

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-504011(P2005-504011A)

【公表日】平成17年2月10日(2005.2.10)

【年通号数】公開・登録公報2005-006

【出願番号】特願2002-589505(P2002-589505)

【国際特許分類】

| | | |
|--------|-------|-----------|
| C 07 K | 5/062 | (2006.01) |
| A 61 P | 9/00 | (2006.01) |
| A 61 P | 9/12 | (2006.01) |
| A 61 P | 43/00 | (2006.01) |
| C 12 N | 9/99 | (2006.01) |
| A 61 K | 38/00 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|--------|-------|-------|
| C 07 K | 5/062 | |
| A 61 P | 9/00 | |
| A 61 P | 9/12 | |
| A 61 P | 43/00 | 1 1 1 |
| C 12 N | 9/99 | |
| A 61 K | 37/02 | |

【手続補正書】

【提出日】平成17年5月13日(2005.5.13)

【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

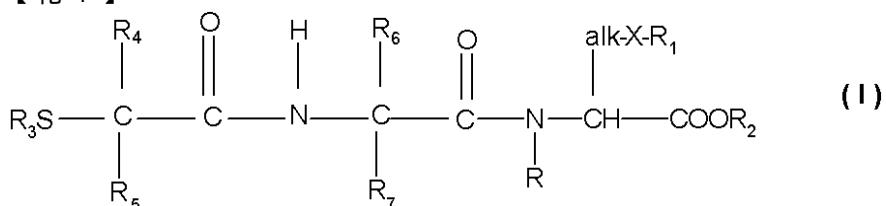
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



[式中、

Rは、水素、低級アルキル、炭素環または複素環アリール-低級アルキルまたはシクロアルキル-低級アルキルを表し、

R₁は、低級アルキル、シクロアルキル、炭素環または複素環アリール、またはビアリールを表すか、またはR₁は、(シクロアルキル、炭素環アリール、複素環アリールまたはビアリール)-低級アルキルを表し、

a1kは、低級アルキレンを表し、

R₃は、水素またはアシルを表し、

R₄は、水素、所望により置換されていてもよい低級アルキル、炭素環または複素環アリール、(炭素環または複素環アリール)-低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキ

ル - 低級アルキル、ビアリール、ビアリール - 低級アルキル、オキサシクロアルキル、チアシクロアルキル、アザシクロアルキル、または(オキサシクロアルキル、チアシクロアルキルまたはアザシクロアルキル) - 低級アルキルを表し、

R_5 は、水素または低級アルキルを表すか、または

R_4 および R_5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロアルキリデン、ベンゾ縮合シクロアルキリデン、または 5 または 6 員(オキサシクロアルキリデン、チアシクロアルキリデンまたはアザシクロアルキリデン)を表し、各々所望により低級アルキルまたはアリール - 低級アルキルにより置換されていてもよく、

R_6 は、低級アルキル、炭素環または複素環アリール、(炭素環または複素環アリール) - 低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - 低級アルキル、ビアリールまたはビアリール低級アルキルを表し、

R_7 は、低級アルキル、(炭素環または複素環アリール) - 低級アルキル、シクロアルキル - 低級アルキルまたはビアリール - 低級アルキルを表すか、または

R_6 および R_7 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、低級アルキルまたはアリール 低級アルキルにより置換され得るかまたは飽和または不飽和炭素環 5 ~ 7 員環に縮合され得る 3 ~ 10 員シクロアルキリデン、または各々所望により低級アルキルまたはアリール 低級アルキルにより置換されていてもよい、5 または 6 員(オキサシクロアルキリデン、チアシクロアルキリデンまたはアザシクロアルキリデン)、または 2,2 - ノルボニリデンを表し、

X は、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH_2-$ または $-NHC(=O)-$ を表し、

n は、0、1 または 2 であり、そして

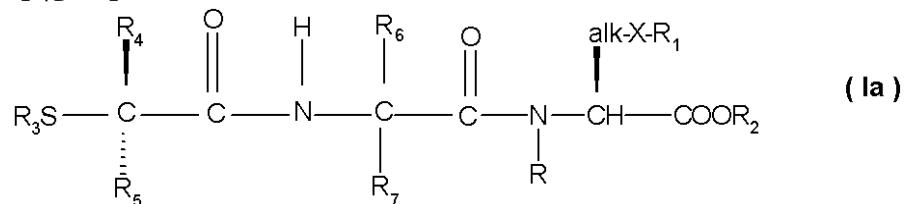
$COOR_2$ は、カルボキシルまたは医薬上許容されるエステル形態で誘導体化されたカルボキシルを表す】

