

【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 07 D 231/14	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
C 07 D 403/04	(2006.01)
A 61 K 31/497	(2006.01)
A 61 K 31/4192	(2006.01)
A 61 K 31/42	(2006.01)
A 61 K 31/421	(2006.01)
A 61 K 31/41	(2006.01)
A 61 K 31/505	(2006.01)
A 61 K 31/4196	(2006.01)
A 61 K 31/415	(2006.01)
A 61 K 31/4155	(2006.01)
A 61 K 31/445	(2006.01)
C 07 D 249/04	(2006.01)
C 07 D 249/10	(2006.01)
C 07 D 261/18	(2006.01)
C 07 D 257/04	(2006.01)
C 07 D 239/28	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
C 07 D 403/06	(2006.01)

【F I】

C 07 D 231/14	
A 61 K 45/00	
A 61 P 9/00	
A 61 P 13/12	
C 07 D 403/04	C S P
A 61 K 31/497	
A 61 K 31/4192	
A 61 K 31/42	
A 61 K 31/421	
A 61 K 31/41	
A 61 K 31/505	
A 61 K 31/4196	
A 61 K 31/415	
A 61 K 31/4155	
A 61 K 31/445	
C 07 D 249/04	5 0 4
C 07 D 249/10	
C 07 D 261/18	

C 0 7 D 257/04
 C 0 7 D 239/28
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 403/06

P

【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

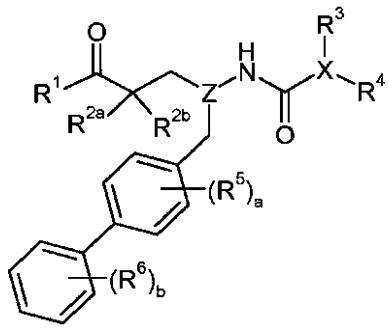
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化172】



(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(R³⁷)NH₂から選択され、かつR^{2b}は-CH₃であるか、またはR^{2a}およびR^{2b}は両方とも-CH₃であるか、またはR^{2a}およびR^{2b}は一緒にになって、-CH₂-CH₂-を形成するか、またはR^{2a}はR⁷と一緒にになって、-OCR¹⁸R¹⁹-を形成するか、またはR⁸と一緒にになって、-OC(O)-を形成し、

Zは、-CH-および-N-から選択され、

Xは、-C₁~₉ヘテロアリールであり、R³は、存在しないか、またはH；ハロ；-C₀~₅アルキレン-OH；-NH₂；-C₁~₆アルキル；-CF₃；-C₃~₇シクロアルキル；-C₀~₂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；-NHC(O)R²⁴；=O；-NO₂；-C(CH₃)=N(OH)；ハロ、-OH、-CF₃、-OCH₃、-NHC(O)CH₃、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；ナフタレン；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-CH₂-モルホリニルから選択され、R³は、存在する場合、炭素原子と結合し、R⁴は存在しないか、またはH；-OH；-C₁~₆アルキル；-C₁~₂アルキレン-COOR³⁵；-CH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂；-OCH₂OC(O)CH(R³⁶)NH₂；-OCH₂OC(O)CH₃；-CH₂OP(O)(OH)₂；-CH₂CH(OH)CH₂OH；-CH[CH(CH₃)₂]；-NHC(O)O-C₁~₆アルキル；ピリジニル；ならびにハロ、-COOR³⁵、-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、R⁴は、存在する場合、炭素または窒素原子と結合し、あるいは

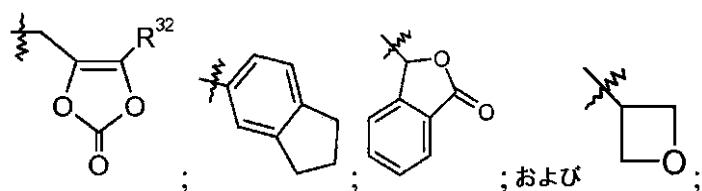
R³およびR⁴は一緒になって、-フェニレン-O-(CH₂)_{1~3}-または-フェニレン-O-CH₂-CHOH-CH₂-を形成し、

aは0または1であり、R⁵は、ハロ、-CH₃、-CF₃、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R⁶は、独立して、ハロ、-OH、-CH₃、-OCH₃、および-CF₃から選択され、

