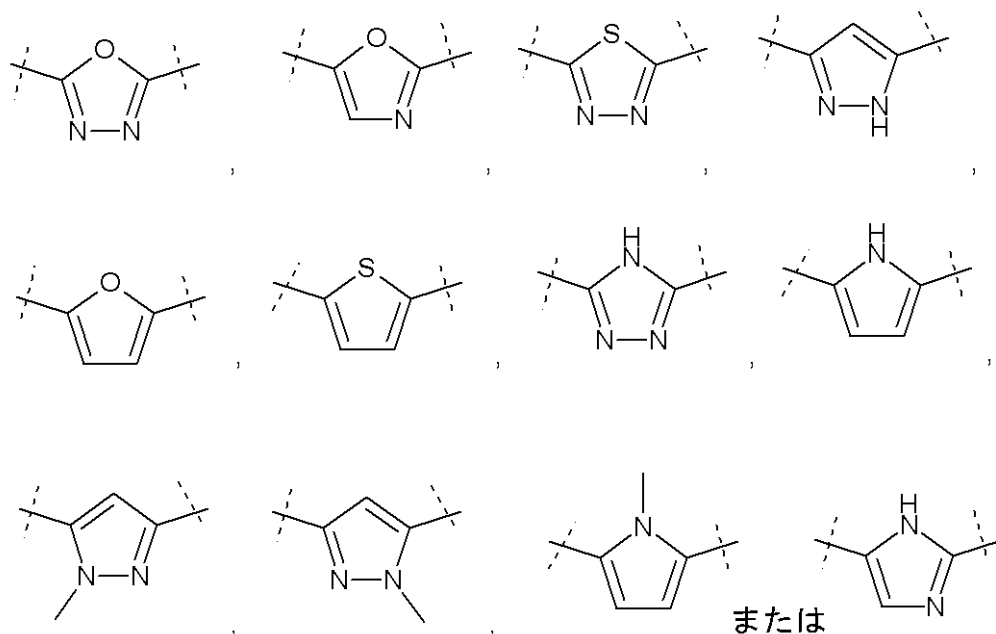
【0035】

さらなる態様において、本発明は、Y¹、Y² および Y³ が、それらが結合している環原子と一体となって、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールおよびトリアゾールから選択される 5 員のヘテロアリアル環を形成する、式 III~IIIC の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0036】

1 つのさらなる態様は、5 員のヘテロアリアルが、

【化 1 7】



の 1 つである、式 III の化合物を含む。

【0037】

10

20

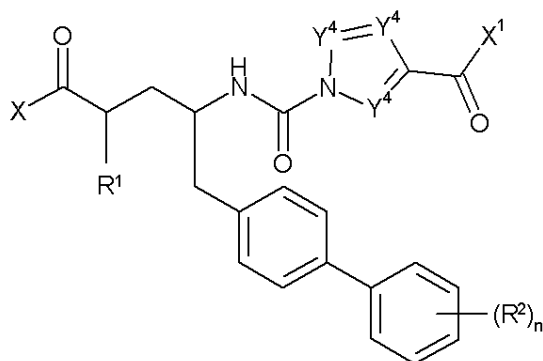
30

40

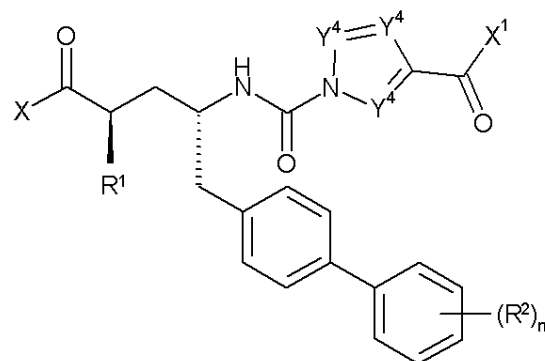
50

また、上記の態様の他の局面において、本発明は、 A^1 が 1 個の窒素原子で結合している 5 員のヘテロアリアルである、式 I'、I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。この態様は、式 IV または IVA :

【化 18】



式IV



式IVA

[式中、X、 X^1 、 R^1 、 R^2 および n は、上記の式 I または I' の定義を有し；

Y^4 は、それぞれ独立して、N、S、O または CH である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩によって説明される。

【0038】

さらなる態様において、本発明は、n が、1、2、3、4 または 5 であり； R^2 がメタ位でハロであり；他の所望の R^2 基が、独立して、 C_{1-7} アルキル、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ- C_{1-7} アルキル、 $NR^b R^c$ 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルである、式 IV または IVA の化合物に関する。

【0039】

また、上記の態様のさらに他の局面において、本発明は、 A^1 が、フェニルまたは 6 員のヘテロアリアルであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリアルが、所望により C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 $NR^b R^c$ 、 OCH_2CO_2H および $OCH_2C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている、本明細書に記載された式 I'、I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物またはその何れかのクラスおよびサブクラスの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。この態様の一つの局面は、 A^1 が、アミド $C(O)NH$ 部分に、そしてパラ位で $C(O)X^1$ 部分に連結している式 I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。この態様の他の局面は、 A^1 が、アミド $C(O)NH$ 部分に、そしてメタ位で $C(O)X^1$ 部分に連結している、式 I' ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0040】

この態様の化合物は、式 V :

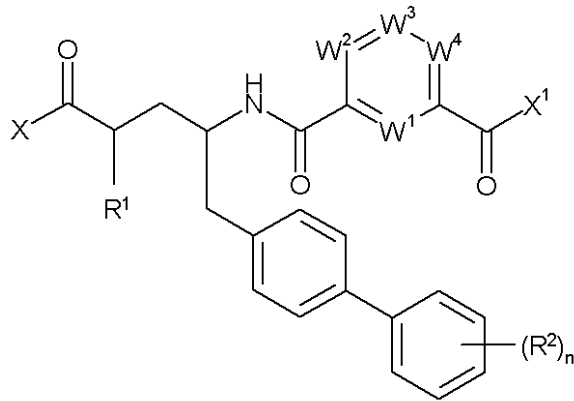
10

20

30

40

【化 1 9】



式 V

10

[式中、X、X¹、R¹、R²およびnは、上記の式 I または I' の定義を有し；
W¹、W²、W³およびW⁴は、独立して、NまたはCR^eであり、ここで、R^eはそれぞれ、H、C₁₋₇アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、ハロー-C₁₋₇アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₇アルコキシ、ハロ、NR^bR^c、OCH₂CO₂HおよびOCH₂C(O)NH₂から独立して選択される。]

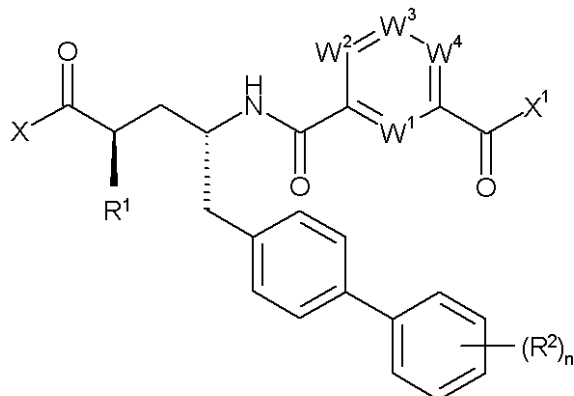
の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0041】

さらなる態様において、本発明は、式VA：

20

【化 2 0】



式VA

30

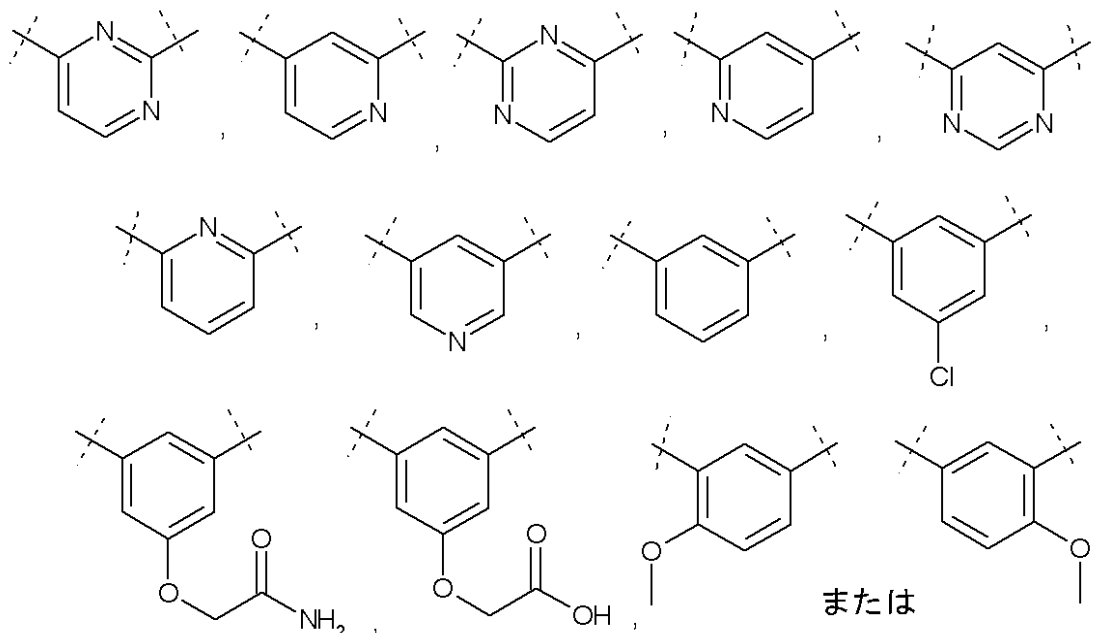
[式中、X、X¹、R¹、R²、W¹、W²、W³およびW⁴およびnは、上記の式 I、I'またはVの定義を有する。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0042】

この態様の一つの局面において、本発明は、A¹がフェニル、ピリジンまたはピリミジンである、式VまたはVAの化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。一つのさらなる態様は、A¹が、

【化 2 1】



の1つである、式VまたはVAの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0043】

20

上記の態様のさらなる局面において、本発明は、 n が、1、2、3、4または5であり； R^2 が、メタ位でハロであり、他の所望の R^2 基が、独立して、 C_{1-7} アルキル、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロー C_{1-7} アルキル、 NR^bR^c 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、式VまたはVAの化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0044】

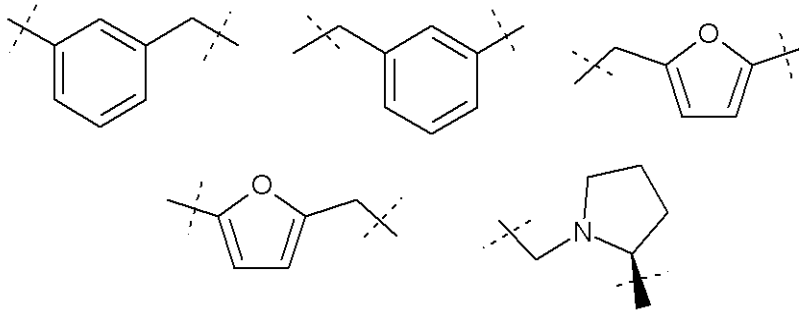
上記の態様の或る化合物は、 A^1 が、 $-C_{1-4}$ アルキレン $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン $-$ ヘテロアリールまたは $-C_{1-4}$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル、 $-C_{6-10}$ アリール $-C_{1-4}$ アルキレン、 $-$ ヘテロアリール $-C_{1-4}$ アルキレンまたは $-$ ヘテロシクリル $-C_{1-4}$ アルキレンである、式I'、I~ICおよびI 30
I~IICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。この態様の一つの局面において、 A^1 は、 $-C_{1-4}$ アルキレン $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン $-$ ヘテロアリールまたは $-C_{1-4}$ アルキレン $-$ ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキレン部分は $C(O)NH$ 基に結合し、該アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分は、 $C(O)X^1$ に結合している。この態様の他の局面において、 A^1 は、 $-CH_2-$ フェニルまたは $-$ フェニル $-CH_2-$ である。この態様の他の局面において、 A^1 は、 $-CH_2-$ ヘテロアリールまたは $-$ ヘテロアリール $-CH_2-$ である。さらなる態様において、 A^1 は、 $-CH_2-$ ヘテロシクリルまたは $-$ ヘテロシクリル $-CH_2-$ である。

【0045】

40

A^1 の代表例は、

【化 2 2】



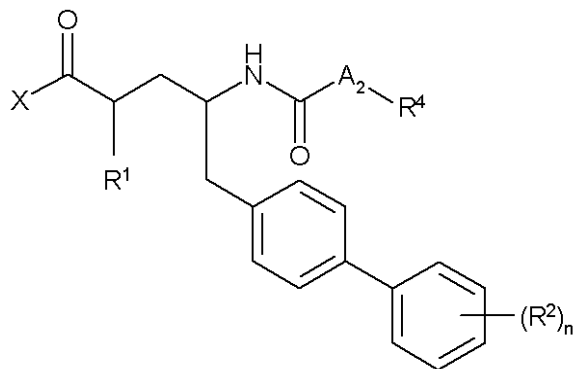
10

である。

【0046】

或る式 I または I ' の化合物は、式 VI :

【化 2 3】



式VI

20

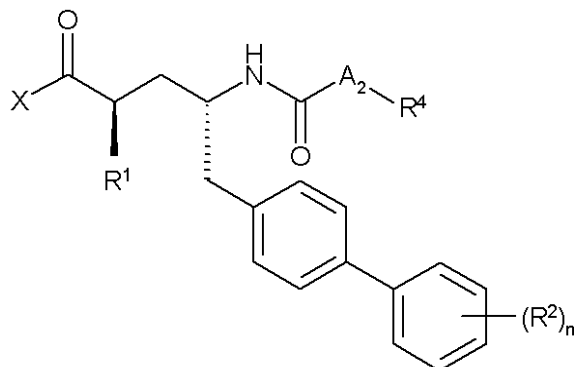
[式中、X、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 および n は、上記の式 I または I ' の定義を有する。
]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0047】

さらなる態様は、式 VIA :

【化 2 4】



式VIA

30

[式中、X、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 および n は、上記の式 I または I ' の定義を有する。
]

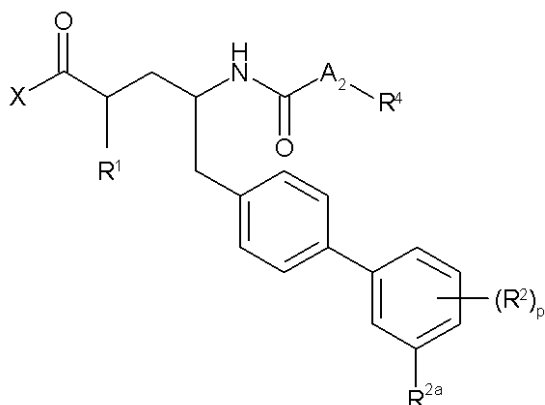
の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0048】

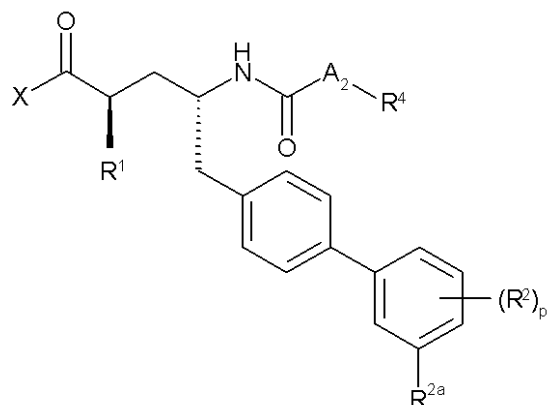
或る式 VI または VIA の化合物は、式 VIB および VIC :

40

【化 2 5】



式VIB



式VIC

[式中、X、A²、R¹、R²、R⁴は、上記の式IまたはI'の定義を有し；

pは、0、1、2、3または4であり；

R^{2a}は、ハロである。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0049】

この態様のさらなる局面は、A²が(CH₂)_pであり、pが0、1、2または3である、式VI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。この態様の一つの局面において、pは0であり、従ってA²は、結合である。この態様の他の局面において、A²は、CH₂またはCH₂-CH₂である。

【0050】

この態様の他の局面において、本発明は、R⁴が所望により置換されたC₆₋₁₀アリールである、式VI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。アリールの代表例は、ベンゾイミダゾロン、ベンゾイソチアゾロンまたはフェニルである。この態様の一つのさらなる局面において、R⁴はフェニルである。フェニル環の置換基は、例えば、ハロ(例えばF、Cl)、ヒドロキシ、ハローC₁₋₇アルキル(例えばCF₃)、C₁₋₇アルコキシまたはC₁₋₇アルキルを含む。

【0051】

この態様の他の局面において、本発明は、R⁴が所望により置換された二環式ヘテロアリールである、式VI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0052】

また、この態様の他の局面において、本発明は、R⁴が所望により置換された5員または6員のヘテロアリールである、式VI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。この態様の一つの局面において、R⁴は、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、オキソピラニル(例えばピランオン、所望により置換されたピラン-4-オン、ピラン-2-オン、例えば3-ヒドロキシーピラン-4-オン、3-ヒドロキシーピラン-2-オン)、および、オキソピリジニル(例えばピリジノン、所望により置換されたピリジン-4-オンまたはピリジン-2-オン、例えば3-ヒドロキシー1-メチルピリジン-4-オンまたは1-ベンジルピリジン-2-オン)；またはピリミジノン(すなわちオキソピリミジニル)からなる群から選択される、6員環ヘテロアリールである。この態様の他の局面において、R⁴は、オキサゾール、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール(例えば1-オキサー3,4-ジアゾール、1-オキサー2,4-ジアゾール)、オキサジアゾロン(例えばオキサジアゾール-2-オン)、チアゾール、イソチアゾール、チオフエン、イミダゾールおよびチアジアゾールからなる群から選択される5員環ヘテロアリールである。R⁴の他

10

20

30

40

50

の代表例は、オキサゾロン、チアゾロン、オキサジアズロン、トリアズロン、オキサゾロン、イミダズロン、ピラズロンである。さらなる態様において、 C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールの所望の置換基は、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ハロ- C_{1-7} アルキルまたはベンジルから選択される。

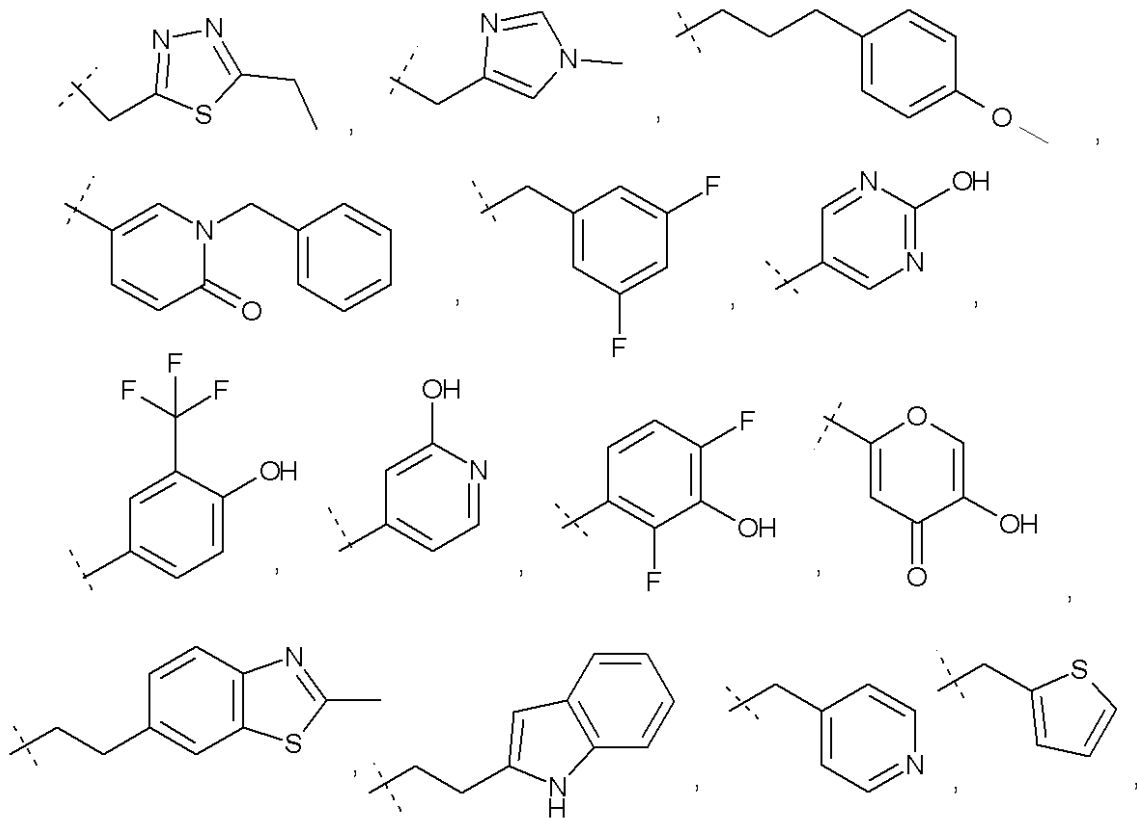
【0053】

また、上記の態様の他の局面において、本発明は、 R^4 が二環式ヘテロアリールである、式VI~VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。さらなる態様は、 R^4 が、インドリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリルである、式VIの化合物を含む。

【0054】

R^4 の代表例は、

【化26】

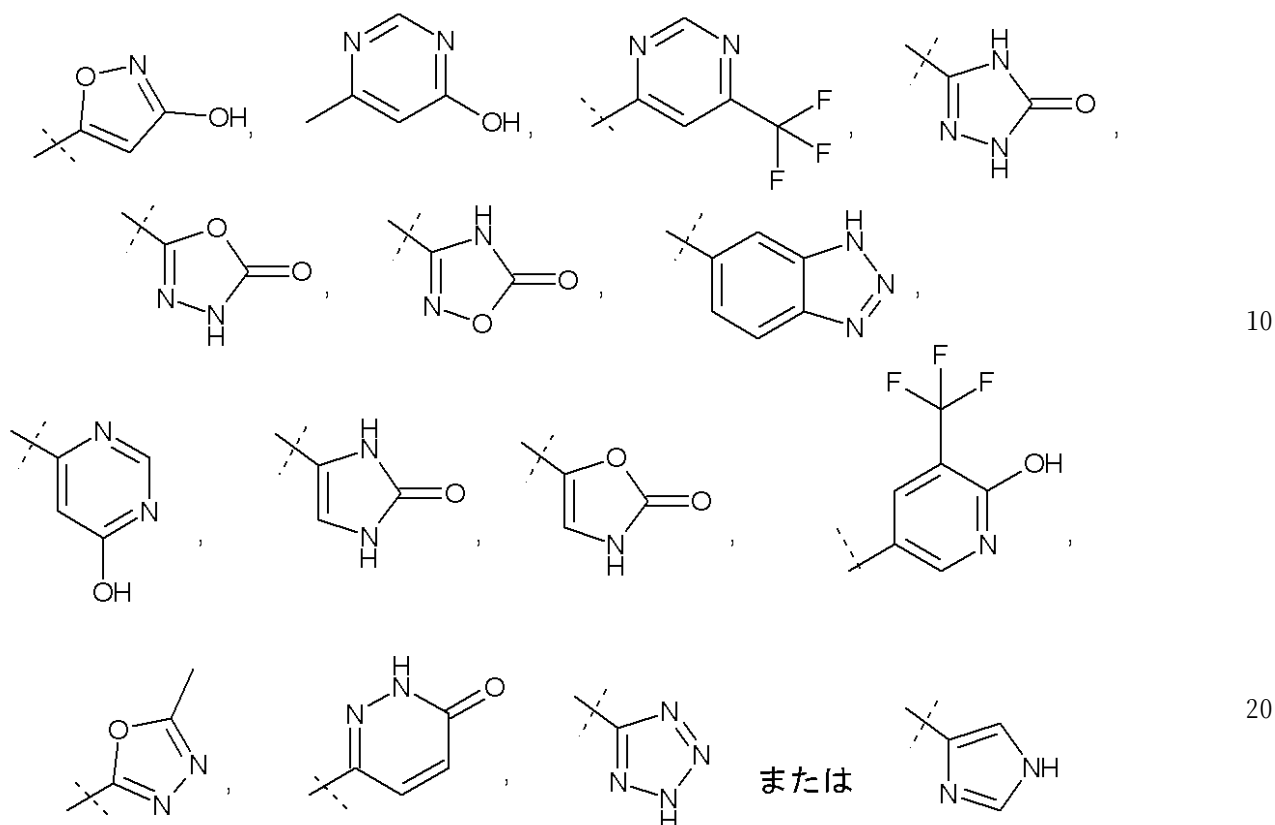


10

20

30

【化 27】



である。

【0055】

一つの態様において、本発明は、 R^1 がメチルである、式 I'、I ~ IC、II ~ IIC、III ~ IIIC、IV、IVA、V、VA および VI ~ VIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0056】

他の態様において、本発明は、 R^2 がそれぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロアルキルであり、 n が、0、1 または 2 である、式 I'、I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV、IVA、V、VA および VI ~ VIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。式 I'、I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV、IVA、V、VA および VI ~ VIC の何れか 1 つの化合物または薬学的に許容される塩のさらなる態様において、 n は、1、2、3、4 または 5 であり、 R^2 は、メタ位でハロであり、他の所望の R^2 基は、独立してハロ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロアルキルである。また、さらなる態様において、本発明は、 n が 1 または 2 であり、 R^2 がメタクロロであり、他の所望の R^2 基がハロ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロアルキルである、式 I'、I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV、IVA、V、VA および VI ~ VIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0057】

また、他の態様において、本発明は、X および X^1 が、独立して、OH または $-O-C_{1-7}$ アルキル (例えば O-エチルまたは O-メチル) である、式 I'、I ~ IC、II ~ IIC、III ~ IIIC、IV、IVA、V、VA および VI ~ VIC の何れか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。この態様の一つの特定の局面において、X および X^1 は OH である。この態様の他の局面において、X および X^1 は、独立して、 $-O-C_{1-7}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH-C_{1-6}$ アルキルまたは $C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ で置換されている。X または X^1 の代表例は、 $-O-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2-CH_2$ モルホリン、 $-O-CH_2$ ジオキソロンまたは $-O$ ベンジルである。

また、この態様の他の局面において、XおよびX¹は、 $-O-C_{6-10}$ アリアルである。 $-O-C_{6-10}$ アリアルの代表例は、 $-O-(2,3\text{-ジヒドロ-1H-インデン})$ である。

【0058】

他の態様において、X、X¹、A¹、A²、R²、R¹およびR⁴基は、下記の実施例の章でX、X¹、A¹、A²、R²、R¹およびR⁴基によって定義されたものである。

【0059】

他の態様において、本発明の個々の化合物は、下記の実施例の章で挙げられた化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0060】

本明細書を説明する目的で、特記しない限り、そして適切であればいつでも、下記の定義を適用する。単数で用いられた用語はまた、複数の場合を含み、逆もまた然りである。

【0061】

本明細書で用いられるとき、用語“アルキル”は、1～20個の炭素原子を含む完全に飽和の分枝または非分枝(または直鎖または直線状)の炭化水素部分を言う。好ましくは、アルキルは、1～7個の炭素原子を含み、より好ましくは1～4個の炭素原子を含む。アルキルの代表例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチルを含む。用語“C₁₋₇アルキル”は、1～7個の炭素原子を有する炭化水素を言う。用語“アルキレン”は二価のアルキル基を言い、ここで、アルキルは前に定義した通りである。

【0062】

用語“アルケニル”は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する、分枝または非分枝の炭化水素を言う。用語“C₂₋₇アルケニル”は、2～7個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する炭化水素を言う。アルケニルの代表例は、ビニル、プロパー1-エニル、アリル、ブテニル、イソプロペニルまたはイソブテニルである。用語“アルケニレン”は二価のアルケニル基を言い、ここで、アルケニルは、先に定義した通りである。

【0063】

本明細書で用いられるとき、用語“ハロアルキル”は、1個以上の本明細書で定義されたハロ基によって置換されている、本明細書で定義されたアルキルを言う。好ましくは、ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル、または、パーハロアルキルを含むポリハロアルキルであってもよい。モノハロアルキルは、アルキル基内に1個のヨード、ブromo、クロロまたはフルオロを有し得る。ジハロアルキルおよびポリハロアルキルは、アルキル内に2個以上の同一のハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有し得る。好ましくは、ポリハロアルキルは、12個までの、または10個または8個または6個または4個または3個または2個のハロ基を含む。ハロアルキルの代表例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルである。パーハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子で置き換えられているアルキルを言う。用語“ハロ-C₁₋₇アルキル”は、1～7個の炭素原子を有し、1個以上のハロ基によって置換されている炭化水素を言う。

【0064】

本明細書で用いられるとき、用語“アルコキシ”は、アルキル-O-を言い、ここで、アルキルは本明細書で上で定義されている。アルコキシの代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを含むが、これらに限定されない。好ましくは、アルコキシ基は、約1～7個の、より好ましくは約1～4個

10

20

30

40

50

の炭素有する。

【0065】

本明細書で用いられるとき、用語“シクロアルキル”は、飽和または不飽和であるが芳香族性ではない、単環式、二環式または三環式の、3～12個の炭素原子、好ましくは3～8個または3～7個の炭素原子の炭化水素基を言う。二環式および三環式のシクロアルキル系において、全ての環が芳香族性ではない。単環式炭化水素基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルを含む。二環式の炭化水素基の例は、ボルニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、ビシクロ[2.2.2]オクチルを含む。三環式炭化水素基の例はアダマンチルを含む。用語“ C_{3-7} シクロアルキル”は、3～7個の炭素原子を有する環状炭化水素基を言う。

10

【0066】

用語“アリール”は、環部分に6～10個の炭素原子を有する単環式または二環式の芳香族性炭化水素基を言う。用語“アリール”はまた、芳香環がシクロアルキル環に縮合している基を言い、ここで、結合点は、芳香環上または縮合シクロアルキル環上にある。アリールの代表例は、フェニル、ナフチル、ヘキサヒドロインジル(hexahydroindyl)、インダニルまたはテトラヒドロナフチルである。用語“ C_{6-10} アリール”は、環部分に6～10個の炭素原子を有する芳香族性炭化水素基を言う。

【0067】

用語“ヘテロアリール”は、炭素原子、および、それぞれがO、NまたはS（ここで、SおよびNは、種々の酸化状態に酸化されていてもよい。）から独立して選択される1～5個のヘテロ原子から選択される5～10個の環員を含む単環式または二環式ヘテロアリールを含む。二環式ヘテロアリール系において、系は、完全に芳香族性である(すなわち、全ての環が芳香族性である)。

20

【0068】

典型的な単環式ヘテロアリール基は、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサ-2,3-ジアゾリル、オキサ-2,4-ジアゾリル、オキサ-2,5-ジアゾリル、オキサ-3,4-ジアゾリル、チア-2,3-ジアゾリル、チア-2,4-ジアゾリル、チア-2,5-ジアゾリル、チア-3,4-ジアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、3-, 4-または5-イソオキサゾリル、3-または5-1,2,4-トリアゾリル、4-または5-1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、3-または4-ピリダジニル、3-, 4-または5-ピラジニル、2-ピラジニル、2-, 4-または5-ピリミジニルを含む。

30

【0069】

用語“ヘテロアリール”はまた、ヘテロ芳香環が1個以上のアリール環、脂環式環またはヘテロシクリル環に縮合しており、ヘテロ芳香環上または縮合アリール環上に結合点がある基を言う。二環式ヘテロアリールの代表例は、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエノ[2,3-b]フラニル、フロ[3,2-b]-ピラニル、5H-ピリド[2,3-d]-o-オキサジニル、1H-ピラゾロ[4,3-d]-オキサゾリル、4H-イミダゾ[4,5-d]チアゾリル、ピラジノ[2,3-d]ピリダジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジニル、7-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサピニル(benzoxapinylyl)、ベンゾオキサジニル、1H-ピロロ[1,2-b][2]ベンゾアザピニル(benzazapinylyl)、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル、ピロロ[3,2-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-d]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、ピラゾ

40

50

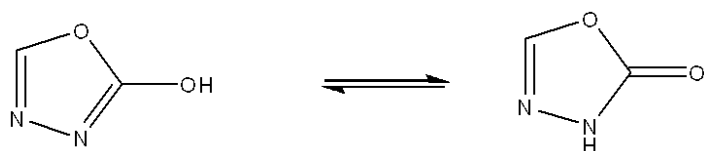
ロ[3,4-d]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-c]ピリミジニル、ピリド[3,2-d]ピリミジニル、ピリド[4,3-d]ピリミジニル、ピリド[3,4-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリド[3,4-b]ピラジニル、ピリミド[5,4-d]ピリミジニル、ピラジノ[2,3-b]ピラジニル、または、ピリミド[4,5-d]ピリミジニルである。

【0070】

ヘテロアリアル部分がヒドロキシで置換されているとき、本発明はまた、そのオキソ互変異性体に関する。例えば、ヒドロキシで置換されたオキサジアゾールはまた、オキソオキサジアゾールまたはオキサジアゾロンとしても知られるものを含む。互変異性化は、

10

【化28】



【0071】

本明細書で用いられるとき、用語“ヘテロシクリル”は、所望により置換された、飽和のまたは不飽和であって芳香族性ではない(部分的に不飽和の)環または環系を言い、例えば、3員、4員、5員、6員、または7員の単環式の、7員、8員、9員、10員、11員または12員の二環式の、あるいは、10員、11員、12員、13員、14員または15員の三環式の環系であって、O、SおよびN(ここで、NおよびSはまた、所望により種々の酸化状態に酸化されていてもよい。)から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む。二環式および三環式のヘテロシクリル環系において、芳香族性ではない環系は、完全ではないが部分的に不飽和の環系として定義される。従って、二環式および三環式ヘテロシクリル環系は、縮合環の1個の環が芳香族性であるが他の環(複数であってもよい)が芳香族性ではないヘテロシクリル環系を含む。一つの態様において、ヘテロシクリル部分は、5~7個の環原子を含み、所望によりさらにO、SまたはNから選択される1個のヘテロ原子を含む飽和の単環式環を表す。ヘテロ環基は、1個のヘテロ原子または1個の炭素原子で結合し得る。ヘテロシクリルは、縮合環または架橋環ならびにスピロ環を含み得る。ヘテロシクリルの例は、ジヒドロフラニル、ジオキサニル、ジチアニル、ピペラジニル、ピロリジン、ジヒドロピラニル、オキサチオラニル、ジチオラニル、オキサチアニル(oxathianyl)、チオモルホリノ、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、オキセパニル(oxepanyl)、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、アゼピニル、オキサピニル(oxapinyl)、オキサアゼパニル、オキサチアニル、チエパニル(thiepanyl)、アゼパニル、ジオキセパニル(dioxepanyl)およびジアゼパニル(diazepanyl)を含む。

20

30

【0072】

用語“ヒドロシアルキル”は、1個以上のヒドロキシで置換された上記のアルキル基を言う。

40

用語“ヒドロキシ”は、-OHを有する基を含む。

用語“ハロゲン”は、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を含む。用語“パーハロゲン化”は、一般的に、全ての水素がハロゲン原子に置き換えられている部分を言う。

【0073】

用語“ヘテロ原子”は、炭素または水素以外の何れかの元素の原子を含む。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄およびリンである。他の態様において、ヘテロ原子は、窒素、酸素または硫黄である。

【0074】

本発明の化合物の幾つかの構造は、不斉炭素原子を含むことに留意する。従って、この

50

ような不斉から生じる異性体(例えば全てのエナンチオマーおよびジアステレオマー)は、特記しない限り、本発明の範囲に含まれると理解されるべきである。このような異性体は、古典的な分離方法によって、および立体化学的に制御された合成によって、実質的に純粋な形態で得られる。さらに、本明細書で論じられた構造および他の化合物および部分はまた、その全ての互変異性体を含む。

【0075】

本明細書で用いられるとき、用語“異性体”は、同じ分子式を有するが原子の配列および配置が異なる、異なる化合物を言う。また、本明細書で用いられるとき、用語“光学異性体”または“立体異性体”は、示された本発明の化合物について存在し得る種々の立体異性体配置の何れかを言い、幾何異性体を含む。置換基は、炭素原子のキラル中心で結合し得ると理解される。従って、本発明は、本化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。“エナンチオマー”は、互いに重ね合わせられない鏡像である1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1混合物が、“ラセミ”混合物である。この用語は、適切なときにラセミ混合物を示すために用いられる。“ジアステレオアイソマー”は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴールド・プレログR-S法に従って特記される。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSの何れかによって特記され得る。絶対配置が不明である分割された化合物は、それらがナトリウムD線の波長の平面偏光を回転させる方向(右旋性または左旋性)に依存して、(+)または(-)で示され得る。或る本明細書に記載された化合物は、1個以上の不斉中心を含み、その結果、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび絶対立体化学の用語で(R)-または(S)-として定義され得る他の立体異性体の形態を生じ得る。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間混合物を含む全てのこのような可能性のある異性体を含むことを意味している。光学的に活性な(R)-および(S)-異性体は、キラル合成またはキラル反応剤を用いて製造され得るか、あるいは、慣用の方法を用いて分割され得る。本化合物が二重結合を含むならば、置換基はE配置であってもZ配置であってもよい。本化合物が二置換シクロアルキルを含むならば、シクロアルキル置換基は、cis-またはtrans-配置を有する。全ての互変異体の形態も含まれることが意図されている。

【0076】

本発明の化合物の全ての不斉原子(例えば炭素など)は、ラセミで存在しても、例えば(R)-、(S)-または(R,S)-配置のエナンチオマーについて富化していてもよい。或る態様において、各不斉原子は、(R)-または(S)-配置について少なくとも50%のエナンチオマー過剰率、少なくとも60%のエナンチオマー過剰率、少なくとも70%のエナンチオマー過剰率、少なくとも80%のエナンチオマー過剰率、少なくとも90%のエナンチオマー過剰率、少なくとも95%のエナンチオマー過剰率、または少なくとも99%のエナンチオマー過剰率を有する。不飽和結合を有する原子の置換基は、可能であれば、cis-(Z)-型またはtrans-(E)-型で存在し得る。

【0077】

従って、本明細書で用いられるとき、本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体またはそれらの混合物の何れか1つの形態で、例えば実質的に純粋な幾何(cisまたはtrans)異性体、ジアステレオマー、光学異性体(対掌体)、ラセミ体またはそれらの混合物として存在し得る。

【0078】

得られた異性体混合物は何れも、成分の物理化学的な相違に基づいて、例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

【0079】

最終生成物または中間体の得られたラセミ体は何れも、既知の方法によって、例えば、光学活性な酸または塩基と共に得られたジアステレオマー塩を分離し、そして光学活性な酸性または塩基性化合物を遊離することによって、光学的対掌体に分離され得る。特に、

塩基性部分を用いて、例えば、光学活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ- O , O' - p -トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸と形成される塩の分別結晶によって、本発明の化合物をその光学的对掌体に分離し得る。また、ラセミ生成物は、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を用いた高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分離され得る。

【0080】

本明細書で用いられるとき、用語“薬学的に許容される塩”は、本発明の化合物の生物学的有効性および性質を保持しており、かつ、生物学的またはその他の意味で望ましくないことがない塩を言う。多くの場合において、本発明の化合物は、アミノおよび／またはカルボキシル基またはこれらと同様の基の存在によって、酸および／または塩基の塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸や有機酸と共に形成され、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩(napsylate)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、サッカラート、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩であり得る。塩を誘導し得る無機酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。塩を誘導し得る有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基や有機塩基と共に形成され得る。塩を誘導し得る無機塩基は、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどを含む；特にアンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が好ましい。塩を誘導し得る有機塩基は、例えば第1級、第2級および第3級アミン、天然由来の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基イオン交換樹脂などを含み、特に、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミンおよびエタノールアミンを含む。本発明の薬学的に許容される塩は、親化合物の塩基部分または酸部分から、慣用の化学的な方法によって合成され得る。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形を化学量論的な量の適切な塩基(例えばNa、Ca、MgまたはKの水酸化物塩、炭酸塩、重炭酸塩など)と反応させることによって、または、これらの化合物の遊離塩基形を化学量論的な量の適切な酸と反応させることによって製造され得る。このような反応は、典型的に、水中または有機溶媒中または2種の混合物中で行われる。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が、実用的な場合に好ましい。さらなる適当な塩のリストは、例えば“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)において見出され得る。

【0081】

また、本明細書に記載された式は何れも、本化合物の標識されていない形態および同位体標識された形態を表すことが意図されている。例えば、本明細書の何れかの式において“H”によって表される水素は何れも、水素の全ての同位体の形態(例えば ^1H 、 ^2H またはD、 ^3H)を表すことが意図されており；本明細書の何れかの式において“C”によって表される炭素は何れも、炭素の全ての同位体の形態(例えば ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C)を表すことが意図されており；“N”によって表される窒素は何れも、窒素の全ての同位体の形態(例えば ^{14}N 、 ^{15}N)を表すことが意図されている。本発明に含まれる同位体

の他の例は、酸素、硫黄、リン、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体、例えば ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I を含む。本発明は、種々の同位体標識された本明細書で定義された化合物、例えば放射性同位体、例えば ^3H 、 ^{13}C および ^{14}C が存在するものを含む。一つの態様において、本明細書の式中の原子は、天然に豊富に在るものである。他の態様において、1個以上の水素原子が ^2H で富化されていてもよく；または／かつ1個以上の炭素原子が ^{11}C 、 ^{13}C または ^{14}C で富化されていてもよく；または／かつ1個以上の窒素が ^{14}N で富化されていてもよい。このような同位体標識された化合物は、薬物または基質組織分布アッセイを含む代謝試験(^{14}C にて)、反応速度試験(例えば ^2H または ^3H にて)、検定または造影法、例えば陽電子放出断層撮影法(PET)または単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)、または、患者の放射10
活性な処置において有用である。特に、 ^{18}F または標識された化合物が、特にPETまたはSPECT試験に特に望ましい。同位体標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグは、一般的に、同位体標識されない反応剤の代わりに容易に利用可能な同位体標識された反応剤を用いて、下記のスキームまたは実施例および製造方法で開示された手順を行うことによって製造され得る。

【0082】

さらに、より重い同位体、特に重水素(すなわち ^2H またはD)での富化は、代謝安定性の増加、例えば、in vivoでの半減期増加、または必要投与量の減少、または治療指数の改善に起因する特定の治療的利点を提供し得る。この内容において、重水素は、式I'、I~VICの何れか1つの化合物の置換基とみなされると理解される。このようなより重い20
同位体、特に重水素の濃度は、同位体富化因子によって定義され得る。用語“同位体富化因子”は、本明細書で用いられるとき、特記された同位体の存在量と天然存在量の間の比率を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素を示すならば、このような化合物は、示された重水素原子のそれぞれについて、少なくとも3500(示された重水素原子それぞれで52.5%重水素組み込み)、少なくとも4000(60%重水素組み込み)、少なくとも4500(67.5%重水素組み込み)、少なくとも5000(75%重水素組み込み)、少なくとも5500(82.5%重水素組み込み)、少なくとも6000(90%重水素組み込み)、少なくとも6333.3(95%重水素組み込み)、少なくとも6466.7(97%重水素組み込み)、少なくとも6600(99%重水素組み込み)、または、少なくとも6633.3(99.5%重水素組み込み)の同位体富化因子を有する。30

【0083】

同位体富化された式I'、I~VICの何れか1つの化合物は、一般的に、当業者に既知の慣用の方法によって、または、先に用いられた同位体富化されていない反応剤の代わりに、適切な同位体富化された反応剤を用いて、実施例および製造例に記載された方法と類似の方法によって製造され得る。

【0084】

本発明によると、薬学的に許容される溶媒は、結晶化の溶媒が同位体置換されているものを含んでもよく、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOである。

【0085】

水素結合のドナーおよび／またはアクセプターとして作用可能な基を含む本発明の化合物、すなわち式I'およびI~VICの何れか1つの化合物は、適当な共結晶形成剤(co-crystal former)と共結晶を形成することができる。これらの共結晶は、式I'およびI~VICの何れか1つの化合物から、既知の共結晶形成法によって製造され得る。このような方法は、粉碎、加熱、共昇華、共融、または、結晶化条件下で共結晶形成剤と共に式I'およびI~VICの何れか1つの化合物を溶液に含めて、形成した共結晶を単離することを含む。適当な共結晶形成剤は、国際公開第2004/078163号に記載されたものを含む。従って、本発明は、さらに、式I'およびI~VICの何れか1つの化合物を含む共結晶を提供する。40

【0086】

本明細書で用いられるとき、用語“薬学的に許容される担体”は、当業者に知られている、何れかのおよび全ての溶媒、分散液媒体、被覆剤、界面活性剤、抗酸化剤、保存料(50

例えば抗生物質、抗真菌剤)、等張剤(isotonic agent)、吸収遅延剤、塩類、保存料、薬物、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味料、風味剤および色素ならびにそれらの組み合わせを含む(例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照のこと)。何れの慣用の担体も、有効成分と相溶性である限り、治療用組成物または医薬組成物におけるその使用が意図される。

【0087】

用語“治療有効量”の本発明の化合物は、対象の生物学的または医学的応答を生じさせる、例えば酵素またはタンパク質の活性を減少させるまたは阻害する、症状を寛解させる、状態を緩和する、疾患の進行を遅らせる、または疾患を予防するなどの量の本発明の化合物を言う。一つの非限定的な態様において、用語“治療有効量”は、対象に投与されたとき、(i)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11の阻害によって寛解する、または(ii)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する、または(iii)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11の異常な活性によって特徴付けられる状態、障害または疾患またはその症状を、少なくとも一部、緩和する、阻害する、予防するおよび／または寛解させる；または(2)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性を減少させるまたは阻害する；または(3)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11の発現を減少させるまたは阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を言う。他の非限定的な態様において、用語“治療有効量”は、細胞、組織、非細胞生物学的物質、または培地に投与したとき、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性を少なくとも一部減少させるまたは阻害する；または中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11の発現を少なくとも一部減少させるまたは阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を言う。

【0088】

本明細書で用いられるとき、用語“対象”は動物を言う。好ましくは動物は哺乳動物である。また、対象は、例えば霊長類(例えばヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類などを言う。好ましい態様において、対象はヒトである。

【0089】

本明細書で用いられるとき、用語“阻害”または“阻害する”は、示された状態、症状、障害または疾患の軽減または抑制、あるいは、生物学的活性または過程の基本的な活性の著しい減少を言う。

【0090】

本明細書で用いられるとき、何らかの疾患または障害についての用語“処置する”または“処置”は、一つの態様において、その疾患または障害を寛解させる(すなわち疾患またはその少なくとも1つの臨床学的症状の発症を遅らせる、阻止するまたは軽減する)ことを言う。他の態様において、“処置する”または“処置”は、患者に認識されないものを含む身体的パラメーターの少なくとも一つを緩和するまたは寛解させることを言う。また、他の態様において、“処置する”または“処置”は、身体的に(例えば認識される症状の安定化)または生理学的に(例えば身体的パラメーターの安定化)、またはその双方で、疾患または障害を調節することを言う。また、他の態様において、“処置する”または“処置”は、疾患または障害の発症または進行の予防または遅延を言う。

【0091】

本明細書で用いられるとき、本発明の内容(特に特許請求の範囲の内容)で用いられる用語“a”、“an”、“the”および同様の用語は、特記しない限り、または、内容に明らかに矛盾しない限り、単数と複数の双方を含むと解釈されるべきである。

【0092】

用語“高血圧症”は、身体を循環するとき血管内の血液の圧力が正常値より高い状態を言う。長期間にわたり、収縮期血圧が150mmHgを越えるかまたは拡張期血圧が90mmHgを越えるとき、身体に損傷が生じる。例えば、高い収縮期血圧は如何なる場所でも血管を破裂させ、それが脳内で起こる場合は、卒中を起こす。高血圧症はまた、血管の肥厚化および狭小化を引き起こし、最終的にはアテローム動脈硬化症を引き起こし得る。

【0093】

用語“2型糖尿病”は、高血圧症に関連する2型糖尿病を含み、膵臓β細胞機能障害により膵臓が十分量のインスリンを分泌しない、および／または産生されたインスリンに対する非感受性がある(インスリン抵抗性)疾患を言う。典型的には、空腹時血漿ブドウ糖が126mg/dL未満であり、一方、糖尿病前症は、例えば空腹時血糖障害(110～125mg/dL)および耐糖能障害(空腹時ブドウ糖レベルが126mg/dL未満、および食後ブドウ糖レベルが140mg/dLおよび199mg/dLの間)の状態の1つによって特徴付けられる状態である。2型糖尿病は、高血圧症に関連していてもしていなくてもよい。真性糖尿病は、アフリカ系アメリカ人、ラテン系／ヒスパニック系アメリカ人、ネイティブアメリカン、アジア系アメリカ人および太平洋の島民などで、高頻度で起こる。インスリン抵抗性のマーカーは、HbA1C、HOMA IR、コラーゲン断片測定、尿中のTGF-β、PAI-1およびプロレニンを含む。

10

【0094】

本明細書に記載された全ての方法は、特記しない限り、または内容に明らかに矛盾しない限り、何れの適当な順序でも行われ得る。何れかの、および全ての例または例示的表現(“例えば”など)の使用は、単に本発明をより明らかにすることを意図しており、他に主張しない限り、本発明の範囲を限定しない。

【0095】

本発明の化合物は、遊離形で、その塩として、またはそのプロドラッグ誘導体として得られる。

20

【0096】

塩基性基と酸性基の双方が同一の分子中に存在するとき、本発明の化合物はまた、内部塩、例えば双性イオン性分子を形成し得る。

【0097】

本発明はまた、in vivoで本発明の化合物に変換する本発明の化合物のプロドラッグを提供する。プロドラッグは、対象へのプロドラッグの投与後、in vivoでの生理作用、例えば加水分解、代謝などによって化学的に修飾されて本発明の化合物となる、活性なまたは不活性な化合物である。プロドラッグの合成および使用に関連する適合性および方法は、当業者に周知である。プロドラッグは、2つの非排他的なカテゴリー、すなわち生物学的前駆体プロドラッグおよび担体プロドラッグに概念的に分類され得る。The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)を参照のこと。一般に、生物学的前駆体プロドラッグは、不活性であるか、または対応する活性な薬物と比較して低い活性を有する化合物であり、1個以上の保護基を含み、代謝または加溶媒分解によって活性な形態に変換される化合物である。活性な薬物および全ての放出される代謝生成物が双方とも許容され得る低い毒性を有するべきである。

