

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成25年5月30日 (2013.5.30)

【公表番号】特表2012-532872(P2012-532872A)

【公表日】平成24年12月20日 (2012.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2012-054

【出願番号】特願2012-519614(P2012-519614)

【国際特許分類】

C 0 7 D 231/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 231/14

C 0 7 D 403/10 C S P

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/415

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 413/12

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 413/10

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/497

C 0 7 D 403/06

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/14

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月8日(2013.4.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

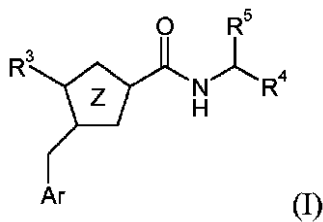
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

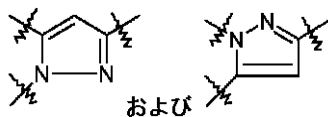
【化88】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式Iにおいて:

Zは:

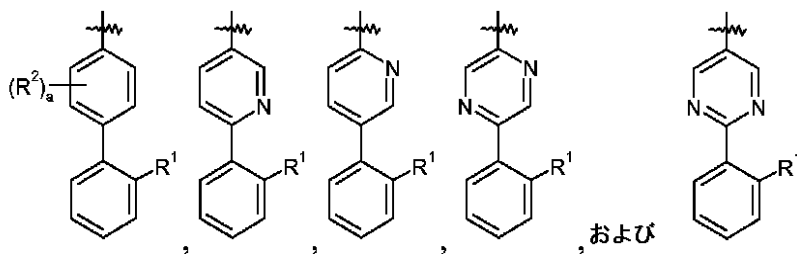
【化89】



から選択されるピラゾールであり;

Arは:

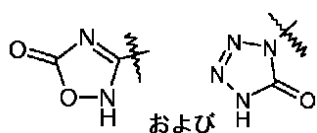
【化90】



から選択され;

R¹は、-SO₂NHC(O)R^{1a}、テトラゾリル、-C(O)OR^{1b}、

【化91】



から選択され;

ここでR^{1a}は、-C₁~₆アルキル、-C₀~₆アルキレン-OR、-C₃~₇シクロアルキル、-C₀~₅アルキレン-NR^{1b}R^{1b}、ピリジル、イソオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ピロリジ

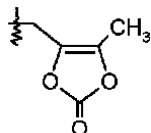
ニル、モルホリニル、および必要に応じてハロで置換されたフェニルであり；ここで各 R^{1b} は独立して、Hおよび $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

aは、0、1、または2であり； R^2 はFであり；

R^3 は、 $-C_2 \sim 5$ アルキルおよび $-O-C_1 \sim 5$ アルキルから選択され；

R^4 は、 $-CH_2-SR^{4a}$ 、 $-CH_2-N(OH)C(O)H$ 、 $-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})$ 、および $-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}$ から選択され；ここで R^{4a} は、Hまたは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^{4b} は、Hまたは $-OH$ であり； R^{4c} は、H、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_0 \sim 6$ アルキレンモルホリン、 $-CH_2OC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-CH(CH_3)OC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-CH(CH_3)OC(O)O-C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または：

【化 9 2】



であり；

R^{4d} は、Hまたは $-C(O)-R^{4e}$ であり；そして R^{4e} は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NH_2 またはアリールであり；そして

R^5 は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-CH_2$ -フラニル、 $-CH_2$ -チオフェニル、ベンジル、および1個以上のハロ基、 $-CH_3$ 基、または $-CF_3$ 基で置換されたベンジルから選択され；

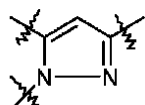
ここでArにおける各環は、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_2 \sim 4$ アルケニル、 $-C_2 \sim 4$ アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-フェニル$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim 6アルキル)_2$ から独立して選択される1個～3個の置換基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、1個～5個のフルオロ原子で必要に応じて置換されている、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