R⁷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；-[CH₂O]_{1~3}CH₃；-C_{1~6}アルキレン-OOC(O)R^{1~0}；-C_{1~6}アルキレン-NR^{1~2}R^{1~3}；-C_{1~6}アルキレン-C(O)R^{3~1}；-C_{0~6}アルキレンモルホリニル；-C_{1~6}アルキレン-SO₂-C_{1~6}アルキル、

【化173】



から選択され、

R^{1~0}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^{1~2}R^{1~3}、-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂、-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)O-C_{1~6}アルキル、および-CH(NH₂)CH₂COOCH₃から選択され、R^{1~2}およびR^{1~3}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^{1~2}およびR^{1~3}は、-(CH₂)_{3~6}-、-C(O)-(CH₂)₃-、もしくは-(CH₂)₂O(CH₂)₂-として一緒になり、R^{3~1}は、-O-C_{1~6}アルキル、-O-ベンジル、および-NR^{1~2}R^{1~3}から選択され、R^{3~2}は、-C_{1~6}アルキルまたは-C_{0~6}アルキレン-C_{6~10}アリールであり、

R⁸は、H、-OH、-OC(O)R^{1~4}、-CH₂COOH、-O-ベンジル、ピリジル、および-OC(S)NR^{1~5}R^{1~6}から選択され、R^{1~4}は、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{6~10}アリール、-OCH₂-C_{6~10}アリール、-CH₂O-C_{6~10}アリール、および-NR^{1~5}R^{1~6}から選択され、R^{1~5}およびR^{1~6}は、独立して、Hおよび-C_{1~4}アルキルから選択され、

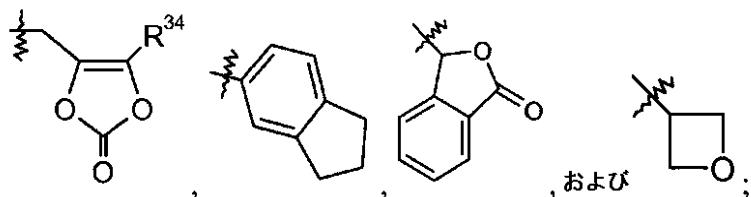
R⁹は、H、-C_{1~6}アルキル、および-C(O)R^{1~7}から選択され、R^{1~7}は、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキル、-C_{6~10}アリール、および-C_{1~9}ヘテロアリールから選択され、

R^{1~8}およびR^{1~9}は、独立して、H、-C_{1~6}アルキル、および-O-C_{3~7}シクロアルキルから選択されるか、またはR^{1~8}およびR^{1~9}は一緒になって、=Oを形成し、

R^{2~0}は、Hおよび-C_{1~6}アルキルから選択され、

R^{2~1}およびR^{3~5}は、独立して、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~3}アルキレン-C_{6~10}アリール、-C_{1~3}アルキレン-C_{1~9}ヘテロアリール、-C_{3~7}シクロアルキル、-[CH₂O]_{1~3}CH₃、-C_{1~6}アルキレン-OOC(O)R^{2~5}、-C_{1~6}アルキレン-NR^{2~7}R^{2~8}、-C_{1~6}アルキレン-C(O)R^{3~3}、-C_{0~6}アルキレンモルホリニル、-C_{1~6}アルキレン-SO₂-C_{1~6}アルキル、

【化174】



から選択され、

$R^{2\sim 5}$ 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、 $-NR^{2\sim 7}R^{2\sim 8}$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 $R^{2\sim 7}$ および $R^{2\sim 8}$ 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 $R^{2\sim 7}$ および $R^{2\sim 8}$ は、 $-(CH_2)_{3\sim 6}-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ として一緒に、 $R^{3\sim 3}$ は、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{2\sim 7}R^{2\sim 8}$ から選択され、 $R^{3\sim 4}$ 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、