30

【0098】

担体プロドラッグは、例えば作用部位への取り込みおよび／または局在化送達を改善する輸送部分を含む薬物化合物である。望ましくは、このような担体プロドラッグにおいて、薬物部分と輸送部分の間の結合が共有結合であり、該プロドラッグが不活性であるか、または薬物化合物より活性が低く、そして放出される輸送部分の何れもが許容可能に非毒性である。輸送部分が取り込みを増やすよう意図されたプロドラッグにおいては、典型的に、輸送部分の放出は速いべきである。他の場合においては、遅延放出を提供する部分、例えば、ある種のポリマーまたは他の部分、例えばシクロデキストリン類を利用することが望ましい。担体プロドラッグは、例えば、下記の特性の一つ以上を改善するために使用され得る：親油性の増大、薬理学的作用の持続時間延長、部位特異性の増加、毒性および有害反応の減少、および／または薬物製剤における改善(例えば安定性、水溶性、望ましくない感覚受容性または物理化学的特性の抑制)。例えば、親油性は、(a)親油性カルボン酸(例えば少なくとも1個の親油性部分を有するカルボン酸)によるヒドロキシ基のエステル化、または(b)親油性アルコール類(例えば少なくとも1個の親油性部分を有するアルコール類、例えば脂肪族アルコール類)によるカルボン酸基のエステル化により増大さ

40

50

せ得る。

【0099】

プロドラッグの例は、例えば遊離カルボン酸のエステル、および、チオール類のS-アシル誘導体およびアルコール類またはフェノール類のO-アシル誘導体(ここで、アシルは本明細書で定義した意味を有する。)である。生理学的条件下で加溶媒分解によって親カルボン酸に変換可能な薬学的に許容されるエステルの誘導体、例えば、当技術分野で慣用的に使用されている低級アルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、低級アルケニルエステル類、ベンジルエステル類、一置換または二置換低級アルキルエステル類、例えばω-(アミノ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル)-低級アルキルエステル類、α-(低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ-低級アルキルアミノカルボニル)-低級アルキルエステル類、例えばピバロイルオキシメチルエステルなどが好ましい。さらに、アミン類はアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされ、これは、エステラーゼによってin vivoで開裂されて、遊離薬物およびホルムアルデヒドを放出する(Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989))。さらに、酸性のNH基、例えばイミダゾール、イミド、インドールなどを含む薬物は、N-アシルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基はエステルおよびエーテルとしてマスクされている。EP 039,051 (Sloan and Little)は、マンニツヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、その製造および使用を開示している。

【0100】

さらに、その塩を含む本発明の化合物はまた、水和物の形態で得られるか、または結晶化に用いられた他の溶媒を含み得る。

【0101】

一般的な合成方法

本発明の化合物を、下記のスキーム、実施例に記載された方法を用いて、および当技術分野で認識されている方法を用いることによって合成することができる。本明細書に記載された全ての化合物は、化合物として本発明に含まれる。本発明の化合物は、スキーム1~3に記載された方法の少なくとも1つに従って合成され得る。

【0102】

この明細書の範囲内では、文章から他の解釈が必要ではない限り、本発明の化合物の特に望ましい最終生成物の構成成分ではない容易に除去され得る基のみを“保護基”と示す。このような保護基による官能基の保護、保護基自身およびその脱保護反応は、例えば標準的な参考文献、例えばJ. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999に記載されている。

【0103】

少なくとも1個の塩形成基を有する本発明の化合物の塩は、それ自身既知の方法で製造され得る。例えば、酸性基を有する本発明の化合物の塩は、金属化合物、例えば適当な有機カルボン酸のアルカリ金属塩、例えば2-エチルヘキサン酸ナトリウム塩で；有機アルカリ金属またはアルカリ土類金属化合物、例えば対応する水酸化物塩、炭酸塩または炭酸水素塩、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、または炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムで；対応するカルシウム化合物で；または、アンモニアまたは適当な有機アミンで、本化合物を処理することによって形成され、化学量論的な量または好ましくは少し過剰量の塩形成剤を用いる。本発明の化合物の酸付加塩は、慣用の方法で、例えば、本化合物を、酸または適当なアニオン交換剤で処理することによって得られる。遊離のカルボキシ基および遊離のアミノ基などの酸および塩基の塩形成基を含む本発明の化合物の内部塩は、例えば、酸付加塩などの塩を、例えば弱塩基で、等電点まで中和することによって、あるいは、イオン交換剤で処理することによって形成され得る。

【0104】

塩は、慣用の方法で、遊離化合物に変換され得る。金属塩およびアンモニウム塩は、例えば、適当な酸で処理することによって変換され；そして酸付加塩は、例えば適当な塩基性反応剤で処理することによって変換され得る。

【0105】

本発明により得られる異性体混合物は、それ自身既知の方法で、個々の異性体に分離される；ジアステレオアイソマーは、例えば多相溶媒混合物間の分配、再結晶および／またはシリカゲルなどのクロマトグラフィー分離によって、または、例えば逆相カラムの中圧液体クロマトグラフィーによって分離され得る；そして、ラセミ体は、例えば光学的に純粋な塩形成剤との塩形成およびそのようにして得られたジアステレオアイソマー混合物を、例えば分別結晶の方法によって、または、光学的に活性なカラム物質のクロマトグラフィーによって分離することによって、分離され得る。

10

【0106】

中間体および最終生成物は、標準的な方法に従って、例えばクロマトグラフィー法、分配法、結晶化(再結晶)などを用いて、後処理され、そして／または精製され得る。

【0107】

下記は、上記および下記の方法全てに適用される。

本明細書で記載された全ての工程は、具体的に記載された反応条件を含む、それ自身既知の反応条件下で、例えば用いられる反応剤に不活性であってこれらを溶解可能な溶媒または希釈剤を含む溶媒または希釈剤の非存在下または通常存在下で、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換剤、例えば H^+ の形態のカチオン交換剤の非存在下または存在下で、反応および／または反応剤のタイプに依存して、低温、通常温度または高温で、例えば約 $-80^{\circ}C$ から約 $150^{\circ}C$ 、例えば $-80^{\circ}C$ から $-60^{\circ}C$ 、室温、 $-20^{\circ}C$ から $40^{\circ}C$ または還流温度を含む約 $-100^{\circ}C$ から約 $190^{\circ}C$ の温度範囲で、大気圧下、または密閉容器中で適切な場合は加圧下で、および／または不活性雰囲気中、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で行われ得る。

20

【0108】

全ての反応工程で、形成される異性体混合物は、ジアステレオアイソマーまたはエナンチオマーなどの個々の異性体に分離され得るか、または、“追加的工程”に記載された方法と同様の方法などで、ラセミ体またはジアステレオアイソマー混合物などの異性体の何れかの望ましい混合物に分離され得る。

30

【0109】

何れかの特定の反応に適当である溶媒を選択し得る溶媒には、工程の記載において特記しない限り具体的に記載されたものが含まれ、例えば、水、エステル類、例えば低級アルキル-低級アルカノエート、例えば酢酸エチル、エーテル類、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル類、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族性炭化水素類、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール類、例えばメタノール、エタノール、または1-または2-プロパノール、ニトリル類、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素類、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、酸アミド類、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えばヘテロ環状窒素塩基、例えばピリジンまたはN-メチルピロリジン-2-オン、カルボン酸の無水物、例えば低級アルカン酸の酸無水物、例えば無水酢酸、環状、直鎖または分枝鎖の炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、メチルシクロヘキサン、またはこれらの溶媒混合物、例えば水溶液である。このような溶媒混合物はまた、クロマトグラフィーまたは分配などによる後処理でも用いられ得る。

40

【0110】

その塩を含む本化合物はまた、水和物の形態で得られてもよく、その結晶は、例えば、結晶化のために用いられた溶媒を含む。異なる結晶形が存在してもよい。

【0111】

本発明はまた、本方法の何れかの工程で中間体として得られる化合物を、出発物質とし

50

て用いて残りの工程を行うもの、あるいは、出発物質が本反応条件下で形成されるか、または、保護された形態または塩の形態などの誘導体の形態で用いられるもの、または、本発明の方法によって得られる化合物が本反応条件下で製造され、インサイチュでさらに加工されるものである、本方法の態様に関する。

【0112】

本発明の化合物を合成するために用いられる全ての出発物質、構成成分、反応剤、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は、市販されているか、または、当業者に既知の有機合成方法によって製造され得る (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21)。

【0113】

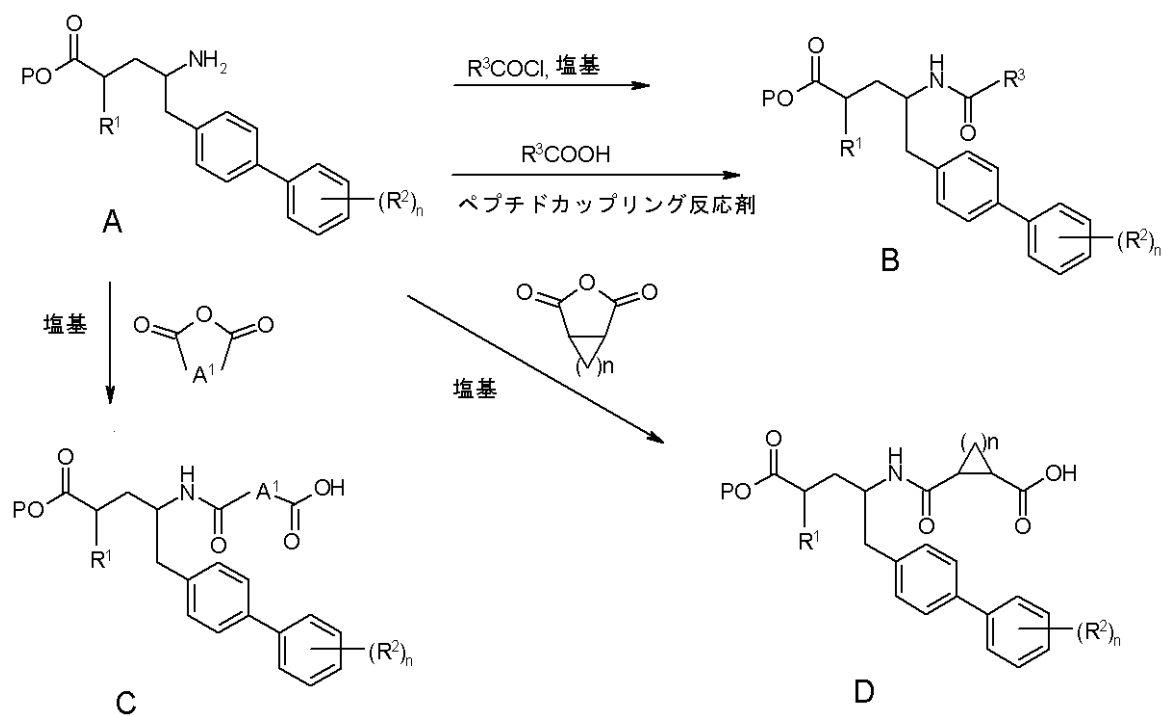
典型的に、式 I' および I ~ VIC の何れか 1 つの化合物は、下記のスキーム 1 ~ 3 に従って製造され得る。

本明細書に記載された化合物の製造および合成の一般的な方法は、スキーム 1、2、3 および 4 で説明される。

【0114】

スキーム 1

【化 29】



【0115】

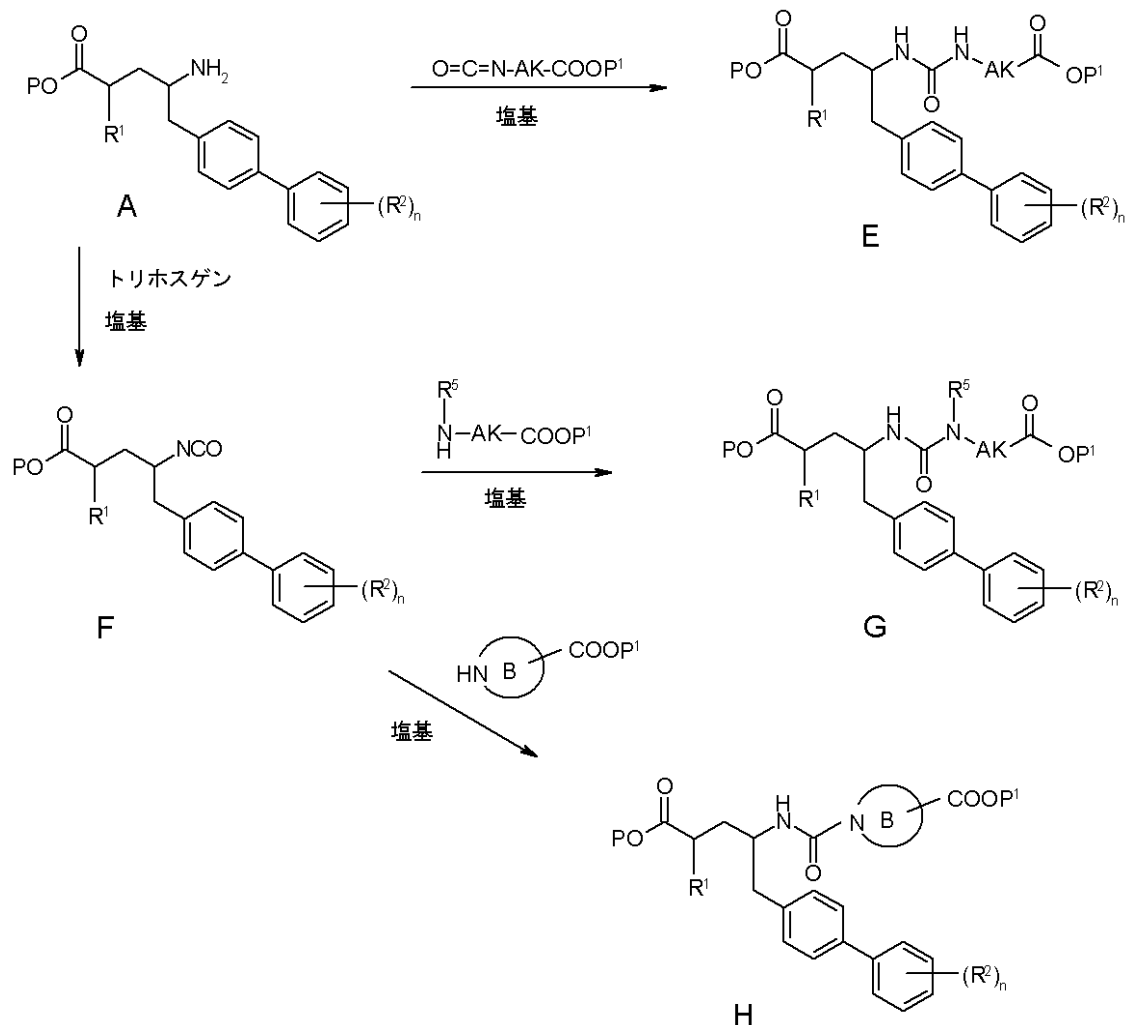
中間体Aまたはその塩を、米国特許第5,217,996号または国際公開第2008/083967号に記載された経路に従って製造した。ここで、Pは、アルキルまたはベンジルであり、 R^1 は上記の式 I または I' で定義されたものである。 R^3 が上で定義されたものであるアミド Bは、ピリジン、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンなどであるがこれらに限定されない塩基の存在下で、中間体Aをアルキルまたはアリール酸塩化物と縮合することによって製造される。中間体Aはまた、EDCIまたはHATUなどであるがこれらに限定されないカップリング反応剤を用いて、種々のアルキルまたはアリールカルボン酸とアミド化反応させることによって、式Bの化合物に変換され得る。式Cの化合物は、ピリジン、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンなどであるがこれらに限定されない塩基の存在下で、 A^1 が上で定義されたものである適切な酸無水物と反応させることによって、中間体Aから得られる。同様に、 A^1 がシクロアルキルである式Dの化合物は、 $n = 1 \sim 4$ である二環式酸無水物を用いて得られる。

【0116】

スキーム 2 は、 A^1 が直鎖の C_{1-4} アルキレンであって、1 個の炭素が 1 個の窒素原子に置き換えられているか、あるいは、 A^1 がヘテロシクリルまたはヘテロアリールである、式 I'、I ~ IC および II ~ IIC の何れか 1 つの化合物の合成を説明している。

スキーム 2

【化 30】



【0117】

化合物 E によって表されている、 A^1 が直鎖の C_{1-4} アルキレンであって、1 個の炭素が窒素原子によって置き換えられている式 II ~ IIC の何れか 1 つの化合物は、中間体 A から、ピリジン、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンなどであるがこれらに限定されない塩基の存在下で、 P^1 がアルキルまたはベンジルであり、AK がアルキルであるアルキル イソシアネートと反応させることによって製造される。あるいは、中間体 A は、 $NaHCO_3$ などであるがこれに限定されない塩基の存在下で、トリホスゲンなどであるがこれに限定されない反応剤により、イソシアネート F に変換される。化合物 G によって表されている置換アナログは、化合物 F を、 $NaHCO_3$ などであるがこれに限定されない塩基の存在下で、適切な保護アミノ酸と反応させることによって製造される。同様に、化合物 H によって表されている、 A^1 が $C(O)NH$ アミド結合に結合している窒素原子を含むヘテロシクリルまたはヘテロアリールである式 II ~ IIC の何れか 1 つの化合物は、化合物 F と、B がヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、カルボキシレート基がヘテロ原子に占められていない何れかの位置で結合している保護環状アミノ酸との反応により製造される。化合物 B から H は、 $NaOH$ または $LiOH$ などであるがこれらに限定されない塩基を用いた標準的な加水分解法によって、その対応するカルボン酸 (P 、 $P^1 = H$) に変換される。加水分解反応は、環境温度または高温で行われる。 P または P^1 がベンジルであるとき、好ましい脱保護の方法は、パラジウム／炭素などであるがこ

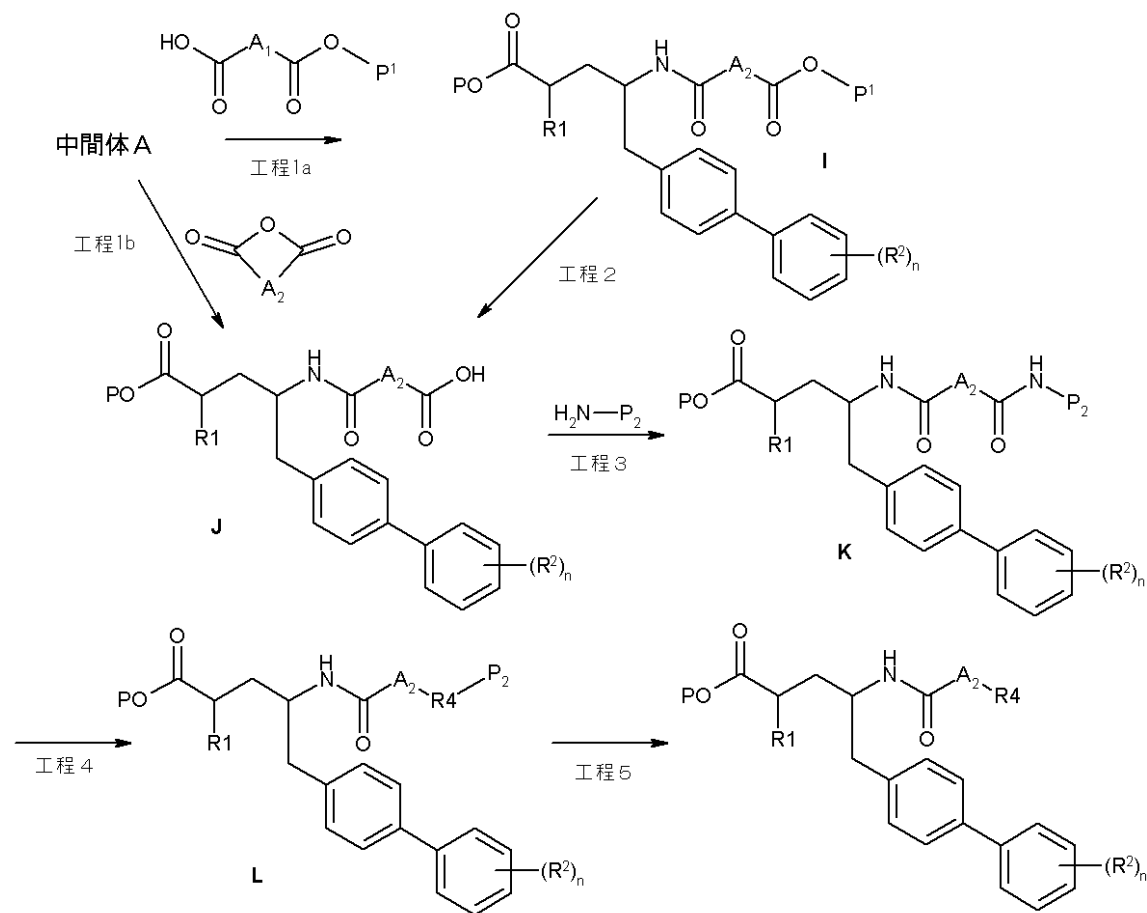
れに限定されない触媒の存在下、大気圧または高压で、水素化することである。

【0118】

スキーム 3 は、 R^4 がテトラゾールである式 V の化合物の合成を説明している。

スキーム 3

【化 3 1】



【0119】

中間体 A は、DCC、EDCI、PyBOP または BOP から選択されるがこれらに限定されない標準的なカップリング反応剤を用いて、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールまたはペンタフルオロフェノールなどの反応剤の存在下または非存在下で、工程 1 a で記載された適切なカルボン酸と反応させ、中間体 I を得る。ここで、保護基 P1 は、NaOH、KOH または LiOH から選択されるがこれらに限定されない塩基、または、TFA または HCl から選択されるがこれらに限定されない酸を用いて、あるいは、パラジウム／炭素などであるがこれに限定されない触媒で、水素下で水素化することによって脱保護され、中間体 J が得られる；あるいは、中間体 A は、ピリジン、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンから選択されるがこれらに限定されない塩基の存在下で、工程 1 b に記載された適切な酸無水物と反応させ、中間体 J を得る。中間体 J は、DCC、EDCI、PyBOP または BOP から選択されるがこれらに限定されない標準的なカップリング反応剤を用いて、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールまたはペンタフルオロフェノールなどの反応剤の存在下または非存在下で、 P_2 がメチル、エチル、ベンジルまたはプロピオニトリルから選択されるがこれらに限定されない P_2 保護アミンとカップリングさせて、中間体 K を得る。最終的に、K は、アジ化トリメチルシリル、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジイソプロピルなどであるがこれらに限定されない反応剤を用いて、 R^4 がテトラゾールである式 V の化合物に変換され、中間体 L が得られる。ここで、保護基 P2 は、例えば、工程 3 で用いられる P2 保護アミンが 3-アミノプロピオニトリルであるならば、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンな

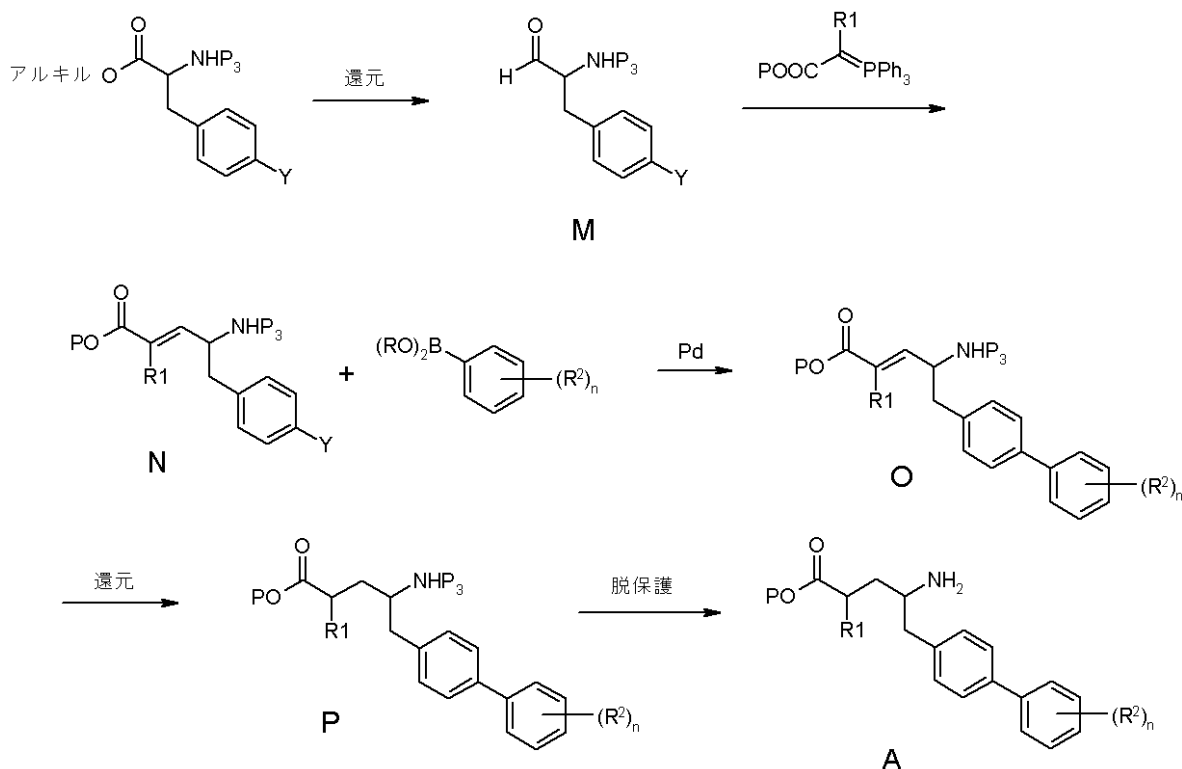
どの塩基を用いて脱保護され得る。

【0120】

スキーム4は、式I'またはIの化合物の製造に有用な中間体Aの合成を説明している。

スキーム4

【化32】



【0121】

アルデヒドMは、保護アミノ酸エステルを、水素化ジイソブチルアルミニウムなどであるがこれに限定されない還元剤で還元することによって製造される。保護基 P_3 は、BocまたはCbzから選択され得るがこれらに限定されず、基Yは、ハロゲンまたはトリフ
 レートから選択され得るがこれらに限定されない。中間体Nは、トリフェニルホスホニウムイリドなどであるがこれに限定されない適切なリン反応剤を用いるウィッティヒ反
 応などであるがこれに限定されない方法によって、中間体Mから製造される。置換ビフェニル中間体Oは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムまたはジクロロ[1,1'-
 ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物などであるがこれらに限定されないパラジウム(0)錯体を触媒として、アリールボロン酸類ま
 たはアリールボロン酸エステルなどであるがこれらに限定されない反応剤を用いる、スズキ反応などであるがこれに限定されない方法によって、中間体Nから製造される。中間
 体Oのオレフィン部分を、白金/炭素または酸化白金などであるがこれらに限定されない触媒の存在下で、大気圧または高圧で水素化することによって還元し、中間体Pを得る。ある
 いは、還元は、特許明細書国際公開第2008/031567号に記載されたものであるがこれに限定されないキラル触媒およびリガンドを用いて行ってもよい。TFAまたはHClから選
 択されるがこれらに限定されない酸により、あるいは、パラジウム/炭素などであるがこれに限定されない触媒で水素下で水素化して、保護基 P_3 を脱保護し、中間体Aを得る。

【0122】

本発明は、その何れかの段階で得られる中間体生成物を出発物質として用いて残りの工程を行う方法、または、出発物質が反応条件下でインサイチュで形成される方法、または、反応がその塩または所望により純粋な対掌体の形態で用いられる方法である、本発明の方法の何れかの変法を含む。

【0123】

10

20

30

40

50

本発明の化合物および中間体はまた、それ自身一般的に知られている方法に従って、互いに変換され得る。代理人事件番号PAT053601-US-USP3の米国特許明細書(2010年4月16日出願)(言及することによって組み込まれる)はまた、式 I または I' において記載された R³ 部分を組み込んだ種々の中間体の合成を記載している。

【0124】

他の局面において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。本医薬組成物は、経口投与、非経腸投与および直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化され得る。さらに、本発明の医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐剤を含む固体の形態、あるいは、溶液剤、懸濁液またはエマルジョンを含む液体の形態で製造され得る。医薬組成物は、滅菌処理などの慣用の薬学的操作を行ってもよく、かつ／または慣用の不活性な希釈剤、滑沢剤または緩衝剤、および、保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などのアジュバントを含んでもよい。

10

【0125】

典型的には、医薬組成物は、

a) 希釈剤、例えば乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；

b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸またはそのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール；

錠剤についてはさらに、

20

c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、澱粉ペースト、ゼラチン、トラカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース ナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン；

望ましいならば、

d) 崩壊剤、例えば澱粉、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または、発泡性混合物；および／または

e) 吸収剤(adsorbent)、着色料、風味剤および甘味料；

と共に有効成分を含む、錠剤およびゼラチンカプセルである。

【0126】

錠剤は、当技術分野で既知の方法に従って、フィルムコートされても腸溶性コートされてもよい。

30

【0127】

経口投与に適当な組成物は、錠剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散可能な粉末または顆粒、エマルジョン、硬または軟カプセル、またはシロップまたはエリキシルの形態で、有効量の本発明の化合物を含む。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造において当技術分野で既知の何らかの方法に従って製造され、このような組成物は、薬学的に優れた味の良い製剤を提供するために、甘味料、風味剤、着色料および保存料からなる群から選択される1種以上の薬物を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適当な非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した有効成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えばとうもろこし澱粉またはアルギン酸；結合剤、例えば澱粉、ゼラチンまたはアラビアゴム；および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、被覆されていないか、あるいは、消化器中での崩壊および吸収を遅らせ、それによって長期間に亘る持続した作用を提供するための既知の方法によって被覆される。例えば時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルが用いられ得る。経口使用のための製剤は、有効成分を不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル剤として、あるいは、有効成分を水または油性媒体、例えば落花生油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合した軟ゼラチンカプセル剤として、提供され得る。

40

50

【0128】

或る注射可能な組成物は、水性等張性溶液または懸濁液であり、坐剤は、好都合には、脂肪性エマルジョンまたは懸濁液から製造される。当該組成物は、滅菌処理されてもよく、そして／または、アジュバント、例えば保存料、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝液を含んでもよい。さらに、それらはまた、他の治療上有益な物質を含んでもよい。当該組成物は、それぞれ、慣用の混合法、造粒法または被覆法に従って製造され、約0.1～75%、または、約1～50%の有効成分を含む。

【0129】

経皮適用に適当な組成物は、担体と共に、有効量の本発明の化合物を含む。担体は、宿主の皮膚への通過を助ける吸収可能な薬理学的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち材(backing member)、所望により担体と共に化合物を含む貯蔵部、所望により制御され予め定められた速度で長時間かけて宿主の皮膚に本化合物を送達するための速度制御障壁、および、皮膚にデバイスを固定するための手段を含むバンデージの形態である。

10

【0130】

例えば皮膚および眼への局所適用に適当な組成物は、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル、または、例えばエアロゾルなどによって送達するための噴霧可能な製剤を含む。このような局所送達系は、特に皮膚適用に適切である。従って、それらは、特に、当技術分野で周知の化粧用製剤を含む局所製剤における使用に適している。このような製剤は、可溶化剤、安定剤、張性増加剤(tonicity enhancing agent)、緩衝剤および保存料を含んでもよい。

20

【0131】

本明細書で用いられるとき、局所適用はまた、吸入または鼻腔内適用に関する。それらは、好都合には、乾燥粉末(単独でまたは混合物として、例えば乳糖との乾燥混合物で、または例えばリン脂質との混合成分粒子として)の形態で、乾燥粉末吸入器から、あるいは、エアゾールスプレー製剤の形態で、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーから、適当な噴射剤を使用してまたは使用せずに送達される。

【0132】

本発明は、さらに、水が特定の化合物の分解を容易にし得るため、有効成分として本発明の化合物を含む無水の医薬組成物および投与形を提供する。

30

【0133】

本発明の無水の医薬組成物は、無水または水分含量の少ない成分および水分の少ないまたは湿度の低い条件を用いて製造され得る。無水の医薬組成物は、無水の性質を維持するように製造され、保存され得る。それゆえに、無水の組成物は、好ましくは、適当な処方キットに含まれ得るように、水への曝露を予防することが知られている物質を用いて包装される。適当な包装の例は、密閉ホイル、プラスチック、単位容量容器(例えばバイアル)、ブリスター・パックおよびストリップ・パックを含むがこれらに限定されない。

【0134】

本発明は、さらに、有効成分としての本発明の化合物が分解する速度を遅らせる1種以上の薬物を含む医薬組成物および投与形を提供する。このような薬物は、本明細書で“安定剤”として記載され、これらは、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤または塩緩衝剤などを含むが、これらに限定されない。

40

【0135】

遊離形または薬学的に許容される塩形の式I'、I～VIC、II～IIC、III～IIIC、IV、IV A、V、VAおよびVI～VICの何れか1つの化合物は、有益な薬理学的性質、例えば次の章で示したin vitroおよびin vivo試験で示される中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11を調節する性質を示し、それにより、治療に適応される。

【0136】

本発明の化合物は、高血圧症、肺高血圧、収縮期高血圧、治療抵抗性高血圧、末梢血管

50

疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、狭心症、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿、腎血管高血圧症、糖尿病網膜症および末期腎不全(ESRD)、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害な血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎線維症、多発性嚢胞腎疾患(PKD)、肺動脈高血圧症、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および続発性)および高カルシウム尿症、腹水症、緑内障、月経障害、早産、妊娠子癇、子宮内膜症、および、生殖障害(特に男性および女性不育症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不成立)、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、感情障害、例えば鬱病、および、精神病状態、例えば認知症および老齡期錯乱、肥満および胃腸障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性潰瘍および静脈性潰瘍および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌調節、高レニン血症の処置、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、糖尿病合併症およびアテローム動脈硬化症、男性および女性の性機能低下から選択される徴候の処置に有用であり得る。従って、さらなる態様として、本発明は、式I'、I~VIC、II~IIC、III~IIIC、IV、IVA、V、VAおよびVI~VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。さらなる態様において、治療は、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する疾患から選択される。他の態様において、疾患は、上記のものから選択され、適当には、高血圧症、肺高血圧、収縮期高血圧、治療抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、狭心症、腎機能不全、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、2型糖尿病、および糖尿病合併症であり、最も適当には高血圧症などの心血管障害、浮腫を含む腎機能不全、および鬱血性心不全である。

10

20

【0137】

他の態様において、本発明は、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する疾患を処置する方法であって、治療的に許容される量の式I'、I~VIC、II~IIC、III~IIIC、IV、IVA、V、VAおよびVI~VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。さらなる態様において、該疾患は、上記のものから選択されるものであり、適当には、高血圧症、肺高血圧、収縮期高血圧、治療抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、狭心症、腎機能不全、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、2型糖尿病および糖尿病合併症であり、最も適当には、高血圧症などの心血管障害、浮腫を含む腎機能不全、および鬱血性心不全である。

30

【0138】

本発明の医薬組成物または組み合わせ剤は、約50~70kgの対象において、約1~1000mgの有効成分、または、約1~500mgまたは約1~250mgまたは約1~150mgまたは約0.5~100mg、または約1~50mgの有効成分の単位投与量であり得る。化合物、医薬組成物またはその組み合わせ剤の治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢および個々の状態、処置される障害または疾患またはその重症度に依存する。通常の技術を有する医師、臨床医または獣医は、障害または疾患の予防、処置または進行の阻害に必要な各有効成分の有効量を、たやすく決定することができる。

40

【0139】

上記の投与量の性質は、in vitroおよびin vivo試験で、好都合には哺乳類、例えばマウス、ラット、イヌ、サルまたは摘出した臓器、組織およびその調製物を用いて証明可能である。本発明の化合物は、in vitroで、溶液の形態で、例えば好ましくは水溶液の形態で、そして、in vivoで、経腸で、非経腸で、好都合には静脈内で、例えば懸濁液または水溶液として適用され得る。

【0140】

in vitroの投与量は、約 10^{-3} Mと 10^{-9} Mの間のモル濃度範囲であり得る。治療

50

有効量は、in vivoで、投与経路に依存して、約0.1～500 mg/kgの間、または約1～100 mg/kgの間の範囲であり得る。

【0141】

下記のin vitroおよびin vivo法によって、および／または当技術分野でよく記載されているin vitroおよびin vivo法によって、本発明の化合物の活性をアッセイし得る。“A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7” Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. 2009 Jan; 14(1):1-9を参照のこと。

【0142】

特に、組み換えヒト中性エンドペプチダーゼ(NEP, EC 3.4.24.11)のin vitro阻害を、下記の通り測定することができる：

組み換えヒト中性エンドペプチダーゼ(昆虫細胞内で発現して標準的な方法を用いて精製、最終濃度7 pM)を、種々の濃度の試験化合物と共に、150 mM NaClおよび0.05 % (w/v) CHAPSを含む10 mM リン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)中で、室温で1時間プレインキュベートする。合成ペプチド基質Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OHを最終濃度0.7 μMで添加することによって、酵素反応を開始させる。基質加水分解により、Doering et al. (2009)に記載された通り、FLTリーダーによって測定されるPT14の蛍光寿命(FLT)が増大する。酵素活性に対する本化合物の効果を、室温で1時間(t = 60分)インキュベーションした後に測定した。阻害剤非存在下で測定されるFLT値の50 %減少を示す阻害剤濃度に対応するIC₅₀値を、非線形回帰分析ソフトウェアを用いて、%阻害 対 阻害剤濃度のプロットから計算する。

【0143】

試験アッセイ(上記)を用いて、本発明の化合物は下記の表1による阻害効果を示した。

【表1】

表1：化合物の阻害活性

化合物：実施例番号	ヒトNEP IC ₅₀ (nM)
実施例1-1	283
実施例2-1	267
実施例3-6	250
実施例3-32	1
実施例3-60	7.3
実施例5-1	350
実施例6-1	450
実施例7-1	93
実施例9-1	142
実施例13-1	14
実施例49-1	0.04
実施例49-2	0.03
実施例49-3	0.3

【0144】

本発明の化合物は、少なくとも1種の他の治療薬と同時に、その前にまたはその後に投与され得る。本発明の化合物は、同じまたは異なる投与経路によって別個に、または、同じ医薬組成物中で一緒に投与され得る。

【0145】

一つの態様において、本発明は、式I'、I～VIC、II～IIC、III～IIIC、IV、IVA、V、VAおよびVI～VICの何れか1つの化合物および少なくとも1種の他の治療薬を、治療において同時、別個または連続使用するための組み合わせ製剤(combined preparation)として含む製品を提供する。一つの態様において、治療は、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.

24.11活性に関連する疾患または状態の処置である。

【0146】

組み合わせ製剤として提供される製品は、式 I'、I～VIC、II～IIC、III～IIIC、IV、IVA、V、VAおよびVI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および、他の治療薬(複数の場合を含む)を、同じ医薬組成物中で一緒に含む組成物、あるいは、式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および、他の治療薬(複数の場合を含む)を、別個の形態で、例えばキットの形態で含む組成物を含む。

【0147】

一つの態様において、本発明は、式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および、他の治療薬(複数の場合を含む)を含む医薬組成物を提供する。所望により、医薬組成物は、上記の薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。

10

【0148】

一つの態様において、本発明は、2種以上の別個の医薬組成物であって、その少なくとも一方が式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を含むキットを提供する。一つの態様において、キットは、容器、分割されたボトルまたは分割されたホイルの包みなどの、当該組成物を別個に保持するための手段を含む。このようなキットの例は、典型的に錠剤、カプセル剤などの包装に用いられるブリスターパックである。

【0149】

20

本発明のキットは、例えば経口および非経腸の異なる投与形で投与するために、異なる投与間隔で別個の組成物を投与するために、または別々の組成物を相互に用量決定するために用いられ得る。コンプライアンスを補助するために、本発明のキットは、典型的には、投与のための指示書を含む。

【0150】

本発明の組み合わせ治療において、本発明の化合物および他の治療薬は、同じまたは異なる製造者によって製造され、および／または製剤化され得る。さらに、本発明の化合物および他の治療薬は、一緒に、(i)組み合わせ製品が医師に手渡される前に(例えば本発明の化合物および他の治療薬を含むキットの場合)；(ii)投与直前に医師自身によって(または医師の指導の下で)；(iii)患者自身において、例えば本発明の化合物および他の治療薬の連続投与の間に、併用治療に用いられ得る。

30

【0151】

従って、本発明は、他の治療薬と共に投与するために製造される、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する疾患または状態を処置する医薬の製造における、式 I～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。本発明はまた、式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と共に投与するために製造される、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する疾患または状態を処置する医薬の製造における、他の治療薬の使用を提供する。

【0152】

本発明はまた、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する疾患または状態を処置する方法に使用するための式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩であって、他の治療薬と共に投与するために製造される式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。本発明はまた、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11に関連する疾患または状態を処置する方法に使用するための他の治療薬であって、式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と共に投与するために製造される他の治療薬を提供する。本発明はまた、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11に関連する疾患または状態を処置する方法に使用するための式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩であって、他の治療薬と共に投与される式 I'およびI～VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。本発明はまた、中性エンドペプチダーゼ E

40

50

C 3.4.24.11活性に関連する疾患または状態を処置する方法に使用するための他の治療薬であって、式 I 'および I ~VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と共に投与される他の治療薬を提供する。

【0153】

本発明はまた、患者が予め(例えば24時間以内に)他の治療薬で処置されている場合に中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する疾患または状態を処置するための医薬の製造における、式 I 'および I ~VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。本発明はまた、患者が、予め(例えば24時間以内に)、式 I 'および I ~VICの何れか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩で処置されている場合に中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11活性に関連する疾患または状態を処置するための医薬の製造における、他の治療薬の使用を提供する。

10

【0154】

一つの態様において、他の治療薬は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬(ARB、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬(CCB)、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、Angiotensin II 模倣薬、抗糖尿病薬、肥満軽減剤、アルドステロン受容体遮断薬、エンドセリン受容体遮断薬、アルドステロン合成酵素阻害剤(ASI)、CETP阻害剤、または、5型ホスホジエステラーゼ(PDE5)阻害剤から選択される。

【0155】

20

第2薬物または第2処置との“組み合わせ”という用語は、本発明の化合物を最初に投与し、続いて第2薬物または第2処置を投与する、および、第2薬物または第2処置を最初に投与し、続いて本発明の化合物を投与する、第2薬物または第2処置と本発明の化合物(例えば式 I 'および I ~VICの何れか1つの化合物または本明細書で別に記載された化合物)の共投与を含む。

【0156】

用語“第2薬物”は、本明細書に記載された疾患または障害、例えば中性エンドペプチダーゼの障害に応答性の障害または疾患、例えば、高血圧症、肺高血圧、収縮期高血圧、治療抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、狭心症、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿、腎血管高血圧症、糖尿病網膜症および末期腎不全(ESRD)、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害な血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎線維症、多発性嚢胞腎疾患(PKD)、肺動脈高血圧症、腎不全(浮腫および塩類貯蔵を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および続発性)および高カルシウム尿症、腹水症、緑内障、月経障害、早産、妊娠子癇、子宮内膜症、および生殖障害(特に男性および女性不育症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不成立)、閉塞性睡眠時無呼吸、喘息、炎症、白血病、疼痛、癲癇、感情障害、例えば鬱病、および、精神病状態、例えば認知症および老齢期錯乱、肥満、および、胃腸障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性潰瘍および静脈性潰瘍および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌調節、高レニン血症の処置、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、糖尿病合併症およびアテローム動脈硬化症、男性および女性の性功能低下を処置、予防またはその症状を軽減することが知られている何れかの薬物を含む。

30

40

【0157】

第2薬物の例は、HMG-CoA還元酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬(CCB)、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、Angiotensin II 模倣薬、抗糖尿病薬、肥満軽減剤、アルドステロン受容体遮断薬、エンドセリン受容体遮断薬、アルドステロン合成酵素阻害剤(ASI)およびCETP阻害剤を含む。

50

【0158】

用語“HMG-C o A還元酵素阻害剤”(β-ヒドロキシ-β-メチルグルタリル-補酵素A還元酵素阻害剤とも呼ぶ)は、血中のコレステロールを含む脂質レベルを低下させるために用いられ得る活性な薬物を含む。その例は、アトルバスタチン、セリバスタチン、コンパクチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、フルインドスタチン(fluindostatin)、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、メバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン(rivastatin)、シンバスタチンおよびベロスタチン(velostatin)、または、これらの薬学的に許容される塩を含む。

【0159】

用語“ACE阻害剤”(アンジオテンシン変換酵素阻害剤とも呼ぶ)は、アンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの酵素による分解を妨害する分子を含む。このような化合物は、血圧の制御および鬱血性心不全の処置に用いられ得る。その例は、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、セロナプリル(ceronapril)、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラト(enalaprilat)、ホシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルトプリル(moveltopril)、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルおよびトランドラプリル、または、これらの薬学的に許容される塩を含む。

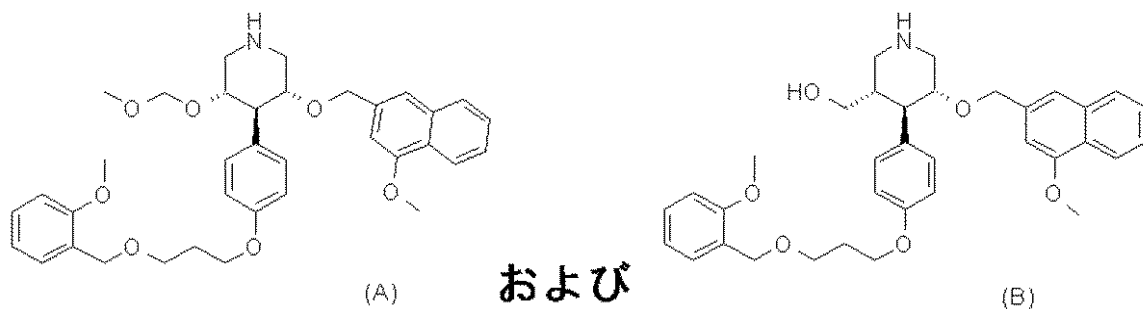
【0160】

用語“エンドセリンアンタゴニスト”は、ボセンタン(欧州特許第526708 A号参照)、テゾセンタン(国際公開第96/19459号参照)またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0161】

用語“レニン阻害剤”は、ジテキレン(ditekiren)(化学名:[1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-プロリル-L-フェニルアラニル-N-[2-ヒドロキシ-5-メチル-1-(2-メチルプロピル)-4-[[[2-メチル-1-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]カルボニル]ブチル]アミノ]カルボニル]ヘキシル]-N-α-メチル-L-ヒスチジンアミド);テルラキレン(terlakiren)(化学名:[R-(R*,S*)]-N-(4-モルホリニルカルボニル)-L-フェニルアラニル-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシ-3-(1-メチルエトキシ)-3-オキソプロピル]-S-メチル-L-システインアミド);アリスキレン(化学名:(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-N-(2-カルバモイル-2,2-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ-7-{[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]メチル}-8-メチル-2-(プロパン-2-イル)ノナンアミド)およびザンキレン(zankiren)(化学名:[1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-2,3-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-α-[[2-[[[4-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル]メチル]-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-アミノ]-4-チアゾールプロパンアミド)またはそれらの塩酸塩、または、SPP630、SPP635およびSPP800 (Speedelにより開発)、または、式(A)および(B):

【化33】



のRO 66-1132およびRO 66-1168またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0162】

用語“アリスキレン”は、特に定義されなければ、遊離塩基およびその塩の両方として

理解され、特にその薬学的に許容される塩、最も好ましくはヘミフマル酸塩として理解される。

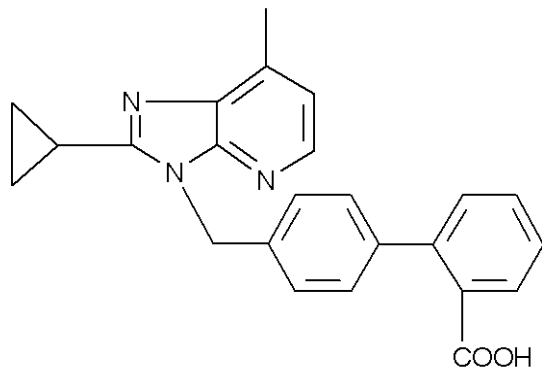
【0163】

アンジオテンシンII受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、アンジオテンシンII受容体のAT₁受容体サブタイプに結合するが受容体の活性化を起こさない有効成分であると理解される。AT₁受容体の阻害の結果として、これらのアンタゴニストは、例えば降圧薬として、または、鬱血性心不全を処置するために用いられ得る。

【0164】

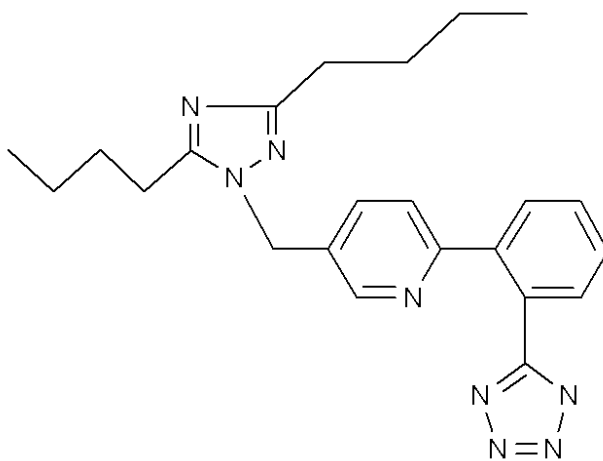
AT₁受容体アンタゴニストのクラスは、異なる構造的特徴を有する化合物を含み、本来好ましいのは、非ペプチドのものである。例えば、バルサルタン、ロサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、サプリサルタン(saprisartan)、タソサルタン、テルミサルタン、E-1477の名称を持つ式：

【化34】



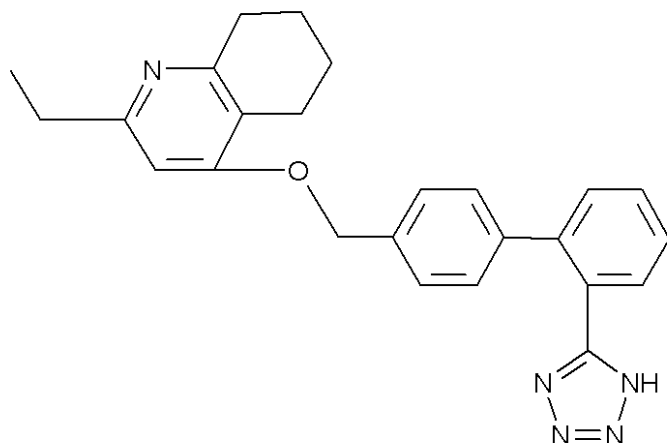
の化合物、SC-52458の名称を持つ式：

【化35】



の化合物、および、ZD-8731の名称を持つ式：

【化 3 6】



10

の化合物、または各々の場合の薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物を言う。

【0165】

好ましい AT_1 受容体アンタゴニストは、市販されている薬物であり、最も好ましいのは、バルサルタンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0166】

