

【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27年4月2日 (2015.4.2)

【公表番号】特表2014-505734(P2014-505734A)

【公表日】平成26年3月6日 (2014.3.6)

【年通号数】公開・登録公報2014-012

【出願番号】特願2013-554588(P2013-554588)

【国際特許分類】

C 0 7 D 231/14 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

A 6 1 K 31/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/421 (2006.01)

A 6 1 K 31/41 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

C 0 7 D 249/04 (2006.01)

C 0 7 D 249/10 (2006.01)

C 0 7 D 261/18 (2006.01)

C 0 7 D 257/04 (2006.01)

C 0 7 D 239/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 231/14

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/12

C 0 7 D 403/04 C S P

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/4192

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/445

C 0 7 D 249/04 5 0 4

C 0 7 D 249/10

C 0 7 D 261/18

C O 7 D 257/04 P
 C O 7 D 239/28
 A 6 1 K 31/5377
 C O 7 D 403/06

【手続補正書】

【提出日】平成27年2月13日(2015.2.13)

【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

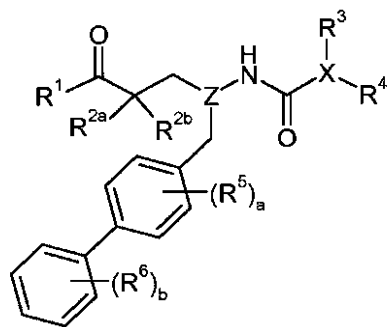
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1 7 2】



(I)

(式中、

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

R^{2a} は、 $-OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、および $-OC(O)CH(R^{37})NH_2$ から選択され、かつ R^{2b} は $-CH_3$ であるか、または R^{2a} および R^{2b} は両方とも $-CH_3$ であるか、または R^{2a} および R^{2b} は一緒になって、 $-CH_2-CH_2-$ を形成するか、または R^{2a} は R^7 と一緒になって、 $-OCR^{18}R^{19}$ を形成するか、または R^8 と一緒になって、 $-OC(O)-$ を形成し、

Z は、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、X は、 C_{1-9} ヘテロアリールであり、

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

R^4 は存在しないか、または H； $-OH$ ； $-C_{1-6}$ アルキル； $-C_{1-2}$ アルキレン- $COOR^{35}$ ； $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-OCH_2OC(O)CH_3$ ； $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ； $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ； $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル；ピリジニル；ならびにハロ、 $-COOR^{35}$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-SCF_3$ から選択される 1 つもしくは複数の基で場合によって置換されているフェニル

もしくはベンジルから選択され、 R^4 は、存在する場合、炭素または窒素原子と結合し、あるいは

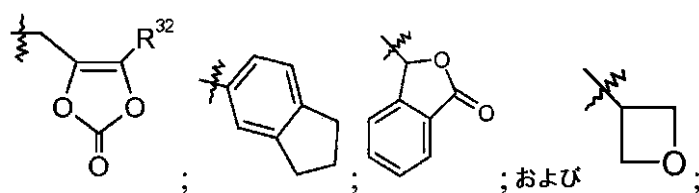
R^3 および R^4 は一緒になって、 $-\text{フェニレン}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ または $-\text{フェニレン}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ を形成し、

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

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

R^7 は、 H ； $-\text{C}_{1-8}$ アルキル； $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール； $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール； $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル； $-\text{[(CH}_2)_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$ ； $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- OC(O)R^{10} ； $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ； $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- C(O)R^{31} ； $-\text{C}_{0-6}$ アルキレンモルホリニル； $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

【化173】



から選択され、

R^{10} は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC(O)O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ から選択され、 R^{12} および R^{13} は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{12} および R^{13} は、 $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_{3-}$ 、もしくは $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ として一緒になり、 R^{31} は、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 、および $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ から選択され、 R^{32} は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルまたは $-\text{C}_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリールであり、

R^8 は、 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{14}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 、ピリジル、および $-\text{OC(S)NR}^{15}\text{R}^{16}$ から選択され、 R^{14} は、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、 $-\text{OCH}_2-\text{C}_{6-10}$ アリール、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{6-10}$ アリール、および $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ から選択され、 R^{15} および R^{16} は、独立して、 H および $-\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択され、

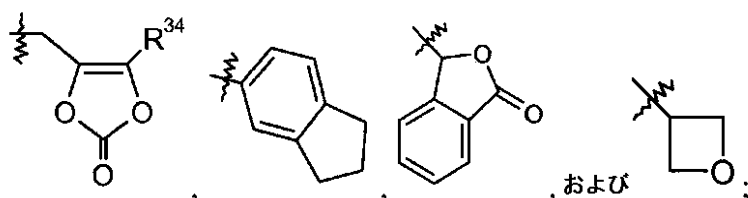
R^9 は、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{C(O)R}^{17}$ から選択され、 R^{17} は、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、および $-\text{C}_{1-9}$ ヘテロアリールから選択され、

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

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

R^{21} および R^{35} は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-\text{[(CH}_2)_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- OC(O)R^{25} 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- C(O)R^{33} 、 $-\text{C}_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

【化 1 7 4】



から選択され、

$R^{2\ 5}$ は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{2\ 7}R^{2\ 8}$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 $R^{2\ 7}$ および $R^{2\ 8}$ は、独立して、 H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または $R^{2\ 7}$ および $R^{2\ 8}$ は、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ として一緒になり、 $R^{3\ 3}$ は、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{2\ 7}R^{2\ 8}$ から選択され、 $R^{3\ 4}$ は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルまたは $-C_{0\sim 6}$ アルキレン- $C_{6\sim 10}$ アリールであり、