$R^{2\sim 2}$ および $R^{2\sim 3}$ 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 $R^{2\sim 2}$ および $R^{2\sim 3}$ は一緒に、ハロ、 $-O$ H、 $-COOH$ 、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、

$R^{2\sim 4}$ 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、

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

$R^{3\sim 7}$ 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、ピリジルイミダゾール、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】

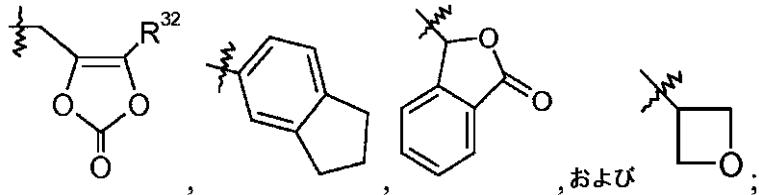
Xが、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択される、請求項2に記載の化合物。

【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】

R¹ が - O R⁷ であり、R⁷ 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、- [(C_{H₂})₂ O]_{1~3} C_{H₃}、- C_{1~6} アルキレン - OC(O)R^{1~0}、- C_{1~6} アルキレン - NR^{1~2}R^{1~3}、- C_{1~6} アルキレン - C(O)R^{3~1}、- C_{0~6} アルキレンモルホリニル、- C_{1~6} アルキレン - SO₂ - C_{1~6} アルキル
【化175】



から選択されるか、または

R¹ が - NR⁸R⁹ であり、R⁸ が、- OC(O)R^{1~4}、- CH₂COOH、- O-ベニジル、ピリジル、および - OC(S)NR^{1~5}R^{1~6} から選択され、R⁹ が H であるか、または

R¹ が - NR⁸R⁹ であり、R⁸ が、- OC(O)R^{1~4}、- CH₂COOH、- O-ベニジル、ピリジル、および - OC(S)NR^{1~5}R^{1~6} から選択され、R⁹ が - C_{1~6} アルキルもしくは - C(O)R^{1~7} であり、

R¹ が - NR⁸R⁹ であり、R⁸ が、H および - OH から選択され、R⁹ が、- C_{1~6} アルキルまたは - C(O)R^{1~7} であり、

R¹ が - OR⁷ であり、R^{2~a} が R⁷ と一緒にになって、- O C R^{1~8} R^{1~9} - を形成するか、または

R¹ が - NR⁸R⁹ であり、R^{2~a} が R⁸ と一緒にになって、- 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】

R¹ が - OR⁷ であり、R⁷ 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^{2~a} が - OH であり、R^{2~b} が - CH₃ 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^{2~a} および R^{2~b} が両方とも - CH₃ 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^{2~a} および R^{2~b} が一緒にになって、- CH₂ - CH₂ - 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】

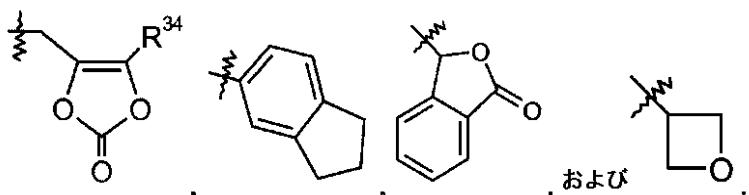
R³ が存在しないか、または H ; ハロ ; - C_{0~5} アルキレン - OH ; - NH₂ ; - C_{1~6} アルキル ; - CF₃ ; - C_{3~7} シクロアルキル ; - C_{0~2} アルキレン - O - C_{1~6} アルキル ; - C(O)R^{2~0} ; - C_{0~1} アルキレン - COOR^{2~1} ; - C(O)NR^{2~2}R^{2~3} ; - NH C(O)R^{2~4} ; =O ; - NO₂ ; - C(CH₃)=N(OH) ; ハロ、- OH、- CF₃、- OCH₃、- NH C(O)CH₃、およびフェニルから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；ナフタレン；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 - 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 - C_{0 ~ 1} アルキレン - COOR^{2 1} であり、R^{2 1} 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、 - [(C_{H₂})₂O]_{1 ~ 3} CH₃、 - C_{1 ~ 6} アルキレン - OC(O)R^{2 5}、 - C_{1 ~ 6} アルキレン - NR^{2 7}R^{2 8}、 - C_{1 ~ 6} アルキレン - C(O)R^{3 3}、 - C_{0 ~ 6} アルキレンモルホリニル、 - C_{1 ~ 6} アルキレン - SO₂ - C_{1 ~ 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^{2 0}、 - C_{0 ~ 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、 - C_{1 ~ 6} アルキルであり、R^{2 1} がHまたは - C_{1 ~ 6} アルキルであり、R^{2 2} およびR^{2 3} が、独立して、H、 - C_{1 ~ 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 - C_{3 ~ 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。