Zが：

【化 9 3】

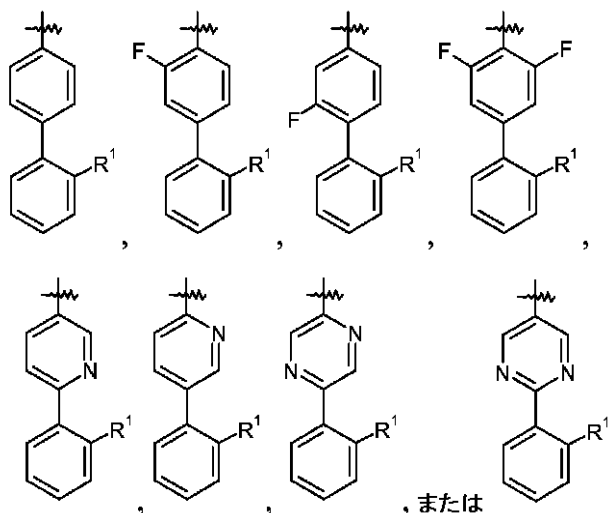


である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

Arが：

【化 9 4】

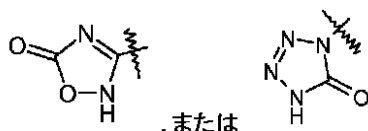


である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -シクロプロピル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -2-ピリジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -4-ピリジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -5-イソオキサゾリル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -3-イソオキサゾリル-5-メチル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -1-ピロリジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -4-モルホリニル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、

【化95】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^3 が、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシである、請求項1に記載の化合物。

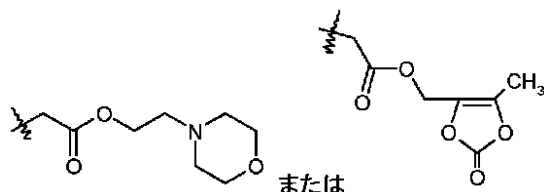
【請求項6】

R^4 が、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ 、または $-\text{CH}_2\text{COOH}$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^4 が、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、

【化96】



である、請求項1に記載の化合物。

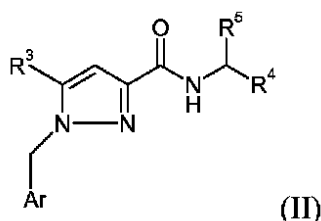
【請求項8】

R^5 が、i-ブチル、 $-\text{CH}_2$ -フラン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-プロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

式II:

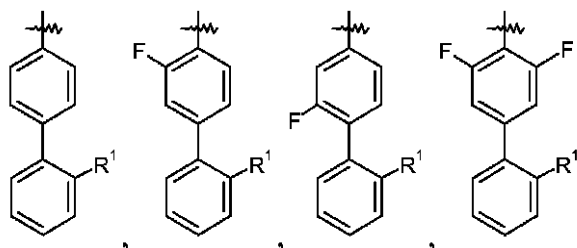
【化97】



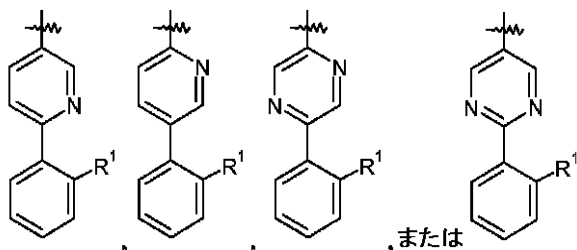
を有する、請求項 1 に記載の化合物であって、式 II において：

Ar は：

【化 9 8】



【化 9 9】



であり；

R¹ は、-SO₂NHC(O)CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂CH₃、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃、-SO₂NHC(O)-シクロプロピル、-SO₂NHC(O)NH(CH₃)、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、-SO₂NHC(O)-2-ピリジル、-SO₂NHC(O)-4-ピリジル、-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニル、-SO₂NHC(O)フェニル、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、-COOH、-C(O)OCH₃、