$R^{2\ 2}$ および $R^{2\ 3}$ は、独立して、 H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-C_{0\sim 1}$ アルキレン- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、および $-(CH_2)_2$ -イミダゾリルから選択されるか、または $R^{2\ 2}$ および $R^{2\ 3}$ は一緒になって、ハロ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、もしくは $-CONH_2$ で場合によって置換されており、環内に酸素原子を場合によって含有する、飽和もしくは部分的に不飽和の $-C_{3\sim 5}$ ヘテロ環を形成し、

$R^{2\ 4}$ は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル； $-C_{0\sim 1}$ アルキレン- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル；ハロまたは $-OCH_3$ で場合によって置換されているフェニル；および $-C_{1\sim 9}$ ヘテロアリールから選択され、

$R^{3\ 6}$ は、 H 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、およびベンジルから選択され、

$R^{3\ 7}$ は、 H 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^1 、 R^3 、および R^4 の中の各アルキル基は、1～8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

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

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

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

【請求項 3】

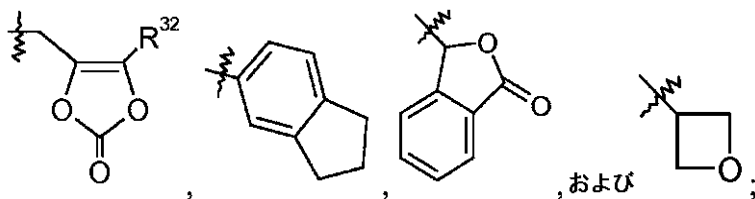
X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、 $-OR^7$ および $-NR^8R^9$ から選択され、 R^7 が H であり、 R^8 が H または $-OH$ であり、 R^9 が H である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が $-OR^7$ であり、 R^7 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル
【化 175】



から選択されるか、または

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

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

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

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

R^1 が $-NR^8R^9$ であり、 R^{2a} が R^8 と一緒になって、 $-OC(O)-$ を形成する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が $-OR^7$ であり、 R^7 が、H または $-C_{1-8}$ アルキルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{2a} が $-OH$ であり、 R^{2b} が $-CH_3$ である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{2a} および R^{2b} が両方とも $-CH_3$ である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、 $-CH_2-CH_2-$ を形成する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

Z が $-CH-$ である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

Z が $-N-$ である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

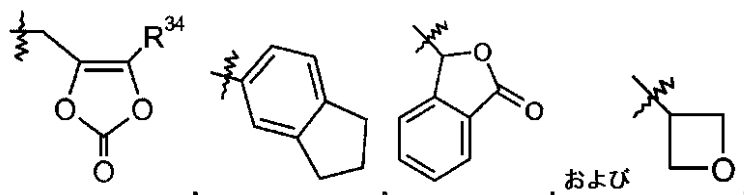
R^3 が存在しないか、または H ; ハロ ; $-C_{0-5}$ アルキレン- OH ; $-NH_2$; $-C_{1-6}$ アルキル ; $-CF_3$; $-C_{3-7}$ シクロアルキル ; $-C_{0-2}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル ; $-C(O)R^{20}$; $-C_{0-1}$ アルキレン- $COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; $=O$; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; ハロ、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから独立して選択される 1 つもしくは 2 つの基で場合によって置換されているフェニル ; ナフタレニル ; ピリジニル ; ピラジニル ; メチルで場合によって置換されているピラゾリル ; メ

チルもしくはハ口で場合によって置換されているチオフェニル；フラニル；ならびに - C_H₂ - モルホリニルから選択され、R^{2 1} が H である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R³ が - C₀ ~ 1 アルキレン - COOR^{2 1} であり、R^{2 1} が、- C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 3 アルキレン - C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 3 アルキレン - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₃ ~ 7 シクロアルキル、- [(CH₂)₂O]₁ ~ 3 CH₃、- C₁ ~ 6 アルキレン - OC(O)R^{2 5}、- C₁ ~ 6 アルキレン - NR^{2 7}R^{2 8}、- C₁ ~ 6 アルキレン - C(O)R^{3 3}、- C₀ ~ 6 アルキレンモルホリニル、- C₁ ~ 6 アルキレン - SO₂ - C₁ ~ 6 アルキル、

【化 176】



から選択される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R³ が、存在しないか、または H、ハ口、- C₀ ~ 5 アルキレン - OH、- C₀ ~ 1 アルキレン - O - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)R^{2 0}、- C₀ ~ 1 アルキレン - COOR^{2 1}、- C(O)NR^{2 2}R^{2 3}、= O、およびピラジニルから選択され、R^{2 0} が、- C₁ ~ 6 アルキルであり、R^{2 1} が H または - C₁ ~ 6 アルキルであり、R^{2 2} および R^{2 3} が、独立して、H、- C₁ ~ 6 アルキル、- (CH₂)₂OCH₃、および - (CH₂)₂ - イミダゾリルから選択されるか、または R^{2 2} および R^{2 3} が一緒になって、- OH もしくは - COOH で場合によって置換されており、環内に酸素原子を場合によって含有する、飽和した - C₃ ~ 5 ヘテロ環を形成する、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