20

用語“カルシウムチャネル遮断薬(CCB)”は、ジヒドロピリジン類(DHP類)および非DHP類(例えばジルチアゼム型およびベラパミル型CCB類)を含む。その例は、アムロジピン、フェロジピン、リョシジン(ryosidine)、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(niludipine)、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピンおよびニバルジピン(nivaldipine)を含み、好ましくは、フルナリジン、プレニラミン、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、アニパミル(anipamil)、チアパミル(tiapamil)およびベラパミル、またはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される非DHPの代表例である。CCB類は、降圧剤、抗狭心症薬、または抗不整脈薬として用いられ得る。

【0167】

30

用語“利尿剤”は、チアジド誘導体(例えばクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、メチルクロロチアジド(methylclothiazide)およびクロロタリドン(chlorothalidon))を含む。

【0168】

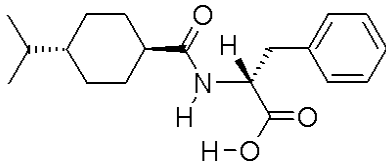
用語“ $ApoA-I$ 模倣薬”は、D4Fペプチド(例えば式D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)を含む。

【0169】

用語“抗糖尿病薬”は、膵臓 β 細胞からのインスリンの分泌を促進するインスリン分泌促進剤を含む。その例は、ビグアナイド誘導体(例えばメトホルミン)、スルホニル尿素(SU)(例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、4-クロロ-N-[(1-ピロリジニルアミノ)カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド(グリクロピラミド)、グリベンクラミド(グリブリド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニル尿素、カルブタミド、グリボルヌリド(glibonuride)、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール(glybuthiazole)、グリブゾール(glibuzole)、グリヘキサミド(glyhexamide)、グリミジン、グリピナミド(glypinamide)、フェンブタミド(phenbutamide)およびトリルシクラミド(tolylcyclamide)またはその薬学的に許容される塩を含む。さらなる例は、フェニルアラニン誘導体(例えば、式：

40

【化 3 7】



のナテグリニド[N-(trans-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニル)-D-フェニルアラニン](欧州特許第196222号および欧州特許第526171号を参照のこと)；レパグリニド[(S)-2-エトキシ-4-{2-[[3-メチル-1-[2-(1-ピペリジニル)フェニル]ブチル]アミノ]-2-オキシエチル}安息香酸](欧州特許第589874号、欧州特許第147850 A2号、特に実施例 1 1 (61頁)および欧州特許第207331 A1号)；(2S)-2-ベンジル-3-(cis-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル)-プロピオン酸カルシウム 二水和物(例えばミチグリニド(欧州特許第507534号を参照のこと))；およびグリメピリド(欧州特許第31058号を参照のこと)を含む。さらなる例は、DPP-IV阻害剤、GLP-1 および GLP-1 アゴニストを含む。

【0170】

DPP-IVは、GLP-1の不活性化に係わる。より具体的には、DPP-IVは、GLP-1受容体アンタゴニストを生成させ、それにより、GLP-1に対する生理学的応答を減少させる。GLP-1は、膵臓インスリン分泌の主要な刺激因子であり、ブドウ糖処理に対して直接的に有益な効果を有する。

【0171】

DPP-IV阻害剤は、ペプチドであってもよく、好ましくは非ペプチドである。DPP-IV阻害剤は、それぞれの場合において、国際公開第98/19998号、ドイツ特許第196 16 486 A1号、国際公開第00/34241号および国際公開第95/15309号(これらの文献について言及することによって本明細書に組み込まれる)などにおいて、特に化合物の請求項および実施例の最終生成物、最終生成物の要旨、医薬組成物および特許請求の範囲において、それぞれ一般적으로および具体的に開示されているものである。国際公開第98/19998号の実施例 3 および国際公開第00/34241号の実施例 1 で具体的に開示された化合物がそれぞれ好ましい。

【0172】

GLP-1は、W.E. Schmidt et al. in Diabetologia, 28, 1985, 704-707、および米国特許第5,705,483号に記載されたインスリン分泌性タンパク質である。

【0173】

用語“GLP-1アゴニスト”は、特に米国特許第5,120,712号、米国特許第5,118,666号、米国特許第5,512,549号、国際公開第91/11457号、および、C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826に開示されたGLP-1(7-36)NH₂の変異体およびアナログを含む。さらなる例は、GLP-1(7-36)NH₂分子の37番目でArg³⁶のカルボキシ末端アミド官能基がGlyで置き換えられた化合物であるGLP-1(7-37)、ならびにGLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、アセチルLYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)、特にGLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、MET⁸-GLP-1(7-37)および4-イミダゾプロピオニル-GLP-1を含むその変異体およびアナログを含む。また、Greigらによって、Diabetologia 1999, 42, 45-50に記載されたGLPアゴニストアナログであるエキセンディン-4が特に好ましい。

【0174】

また、定義“抗糖尿病薬”に含まれるのは、損なわれたインスリン受容体機能を元に戻してインスリン抵抗性を軽減し、結果としてインスリン感受性を増強するインスリン感受性増強剤である。その例は、血糖降下性チアゾリジンジオン誘導体(例えばグリタゾン、(S)-((3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル

メチルーチアゾリジン-2,4-ジオン(エングリタゾン)、5-{[4-(3-(5-メチルー2-フェニルー4-オキサゾリル)-1-オキソプロピル)-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ダルグリタゾン)、5-{[4-(1-メチルーシクロヘキシル)メトキシ]-フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(シグリタゾン)、5-{[4-(2-(1-インドリル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(DR F2189)、5-{4-[2-(5-メチルー2-フェニルー4-オキサゾリル)-エトキシ]}ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(BM-13.1246)、5-(2-ナフチルスルホニル)-チアゾリジン-2,4-ジオン(AY-31637)、ビス{4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル}メタン(YM268)、5-{4-[2-(5-メチルー2-フェニルー4-オキサゾリル)-2-ヒドロキシエトキシ]}ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(AD-5075)、5-[4-(1-フェニルー1-シクロプロパンカルボニルアミノ)-ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(DN-108)、5-{[4-(2-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-プロピニル]-5-フェニルスルホニル)チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-プロピニル]-5-(4-フルオロフェニルスルホニル)チアゾリジン-2,4-ジオン、5-{[4-(2-(メチルー2-ピリジニルーアミノ)-エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ロシグリタゾン)、5-{[4-(2-(5-エチルー2-ピリジル)エトキシ)フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ピオグリタゾン)、5-{[4-((3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルー2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ)-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(トログリタゾン)、5-[6-(2-フルオロベンジルオキシ)ナフタレン-2-イルメチル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(MCC555)、5-{[2-(2-ナフチル)-ベンゾオキサゾール-5-イル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(T-174)および5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルーベンジル)ベンズアミド(KRP297))を含む。

【0175】

さらなる抗糖尿病薬は、タンパク質チロシンホスファターゼ(PTPアーゼ)阻害剤、抗糖尿病性非小分子模倣化合物およびグルタミン-フルクトース-6-ホスフェートアミドトランスフェラーゼ(GFAT)阻害剤などのインスリンシグナル伝達経路調節剤；グルコース-6-ホスファターゼ(G6Pアーゼ)阻害剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(F-1,6-Bpアーゼ)阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ(GP)阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニストおよびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)阻害剤などの脱制御された肝臓ブドウ糖生成に影響を及ぼす化合物；ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(PDHK)阻害剤；胃内容排出阻害剤；インスリン；GSK-3阻害剤；レチノイドX受容体(RXR)アゴニスト； β -3ARアゴニスト；脱共役タンパク質(UCP)アゴニスト；非グリタゾン型PPAR γ アゴニスト；デュアルPPAR α /PPAR γ アゴニスト；抗糖尿病性バナジウム含有化合物；グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)およびGLP-1アゴニストなどのインクレチンホルモン類； β 細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト；ミグリトール； α_2 -アドレナリン作動性アンタゴニスト；およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0176】

用語“肥満軽減剤”は、リパーゼ阻害剤(例えばオルリスタット)および食欲抑制剤(例えばシブトラミンおよびフェンテルミン)を含む。

【0177】

アルドステロン合成酵素阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、アルドステロンの産生を阻害する性質を有する有効成分であると理解される。アルドステロン合成酵素(CYP11B2)は、副腎皮質において、アルドステロン産生の最終工程、すなわち11-デオキシコルチコステロンをアルドステロンに変換する工程を触媒するミトコンドリアのチトクロムP450酵素である。いわゆるアルドステロン合成酵素阻害剤によるアルドス

【 0 1 7 8 】

市販のアルドステロン合成酵素阻害剤または当局により承認されたアルドステロン合成酵素阻害剤が好ましい。

【 0 1 7 9 】

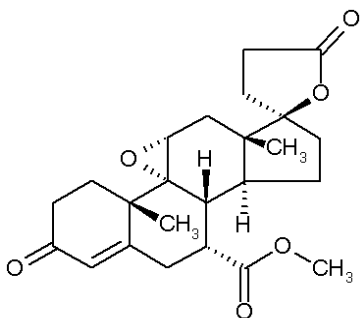
【 0 1 8 0 】

【化 3 8】



【 0 1 8 1 】

【化 3 9】



【 0 1 8 2 】

10

20

30

40

50

メトキシフェニル)－6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－カルボン酸ブチルエステル；4－(6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－イル)－2－メトキシベンゾニトリル；5－(2－クロロ－4－シアノフェニル)－6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－カルボン酸 4－フルオロベンジルエステル；5－(4－シアノ－2－トリフルオロメトキシフェニル)－6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－カルボン酸メチルエステル；5－(4－シアノ－2－メトキシフェニル)－6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－カルボン酸 2－イソプロポキシエチル エステル；4－(6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－イル)－2－メチルベンゾニトリル；4－(6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－イル)－3－フルオロベンゾニトリル；4－(6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－イル)－2－メトキシベンゾニトリル；3－フルオロ－4－(7－メチレン－6,7－ジヒドロ－5H－ピロロ[1,2－c]イミダゾール－5－イル)ベンゾニトリル；cis－3－フルオロ－4－[7－(4－フルオロ－ベンジル)－5,6,7,8－テトラヒドロイミダゾ[1,5－a]ピリジン－5－イル]ベンゾニトリル；4'－フルオロ－6－(9－メチル－6,7,8,9－テトラヒドロ－5H－イミダゾ[1,5－a]アゼピン－5－イル)ビフェニル－3－カルボニトリル；4'－フルオロ－6－(9－メチル－6,7,8,9－テトラヒドロ－5H－イミダゾ[1,5－a]アゼピン－5－イル)ビフェニル－3－カルボニトリル、または各々の場合におけるその(R)または(S)－エナンチオマー；または適切であればその薬学的に許容される塩を含み、これらに限定されない。

10

20

【0183】

用語“アルドステロン合成酵素阻害剤”はまた、国際公開第2008/076860号、国際公開第2008/076336号、国際公開第2008/076862号、国際公開第2008/027284号、国際公開第2004/046145号、国際公開第2004/014914号、国際公開第2001/076574号に開示された化合物およびアナログを含む。

【0184】

さらに、アルドステロン合成酵素阻害剤はまた、米国出願である米国特許第2007/0225232号、米国特許第2007/0208035号、米国特許第2008/0318978号、米国特許第2008/0076794号、米国特許第2009/0012068号、米国特許第2009/0048241号に、および、PCT出願である国際公開第2006/005726号、国際公開第2006/128853号、国際公開第2006/128851号、国際公開第2006/128852号、国際公開第2007/065942号、国際公開第2007/116099号、国際公開第2007/116908号、国際公開第2008/119744号に、および、欧州出願である欧州特許第1886695号に開示された化合物およびアナログを含む。本発明に使用するのに適当な好ましいアルドステロン合成酵素阻害剤は、8－(4－フルオロフェニル)－5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン；4－(5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン－8－イル)－2－フルオロベンゾニトリル；4－(5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン－8－イル)－2,6－ジフルオロベンゾニトリル；4－(5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン－8－イル)－2－メトキシベンゾニトリル；3－(5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン－8－イル)ベンゾニトリル；4－(5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン－8－イル)フタロニトリル；4－(8－(4－シアノフェニル)－5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン－8－イル)ベンゾニトリル；4－(5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン－8－イル)ベンゾニトリル；4－(5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン－8－イル)ナフタレン－1－カルボニトリル；8－[4－(1H－テトラゾール－5－イル)フェニル－5,6－ジヒドロ－8H－イミダゾ[5,1－c][1,4]オキサジン (Speedelにより開発)、または各々の場合においてその(R)または(S)－エナンチオマー；または適切であればその薬学的に許容される塩を含み、これらに限定されない。

30

40

【0185】

50

用語“エンドセリン受容体遮断薬”はボセンタンを含む。

【0186】

用語“CETP阻害剤”は、HDLからLDLおよびVLDLへの、種々のコレステリルエステルおよびトリグリセリドのコレステリルエステル輸送タンパク質(CETP)が介在する輸送を阻害する化合物を言う。このようなCETP阻害活性は、標準的なアッセイ(例えば米国特許第6,140,343号)に従って、当業者により容易に測定される。その例は、米国特許第6,140,343号および米国特許第6,197,786号に開示された化合物(例えば[2R, 4S]-4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル(トルセトラピブ); 米国特許第6,723,752号に開示された化合物(例えば(2R)-3-{[3-(4-クロロ-3-エチル-フェノキシ)-フェニル]-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-メチル}-アミノ}-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール); 米国特許出願第10/807,838号に開示された化合物; 米国特許第5,512,548号に開示されたポリペプチド誘導体; J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996)およびBioorg. Med. Chem. Lett., 6:1951-1954 (1996)にそれぞれ開示されたロセノラクトン(rosenonolactone)誘導体およびコレステリルエステルのホスフェート含有アナログを含む。さらに、CETP阻害剤はまた、国際公開第2000/017165号、国際公開第2005/095409号および国際公開第2005/097806号に開示されたものを含む。

10

【0187】

特に興味深い第2薬物は、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断薬、利尿剤、抗糖尿病薬、例えばDPP-IV阻害剤およびアルドステロン合成酵素阻害剤を含む。

20

【0188】

本発明の実施例：

【表 2】

略号：

A T P = アデノシン 5'-トリホスフェート	A S = アルドステロン合成酵素
B I N A P = ラセミの 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	B O C = 第 3 級ブチルカルボキシ
br = ブロード	bs = ブロードな一重項
A c = アセチル	atm = 気圧
A q = 水性	calcd = 計算された
B n = ベンジル	B o c = t e r t -ブトキシカルボニル
B O P - C 1 = ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホン酸クロリド	C D I = カルボニルジイミダゾール
d = 二重項	D A S T = 三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄
dd = 二重項の二重項	D C M = ジクロロメタン
D I E A = ジイソプロピルエチルアミン	D M E = 1,4-ジメトキシエタン
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 I P E A = N,N-ジイソプロピルエチルアミン	D M A P = N,N-ジメチルアミノピリジン
D A D = ダイオードアレイ検出器	D T T = ジチオトレイトール
D P P A = ジフェニルホスホリルアジド	E D C I, E D I C = N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
E D T A = エチレンジアミン四酢酸	ESI = エレクトロスプレーイオン化
E t および E t O A c = エチルおよび酢酸エチル	E D C = N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
H A T U = O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート	H O B t = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
H B T U = 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート	hrs = 時間(複数)
H P L C = 高速液体クロマトグラフィー H P L C - R T (保持時間)	L C および L C M S = 液体クロマトグラフィー、および、液体クロマトグラフィー-質量分析

【0189】

【表 3】

H＝時間	H O A t＝1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾール
I R＝赤外	L D A＝ジイソプロピルアミド リチウム
M e O D＝メタノール－d ₄	M e O H＝メタノール
M S＝質量分析	m＝多重項
min＝分	m/z＝質量対電荷比
M s＝メシル	M e＝メチル
Mおよびm M＝モーラーおよびミリモーラー	mg＝ミリグラム
n.d.＝測定せず	NMR＝核磁気共鳴
ppm＝百万分率	P r および i P r＝プロピルおよびイソプロピル
P h＝フェニル	P d / C＝パラジウム／炭素
P y B O P＝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	R T＝室温
P S＝ポリマー担持	R P＝逆相
q＝四重項	
s＝一重項	t＝三重項
T F A＝トリフルオロ酢酸	T H F＝テトラヒドロフラン
T M S C l＝塩化トリメチルシリル	T E A＝トリエチルアミン
T f＝トリフレート	t B u＝t e r t－ブチル
T L C＝薄層クロマトグラフィー	T r i s H C l＝アミノトリス(ヒドロキシメチル)メタン塩酸塩
μ l、mlおよびL＝マイクロリットル、ミリリットルおよびリットル	U V＝紫外

10

20

30

【0190】

下記の実施例は、本発明を説明することを意図しており、これを限定するものと解釈されるべきではない。温度は摂氏で示されている。特記しない限り、全ての蒸発は減圧下、好ましくは約15 mmHgと100 mmHg(=20～133 mbar)の間で行う。最終生成物、中間体および出発物質の構造は、標準的な分析法、例えば微量分析および分光学的特性決定、例えばMS、IR、NMRによって確認される。用いられる略号は当技術分野で慣用されているものである。

【0191】

本発明の化合物の合成に利用される全ての出発物質、構成成分、反応剤、酸、塩基、乾燥剤、溶媒および触媒は、市販されているか、当業者に既知の有機合成方法によって製造されるかの何れかである(Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21)。さらに、本発明の化合物は、下記の実施例で示された通り、当業者に既知の有機合成によって製造され得る。

40

【0192】

実施例1-1から59-1の化合物は、NEPについて、約0.01 nMから約10,000 nMの範囲のIC₅₀値を有することが見出された。

【0193】

保持時間の測定条件は、下記の通りである。

HPLC条件A:

カラム: INERTSIL C8-3, 3 μm×33 mm×3.0 mm, 40 °C

50

流速：2 ml/分

移動相：H₂O (5 mM NH₄⁺ HCOO⁻)

濃度勾配：5 % ~ 95 % MeCNの直線的濃度勾配，2分

検出：DAD-U V (200 ~ 400 nm)

【0194】

HPLC条件B：

カラム：INERTSIL C8-3, 3 μm × 3.3 mm × 3.0 mm, 40 °C

流速：2 ml/分

移動相：0.1 % 蟻酸

濃度勾配：5 % ~ 95 % MeCN/MeOHの直線的濃度勾配，2分

10

検出：U V (215 nm)

【0195】

HPLC条件C：

カラム：INERTSIL C8-3, 3 μm × 3.3 mm × 3.0 mm, 40 °C

流速：2 ml/分

移動相：A) H₂O (5 mM NH₄⁺ HCOO⁻)、B) 50 % MeOH/50 % MeCN

濃度勾配：5 % B ~ 95 % Bの直線的濃度勾配，2分

検出：DAD-U V (200 ~ 400 nm)

【0196】

20

HPLC条件D：

カラム：Inertsil C8-3, 3 μm × 3.3 mm × 3.0 mm, 40 °C

流速：2 ml/分

移動相：A) H₂O (5 mM NH₄⁺ HCOO⁻)、B) 50 % MeOH/50 % MeCN

濃度勾配：40 % B ~ 95 % Bの直線的濃度勾配，2分

検出：U V (214 nm)

【0197】

HPLC条件E：

カラム：Inertsil C8-3, 3 μm × 3.3 mm × 3.0 mm, 40 °C

30

流速：2 ml/分

移動相：A) H₂O (5 mM NH₄⁺ HCOO⁻)、B) 50 % MeOH/50 % MeCN

濃度勾配：60 % B ~ 95 % Bの直線的濃度勾配，2分

検出：U V (214 nm)

【0198】

二次元NMRを用いて相対的立体化学を決定した。反応条件下で、ビスフェニルメチル基を有する立体中心はラセミ化しないと予測される。従って、絶対立体化学は、ビスフェニルメチル基を有する立体中心の相対的立体化学および絶対立体化学に基づいて決定した。

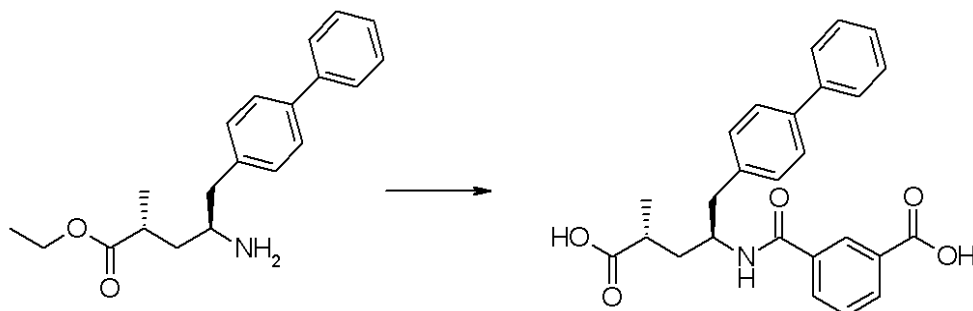
40

【実施例】

【0199】

実施例1-1：N-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシブチル)-イソフタルアミド酸の合成

【化 4 0】



10

塩化メチレン(0.5ml)中の(2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(70mg, 0.201mmol)および3-クロロカルボニル安息香酸メチルエステル(0.302mmol)の混合物に、ピリジン(0.5ml)を加え、混合物を室温で24時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルを加える。溶液を1M 水性HClで、そして塩水で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を塩化メチレンを用いてカラムクロマトグラフィーによって精製し、N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニルブチル)-イソフタルアミド酸を得る。

【0200】

次に、エタノール(10ml)中のN-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニルブチル)-イソフタルアミド酸(0.287mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(1.2ml, 1.12mmol)を加え、混合物を50~60℃で5時間攪拌する。エタノールを減圧下で除去し、水を加える。溶液を1M HClで酸性にして、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、分取HPLCによって、MeCN/水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥し、N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシーブチル)-イソフタルアミド酸を得る。

20

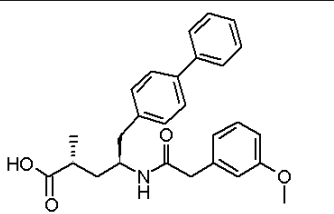
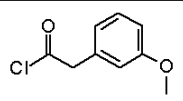
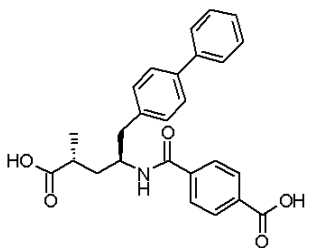
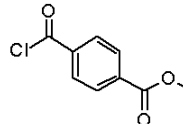
HPLC保持時間 1.05分(条件A); MS 432.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55-7.66 (m, 5H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

30

【0201】

適切な反応剤および条件で、実施例1-1と同様の手順を用いて、下記の化合物を製造する。

【表 4】

実施例 番号	生成物	反応剤	加水分解 条件	HPLC-RT (条件)	MS(M+1)
実施例 1-2	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4- -イル-4-[2-(3-メトキ シ-フェニル)-アセチル アミノ]-2-メチル-ペン タン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.31分(A)	432.4
実施例 1-3	 N-((1S,3R)-1-ビフェニ ル-4-イルメチル-3-カル ボキシ-ブチル)-テレ フタルアミド酸		水性Na OH, Et OH, 60 ℃	1.09分(A)	432.3

【0202】

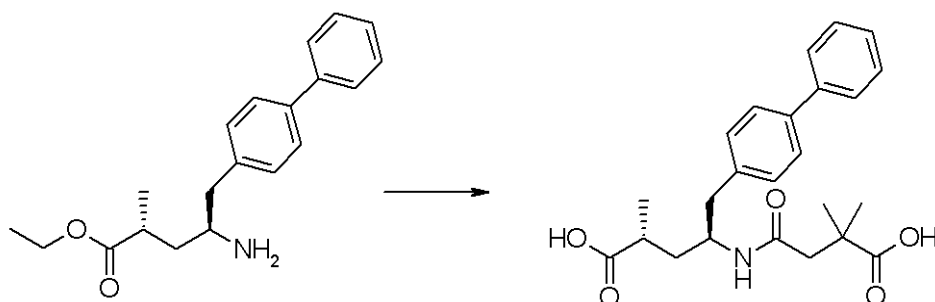
実施例 1-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.15 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.71 (dd, $J=7.83$ Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=5.56$ Hz, 5.70 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.14 (t, $J=8.34$ Hz, 3H), 7.31 (t, $J=7.33$ Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.56 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.97$ Hz, 1H)。

実施例 1-3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.59 (td, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.85 (q, 4H), 10.46 (m, 1H)。

【0203】

実施例 2-1 : (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-3-メチル-ブチルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸の合成

【化 4 1】



1 : 1 塩化メチレン/ピリジン(1.4ml)中の、(2R,4S)-4-アミノ-5-ビフ

エニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(100mg, 0.287mmol)および3,3-ジメチル-ジヒドロフラン-2,5-ジオン(0.431mmol)の溶液を、室温で24時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を次の加水分解反応に直接用いる。次に、エタノール(10ml)中の得られた残渣(0.287mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(2ml, 6.97mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、1M 水性HClで洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、分取HPLCによって、MeCN/水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-3-メチル-ブチリルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸を得る。

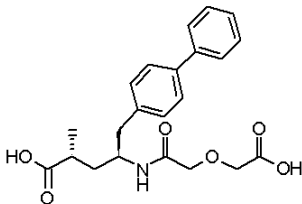
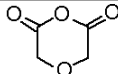
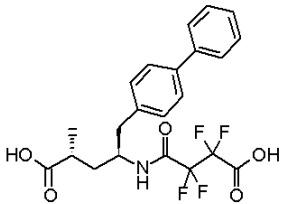
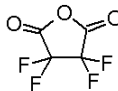
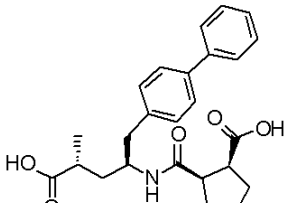
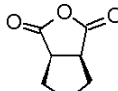
10

HPLC保持時間 1.03分(条件A); MS 412.4 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97-1.07 (m, 9H), 1.32 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.88 (s, broad, 1H)。

【0204】

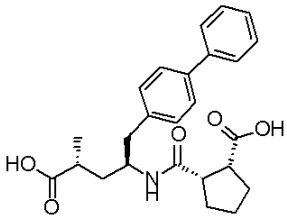
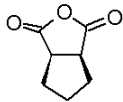
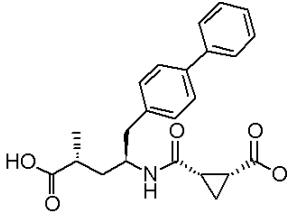
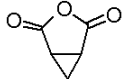
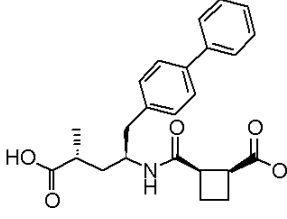
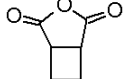
適切な反応剤および条件で、実施例2-1と同様の手順を用いて、下記の化合物を製造する。

【表 5】

実施例 番号	生成物	反応剤	加水分解 条件	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施例 2-2	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4- -イル-4-(2-カルボキシ メトキシ-アセチルアミ ノ)-2-メチル-ペンタン 酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	0.91分(A)	400.3
実施例 2-3	 (2R,4S)-5-(ビフェニル- 4-イル)-4-(3-カルボキ シ-2,2,3,3-テトラフル オロプロパンアミド)-2 -メチルペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.06分(A)	456.3
実施例 2-4	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-ビ フェニル-4-イルメチル -3-カルボキシ-ブチル カルバモイル)-シクロ ペンタンカルボン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.09分(A)	424.4

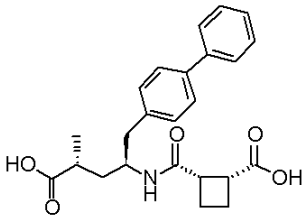
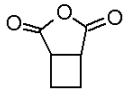
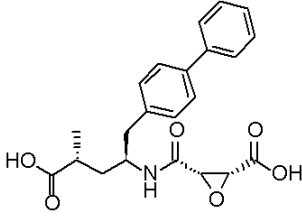
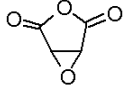
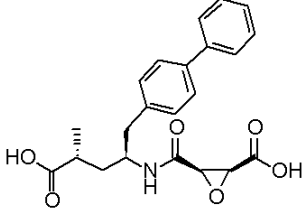
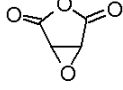
【0205】

【表 6】

実施例 2-5	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-ビ フェニル-4-イルメチル -3-カルボキシ-ブチル カルバモイル)-シクロ ペンタンカルボン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.12分(A)	424.4
実施例 2-6	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-ビ フェニル-4-イルメチル -3-カルボキシ-ブチル カルバモイル)-シクロ プロパンカルボン酸		水性Na OH, Et OH, 60 ℃	0.99分(A)	396.3
実施例 2-7	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-ビ フェニル-4-イル-メチ ル-3-カルボキシ-ブチ ルカルバモイル)-シク ロブタンカルボン酸		水性Na OH, Et OH, 60 ℃	1.01分(A)	410.3

【0206】

【表 7】

実施例 2-8	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-ベン フェニル-4-イル-メチ ル-3-カルボキシ-ブチ ルカルバモイル)-シク ロブタンカルボン酸		水性Na OH, Et OH, 60 ℃	1.04分(A)	410.3
実施例 2-9	 (2R,3S)-3-((1S,3R)-1-ベン フェニル-4-イル-メチ ル-3-カルボキシ-ブチ ルカルバモイル)-オキ シラン-2-カルボン酸		水性Na OH, Et OH, 60 ℃	0.87分(A)	398.3
実施例 2-10	 (2S,3R)-3-((1S,3R)-1-ベン フェニル-4-イル-メチ ル-3-カルボキシ-ブチ ルカルバモイル)-オキ シラン-2-カルボン酸		水性Na OH, Et OH, 60 ℃	0.93分(A)	398.3

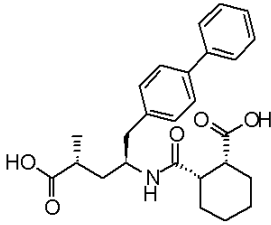
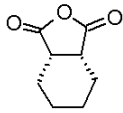
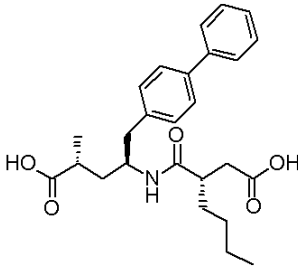
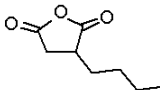
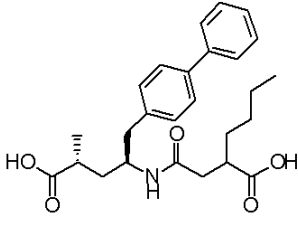
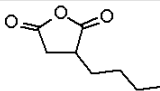
【 0 2 0 7 】

10

20

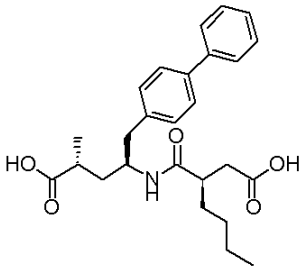
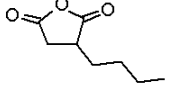
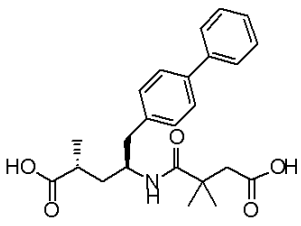
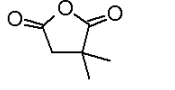
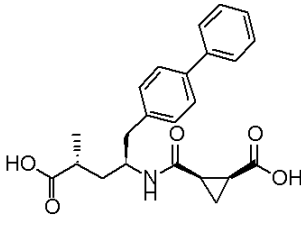
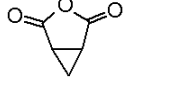
30

【表 8】

実施例 2-11	 (1R*,2S*)-2-((1S,3R)-1- ビフェニル-4-イルメチ ル-3-カルボキシ-ブチ ルカルバモイル)-シク ロヘキササンカルボン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.25分(A)	438.3
実施例 2-12	 (S)-3-((1S,3R)-1-ビフェ ニル-4-イルメチル-3- カルボキシ-ブチルカル バモイル)-ヘプタン酸	 溶媒としてピ リジンを使用	水性Na OH, Et OH, 室 温	1.28分(A)	440.3
実施例 2-13	 2-(((1S,3R)-1-ビフェニ ル-4-イルメチル-3-カ ルボキシ-ブチルカルバ モイル)-メチル]-ヘキサ ン酸	 溶媒としてピ リジンを使用	水性Na OH, Et OH, 室 温	1.21分(A)	440.4

【0208】

【表 9】

実施例 2-14	 (R)-3-((2S,4R)-1-(ビフェニル-4-イル)-4-カルボキシペンタン-2-イルカルバモイル)ヘプタン酸	 溶媒としてピリジンを使用	水性NaOH, EtOH, 室温	1.24分(A)	440.3
実施例 2-15	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-4-(3-カルボキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド)-2-メチルペンタン酸	 溶媒としてピリジンを使用	水性NaOH, EtOH, 室温	1.13分(A)	412.3
実施例 2-16	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-シクロプロパンカルボン酸	 溶媒としてピリジンを使用	水性NaOH, EtOH, 60℃	0.99分(A)	396.3

【0209】

実施例 2-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeCN-d_3) δ ppm 1.11 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.97$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.6 (d, $J=7.58$ Hz, 2H)。

実施例 2-3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.16 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (t, 2H), 7.54 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J=8.58$ Hz, 1H)。

実施例 2-4 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeCN-d_3) δ ppm 1.07 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 5H), 4.06 (m, 1H), 6.64 (d, $J=8.72$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.33$ Hz, 2H)。

10

20

30

40

50

実施例 2-5: ^1H -NMR (400 MHz, MeCN- d_3) δ ppm 1.09 (d, $J=6.69$ Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 6.77 (d, $J=8.72$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.71$ Hz, 2H)。

【0210】

実施例 2-6: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

10

実施例 2-7: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 3H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.20$ Hz, 3H)。

実施例 2-8: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.25 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.07$ Hz, 3H)。

20

実施例 2-9: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.69 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.59 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

実施例 2-10: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.59 (d, $J=5.18$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=4.93$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.26 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.84$ Hz, 1H)。

30

【0211】

実施例 2-11: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.30-2.08 (m, 11H), 2.40 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53-7.66 (m, 4H)。

実施例 2-12: ^1H -NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0.88 (t, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.90 (m, 1H), 2.24 (dd, $J=6.69$ Hz, 6.57 Hz, 1H), 2.39 (dd, $J=7.58$ Hz, 7.58 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (m, 2H)。

実施例 2-13: ^1H -NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0.85 (t, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 2.21 (dd, $J=7.71$ Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (m, 2H)。

40

実施例 2-14: ^1H -NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0.73 (t, $J=7.33$ Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.16 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=9.09$ Hz, 8.97 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=5.18$ Hz, 4.67 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J=0.63$ Hz, 1.26 Hz, 2H)。

実施例 2-15: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 (m, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.08$

50

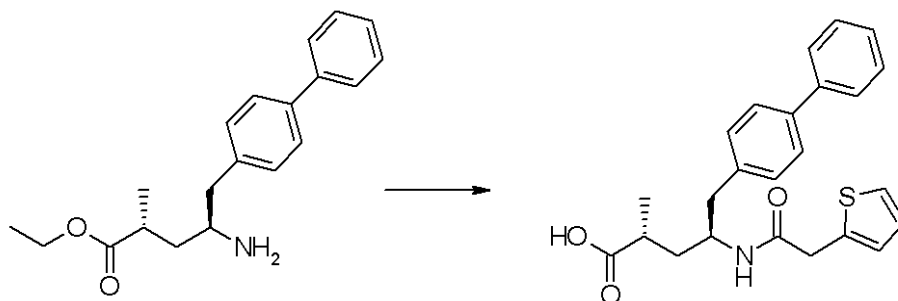
Hz, 2H), 7.63 (dd, $J=0.76$ Hz, 1.14 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H)。

実施例 2-16: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (d, $J=7.06$ Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.15$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=8.25$ Hz, 1H)。

【0212】

実施例 3-1: (2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(2-チオフエン-2-イル-アセチルアミノ)-ペンタン酸の合成

【化42】



DMF (5 ml)中のチオフエン-2-イル-酢酸(0.144 mmol)の溶液に、HATU(0.216 mmol)を加える。混合物を室温で10分間攪拌した後、(2R, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(0.144 mmol)およびトリエチルアミン(0.359 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、混合物を1 M 水性HClで、そして塩水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(2-チオフエン-2-イル-アセチルアミノ)-ペンタン酸エチルエステルを得る。これを次の加水分解反応に直接用いる。

【0213】

次に、エタノール(10 ml)中の(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(2-チオフエン-2-イル-アセチルアミノ)-ペンタン酸エチルエステル(0.287 mmol)の溶液に、1 M 水性NaOH(2 ml, 6.97 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、1 M 水性HClで洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、分取HPLCによって、MeCN/水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(2-チオフエン-2-イル-アセチルアミノ)-ペンタン酸を得る。

HPLC保持時間 1.23分(条件A); MS 408.3 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.16 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=7.71$ Hz, 7.58 Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=5.81$ Hz, 5.66 Hz, 1H), 3.64 (d, $J=1.26$ Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

【0214】

適切な反応剤および条件で、実施例 3-1と同様の手順を用いて、下記の化合物を製造する。

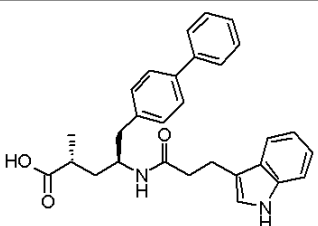
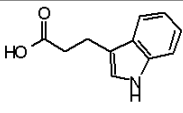
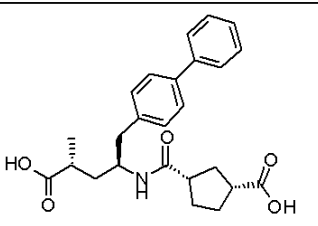
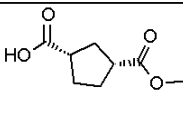
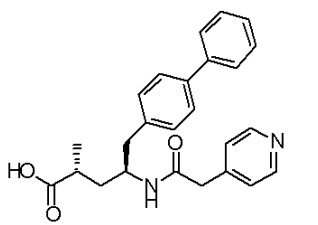
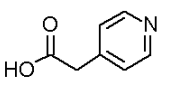
10

20

30

40

【表 10】

実施例 番号	生成物	反応剤	加水分解 条件	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施例 3-2	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-1H-インドール-3-イル-プロピオニルアミノ)-2-メチルペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.31分(A)	455.4
実施例 3-3	 (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシブチルカルバモイル)-シクロペンタンカルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.09分(A)	424.4
実施例 3-4	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(2-ピリジン-4-イル-アセチルアミノ)-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.08分(A)	403.4

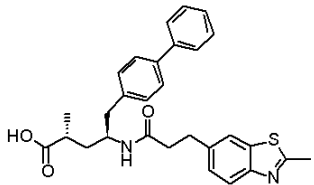
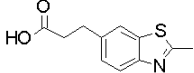
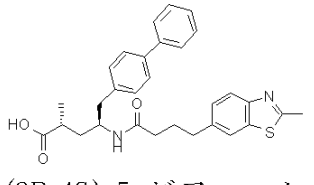
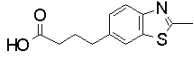
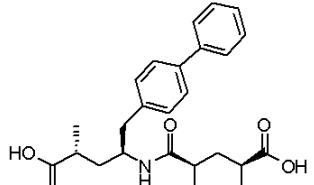
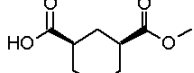
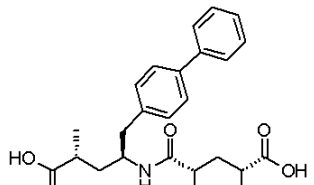
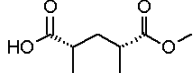
10

20

30

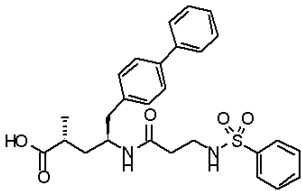
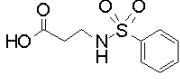
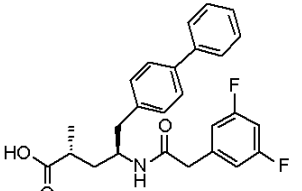
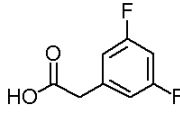
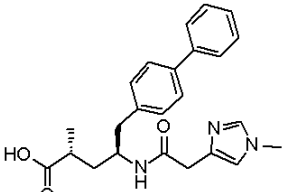
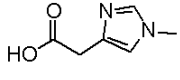
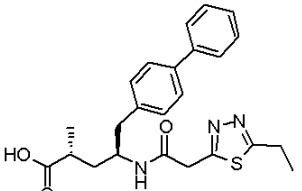
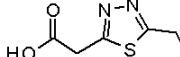
【0215】

【表 1 1】

実施例 3-5	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[3-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イル)-プロピオニルアミノ]-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.25分(A)	487.3
実施例 3-6	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[4-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イル)-ブチリルアミノ]-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.26分(A)	501.3
実施例 3-7	 (1S,3R)-3-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-シクロヘキサンカルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.08分(A)	438.4
実施例 3-8	 (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-シクロヘキサンカルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.09分(A)	438.4

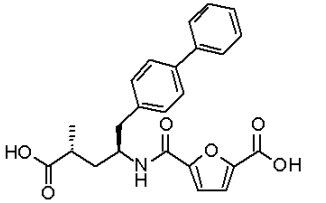
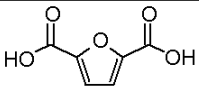
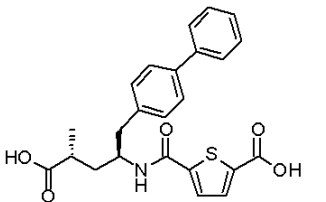
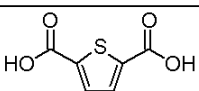
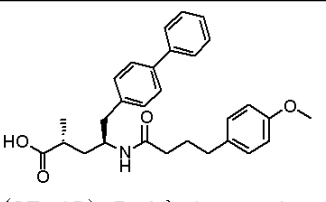
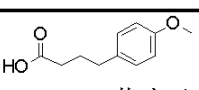
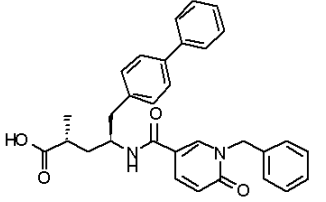
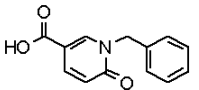
【0 2 1 6】

【表 1 2】

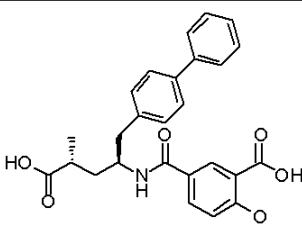
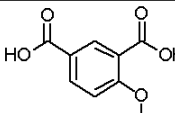
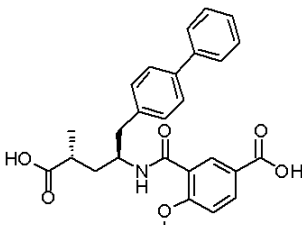
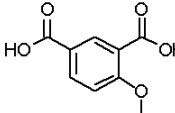
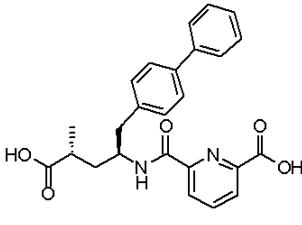
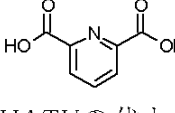
実施例 3-9	 (2R,4S)-4-(3-ベンゼン スルホニルアミノ-プロ ピオニルアミノ)-5-ビ フェニル-4-イル-2-メ チル-ペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.19分(A)	495.3
実施例 3-10	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4 -イル-4-[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-アセチ ルアミノ]-2-メチル-ペ ンタン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.21分(A)	438.4
実施例 3-11	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4 -イル-2-メチル-4-[2-(1 -メチル-1H-イミダゾー ル-4-イル)-アセチルア ミノ]-ペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	0.99分(A)	406.4
実施例 3-12	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4 -イル-4-[2-(5-エチル-[1,3,4]チアジアゾール-2 -イル)-アセチルアミノ] -2-メチル-ペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.15分(A)	438.3

【0 2 1 7】

【表 1 3】

実施例 3-13	 5-(((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-フラン-2-カルボン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 60℃	1.18分(A)	422.3
実施例 3-14	 5-(((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-チオフェン-2-カルボン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 60℃	1.17分(A)	438.3
実施例 3-15	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-ブチルアミノ]-2-メチル-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 60℃	1.44分(A)	460.3
実施例 3-16	 (2R,4S)-4-[(1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.28分(A)	495.3

【表 1 4】

実施例 3-17	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチル)-6-メトキシ-イソフタルアミド酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 60 ℃	1.31分(A)	462.3
実施例 3-18	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチル)-4-メトキシ-イソフタルアミド酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 60 ℃	1.24分(A)	462.3
実施例 3-19	 6-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピリジン-2-カルボン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 60 ℃	0.95分(A)	433.3

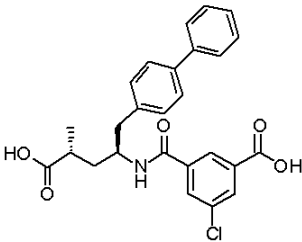
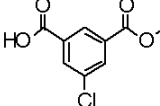
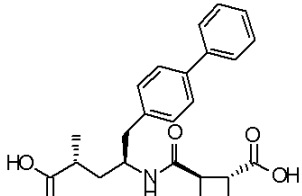
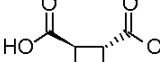
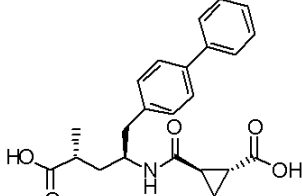
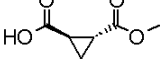
10

20

30

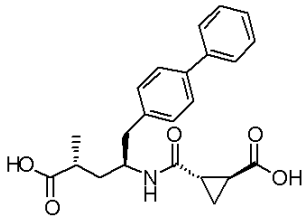
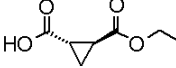
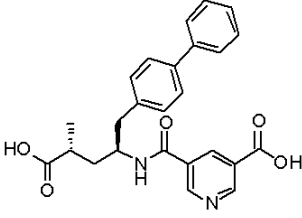
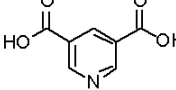
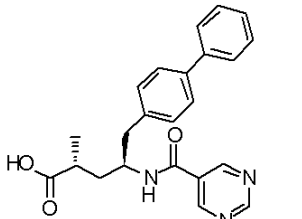
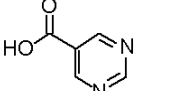
【0 2 1 9】

【表 15】

実施例 3-20	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシブチル)-5-クロロイソフタルアミド酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 60 ℃	1.02分(A)	466.2
実施例 3-21	 (1R*,2R*)-2-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシブチルカルバモイル)-シクロブタンカルボン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 60 ℃	0.97分(A)	410.3
実施例 3-22	 (1R,2R)-2-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシブチルカルバモイル)-シクロプロパンカルボン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.01分(A)	396.3

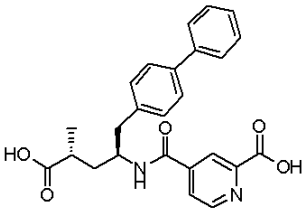
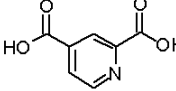
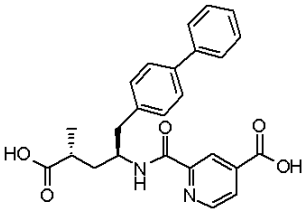
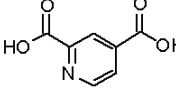
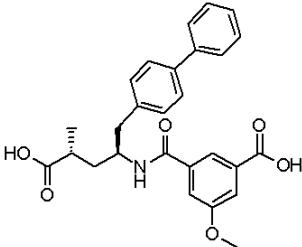
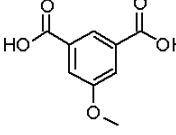
【0220】

【表 1 6】

実施例 3-23	 (1S,2S)-2-((1S,3R)-1-ビ フェニル-4-イル-メチ ル-3-カルボキシ-ブチ ルカルバモイル)-シク ロプロパンカルボン酸	 水性Na OH, Et OH, 室 温	1.04分(A)	396.3
実施例 3-24	 5-((1S,3R)-1-ビフェニ ル-4-イルメチル-3-カ ルボキシ-ブチルカルバ モイル)-ニコチン酸	 HATUの代わり にEDICおよび HOBtを使用 水性Na OH, Et OH, 60 ℃	1.04分(A)	433.2
実施例 3-25	 (2R,4S)-5-(ビフェニル- 4-イル)-2-メチル-4-(ピ リミジン-5-カルボキサ ミド)ペンタン酸	 水性Na OH, Et OH, 室 温	1.40分(A)	390.3

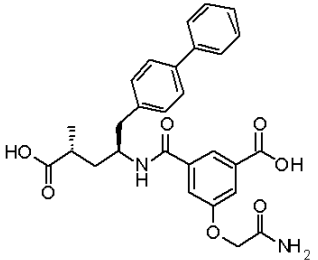
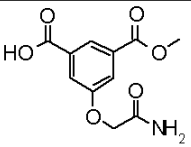
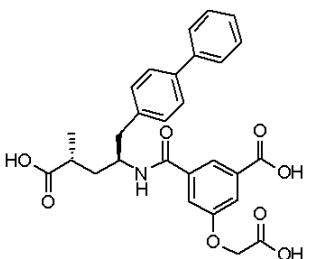
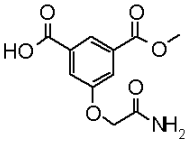
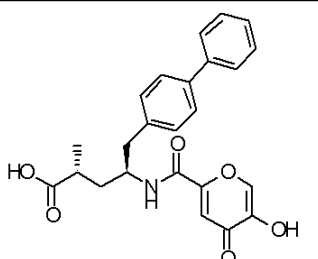
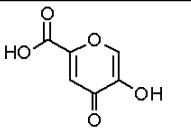
【0 2 2 1】

【表 17】

実施例 3-26	 4-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピリジン-2-カルボン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.07分(A)	433.3
実施例 3-27	 2-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-イソニコチン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.14分(A)	433.3
実施例 3-28	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチル)-5-メトキシ-イソフタルアミド酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.00分(A)	462.0