で示される化合物またはその化合物(ただし、 R_3 は水素である)から誘導されたジスルフィド誘導体、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

式

【化 2】



で示される請求項 1 記載の化合物またはその化合物(ただし、 R_3 は水素である)から誘導されたジスルフィド誘導体、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

R および R_5 が水素を表し、 R_1 が低級アルキル、 C_5 または C_6 - シクロアルキル、炭素環または複素環アリール、または(炭素環または複素環アリール) 低級アルキルを表し、 alk が低級アルキレンを表し、 X が $-O-$ または $-S(O)_n$ (式中、 n は 0 または 2 を表す)を表し、 R_3 が水素またはアシルを表し、 R_4 が、水素、所望により置換されていてもよい低級アルキル、オキサシクロアルキル、オキサシクロアルキル - 低級アルキルまたは(炭素環または複素環アリール) - 低級アルキルを表し、 R_5 が水素を表すか、または R_4 および R_5 が、それらが結合している炭素原子と合わさって C_5 または C_6 - シクロアルキリデンを表し、 R_6 および R_7 が低級アルキルを表すか、または R_6 および R_7 が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5 または 6 員シクロアルキリデンを表し、 $COOR_2$ がカルボキシルまたは医薬上許容されるエステル形態で誘導体化されたカルボキシルを表す、請求項 1 記載の化合物、またはその化合物(ただし、 R_3 は水素である)から誘導されたジスルフィド誘導体、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4】

R および R₅ が水素を表し、R₁ が低級アルキル、C₅ または C₆ - シクロアルキル、炭素環または複素環アリール、または(炭素環または複素環アリール) 低級アルキルを表し、a₁k が低級アルキレンを表し、X が -O- または -S(O)_n (式中、n は 0 または 2 を表す) を表し、R₃ が水素またはアシルを表し、R₄ が、水素、所望により置換されていてもよい低級アルキル、オキサシクロアルキル、オキサシクロアルキル - 低級アルキルまたは(炭素環または複素環アリール) - 低級アルキルを表し、R₅ が水素を表すか、または R₄ および R₅ が、それらが結合している炭素原子と合わさって C₅ または C₆ - シクロアルキリデンを表し、R₆ および R₇ が低級アルキルを表すか、または R₆ および R₇ が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5 または 6 員シクロアルキリデンを表し、COOR₂ がカルボキシルまたは医薬上許容されるエステル形態で誘導体化されたカルボキシルを表す、請求項 2 記載の化合物、またはその化合物(ただし、R₃ は水素である)から誘導されたジスルフィド誘導体、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

R および R₅ が水素を表し、R₁ が、炭素環または複素環アリールまたは(炭素環または複素環アリール) 低級アルキルを表し、R₃ が水素または所望により置換されていてもよい低級アルカノイルを表し、R₄ が、低級アルキル、シクロアルキル、テトラヒドロピラニルまたは C₁ - C₄ - 低級アルコキシ - 低級アルキルを表し、R₆ および R₇ が両方とも C₁ - C₄ - アルキルを表し、かつ同一であり、X が -O- または -S- を表し、a₁k がメチレンを表し、COOR₂ が、カルボキシル、低級アルコキシ - カルボニル、(ジ - 低級アルキルアミノカルボニル) - 低級アルコキシカルボニルまたは(モルホリノカルボニル、ペペリジノカルボニルまたはピロリジノカルボニル) - 低級アルコキシカルボニルを表す、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

R および R₅ が水素を表し、R₁ が、炭素環または複素環アリールまたは(炭素環または複素環アリール) 低級アルキルを表し、R₃ が水素または所望により置換されていてもよい低級アルカノイルを表し、R₄ が、低級アルキル、シクロアルキル、テトラヒドロピラニルまたは C₁ - C₄ - 低級アルコキシ - 低級アルキルを表し、R₆ および R₇ が両方とも C₁ - C₄ - アルキルを表し、かつ同一であり、X が -O- または -S- を表し、a₁k がメチレンを表し、COOR₂ が、カルボキシル、低級アルコキシ - カルボニル、(ジ - 低級アルキルアミノカルボニル) - 低級アルコキシカルボニルまたは(モルホリノカルボニル、ペペリジノカルボニルまたはピロリジノカルボニル) - 低級アルコキシカルボニルを表す、請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