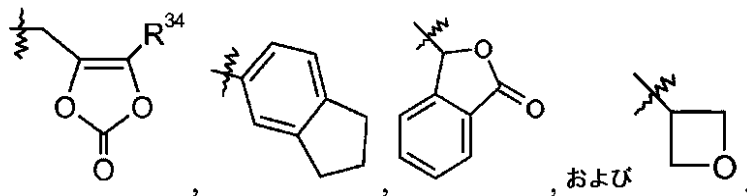
【請求項 15】

R⁴ が、存在しないか、または H；- OH；- C₁ ~ 6 アルキル；- C₁ ~ 2 アルキレン - COOR^{3 5}；- CH₂OC(O)CH(R^{3 6})NH₂；- CH₂CH(OH)CH₂OH；ピリジニル；およびハ口、- COOR^{3 5}、- OCH₃、- OCF₃、および - SCF₃ から選択される 1 つもしくは複数の基で場合によって置換されているフェニルもしくはベンジルから選択され、R^{3 5} が H である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁴ が、- OCH₂OC(O)CH₃；- CH₂OP(O)(OH)₂；- C₁ ~ 2 アルキレン - COOR^{3 5}；および少なくとも 1 つの - COOR^{3 5} 基で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、R^{3 5} が、- C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 3 アルキレン - C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 3 アルキレン - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₃ ~ 7 シクロアルキル、- [(CH₂)₂O]₁ ~ 3 CH₃、- C₁ ~ 6 アルキレン - OC(O)R^{2 5}、- C₁ ~ 6 アルキレン - NR^{2 7}R^{2 8}、- C₁ ~ 6 アルキレン - C(O)R^{3 3}、- C₀ ~ 6 アルキレンモルホリニル、- C₁ ~ 6 アルキレン - SO₂ - C₁ ~ 6 アルキル、

【化 1 7 7】



から選択される、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^4 が、H および -OH から選択される、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

a が 0 である、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R^6 が、ハロ、-OH、および -OCH₃ から選択されるか、または b が 2 であり、かつ各 R^6 が独立して、ハロおよび -CH₃ から選択される、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^1 が -OR⁷ であり、 R^7 が H または -C₁ ~ 8 アルキルであり、X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択され、 R^3 が存在しないか、または H、ハロ、-C₀ ~ 5 アルキレン-OH、-C₀ ~ 1 アルキレン-O-C₁ ~ 6 アルキル、-C(O)R²⁰、-C₀ ~ 1 アルキレン-COOR²¹、-C(O)NR²²R²³、=O、およびピラジニルから選択され、 R^{20} が -C₁ ~ 6 アルキルであり、 R^{21} が、H または -C₁ ~ 6 アルキルであり、 R^{22} および R^{23} が、独立して、H、-C₁ ~ 6 アルキル、-(CH₂)₂OCH₃、および -(CH₂)₂-イミダゾリルから選択されるか、または R^{22} および R^{23} が一緒になって、-OH もしくは -COOH で場合によって置換されており、環内に酸素原子を場合によって含有する、飽和した -C₃ ~ 5 ヘテロ環を形成し、 R^4 が、H および -OH から選択され、a が 0 であり、b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R^6 がハロ、-OH、および -OCH₃ から選択されるか、または b が 2 であり、かつ各 R^6 が、独立して、ハロおよび -CH₃ から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

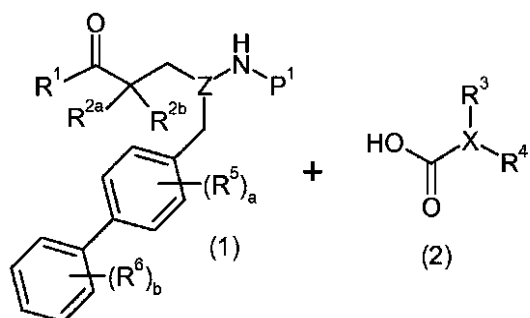
【請求項 2 1】

R^1 が -OR⁷ であり、 R^{2a} が -OH であり、かつ R^{2b} が -CH₃ であるか、または R^{2a} および R^{2b} が両方とも -CH₃ であるか、または R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、-CH₂-CH₂-を形成し、X がピラゾール、トリアゾール、イソオキサゾール、およびピリミジンから選択され、 R^3 が、H、-C₀ ~ 5 アルキレン-OH、および -C₀ ~ 1 アルキレン-COOR²¹ から選択され、 R^{21} が H または -C₁ ~ 6 アルキルであり、 R^4 が H および -OH から選択され、a が 0 であり、b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R^6 がハロであるか、または b が 2 であり、かつ各 R^6 が、独立して、ハロおよび -CH₃ から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

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

【化 1 7 8】

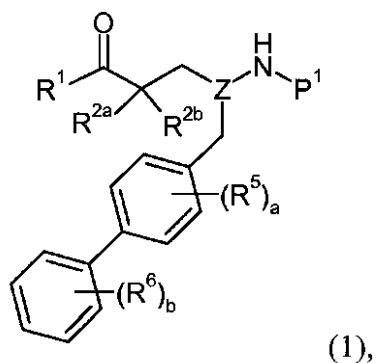


(式中、 P^1 はHであるか、または *t*-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および *t*-ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である)を含み、 P^1 がアミノ保護基である場合、前記式 1 の化合物を脱保護するステップをさらに含む、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

【請求項 2 3】

式 1 :

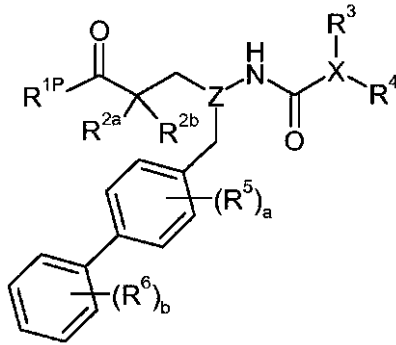
【化 1 7 9】



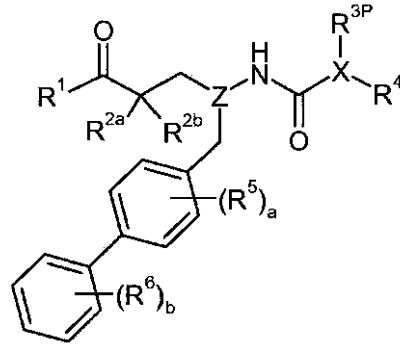
(式中、 P^1 は、Hであるか、または *t*-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および *t*-ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である)を有する、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な中間体またはその塩。