【化 1 0 0】

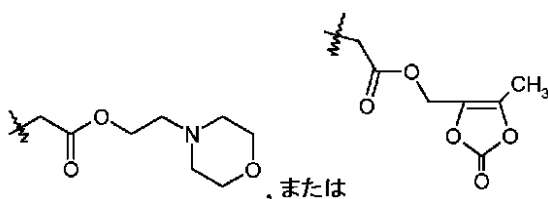


であり；

R³ は、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり；

R⁴ は、-CH₂SH、-CH₂-S-C(O)CH₃、-CH₂N(OH)C(O)H、-CH₂C(O)NH(OH)、-CH₂C(O)NH-OC(O)CH₃、-CH₂C(O)NH-OC(O)-フェニル、-CH₂C(O)NH-OC(O)-CH(NH₂)[CH(CH₃)₂]、-CH(OH)C(O)NH(OH)、-CH(OH)COOH、-CH(OH)C(O)OCH₃、-CH₂COOH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)₂、-CH₂C(O)O(CH₂)₂CH₃、-CH₂C(O)O(CH₂)₃CH₃、-CH₂C(O)O(CH₂)₄CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH(CH₃)₂、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)O-シクロヘキシル、

【化 1 0 1】



であり；そして

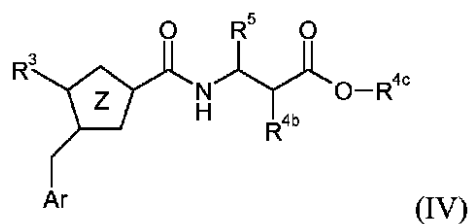
R⁵ は、i-ブチル、-CH₂-フラン-2-イル、-CH₂-チオフェン-3-イル、ベンジル、2-ブロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベ

ンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、化合物。

【請求項 10】

式 IV:

【化 102】

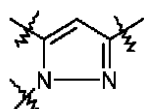


を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

Zが:

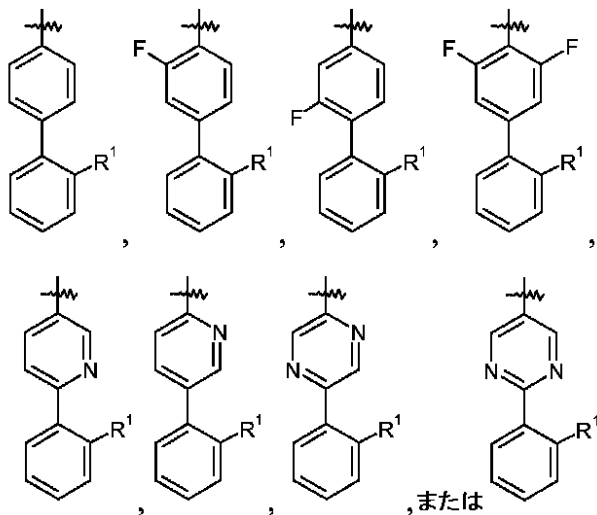
【化 103】



であり;

Arが:

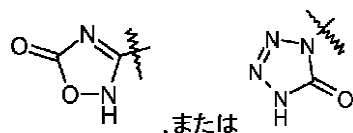
【化 104】



であり;

R¹ が、-SO₂NHC(O)CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂CH₃、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃、-SO₂NHC(O)-シクロプロピル、-SO₂NHC(O)NH(CH₃)、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、-SO₂NHC(O)-2-ピリジル、-SO₂NHC(O)-4-ピリジル、-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニル、-SO₂NHC(O)フェニル、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、-COOH、-C(O)OCH₃、

【化 1 0 5】

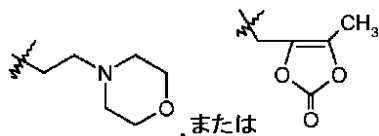


であり;

R^3 が、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり;

R^{4b} が、Hまたは-OHであり;そして R^{4c} が、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、