R および R₅ が水素を表し、R₁ が、炭素環アリールまたは炭素環アリール 低級アルキル(ただし、炭素環アリールは、フェニルまたは 1 個または 2 個のヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはハロにより置換されたフェニルを表す)を表し、R₃ が水素または低級アルカノイルを表し、R₄ が、低級アルキル、4 - テトラヒドロピラニルまたは C₁ - C₄ - 低級アルコキシ - C₁ - C₄ - 低級アルキルを表し、R₆ および R₇ がメチルを表し、X が -O- を表し、a₁k がメチレンまたはエチレンを表し、COOR₂ が、カルボキシルまたは低級アルコキシカルボニルを表す、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 8】

R および R₅ が水素を表し、R₁ が、炭素環アリールまたは炭素環アリール 低級アルキル(ただし、炭素環アリールは、フェニルまたは 1 個または 2 個のヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはハロにより置換されたフェニルを表す)を表し、R₃ が水素または低級アルカノイルを表し、R₄ が、低級アルキル、4 - テトラヒドロピラニルまたは C₁ - C₄ - 低級アルコキシ - C₁ - C₄ - 低級アルキルを表し、R₆ および R₇ がメチルを表し、X が -O- を表し、a₁k がメチレンまたはエチレンを表し、COOR₂ が、カルボキシ

ルまたは低級アルコキシカルボニルを表す、請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 9】

R および R₅ が水素を表し、R₁ が、フェニル、フルオロフェニル、ベンジルまたはフルオロベンジルを表し、R₃ が、水素、低級アルカノイルまたは低級アルコキシにより置換された低級アルカノイルを表し、R₄ が、イソプロピル、tert-ブチル、1-メトキシエチルまたは4-テトラヒドロピラニルを表し、R₆ および R₇ がメチルを表し、X が-O- を表し、alk がメチレンを表し、そして COOR₂ がカルボキシルまたは低級アルコキシカルボニルを表す、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 10】

R および R₅ が水素を表し、R₁ が、フェニル、フルオロフェニル、ベンジルまたはフルオロベンジルを表し、R₃ が、水素、低級アルカノイルまたは低級アルコキシにより置換された低級アルカノイルを表し、R₄ が、イソプロピル、tert-ブチル、1-メトキシエチルまたは4-テトラヒドロピラニルを表し、R₆ および R₇ がメチルを表し、X が-O- を表し、alk がメチレンを表し、そして COOR₂ がカルボキシルまたは低級アルコキシカルボニルを表す、請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 11】

R および R₅ が水素を表し、R₁ がフェニルを表し、R₃ が、水素、アセチルまたはメトキシアセチルを表し、R₄ がイソプロピルまたはtert-ブチルを表し、R₆ および R₇ がメチルを表し、X が-O- を表し、alk がメチレンを表し、そして COOR₂ が、カルボキシルまたはエトキシカルボニルを表す、請求項 10 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 12】

哺乳類におけるアンギオテンシン変換酵素および中性エンドペプチダーゼの両方を阻害する方法であって、阻害を必要とする哺乳類に請求項 1 記載の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 13】

哺乳類における心臓血管疾患の予防または処置方法であって、それを必要とする哺乳類に請求項 1 記載の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 14】

高血圧、浮腫、塩貯留またはうっ血性心不全の処置に関するものである、請求項 12 記載の方法。

【請求項 15】

1種またはそれ以上の医薬上許容される担体と組合させて請求項 1 記載の化合物の有効量を含む医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

特に好ましい具体例は、R および R₅ が水素を表し、R₁ がフェニルを表し、R₃ が、水素、アセチルまたはメトキシアセチルを表し、R₄ がイソプロピルまたはtert-ブチルを表し、R₆ および R₇ がメチルを表し、X が-O- を表し、alk がメチレンを表し、そして COOR₂ がカルボキシルまたはエトキシカルボニルを表す上記式(I)または(Ia)の化合物、またはその医薬上許容される塩に関するものである。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0057】**

上記で挙げた特性は、有利には哺乳類、例えばマウス、ラット、イヌ、サル、または摘出臓器、組織およびその調製物を用いたインビトロおよびインビボ試験で立証され得る。上記化合物は、溶液、例えば、好ましくは水溶液の形態でインビトロ適用され得、そしてインビボで経腸的、非経腸的、有利には経口的(p.o.)または静脈内(i.v.)経路で、例えば懸濁液としてまたは水溶液中で適用され得る。インビトロ用量は、約 10^{-6} ~モルと 10^{-9} モルの間の濃度範囲であり得る。インビボ用量は、投与経路により、約0.01と50mg/kgの間、有利には約0.1と25mg/kgの間の範囲であり得る。

【手続補正4】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0107****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0107】**