【請求項 2 4】

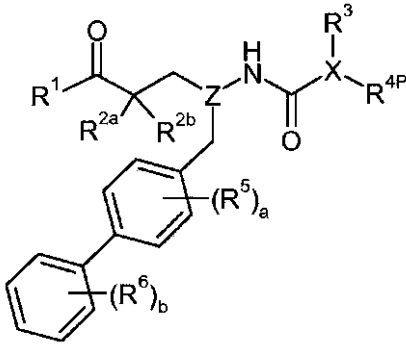
【化 1 8 0】



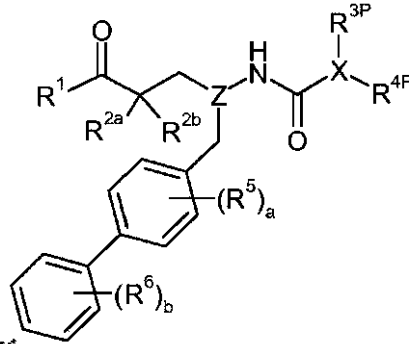
(9),



(10),



(11), および

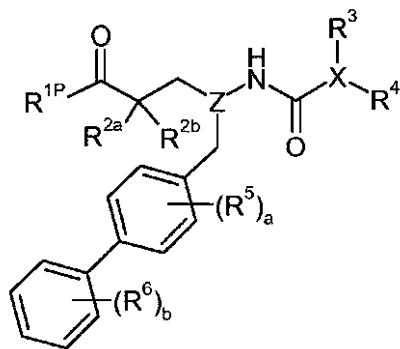


(12),

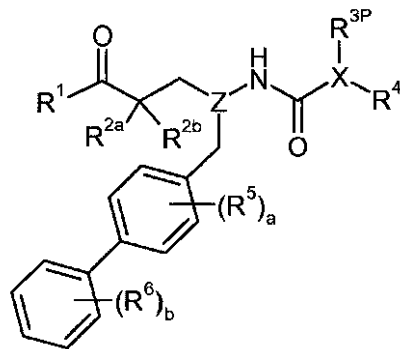
から選択される化合物またはその塩（式中、 R^{1P} は、 $-O-P^3$ 、 $-NH-P^2$ 、および $-NH(O-P^4)$ から選択され、 R^{3P} は、 $-C_{0-5}$ アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ アルキレン- $COO-P^3$ 、および $-O-P^4$ で置換されているフェニルから選択され、 R^{4P} は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ アルキレン- $COO-P^3$ ；および $-COO-P^3$ で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 P^2 は、 t -ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および t -ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基であり、 P^3 は、メチル、エチル、 t -ブチル、ベンジル、 p -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 P^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、トリ C_{1-6} アルキルシリル、 $-C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、 p -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基である）を脱保護するステップを含む、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

【請求項 25】

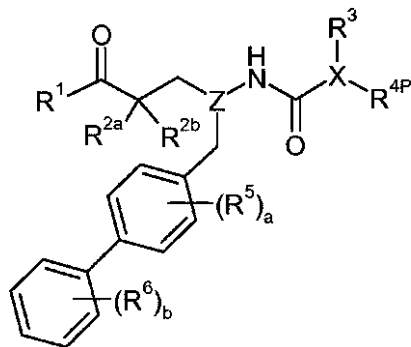
【化 1 8 1】



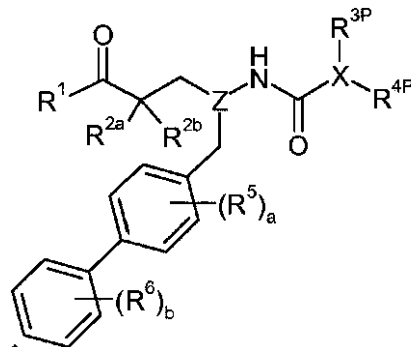
(9),



(10),



(11),および



(12),

から選択される、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な中間体またはその塩（式中、 R^{1P} は、 $-O-P^3$ 、 $-NH-P^2$ 、および $-NH(O-P^4)$ から選択され、 R^{3P} は、 $-C_{0-5}$ アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ アルキレン- $COO-P^3$ 、および $-O-P^4$ で置換されているフェニルから選択され、 R^{4P} は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ アルキレン- $COO-P^3$ ；および $-COO-P^3$ で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 P^2 は、 t -ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および t -ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基であり、 P^3 は、メチル、エチル、 t -ブチル、ベンジル、 p -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 P^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、トリ C_{1-6} アルキルシリル、 $-C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、 p -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基である）。

【請求項 26】

請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 27】

アデノシン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_1 -受容体アンタゴニスト、最終糖化生成物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼ阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素 2 アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-III ワクチン、抗凝固剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性薬剤、抗血栓剤、 AT_1 受容体アンタゴニストおよび二重作用性 AT_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断剤、キマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリ

ン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA還元酵素阻害剤、エストロゲン、エストロゲン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーター、三環式抗うつ剤、パソプレッシン受容体アンタゴニストならびにこれらの組合せから選択される治療薬をさらに含む、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記治療薬がAT₁受容体アンタゴニストである、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

療法での使用のための組成物であって、請求項1から21のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項30】

高血圧、心不全、または腎疾患の処置における使用のための、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための薬剤の製造のための、請求項1から21のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【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】

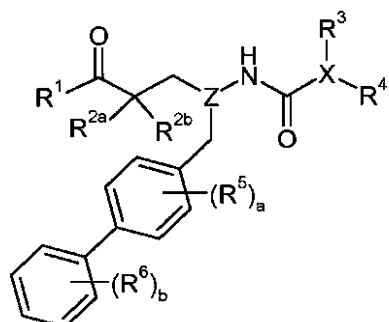
本発明のさらに別の態様は、医薬の製造のための、特に高血圧、心不全、または腎疾患を処置するのに有用な医薬の製造のための、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。本発明の別の態様は、哺乳動物におけるNEP酵素を阻害するための本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに別の態様は、リサーチツールとしての本発明の化合物の使用に関する。本発明の他の態様および実施形態は、本明細書中に開示されている。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式Iの化合物：