【0222】

【表 18】

実施例 3-29	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシブチル)-5-カルバモイルメトキシ-イソフタルアミド酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 50 ℃	0.98分(A)	505.2
実施例 3-30	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシブチル)-5-カルボキシメトキシ-イソフタルアミド酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 50 ℃	0.99分(A)	506.2
実施例 3-31	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 50 ℃	1.32分(A)	422.2

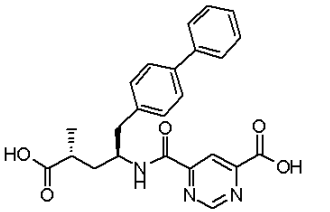
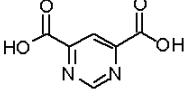
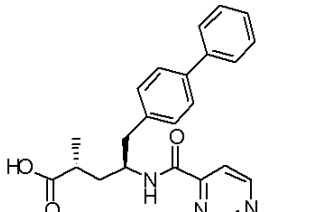
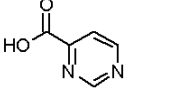
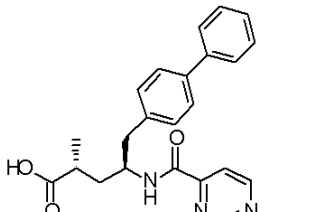
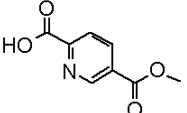
10

20

30

【0223】

【表 19】

実施例 3-32	 6-((2S,4R)-1-(ビフェニル-4-イル)-4-カルボキシペンタン-2-イルカルバモイル)ピリミジン-4-カルボン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 室温	1.24分(A)	434.2
実施例 3-33	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(ピリミジン-4-カルボキサミド)ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 室温	1.41分(A)	390.2
実施例 3-34	 6-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシブチルカルバモイル)-ニコチン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.24分(A)	433.2

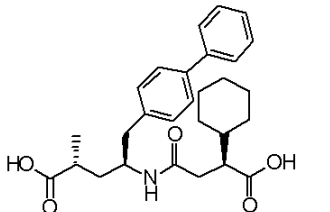
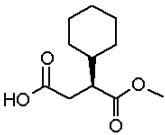
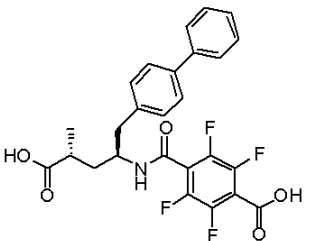
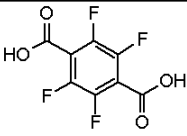
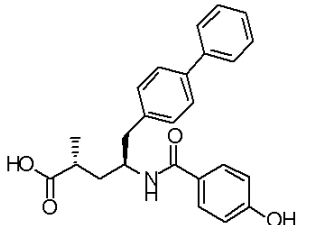
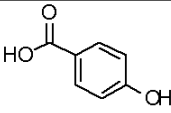
10

20

30

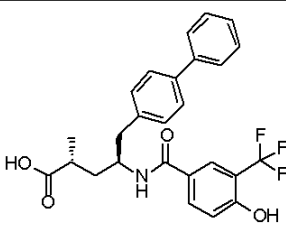
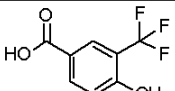
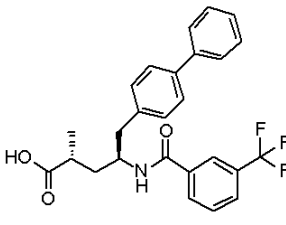
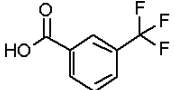
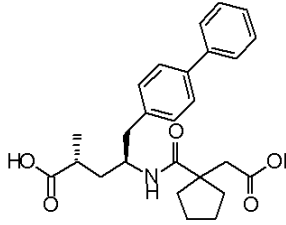
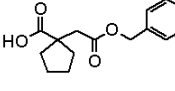
【0224】

【表 20】

実施例 3-35	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-((S)-3-カルボキシ-3-シクロヘキシル-プロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.17分(A)	466.4
実施例 3-36	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチル)-2,3,5,6-テトラフルオロ-テレフタルアミド酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.22分(A)	504.1
実施例 3-37	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(4-ヒドロキシ-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.26分(A)	404.2

【0225】

【表 2 1】

実施例 3-38	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(4-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.48分(A)	472.1
実施例 3-39	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.53分(A)	456.2
実施例 3-40	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-4-(1-(カルボキシメチル)シクロペンタンカルボキサミド)-2-メチルペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.20分(A)	438.3

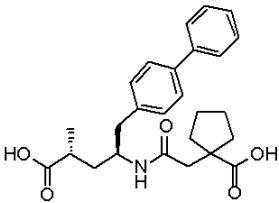
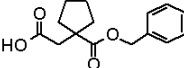
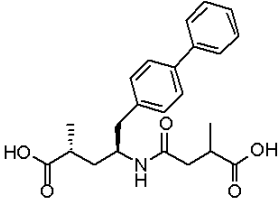
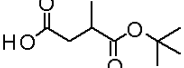
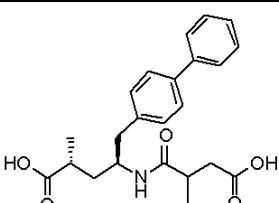
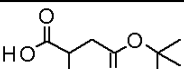
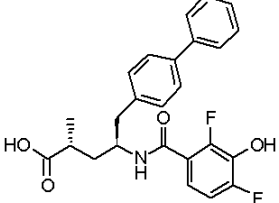
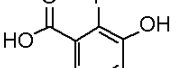
10

20

30

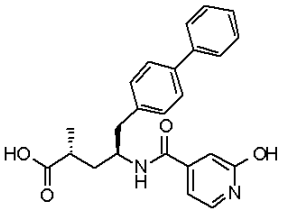
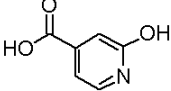
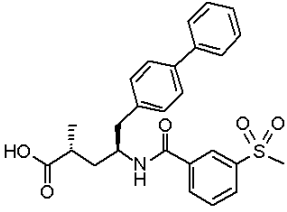
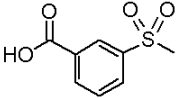
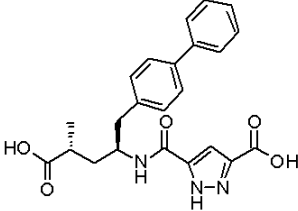
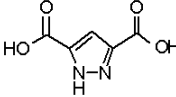
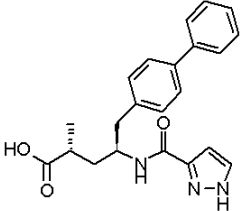
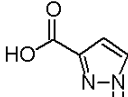
【0 2 2 6】

【表 2 2】

実施例 3-41	 1-(2-((2S,4R)-1-(ビフェニル-4-イル)-4-カルボキシペンタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)シクロペンタンカルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.25分(A)	438.3
実施例 3-42	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシブチルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	0.98分(A)	398.4
実施例 3-43	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-4-(3-カルボキシ-2-メチルプロパンアミド)-2-メチルペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	0.99分(A)	398.4
実施例 3-44	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 室温	1.55分(B)	440.0

【0 2 2 7】

【表 2 3】

実施例 3-45	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(2-ヒドロキシ-ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 室温	1.33分(B)	405.0
実施例 3-46	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-メタンスルホニル-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.33分(A)	466.2
実施例 3-47	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 室温	1.32分(A)	422.2
実施例 3-48	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 室温	1.13分(A)	378.0

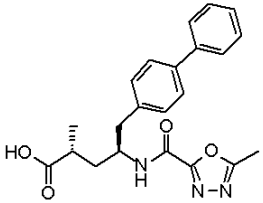
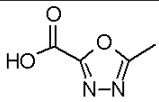
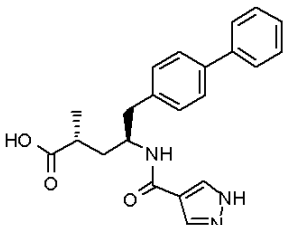
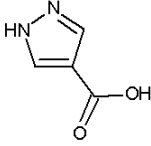
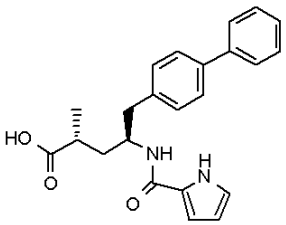
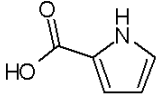
10

20

30

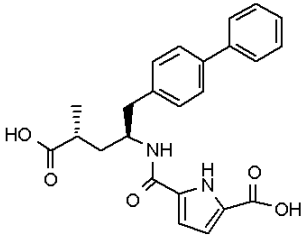
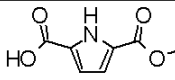
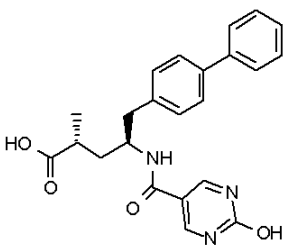
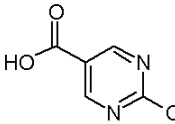
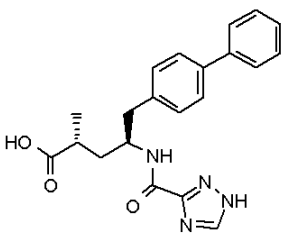
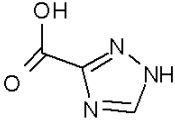
40

【表 2 4】

実施例 3-49	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(5-メチル-1,3,4)オキサジアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 50 ℃	0.95分(D)	394.0
実施例 3-50	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1H-ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 50 ℃	1.26分(A)	378.3
実施例 3-51	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1H-ピロール-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.45分(A)	377.3

【0 2 2 9】

【表 25】

実施例 3-52	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-1H-ピロール-2-カルボン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.28分(A)	421.2
実施例 3-53	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOAtを使用	水性Na OH, TH F, MeO H, 50°C	1.42分(C)	406.3
実施例 3-54	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDICおよびHOBtを使用	水性Na OH, TH F, EtO H, 室温	1.12分(A)	379.3

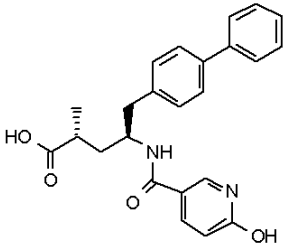
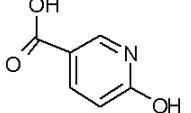
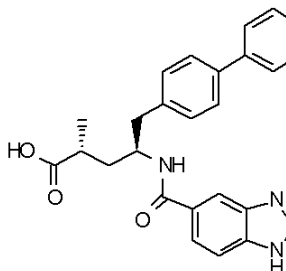
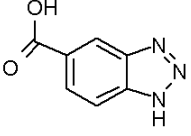
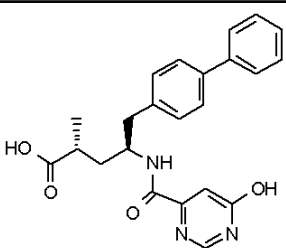
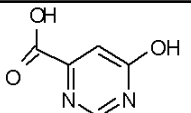
10

20

30

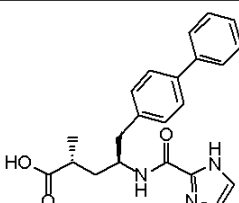
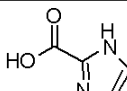
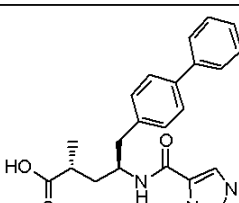
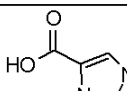
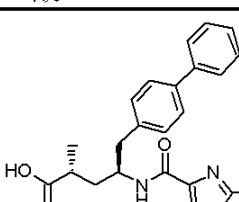
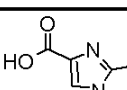
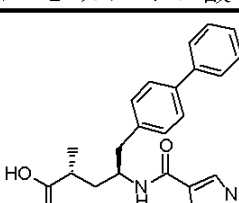
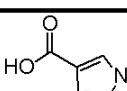
【0230】

【表 2 6】

実施例 3-55	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOAtを使用	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.43分(B)	405
実施例 3-56	 (2R,4S)-4-[(1H-ベンゾ トリアゾール-5-カルボ ニル)-アミノ]-5-ビフェ ニル-4-イル-2-メチル ペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOAtを使用	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.61分(B)	429
実施例 3-57	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(6-ヒドロキシ-ピリミジン-4-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOAtを使用	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.57分(B)	406

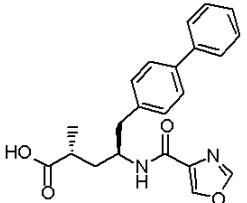
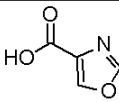
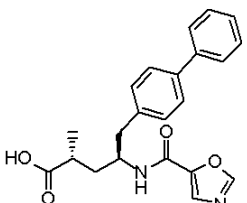
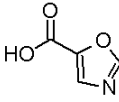
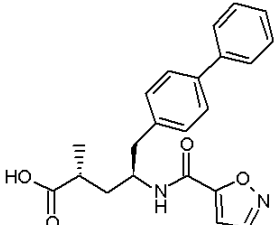
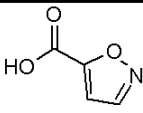
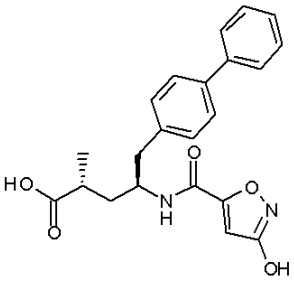
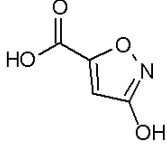
【0 2 3 1】

【表 27】

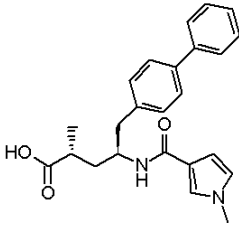
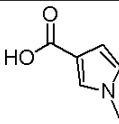
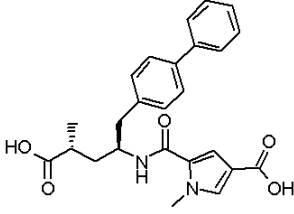
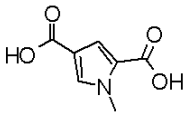
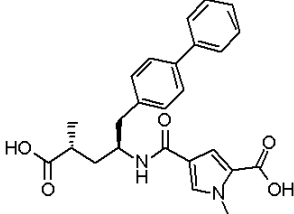
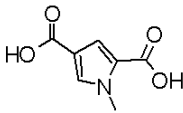
実施例 3-58	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.19分(C)	378.3
実施例 3-59	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(1H-イミダゾール-4-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.16分(C)	378.3
実施例 3-60	 4-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸	 中間体27	水性NaOH, EtOH, 室温	0.98分(C)	422.3
実施例 3-61	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1H-ピロール-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.29分(C)	377.1

【0232】

【表 28】

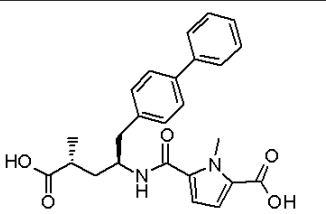
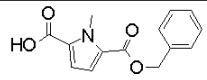
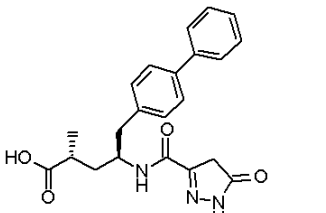
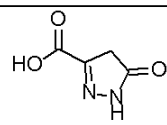
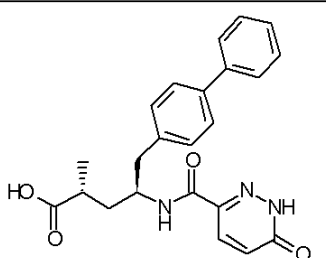
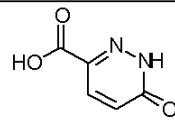
実施例 3-62	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(オキサゾール-4-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.14分(C)	379.1
実施例 3-63	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(オキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.10分(C)	379.2
実施例 3-64	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(イソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸	 + 中間体2	BCl ₃ , DCM, 室温	1.18分(C)	379.3
実施例 3-65	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOBtを使用	水性NaOH, EtOH, 50℃	1.22分(C)	395.2

【表 29】

実施例 3-66	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.32分(C)	392.1
実施例 3-67	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 50 °C	0.93分(C)	436.3
実施例 3-68	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOBtを使用	水性Na OH, Et OH, 50 °C	0.97分(C)	436.3

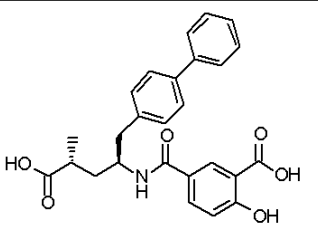
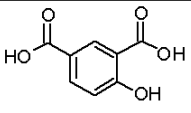
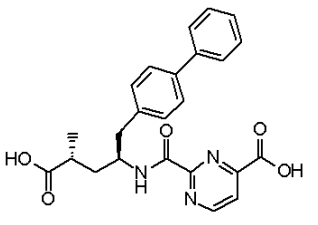
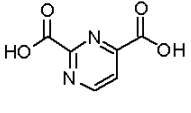
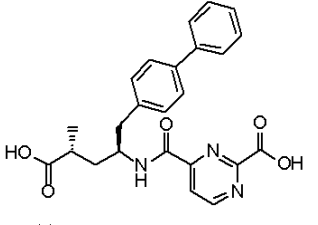
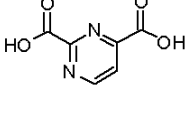
【0234】

【表 3 0】

実施例 3-69	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イル-2-メチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸	 水性NaOH, EtOH, 室温	1.05分(C)	435.3
実施例 3-70	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸	 水性NaOH, EtOH, 室温	1.10分(C)	394.2
実施例 3-71	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(6-オキソ-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	 水性NaOH, EtOH, 室温	1.10分(C)	406.1

【 0 2 3 5】

【表 3 1】

実施例 3-72	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチル)-6-ヒドロキシ-イソフタルアミド酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.10分(C)	448.3
実施例 3-73	 2-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピリミジン-4-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.19分(C)	434.1
実施例 3-74	 4-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピリミジン-2-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	0.96分(C)	434.3

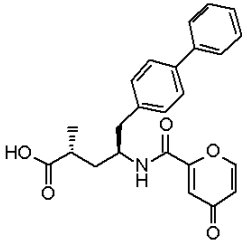
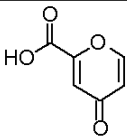
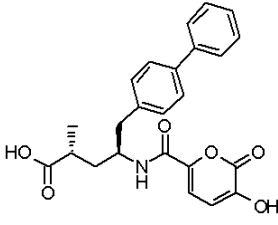
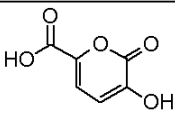
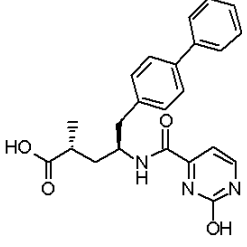
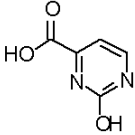
【0236】

10

20

30

【表 3 2】

実施例 3-75	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸	 + 中間体2	BCl ₃ , D CM, 室 温	1.21分(C)	406.1
実施例 3-76	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-ヒドロキシ-6-オキソ-6H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸	 + 中間体2	BCl ₃ , D CM, 室 温	1.13分(C)	422.1
実施例 3-77	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(2-ヒドロキシ-ピリミジン-4-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸		水性Na OH, Et OH, 室 温	1.20分(C)	406.2

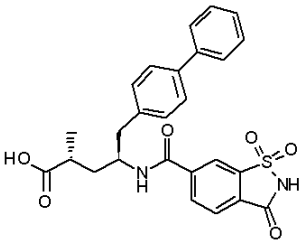
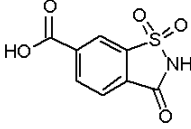
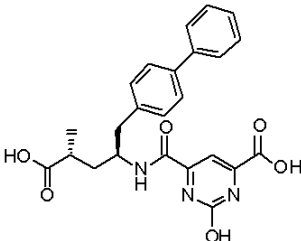
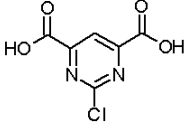
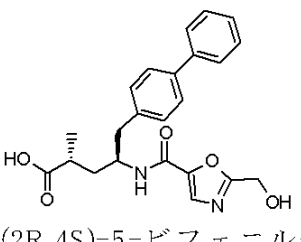
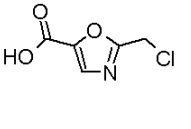
10

20

30

【0 2 3 7】

【表 3 3】

実施例 3-78	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1,1,3-トリオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾ[d]イソチアゾール-6-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.10分(C)	493.1
実施例 3-79	 6-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-2-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.04分(C)	450.3
実施例 3-80	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(2-ヒドロキシメチル-オキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, THF, 室温	1.30分(C)	409.4

【0238】

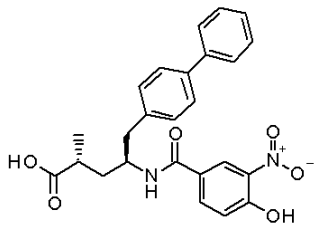
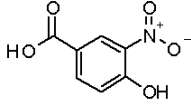
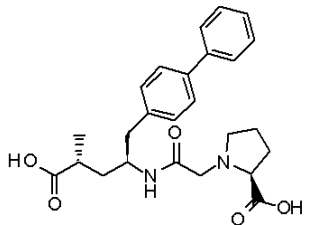
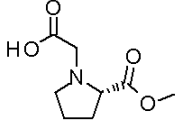
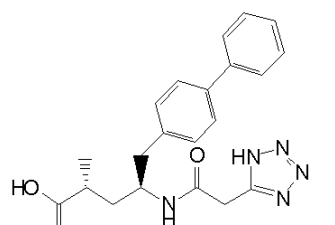
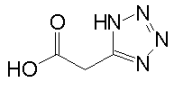
10

20

30

40

【表 3 4】

実施例 3-81	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(4-ヒドロキシ-3-ニトロ-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 50℃	1.28分(C)	449.0
実施例 3-83	 (S)-1-(((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-メチル]-ピロリジン-2-カルボン酸		水性NaOH, THF, 室温	1.05分(C)	439.2
実施例 3-84	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(2-1H-テトラゾール-5-イル-アセチルアミノ)-ペンタン酸	 HATUの代わりにBOP-Cl	水性NaOH, MeOH, 室温	0.70分(D)	394.0

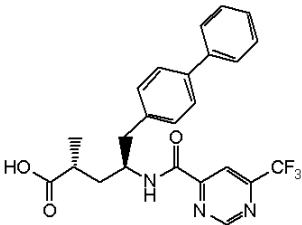
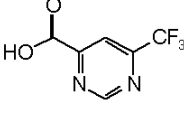
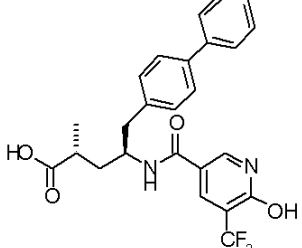
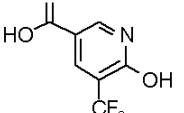
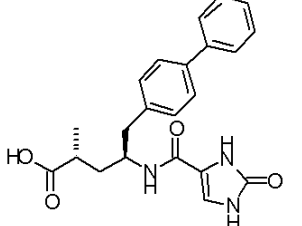
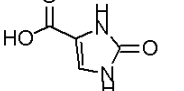
10

20

30

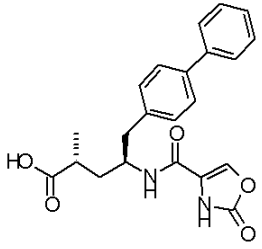
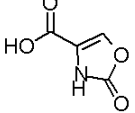
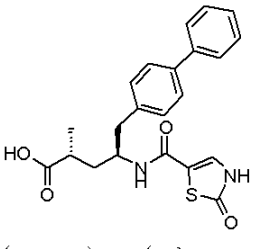
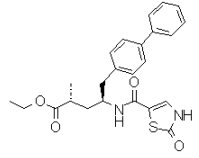
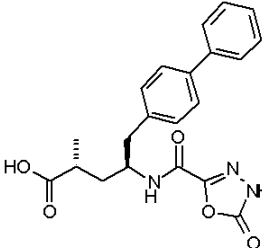
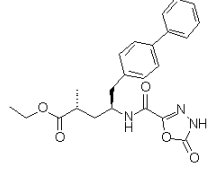
【0 2 3 9】

【表 3 5】

実施例 3-85	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(6-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸		水性Na OH, Me OH, 室 温	1.38分(D)	458.1
実施例 3-86	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-4-(6-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)-2-メチルペンタン酸		水性Na OH, Me OH, 室 温	1.62分(B)	473.1
実施例 3-87	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)ペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOAtを使用	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.50分(B)	394.2

【0240】

【表 3 6】

実施例 3-89	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)ペンタン酸		水性Na OH, Me OH, 室 温	1.62分(B)	395.3
実施例 3-90	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド)ペンタン酸	 実施例56-1の 加水分解	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.65分(B)	411.2
実施例 3-91	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド)ペンタン酸	 実施例57-1の 加水分解	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.63分(B)	396.2

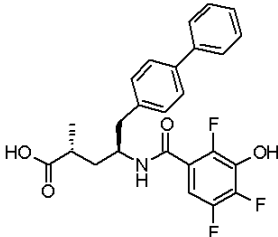
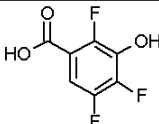
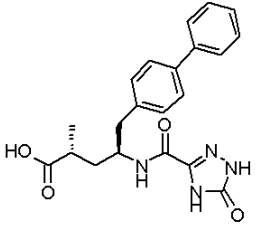
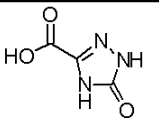
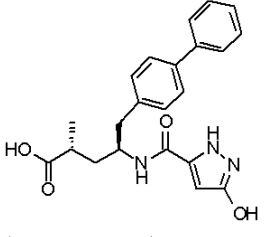
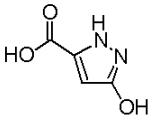
10

20

30

【0 2 4 1】

【表 3 7】

実施例 3-92	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2,4,5-トリフルオロ-3-ヒドロキシベンズアミド)ペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOAtを使用	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.60分(B)	458.1
実施例 3-93	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)ペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOAtを使用	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.48分(B)	395.3
実施例 3-94	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-4-(3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸	 HATUの代わりにEDCIおよびHOAtを使用	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.66分(B)	394.3

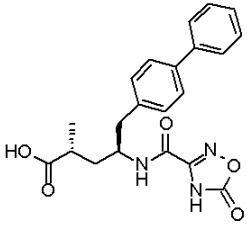
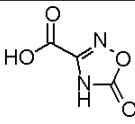
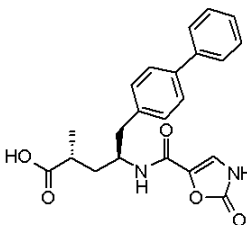
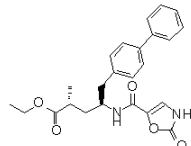
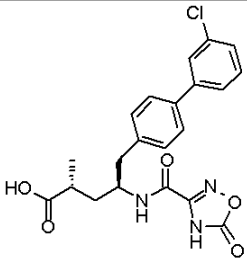
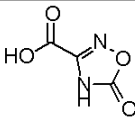
10

20

30

【0 2 4 2】

【表 3 8】

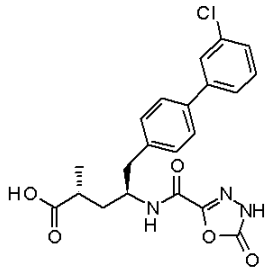
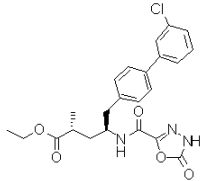
実施例 3-95	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)ペンタン酸	 中間体35	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.83分(B)	396.2
実施例 3-96	 (2R,4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)ペンタン酸	 実施例58-1の 加水分解	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.72分(B)	395.2
実施例 3-97	 (2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)ペンタン酸	 中間体35	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.64分(B)	430.2

10

20

30

【表 3 9】

実施例 3-98	 (2R,4S)-5-(3'-クロロビ フェニル-4-イル)-2-メ チル-4-(5-オキソ-4,5- ジヒドロ-1,3,4-オキサ ジアゾール-2-カルボキ サミド)ペンタン酸	 実施例59-1の 加水分解	水性Na OH, Me OH, 室 温	1.60分(B)	430.1
-------------	---	--	------------------------------	----------	-------

10

【0 2 4 3】

実施例 3-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, アセトン- d_6) δ ppm 1.28 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.7 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.33$ Hz, 2H)。

20

実施例 3-3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, アセトン- d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 5H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 4.48 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.67 (t, 2H), 7.80 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=7.33$ Hz, 2H)。

実施例 3-4 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.19 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (dd, $J=8.84$ Hz, 8.72 Hz, 1H), 2.91 (dd, $J=5.43$ Hz, 5.32 Hz, 1H), 3.72 (d, $J=5.81$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=6.32$ Hz, 2H)。

30

実施例 3-5 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.01 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.66 (dd, $J=7.33$ Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=5.81$ Hz, 5.61 Hz, 1H), 2.99 (t, $J=7.20$ Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (d, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

【0 2 4 4】

実施例 3-6 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.18 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.87 (dd, $J=5.43$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.46 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=1.01$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.22$ Hz, 1H)。

40

実施例 3-9 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.09 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.61 (d, $J=8.97$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.45$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=7.58$ Hz, 1H)。

実施例 3-10 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.97 (m,

50

1H), 6.88 (d, J=6.32 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

【0245】

実施例3-11: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.85 (d, J=5.68 Hz, 5.81 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.52 (t, J=8.08 Hz, 3H), 7.59 (d, J=7.33 Hz, 2H)。

実施例3-12: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.52 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

実施例3-13: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.19 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.43 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

実施例3-14: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.71 (d, J=3.92 Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.92 Hz, 1H)。

実施例3-15: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

【0246】

実施例3-16: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.80 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.15 (q, 2H), 6.47 (d, J=9.47 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.44 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

実施例3-17: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.46 Hz, 1H), 12.04 (s, broad, 1H), 12.84 (s, broad, 1H)。

実施例3-18: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.60 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.98-8.07 (m, 3H)。

実施例3-19: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.18-8.26 (m, 3H), 9.02 (d, J=9.22 Hz, 1H)。

実施例3-20: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.57 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

【0247】

实施例3-21: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (t, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.71$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (m, 3H)。

实施例3-22: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

10

实施例3-23: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.71 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

实施例3-24: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.88 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.58$ Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 9.14 (dd, $J=14.02$ Hz, 2H)。

实施例3-25: ^1H -NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.20 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J=8.21$ Hz, 8.34 Hz, 2H), 8.60 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 9.02 (m, 2H), 9.24 (m, 1H)。

20

【0248】

实施例3-26: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (d, $J=6.69$ Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J=4.42$ Hz, 1H)。

实施例3-27: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=4.93$ Hz, 1H)。

30

实施例3-28: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.64 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

实施例3-29: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

40

实施例3-30: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

【0249】

实施例3-31: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.82 (s,

50

1H), 7.27 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.72, 1H)。

实施例 3-32: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.85 (dd, J=7.45 Hz, 6.19 Hz, 1H), 2.96 (d, J=7.96 Hz, 8.08 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 9.03 (d, J=9.22 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 14.16 (s, 1H)。

实施例 3-33: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (dd, J=6.06 Hz, 6.06 Hz, 1H), 2.94 (d, J=7.83 Hz, 7.96 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.26 Hz, 1.26 Hz, 1H), 8.91 (d, J=9.35 Hz, 1H), 9.03 (d, J=5.05 Hz, 1H), 9.34 (d, J=1.14 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H)。

实施例 3-34: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.83 Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.45 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.83 (d, J=9.22 Hz, 1H), 9.10 (m, 1H)。

【0250】

实施例 3-36: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.87 (d, J=8.49 Hz, 1H)。

实施例 3-37: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.72 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.84 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.92 (s, broad, 1H)。

实施例 3-38: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

实施例 3-39: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

实施例 3-40: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.54 (m, 7H), 1.93 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.82 (d, J=7.83 Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.56 (m, 2H)。

【0251】

实施例 3-41: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53 (m, 7H), 1.96 (m, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.84 (d, J=6.95 Hz, 6.06 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H)。

实施例 3-42: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.07, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.16 (dd, J=8.21 Hz, 8.21 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=6.19 Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=6.95 Hz, 7.83 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m,

10

20

30

40

50

2H), 7.58 (m, 2H)。

実施例 3-43: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.09 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.15 (dd, $J=7.96$ Hz, 7.96 Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=6.44$ Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H)。

実施例 3-44: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.19 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.62 (ddd, $J=14.27$, 11.12, 3.16 Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J=14.27$, 11.12, 3.16 Hz, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 1H), 2.96 (dd, $J=14.20$, 5.90 Hz, 2H), 4.49 - 4.61 (m, 1H), 6.63 (dd, $J=8.10$, 4.50 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.20$, 1.80 Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=7.58$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J=8.10$ Hz, 4H), 7.75 (dt, $J=8.53$, 2.15 Hz, 1H)。

10

実施例 3-45: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.17 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.61 - 1.79 (m, 1H), 1.88 - 2.04 (m, 1H), 2.46 - 2.64 (m, 1H), 2.80 - 2.96 (m, 2H), 4.27 - 4.40 (m, 1H), 6.53 - 6.60 (m, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 7.19 - 7.38 (m, 6H), 7.43 - 7.55 (m, 4H)。

【0252】

実施例 3-46: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (d, $J=6.69$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.75 (t, 1H), 8.07 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

20

実施例 3-47: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 8.05-8.45 (m, broad, 1H)。

実施例 3-48: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.84$ Hz, 1H)。

実施例 3-49: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.98 - 2.09 (m, 1H), 2.51 - 2.63 (m, 4H), 2.85 - 2.99 (m, 2H), 4.35 - 4.49 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 3H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 8.94 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。

30

実施例 3-50: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.00 (s, broad, 2H)。

【0253】

実施例 3-51: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.17-1.19 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.59 - 1.66 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 6.79-6.81 (dd, $J=1.26$ Hz, 1.52 Hz, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H)。

40

実施例 3-52: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.17-1.19 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.61 - 1.68 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.91-2.93 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.68-6.69 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H)。

実施例 3-53: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.49 - 1.56 (m, 1H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.41 - 2.51 (m, 1H), 2.80 (A of AB, $J = 14$

50

.5 Hz, 1H), 2.81 (B of AB, J = 14.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.23 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.65 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.65 (br s, 2H), 12.04 (br s, 1H)。

実施例 3 - 5 4 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.78-2.94 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.09 (s, broad, 0.35H), 8.33 (s, broad, 0.5H), 8.61-8.81 (m, 2H), 12.04 (s, broad, 1h), 14.42 (s, broad, 0.45H), 14.88 (s, broad, 0.35H)。

【 0 2 5 4 】

実施例 3 - 5 5 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 (d, J=6.32 Hz, 3H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 1.95 - 2.08 (m, 1H), 2.50 - 2.65 (m, 1H), 2.83 - 2.97 (m, 2H), 4.31 - 4.46 (m, 1H), 6.51 (d, J=9.09 Hz, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.71 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.88 - 7.96 (m, 2H)。

実施例 3 - 5 6 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ ppm 1.17 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.74 (ddd, J=14.24, 10.77, 3.66 Hz, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.58 - 2.69 (m, 1H), 2.97 - 3.02 (m, 2H), 4.40 - 4.51 (m, 1H), 7.22 (d, J=9.09 Hz, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 5H), 7.56 - 7.64 (m, 4H), 7.85 (br. s., 1H)。

実施例 3 - 5 7 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.64 - 1.69 (m, 2H), 2.43 - 2.50 (m, 1H), 2.86 - 2.93 (m, 2H), 4.20 - 4.35 (m, 1H), 6.88 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 4H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.50 - 7.54 (m, 2H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 8.04 (d, J=1.01 Hz, 1H)。

実施例 3 - 5 8 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.37 (d, J=9.35 Hz, 1H)。

実施例 3 - 5 9 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.79 (s, broad, 1H)。

実施例 3 - 6 0 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, J=9.09 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H)。

【 0 2 5 5 】

実施例 3 - 6 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 6.45-6.46 (q, J=2.53 Hz, 4.29 Hz, 1H), 6.71-6.73 (q, J=2.27 Hz, 4.45 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H), 11.09 (s, 1H), 12.07 (s, 1H)。

実施例 3 - 6 2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, 3H), 1.62 (ddd, J=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J=13.77, 9.47, 4.04 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1H), 2.73 - 2.96 (m, 2H), 4.16 - 4.31 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.71 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.60 - 7.69 (m, 2H), 8.15 (d, J=9.09 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.01 Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.01 Hz, 1H)。

実施例 3 - 6 3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=

7.07 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)。

実施例 3-64: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (d, J=7.33 Hz, 3H), 1.58 (ddd, J=13.89, 9.73, 4.17 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1H), 2.29 - 2.47 (m, 1H), 2.67 (dt, J=3.73, 1.80 Hz, 0H), 2.77 - 2.94 (m, 2H), 4.19 (d, J=6.06 Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.77 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 8.71 (d, J=2.02 Hz, 1H)。

実施例 3-65: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.66 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.66 (s, broad, 1H)。

【0256】

実施例 3-66: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (ddd, J=14.02, 9.98, 4.55 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J=13.64, 9.60, 4.04 Hz, 1H), 2.30 - 2.47 (m, 1H), 2.67 - 2.82 (m, 1H), 2.89 (dd, J=13.64, 7.58 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.23 (dd, J=9.60, 7.07 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.74 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

実施例 3-67: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

実施例 3-68: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.14 (d, J=9.09 Hz, 1H)。

実施例 3-69: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.80-2.81 (d, J=7.07 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.59-6.60 (d, J=4.04 Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, J=4.04 Hz, 1H), 7.28-7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 4H), 8.12-8.14 (d, J=8.84 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)。

実施例 3-70: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, 3H), 1.42 - 1.61 (m, 1H), 1.86 (ddd, J=13.64, 9.47, 4.17 Hz, 1H), 2.35 - 2.46 (m, 2H), 2.75 - 2.86 (m, 2H), 4.18 (d, J=9.09 Hz, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

【0257】

実施例 3-71: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 - 1.70 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 1H), 2.74 - 2.96 (m, 2H), 4.15 - 4.29 (m, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.75 (d, J=9.85 Hz, 1H), 8.24 - 8.34 (m, 1H), 12.03 (br. s., 1H)。

実施例 3-72: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 6.99-7.01 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.94-7.97 (dd, J=2.27 Hz, 1H), 8.25-8.27 (d, J=8.34 Hz, 1H), 8.31-8.32 (d, J=2.27 Hz, 1H), 11.66 (s, 1H), 12.02 (s, 1H)。

実施例 3-73: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.19-1.21 (d, $J=7.33$ Hz, 3H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.98-3.00 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.49-4.53 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 6H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.18-8.19 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, $J=4.80$, 1H)。

実施例 3-74: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.07-1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.41-7.45 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.07-8.08 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 8.94-8.96 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 9.18-9.19 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.58 (s, 1H)。

実施例 3-75: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, 4H), 1.51 - 1.69 (m, 1H), 1.87 (ddd, $J=13.83$, 9.66, 4.04 Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J=9.54$, 7.14, 4.55 Hz, 2H), 2.74 - 2.92 (m, 2H), 4.12 - 4.29 (m, 1H), 6.42 (dd, $J=5.81$, 2.53 Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.78$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 8.22 (d, $J=5.81$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 12.07 (br. s., 1H)。

【0258】

実施例 3-76: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.06$ Hz, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 2.74 - 2.81 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 6.71 (d, $J=7.43$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.52$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.16$ Hz, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.57 (d, $J=7.98$ Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)。

実施例 3-77: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.25-7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.63-8.65 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.34 (s, 1H)。

実施例 3-78: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.61 (ddd, $J=14.02$, 10.11, 4.42 Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J=13.71$, 9.66, 3.92 Hz, 1H), 2.86 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 4.23 - 4.32 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.96 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=7.96$, 1.39 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.64 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

実施例 3-79: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.16-1.18 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.92-2.94 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 5H), 8.61 - 8.63 (d, $J=9.53$, 1H)。

実施例 3-80: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.05-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 3H)。

【0259】

実施例 3-81: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.98 (dd, $J=8.59$ and 2.27, 1H), 8.34 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 11.57 (s, broad, 1H)。

実施例 3-83: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.34 - 1.46 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J=13.64$, 9.60, 4.04 Hz, 2H), 1.91 - 2.06 (m, 2H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 2.43 (td, $J=4.74$, 2.65 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J=13.39$, 7.33 Hz, 1

10

20

30

40

50

H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 3.04 (d, J=10.36 Hz, 1H), 3.82 (d, J=15.41 Hz, 1H), 3.96 - 4.10 (m, 2H), 4.23 (br. s., 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.58 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 8.36 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

実施例 3 - 8 4 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.33 - 1.44 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 2.39 - 2.47 (m, 1H), 2.73 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.91 - 4.01 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.64 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 12.02 (br. s., 1H)。

実施例 3 - 8 5 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.37 - 2.47 (m, 1H), 2.86 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.39 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 9.11 (d, J=9.3 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 12.01 (br. s., 1H)。

【 0 2 6 0 】

実施例 3 - 8 6 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ ppm 1.04 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.56 (ddd, J=14.1, 10.7, 3.7 Hz, 1H), 2.38 - 2.54 (m, 1H), 2.68 - 2.87 (m, 3H), 4.18 - 4.35 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.26 (dt, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.97 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.5 Hz, 1H)。

実施例 3 - 8 7 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.44 (ddd, J=13.9, 9.9, 4.6 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J=13.6, 9.4, 4.0 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J=9.3, 7.1, 4.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.02 - 4.19 (m, 1H), 7.00 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 10.11 (s, 1H), 10.22 (br. s., 1H), 12.03 (br. s., 1H)。

実施例 3 - 8 9 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.48 (ddd, J=14.0, 10.0, 4.6 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J=13.8, 9.6, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J=9.4, 7.0, 4.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.87 (m, 2H), 3.98 - 4.22 (m, 1H), 7.27 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 7.58 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 - 7.71 (m, 3H), 8.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.04 (br. s., 1H)。

実施例 3 - 9 0 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.63 (dd, J=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J=13.9, 9.9, 3.8 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J=9.7, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 2.86 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.22-4.39 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.6 Hz, 1H)。

【 0 2 6 1 】

実施例 3 - 9 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.68 (dd, J=14.2, 10.4, 4.2 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.88 (dd, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 2H)。

実施例 3 - 9 2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ ppm 1.06 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.55 (ddd, J=14.2, 10.5, 3.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.92 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.73 - 2.90 (m, 2H), 4.21 - 4.37 (m, 1H), 6.84 (dd, J=8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J=10.7, 8.5, 6.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.1 Hz, 2H)。

実施例 3 - 9 3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.12 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.49 (dd, J=14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J=13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J=10.6, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=13.6, 5.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=13.6, 5.8 H

10

20

30

40

50

z, 1H), 4.24 - 4.50 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.57 (m, 2H)。

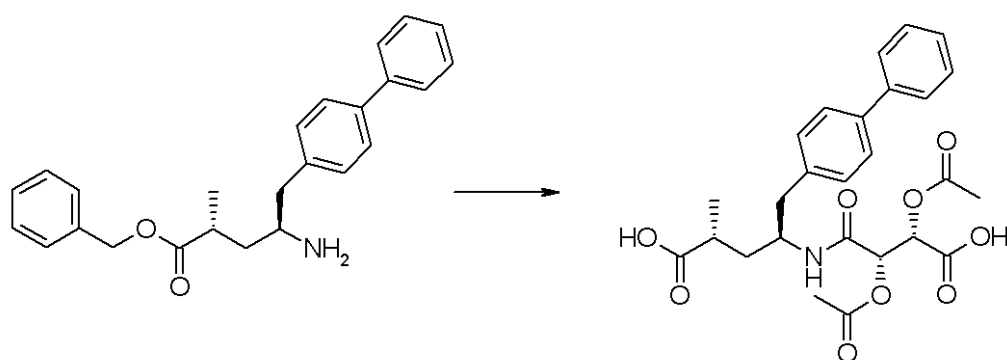
実施例 3-94: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.53 (ddd, J=13.9, 9.9, 4.6 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J=13.7, 9.3, 4.0 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J=9.2, 7.1, 4.7 Hz, 1H), 2.75 - 2.90 (m, 2H), 4.13 - 4.23 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 - 7.69 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 1H)。

実施例 3-95: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 2.00 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.63 (m, 1H), 2.86 - 2.91 (m, 2H), 4.30 - 4.40 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 4H), 7.37 - 7.43 (m, 3H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.60 (m, 2H)。

実施例 3-96: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.47 - 1.61 (m, 1H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 2.31 - 2.45 (m, 1H), 2.75 (dd, J=13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.4, 7.6 Hz, 1H), 4.06 - 4.24 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.24 (s, 1H), 12.03 (br. s., 1H)。

【0262】

実施例 4-1: (2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-((2S, 3S)-2,3-ジアセトキシ-3-カルボキシープロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸の合成
【化43】



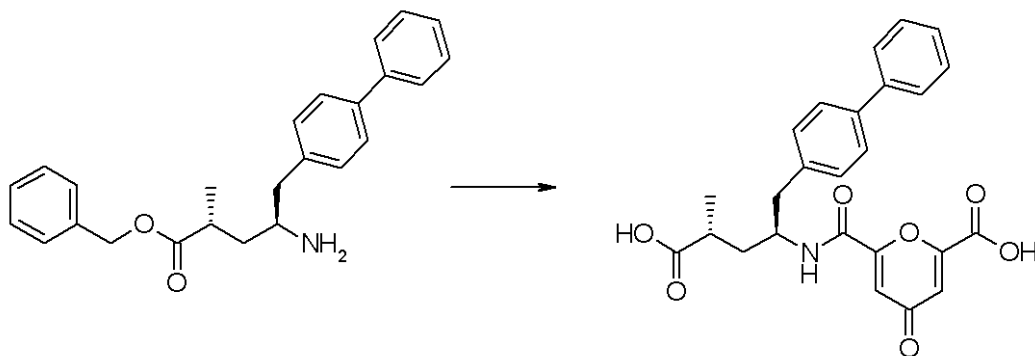
1:1 塩化メチレン/ピリジン(1.4ml)中の、(2R, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル塩酸塩(100mg, 0.287mmol)および酢酸 (3S, 4S)-4-アセトキシ-2,5-ジオキソテトラヒドロフラン-3-イルエステル(0.431mmol)の溶液を、室温で24時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を次の加水分解反応に直接用いる。次に、酢酸エチル中の該ベンジルエステルの溶液を、1atmで、10% Pd/Cで、18時間水素化する。メタノールを加え、触媒をセライトで濾過する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取HPLCによって、10~100% MeCN/水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-((2S, 3S)-2,3-ジアセトキシ-3-カルボキシープロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸を得る。

HPLC 保持時間 0.95分(条件A); MS 500.3 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.70 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.38 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.72 Hz, 1H)。

【0263】

実施例 5-1: 6-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシーブチルカルバモイル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸の合成

【化 4 4】



10

DMF (10 ml) 中の 4-オキソ-4H-ピラン-2,6-ジカルボン酸 (99 mg, 0.535 mmol) の溶液に、HOBt (98 mg, 0.643 mmol) および EDCI (123 mg, 0.643 mmol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌する。次いで、これに、(2R,4S)-4-アミノ-5-ベンジル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル塩酸塩 (200 mg, 0.535 mmol) およびトリエチルアミン (0.224 ml, 1.61 mmol) を加え、混合物を室温で 48 時間攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取 HPLC によって、10~100% MeCN/水 (0.1% TFA) の濃度勾配を用いて精製し、生成物である 6-((1S,3R)-3-ベンジルオキシカルボニル-1-ベンジル-4-イルメチル-ブチルカルバモイル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸を溶出する。

20

MS 540.2 (M+1)。

【0264】

次に、塩化メチレン (5 ml) 中の 6-((1S,3R)-3-ベンジルオキシカルボニル-1-ベンジル-4-イルメチル-ブチルカルバモイル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.185 mmol) の溶液に、BCl₃ (65.1 mg, 0.556 mmol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌する。混合物を 1 M 水性 HCl で pH 2~3 まで酸性にして、酢酸エチルで抽出する。有機相を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取 HPLC によって、10~100% MeCN/水 (0.1% TFA) の濃度勾配を用いて精製し、生成物を溶出する。適切なフラクションを凍結乾燥し、6-((1S,3R)-1-ベンジル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸を得る。

30

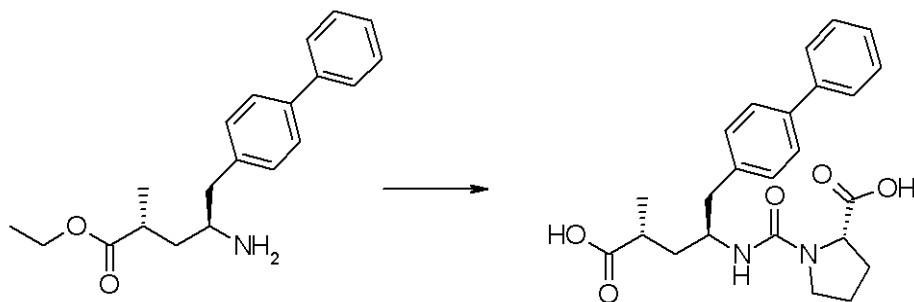
MS 450.1 (M+1); ¹H-NMR (400 Hz, DMSO-d₆); δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.08 Hz, 6.57 Hz, 3H), 7.45 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.61 (d, J=8.72 Hz, 1H)。

【0265】

実施例 6-1: (S)-1-((1S,3R)-1-ベンジル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸の合成

40

【化 4 5】



10

塩化メチレン／8% 水性NaHCO₃ (30ml)の1：1混合物に、激しく攪拌しながら、0℃で、トリホスゲン(114mg, 0.384mmol)を加える。混合物を0℃で5分間攪拌した後、(2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(400mg, 1.15mmol)を加え、15分間攪拌を続ける。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得る。次に、塩化メチレン(10ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(1.15mmol)の溶液に、(S)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(1.15mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.3mmol)を加える。混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を、1M 水性HClで洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン／塩化メチレンを用いて精製し、生成物を溶出する。次に、エタノール(10ml)中の得られた残渣(0.287mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(2ml, 6.97mmol)を加え、室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、1M 水性HClで洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、分取HPLCによって、MeCN／水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(S)-1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシーブチルカルバモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸を得る。