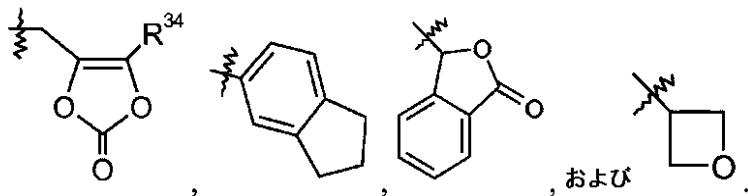
【請求項15】

R⁴ が、存在しないか、またはH； - OH； - C_{1 ~ 6} アルキル； - C_{1 ~ 2} アルキレン - COOR^{3 5}； - CH₂OOC(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、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、 - OCH₂OOC(O)CH₃； - CH₂OP(O)(OH)₂； - C_{1 ~ 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、 - 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、 - [(CH₂)₂O]_{1 ~ 3} CH₃、 - C_{1 ~ 6} アルキレン - OC(O)R^{2 5}、 - C_{1 ~ 6} アルキレン - NR^{2 7}R^{2 8}、 - C_{1 ~ 6} アルキレン - C(O)R^{3 3}、 - C_{0 ~ 6} アルキレンモルホリニル、 - C_{1 ~ 6} アルキレン - SO₂ - C_{1 ~ 6} アルキル、

【化177】



から選択される、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R^4 が、Hおよび-OHから選択される、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

aが0である、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

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18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

R^1 が-O R^7 であり、 R^7 がHまたは-C_{1~8}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、-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)R²、-C_{0~1}アルキレン-COOR²、-C(O)NR²、R²、=O、およびピラジニルから選択され、 R^2 が-C_{1~6}アルキルであり、 R^2 がHまたは-C_{1~6}アルキルであり、 R^2 および R^2 が、独立して、H、-C_{1~6}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 および R^2 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-C_{3~5}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。

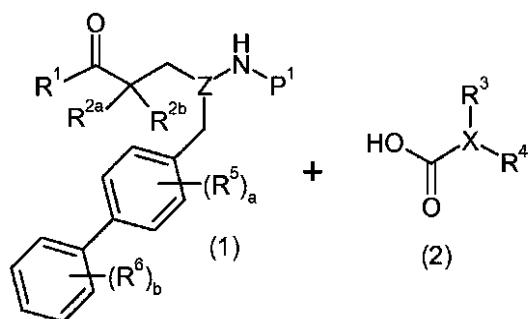
【請求項21】

R^1 が-O R^7 であり、 R^2 が-OHであり、かつ R^2 が-CH₃であるか、または R^2 および R^2 が両方とも-CH₃であるか、または R^2 および R^2 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、-C_{0~5}アルキレン-OH、および-C_{0~1}アルキレン-COOR²から選択され、 R^2 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22】

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178】

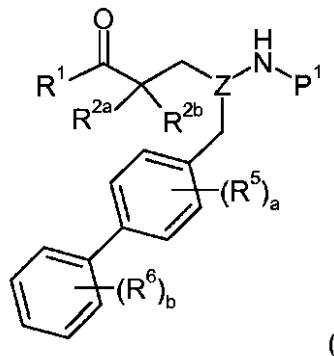


(式中、P¹はHであるか、またはt-ブトキカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である)を含み、P¹がアミノ保護基である場合、前記式1の化合物を脱保護するステップをさらに含む、請求項1から21のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