【化172】



(I)

(式中、

R¹は、-OR⁷および-NR⁸R⁹から選択され、

R^{2a} は、 $-OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、および $-OC(O)CH(R^{37})NH_2$ から選択され、かつ R^{2b} は $-CH_3$ であるか、または R^{2a} および R^{2b} は両方とも $-CH_3$ であるか、または R^{2a} および R^{2b} は一緒になって、 $-CH_2-CH_2-$ を形成するか、または R^{2a} は R^7 と一緒になって、 $-OCR^{18}R^{19}-$ を形成するか、または R^8 と一緒になって、 $-OC(O)-$ を形成し、

Z は、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、

X は、 $-C_{1-9}$ ヘテロアリールであり、

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

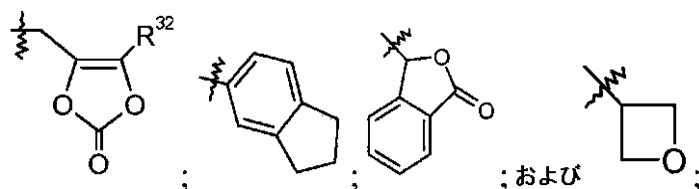
R^4 は存在しないか、または H ; $-OH$; $-C_{1-6}$ アルキル ; $-C_{1-2}$ アルキレン $-COOR^{35}$; $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$; $-OCH_2OC(O)CH_3$; $-CH_2OP(O)(OH)_2$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル ; ピリジニル ; ならびにハロ、 $-COOR^{35}$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-SCF_3$ から選択される 1 つもしくは複数の基で場合によって置換されているフェニルもしくはベンジルから選択され、 R^4 は、存在する場合、炭素または窒素原子と結合し、あるいは R^3 および R^4 は一緒になって、 $-フェニレン-O-(CH_2)_{1-3}-$ または $-フェニレン-O-CH_2-CHOH-CH_2-$ を形成し、

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

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

R^7 は、H ; $-C_{1-8}$ アルキル ; $-C_{1-3}$ アルキレン $-C_{6-10}$ アリール ; $-C_{1-3}$ アルキレン $-C_{1-9}$ ヘテロアリール ; $-C_{3-7}$ シクロアルキル ; $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$; $-C_{1-6}$ アルキレン $-OC(O)R^{10}$; $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{12}R^{13}$; $-C_{1-6}$ アルキレン $-C(O)R^{31}$; $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル ; $-C_{1-6}$ アルキレン $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、

【化 173】



から選択され、

R^{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{12} および R^{13} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{12} および R^{13} は、 $-(CH_2)_{3-6}-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは

- (CH₂)₂O(CH₂)₂ - として一緒になり、R³¹は、- O - C₁₋₆ アルキル、
- O - ベンジル、および - NR¹²R¹³ から選択され、R³²は、- C₁₋₆ アルキル
または - C₀₋₆ アルキレン - C₆₋₁₀ アリールであり、

R⁸は、H、- OH、- OC(O)R¹⁴、- CH₂COOH、- O - ベンジル、ピリジ
ル、および - OC(S)NR¹⁵R¹⁶ から選択され、R¹⁴は、H、- C₁₋₆ アルキ
ル、- C₆₋₁₀ アリール、- OCH₂ - C₆₋₁₀ アリール、- CH₂O - C₆₋₁₀
アリール、および - NR¹⁵R¹⁶ から選択され、R¹⁵およびR¹⁶は、独立して、H
および - C₁₋₄ アルキルから選択され、

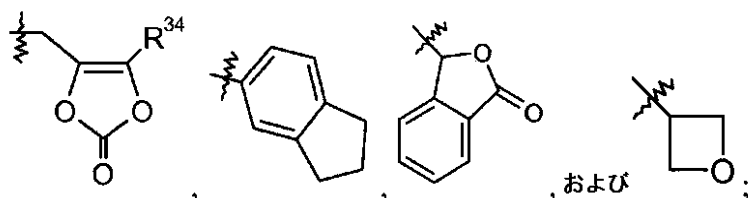
R⁹は、H、- C₁₋₆ アルキル、および - C(O)R¹⁷ から選択され、R¹⁷は、H
、- C₁₋₆ アルキル、- C₃₋₇ シクロアルキル、- C₆₋₁₀ アリール、および - C₁₋₉
ヘテロアリールから選択され、

R¹⁸およびR¹⁹は、独立して、H、- C₁₋₆ アルキル、および - O - C₃₋₇ シク
ロアルキルから選択されるか、またはR¹⁸およびR¹⁹は一緒になって、= Oを形成し
、

R²⁰は、Hおよび - C₁₋₆ アルキルから選択され、

R²¹およびR³⁵は、独立して、H、- C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₃ アルキレン - C₆₋₁₀
アリール、- C₁₋₃ アルキレン - C₁₋₉ ヘテロアリール、- C₃₋₇ シクロ
アルキル、- [(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃、- C₁₋₆ アルキレン - OC(O)R²⁵、
- C₁₋₆ アルキレン - NR²⁷R²⁸、- C₁₋₆ アルキレン - C(O)R³³、
- C₀₋₆ アルキレンモルホリニル、- C₁₋₆ アルキレン - SO₂ - C₁₋₆ アルキル
、