【化 1 0 6】



であり;そして

R^5 が、i-ブチル、 $-\text{CH}_2$ -フラン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-ブロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、

請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項1~11のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物。

【請求項 1 3】

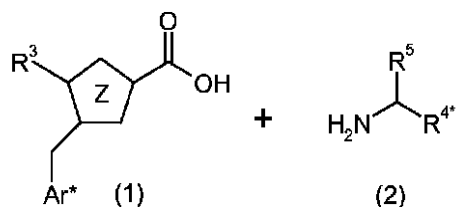
利尿薬、 α_1 アドレナリン作用性レセプター遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、 AT_1 レセプターアンタゴニスト、ネプリライシンインヒビター、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン、抗脂質薬、抗糖尿病薬、抗血栓剤、レニンインヒビター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、エンドセリン変換酵素インヒビター、アルドステロンアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシンインヒビター、バソプレシンレセプターアンタゴニストおよびその組み合わせからなる群より選択される第2の治療剤をさらに含む、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 4】

請求項1~11のいずれか 1 項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって:

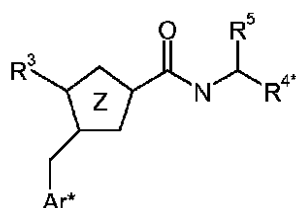
(a) 式1の化合物を式2の化合物とカップリングさせて:

【化 1 0 7】



式:

【化 1 0 8】



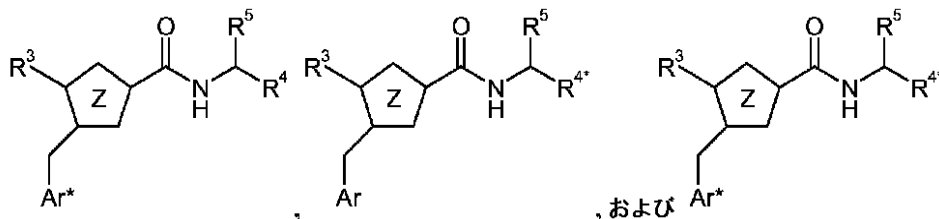
を有する化合物を生成する工程であって、ここで Ar^* は $\text{Ar}-\text{R}^{1*}$ を表わし、ここで R^{1*} は、 R^1 であるかまたは R^1 の保護形態であり；そして R^{4*} は、 R^4 を表わすかまたは R^4 の保護形態を表わす、工程；および R^{1*} が R^1 の保護形態であり、そして/または R^{4*} が R^4 の保護形態である場合、必要に応じて該生成物を脱保護する工程；

(b) R^{1*} が R^1 の保護形態であり、そして/または R^{4*} が R^4 の保護形態である場合、工程(a)の生成物を脱保護して、式Iの化合物を生成する工程、を包含する、プロセス。

【請求項15】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物の合成において有用な中間体またはその塩であって、該中間体は：

【化109】



からなる群より選択され；ここで：

Ar^* は $\text{Ar}-\text{R}^{1*}$ であり； R^{1*} は、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{P}^6$ またはテトラゾリル- P^4 であり； R^{4*} は、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{O}-\text{P}^5)-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{4b})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{O}-\text{P}^5)$ 、または $-\text{CH}(\text{R}^{4b})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{P}^2$ であり； P^2 は、カルボキシ保護基であり； P^3 は、チオール保護基であり； P^4 は、テトラゾール保護基であり； P^5 は、ヒドロキシル保護基であり；そして P^6 は、スルホンアミド保護基である、中間体またはその塩。

【請求項16】

治療において使用するための組成物であって、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項17】

高血圧症または心不全の処置において使用するための、請求項16に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