20

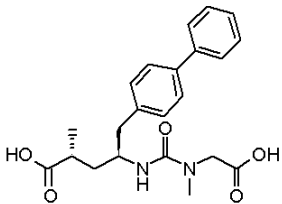
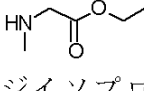
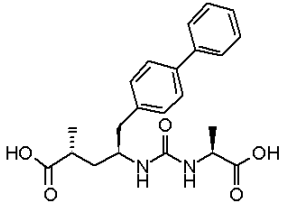
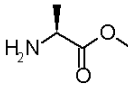
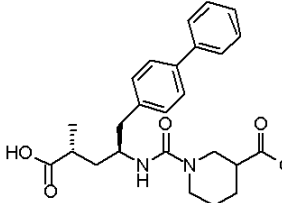
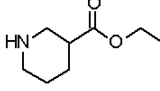
HPLC保持時間 0.97分(条件A); MS 425.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 6.00 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H)。

30

【0266】

適切な反応剤および条件で、実施例6-1と同様の手順を用いて、下記の化合物を製造する。

【表 4 0】

実施例 番号	生成物	反応剤	加水分解 条件	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施例 6-2	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシメチル-3-メチル-ウレイド)-2-メチル-ペンタン酸	 ジイソプロピルエチルアミンの代わりにトリエチルアミン	水性NaOH, EtOH, 室温	0.94分(A)	399.3
実施例 6-3	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[3-((S)-1-カルボキシ-エチル)-ウレイド]-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	0.98分(A)	399.3
実施例 6-4	 1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ピペリジン-3-カルボモイル)-ピペリジン-3-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.15分(A)	439.3

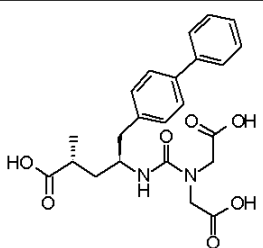
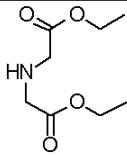
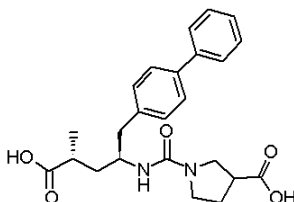
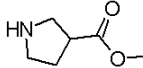
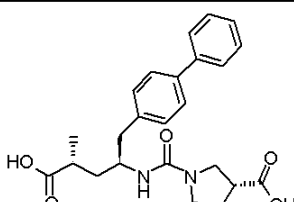
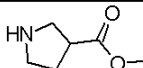
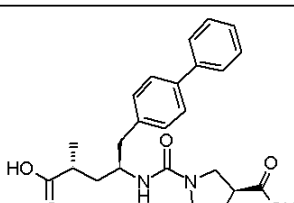
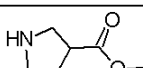
10

20

30

【 0 2 6 7 】

【表 4 1】

実施例 6-5	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3,3-ビス-カルボキシメチル-ウレイド)-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	0.90分(A)	443.3
実施例 6-6	 1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピロリジン-3-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	0.98分(A)	425.3
実施例 6-7	 (R)-1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピロリジン-3-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 50℃	1.16分(A)	425.2
実施例 6-8	 (S)-1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピロリジン-3-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 50℃	1.17分(A)	425.2

【0268】

実施例 6-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.81 (m, 3H), 7.26 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$ Hz, 2H)。

10

20

30

40

50

実施例 6-3: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=7.20$, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 5.99 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

実施例 6-4: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 4H), 3.79 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.28 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.20$ Hz, 2H)。

10

実施例 6-5: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 6.33 (d, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

実施例 6-6: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.46 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

実施例 6-7: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

20

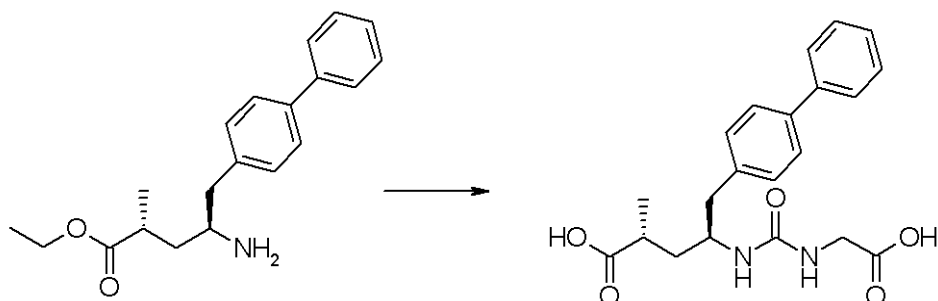
実施例 6-8: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

【0269】

30

実施例 7-1: (2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシメチル-ウレイド)-2-メチル-ペンタン酸の合成

【化46】



40

DMF (8 ml)中の(2R, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩 (50 mg, 0.161 mmol) およびイソシアネート-酢酸エチルエステル (0.161 mmol) の混合物に、ピリジン (0.161 mmol) を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチル (3×) で抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、エステル生成物を得る。これを次の加水分解反応に用いる。次に、エタノール (10 ml) 中の得られた残渣 (0.287 mmol) の溶液に、1 M 水性 NaOH (2 ml, 6.97 mmol) を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、1 M

50

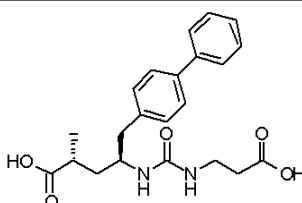
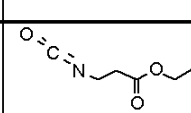
水性HClで洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、分取HPLCによって、MeCN／水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(S)-1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸を得る。

HPLC保持時間 0.91分(条件A); MS 385.4 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.15 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.32 Hz, 2H), 3.85 (d, J=1.89Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 2H)。

【0270】

適切な反応剤および条件で、実施例7-1と同様の手順を用いて、下記の化合物を製造する。

【表42】

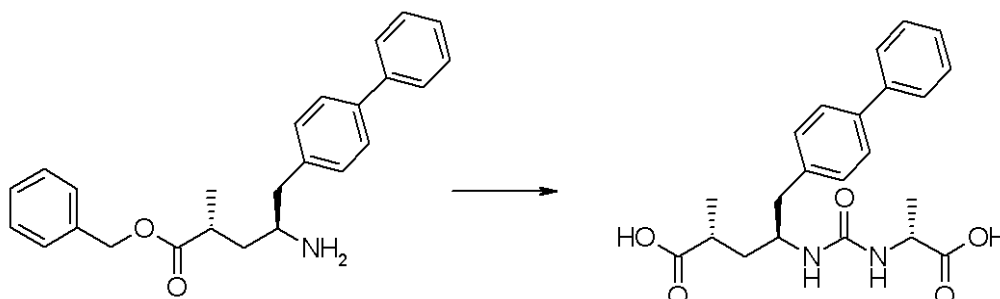
実施例 番号	生成物	反応剤	加水分解 条件	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施例 7-2	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[3-(2-カルボキシ-エチル)-ウレイド]-2-メチル-ペンタン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	0.98分(A)	399.4

実施例7-2: ¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.39 (t, J=6.44 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H)。

【0271】

実施例8-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[3-((R)-1-カルボキシ-エチル)-ウレイド]-2-メチル-ペンタン酸の合成

【化47】



塩化メチレン／8% 水性NaHCO₃の1:1混合物(30ml)に、激しく攪拌しながら、0℃で、トリホスゲンを加える。混合物を0℃で5分間攪拌した後、(2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(400mg, 1.15mmol)を加え、15分間攪拌を続ける。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得る。次に、塩化メチレン(10ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(1.15mmol)の溶液に、(R)-2-アミノ-プロピオン

酸ベンジルエステル(1.15 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.3 mmol)を加える。混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を1 M 水性HClで洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン/塩化メチレンを用いて精製し、生成物を溶出する。次に、酢酸エチル中の該ベンジルエステルの溶液を、1 atmで、10% Pd/Cで、18時間水素化する。メタノールを加え、触媒をセライトで濾過する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取HPLCによって、10~100% MeCN/水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[3-((R)-1-カルボキシエチル)-ウレイド]-2-メチル-ペンタン酸を得る。

10

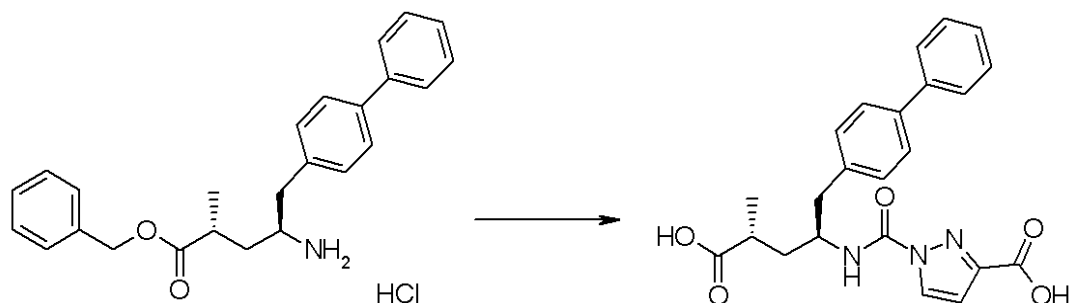
HPLC保持時間 0.94分(条件A); MS 399.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.23 (d, J=7.20, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (d, J=6.19 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.98 (d, J=8.34 Hz, 1H), 6.07 (d, broad, J=6.44 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H)。

【0272】

実施例9-1: 1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の合成

【化48】

20



塩化メチレン/8% 水性NaHCO₃の1:1混合物(6ml)に、激しく攪拌しながら、0℃で、トリホスゲン(18mg, 0.061 mmol)を加える。混合物を0℃で5分間攪拌した後、(2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル塩酸塩(75mg, 0.183 mmol)を加え、15分間攪拌を続ける。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルを得る。次に、DMF(1ml)中の1H-ピラゾール-3-カルボン酸(20.5mg, 0.183 mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.032 ml, 0.183 mmol)を加える。15分後、DMF(1ml)中の上記(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルの溶液を滴下し、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を、分取HPLCによって、10% MeCNから100%

30

MeCN(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥して、1-((1S,3R)-3-ベンジルオキシカルボニル-1-ビフェニル-4-イルメチル-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を得る。次に、EtOAc(10ml)中の1-((1S,3R)-3-ベンジルオキシカルボニル-1-ビフェニル-4-イルメチル-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(60mg, 0.117 mmol)の溶液を、10% Pd/C(40mg)で、1 atmで5時間水素化する。触媒をセライトで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させる。残渣を、分取HPLCによって、10% MeCNから100% MeCN(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥して、1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を得る。

40

。

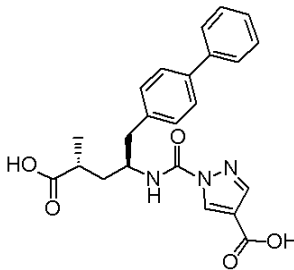
50

HPLC 保持時間 0.96分(条件A); MS 422.0 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 6.84 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J=2.78$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=9.09$ Hz, 1H)。

【0273】

適切な反応剤および条件で、実施例9-1と同様の手順を用いて、下記の化合物を製造する。

【表43】

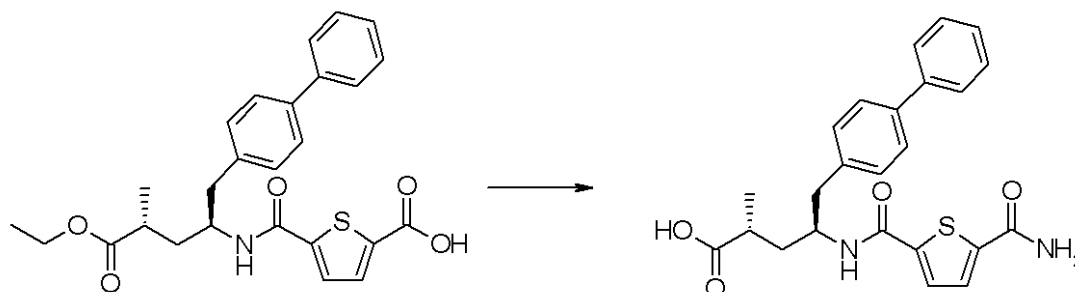
実施例番号	生成物	反応剤	加水分解条件	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施例9-2	 1-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	1H-ピラゾール-3-カルボン酸の代わりに1H-ピラゾール-4-カルボン酸を使用	10% Pd/C, 1 atm, H_2 , EtOAc	1.32分(A)	422.2

実施例9-2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.68 (d, $J=9.09$ Hz, 1H)。

【0274】

実施例10-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-カルバモイル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸

【化49】



THF (1ml)中の5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-チオフェン-2-カルボン酸(115mg, 0.247mmol)の溶液に、0℃で、ジイソプロピルエチルアミン(63.8mg, 0.494mmol)を加え、次に、THF (0.1ml)中のクロロ蟻酸イソブチル(33.7mg, 0.247mmol)の溶液を滴下する。混合物を0℃で30分間攪拌し、水酸化アンモニウム(0.3mlの14.8M溶液)を加える。混合物を室温まで温め、1M 水性HCl(3ml)を加える。大部分のTHFを減圧下で除去し、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-カル

バモイルーチオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得る。

MS 465.3 (M+1)。

【0275】

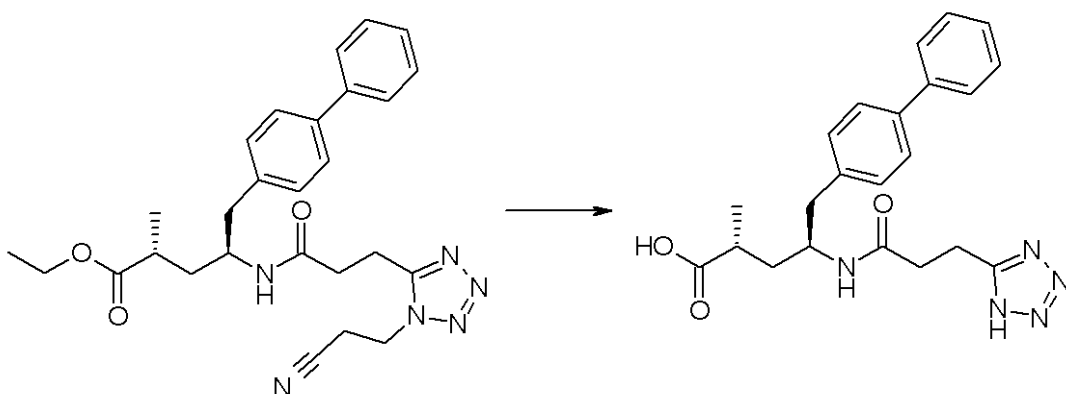
次に、エタノール(8ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-カルバモイルーチオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(115mg, 0.248mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(0.866ml, 0.866mmol)を加え、混合物を50℃で3.5時間攪拌する。エタノールを減圧下で除去し、水を残渣に加える。得られた溶液を1M 水性HClで酸性にし、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄する。固体を、分取HPLCによって、50% MeCN/水を用いて精製し、生成物を溶出する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-カルバモイルーチオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸を得る。

MS 437.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H), 12.07 (s, broad, 1H)。

【0276】

実施例11-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(3-1H-テトラゾール-5-イル-プロピオニルアミノ)-ペンタン酸の合成

【化50】



ジクロロメタン(1ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-{3-[1-(2-シアノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]-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(32mg, 0.065mmol)の溶液に、DBU(24mg, 0.164mmol)を加える。3時間攪拌した後、さらにDBU(24mg, 0.146mmol)を加える。2時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性NH₄Clで洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮する。残渣をMeOHに溶解し、2M 水性NaOHで処理する。1時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M 水性HClで酸性にする。混合物を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮する。残渣を逆相HPLC(0.1% TFA-H₂O/MeCN)によって精製し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(3-1H-テトラゾール-5-イル-プロピオニルアミノ)-ペンタン酸を得る(14mg)。

HPLC保持時間 1.17分(条件C); MS 408.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.34 (ddd, J=4.80, 10.11, 14.91Hz, 1H), 1.78 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.68 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.03 (dd, J=7.58, 7.58Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=9.09Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.34Hz, 1H), 11.99 (bs, 1H)。

【0277】

10

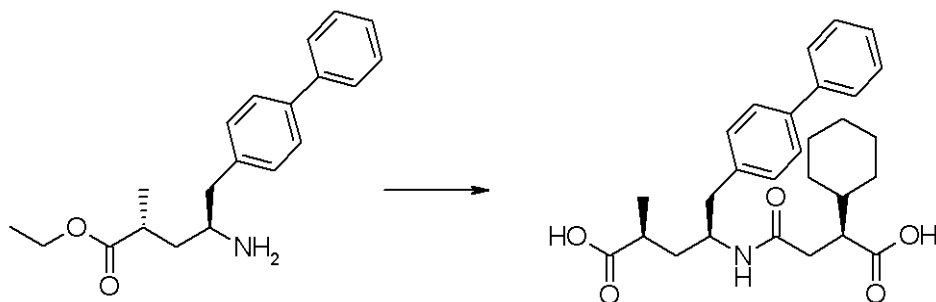
20

30

40

50

実施例 12-1: (2S,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-((S)-3-カルボキシ-3-シクロヘキシル-プロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸の合成
【化51】



10

DMF (5ml)中の(S)-2-シクロヘキシル-コハク酸 1-メチルエステル(0.144mmol)の溶液に、HATU(0.216mmol)を加える。混合物を室温で10分間攪拌した後、(2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(0.144mmol)およびトリエチルアミン(0.359mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、混合物を1M 水性HClで、そして塩水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、エステル生成物を得る。これを次の加水分解反応に直接用いる。次に、エタノール(10ml)中の得られたエステル生成物(0.287mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(2ml, 6.97mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、1M 水性HClで洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。分取HPLCによって、MeCN/水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて、残渣を精製し、ジアステレオマーを分離する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(2S,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-((S)-3-カルボキシ-3-シクロヘキシル-プロ

20

ピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸を得る。

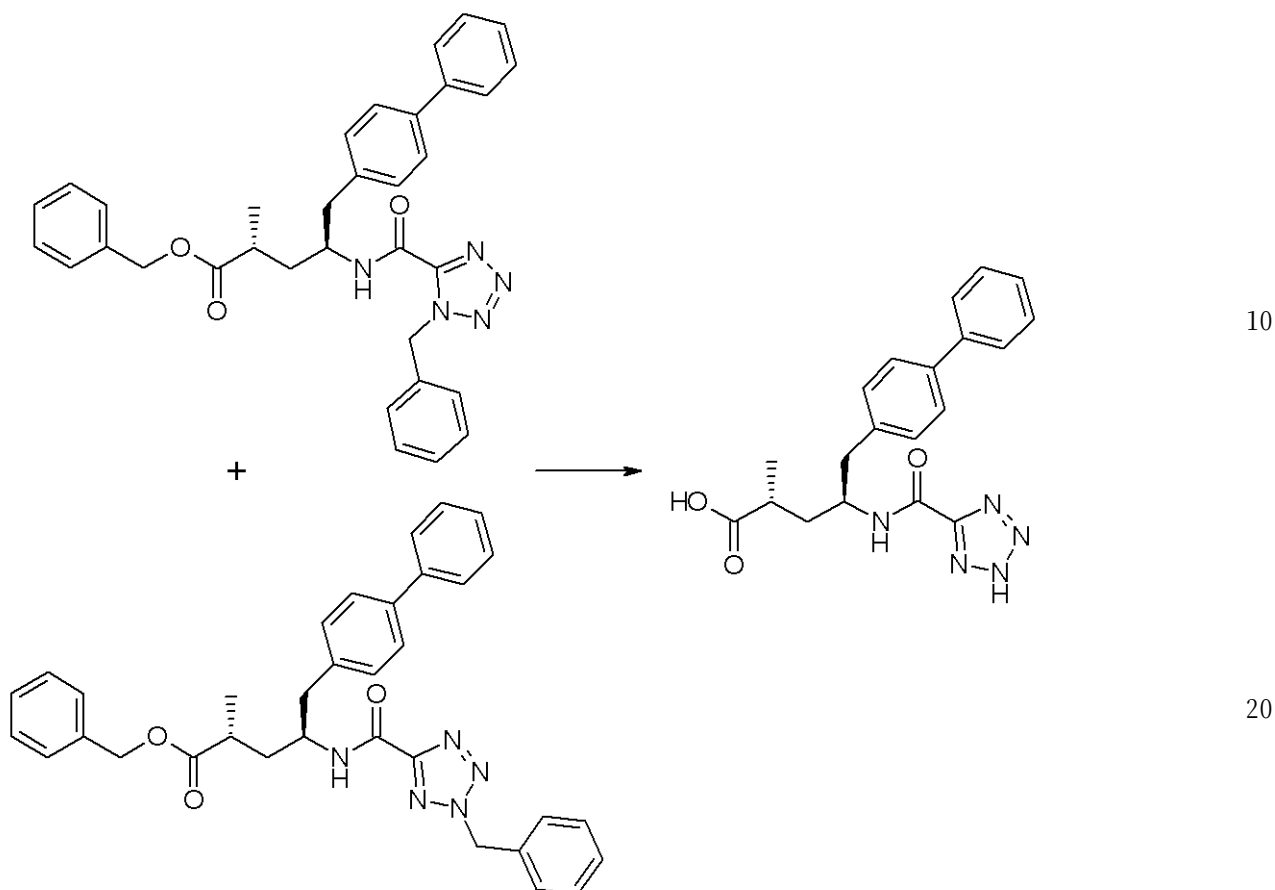
HPLC 保持時間 1.21分(条件A); MS 466.4 (M+1)。

【0278】

実施例 13-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸の合成

30

【化 5 2】



MeOH中の(2R,4S)-4-[(1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルおよび(2R,4S)-4-[(2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル(126mg, 0.225mmol)の混合物を、10% Pd/Cで6時間水素化する。反応混合物を濃縮し、逆相HPLCによって精製し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(1H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸を得る。

HPLC保持時間 1.16分(条件D); MS 380.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.20Hz, 3H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.43 (dd, J=7.83, 7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=10.23Hz, 2H), 7.61-7.64 (2H, m), 9.16 (d, J=9.09Hz, 1H), 12.03, (s, 1H)。

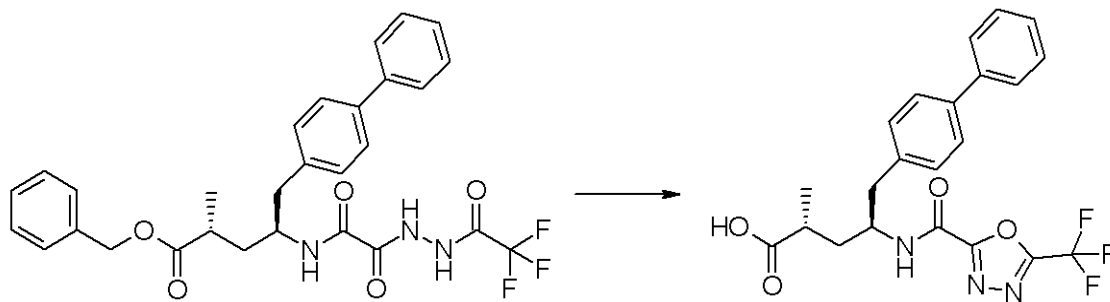
【0279】

実施例14-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(5-トリフルオロメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸の合成

30

40

【化 5 3】



10

THF (10 ml) 中の (2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-{2-オキソ-2-[N'-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-ヒドラジノ]-アセチルアミノ}-ペンタン酸ベンジルエステル (177 mg, 0.319 mmol) の溶液に、室温で、ブルグス試薬 (304 mg, 1.274 mmol) を加える。マイクロ波中、130℃で30分間、反応を行う。反応を塩水によってクエンチし、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を濃縮し、逆相HPLC [70%から85% アセトニトリル-H₂O (0.1% TFA 含有)] によって精製し、表題化合物のベンジルエステルを得る。得られたベンジルエステル中間体を MeOH (4 ml) に溶解し、10% Pd/C で室温で20分間水素化する。反応混合物を逆相HPLC [45%から70% アセトニトリル-H₂O (0.1% TFA 含有)] によって精製し、(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(5-トリフル

20

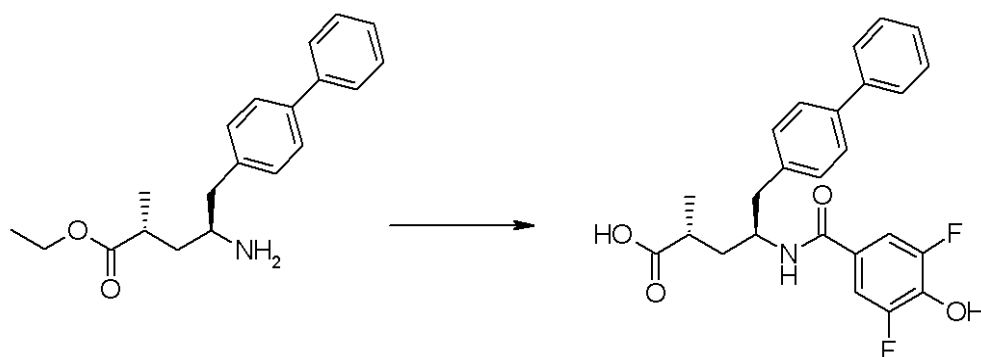
ルオロメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸を得る。
HPLC 保持時間 1.38分 (条件D); MS 448 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.41 - 2.49 (m, 1H), 2.80 - 2.88 (m, J=13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.34 (m, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 3H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 9.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 12.05 (br. s., 1H)。

【0280】

実施例 15-1: (2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸の合成

30

【化 5 4】



40

CH₂Cl₂ (2 ml) および DMF (2 ml) 中の (2R, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩 (200 mg, 0.58 mmol) の溶液に、室温で、3,5-ジフルオロ-4-メトキシ安息香酸 (108 mg, 0.58 mmol) を加え、続いて TEA (0.32 ml, 2.3 mmol) および HATU (262 mg, 0.69 mmol) を加える。混合物を室温で4時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、酢酸エチルで希釈する。有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧で濃縮する。得られた物質を、分取シリカゲル薄層クロマトグラフィープレート (溶出液: EtOAc/ヘプタン=3/2) によって精製し、265 mg の (2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンゾイルアミノ)-2-メ

50

チルーペンタン酸エチルエステルを得る。

【0281】

次に、DCM(2.6ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンゾイルアミノ)-2-メチルーペンタン酸エチルエステル(125mg, 0.260mmol)の溶液に、BBr₃(2.60ml, 2.60mmol)を、窒素下でゆっくりと加える。反応物を室温で18時間攪拌する。反応をMeOHでクエンチし、EtOAcで希釈し、H₂Oで、そして塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮する。得られた物質を、分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(DCM中7% MeOH)によって精製し、100mgの(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-メチルーペンタン酸エチルエステルを得る。

10

【0282】

次に、MeOH(2ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-メチルーペンタン酸エチルエステル(30mg, 0.064mmol)の溶液に、室温で、1M 水性NaOH(4ml, 4.0mmol)を加える。1時間攪拌した後、反応を1M 水性HCl(4ml, 4.0mmol)でクエンチする。混合物を減圧下で濃縮し、濾過してNaCl塩を除く。得られた残渣を、分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(DCM中7% MeOH)によって精製し、17.1mgの(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-メチルーペンタン酸を得る。

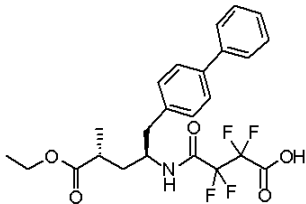
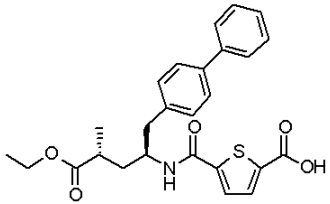
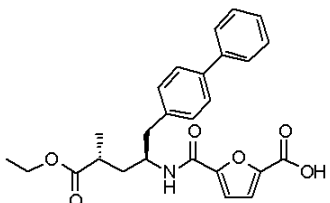
20

HPLC保持時間 1.56分(条件B); MS 440 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (ddd, J=14.27, 10.74, 3.79 Hz, 1H), 1.90 - 1.96 (m, 1H), 2.54 - 2.71 (m, 1H), 2.91 (dd, J=6.69, 3.16 Hz, 2H), 4.25 - 4.43 (m, 1H), 6.49 (d, J=9.60 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 3H), 7.49 (t, J=7.71 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.67 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 2H)。

【0283】

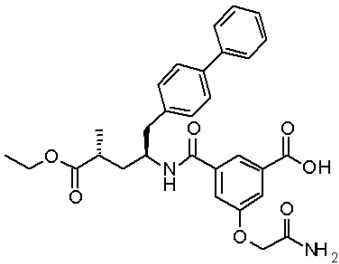
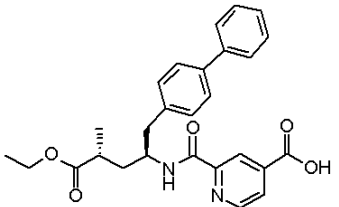
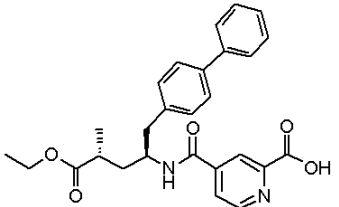
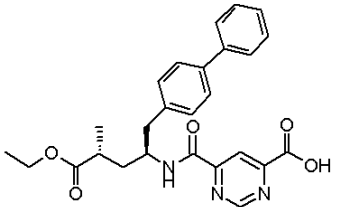
上記の実施例に記載された加水分解反応の前、カップリング反応の後に、下記の化合物を製造し、単離する。

【表 4 4】

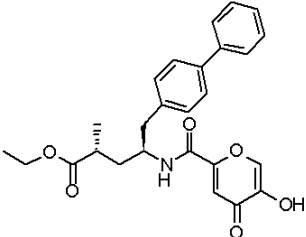
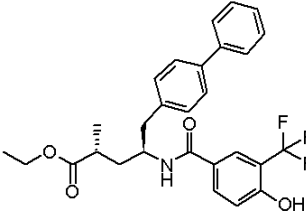
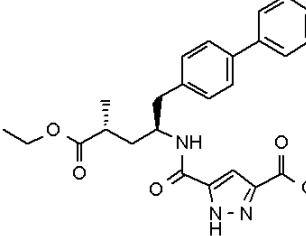
実施 例番 号	生成物	カップリング反応	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施 例16- 1	 4-((2S,4R)-1-(ビフェニル-4-イル)-5-エトキシ-4-メチル-5-オキソペンタン-2-イルアミノ)-2,2,3,3-テトラフルオロ-4-オキソブタン酸	実施例2-3	1.17分(A)	484.3
実施 例17- 1	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-チオフェン-2-カルボン酸	実施例3-14	1.23分(A)	466.3
実施 例18- 1	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-フラン-2-カルボン酸	実施例3-13	1.11分(A)	450.3

【0 2 8 4】

【表 4 5】

実施例 19-1	 N-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチル)-5-カルバモイルメトキシ-イソフタルアミド酸	実施例3-29	1.25分(A)	533.3	10
実施例 20-1	 2-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-イソニコチン酸	実施例3-27	1.56分(A)	461.2	
実施例 21-1	 4-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-ピリジン-2-カルボン酸	実施例3-26	1.47分(A)	461.2	
実施例 22-1	 6-((2S,4R)-1-(ビフェニル-4-イル)-5-エトキシ-4-メチル-5-オキソペンタン-2-イルカルバモイル)ピリミジン-4-カルボン酸	実施例3-32	1.36分(A)	462.2	

【表 4 6】

実施例 23-1	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル	実施例3-31	1.55分(A)	450.2
実施例 24-1	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(4-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル	実施例3-38	1.66分(A)	500.3
実施例 25-1	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ベンチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	実施例3-47	1.53分(A)	450.0

【0286】

実施例16-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.12 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=7.20$ Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=6.57$ Hz, 6.69 Hz, 1H), 4.06 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, $J=6.69$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J=1.01$ Hz, 1.26 Hz, 2H), 8.93 (d, $J=8.72$ Hz, 1H)。

実施例18-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.19 (d, $J=3.54$ Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.07$, 2H), 8.43 (d, $J=8.84$ Hz, 1H)。

実施例19-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 7H), 8.03 (s, 1H),

10

20

30

40

50

8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

実施例 20-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.77 (d, J=9.35 Hz, 1H), 8.85 (d, J=4.29 Hz, 1H)。

【0287】

実施例 21-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.110 (t, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (d, J=8.46 Hz, 1H), 8.84 (d, J=4.93 Hz, 1H)。

実施例 22-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 1.18 (m, 6H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.07 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.98 (d, J=9.47 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H)。

実施例 23-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

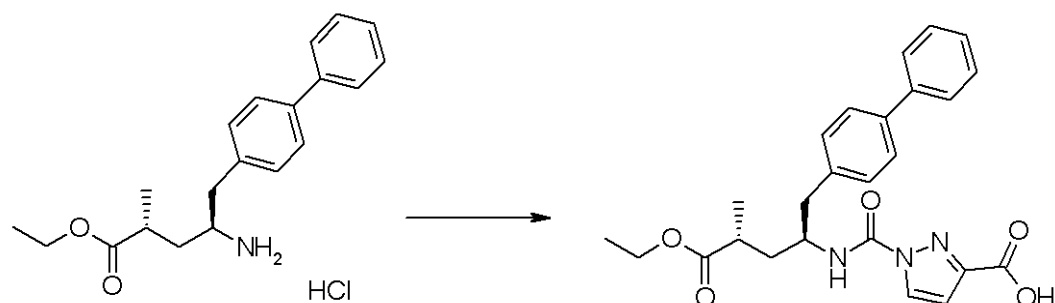
実施例 24-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.46 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H)。

実施例 25-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.18 (s, broad, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.25 (d, broad, J=8.34 Hz, 1H)。

【0288】

実施例 26-1: 1-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の合成

【化55】



塩化メチレン／8%水性 NaHCO_3 (8ml) の 1:1 混合物に、激しく攪拌しながら、 0°C でトリホスゲン (28.4 mg, 0.096 mmol) を加える。混合物を 0°C で 5 分間攪拌した後、(2R, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩 (100 mg, 0.287 mmol) を加え、15 分間攪拌を続ける。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得る。次に、DMF (1 ml) 中の 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (32.2 mg, 0.287 m

mol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.05 ml, 0.287 mmol)を加える。15分後、DMF(1 ml)中の上記の(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルの溶液を滴下し、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を、分取HPLCによって、10% MeCNから100% MeCN(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を得る。

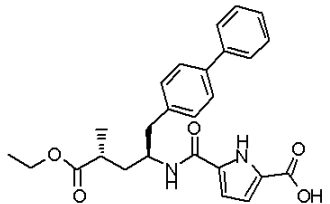
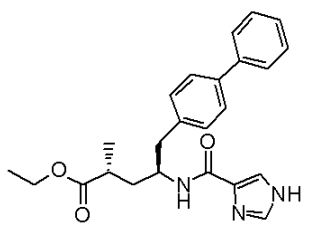
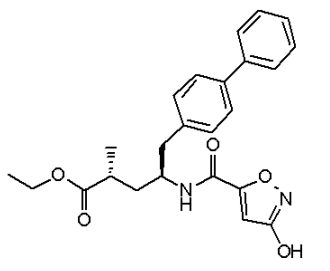
HPLC保持時間 1.5分(条件A); MS 450.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.86 (t, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.11 (m, 1H), 6.85 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.22 Hz, 1H), 13.33 (s, broad, 1H)。

10

【0289】

実施例15-1に記載された加水分解反応の前、カップリング反応後に、下記の化合物を製造して単離する：

【表 47】

実施 例番 号	生成物	カップリング反応	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施 例27- 1	 5-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-1H-ピロール-2-カルボン酸	実施例3-52	1.18分(C)	449.4
実施 例28- 1	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(1H-イミダゾール-4-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル	実施例3-59	1.33分(C)	406.4
実施 例29- 1	 (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル	実施例3-65	1.24分(C)	423.3

【0290】

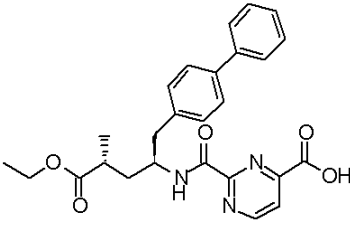
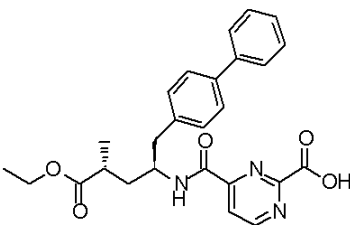
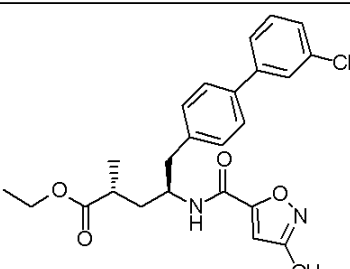
10

20

30

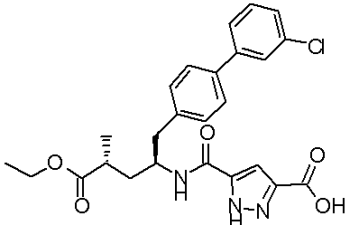
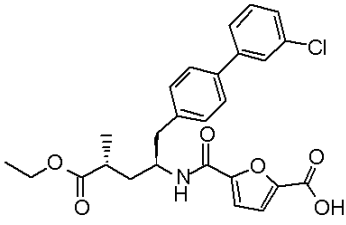
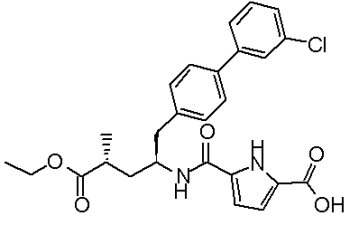
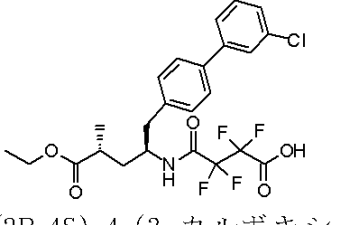
40

【表 4 8】

実施例 30-1	 2-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-ピリミジン-4-カルボン酸	実施例3-73	1.22分(C)	462.4
実施例 31-1	 4-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-ピリミジン-2-カルボン酸	実施例3-74	1.18分(C)	462.4
実施例 32-1	 (2R,4S)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル	実施例49-1	1.33分(C)	457.3

【0 2 9 1】

【表 4 9】

実施例 33-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	実施例 49-2	1.29分(C)	484.3
実施例 34-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル]-フラン-2-カルボン酸	実施例 49-3	1.23分(C)	484.1
実施例 35-1	 (2R,4S)-4-(3-カルボキシメチル-ウレイド)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル	実施例 49-4	1.71分(C)	483.0
実施例 36-1	 (2R,4S)-4-(3-カルボキシ-2,2,3,3-テトラフルオロ-プロピオニルアミノ)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル	実施例 49-6	1.60分(C)	518.2

【0292】

実施例 27-1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.05-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 3.91-3.99 (q,

10

20

30

40

50

J=7.07 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.73-6.74 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (J=7.33 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.08-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.90 (s, 1H), 12.75 (s, 1H)。

実施例 28-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08-1.12 (m, 6H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (d, broad, J=8.34 Hz, 1H), 8.73 (s, broad, 1H)。

実施例 29-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.67 (d, J=8.59 Hz, 1H), 11.67 (s, 1H)。

実施例 30-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07-1.12 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.96-4.01 (q, J=7.33 Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.26 (s, br, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.94-7.95 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.85-8.88 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.02-9.03 (d, J=4.80 Hz, 1H)。

【0293】

実施例 31-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.11 (m, 6H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.42-7.45 (t, J=8.08 Hz, 2H), 7.56-7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.84-7.88 (s, 1H), 8.77-8.79 (d, J=8.08 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H)。

実施例 32-1: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, J=7.06 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.11 Hz, 3H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 2.73 - 2.90 (m, 2H), 3.98 (d, J=6.79 Hz, 2H), 4.06 - 4.19 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.07 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.07 Hz, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.80 Hz, 1H), 11.63 - 11.73 (m, 1H)。

実施例 33-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (q, 6H), 1.65 (br. s., 1H), 1.83 (d, J=9.60 Hz, 1H), 2.71 - 2.95 (m, 2H), 3.98 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.19 (dd, J=8.97, 6.19 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 7.46 (t, J=7.96 Hz, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1H), 7.97 - 8.27 (m, 1H)。

【0294】

実施例 34-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 - 1.14 (m, 6H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.85 (ddd, J=13.77, 9.85, 3.92 Hz, 1H), 2.75 - 2.94 (m, 2H), 3.98 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.12 - 4.26 (m, 1H), 7.10 - 7.21 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3H), 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

実施例 35-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, J=7.07 Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)。

実施例 36-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.05-1.13 (m, 6H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H)

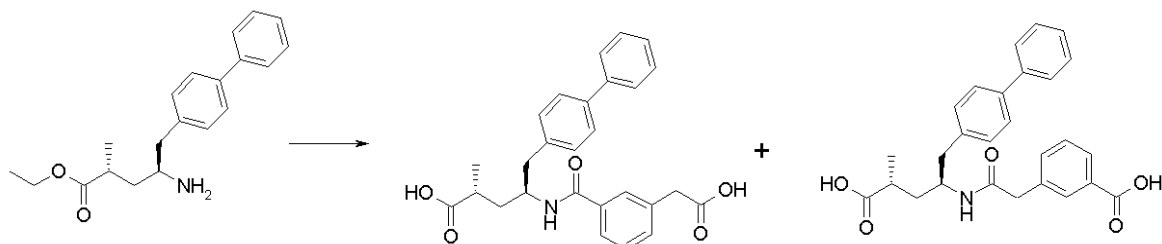
, 3H), 7.70-7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H)。

【0295】

実施例37-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシメチル-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸の合成、および、

実施例38-1: 3-[(1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-メチル]-安息香酸の合成

【化56】



DMF (3ml)中の、中間体1 (100mg, 0.287mmol)、中間体2 (57mg, 0.316mmol)、EDCI (71.6mg, 0.374mmol)およびHOBt (50.5mg, 0.374mmol)の溶液に、トリエチルアミン (116mg, 0.159ml)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。全ての不溶性物質を濾過によって除去し、溶媒を減圧下で除去する。次に、上記の残渣をEtOH (8ml)に溶解し、1N NaOH (1.27ml, 1.27mmol)を加える。混合物を50℃で5時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去する。水 (5ml)を加え、混合物を1N HClで酸性にする。混合物をEtOAcで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取HPLCによって、10% MeCN / 水から100% MeCN (0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製し、生成物を溶出する。

【0296】

(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシメチル-ベンゾイルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸

HPLC保持時間 1.02分(条件C); MS 446.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.33 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.34 Hz, 1H)。

【0297】

3-[(1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-メチル]-安息香酸

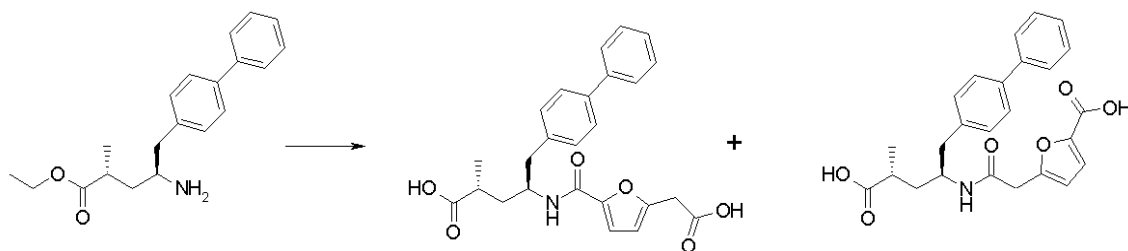
HPLC保持時間 1.03分(条件C); MS 446.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.32-7.50 (m, 7H), 7.61 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

【0298】

実施例37-2: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-カルボキシメチル-フラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸の合成、および、

実施例38-2: 5-[(1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-メチル]-フラン-2-カルボン酸の合成

【化 5 7】



表題化合物を、実施例 37-1 および実施例 38-1 と類似の方法で、中間体 1 および 22 を用いて製造する。

10

【0299】

(2R,4S)-5-biphenyl-4-yl-4-[(5-carboxymethyl-pyrrolidin-2-yl)-methyl]-2-methyl-pentanoic acid

HPLC 保持時間 1.13分(条件C); MS 436.3 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

【0300】

5-[(1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-4-pyrrolidinyl]-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid

20

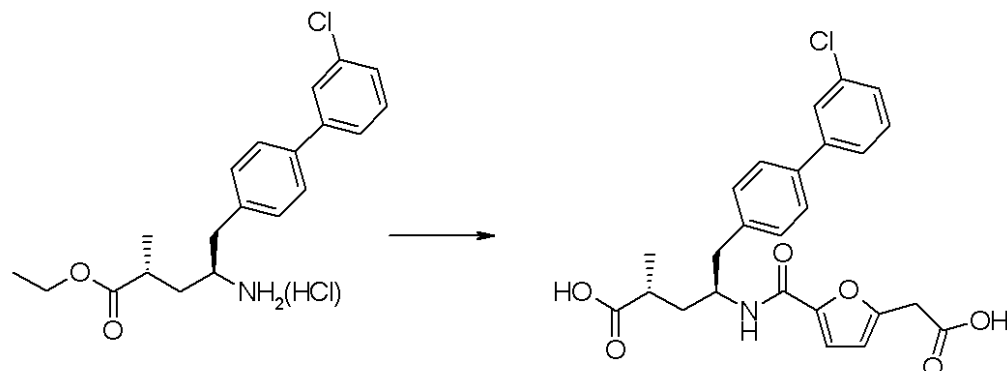
HPLC 保持時間 1.03分(条件C); MS 436.3 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.30 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

【0301】

実施例 38-3: (2R,4S)-4-[(5-carboxymethyl-pyrrolidin-2-yl)-methyl]-5-(3'-chlorobiphenyl-4-yl)-2-methyl-pentanoic acid

【化 5 8】

30



表題化合物を、実施例 37-1 および実施例 38-1 と類似の方法で、中間体 22 および 31 を用いて製造する。

40

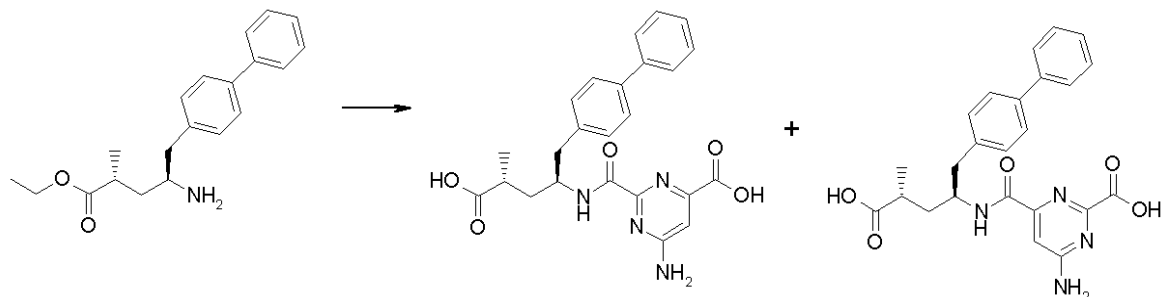
HPLC 保持時間 1.37分(条件C); MS ($m+1$) = 470.0; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8.84$ Hz, 1H)。

【0302】

実施例 39-1: 6-amino-2-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-carboxy-4-pyrrolidinyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid の合成、および、

50

実施例 40-1: 4-アミノ-6-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-β-チルカルバモイル)-ピリミジン-2-カルボン酸の合成
【化 59】



10

DMF (15 ml)中の1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリカルボン酸トリエチル(J. Org. Chem. 59, 4950, 1994)(2.02 g, 6.80 mmol)の溶液に、攪拌しながら、1-アミノエタンイミニウムクロリド(1.29 g, 13.60 mmol)を加える。添加後、混合物を100℃で18時間加熱し、混合物を酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=3:1)によって精製し、6-アミノピリミジン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルを得る。

HPLC 保持時間 0.89分(条件C); MS 240.3 (M+1)。

20

【0303】

次に、EtOH (3 ml)中の6-アミノピリミジン-2, 4-ジカルボン酸ジエチル(120 mg, 0.50 mmol)の溶液に、攪拌しながら、1N NaOH (0.5 ml)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。溶液を1N HClで注意深く酸性にして、溶媒を減圧下で除去し、4-アミノ-6-(エトキシカルボニル)ピリミジン-2-カルボン酸および6-アミノ-ピリミジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステルの混合物を得る。次に、DMF (8 ml)中の、中間体1 (100 mg, 0.321 mmol)および上記モノエステル混合物の溶液に、HATU (122 mg, 0.321 mmol)およびトリエチルアミン (0.134 ml, 0.963 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を次の反応に直接用いる。次に、EtOH (5 ml)中の上記の残渣の溶液に、1N NaOH (3 ml)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。混合物を1N HClで酸性にして、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、分取HPLCによって、10% MeCN/水から100% MeCN (0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製し、生成物を溶出する。

30

【0304】

6-アミノ-2-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-β-チルカルバモイル)-ピリミジン-4-カルボン酸

HPLC 保持時間 1.03分(条件C); MS 449.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97-0.99 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.75 - 1.79 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.85-8.88 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

40

【0305】

4-アミノ-6-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-β-チルカルバモイル)-ピリミジン-2-カルボン酸

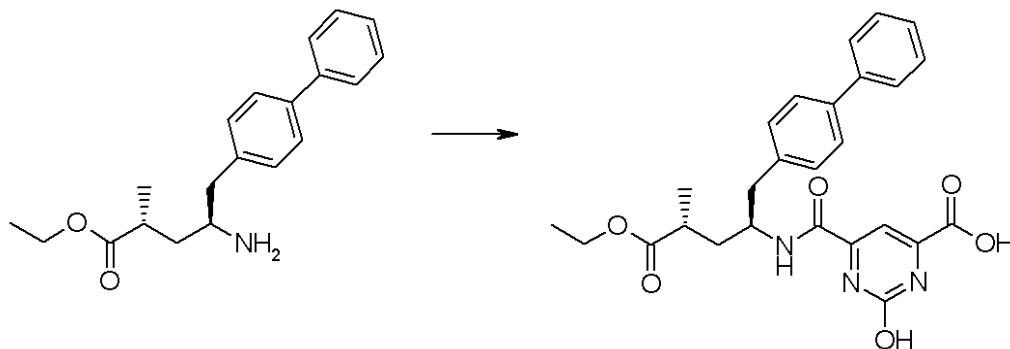
HPLC 保持時間 1.13分(条件C); MS 449.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07-1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 - 1.65 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.78-8.80 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.89 (s, 1H)。

【0306】

50

実施例 41-1: 6-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-2-ヒドロキシーピリミジン-4-カルボン酸の合成

【化 60】



10

DMF (10 ml) 中の 2-ヒドロキシピリミジン-4,6-ジカルボン酸 (71 mg, 0.39 mmol) の溶液に、攪拌しながら、HOBt (59 mg, 0.39 mmol) および EDCI (74 mg, 0.39 mmol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌し、(2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩 (中間体 1) (120 mg, 0.35 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 ml, 1.16 mmol) を加える。混合物を室温で 5 時間攪拌した後、水を加え、混合物を酢酸エチル (3×) で抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取 HPLC によって、10% MeCN/水から 100% MeCN (0.1% TFA) の濃度勾配を用いて精製し、表題化合物を溶出する。