【化174】



から選択され、

R²⁵は、- C₁₋₆ アルキル、- O - C₁₋₆ アルキル、- C₃₋₇ シクロアルキル、
- O - C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、- O - フェニル、- NR²⁷R²⁸、- CH
[CH(CH₃)₂] - NH₂、- CH[CH(CH₃)₂] - NHC(O)O - C₁₋₆
アルキル、および - CH(NH₂)CH₂COOCH₃ から選択され、R²⁷およびR²⁸
は、独立して、H、- C₁₋₆ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または
R²⁷およびR²⁸は、- (CH₂)₃₋₆ -、- C(O) - (CH₂)₃ -、もしくは
- (CH₂)₂O(CH₂)₂ - として一緒になり、R³³は、- O - C₁₋₆ アルキル
、- O - ベンジル、および - NR²⁷R²⁸ から選択され、R³⁴は、- C₁₋₆ アルキ
ルまたは - C₀₋₆ アルキレン - C₆₋₁₀ アリールであり、

R²²およびR²³は、独立して、H、- C₁₋₆ アルキル、- CH₂COOH、- (C
H₂)₂OH、- (CH₂)₂OCH₃、- (CH₂)₂SO₂NH₂、- (CH₂)₂
N(CH₃)₂、- C₀₋₁ アルキレン - C₃₋₇ シクロアルキル、および - (CH₂)₂
- イミダゾリルから選択されるか、またはR²²およびR²³は一緒になって、ハロ、
- OH、- COOH、もしくは - CONH₂で場合によって置換されており、環内に酸素
原子を場合によって含有する、飽和もしくは部分的に不飽和の - C₃₋₅ ヘテロ環を形成
し、

R²⁴は、- C₁₋₆ アルキル； - C₀₋₁ アルキレン - O - C₁₋₆ アルキル； ハロま
たは - OCH₃で場合によって置換されているフェニル； および - C₁₋₉ ヘテロア
リールから選択され、

R^{36} は、H、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、およびベンジルから選択され、
 R^{37} は、H、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、およびベンジルから選択され、
 R^1 、 R^3 、および R^4 の中の各アルキル基は、1～8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、
 ビフェニル上のメチレンリンカーは、1つまたは2つの $-C_{1-6}$ アルキル基またはシクロプロピルで場合によって置換されている)
 または薬学的に許容されるその塩。

(項目2)

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

(項目3)

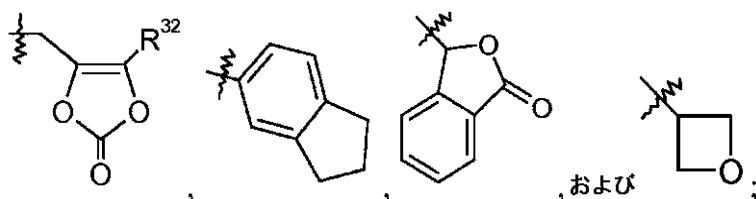
X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、およびピリジリトリアゾールから選択される、項目2に記載の化合物。

(項目4)

R^1 が、 $-OR^7$ および $-NR^8R^9$ から選択され、 R^7 がHであり、 R^8 がHまたは $-OH$ であり、 R^9 がHである、項目1から3のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

R^1 が $-OR^7$ であり、 R^7 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル
 【化175】



から選択されるか、または

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

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

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

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

R^1 が $-NR^8R^9$ であり、 R^{2a} が R^8 と一緒になって、 $-OC(O)$ - を形成する、項目1から3のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

R^1 が $-OR^7$ であり、 R^7 が、H または $-C_{1-8}$ アルキルである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

R^{2a} が $-OH$ であり、 R^{2b} が $-CH_3$ である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

R^{2a} および R^{2b} が両方とも $-CH_3$ である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、 $-CH_2-CH_2-$ を形成する、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

Z が $-CH-$ である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

Z が $-N-$ である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

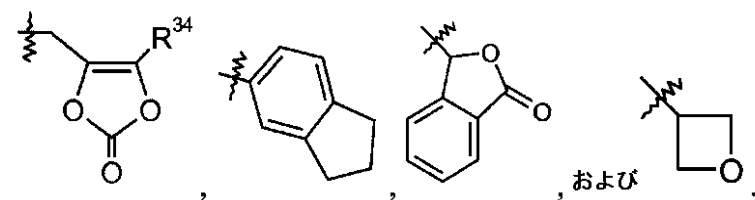
(項目 12)

R^3 が存在しないか、または H ; ハロ ; $-C_{0-5}$ アルキレン $-OH$; $-NH_2$; $-C_{1-6}$ アルキル ; $-CF_3$; $-C_{3-7}$ シクロアルキル ; $-C_{0-2}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル ; $-C(O)R^{20}$; $-C_{0-1}$ アルキレン $-COOR^{21}$; $-C(O)NR^{22}R^{23}$; $-NHC(O)R^{24}$; $=O$; $-NO_2$; $-C(CH_3)=N(OH)$; ハロ、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから独立して選択される 1 つもしくは 2 つの基で場合によって置換されているフェニル ; ナフタレニル ; ピリジニル ; ピラジニル ; メチルで場合によって置換されているピラゾリル ; メチルもしくはハロで場合によって置換されているチオフェニル ; フアニル ; ならびに $-CH_2-$ モルホリニルから選択され、 R^{21} が H である、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

R^3 が $-C_{0-1}$ アルキレン $-COOR^{21}$ であり、 R^{21} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OC(O)R^{25}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-C(O)R^{33}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、

【化 176】



から選択される、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

R^3 が、存在しないか、または H、ハロ、 $-C_{0-5}$ アルキレン $-OH$ 、 $-C_{0-1}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C_{0-1}$ アルキレン $-COOR^{21}$ 、 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $=O$ 、およびピラジニルから選択され、 R^{20} が、 C_{1-6} アルキルであり、 R^{21} が H または $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{22} および R^{23} が、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および $-(CH_2)_2-$ イミダゾリルから選択されるか、または R^{22} および R^{23} が一緒になって、 $-OH$ もしくは $-COOH$ で場合によって置換されており、環内に酸素原子を場合によって

含有する、飽和した - C₃ ~ 5 ヘテロ環を形成する、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