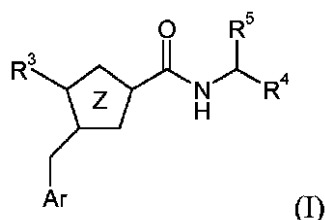
本発明のさらに別の局面は、医薬品の製造、特に血圧症または心不全を治療するのに有用な医薬品の製造のための式Iの化合物または薬学的に受容可能なその塩の使用に関する。本発明の別の局面は、哺乳動物における AT_1 レセプターをアンタゴナイズするかまたは NEP 酵素を阻害するための本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに別の局面は、研究用のツールとしての本発明の化合物の使用に関する。本発明の別の局面および実施形態を本明細書で開示する。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

式I:

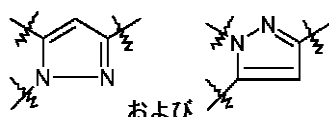
【化 8 8】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式Iにおいて：

Zは：

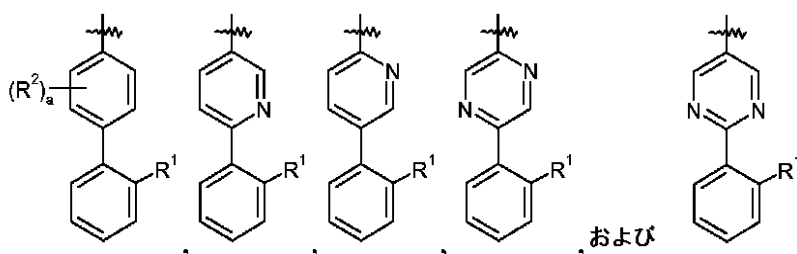
【化 8 9】



から選択されるピラゾールであり；

Arは：

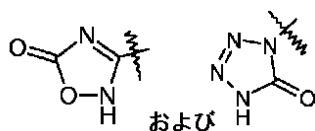
【化 9 0】



から選択され；

R¹は、-SO₂NHC(O)R^{1a}、テトラゾリル、-C(O)OR^{1b}、

【化 9 1】



から選択され；

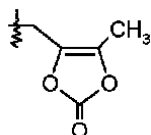
ここでR^{1a}は、-C₁₋₆アルキル、-C₀₋₆アルキレン-OR、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₀₋₅アルキレン-NR^{1b}R^{1b}、ピリジル、イソオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、および必要に応じてハロで置換されたフェニルであり；ここで各R^{1b}は独立して、Hおよび-C₁₋₆アルキルから選択され；

aは、0、1、または2であり；R²はFであり；

R³は、-C₂₋₅アルキルおよび-O-C₁₋₅アルキルから選択され；

R⁴は、-CH₂-SR^{4a}、-CH₂-N(OH)C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})、および-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}から選択され；ここでR^{4a}は、Hまたは-C(O)-C₁₋₆アルキルであり；R^{4b}は、Hまたは-OHであり；R^{4c}は、H、-C₁₋₆アルキル、-C₀₋₆アルキレンモルホリン、-CH₂OC(O)O-C₁₋₆アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C₁₋₆アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C₃₋₇シクロアルキル、または：

【化 9 2】



であり;

R^{4d} は、Hまたは $-C(O)-R^{4e}$ であり;そして R^{4e} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- NH_2 またはアリールであり;そして

R^5 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2$ -フラニル、 $-CH_2$ -チオフェニル、ベンジル、および1個以上のハロ基、 $-CH_3$ 基、または $-CF_3$ 基で置換されたベンジルから選択され;

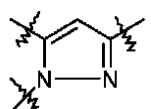
ここでArにおける各環は、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{2-4}$ アルキニル、 $-CN$ 、ハロ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-フェニル$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキルおよび $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から独立して選択される1個~3個の置換基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、1個~5個のフルオロ原子で必要に応じて置換されている、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 2)

Zが:

【化 9 3】

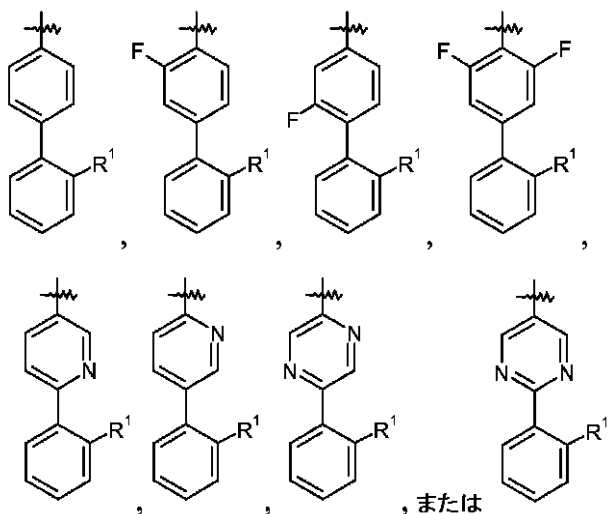


である、項目1に記載の化合物。

(項目 3)

Arが:

【化 9 4】



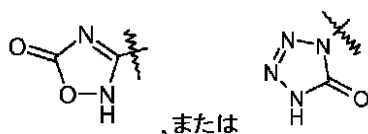
である、項目1に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 が、 $-SO_2NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OH$ 、 $-SO_2NHC(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)-シクロプロピル$ 、 $-SO_2NHC(O)NH(CH_3)$ 、 $-SO_2NHC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHC(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(O)-2-ピ$

リジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-4-}$ ピリジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-5-}$ イソオキサゾリル、 $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-3-}$ イソオキサゾリル-5-メチル、 $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-1-}$ ピロリジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-4-}$ モルホリニル、 $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-フェニル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC(O)-2-}$ フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C(O)OCH}_3$ 、

【化 9 5】



である、項目1に記載の化合物。

(項目 5)

R^3 が、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシである、項目1に記載の化合物。

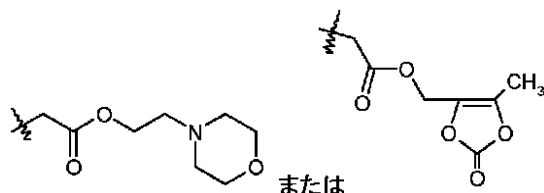
(項目 6)

R^4 が、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N(OH)C(O)H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH(OH)}$ 、 $-\text{CH(OH)C(O)NH(OH)}$ 、 $-\text{CH(OH)COOH}$ 、または $-\text{CH}_2\text{COOH}$ である、項目1に記載の化合物。

(項目 7)

R^4 が、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C(O)CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH-OC(O)CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH-OC(O)-フェニル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH-OC(O)-CH(NH}_2\text{)[CH(CH}_3\text{)}_2]$ 、 $-\text{CH(OH)C(O)OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH(CH}_3\text{)}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH(CH}_3\text{)OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH(CH}_3\text{)OC(O)OCH(CH}_3\text{)}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH(CH}_3\text{)OC(O)O-シクロヘキシル}$ 、

【化 9 6】



である、項目1に記載の化合物。

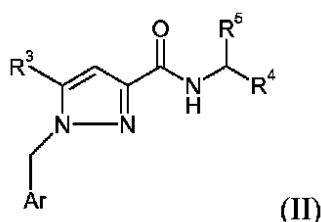
(項目 8)

R^5 が、 i -ブチル、 $-\text{CH}_2$ -フラン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-ブロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、項目1に記載の化合物。

(項目 9)

式 II:

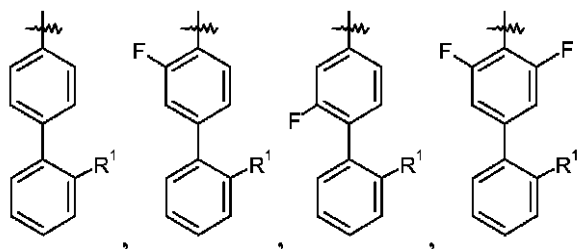
【化 9 7】



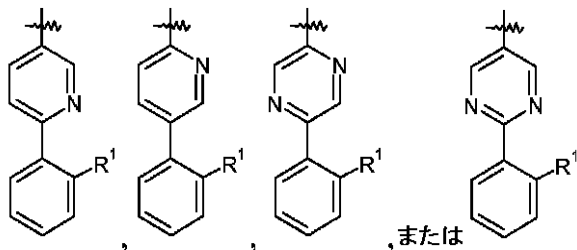
を有する、項目 1 に記載の化合物であって、式 II において:

Ar は:

【化 9 8】



【化 9 9】



であり;

R^1 は、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -シクロプロピル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -2-ピリジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -4-ピリジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -5-イソオキサゾリル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -3-イソオキサゾリル-5-メチル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -1-ピロリジル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -4-モルホリニル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})$ -2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、

【化 1 0 0】

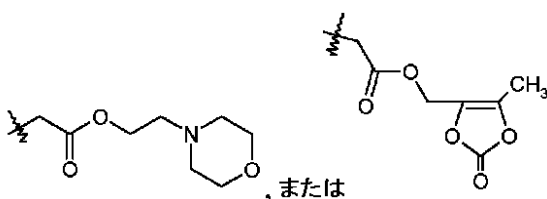


であり;

R^3 は、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり;

R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S-C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH-OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH-OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH-OC}(\text{O})\text{-CH}(\text{NH}_2)[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ -シクロヘキシル、

【化 1 0 1】



であり;そして

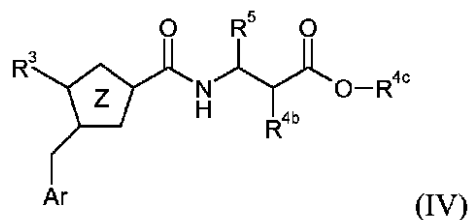
R^5 は、i-ブチル、 $-\text{CH}_2$ -フラン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-ブロモ

ベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、
化合物。

(項目 1 0)

式 IV:

【化 1 0 2】

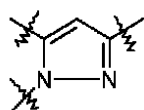


を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 1)

Zが:

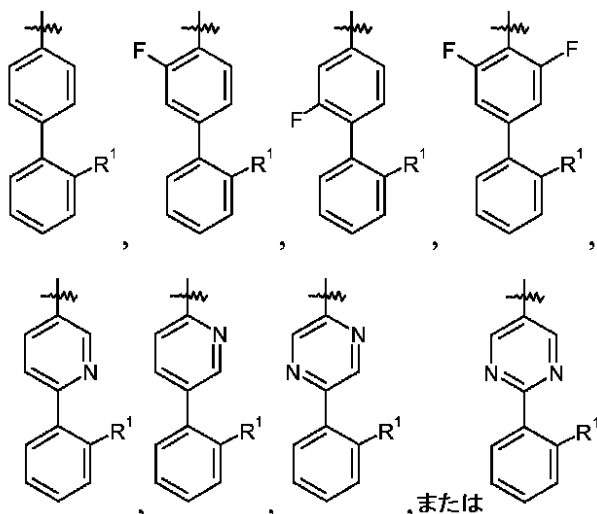
【化 1 0 3】



であり;

Ar が:

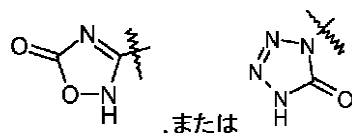
【化 1 0 4】



であり;

R¹ が、-SO₂NHC(O)CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂CH₃、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃、-SO₂NHC(O)-シクロプロピル、-SO₂NHC(O)NH(CH₃)、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、-SO₂NHC(O)-2-ピリジル、-SO₂NHC(O)-4-ピリジル、-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニル、-SO₂NHC(O)フェニル、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、-COOH、-C(O)OCH₃、

【化 1 0 5】

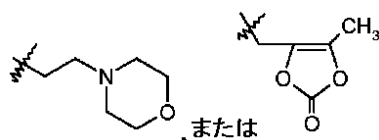


であり;