【請求項23】

式1：

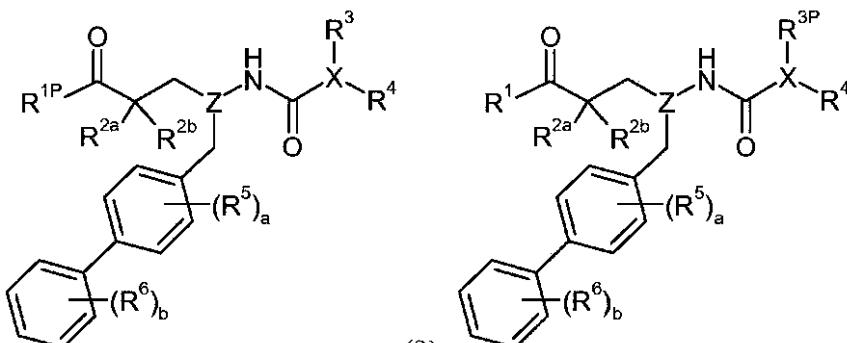
【化179】



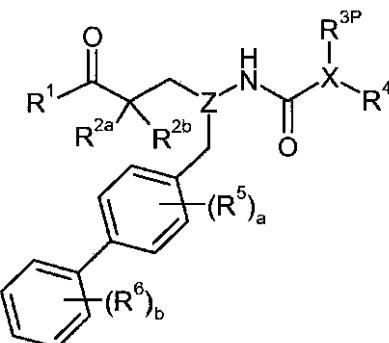
(式中、P¹は、Hであるか、またはt-ブトキカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である)を有する、請求項1から21のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な中間体またはその塩。