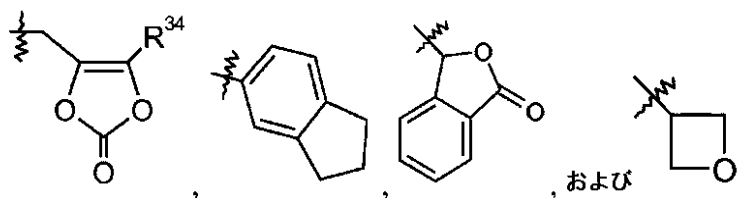
(項目 15)

R⁴ が、存在しないか、または H ; - OH ; - C₁ ~ 6 アルキル ; - C₁ ~ 2 アルキレン - COOR^{3 5} ; - CH₂OC(O)CH(R^{3 6})NH₂ ; - CH₂CH(OH)CH₂OH ; ピリジニル ; およびハロ、- COOR^{3 5}、- OCH₃、- OCF₃、および - SCF₃ から選択される 1 つもしくは複数の基で場合によって置換されているフェニルもしくはベンジルから選択され、R^{3 5} が H である、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 16)

R⁴ が、- OCH₂OC(O)CH₃ ; - CH₂OP(O)(OH)₂ ; - C₁ ~ 2 アルキレン - COOR^{3 5} ; および少なくとも 1 つの - COOR^{3 5} 基で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、R^{3 5} が、- C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 3 アルキレン - C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 3 アルキレン - C₁ ~ 9 ヘテロアリール、- C₃ ~ 7 シクロアルキル、- [(CH₂)₂O]₁ ~ 3 CH₃、- C₁ ~ 6 アルキレン - OC(O)R^{2 5}、- C₁ ~ 6 アルキレン - NR^{2 7}R^{2 8}、- C₁ ~ 6 アルキレン - C(O)R^{3 3}、- C₀ ~ 6 アルキレンモルホリニル、- C₁ ~ 6 アルキレン - SO₂ - C₁ ~ 6 アルキル、

【化 177】



から選択される、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 17)

R⁴ が、H および - OH から選択される、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 18)

a が 0 である、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 19)

b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R⁶ が、ハロ、- OH、および - OCH₃ から選択されるか、または b が 2 であり、かつ各 R⁶ が独立して、ハロおよび - CH₃ から選択される、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 20)

R¹ が - OR⁷ であり、R⁷ が H または - C₁ ~ 8 アルキルであり、X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択され、R³ が存在しないか、または H、ハロ、- C₀ ~ 5 アルキレン - OH、- C₀ ~ 1 アルキレン - O - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)R^{2 0}、- C₀ ~ 1 アルキレン - COOR^{2 1}、- C(O)NR^{2 2}R^{2 3}、= O、およびピラジニルから選択され、R^{2 0} が - C₁ ~ 6 アルキルであり、R^{2 1} が、H または - C₁ ~ 6 アルキルであり、R^{2 2} および R^{2 3} が、独立して、H、- C₁ ~ 6 アルキル、- (CH₂)₂OCH₃、および - (CH₂)₂-イミダゾリルから選択されるか、または R^{2 2} および R^{2 3} が一緒になって、- OH もしくは - COOH で場合によって置換されており、環内に酸素原子を場合によって含有する、飽和した - C₃ ~ 5 ヘテロ環を形成し、R⁴ が、H および - OH から選択され、a が 0 であり、b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R⁶ がハロ、- OH、および - OCH₃ から選択されるか、または b が 2 であり、かつ各 R⁶ が、独立して、ハロおよび - CH₃ から選択される、項

目 1 に記載の化合物。

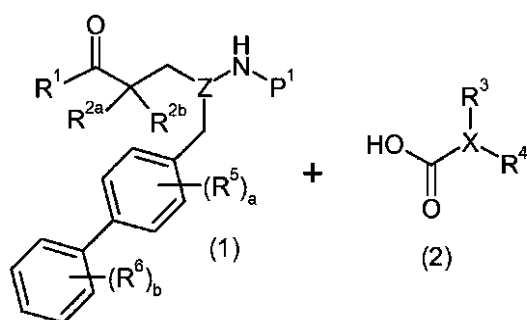
(項 目 2 1)

R^1 が $-OR^7$ であり、 R^{2a} が $-OH$ であり、かつ R^{2b} が $-CH_3$ であるか、または R^{2a} および R^{2b} が両方とも $-CH_3$ であるか、または R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、 $-CH_2-CH_2-$ を形成し、 X がピラゾール、トリアゾール、イソオキサゾール、およびピリミジンから選択され、 R^3 が、 H 、 $-C_{0-5}$ アルキレン $-OH$ 、および $-C_{0-1}$ アルキレン $-COOR^{21}$ から選択され、 R^{21} が H または $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 が H および $-OH$ から選択され、 a が 0 であり、 b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R^6 がハロゲンであるか、または b が 2 であり、かつ各 R^6 が、独立して、ハロゲンおよび $-CH_3$ から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項 目 2 2)

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

【化 1 7 8】

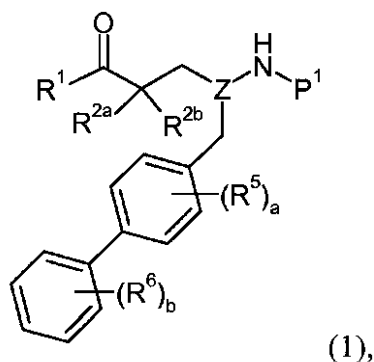


(式中、 P^1 は H であるか、または t -ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および t -ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である) を含み、 P^1 がアミノ保護基である場合、前記式 1 の化合物を脱保護するステップをさらに含む、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

(項 目 2 3)

式 1 :