R^3 が、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり;

R^{4b} が、H または -OH であり;そして R^{4c} が、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、

【化 1 0 6】



であり;そして

R^5 が、 i -ブチル、 $-\text{CH}_2$ -フラン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-ブロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、

項目 10 に記載の化合物。

(項目 1 2)

項目1~11のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物。

(項目 1 3)

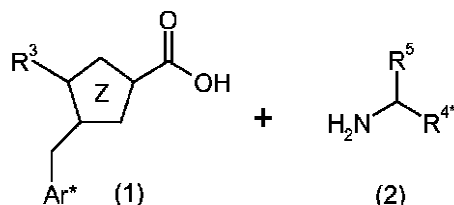
利尿薬、 α_1 アドレナリン作用性レセプター遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、 AT_1 レセプターアンタゴニスト、ネプリライシンインヒビター、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン、抗脂質薬、抗糖尿病薬、抗血栓剤、レニンインヒビター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、エンドセリン変換酵素インヒビター、アルドステロンアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシンインヒビター、バソプレシンレセプターアンタゴニストおよびその組み合わせからなる群より選択される第2の治療剤をさらに含む、項目12に記載の薬学的組成物。

(項目 1 4)

項目1~11のいずれか1項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって:

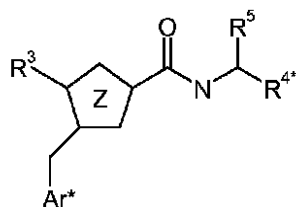
(a) 式1の化合物を式2の化合物とカップリングさせて:

【化 1 0 7】



式:

【化 1 0 8】



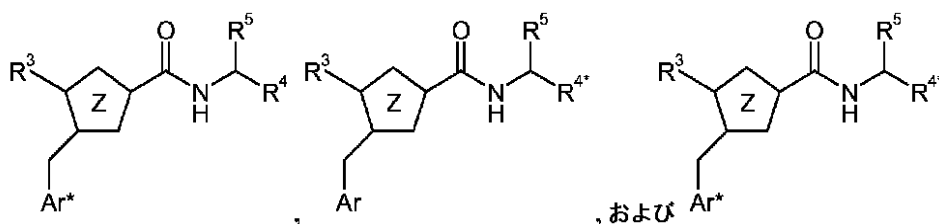
を有する化合物を生成する工程であって、ここで:Ar*はAr-R^{1*}を表わし、ここでR^{1*}は、R¹であるかまたはR¹の保護形態であり;そしてR^{4*}は、R⁴を表わすかまたはR⁴の保護形態を表わす、工程;およびR^{1*}がR¹の保護形態であり、そして/またはR^{4*}がR⁴の保護形態である場合、必要に応じて該生成物を脱保護する工程;

(b)R^{1*}がR¹の保護形態であり、そして/またはR^{4*}がR⁴の保護形態である場合、工程(a)の生成物を脱保護して、式Iの化合物を生成する工程、を包含する、プロセス。

(項目 1 5)

項目1~11のいずれか1項に記載の化合物の合成において有用な中間体またはその塩であって、該中間体は:

【化 1 0 9】



からなる群より選択され;ここで:

Ar*はAr-R^{1*}であり;R^{1*}は、-SO₂NH-P⁶またはテトラゾリル-P⁴であり;R^{4*}は、-CH₂-S-P³、-CH₂-N(O-P⁵)-C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(O-P⁵)、または-CH(R^{4b})C(O)O-P²であり;P²は、カルボキシ保護基であり;P³は、チオール保護基であり;P⁴は、テトラゾール保護基であり;P⁵は、ヒドロキシル保護基であり;そしてP⁶は、スルホンアミド保護基である、中間体またはその塩。

(項目 1 6)

治療において使用するための、項目1~11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 7)

高血圧症または心不全の処置において使用するための、項目16に記載の化合物。