【請求項24】

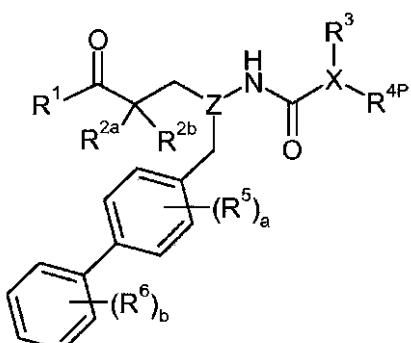
【化 1 8 0】



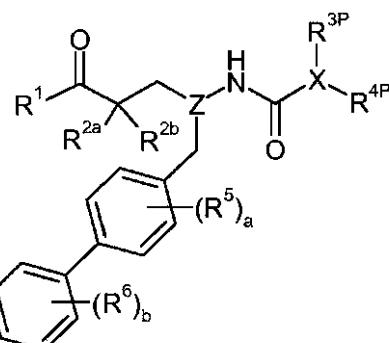
(9),



(10),



(11), および

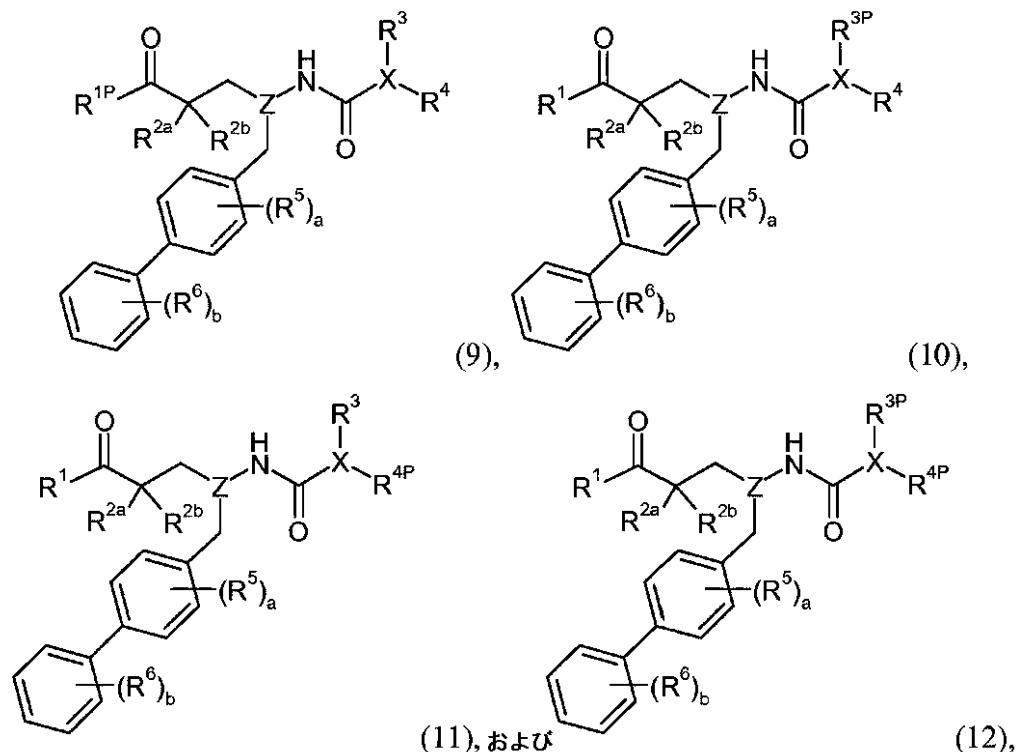


(12),

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、 $-C_0 \sim 5$ アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_0 \sim 1$ 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、 $-O-P^4$ ； $-C_1 \sim 2$ 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、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、トリ $C_1 \sim 6$ アルキルシリル、 $-C_1 \sim 6$ 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リル保護基である）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181】



から選択される、請求項 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、 $-\text{O}-\text{P}^3$ 、 $-\text{NHP}^2$ 、および $-\text{NH}(\text{O}-\text{P}^4)$ ）から選択され、 R^{3P} は、 $-\text{C}_{0 \sim 5}\text{アルキレン}-\text{O}-\text{P}^4$ 、 $-\text{C}_{0 \sim 1}\text{アルキレン}-\text{CO}-\text{P}^3$ 、および $-\text{O}-\text{P}^4$ で置換されているフェニルから選択され、 R^{4P} は、 $-\text{O}-\text{P}^4$ ； $-\text{C}_{1 \sim 2}\text{アルキレン}-\text{COO}-\text{P}^3$ ；および $-\text{COO}-\text{P}^3$ 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、 $-\text{C}_{1 \sim 6}\text{アルキル}$ 、トリ $\text{C}_{1 \sim 6}\text{アルキルシリル}$ 、 $-\text{C}_{1 \sim 6}\text{アルカノイル}$ 、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リル保護基である）。

【請求項 2 6】

請求項 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。

【請求項 2 7】

アデノシン受容体アンタゴニスト、 $-\text{アドレナリン受容体アンタゴニスト}$ 、 $_{1 \sim 1}$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 $_{2 \sim 2}$ -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性-アドレナリン受容体アンタゴニスト/ $_{1 \sim 1}$ -受容体アンタゴニスト、最終糖化生成物ブレーカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼ N 阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素 / ネブリライン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素 2 アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン - I II ワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性薬剤、抗血栓剤、AT₁受容体アンタゴニストおよび二重作用性 AT₁受容体アンタゴニスト / ネブリライン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、プラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断剤、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、ネブリライシン阻害剤、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、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】

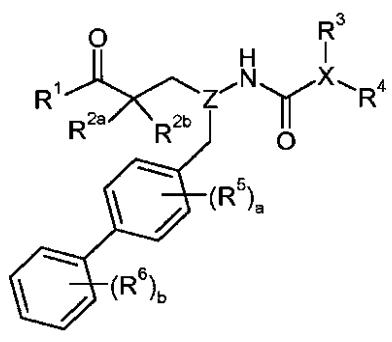
本発明のさらに別の態様は、医薬の製造のための、特に高血圧、心不全、または腎疾患を処置するのに有用な医薬の製造のための、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。本発明の別の態様は、哺乳動物におけるNEP酵素を阻害するための本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに別の態様は、リサーチツールとしての本発明の化合物の使用に関する。本発明の他の態様および実施形態は、本明細書中に開示されている。