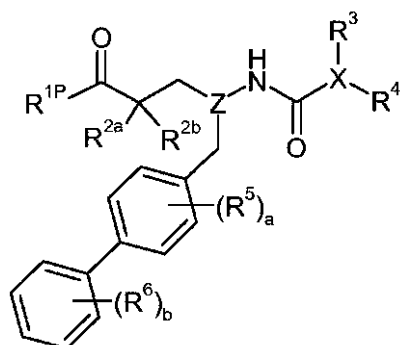
【化 1 7 9】



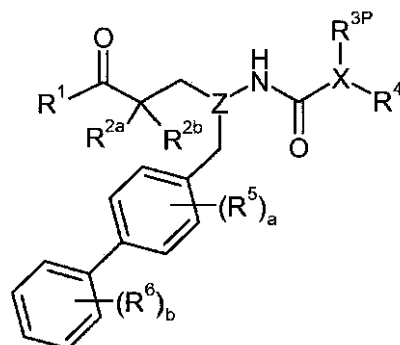
(式中、 P^1 は、 H であるか、または t -ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および t -ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である) を有する、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な中間体またはその塩。

(項 目 2 4)

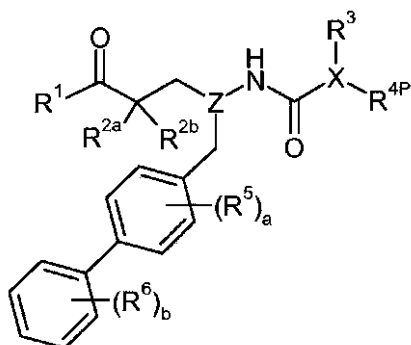
【化 180】



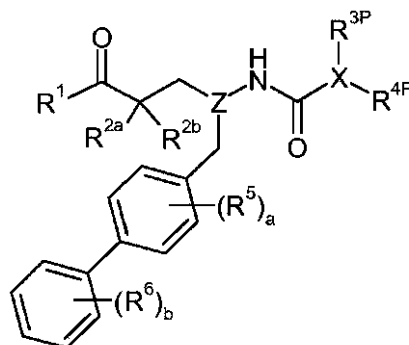
(9),



(10),



(11), および

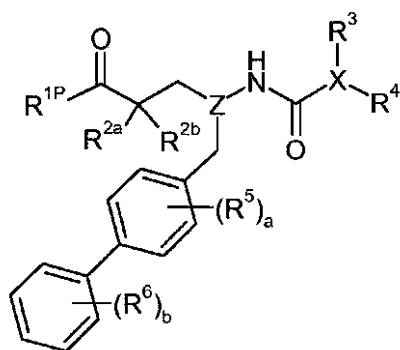


(12),

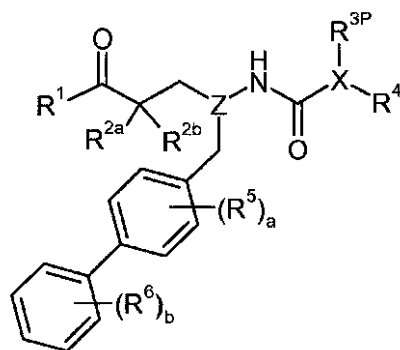
から選択される化合物またはその塩（式中、 R^{1P} は、 $-O-P^3$ 、 $-NH-P^2$ 、および $-NH(O-P^4)$ から選択され、 R^{3P} は、 $-C_{0-5}$ アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ アルキレン- $COO-P^3$ 、および $-O-P^4$ で置換されているフェニルから選択され、 R^{4P} は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ アルキレン- $COO-P^3$ ；および $-COO-P^3$ で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 P^2 は、 t -ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および t -ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基であり、 P^3 は、メチル、エチル、 t -ブチル、ベンジル、 p -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 P^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、トリ C_{1-6} アルキルシリル、 $-C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、 p -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基である）を脱保護するステップを含む、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

（項目 25）

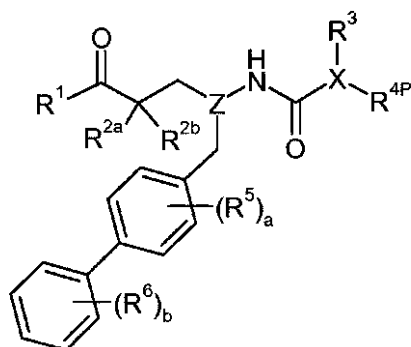
【化 1 8 1】



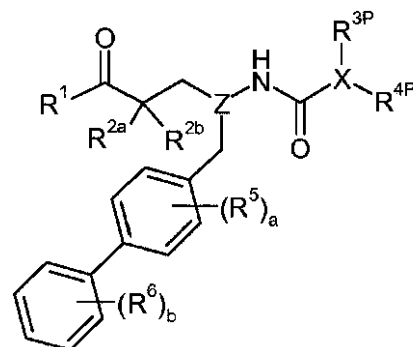
(9),



(10),



(11),および



(12),

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

(項目 2 6)

項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

(項目 2 7)

アデノシン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、最終糖化生成物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼ阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素 2 アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン- II ワクチン、抗凝固剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性薬剤、抗血栓剤、 AT_1 受容体アンタゴニストおよび二重作用性 AT_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャ

ネル遮断剤、キマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA還元酵素阻害剤、エストロゲン、エストロゲン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーター、三環式抗うつ剤、バソプレッシン受容体アンタゴニストならびにこれらの組合せから選択される治療薬をさらに含む、項目26に記載の医薬組成物。

(項目28)

前記治療薬がAT₁受容体アンタゴニストである、項目27に記載の医薬組成物。

(項目29)

療法での使用のための、項目1から21のいずれか一項に記載の化合物。

(項目30)

高血圧、心不全、または腎疾患の処置における使用のための、項目29に記載の化合物

。

(項目31)

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための薬剤の製造のための、項目1から21のいずれか一項に記載の化合物の使用。