Yにより表される反応性エステル化ヒドロキシル基は、強無機または有機酸によりエステル化されたヒドロキシル基である。対応するY基は、特にハロ、例えばクロロ、ブロモまたはヨード、またはスルホニルオキシ基、例えば低級アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基、例えば(メタン、エタン、ベンゼンまたはトルエン)スルホニルオキシ基、またはトリフルオロメチルするホニルオキシ基である。

【手続補正5】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0111****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0111】**

側鎖 $\text{a}1\text{k-X-R}_1$ を有する本発明化合物および中間体、例えば式(II)、(V)および(VI)で示されるものは、当業界で公知のおよび本明細書で説明されている方法にしたがって $\text{a}1\text{k-X}'$ (ただし、X'はアミノ、ヒドロキシ、チオールまたは適切な脱離基を表す)側鎖を有する対応する化合物から製造される。例えば、式(V)の酸およびエステルは、セリン、ホモセリン、トレオニン、システインなどから出発して好ましくは光学活性形態で得られる。

【手続補正6】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0125****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0125】**

本発明医薬組成物は、心臓血管疾患、例えば高血圧の処置を目的として、ヒトを含む哺乳類への経腸的、例えば経口または直腸、経皮および非経腸投与に適切なものであり、本発明の薬理学的活性化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を、単独または1種またはそれ以上の医薬上許容される担体と組合させて、および同じく上記で示されている、心臓血管疾患の処置に有用な他の治療剤と組合させて含む。

【手続補正7】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0126****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0126】**

本発明の薬理学的活性化合物は、その有効量を経腸または非経腸適用に適切な賦形剤ま

たは担体と連続的または混合した形で含む医薬組成物の製造において有用である。好ましいのは、a) 希釀剤、例えば乳糖、デキストロース、しょ糖、マンニトール、ソルビトル、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、そのマグネシウムまたはカルシウム塩類および/またはポリエチレングリコール、錠剤用にc) 結合剤、例えば珪酸アルミニウムマグネシウム、澱粉ベースト、ゼラチン、トラガカントゴム、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、所望ならば、d) 崩壊剤、例えば澱粉、寒天、アルギニン酸またはそのナトリウム塩、または起泡性混合物、および所望ならば、吸収剤、着色剤、風味剤および甘味料と一緒に有効成分を含む錠剤およびゼラチンカプセルである。注射可能組成物は、好ましくは等張性水溶液または懸濁液であり、坐剤は、有利には脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造される。上記組成物は、滅菌され、および/またはアジュバント、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調節用塩類および/または緩衝液を含み得る。さらに、組成物はまた、他の治療上価値のある物質を含み得る。上記組成物は、慣用的混合、造粒またはコーティング方法にしたがってそれぞれ製造され、約0.1~75%、好ましくは約1~50%の割合で有効成分を含む。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0162

【補正方法】変更

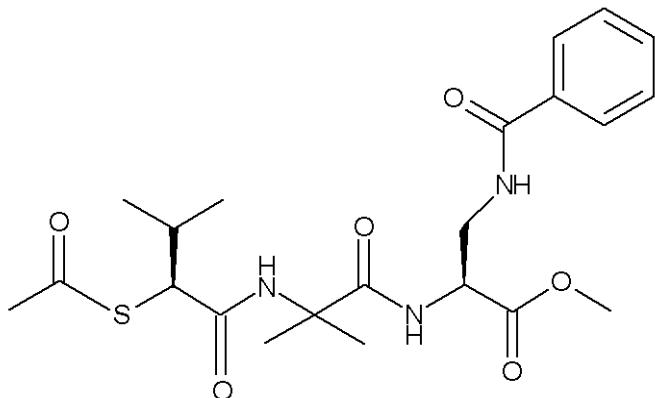
【補正の内容】

【0162】

実施例4

(a) N²-[2-[(S)-2-アセチルチオ-3-メチルブタノイルアミノ]-2-メチルプロピオニル]-[(S)-2-アミノ-3-(ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸メチルエステル

【化38】



メチレンクロリド(10mL)中ベンゾイルクロリド(0.085mL、0.73mmol)、N²-[2-[(S)-2-アセチルチオ-3-メチルブタノイルアミノ]-2-メチルプロピオニル]-[(S)-2-アミノ-3-(ベンゾイルアミノ)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩(0.29g、0.73mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL、1.49mmol)から成る混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を真空下濃縮乾固し、残さを酢酸エチルに溶かし、溶液を水、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固して油状物を得る。油状物を、ヘキサン、酢酸エチル(50:50)でのシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、白色泡沫として標記化合物を得る、m.p. 48~54。