20

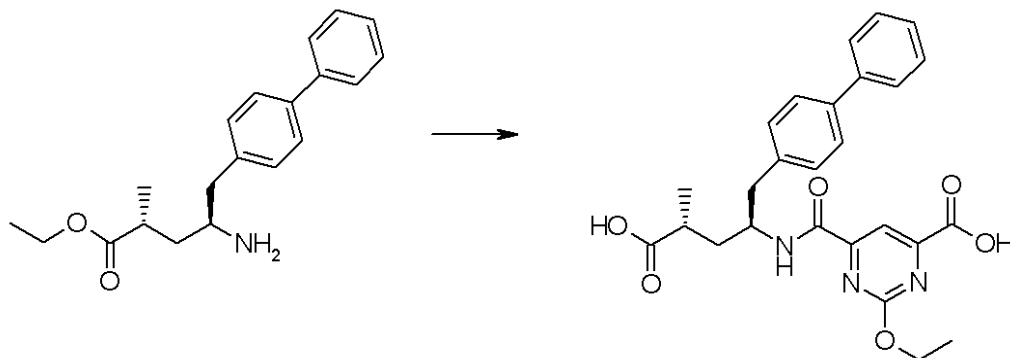
HPLC 保持時間 1.32 分 (条件 C); MS 478.3 (M+H); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.05-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09-1.12 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.16-4.26 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.73-8.76 (d, J=9.35 Hz, 1H)。

【0307】

30

実施例 42-1: 6-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-ブチルカルバモイル)-2-エトキシピリミジン-4-カルボン酸の合成

【化 61】



40

DMF (10 ml) 中の 中間体 1 (311 mg, 1 mmol) および 中間体 24 (260 mg, 1.2 mmol) の溶液に、HATU (380 mg, 1 mmol) およびトリエチルアミン (0.418 ml, 3 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌する。水を加え、混合物を EtOAc で抽出する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、6-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-2-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルを得る。これを次の反応に直接用いる。次に、EtOH (7 ml) 中の上記の生成物の溶液に、1N NaOH (1

50

0 ml)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を1N HClで酸性にして、EtOAcで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取HPLCによって精製し、10% MeCN/水から100% MeCNの濃度勾配を用いて精製し、表題化合物を溶出する。

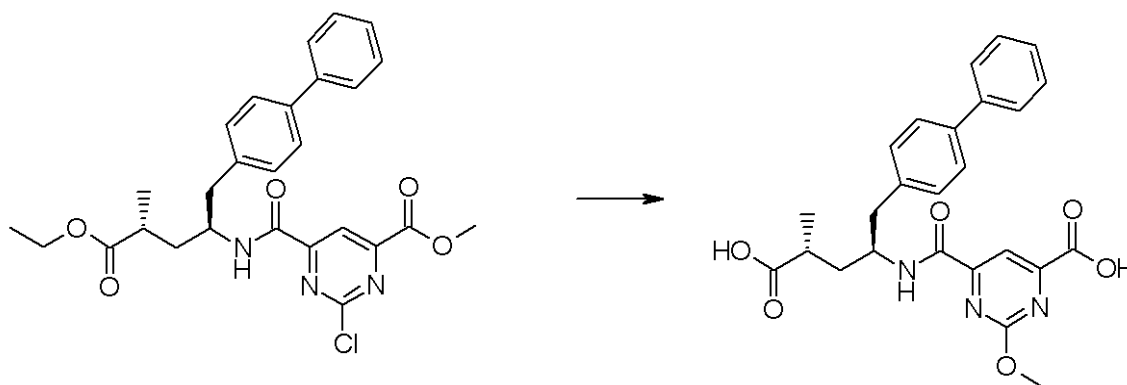
HPLC保持時間 1.15分(条件C); MS 478.3 (M+H); ¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43-1.46 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.55-4.61 (q, J=7.07 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.37-7.41 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.50-7.52 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.58-8.61 (d, J=9.35, 1H)。

10

【0308】

実施例43-1: 6-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-βチルカルバモイル)-2-メトキシ-ピリミジン-4-カルボン酸の合成

【化62】



20

THF (5 ml)中の6-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-βチルカルバモイル)-2-クロロ-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(74 mg, 0.145 mmol, 実施例42-1より)の溶液に、ナトリウムメトキシド(47 mg, 0.218 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。水を加え、混合物をEtOAcで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、6-((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-βチルカルバモイル)-2-メトキシ-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルを得る。次に、EtOH (3 ml)中の上記のジエステルの溶液に、1N NaOH (3 ml)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物をpH 3まで酸性にして、EtOAcで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

30

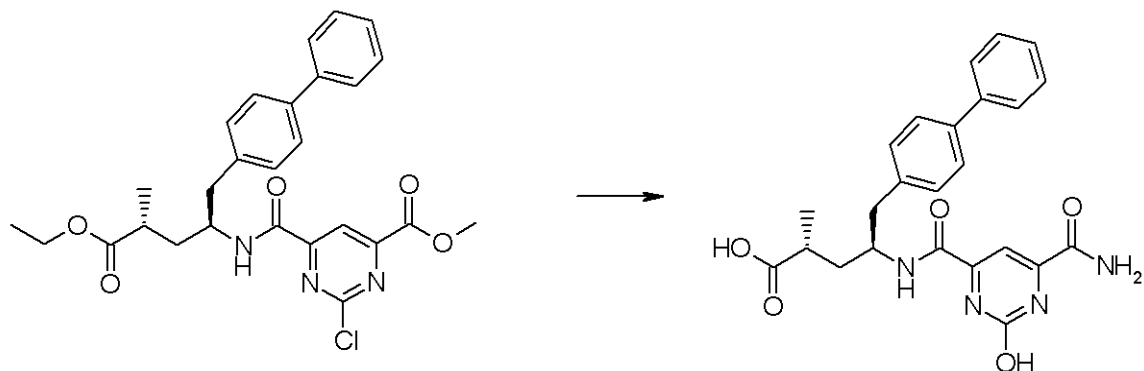
HPLC保持時間 1.31分(条件C); MS 464.3 (M+H); ¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.77 - 1.84 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, J=7.07 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.63-8.66 (d, J=9.35, 1H)。

40

【0309】

実施例44-1: (2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(6-カルバモイル-2-ヒドロキシ-ピリミジン-4-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸の合成

【化 6 3】



10

MeOH中7Nのアンモニア溶液(5ml)に、6-((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-3-エトキシカルボニル-ブチルカルバモイル)-2-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(120mg, 0.235mmol, 実施例42-1より)の溶液に、混合物を室温で20分間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(6-カルバモイル-2-クロロピリミジン-4-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得る。

HPLC保持時間 1.50分(条件C); MS 495.3 (M+H);

【0310】

20

次に、EtOH(5ml)中の上記化合物の溶液に、1N NaOH(5ml)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物をpH 3まで酸性にして、EtOAcで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

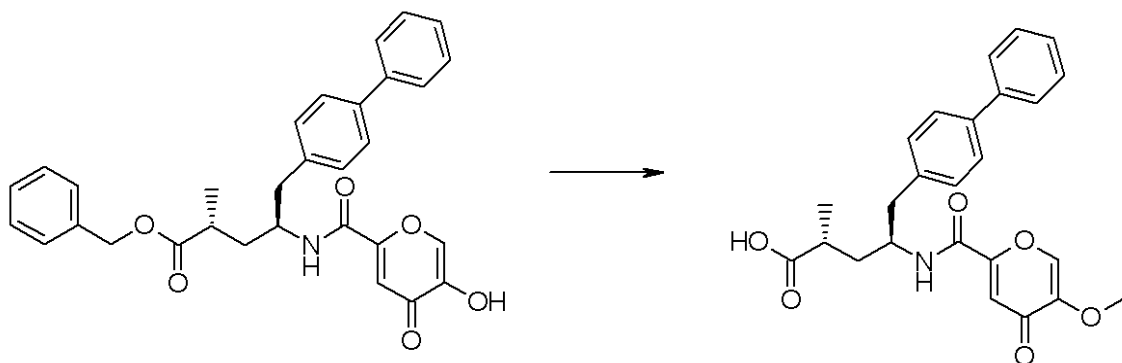
HPLC保持時間 1.08分(条件C); MS 449.3 (M+H); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.29-8.31 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.60 (s, 1H)。

【0311】

30

実施例45-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-メトキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸の合成

【化 6 4】



40

(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルを、中間体2および5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸から、実施例41-1と類似の方法で製造する。

HPLC保持時間 1.32分(条件C); MS 510.3 (M-1)。

【0312】

次に、DMF(1ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-ヒドロ

50

キシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル(54mg, 0.106mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (29.2mg, 0.211mmol)およびMeI(16.5mg, 0.116mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌する。水/水を加え、混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-メトキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルを得る。これをさらに精製することなく用いる。

HPLC保持時間 1.55分(条件C); MS 526.3 (M+1)。

【0313】

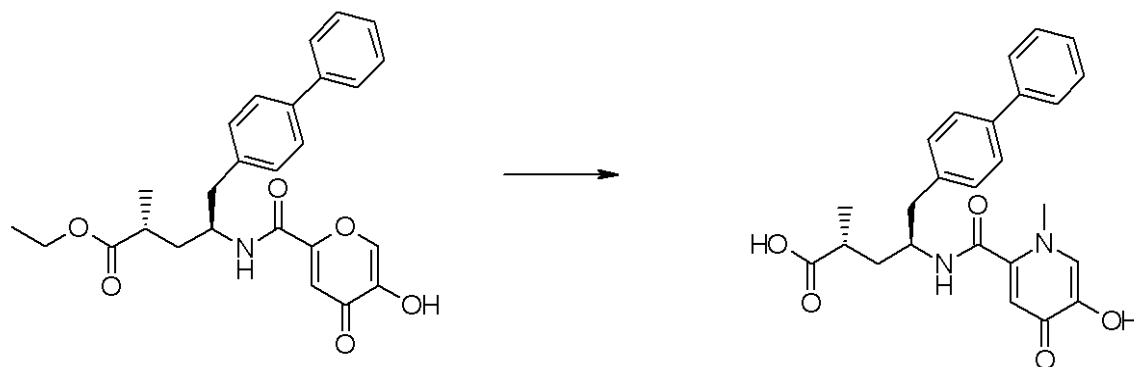
次に、塩化メチレン(1ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-メトキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルの溶液に、 BCl_3 (0.12mlの塩化メチレン中1M溶液)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。さらに0.12mlの BCl_3 溶液を加え、5時間攪拌を続ける。さらに0.12mlの BCl_3 溶液を加え、18時間攪拌を続ける。混合物を水(2滴)でクエンチし、DMF(1ml)を加える。溶液を分取HPLCによって、10% MeCN/水から100% MeCN(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製し、表題化合物を溶出する。

HPLC保持時間 1.28分(条件C); MS 436.1 (M+1); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 - 1.30 (m, 3H), 1.43 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.99 (m, 1H), 2.71 - 3.01 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.97 - 4.42 (m, 1H), 6.52 - 6.94 (m, 1H), 7.15 - 7.37 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.71 Hz, 2H), 7.59 - 7.71 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.77 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

【0314】

実施例46-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸の合成

【化65】

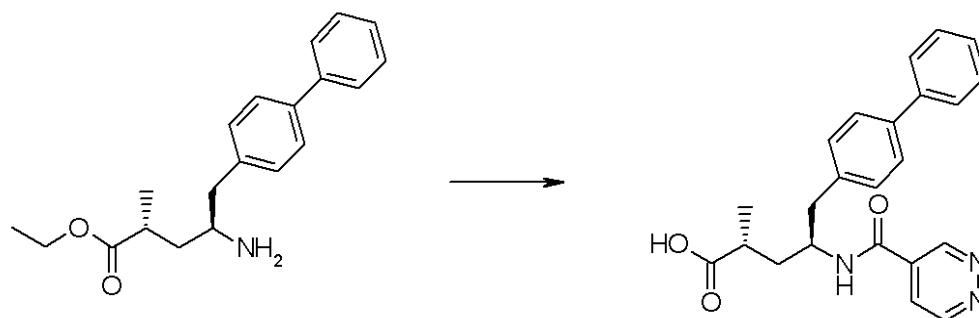


水(1ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボニル)-アミノ]-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(実施例23-1)(50mg)の懸濁液に、メチルアミン(1mlの水中40%溶液)を加え、得られた混合物を6時間還流する。混合物を減圧下で減らし、分取HPLCによって、10% MeCN/水から100% MeCN(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製し、表題化合物を溶出する。

HPLC保持時間 1.21分(条件C); MS 435.1 (M+1); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45 - 1.65 (m, 1H), 1.82 - 1.98 (m, 1H), 2.25 - 2.38 (m, 1H), 2.63 - 2.78 (m, 1H), 2.79 - 2.97 (m, 1H), 4.14 - 4.32 (m, 1H), 6.45 (br. s., 1H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 7.45 (t, J=7.58 Hz, 2H), 7.55 - 7.68 (m, 4H), 8.79 (d, J=9.09 Hz, 1H)。

【0315】

実施例 47-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-[(ピリダジン-4-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸の合成
【化 66】



10

DMF (6 ml)中のピリダジン-4-カルボン酸(21 mg, 0.17 mmol)の溶液に、撹拌しながら、HOBt (26 mg, 0.17 mmol)およびHBTU (65 mg, 0.17 mmol)を加え、混合物を室温で10分間撹拌する。(2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(50 mg, 0.14 mmol)およびDIEA (42 mg, 0.56 mmol)を加える。混合物を室温で18時間撹拌した後、水を加え、混合物を酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

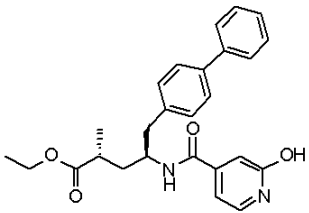
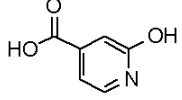
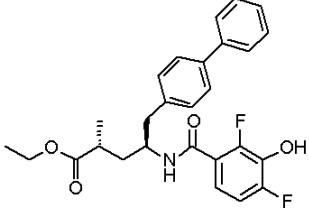
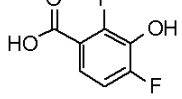
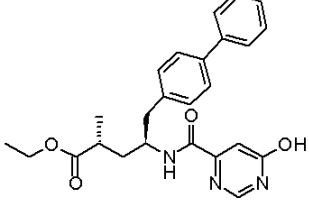
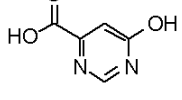
20

HPLC 保持時間 1.19分(条件C); MS 390.3 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.08-1.10 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.85-2.87 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.91-7.93 (q, $J=2.27$ Hz, 1H), 8.76-8.78 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 9.41-9.43 (m, 1H), 9.45-9.46 (m, 1H), 12.09 (s, 1H)。

【0316】

上記の実施例に記載された加水分解反応の前、カップリング反応後に、下記の化合物を製造して単離する：

【表 5 0】

実施例 番号	生成物	反応剤	LCMS-RT(条件)	MS(M+1)
実施例 47-2	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-ヒドロキシイソニコチンアミド)-2-メチルペンタノエート	 HATUの代わりにEDCIおよびH OAtを使用	1.63分(A)	433.1
実施例 47-3	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシベンズアミド)-2-メチルペンタノエート	 HATUの代わりにEDCIおよびH OAtを使用	1.79分(A)	468.2
実施例 47-4	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート	 HATUの代わりにEDCIおよびH OAtを使用	1.70分(A)	434.2

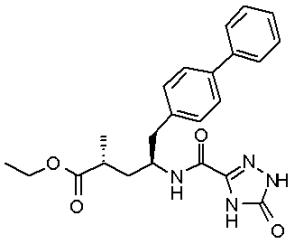
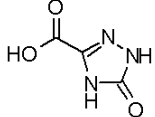
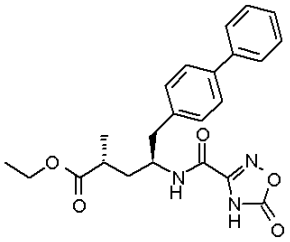
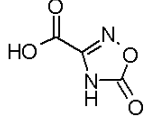
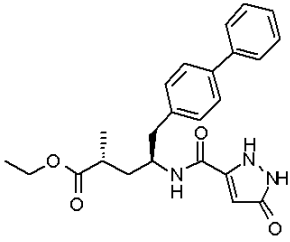
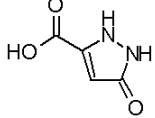
10

20

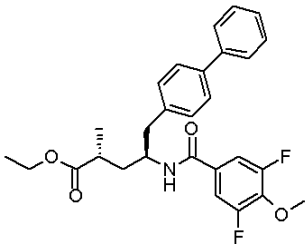
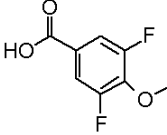
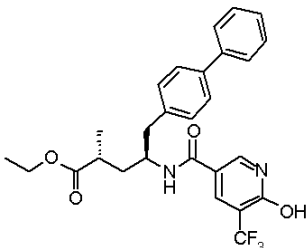
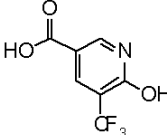
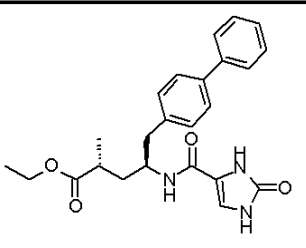
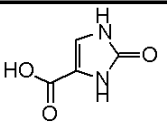
30

【 0 3 1 7 】

【表 5 1】

実施例 47-5	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)ペンタノエート	 HATUの代わりにEDCIおよびH OAtを使用	1.85分(B)	423.2
実施例 47-6	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)ペンタノエート	 中間体35	1.76分(B)	424.3
実施例 47-7	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)ペンタノエート	 HATUの代わりにEDCIおよびH OAtを使用	1.61分(B)	422.3

【表 5 2】

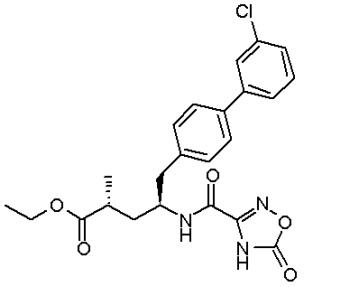
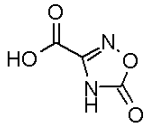
実施例 47-8	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシベンズアミド)-2-メチルペンタノエート		1.78分(B)	482.4
実施例 47-9	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(6-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)-2-メチルペンタノエート	 中間体37	1.75分(B)	501.2
実施例 47-10	 (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)ペンタノエート	 HATUの代わりにEDCIおよびH OAtを使用	1.66分(B)	422.3

10

20

30

【表 5 3】

実施例 47-11	 (2R,4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサゾール-3-カルボキサミド)ペンタノエート	 中間体35	1.52分(A)	458.3
--------------	--	--	----------	-------

10

【0319】

実施例 47-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.11 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.64 (ddd, $J=14.2, 9.9, 4.2$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J=14.0, 9.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.83 (dd, $J=13.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.7, 6.3$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.22 - 4.42 (m, 1H), 6.45 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J=14.5, 7.7$ Hz, 4H), 12.79 (br. s., 1H)。

20

実施例 47-3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.14 - 1.30 (m, 6H), 1.55 - 1.76 (m, 1H), 1.99 - 2.17 (m, 1H), 2.55 - 2.75 (m, 1H), 2.88 - 3.07 (m, 2H), 4.02 - 4.22 (m, 2H), 4.45 - 4.66 (m, 1H), 6.49 - 6.69 (m, 1H), 6.77 - 6.94 (m, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.47 (m, 2H), 7.48 - 7.65 (m, 5H), 8.88 (br. s., 1H)。

実施例 47-4 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.07 - 1.22 (m, 6H), 1.80 - 2.16 (m, 2H), 2.33 - 2.55 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=13.4, 7.4$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=13.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.69 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 4.53 (m, 2H), 5.46 - 5.70 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 3H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.53 (m, 3H)。

30

実施例 47-5 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.62 - 1.75 (m, 1H), 1.89 - 2.03 (m, 1H), 2.50 - 2.64 (m, 1H), 2.75 - 2.95 (m, 2H), 3.98 - 4.14 (m, 2H), 4.20 - 4.36 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.54 - 7.59 (m, 2H)。

【0320】

実施例 47-6 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.67 (ddd, $J=14.1, 10.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J=13.8, 9.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J=13.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=13.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.23 - 3.46 (m, 1H), 3.92 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 4.22 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 9.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 13.10 (br. s., 1H)。

40

実施例 47-7 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.85 (ddd, $J=13.7, 9.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J=12.4, 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 2.09 - 2.25 (m, 1H), 2.74 - 2.86 (m, 2H), 3.91 - 4.05 (m, 2H), 4.08 - 4.24 (m, 1H), 5.95 (br s, 1H), 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.45 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.6$ Hz,

50

1H)。

実施例 47-8: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.12 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.54 (ddd, $J=14.3, 10.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J=14.1, 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.47 - 2.64 (m, 1H), 2.76 - 2.99 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 3H), 4.04 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.24 - 4.44 (m, 1H), 5.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.30 - 6.43 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 3H), 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H)。

【0321】

実施例 47-9: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.23 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.68 - 1.86 (m, 1H), 1.91 - 2.04 (m, 1H), 2.73 (ddd, $J=9.1, 7.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=13.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=13.6, 5.6$ Hz, 1H), 4.18 (q, 2H), 4.35 - 4.51 (m, 1H), 6.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.53 - 7.65 (m, 4H), 8.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H)。

実施例 47-10: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.58 (ddd, $J=14.2, 10.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.97 (ddd, $J=13.9, 10.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J=10.5, 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=6.7, 4.2$ Hz, 2H), 3.96 - 4.15 (m, 2H), 4.19 - 4.37 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.20 - 7.34 (m, 3H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。

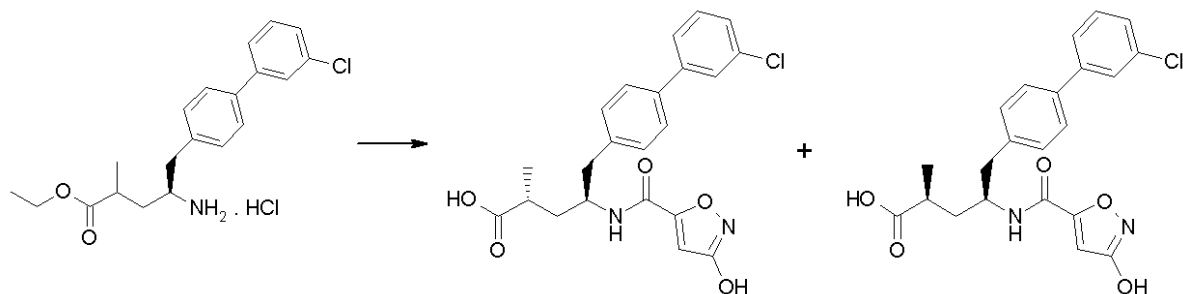
実施例 47-11: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.66 (ddd, $J=14.1, 10.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.83 (ddd, $J=13.7, 9.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.43 - 2.49 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=13.7, 7.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=13.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.94 - 4.05 (m, 2H), 4.07 - 4.20 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 3H), 7.70 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.83 (br. s., 1H), 13.12 (br. s., 1H)。

【0322】

実施例 49-1: (2R, 4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸の合成、および、

実施例 50-1: (2S, 4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸の合成

【化67】



DMF (3 ml)中の3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボン酸(中間体20)(74.6 mg, 0.578 mmol)、HATU(264 mg, 0.694 mmol)の溶液に、ピリジン(0.14 ml, 1.735 mmol)を加え、得られた混合物を室温で15分間攪拌する。次いで、(S)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタン酸エチルエステル塩酸塩(中間体31)(200 mg, 0.578 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。全ての不溶性物質を濾過し、濾液を、分取HPLCによって、10% MeCN/水から100% MeCN(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。ジアステレオマー混合物を、さらに、キラルHPLCによって、Chirapak IAカラム

10

20

30

40

50

で、ヘプタン／エタノール(80:20)(0.1% TFA)を用いて精製し、各ジアステレオマー、すなわち(2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸エチルエステルおよび(2S,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸エチルエステルを溶出する。

【0323】

次に、エタノール(4ml)中の(2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸エチルエステル(73mg, 0.16mmol)の溶液に、1N NaOH(2ml)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌する。混合物を1N HClで酸性にして、溶媒を減圧下で除去する。得られた残渣を、分取HPLCによって、10% MeCN/水から100% MeCN(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製し、(2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸を得る。

HPLC保持時間 1.05分(条件C): MS 429.1 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, 3H), 1.58 (ddd, J=13.89, 9.98, 4.42 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J=9.54, 7.14, 4.55 Hz, 1H), 2.82 (dd, J=6.69, 3.41 Hz, 2H), 4.10 - 4.24 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 7.47 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 3H), 7.70 (t, J=1.89 Hz, 1H), 8.66 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

【0324】

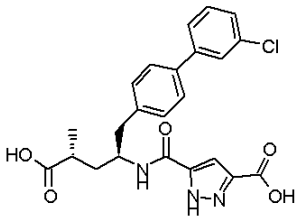
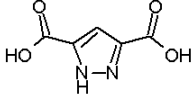
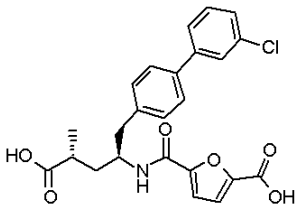
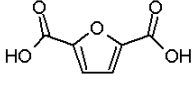
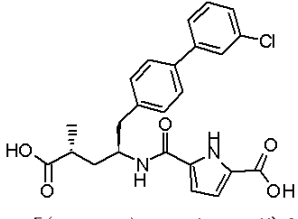
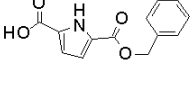
第2のジアステレオマーである(2S,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸を、上記の実施例と類似の(2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-[(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボニル)-アミノ]-2-メチルペンタン酸エチルエステルの加水分解から製造する。

HPLC保持時間 1.17分(条件C); MS 429.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (ddd, J=13.64, 9.47, 3.92 Hz, 1H), 1.96 (ddd, J=13.83, 10.67, 4.80 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J=9.09, 7.07, 5.05 Hz, 1H), 2.86 (d, J=7.07 Hz, 2H), 4.17 - 4.31 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 3H), 7.70 (t, J=1.89 Hz, 1H), 8.68 (d, J=9.09 Hz, 1H), 11.67 (s, 1H)。

【0325】

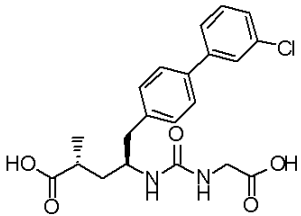
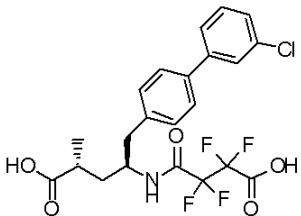
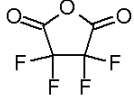
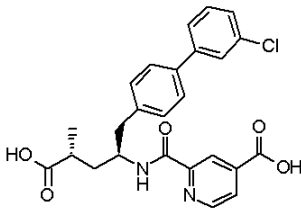
適切な反応剤および条件で、実施例49-1と同様の手順を用いて、下記の化合物を製造する：

【表 5 4】

実施例 番号	生成物	反応剤	加水分解 条件	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施例 49-2	 5-[(1S,3R)-3-カルボキシ-1-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ブチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.13分(C)	456.3
実施例 49-3	 5-[(1S,3R)-3-カルボキシ-1-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ブチルカルバモイル]-フラン-2-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.00分(C)	456.1
実施例 49-4	 5-[(1S,3R)-3-カルボキシ-1-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ブチルカルバモイル]-1H-ピロール-2-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.19分(C)	455.3

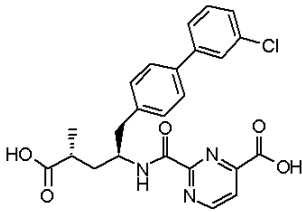
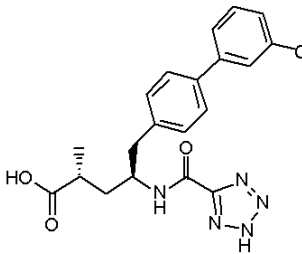
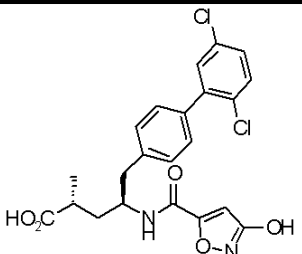
【 0 3 2 6 】

【表 5 5】

実施例 49-5	 (2R,4S)-4-(3-カルボキシメチル-ウレイド)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸	実施例51-1より	水性NaOH, EtOH, 室温	1.18分(C)	419.3
実施例 49-6	 (2R,4S)-4-(3-カルボキシ-2,2,3,3-テトラフルオロ-プロピオニルアミノ)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸	 ピリジン/DCM, 室温	水性NaOH, EtOH, 室温	1.27分(C)	490.1
実施例 49-7	 2-(((2S,4R)-4-カルボキシ-1-(3'-クロロビフェニル-4-イル)ペンタン-2-イルカルバモイル)イソニコチン酸	実施例77-1より	水性NaOH, EtOH, 室温	1.45分(C)	467.2

【0 3 2 7】

【表 5 6】

実施例 49-8	 2-(((2S,4R)-4-カルボキシ-1-(3'-クロロビフェニル-4-イル)ペンタン-2-イルカルバモイル)ピリミジン-4-カルボン酸	実施例76-1より	水性NaOH, EtOH, 室温	1.24分(C)	468.2
実施例 49-9	 (2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)ペンタン酸	実施例52-1より	水性NaOH, EtOH, 室温	1.26分(C)	414.3
実施例 49-10	 (2R,4S)-5-(2',5'-ジクロロビフェニル-4-イル)-4-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸	実施例77-1	水性NaOH, EtOH, 室温	1.49分(C)	463.2

【0328】

実施例49-2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.50 - 1.66 (m, 1H), 1.78 - 1.94 (m, 1H), 2.70 - 2.93 (m, 2H), 4.22 (br. s., 1H), 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.53 - 7.64 (m, 3H), 7.69 (t, $J=1.89$ Hz, 1H), 8.25 (br. s., 1H)。

実施例49-3: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.54 - 1.65 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.37 - 2.46 (m, 2H), 2.85 (dd, $J=10.23, 6.95$ Hz, 2H), 4.23 (br. s., 1H), 7.16 (d, $J=3.54$ Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 3H), 7.69 (t, $J=1.89$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=8.84$ Hz, 1H)。

実施例49-4: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.83 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.7

10

20

30

40

50

2 (d, J=2.53 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.34, 1H), 11.89 (s, broad, 1H)。

実施例 49-5 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 2H), 3.67-3.68 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 5.97-6.01 (t, J=8.08 Hz, 1H), 6.12-6.14 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=2.02 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 12.43 (s, 1H)。

【0329】

10

実施例 49-6 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, J=7.07 Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)。

実施例 49-7 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, 3H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.41 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 2.92 - 3.01 (m, 1H), 4.26 - 4.40 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 3H), 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=4.93, 1.64 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.78 (d, J=9.35 Hz, 1H), 8.85 (d, J=4.80 Hz, 1H)。

20

実施例 49-8 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.12-8.13 (d, J=5.05 Hz, 1H), 8.87-8.89 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.19-9.21 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.99 (s, 1H)。

実施例 49-9 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.68 (ddd, J=13.96, 10.04, 4.29 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J=13.71, 9.79, 4.04 Hz, 1H), 2.79 - 2.96 (m, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 11.59 - 12.34 (m, 1H)。

30

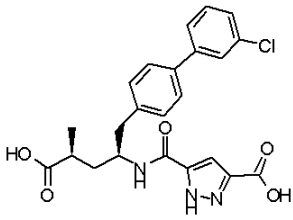
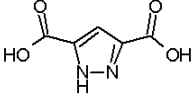
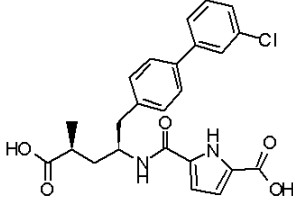
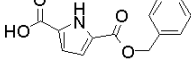
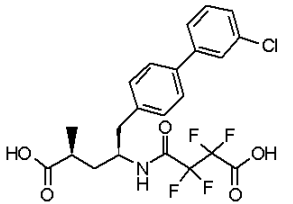
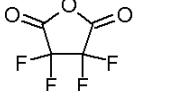
実施例 49-10 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 3H), 1.59 (ddd, J=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1H), 1.88 (ddd, J=13.71, 9.54, 4.04 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1H), 2.78 - 2.92 (m, 2H), 4.13 - 4.29 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 1H), 8.68 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.66 (br. s., 1H)。

【0330】

適切な反応剤および条件で、実施例 50-1 と同様の手順を用いて、下記の (2S, 4S) 化合物を製造する：

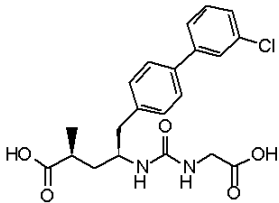
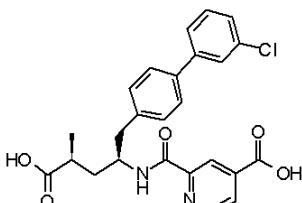
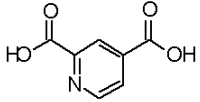
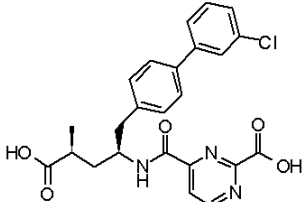
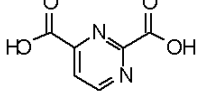
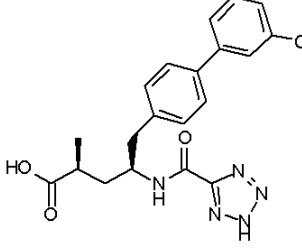
40

【表 57】

実施例 番号	生成物	反応剤	加水分解条件	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施例 50-2	 5-[(1S,3S)-3-カルボキシ-1-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ブチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.14分(C)	456.3
実施例 50-3	 5-[(1S,3S)-3-カルボキシ-1-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ブチルカルバモイル]-1H-ピロール-2-カルボン酸		水性NaOH, EtOH, 室温	1.15分(C)	455.3
実施例 50-4	 (2S,4S)-4-(3-カルボキシ-2,2,3,3-テトラフルオロ-プロピオニルアミノ)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸	 ピリジン/DCM, 室温	水性NaOH, EtOH, 室温	1.25分(C)	490.2

【0331】

【表 5 8】

実施例 50-5	 (2S,4S)-4-(3-カルボキシメチル-ウレイド)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸	実施例 51-1 より	水性 NaOH, EtOH, 室温	1.15分(C)	419.3	10
実施例 50-6	 2-((2S,4S)-4-カルボキシ-1-(3'-クロロビフェニル-4-イル)ペンタン-2-イルカルバモイル)イソニコチン酸		水性 NaOH, EtOH, 室温	1.31分(C)	467.2	20
実施例 50-7	 4-((2S,4S)-4-カルボキシ-1-(3'-クロロビフェニル-4-イル)ペンタン-2-イルカルバモイル)ピリミジン-2-カルボン酸		水性 NaOH, EtOH, 室温	1.25分(C)	468.3	30
実施例 50-8	 (2S,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)ペンタン酸	中間体 32 より	水性 NaOH, EtOH, 室温	1.30分(C)	414.3	40

【0332】

実施例 50-2 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.13 (m, $J=7.07$, Hz 3H), 1.42 - 1.65 (m, 1H), 1.86 - 2.10 (m, 1H), 2.73 - 2.96 (m, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.55 -

7.64 (m, 3H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 8.10 - 8.49 (m, 1H), 12.12 (br. s., 1H), 13.98 - 14.30 (m, 1H)。

実施例 50-3 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.04-1.05 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 6.72 (d, $J=1.77$ Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.10-8.12 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 11.91 (s, 1H)。

実施例 50-4 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.10-1.12 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.25-9.28 (d, $J=9.09$ Hz, 1H)。

実施例 50-5 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.99-1.01 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 2H), 3.68-3.69 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 6.07-6.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, $J=7.71$ Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H)。

【0333】

実施例 50-6 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, 3H), 1.51 - 1.62 (m, 1H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.28 - 2.36 (m, 1H), 2.86 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 3.04 (m, 1H), 4.38 (br. s., 1H), 7.31 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 3H), 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=4.93, 1.64$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.78 (d, $J=9.60$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=5.05$ Hz, 1H)。

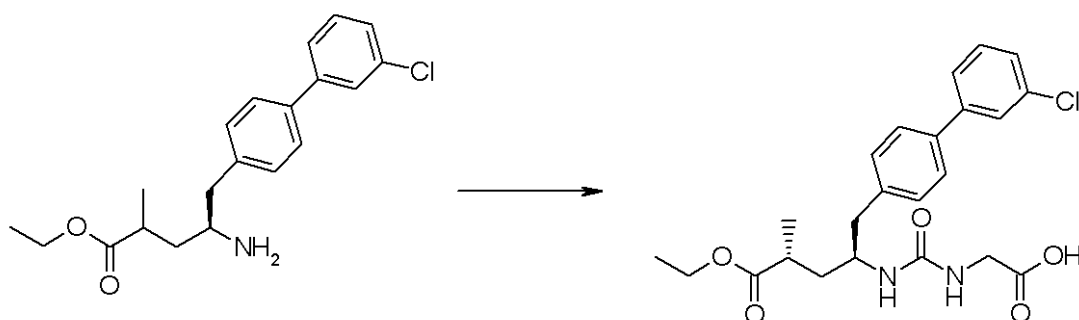
実施例 50-7 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.42-7.46 (t, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.67-7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.10-8.11 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 8.88-8.90 (d, $J=9.85$ Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)。

実施例 50-8 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, 3H), 1.59 (ddd, $J=13.64, 9.60, 3.79$ Hz, 1H), 1.93 - 2.15 (m, 1H), 2.28 - 2.44 (m, 1H), 2.77 - 3.00 (m, 2H), 4.32 (br. s., 1H), 7.32 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 3H), 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 12.13 (br. s., 1H)。

【0334】

実施例 51-1 : (2R, 4S)-4-(3-カルボキシメチルーウレイド)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチルーペンタン酸エチルエステルの合成

【化68】



(S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-イソシアネート-2-メチルーペンタン酸エチルエステルを、(S)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチルーペンタン酸エチルエステル塩酸塩(中間体31)およびトリホスゲ

10

20

30

40

50

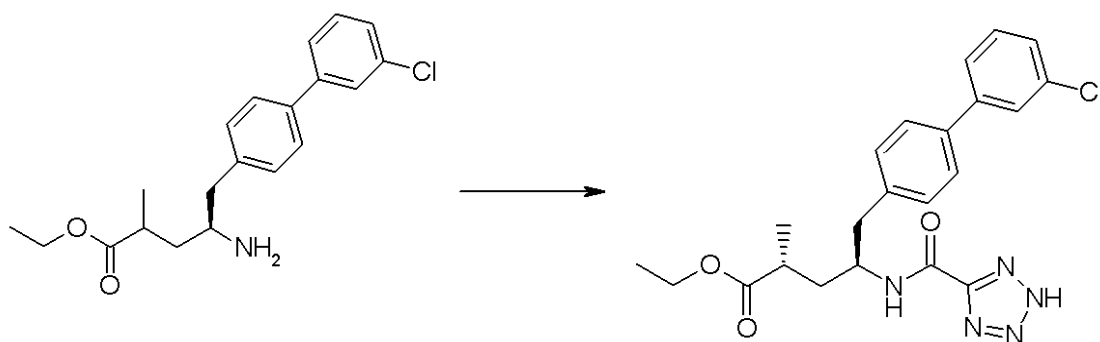
ンから、実施例 6-1 に記載された手順と類似の方法で製造する。次に、DMF (5 ml) 中の 2-アミノ酢酸 tert-ブチル (140 mg, 1.065 mmol) の溶液に、DIEA (344 mg, 2.66 mmol) を加える。溶液を室温で 5 分間攪拌し、(S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-イソシアネート-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル (330 mg, 0.887 mmol) を加える。混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、(S)-4-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-ウレイド)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得る。これを次の反応に直接用いる。次に、8 ml の塩化メチレン/TF A (1:1) 中の (S)-4-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-ウレイド)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル (261 mg, 59.1 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取 HPLC によって、10% MeCN/水から 100% MeCN (0.1% TF A) の濃度勾配を用いて精製し、さらに、生成物を、キラル HPLC によって、Chirapak OD-H カラムで、ヘプタン/エタノール (90:10) (0.1% TF A) を用いて精製し、表題化合物を溶出する。

HPLC 保持時間 1.48 分 (条件 C); MS 447.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.08-1.12 (t, J=7.33 Hz, 3H), 1.27-1.34 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.66-3.68 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 14.40 Hz, 2H), 5.94-5.97 (t, J=5.56 Hz, 1H), 6.07-6.09 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H)。

【0335】

実施例 52-1: (2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-[(2H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸エチルエステルの合成

【化69】



DMF (2 ml) 中の 2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 (中間体 32) (149 mg, 0.636 mmol) の溶液に、HATU を加える。混合物を室温で 15 分間攪拌し、(S)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩 (中間体 31) (200 mg, 0.578 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌する。全ての不溶性物質を濾過し、濾液を、分取 HPLC によって、10% MeCN/水から 100% MeCN (0.1% TF A) の濃度勾配を用いて精製し、(S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-{[2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得る。

HPLC 保持時間 1.79 分 (条件 C); MS 562.4 (M+1)。

【0336】

次に、TF A (5 ml) 中の (S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-{[2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル (212 mg, 0.377 mmol) の溶液を、室温で 18 時間

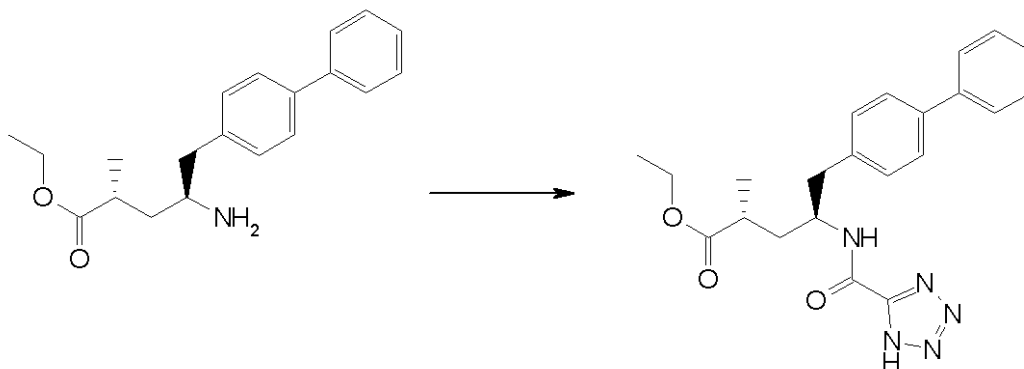
撈拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、キラルHPLCによって、Chirapak IA カラムで、ヘプタン／エタノール(80 : 20)(0.1% TFA)を用いて精製し、表題化合物を溶出する。

HPLC保持時間 1.59分(条件C); MS 442.2 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 - 1.10 (m, 3H), 1.10 - 1.16 (m, 3H), 1.69 - 1.79 (m, 1H), 1.88 (ddd, $J=13.89, 9.98, 3.92$ Hz, 1H), 2.77 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.96 (m, 1H), 3.91 - 4.05 (m, $J=10.72, 7.14, 7.14, 3.66, 3.66$ Hz, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 6.85 - 6.85 (m, 0H), 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.18 (br. s., 1H)。

【0337】

実施例53-1: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イルカルバモイル)-ペンタン酸エチルエステルの合成

【化70】



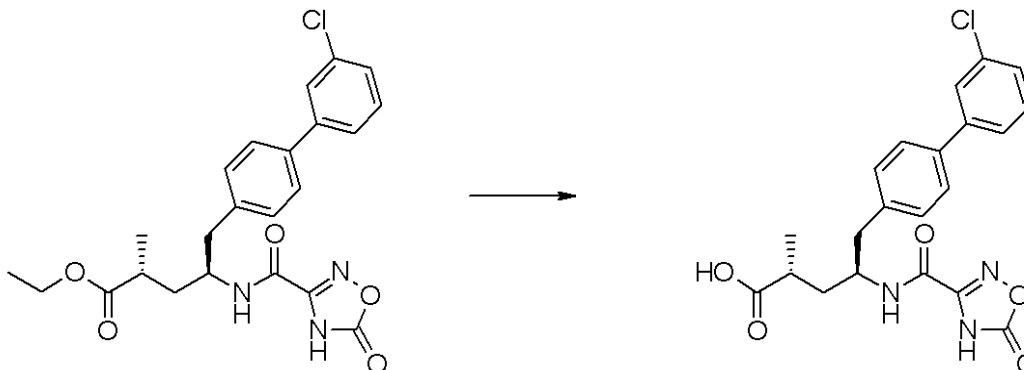
適切な中間体および条件で、実施例52-1に記載された手順と同様の手順を用いて製造する。中間体31および32の代わりに、中間体1およびベンジル-H-テトラゾール-5-カルボニルクロリド(J. Med. Chem. 1986, 29, 538-549に従って製造)を用いる。カップリング反応において、HATUおよびDMFの代わりにEt₃NおよびDCMを用いる。脱保護において、TFAの代わりに、Pd/炭素での水素化を用いる。

HPLC保持時間 1.36分(条件C); MS 408 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.10 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.75 (ddd, 1H, $J = 4.2, 10.4, 13.9$ Hz), 1.89 (ddd, 1H, $J = 4.1, 9.9, 13.9$ Hz), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H, $J = 6.1, 13.6$ Hz), 2.91 (dd, 1H, $J = 8.1, 13.6$ Hz), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 7.28 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.43 (dd, 2H, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz)。

【0338】

実施例54-1: (2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)ペンタン酸の合成

【化71】



MeOH(2ml)中の、(2R,4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)ペンタノエート(25mg, 0.055mmol)の溶液に、1N 水性NaOH(4ml)を加える。室温で2時間攪拌した後、粗製の物質を1N HClでクエンチし、減圧下で濃縮してMeOHを除く。粗製の物質をEtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、RP-HP LC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)によって精製し、凍結乾燥して、(2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)ペンタン酸を得る(22mg)。

10

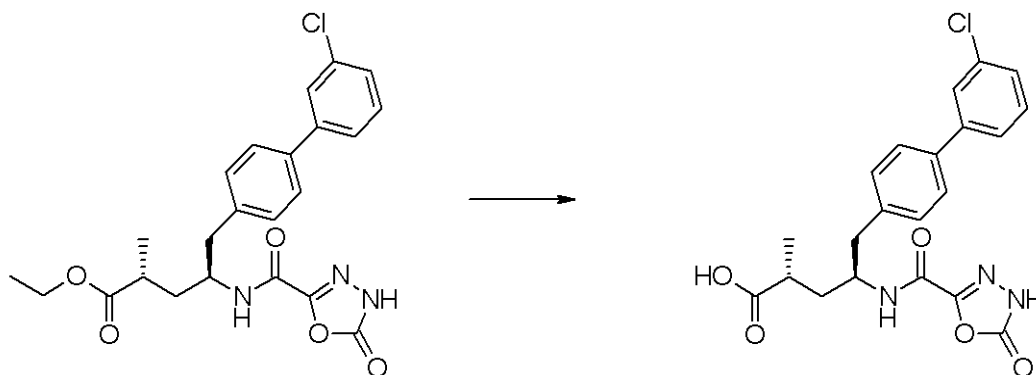
HP LC保持時間=1.64分(条件B); MS (m+1) = 430.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.68 (ddd, J=14.3, 10.5, 4.0 Hz, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 1H), 2.55 (ddd, J=10.2, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 2.80 - 2.97 (m, 2H), 4.27 - 4.44 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 3H), 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 3H), 7.58 (t, J=1.9 Hz, 1H)。

【0339】

実施例55-1: (2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド)ペンタン酸の合成

【化72】

20



30

MeOH(2ml)中の(2R,4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド)ペンタノエート(91mg, 0.198mmol)の溶液に、1N 水性NaOH(4ml, 4mmol)を加える。室温で2時間攪拌した後、残渣を1N HClでクエンチし、減圧下で濃縮してMeOHを除去し、EtOAcで希釈し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣をRP-HP LC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)によって精製し、凍結乾燥し、(2R,4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド)ペンタン酸を得る(62mg)。

40

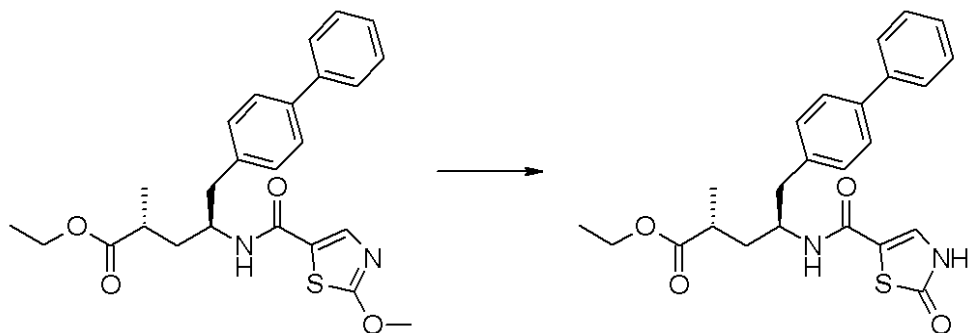
HP LC保持時間=1.60分(条件B); MS (m+1) = 430.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 - 1.12 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.60 (ddd, J=13.8, 9.9, 4.3 Hz, 1H), 1.85 (dd, J=13.6, 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.79 (dd, J=13.7, 7.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=13.7, 7.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.28 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 3H), 7.70 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 12.05 (br. s., 1H), 12.92 (s, 1H)。

【0340】

実施例56-1: (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド)ペンタノエートの合成

50

【化 7 3】



10

ジオキサン(6 ml)中の(2 R, 4 S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-メトキシチアゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート(中間体 19)(171 mg, 0.38 mmol)の溶液に、ジオキサン中 4 M HCl(0.25 ml, 1.00 mmol)を加える。粗製の物質を室温で5時間攪拌する。残渣を、分取 HPLC によって、MeCN/水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製する。適切なフラクションを凍結乾燥し、(2 R, 4 S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド)ペンタノエートを得る(57 mg)。

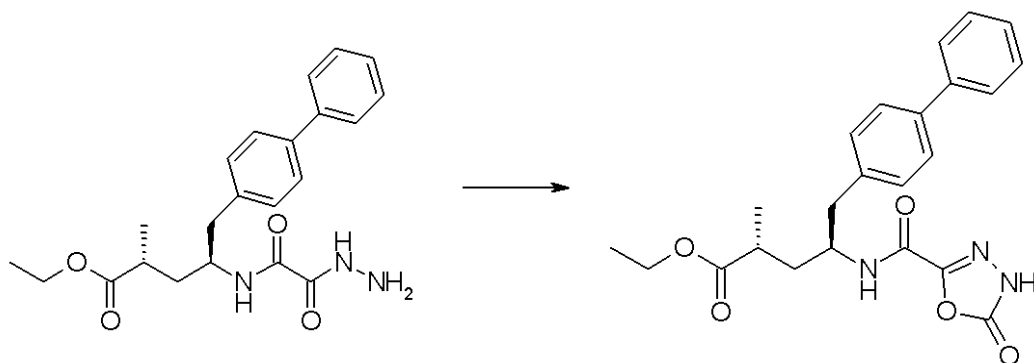
HPLC 保持時間 = 1.80分(条件 A); MS 439.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.17 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.67 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.5 Hz, 1H), 1.85 - 2.03 (m, 1H), 2.51 - 2.69 (m, 1H), 2.77 - 2.91 (m, 1H), 2.93 - 3.05 (m, 1H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.26 - 4.42 (m, 1H), 5.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 9.46 (br. s., 1H)。

20

【0341】

実施例 57-1: (2 R, 4 S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド)ペンタノエート

【化 7 4】



30

THF(10 ml)中の(2 R, 4 S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-ヒドラジニル-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエート(中間体 24)(200 mg, 0.50 mmol)の溶液に、CDI(86 mg, 0.53 mmol)を加える。粗製の物質を室温で4時間攪拌する。粗製の物質を60℃で30分間加熱する。この反応物を水でクエンチし、EtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗製の残渣を、HPLCにより、MeCN/水(0.1% TFA)によって精製し、(2 R, 4 S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド)ペンタノエートを得る(69 mg)。

40

HPLC 保持時間 = 1.79分(条件 A); MS 424.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.17 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.66 (ddd, J=14.3, 10.0, 3.5 Hz, 1H), 1.85 - 2.03 (m, 1H), 2.51 - 2.69 (m, 1H), 2.77 - 2.91 (m, 1H), 2.93 - 3.05 (m, 1H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.26 - 4.42 (m, 1H), 5.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 9.46 (br. s., 1H)。

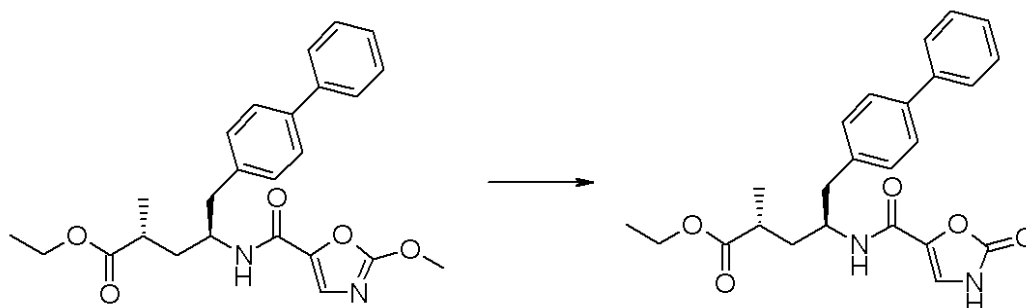
50

.2, 3.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J=14.2, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 4.03-4.19 (q, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 10.51 (br. s., 1H)。

【0342】

実施例58-1: (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)ペンタノエートの合成

【化75】



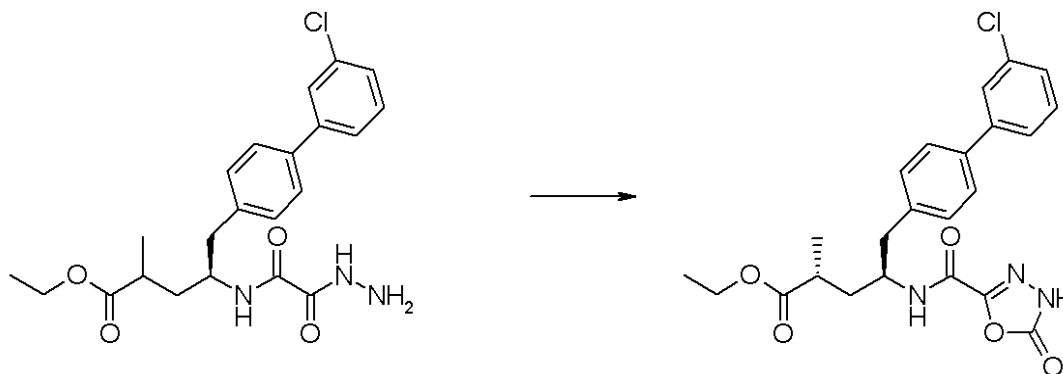
ジオキサン(5ml)中の、(2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-メトキシオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート(中間体20)(175mg, 0.40mmol)に、ジオキサン中4M HClの溶液(501μl, 2.01mol)を、室温で加える。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮する。得られた残渣を、RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)によって精製し、凍結乾燥して、(2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)ペンタノエートを得る(154mg)。

HPLC保持時間=1.89分(条件B); MS 423.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.61 (ddd, J=14.0, 10.2, 4.3 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J=13.8, 9.9, 3.9 Hz, 1H), 2.41 - 2.50 (m, 1H), 2.73 (dd, J=13.3, 7.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.3, 7.3 Hz, 1H), 3.99 (q, J=7.1, 2H), 4.05 - 4.22 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.1 Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.25 (s, 1H)。

【0343】

実施例59-1: (2R,4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド)ペンタノエートの合成

【化76】



THF(16ml)中の、(4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-ヒドラジニル-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエート(中間体26)

(542 mg, 1.25 mmol)の溶液に、CDI (244 mg, 1.50 mmol)を室温で加える。室温で18時間攪拌した後、反応をH₂Oおよび1 M HClでクエンチし、EtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% TFA) / CH₃CN) によって精製し、そしてキラルHPLC (OJ-H 21x250mm, EtOH (0.1% TFA) / ヘプタン = 30 / 70) によって精製し、(2R, 4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド)ペンタノエートを得る(333 mg)。

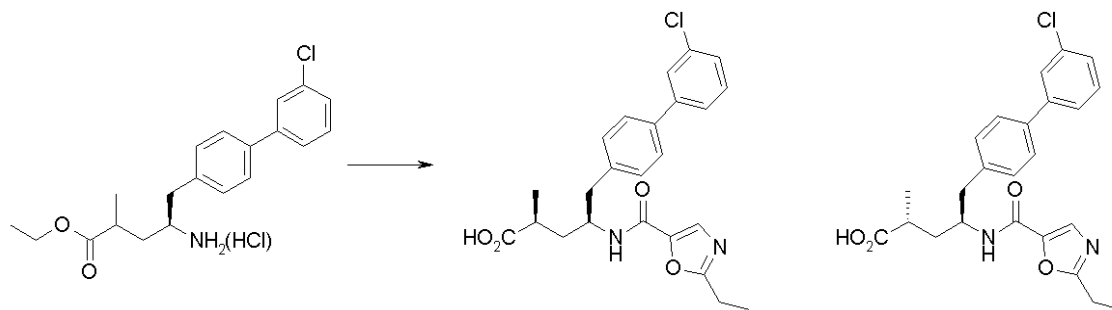
HPLC 保持時間 = 1.74分 (条件A); MS 458.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.58 - 1.74 (m, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 1H), 2.45 - 2.50 (m, 1H), 2.77 (dd, J=13.7, 7.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=13.7, 7.9 Hz, 1H), 4.00 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.67 - 7.73 (m, 1H), 8.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 12.95 (s, 1H)。

【0344】

実施例60-1: (2S, 4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸、および、

実施例61-1: (2R, 4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸の合成

【化77】



DMF (2 ml) および DCM (2 ml) 中の、2-エチルオキサゾール-5-カルボン酸 (95 mg, 0.68 mmol) の溶液に、(4S)-エチル 4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート塩酸塩 (215 mg, 0.56 mmol)、HATU (321 mg, 0.84 mmol) および TEA (392 μl, 2.81 mmol) を加える。2時間攪拌した後、反応をH₂Oでクエンチし、粗製の物質をEtOAcで希釈し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣をRP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% TFA) / CH₃CN) によって精製し、(4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエートを得る(264 mg)。

HPLC 保持時間 = 0.71分 (条件B); MS (m+1) = 469.3。

【0345】

次に、MeOH (2 ml) 中の(4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート (264 mg, 0.56 mmol) の溶液に、1 N 水性 NaOH (4 ml) を加える。室温で2時間攪拌した後、粗製の物質を減圧下で濃縮してMeOHを除去し、EtOAcで希釈し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣をRP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% TFA) / CH₃CN) によって精製し、キラルHPLC (OJ-H, 15% EtOH (0.1% TFA) / ヘプタン) によって精製し、凍結乾燥して、(2S, 4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸 (43 mg)、および、(2R, 4S)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エチルオキサゾール-5-カルボ

キサミド)－2－メチルペンタン酸(60mg)を得る。

【0346】

(2S,4S)－5－(3'－クロロビフェニル－4－イル)－4－(2－エチルオキサゾール－5－カルボキサミド)－2－メチルペンタン酸

HPLC 保持時間=1.63分(条件B); MS (m+1) = 441.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.7 Hz, 3H), 1.69 (ddd, J=14.0, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J=14.1, 10.8, 5.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.55 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.90 (dd, J=13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=13.1, 5.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.52 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 3H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 4H), 7.57 (t, J=1.9 Hz, 1H);

10

【0347】

(2R,4S)－5－(3'－クロロビフェニル－4－イル)－4－(2－エチルオキサゾール－5－カルボキサミド)－2－メチルペンタン酸

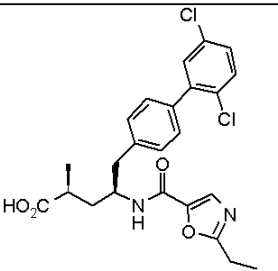
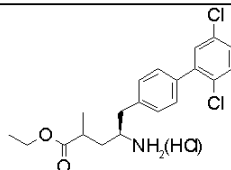
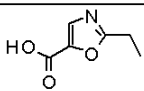
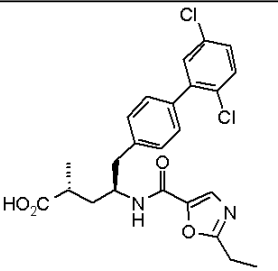
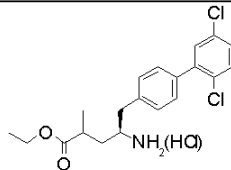
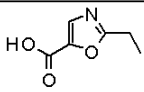
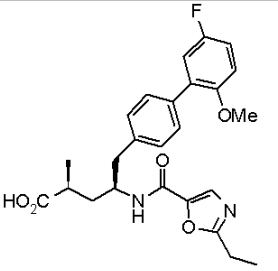
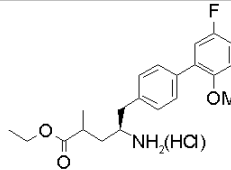
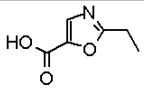
HPLC 保持時間=1.62分(条件B); MS (m+1) = 441.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.69 (ddd, J=14.1, 10.4, 4.3 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.63 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.91 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.30 - 4.49 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 3H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (t, J=1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J=9.1 Hz, 1H)。

20

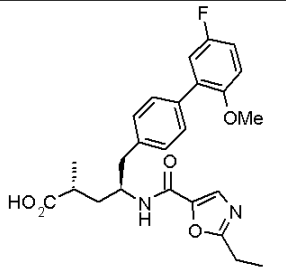
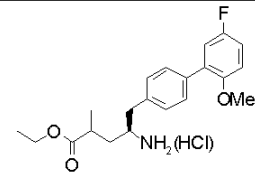
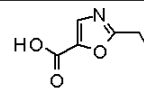
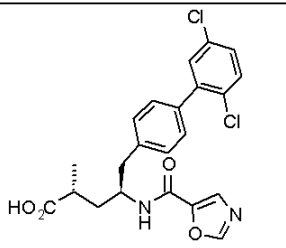
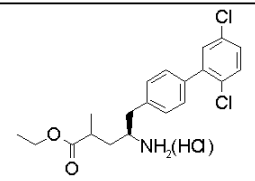
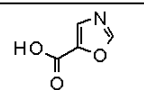
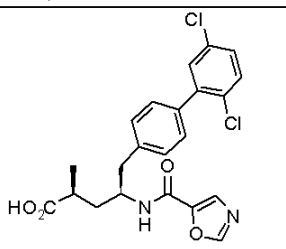
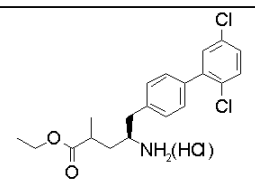
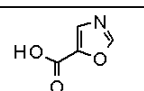
【0348】

実施例60－1および実施例61－1に記載された手順と同様の手順を用いて、HATUで種々のアミン塩酸塩中間体を種々のカルボン酸とアミド結合カップリング反応させて、下記の実施例を製造する。エチルエステル加水分解は、メタノール中水性NaOH条件下、室温で行う。

【表 5 9】

実施 例番 号	生成物	アミン塩酸塩	カルボン酸	HPLC-R T(条件)	MS(M+ 1)
実施 例62- 1	 (2S,4S)-5-(2',5'-ジ クロロビフェニル-4 -イル)-4-(2-エチル オキサゾール-5-カル ボキサミド)-2-メ チルペンタン酸			1.71分(B)	476.2
実施 例63- 1	 (2R,4S)-5-(2',5'-ジ クロロビフェニル-4 -イル)-4-(2-エチル オキサゾール-5-カル ボキサミド)-2-メ チルペンタン酸			1.69分(B)	476.2
実施 例64- 1	 (2S,4S)-4-(2-エチル オキサゾール-5-カル ボキサミド)-5-(5' -フルオロ-2'-メト キシビフェニル-4- イル)-2-メチルペン タン酸			1.66分(B)	455.2

【表 6 0】

実施 例 65- 1	 (2R,4S)-4-(2-エチル オキサゾール-5-カ ルボキサミド)-5-(5' -フルオロ-2'-メトキ シビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタ ン酸			1.66分(B)	455.2
実施 例 66- 1	 (2R,4S)-5-(2',5'-ジ クロロビフェニル-4 -イル)-2-メチル-4-(オキサゾール-5-カ ルボキサミド)ペンタ ン酸			1.77分(B)	448.0
実施 例 67- 1	 (2S,4S)-5-(2',5'-ジク ロロビフェニル-4- イル)-2-メチル-4-(オキサゾール-5-カ ルボキサミド)ペンタ ン酸			1.76分(B)	448.0

【 0 3 5 0 】

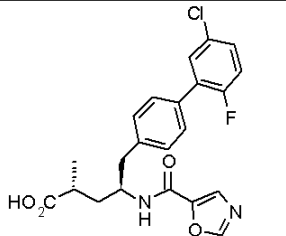
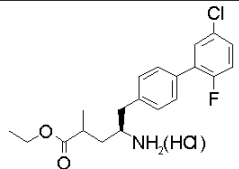
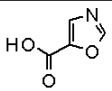
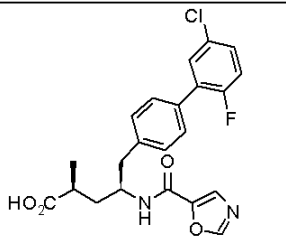
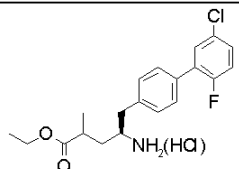
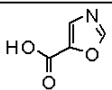
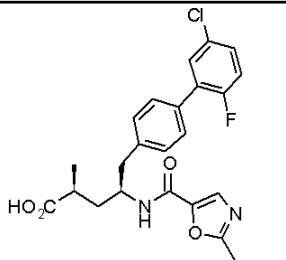
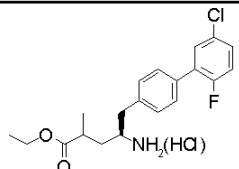
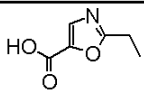
10

20

30

40

【表 6 1】

実施 例 68- 1	 (2R,4S)-5-(5'-クロロ-2'-フルオロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(オキサゾール-5-カルボキサミド)ペンタン酸	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 HO_2C	1.71分(B)	431.1
実施 例 69- 1	 (2S,4S)-5-(5'-クロロ-2'-フルオロビフェニル-4-イル)-2-メチル-4-(オキサゾール-5-カルボキサミド)ペンタン酸	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 HO_2C	1.73分(B)	431.1
実施 例 70- 1	 (2S,4S)-5-(5'-クロロ-2'-フルオロビフェニル-4-イル)-4-(2-エチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 HO_2C	1.81分(B)	459.1

【 0 3 5 1 】

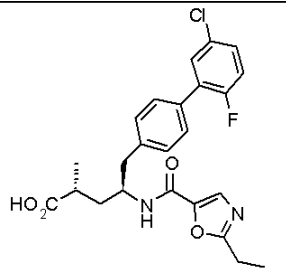
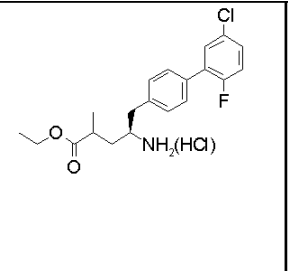
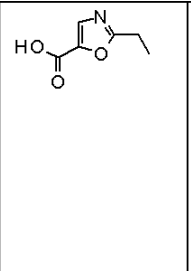
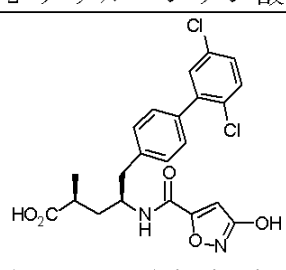
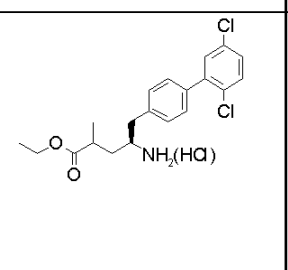
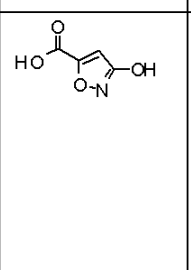
10

20

30

40

【表 6 2】

実施例 71-1	 (2R,4S)-5-(5-(5'-クロロ-2'-フルオロビフェニル-4-イル)-4-(2-エチルオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸		 1.80分(B)	459.1
実施例 72-1	 (2S,4S)-5-(2',5'-ジクロロビフェニル-4-イル)-4-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタン酸		 1.45分(C)	463.2

【 0 3 5 2 】

実施例 6 2 - 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.71 (ddd, $J=14.0$, 8.4, 3.9 Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.41 - 2.56 (m, 1H), 2.85 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J=13.6$, 8.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.52 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 6H), 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.30 (d, $J=9.3$ Hz, 1H)。

実施例 6 3 - 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.57 (ddd, $J=13.9$, 9.7, 4.2 Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J=13.9$, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=13.9$, 7.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.30 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 8.30 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 12.00 (br. s., 1H)。

実施例 6 4 - 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.70 (ddd, $J=14.1$, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J=14.1$, 10.8, 5.7 Hz, 1H), 2.41 - 2.52 (m, 1H), 2.86 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J=5.8$, 2.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=13.9$, 6.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.33 - 4.49 (m, 1H), 6.94 - 7.06 (m, 3H), 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.29 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。

実施例 6 5 - 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 1.69 (ddd, $J=14.2$, 10.3, 4.0 Hz, 1H), 2.02 (ddd, $J=14.0$, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.61 (m, 1H), 2.86 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.34 - 4.46 (m, 1H), 6.95 - 7.04 (m, 3H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)

10

20

30

40

50

, 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

【0353】

実施例66-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.70 (dd, J=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J=13.9, 9.9, 3.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.64 (m, 1H), 2.87 - 2.93 (m, J=13.6, 7.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.56 (m, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 6H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)。

実施例67-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.68 - 1.74 (m, 1H), 2.07 (ddd, J=14.0, 10.7, 5.9 Hz, 1H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.91 (dd, J=13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.51 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 6H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)。

10

実施例68-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.70 (dd, J=14.1, 10.4, 4.0 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.66 (m, 1H), 2.89 (dd, J=13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=13.9, 6.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.51 (m, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 7.38 - 7.47 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)。

実施例69-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.71 (dd, J=14.0, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J=14.0, 10.7, 6.1 Hz, 1H), 2.40 - 2.59 (m, 1H), 2.91 (dd, J=13.4, 8.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.53 (m, 1H), 7.09 - 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 7.39 - 7.47 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)。

20

【0354】

実施例70-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.7 Hz, 3H), 1.70 (ddd, J=14.1, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J=14.0, 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.55 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.91 (dd, J=13.9, 8.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.55 (m, 1H), 7.16 (dd, J=10.1, 8.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 3H), 7.39 - 7.47 (m, 3H), 7.53 (s, 1H)。

実施例71-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.7 Hz, 3H), 1.70 (ddd, J=14.1, 10.4, 4.0 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.65 (m, 1H), 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.90 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=14.1, 6.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.52 (m, 1H), 7.15 (dd, J=10.1, 8.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 3H), 7.42 (d, J=9.3 Hz, 3H), 7.53 (s, 1H)。

30

実施例72-1: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (d, 3H), 1.56 (ddd, J=13.64, 9.47, 3.92 Hz, 1H), 1.88 - 2.03 (m, 1H), 2.33 (ddd, J=9.16, 6.76, 5.05 Hz, 1H), 2.88 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.25 (dd, J=9.09, 6.57 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 8.62 - 8.77 (m, 1H), 11.66 (br. s., 1H), 11.97 - 12.31 (m, 1H)。

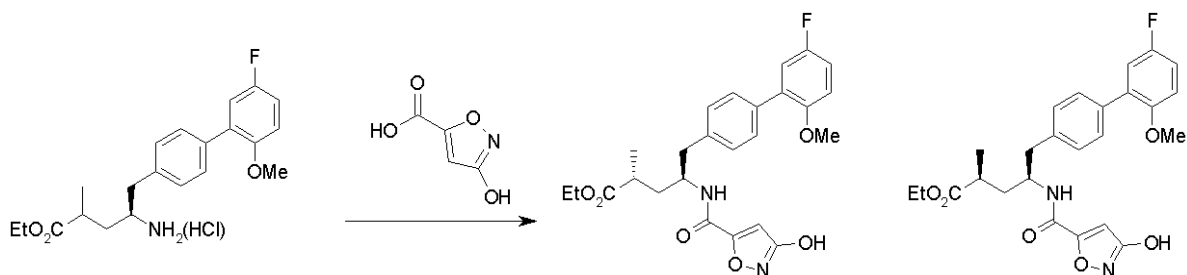
【0355】

実施例73-1: (2R, 4S)-エチル 5-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエートの合成

40

実施例74-1: (2S, 4S)-エチル 5-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエートの合成

【化 7 8】



DMF (3 ml) および DCM (3 ml) 中の 3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (137 mg, 1.06 mmol) の溶液に、(4S)-エチル 4-アミノ-5-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート塩酸塩 (350 mg, 0.88 mmol)、HATU (504 mg, 1.33 mmol) および TEA (616 μ l, 4.42 mmol) を加える。2 時間攪拌した後、反応物を H₂O でクエンチし、粗製の物質を EtOAc で希釈し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、RP-HPLC (SunFire C18, H₂O (0.1% TFA) / CH₃CN) によって精製し、キラル HPLC (OJ-H, 15% EtOH (0.1% TFA) / ヘプタン) によって精製し、凍結乾燥し、(2R,4S)-エチル 5-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-((3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート (110 mg) および (2S,4S)-エチル 5-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-((3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート (66 mg) を得る。

【0356】

(2R,4S)-エチル 5-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-((3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート HPLC 保持時間=1.46 分 (条件 A); MS (m+1) = 471.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.70 (ddd, J=14.2, 10.7, 3.9 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J=14.0, 10.4, 3.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.63 (m, 1H), 2.85 (dd, J=13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=13.6, 7.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.02 - 4.12 (m, 2H), 4.23 - 4.42 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7.24 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.58 (d, J=8.8 Hz, 1H);

【0357】

(2S,4S)-エチル 5-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-4-((3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート HPLC 保持時間=1.60 分 (条件 A); MS (m+1) = 471.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.15 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.70 (ddd, J=14.1, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J=14.0, 10.6, 6.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.55 (m, 1H), 2.86 (dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.6, 6.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.97 - 4.10 (m, 2H), 4.32 - 4.43 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2H)。

【0358】

実施例 73-1 および実施例 74-1 に類似した方法で、中間体 31 または 31-3 を用いて、表題化合物を製造する。

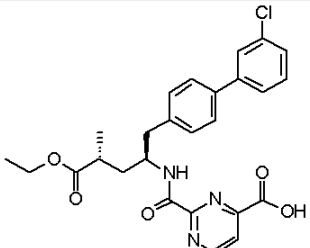
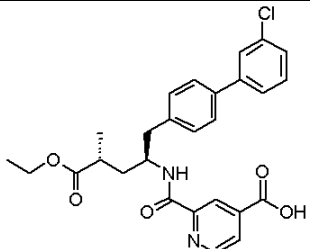
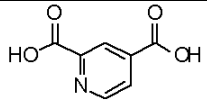
10

20

30

40

【表 6 3】

実施例 番号	生成物	反応剤／条件	HPLC-RT(条件)	MS(M+1)
実施例 75-1	 2-(((2S,4R)-1-(3'-クロロビ フェニル-4-イル)-5-エト キシ-4-メチル-5-オキソペ ンタン-2-イルカルバモイ ル)ピリミジン-4-カルボン 酸	中間体26 HATU	1.51分(C)	496.3
実施例 76-1	 2-(((2S,4R)-1-(3'-クロロビ フェニル-4-イル)-5-エト キシ-4-メチル-5-オキソペ ンタン-2-イルカルバモイ ル)イソニコチン酸	 HATUの代わりに EDCIおよびHOBT を使用	1.65分(C)	495.3

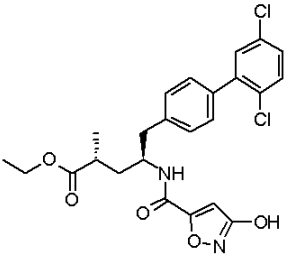
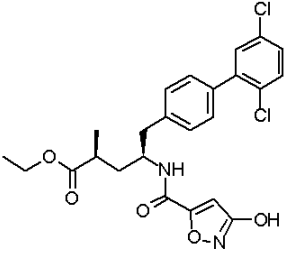
【 0 3 5 9 】

10

20

30

【表 6 4】

実施例 77-1	 (2R,4S)-エチル 5-(2',5'-ジクロロビフェニル-4-イル)-4-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート	中間体20 HATU	1.63分(C)	491.2
実施例 78-1	 (2S,4S)-エチル 5-(2',5'-ジクロロビフェニル-4-イル)-4-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート	中間体20 HATU	1.66分(C)	491.2

【 0 3 6 0 】

実施例 7 5 - 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.15 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.97-4.02 (q, $J=6.95$ Hz, 14.02 Hz, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.68-7.69 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.08-8.10 (d, $J=5.18$ Hz, 1H), 8.83-8.85 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, $J=4.80$ Hz, 1H)。

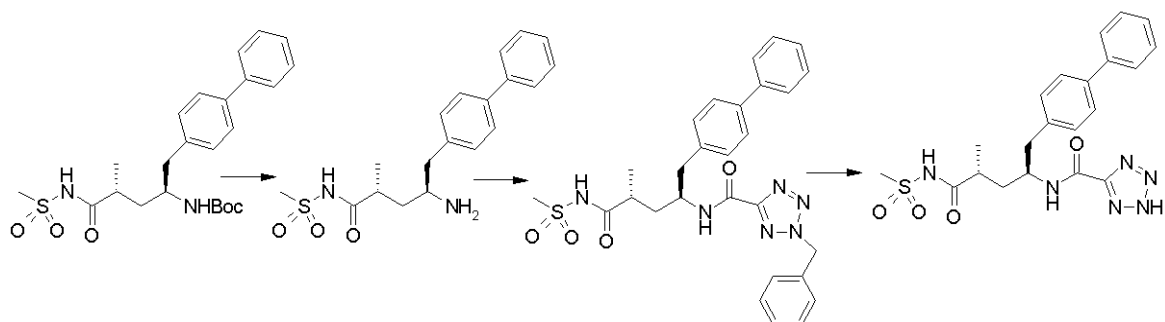
実施例 7 6 - 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.20 (m, 6H), 1.70 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 2.79 - 2.87 (m, 1H), 2.90 - 2.98 (m, 1H), 3.92 - 4.01 (m, 2H), 4.19 - 4.33 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=4.80, 1.52$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.73 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=5.05$ Hz, 1H)。

実施例 7 7 - 1 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.16 (m, 6H), 1.65 (dd, $J=14.02, 10.11, 4.42$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J=13.77, 9.85, 3.92$ Hz, 1H), 2.75 - 2.93 (m, 2H), 3.93 - 4.03 (m, 2H), 4.09 - 4.23 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.54 - 7.63 (m, 1H), 8.69 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 11.71 (br. s., 1H)。

【 0 3 6 1 】

実施例 7 9 - 1 : 2 H-テトラゾール-5-カルボン酸 ((1S,3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-4-オキソブチル)-アミドの合成

【化 7 9】



10

D C M (3 m l) 中の、((1 S , 3 R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 4 - メタンスルホニルアミノ - 3 - メチル - 4 - オキソ - ブチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (9 0 m g , 0 . 1 9 5 m m o l) の溶液に、室温で、T F A (1 m l , 1 2 . 9 8 m m o l) を加える。反応物を室温で攪拌する。混合物を濃縮して、N - ((2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - メチル - ペンタノイル) - メタンスルホンアミドを得る。次に、この粗製の物質に、D C M 中の 2 - ベンジル - 2 H - テトラゾール - 5 - カルボニルクロリド (1 3 1 m g , 0 . 5 8 8 m m o l) の溶液の半量を 0 ° C で加え、続いて T E A (0 . 1 0 9 m l , 0 . 7 8 2 m m o l) の半量を加える。半時間後、残りの半量の反応剤を反応物に加える。反応物を室温までゆっくりと温める。反応を塩水によってクエンチし、D C M で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。逆相 H P L C [1 5 ~ 5 0 % A C N - H ₂ O (0 . 1 % N H ₄ O H) , 1 0 分 , X - b r i d g e フェニルカラム] により、2 - ベンジル - 2 H - テトラゾール - 5 - カルボン酸 ((1 S , 3 R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 4 - メタンスルホニルアミノ - 3 - メチル - 4 - オキソ - ブチル) - アミドが得られる。

20

H P L C 保持時間 = 1.50 分 (条件 C) , M S (M - 1) = 545.3。

【 0 3 6 2 】

次に、M e O H / E t O A c 中の 2 - ベンジル - 2 H - テトラゾール - 5 - カルボン酸 ((1 S , 3 R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 4 - メタンスルホニルアミノ - 3 - メチル - 4 - オキソ - ブチル) - アミドの溶液を、H ₂ バルーン下、1 0 % P d / C w e t を触媒として、2 時間水素化する。反応物を濾過して触媒を除き、濃縮する。逆相 H P L C [3 5 ~ 8 0 % A C N - H ₂ O (0 . 1 % T F A) , 1 0 分 , S u n f i r e C 1 8 カラム] により、2 H - テトラゾール - 5 - カルボン酸 ((1 S , 3 R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 4 - メタンスルホニルアミノ - 3 - メチル - 4 - オキソ - ブチル) - アミドが得られる。

30

¹H-NMR (400 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1.06 (d , J = 7.1 H z , 2 H) , 1.66 (d d d , J = 13.8 , 10.9 , 3.5 H z , 1 H) , 1.91 (d d d , J = 13.7 , 10.7 , 3.4 H z , 1 H) , 2.54 - 2.63 (m , 1 H) , 2.79 - 2.86 (m , 1 H) , 2.86 - 2.93 (m , 1 H) , 3.24 (s , 3 H) , 4.15 - 4.28 (m , 1 H) , 7.27 (d , J = 8.3 H z , 2 H) , 7.30 - 7.36 (m , 1 H) , 7.43 (t , J = 7.6 H z , 2 H) , 7.55 (d , J = 8.3 H z , 2 H) , 7.59 - 7.65 (m , 2 H) , 9.19 (b r . s . , 1 H) , 11.54 (b r . s . , 1 H) ;

H P L C 保持時間 = 1.24 分 (方法 C) ; M S (m + 1) = 457.1。

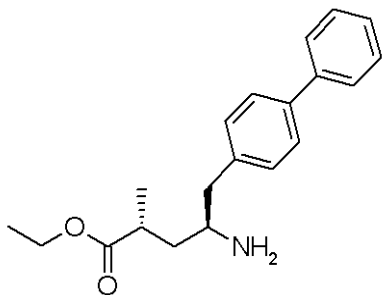
40

【 0 3 6 3 】

出発物質または中間体を、下記の方法で製造する。

中間体 1 : (2 R , 4 S) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - メチル - ペンタン酸エチルエステル

【化 8 0】



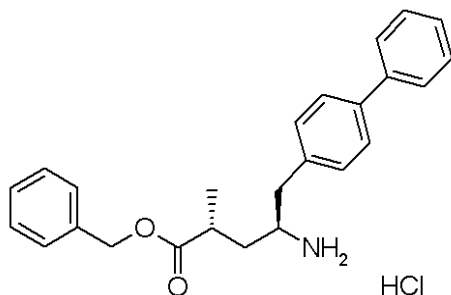
10

国際公開第2008/083967号または米国特許第005217996号に記載された手順と同一の手順を用いる。

【0364】

中間体 2： (2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル塩酸塩

【化 8 1】



20

DMF (15ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-ペンタン酸(国際公開第2008/083967号に記載された手順を用いて製造)(1.0g, 2.61mmol)および臭化ベンジル(468mg, 2.74mmol)の溶液に、炭酸カリウム(541mg, 3.91mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣油状物を、カラムクロマトグラフィーによって、ヘプタン/EtOAc(4:1)を用いて精製し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルを得る。次に、THF(5ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルの溶液に、ジオキサン中4M HCl(3ml)を加え、溶液を室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

30

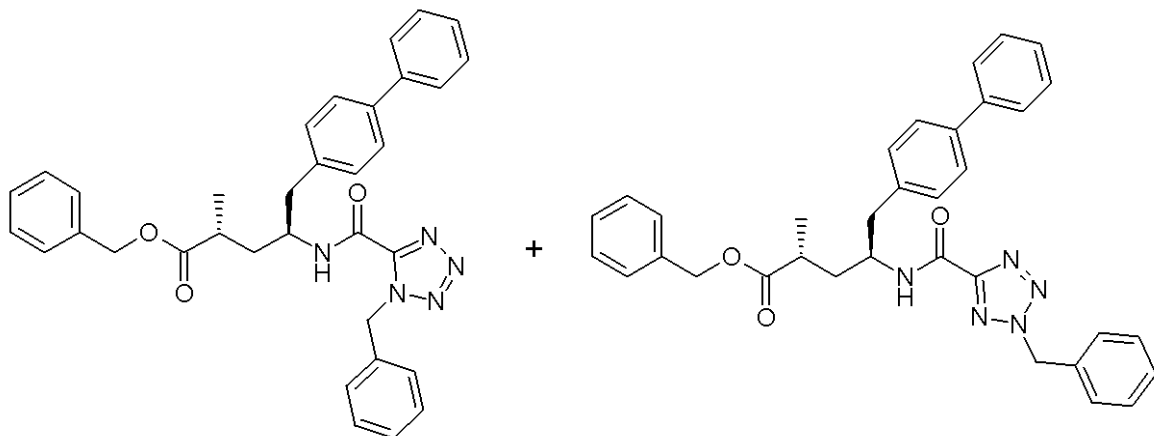
MS 374.4 (M+1)。

【0365】

中間体 3： (2R,4S)-4-[(1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルおよび(2R,4S)-4-[(2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル

40

【化 8 2】



10

DCM (2 ml) 中の、(2R,4S)-ベンジル 4-アミノ-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート (92 mg, 0.224 mmol) および Et₃N (0.078 ml, 0.561 mmol) の溶液に、ベンジル-H-テトラゾール-5-カルボニル クロリド (1-および 2-ベンジル異性体の混合物, 60 mg, 0.269 mmol, J. Med. Chem. 1986, 29, 538-549 に従って製造) を加える。0.5 時間攪拌した後、Et₃N (0.078 ml, 0.561 mmol) および酸塩化物 (60 mg, 0.269 mmol) を加える。0.5 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂O で、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮する。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、(2R,4S)-4-[(1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルおよび (2R,4S)-4-[(2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-カルボニル)-アミノ]-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルの混合物を得る。

20

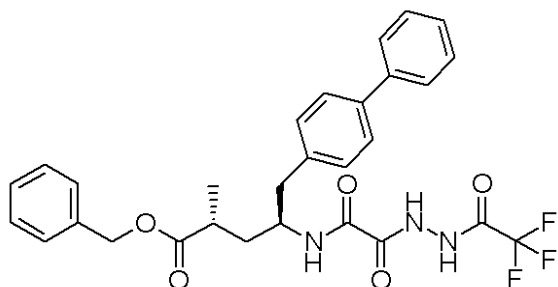
HP LC 保持時間 1.71 分 (条件 D); MS 560.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.05 (d, J=12.38 Hz, 1H), 5.13 (d, J=12.38 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.97 (d, J=9.09 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.27-7.50 (m, 15H), 7.55 (d, J=7.07 Hz, 2H)。

30

【0366】

中間体 4: (2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-{2-オキソ-2-[N'-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-ヒドラジノ]-アセチルアミノ}-ペンタン酸ベンジルエステル

【化 8 3】



40

ジクロロメタン (30 ml) 中の (2R,4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル塩酸塩 (800 mg, 2.142 mmol) の懸濁液に、氷浴で、エチルオキサリル クロリド (0.288 ml, 2.57 mmol) を、続いてトリエチルアミン (0.657 ml, 4.71 mmol) を加える。混合物を、氷浴で、5 分間攪拌し、反応を塩水によってクエンチし、ジクロロメタンを加える。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~40% 酢酸エチル/ヘプタン) によって精製

50

し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(エトキシオキサリル-アミノ)-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルを得る(830mg, 収率82%)。

HPLC 保持時間 1.61分(条件D); MS 474.0 (M+1)。

【0367】

次に、EtOH(25ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(エトキシオキサリル-アミノ)-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル(645mg, 1.362mmol)の溶液に、-20℃で、EtOH(10ml)中のヒドラジン水和物(0.066ml, 1.362mmol)の溶液を加え、混合物を-20℃から-5℃で攪拌する。3時間後、さらにヒドラジン水和物を加え、反応物を-20℃から-5℃で攪拌し続ける。懸濁液混合物を濾過して、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(ヒドラジノオキサリル-アミ

10

ノ)-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステルを集める(555mg, 収率89%)。

HPLC 保持時間 1.44分(条件D); MS 460.0 (M+1)。

【0368】

次に、THF(6ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(ヒドラジノオキサリル-アミノ)-2-メチル-ペンタン酸ベンジルエステル(200mg, 0.435mmol)の水浴中で冷却した溶液に、DIEA(0.099ml, 0.566mmol)を、続いて無水トリフルオロ酢酸(0.080ml, 0.566mmol)を加える。反応物を室温で攪拌する。反応を塩水によってクエンチし、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 1%~5% MeOH/DCM)によって精製し、(2

20

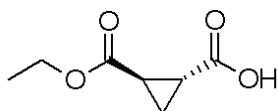
R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-{2-オキソ-2-[N'-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ヒドラジノ]-アセチルアミノ}-ペンタン酸ベンジルエステルを得る(177mg)。

HPLC 保持時間 1.01分(条件E); MS 554.0 (M-1)。

【0369】

中間体5: trans-1,2-シクロプロパンジカルボン酸モノエチルエステル

【化84】



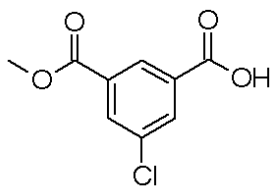
30

エタノール(3ml)中のtrans-1,2-シクロプロパンジカルボン酸ジエチル(110mg, 0.59mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(0.65ml, 0.65mmol)を加え、混合物を室温で48時間攪拌する。この混合物に、0.65mlの1M 水性HClを加え、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

【0370】

中間体6: 5-クロロイソフタル酸モノメチルエステル

【化85】



40

メタノール(10ml)中の、5-クロロイソフタル酸ジメチルエステル(457mg, 2mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(1.0ml, 0.65mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、水を残渣に加える。溶液を酢酸エチルで洗浄し、水相を1M 水性HClで酸性とする。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

MS 213.2 (M-1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ ppm 3.91 (s, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.

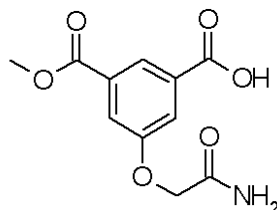
50

38 (s, 1H), 13.71 (s, 1H)。

【0371】

中間体7： 5-カルバモイルメトキシイソフタル酸モノメチルエステル

【化86】



DMF (7ml)中の、5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチルエステル(500mg, 2.38mmol)およびクロロアセトアミド(245mg, 2.62mmol)の混合物に、炭酸カリウム(986mg, 7.14mmol)を加え、混合物を室温で2日間攪拌する。水を混合物に加え、それを酢酸エチルで抽出する。有機相を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。有機溶液を体積が1/4になるまで濃縮し、沈殿物を得る。固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で乾燥し、5-カルバモイルメトキシイソフタル酸ジメチルエステルを得る。

MS 268.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 3.96 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 5.87 (s, broad, 1H), 6.55 (s, broad, 1H), 7.79 (s, 2H), 8.37 (s, 1H)。

【0372】

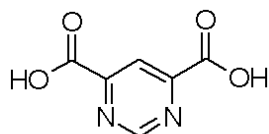
次に、MeOH(10ml)中の5-カルバモイルメトキシイソフタル酸ジメチルエステル(371mg, 1.39mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(1.39ml, 1.39mmol)を加え、混合物を50℃で18時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、水を残渣に加える。水溶液を、1M 水性HClで酸性にして、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、5-カルバモイルメトキシイソフタル酸モノメチルエステルを得る。

MS 254.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ ppm 3.89 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.70 (m 3H), 8.10 (s, 1), 13.38 (s, 1H)。

【0373】

中間体8： ピリジン-4,6-ジカルボン酸

【化87】

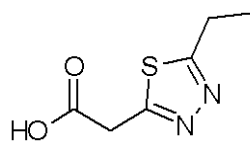


J. Chem. Soc. 525 (1959)に記載された手順に従って、2,6-ジメチルピリジンのKMnO₄酸化によって、製造する。

【0374】

中間体9： (5-エチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-酢酸

【化88】



THF(7ml)中の、ヒドラジノカルボニル酢酸エチルエステル(1.0g, 6.84mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.77g, 13.69mmol)の混合物に、THF(2ml)中の塩化プロピオンル(633mg, 6.84mmol)の溶液を滴下し、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、1M 水性HClで、そして塩水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、3-オキソ-3-(N'-プロピオンルヒドラジノ)-プロピオン酸エチルエステルを得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ ppm 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.31 (q, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

【0375】

次に、THF (30 ml)中の3-オキソ-3-(N'-プロピオニルヒドラジノ)-プロピオン酸エチルエステル(600 mg, 2.97 mmol)およびローソン試薬(3.6 g, 8.90 mmol)の混合物を、50℃で18時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、20～50% ヘプタン/EtOAcの濃度勾配を用いて精製し、生成物である(5-エチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-酢酸エチルエステルを溶出する。

MS 201.2 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ ppm 1.31 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24 (q, 2H)。 10

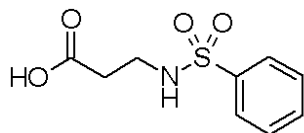
【0376】

次に、エタノール(5 ml)中の(5-エチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-酢酸エチルエステル(230 mg, 1.15 mmol)の溶液に、1 M 水性NaOH(2 ml, 2.0 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を1 M 水性HClで酸性にして、エタノールを減圧下で除く。残った水溶液を凍結乾燥して、(5-エチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-酢酸を得る。

【0377】

中間体10: 3-ベンゼンスルホニルアミノプロピオン酸

【化89】



ピリジン(10 ml)中の塩化ベンゼンスルホニル(500 mg, 2.83 mmol)の溶液に、3-アミノプロピオン酸エチルエステル(672 mg, 8.49 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。混合物を酢酸エチルに注ぎ、1 M 水性HClで、そして塩水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、10～50% ヘプタン/EtOAcの濃度勾配を用いて精製し、3-ベンゼンスルホニルアミノプロピオン酸エチルエステルを得る。 30

MS 258.3 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ ppm 1.24 (t, 3H), 2.53 (t, 2H), 3.21 (q, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.87 (d, J=7.20 Hz, 2H)。

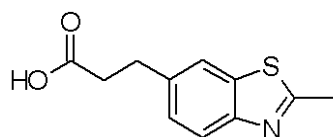
【0378】

次に、エタノール(15 ml)中の3-ベンゼンスルホニルアミノプロピオン酸エチルエステル(340 mg, 1.32 mmol)の溶液に、1 M 水性NaOH(4 ml, 4.0 mmol)を加え、混合物を室温で4時間攪拌する。混合物を水に注ぎ、エーテルで抽出する。水相を1 M 水性HClで酸性にして、溶液を凍結乾燥し、3-ベンゼンスルホニルアミノプロピオン酸を得る。

【0379】

中間体11: 3-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イル)-プロピオン酸 40

【化90】



6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]チアゾール(275 mg, 1 mmol)、アクリル酸メチル(103 mg, 1.2 mmol)、ジアセトキシパラジウム(22 mg, 0.1 mmol)、トリエチルアミン(304 mg, 3 mmol)およびMeCN(8 ml)の混合物を、マイクロ波装置中、100℃で10分間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン:EtOAc, 2:1)によって精製し、(E)-3-(2-メチル-ベンゾチアゾール 50

ルー 6 -イル) -アクリル酸メチルエステルを得る。

MS 234.3 (M+1)。

【0380】

次に、酢酸エチル(10ml)中の(E)-3-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-アクリル酸メチルエステルの溶液を、10% Pd/C(22mg, 10%w)で、1atmで18時間水素化する。触媒をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン:EtOAc, 2:1)によって精製し、3-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-プロピオン酸メチルエステルを得る。

MS 236.3 (M+1)。

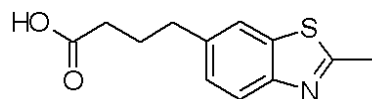
【0381】

次に、EtOH(5ml)中の3-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-プロピオン酸メチルエステル(150mg, 1.67mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(5ml)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。溶液を1M 水性HClでpH 3まで酸性にして、酢酸エチルで抽出する。有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取HPLCによって、10~100% MeCN/水(0.1% TFA)の濃度勾配を用いて精製し、3-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-プロピオン酸を得る。

【0382】

中間体12: 4-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-ブタン酸

【化91】



6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]チアゾール(275mg, 1mmol)、ブター3-エン酸メチルエステル(100mg, 1.2mmol)、ジアセトキシパラジウム(22mg, 0.1mmol)、トリエチルアミン(304mg, 3mmol)およびMeCN(8ml)の混合物を、マイクロ波装置中、130℃で30分間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン:EtOAc, 2:1)によって精製し、(E)-4-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-ブター3-エン酸メチルエステルを得る。

MS 248.3 (M+1)。

【0383】

次に、THF(10ml)中の(E)-4-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-ブター3-エン酸メチルエステルの溶液を、10% Pd/C(22mg, 10%wet)で、1atmで48時間水素化する。触媒をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン:EtOAc, 2:1)によって精製し、4-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-ブタン酸メチルエステルを得る。

MS 250.4 (M+1)。

【0384】

次に、EtOH(4ml)中の4-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-ブタン酸メチルエステルの溶液に、1M 水性NaOH(4ml)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。溶液を1M 水性HClでpH 2まで酸性にして、酢酸エチルで抽出する。有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧下で除去し、4-(2-メチルーベンゾチアゾール-6-イル)-ブタン酸を得る。

MS 236.3 (M+1)。

【0385】

中間体13: 2-メチルーコハク酸 1-tert-ブチルエステル

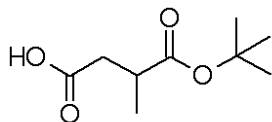
10

20

30

40

【化 9 2】



コハク酸モノ-tert-ブチルエステルは、J. Org. Chem. 59, 4862 (1994)に記載された手順に従って製造される。

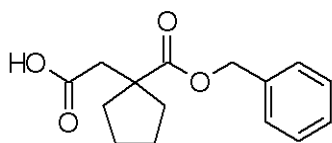
THF (5ml)中のLDA (6.3mmol, ヘキサン中2M)の溶液に、攪拌しながら、-78℃で、THF (2ml)中のコハク酸モノ-tert-ブチルエステル (523mg, 3mmol)の溶液を滴下する。添加後、混合物を-20℃までゆっくりと温め、-20℃で30分間攪拌する。溶液を-78℃まで再度冷却し、MeI (511mg, 3.6mmol)を滴下する。混合物を室温まで温め、18時間攪拌する。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過する。溶媒を減圧下で除去し、2-メチル-コハク酸 1-tert-ブチルエステルを得る。

10

【0386】

中間体14: 1-カルボキシメチル-シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステル

【化 9 3】



20

DMF (15ml)中のシクロペンタンカルボン酸 (1.14g, 10mmol)の溶液に、攪拌しながら、K₂CO₃ (2.07g, 15mmol)および臭化ベンジル (1.71g, 10mmol)を加える。懸濁液を室温で18時間攪拌する。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水で、そして塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン:EtOAc, 10:1)によって精製し、シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステルを得る。

【0387】

次に、THF (8ml)中のLDA (4mmol, ヘキサン中2M)の溶液に、攪拌しながら、-78℃で、THF (3ml)中のシクロペンタンカルボン酸ベンジルエステル (817mg, 4mmol)の溶液を滴下する。添加後、混合物を-78℃で5時間攪拌し、臭化アリル (726mg, 6mmol)を滴下する。混合物を室温まで4時間かけて温め、反応混合物を飽和NaHCO₃でクエンチする。硫酸マグネシウム (2g)を加え、全てのMgSO₄が溶解するまで攪拌する。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(hep:EtOAc, 10:1)によって精製し、1-アリル-シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステルを得る。

30

【0388】

次に、オゾンを、塩化メチレン (15ml)中の1-アリル-シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステルの溶液に30分間通気し、P S-トリフェノールホスフィン (300mg)を加え、混合物を室温で5時間攪拌する。樹脂を濾過し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン:EtOAc, 10:1)によって精製し、1-(2-オキソ-エチル)-シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステルを得る。MS 247.3 (M+1)。

40

【0389】

次に、THF (5ml)中の1-(2-オキソ-エチル)-シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステル (200mg, 0.81mmol)の溶液に、酸化銀(II) (201mg, 1.62mmol)および1M 水性NaOH (0.81ml, 1.0N, 0.81mmol)を加え、懸濁液を室温で18時間攪拌する。混合物を1M 水性HClでpH 3まで酸性にして、酢酸エチルで抽出

50

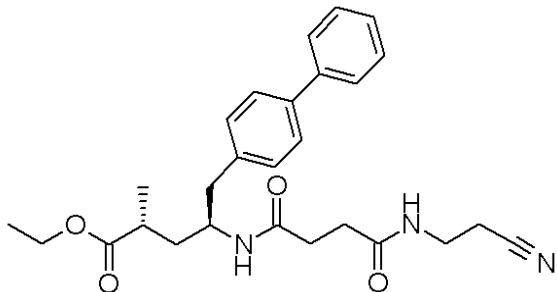
する。有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過する。溶媒を減圧下で除去し、1-カルボキシメチル-シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステルを得る。

MS 263.3 (M+1)。

【0390】

中間体15：(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[3-(2-シアノ-エチルカルバモイル)-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

【化94】



10

DMF (3ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(米国特許第005217996号に記載された手順を用いることによって製造)(200mg, 0.486mmol)の溶液に、EDC-HCl (112mg, 0.583mmol)およびHOAt (79mg, 0.583mmol)を室温で加える。10分間攪拌した後、3-アミノプロピオニトリル(41mg, 0.583mmol)およびトリエチルアミン(0.081ml, 0.583mmol)を加え、一夜攪拌する。さらに、EDC-HCl (66mg, 0.292mmol)、HOAt (40mg, 0.292mmol)、アミノプロピオニトリル(21mg, 0.292mmol)およびトリエチルアミン(0.081ml, 0.583mmol)を加える。1時間攪拌した後、反応混合物を50℃に加熱し、5時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、 H_2O で、そして塩水で洗浄する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮する。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[3-(2-シアノ-エチルカルバモイル)-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を得る。

20

30

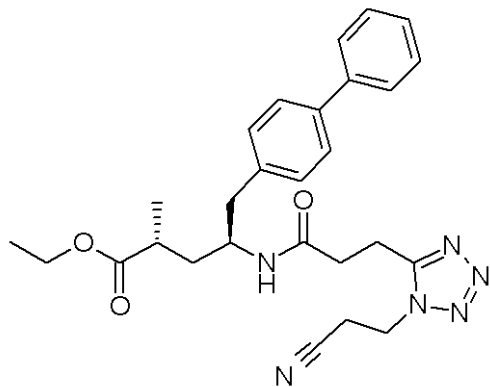
HPLC保持時間 1.37分(条件B); MS 464 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (d, $J=7.33\text{Hz}$, 3H), 1.25 (t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.51 (ddd, $J=4.29$, 0.85, 14.14Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J=4.29$, 9.60, 13.89Hz, 1H), 2.41-2.59 (m, 5H), 2.58 (t, $J=6.57\text{Hz}$, 2H), 2.83 (d, $J=6.57\text{Hz}$, 2H), 3.45 (ddd, $J=2.53$, 8.00, 12.0Hz, 2H), 4.14 (ddd, $J=2.53$, 8.00, 14.01Hz, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.64 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 2H)。

【0391】

中間体16：(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-{3-[1-(2-シアノ-エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]-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

40

【化 9 5】



10

THF (2 ml)中の(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-[3-(2-シアノーエチルカルバモイル)-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(150 mg, 0.324 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(85 mg, 0.324 mmol)を加える。10分間撹拌した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.063 ml, 0.324 mmol)およびアジ化トリメチルシリル(0.043 ml, 0.324 mmol)を加える。混合物を8時間撹拌し、さらに、トリフェニルホスフィン、アゾカルボン酸ジイソプロピルおよびアジ化トリメチルシリル(各0.324 mmol)を加える。一夜撹拌した後、混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-{3-[1-(2-シアノーエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]-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を得る。

20

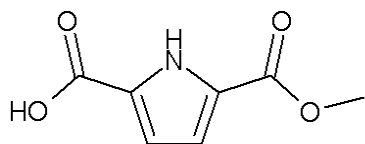
HPLC 保持時間 1.42分(条件B); MS 489 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.47 (ddd, J=4.29, 10.10, 14.39Hz, 1H), 1.91 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 4H), 3.00 (t, J=6.82Hz, 2H), 3.05-3.17 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 3H), 4.50-4.68 (m, 2H), 5.69 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.33Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.07Hz, 2H)。

【0392】

中間体 17: 1H-ピロール-2,5-ジカルボン酸モノメチルエステル

30

【化 9 6】



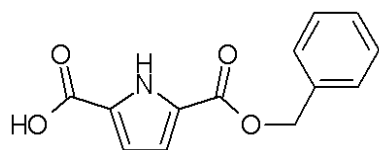
2-ピロールカルボン酸メチルから、Eur. J. Org. Chem. 2397 (1999)に記載された手順に従って製造する。

【0393】

中間体 18: 1H-ピロール-2,5-ジカルボン酸モノベンジルエステル

40

【化 9 7】



DMF (15 ml)中の1H-ピロール-2-カルボン酸(1.11 g, 10 mmol)の溶液に、撹拌しながら、炭酸カリウム(2.07 g, 15 mmol)および(ブROMOMETHYL)ベンゼン(1.80 g, 10.50 mmol)を加える。混合物を室温で18時間撹拌した後、水を加え、混合物を酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸

50

マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン／酢酸エチル＝5：1)によって精製し、1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルエステルを得る。

【0394】

次に、1,2-ジクロロエタン(15ml)中の1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルエステル(2.0g, 9.94mmol)の溶液に、攪拌しながら、5℃で、DMF(1.12g, 15.31mmol)および三塩化ホスホリル(2.35g, 15.31mmol)を連続して加える。添加後、混合物を50℃に加熱し、1時間攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチル(3×)で抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン／酢酸エチル＝3：1)によって精製し、5-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルエステルを得る。

10

HPLC保持時間 1.64分(条件C)：MS 230.3 (M+1)。

【0395】

次に、アセトン(100ml)中の5-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルエステル(1.10g, 4.80mmol)の溶液に、攪拌しながら、150mlのアセトン／水(1：1)中の過マンガン酸カリウム(1.52g, 9.60mmol)の溶液を滴下し、混合物を3時間攪拌する。混合物を、200mlの1N HCl中10% NaHSO₃の溶液に注ぎ、混合物を酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

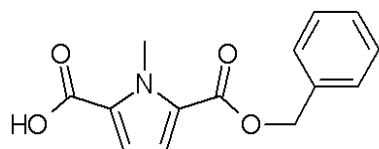
20

HPLC保持時間 0.88分(条件C)：MS 244.3 (M-1)。

【0396】

中間体19： 1-メチル-1H-ピロール-2,5-ジカルボン酸モノベンジルエステル

【化98】



30

DMF(10ml)中の5-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルエステル(中間体18の製造より)(400mg, 1.75mmol)の溶液に、攪拌しながら、炭酸セシウム(853mg, 2.62mmol)およびMeI(297mg, 2.09mmol)を加える。混合物を室温で2時間攪拌し、水を加え、混合物を酢酸エチル(3×)で抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、5-ホルミル-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジルを得る。

HPLC保持時間 1.26分(条件C)：MS 244.3 (M+1)。

【0397】

次に、アセトン(25ml)中の5-ホルミル-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル(400mg, 1.64mmol)の溶液に、攪拌しながら、40mlのアセトン／水(1：1)中の過マンガン酸カリウム(520mg, 3.29mmol)の溶液を滴下し、混合物を3時間攪拌する。混合物を、60mlの1N HCl中10% NaHSO₃の溶液に注ぎ、混合物を酢酸エチル(3×)で抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

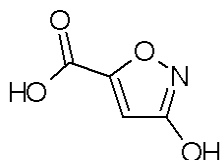
40

HPLC保持時間 1.10分(条件C)；MS 260.3 (M+H)。

【0398】

中間体20： 3-ヒドロキシ-イソオキサゾール-5-カルボン酸

【化 9 9】



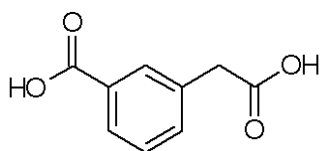
メタノール(7ml)中の3-ヒドロキシーイソオキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(286mg, 2.0mmol)の溶液に、1N NaOH(4.0ml, 4.0mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、4.0mlの1N HClを残渣に加える。得られた溶液を凍結乾燥し、生成物を得る。これをそのまま次の反応に用いる。

10

【0399】

中間体21: 3-カルボキシメチル安息香酸

【化100】



メタノール(30ml)中の3-ブロモメチル安息香酸(2.29g, 10mmol)の溶液に、シアン化ナトリウム(0.49g, 10mmol)を加え、混合物を70℃で2時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、水を残渣に加える。混合物をエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、CH₂Cl₂を溶出液として用いて精製し、3-シアノメチル安息香酸を得る。

20

【0400】

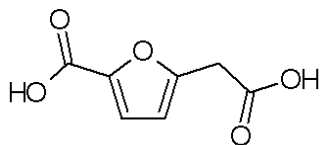
次に、水(2.5ml)および硫酸(2.5ml, d 1.84)中の3-シアノメチル安息香酸(950mg, 5.42mmol)の混合物を、115℃で18時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、3-カルボキシメチル安息香酸を得る。

【0401】

30

中間体22: 5-カルボキシメチルフラン-2-カルボン酸

【化101】



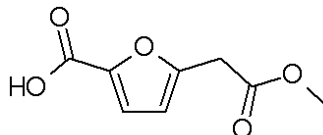
メタノール(5ml)中の5-メトキシカルボニルメチルフラン-2-カルボン酸メチルエステル(250mg, 1.26mmol)の溶液に、1N NaOH(2.78ml, 2.78mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、2.78mlの1N HClを残渣に加える。得られた溶液を凍結乾燥し、生成物を得る。これをそのまま次の反応に用いる。

40

【0402】

中間体23: 5-メトキシカルボニルメチルフラン-2-カルボン酸

【化102】



メタノール(8ml)中の中間体22(220mg, 1.29mmol)の溶液に、Amberlyst-15樹

50

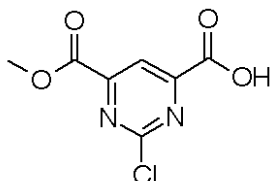
脂(50mg)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。樹脂を濾過し、溶媒を減圧下で除去し、生成物を得る。これをそのまま次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, $J=3.54$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=3.54$ Hz, 1H), 10.17 (s, broad, 1H)。

【0403】

中間体24: 2-クロロピリミジン-4,6-ジカルボン酸モノメチルエステル

【化103】



10

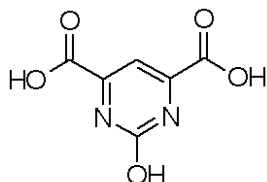
ジオキサン(20ml)中の2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-カルボン酸メチル(3.73g, 20mmol)の溶液に、攪拌しながら、二酸化セレン(3.55g, 32mmol)を加え、混合物を105℃で12時間加熱する。懸濁液をセライトで濾過し、ジオキサンでよく洗浄する。溶媒を減圧下で除去し、2-クロロピリミジン-4,6-ジカルボン酸モノメチルエステルを得る。

HPLC保持時間 0.65分(条件C); MS 217.2 (M+1)。

【0404】

中間体25: 2-ヒドロキシピリミジン-4,6-ジカルボン酸

【化104】



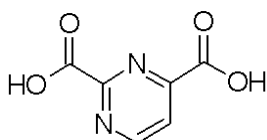
20

次に、THF(3ml)中の2-クロロ-6-メチルピリミジン-4,6-ジカルボン酸モノメチルエステル(120mg, 0.55mmol)の溶液に、攪拌しながら、1N NaOH(1.10ml)を加え、混合物を室温で18時間攪拌する。溶液を1N HClで注意深く酸性にして、溶媒を減圧下で除去し、2-ヒドロキシピリミジン-4,6-ジカルボン酸を得る。これをそのまま次の反応に用いる。

【0405】

中間体26: ピリミジン-2,4-ジカルボン酸

【化105】



30

40

DMF(15ml)中の1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリカルボン酸トリエチル(J. Org. Chem. 59, 4950, 1994)(2.02g, 6.80mmol)の溶液に、攪拌しながら、1-アミノエタンイミニウムクロリド(1.29g, 13.60mmol)を加える。添加後、混合物を100℃で18時間加熱し、混合物を酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=3:1)によって精製し、6-アミノピリミジン-2,4-ジカルボン酸ジエチルを得る。

HPLC保持時間 0.89分(条件C); MS 240.3 (M+1)。

【0406】

50

次に、DMF (5ml)中の亜硝酸tert-ブチル(268mg, 2.34mmol)の溶液に、攪拌しながら、60℃で、DMF (0.5ml)中の6-アミノピリミジン-2,4-ジカルボン酸ジエチル(280mg, 1.17mmol)の溶液を滴下し、混合物を60℃で18時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、1N HCl(10ml)に注ぐ。混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=4:1)によって精製し、ピリミジン-2,4-ジカルボン酸ジエチルを得る。

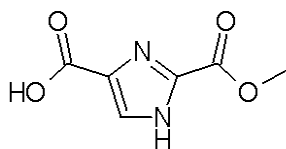
【0407】

次に、MeOH(3ml)中のピリミジン-2,4-ジカルボン酸ジエチル(130mg, 0.58mmol)の溶液に、攪拌しながら、1N NaOH(2ml)を加え、混合物を室温で3時間攪拌する。溶液を1N HClで注意深く酸性にして、溶媒を減圧下で除去し、ピリミジン-2,4-ジカルボン酸を得る。これをそのまま次の反応に用いる。

【0408】

中間体27: 1H-イミダゾール-2,4-ジカルボン酸 2-メチルエステル

【化106】

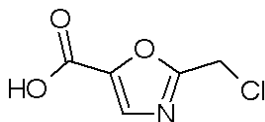


この中間体を、国際公開第2005/040345号特許明細書に記載された手順に従って製造する。

【0409】

中間体28: 2-クロロメチル-オキサゾール-5-カルボン酸

【化107】

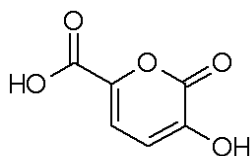


2-クロロメチル-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル(J. Chromatography B, 674, 167, 1995)(190mg, 1mmol)および1N NaOH(2ml, 2mmol)の混合物を、室温で3時間攪拌し、1N HCl(2ml, 2mmol)を加え、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。これをそのまま次の反応に用いる。

【0410】

中間体29: 5-ヒドロキシ-6-オキソ-6H-ピラン-2-カルボン酸

【化108】



この中間体を、Nippon Kagaku Zasshi, 82, 932 (1961)に記載された手順に従って製造する。

【0411】

中間体30: (E)-(R)-5-(4-ブロモフェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-ペンタ-2-エン酸エチルエステル

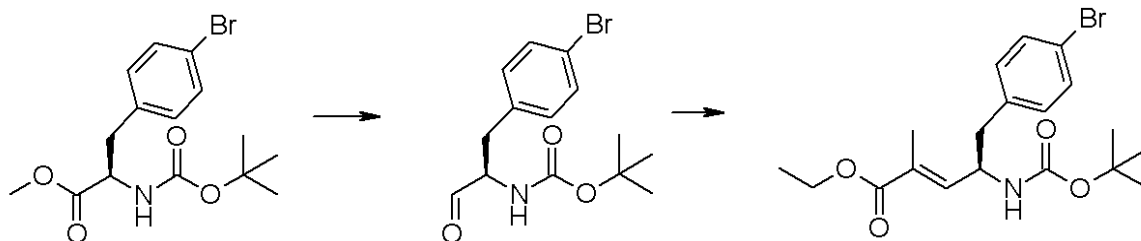
10

20

30

40

【化 1 0 9】



DMF (5 ml) 中の (R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸 (1.0 g, 2.91 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.041 g, 3.2 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌する。次いで、ヨードメタン (1.031 g, 7.26 mmol) を加え、混合物を室温で約 72 時間攪拌する。1 N HCl を添加することによって、pH を 5~6 に調節し、混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、(R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチルエステルを得る。

HPLC 保持時間 1.49 分 (条件 C); MS 358.3 (M-1)。

【0 4 1 2】

次に、DCM (20 ml) 中の (R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチルエステル (1.0 g, 2.79 mmol) の溶液に、シリンジポンプを用いることによって、DIBAL-H (4.85 ml, DCM 中 1.0 M) を、 -78°C でゆっくりと加える。添加完了後、EtOAc を添加することによって反応をクエンチし、混合物を室温まで温める。次いで、飽和酒石酸ナトリウムカリウムを加え、混合物を室温で 1 時間攪拌する。有機相を分離し、水層を EtOAc で抽出する。合わせた有機層を、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、[(R)-1-(4-ブロモベンジル)-2-オキソエチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得る。これを次の反応に直接用いる。

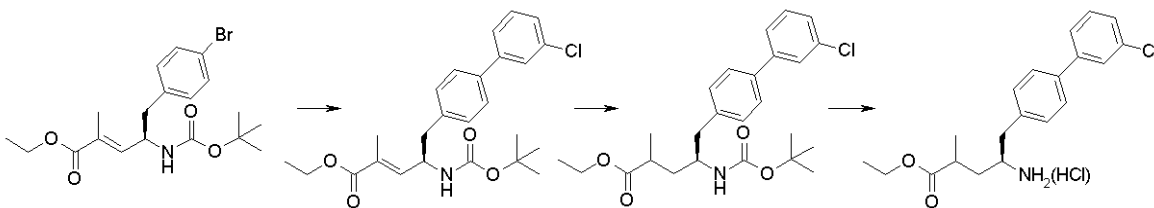
【0 4 1 3】

次に、DCM (20 ml) 中の [(R)-1-(4-ブロモベンジル)-2-オキソエチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (800 mg, 2.438 mmol) の溶液に、(カルボエトキシリデン)トリフェニルホスホラン (1.767 g, 4.88 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得る。

【0 4 1 4】

中間体 31: (S)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタン酸エチルエステル塩酸塩

【化 1 1 0】



DMF (30 ml) 中の、(R)-5-(4-ブロモフェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタ-2-エン酸エチルエステル (中間体 30) (2.6 g, 6.31 mmol)、3-クロロフェニルボロン酸 (1.085 g, 6.94 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.257 g, 0.315 mmol) の混合物に、窒素を 10 分間通気し、 Na_2CO_3 (6.3 ml の 2 N 水溶液) を加える。得られた混合物を 100°C で 2 時間加熱し、室温まで冷却する。氷と水の混合物を加え、混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を、水で、そして塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、

(E)-(R)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンター-2-エン酸エチルエステルを得る。

【0415】

次に、エタノール(20ml)中の(E)-(R)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンター-2-エン酸エチルエステル(2.5g, 5.63mmol)の溶液に、Pt/C(250mg)を加え、混合物を水素雰囲気下(H₂バルーン)で一夜攪拌する。触媒をセライトのパッドで濾過し、濾液を濃縮し、(S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得る。

【0416】

次に、DCM(15ml)中の(S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(2.47g, 5.54mmol)の溶液に、5mlのHCl(ジオキサン中4N)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

HPLC保持時間 1.48分(条件C); MS 346.2 (M+1)。

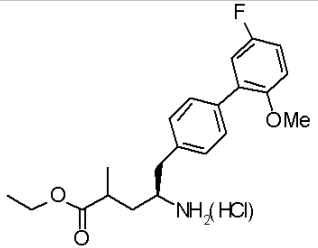
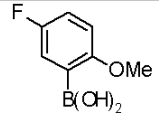
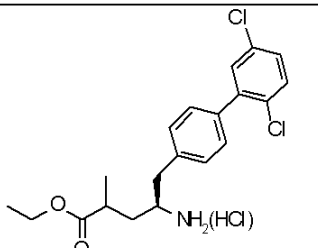
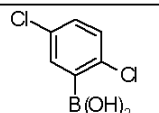
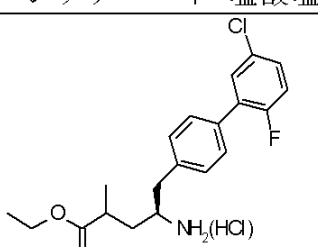
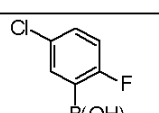
【0417】

下記の間体を、上記の手順に従って、関連したボロン酸類と(E)-(R)-5-(4-ブロモフェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-ペンター-2-エン酸エチルエステルのスズキ反応、水素化反応、Boc基のHCl介在脱保護を用いて合成し、対応するアミン塩酸塩を得る。

10

20

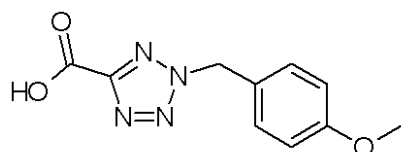
【表 6 5】

中間体 番号	生成物	ボロン酸	LCMS-RT(条件)	MS(M+1)
中間体 31-2	 (4S)-エチル 4-アミノ-5-(5'-フルオロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート 塩酸塩		1.50分(A)	360.3
中間体 31-3	 (4S)-エチル 4-アミノ-5-(5'-クロロ-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート 塩酸塩		1.62分(A)	380.2
中間体 31-4	 (4S)-エチル 4-アミノ-5-(2',5'-ジクロロビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート 塩酸塩		0.91分(B)	364.2

【0418】

中間体 32 : 2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸

【化111】



DMF(8ml)中のテトラゾール-5-カルボン酸エチルエステルナトリウム(2g, 12.19mmol)の溶液に、臭化 4-メトキシベンジル(3.68g, 18.28mmol)を加え、続いてトリエチルアミン(5.10ml)を加える。得られた混合物を室温で一夜攪拌し、氷/水を加える。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を、水で、そして塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチ

10

20

30

40

50

ルエステルを得る。

HPLC保持時間 1.37分(条件C): MS 263.2 (M+1)。

【0419】

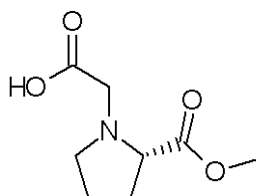
次に、エタノール(10ml)中の2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチルエステル(1.5g, 5.72mmol)の溶液に、1N NaOH(10ml, 10mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、混合物を1N HClで酸性にする。混合物をEtOAcで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得る。

HPLC保持時間 0.73分(条件C); MS 233.2 (M-1)。

【0420】

中間体33: (S)-1-カルボキシメチル-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル

【化112】



DCM(50ml)中のクロロ酢酸ベンジルエステル(1.8g, 9.75mmol)の溶液に、(S)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(1.51g, 11.70mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(4.09ml, 23.40mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(3.60g, 9.75mmol)を加え、得られた混合物を室温で一夜攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィーによって、2~45% EtOAc/ヘプタンの濃度勾配を用いて精製し、(S)-1-ベンジルオキシカルボニルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを得る。

¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.81-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.36 (m, 5H)。

【0421】

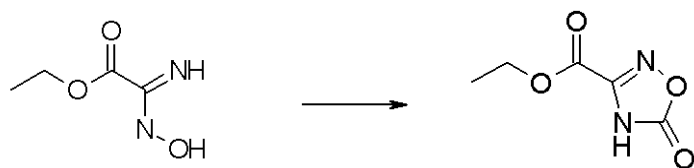
次に、メタノール(30ml)/酢酸エチル(30ml)中の、(S)-1-ベンジルオキシカルボニルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(2.50g, 9.01mmol)の溶液に、Pd/C(300mg)を加え、混合物を水素雰囲気下(H₂バルーン)で18時間攪拌する。触媒をセライトのパッドで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、表題化合物を得る。

HPLC保持時間 0.94分(条件C); MS 188.4 (M+1)。

【0422】

中間体34: 5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル

【化113】



ジオキサン(15.00ml)中の2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノ酢酸エチル(2g, 15.14mmol)の溶液に、CDI(2.7g, 16.65mmol)およびDBU(2.5ml, 16.65mmol)を室温に加える。80℃で1時間攪拌した後、反応物を1N HClでクエンチし、粗生成物をEtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール

10

20

30

40

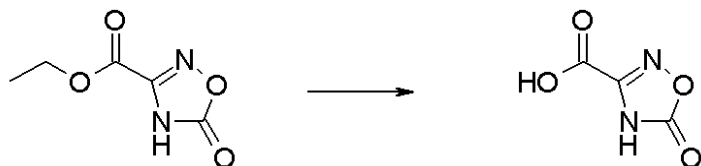
50

ルー 3-カルボン酸エチルを得る(2.4 g)。
HPLC 保持時間=0.72分(条件B); MS 159.1 (M+1)。

【0423】

中間体 35: 5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸

【化114】



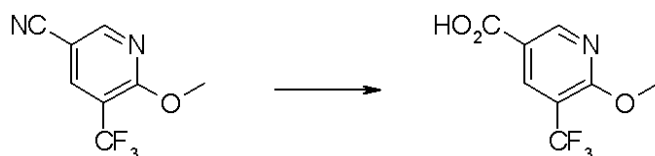
10

MeOH(2ml)中の粗製の5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル(2.4 g, 15.14mmol)の溶液に、1M 水性NaOH(4ml, 4mmol)を、室温で加える。室温で5時間撹拌した後、反応物を1N HCl(5ml, 5mmol)でクエンチし、粗製の物質を、減圧下で濃縮して、MeOHを除去する。粗製の物質をEtOAcで希釈し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸を得る(1.9 g)。

【0424】

中間体 36: 6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチン酸

【化115】

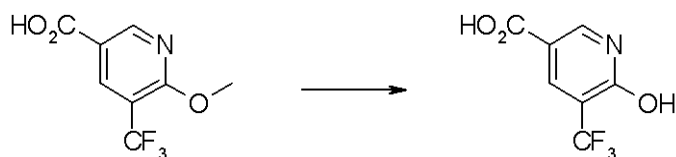


EtOH(12ml)中の6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル(2 g, 9.89mmol)の溶液に、室温で、5M NaOH(11.9ml, 59.4mmol)を加える。粗製の物質を1.5時間還流する。粗製の物質を濃縮してEtOHを除去する。粗製の物質をエーテルおよび水で希釈する。水層をエーテルで抽出する。水層を1N HClで酸性にする。この時点で、白色の沈殿物が形成する。この粗製の物質をエーテルに再度溶解する。エーテル層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチン酸を得る(1.7 g)。

【0425】

中間体 37: 6-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチン酸の合成

【化116】



40

乾燥MeCN中のTMSCl(0.75ml, 5.88mmol)の溶液に、ヨウ化カリウム(0.98 g, 5.88mmol)を加える。粗製の物質を室温で10分間撹拌する。この粗製の物質に、MeCN(2ml)中の6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチン酸(1.3 g, 5.88mmol)の溶液を加える。粗製の物質を、80℃で4時間、室温で一夜撹拌する。粗製の物質を濃縮して、エーテルおよび1N HClで希釈する。有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗製の物質を、RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)により精製し、6-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチン酸を得る(377mg)。

HPLC 保持時間=0.85分(条件B); MS 208.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

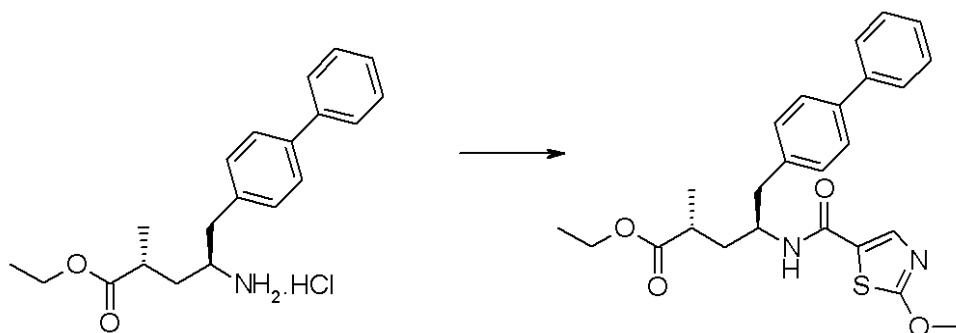
50

8.34 (s, 2H)。

【0426】

中間体38： (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-メトキシチアゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート

【化117】



10

DMF (6 ml)中の2-メトキシチアゾール-5-カルボン酸(101 mg, 0.64 mmol)の溶液に、HOAt (107 mg, 0.58 mmol)、EDCI (133 mg, 0.69 mmol)およびTEA (0.48 ml, 3.47 mmol)を加える。粗製の物質を室温で15分間攪拌する。この粗製の物質に、(2R,4S)-エチル 4-アミノ-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート塩酸塩を加える。粗製の物質を室温で一夜攪拌する。粗製の物質を、

20

1 N HCl および水でクエンチして、EtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって、30% EtOAc / ヘプタンから70% EtOAc / ヘプタンを用いて精製し、(2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-メトキシチアゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエートを得る(170 mg)。

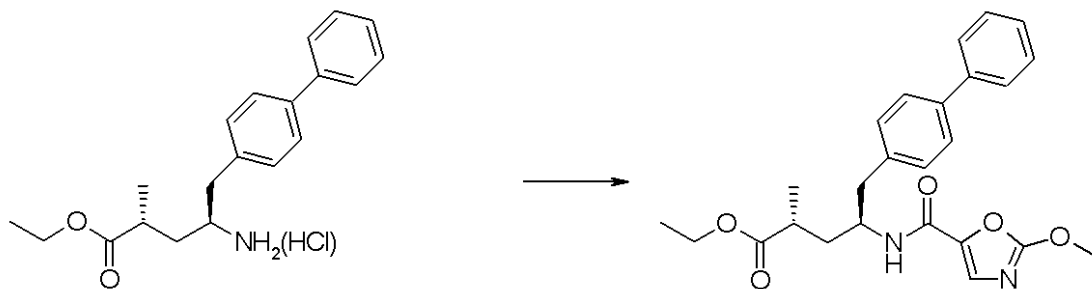
30

HP LC 保持時間 1.94分(条件A); MS 453.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.71 (ddd, J=14.0, 9.9, 3.9 Hz, 1H), 1.88 - 2.04 (m, 1H), 2.56 - 2.73 (m, 1H), 2.78 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 3.09 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.09 - 4.18 (m, 2H), 4.30 - 4.47 (m, 1H), 6.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.3 Hz, 2H)。

【0427】

中間体39： (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-メトキシオキサゾール-5-カルボキサミド)-2-メチルペンタノエート

【化118】



40

DMF (2 ml)およびDCM (2 ml)中の、2-メトキシオキサゾール-5-カルボン酸(中間体22)(68 mg, 0.47 mmol)の溶液に、(2R,4S)-エチル 4-アミノ-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート塩酸塩(150 mg, 0.43 mmol)、HATU (246 mg, 0.65 mmol)およびトリエチルアミン(180 μl, 1.29 mmol)を加える。反応物を室温で2時間攪拌した後、反応物をH₂Oでクエンチし、粗製の物質をEtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣をRP-HP LC (SunFire C18, H₂O (0.1% TFA) / CH

50

₃ C N)によって精製し、凍結乾燥して、(2 R, 4 S)－エチル 5－(ビフェニル－4－イル)－4－(2－メトキシオキサゾール－5－カルボキサミド)－2－メチルペンタノエートを得る(175mg)。

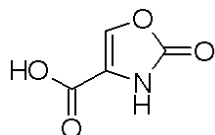
H P L C 保持時間=1.71分(条件 A); MS 437.5 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.20 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.65 (ddd, J=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 2.63 (ddd, J=9.4, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.9, 6.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=13.9, 6.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.12 - 4.18 (m, 2H), 4.34 - 4.54 (m, 1H), 6.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 3H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, J=8.3, 1.26 Hz, 2H)。

10

【0428】

中間体 40: 2－オキソ－2,3－ジヒドロオキサゾール－4－カルボン酸

【化119】



この中間体を、Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; J. Org. Chem. 2002, 67, 1102-1108に従って製造する。

【0429】

20

中間体 41: 2－メトキシオキサゾール－5－カルボン酸

【化120】



無水 Me C N (10ml) および無水 Me O H (10ml) 中の 2－クロロオキサゾール－5－カルボン酸エチル (510mg, 2.90mmol) の溶液に、Na O Me (628mg, 11.62mmol) を加える。粗製の物質を、2時間還流しながら攪拌する。この粗製の物質に、さらに Me O H を加える。粗製の物質をさらに4時間還流する。粗製の物質を冷却し、濃縮して、Me O H (10ml) に再度溶解する。この粗製の物質に、1 N Na O H (10ml, 10mmol) を加える。粗製の物質を室温で3時間攪拌する。粗製の物質を濃塩酸でクエンチし、pH 試験紙で pH を 7 に調節する。粗製の物質を濃縮して、Me O H を除去する。粗製の物質を水で希釈する。水層を濃塩酸で酸性にして、Et O A c で希釈する。有機層を、水で、そして塩水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、2－メトキシオキサゾール－5－カルボン酸を得る(290mg)。この酸をさらに精製することなく用いる。

30

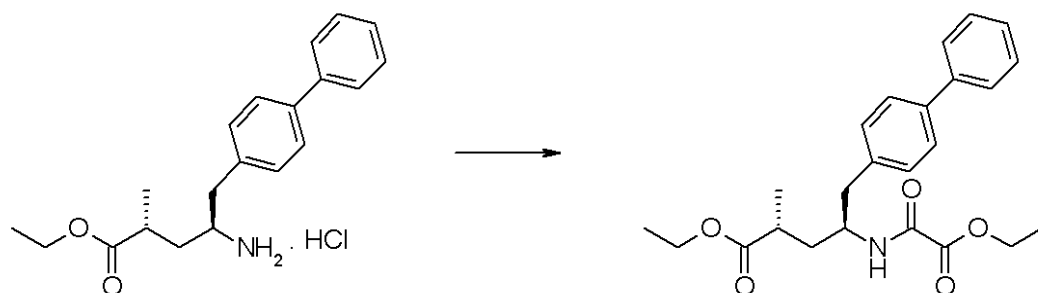
H P L C 保持時間=0.58分(条件 B); MS 144.0 (M+1)。

【0430】

中間体 42: (2 R, 4 S)－エチル 5－(ビフェニル－4－イル)－4－(2－エトキシ－2－オキソアセトアミド)－2－メチルペンタノエート

40

【化121】



50

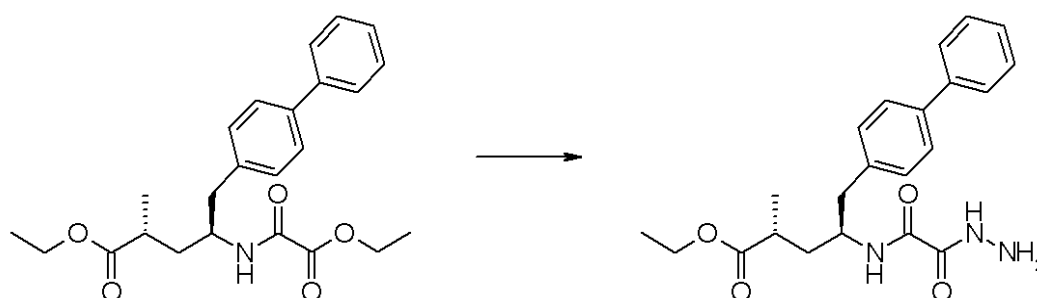
DMF(10ml)中の(2R,4S)-エチル 4-アミノ-5-(ビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート塩酸塩(1g, 2.87mmol)の溶液に、TEA(0.42ml, 3.02mmol)を、続いて2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(392mg, 2.87mmol)を加える。粗製の物質を室温で1時間攪拌する。この粗製の物質に、さらに0.2mlの2-クロロ-2-オキソ酢酸エチルを、続いてトリエチルアミン(1.26ml, 9.06mmol)を加える。粗製の物質を水でクエンチし、EtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗製の物質を、フラッシュクロマトグラフィーによって、30% EtOAc/ヘプタンから50% EtOAc/ヘプタンを用いて精製し、(2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエートを得る(970mg)。

10

【0431】

中間体43: (2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-ヒドラジニル-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエート

【化122】



20

無水MeOH(20ml)中の(2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエート(970mg, 2.34mmol)の-20℃に冷却した溶液に、攪拌しながら、MeOH(10ml)中50%wt ヒドラジン水和物(0.15ml, 2.36mmol)の溶液を滴下する。粗製の物質を2時間で室温まで温め、一夜攪拌する。粗製の白色の沈殿物を濾過し、(2R,4S)-エチル 5-(ビフェニル-4-イル)-4-(2-ヒドラジニル-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエートを得る(870mg)。

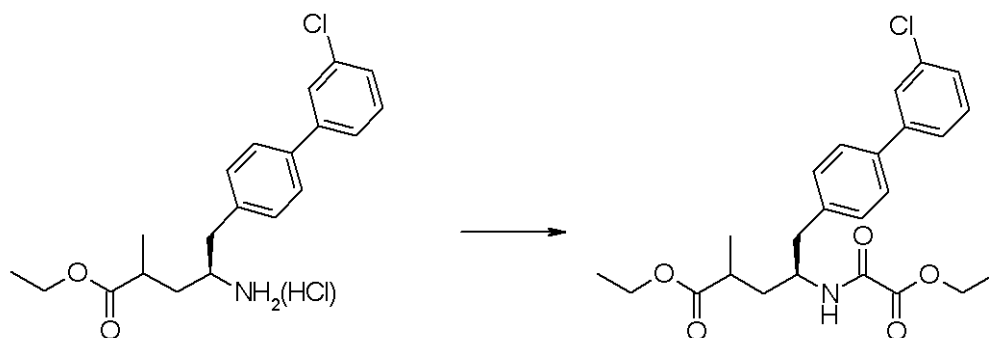
30

HPLC保持時間=1.70分(条件A); MS 398.2 (M+1)。

【0432】

中間体44: (4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエート

【化123】



40

DMF(13.1ml)中の(4S)-エチル 4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-メチルペンタノエート塩酸塩(600mg, 1.74mmol)の溶液に、TEA(0.25ml, 1.82mmol)および2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(0.19ml, 1.74mmol)を室温に加える。この反応物を室温で1時間攪拌した後、反応物をH₂Oでクエンチし、EtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液

50

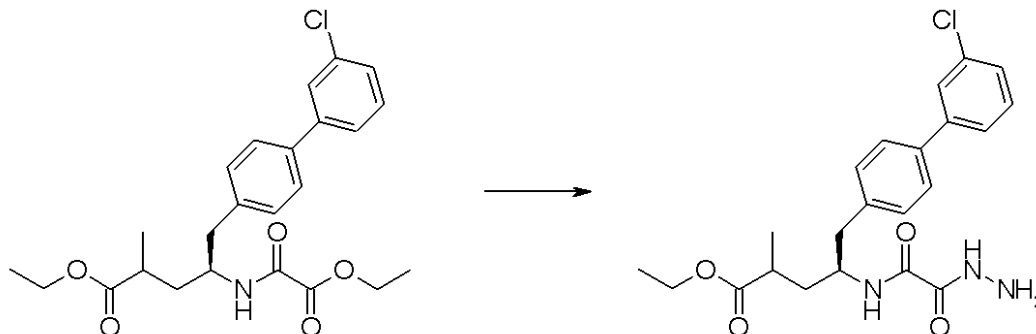
:ヘプタン/EtOAc=70:30から50:50)によって精製し、(4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエートを得る(637mg)。

HPLC 保持時間=1.66分(条件A); MS 446.5 (M+1)。

【0433】

中間体45: (4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-ヒドラジニル-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエート

【化124】



10

MeOH(40ml)中の(4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-エトキシ-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエート(637mg, 1.43mmol)の溶液に、MeOH(10ml)中50%wt ヒドラジン(0.09ml, 1.43mmol)の溶液を、-20℃で加える。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、(4S)-エチル 5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-4-(2-ヒドラジニル-2-オキソアセトアミド)-2-メチルペンタノエートを得る(542mg)。

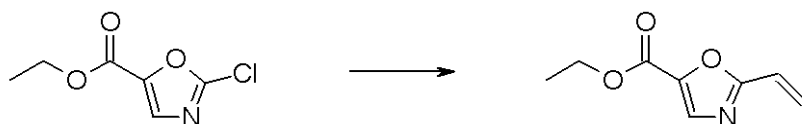
20

HPLC 保持時間=1.54分(条件A); MS 432.3 (M+1)。

【0434】

中間体46: 2-ビニルオキサゾール-5-カルボン酸エチル

【化125】



30

ジオキサン(37ml)中のトリブチル(ビニル)スタナン(1.1ml, 3.83mmol)および2-クロロオキサゾール-5-カルボン酸エチル(546mg, 3.11mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₂Cl₂(222mg, 0.32mmol)を室温で加える。100℃で窒素下で4時間攪拌した後、溶液を環境温度まで冷却し、H₂Oでクエンチする。粗製の物質をEtOAcで希釈し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液:ヘプタン/EtOAc=90:10から80:20)によって精製し、2-ビニルオキサゾール-5-カルボン酸エチルを得る(470mg)。

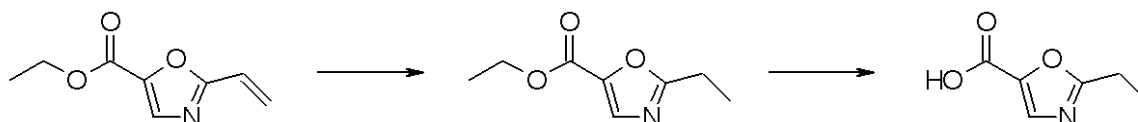
HPLC 保持時間=0.39分(条件B); MS (m+1) = 168.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2H), 5.88 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J=17.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=17.6, 11.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H)。

40

【0435】

中間体47: 2-エチルオキサゾール-5-カルボン酸

【化126】



MeOH(7ml)中の2-ビニルオキサゾール-5-カルボン酸エチル(470mg, 2.8

50

1 mmol)の溶液に、10%wt Pd/C(100mg, 0.094mmol)を室温に加える。室温で水素バルーン下で1時間攪拌した後、粗製の物質を濾過し、Pd/Cを除去する。濾液を集めて、濃縮し、2-エチルオキサゾール-5-カルボン酸エチルを得る(470mg)。HPLC保持時間=1.09分(条件A); MS (m+1) = 170.3; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.87 (q, J=7.7 Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H)。

【0436】

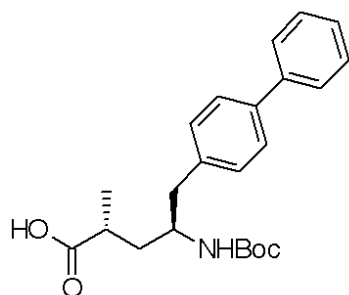
次に、MeOH(10ml)中の2-エチルオキサゾール-5-カルボキシレート(470mg, 2.81mmol)の溶液に、1N NaOH(6ml, 6mmol)を加える。室温で18時間攪拌した後、粗製の物質を減圧下で濃縮してMeOHを除去し、EtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、2-エチルオキサゾール-5-カルボン酸を得る(244mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.36 (t, J=7.7 Hz, 3H), 2.89 (q, J=7.6 Hz, 2H), 5.15 (br. s., 1H), 7.69 (s, 1H)。

【0437】

中間体48: ((2R, 4S)-5-(ビフェニル-4-イル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルペンタン酸

【化127】

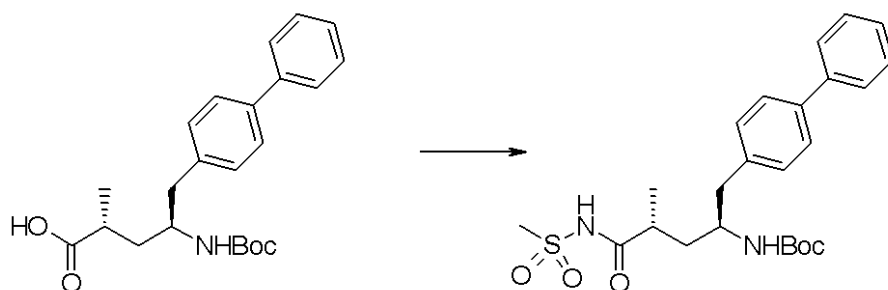


国際公開第2008/083967号に記載された手順と同様の手順を用いる。

【0438】

中間体49: ((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-4-オキソブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化128】



DMF(10ml)中の、(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタン酸(500mg, 1.304mmol)の溶液に、室温で、メチルスルホンアミド(223mg, 2.347mmol)、EDC·HCl(450mg, 2.347mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(284mg, 2.086mmol)およびDIPEA(0.501ml, 2.87mmol)を加える。反応混合物を室温で一夜攪拌する。反応物を塩水によってクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。逆相HPLC[15~60% ACN-H₂O(0.1%NH₄OH), 10分, X-bridgeフェニルカラム]を行って、((1S, 3R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-4-メタンスルホニルアミノ-3-メチル-4-オキソブチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得る(333mg

, 55%)。

HPLC 保持時間 = 1.03分 (条件D), MS (m-1) = 495.5, MS (m-55) = 405.3, MS (m-99) = 361.3。

【0439】

本発明の化合物が、中性エンドペプチダーゼ (EC 3.4.24.11) 活性の阻害剤として有用であること、従って、中性エンドペプチダーゼ (EC 3.4.24.11) 活性に関連する疾患および状態、例えば本明細書に開示された疾患の処置に有用であることが分かる。

【0440】

本発明は、例示のためにのみ記載されており、本発明の範囲および精神の範囲内である限り修飾を行ってもよいと理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 C 311/19 (2006.01)
 C 0 7 C 235/60 (2006.01)
 C 0 7 C 235/52 (2006.01)
 C 0 7 C 317/44 (2006.01)
 C 0 7 C 275/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/166 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 C 0 7 D 333/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4045 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
 C 0 7 D 209/18 (2006.01)
 C 0 7 D 213/56 (2006.01)
 C 0 7 D 277/64 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 C 0 7 D 233/64 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 C 0 7 D 285/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 C 0 7 D 307/56 (2006.01)
 C 0 7 D 333/40 (2006.01)
 C 0 7 D 213/82 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4412 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 C 0 7 D 239/28 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 C 0 7 D 231/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 C 0 7 D 271/10 (2006.01)
 C 0 7 D 207/34 (2006.01)
 C 0 7 D 249/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 C 0 7 D 249/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 C 0 7 D 263/34 (2006.01)
 C 0 7 D 261/10 (2006.01)
 C 0 7 D 231/20 (2006.01)
 C 0 7 D 237/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4152 (2006.01)
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)
 C 0 7 D 309/38 (2006.01)
 C 0 7 D 275/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 C 0 7 D 257/04 (2006.01)

F I

C 0 7 C 311/19
 C 0 7 C 235/60
 C 0 7 C 235/52
 C 0 7 C 317/44
 C 0 7 C 275/24
 A 6 1 K 31/166
 A 6 1 K 31/381
 C 0 7 D 333/24
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/4409
 C 0 7 D 209/18
 C 0 7 D 213/56
 C 0 7 D 277/64
 A 6 1 K 31/428
 C 0 7 D 233/64 1 0 6
 A 6 1 K 31/4164
 C 0 7 D 285/12 A
 A 6 1 K 31/433
 C 0 7 D 307/56
 C 0 7 D 333/40
 C 0 7 D 213/82
 A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/4412
 A 6 1 K 31/505
 C 0 7 D 239/28
 A 6 1 K 31/415
 C 0 7 D 231/14
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/40
 C 0 7 D 271/10
 C 0 7 D 207/34
 C 0 7 D 249/10
 A 6 1 K 31/4196
 C 0 7 D 249/18 5 0 2
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/42
 C 0 7 D 263/34
 C 0 7 D 261/10
 C 0 7 D 231/20
 C 0 7 D 237/14
 A 6 1 K 31/4152
 A 6 1 K 31/50
 C 0 7 D 309/38
 C 0 7 D 275/06
 A 6 1 K 31/351
 C 0 7 D 257/04 D

C O 7 D 233/90	(2006.01)	C O 7 D 233/90	A
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41	
C O 7 D 263/38	(2006.01)	C O 7 D 263/38	
C O 7 D 277/20	(2006.01)	C O 7 D 277/56	
C O 7 D 277/56	(2006.01)	C O 7 D 249/12	5 0 1
C O 7 D 249/12	(2006.01)	C O 7 D 271/06	
C O 7 D 271/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/33	
A 6 1 K 31/33	(2006.01)	C O 7 D 207/16	
C O 7 D 207/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/401	
A 6 1 K 31/401	(2006.01)	C O 7 D 211/62	
C O 7 D 211/62	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 15/04	(2006.01)	A 6 1 P 15/04	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 31/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C O 7 D 261/12	(2006.01)	C O 7 D 261/12	
C O 7 C 233/47	(2006.01)	C O 7 C 233/47	
C O 7 C 233/48	(2006.01)	C O 7 C 233/48	

(31)優先権主張番号 61/324,938

(32)優先日 平成22年4月16日(2010.4.16)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 デイリー・マーク・コッポラ

- アメリカ合衆国07828ニュージャージー州バッド・レイク、アルダースゲイト・サークル18番
- (72)発明者 岩城 雪
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア400番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ラジェシュリ・ガネシュ・カルキ
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア100番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 川波 俊夫
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア100番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ゲイリー・マイケル・クサンダー
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア100番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 茂木 宗人
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア100番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ロバート・サン
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア100番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

審査官 土橋 敬介

- (56)参考文献 米国特許第05217996 (US, A)
Ksander, Gary M. et al., Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endopeptidase Inhibitors
, Journal of Medicinal Chemistry , 1995年, 38(10), 1689-700

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 233/87
C07C 233/47
C07C 233/48
C07C 233/51
C07C 233/63
C07C 235/12
C07C 235/34
C07C 235/52
C07C 235/60
C07C 275/24
C07C 311/19
C07C 317/44
C07D 207/16
C07D 207/34
C07D 209/18
C07D 211/62

C07D 213/56
C07D 213/82
C07D 231/14
C07D 231/20
C07D 233/64
C07D 233/90
C07D 237/14
C07D 239/28
C07D 249/10
C07D 249/12
C07D 249/18
C07D 257/04
C07D 261/10
C07D 261/12
C07D 263/34
C07D 263/38
C07D 271/06
C07D 271/10
C07D 275/06
C07D 277/20
C07D 277/56
C07D 277/64
C07D 285/12
C07D 307/56
C07D 309/38
C07D 333/24
C07D 333/40

CPlus/REGISTRY (STN)