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】



(式中、

R¹は、-OR⁷および-NR⁸R⁹から選択され、

R²^a は、 - OH、 - OP(O)(OH)₂、および - OC(O)CH(R³⁷)NH₂から選択され、かつ R²^b は - CH₃ であるか、または R²^a および R²^b は両方とも - CH₃ であるか、または R²^a および R²^b は一緒になって、 - CH₂-CH₂- を形成するか、または R²^a は R⁷ と一緒にになって、 - OCR¹⁸R¹⁹- を形成するか、または R⁸ と一緒にになって、 - OC(O)- を形成し、

Z は、 - CH- および - N- から選択され、

X は、 - C₁~₉ ヘテロアリールであり、

R³ は、存在しないか、または H；ハロ； - C₀~₅ アルキレン - OH； - NH₂； - C₁~₆ アルキル； - CF₃； - C₃~₇ シクロアルキル； - C₀~₂ 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； - NHC(O)R²⁴； =O； - NO₂； - C(CH₃)=N(OH)；ハロ、 - OH、 - CF₃、 - OCH₃、 - NHC(O)CH₃、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；ナフタレン；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 - CH₂- モルホリニルから選択され、R³ は、存在する場合、炭素原子と結合し、

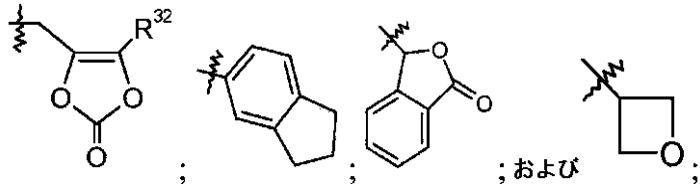
R⁴ は存在しないか、または H； - OH； - C₁~₆ アルキル； - C₁~₂ アルキレン - COOR³⁵； - CH₂OOC(O)CH(R³⁶)NH₂； - OCH₂OOC(O)CH(R³⁶)NH₂； - OCH₂OOC(O)CH₃； - CH₂OP(O)(OH)₂； - CH₂CH(OH)CH₂OH； - CH[CH(CH₃)₂] - NHC(O)O-C₁~₆ アルキル；ピリジニル；ならびにハロ、 - COOR³⁵、 - OCH₃、 - OCF₃、および - SCF₃ から選択される 1 つもしくは複数の基で場合によって置換されているフェニルもしくはベンジルから選択され、R⁴ は、存在する場合、炭素または窒素原子と結合し、あるいは R³ および R⁴ は一緒になって、 - フェニレン - O-(CH₂)₁~₃ - または - フェニレン - O-CH₂-CHOH-CH₂- を形成し、

a は 0 または 1 であり、R⁵ は、ハロ、 - CH₃、 - CF₃、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 R⁶ は、独立して、ハロ、 - OH、 - CH₃、 - OCH₃、および - CF₃ から選択され、

R⁷ は、H； - C₁~₈ 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； - [C(H₂)₂O]₁~₃CH₃； - C₁~₆ アルキレン - OC(O)R¹⁰； - C₁~₆ アルキレン - NNR¹²R¹³； - C₁~₆ アルキレン - C(O)R³¹； - 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 173】



から選択され、

R¹⁰ は、 - C₁~₆ アルキル、 - O-CH₂-CH₂ 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、 - NNR¹²R¹³、 - 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、R¹² および R¹³ 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 R¹² および R¹³ は、 - (CH₂)₃~₆ - 、 - C(O)-(CH₂)₃ - 、もしくは

- (CH₂)₂O(CH₂)₂-として一緒になり、R³⁻¹は、-O-C₁₋₆アルキル、-O-ベンジル、および-NR¹⁻²R¹⁻³から選択され、R³⁻²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)R¹⁻⁴、-CH₂COOH、-O-ベンジル、ピリジル、および-OC(S)NR¹⁻⁵R¹⁻⁶から選択され、R¹⁻⁴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-NR¹⁻⁵R¹⁻⁶から選択され、R¹⁻⁵およびR¹⁻⁶は、独立して、Hおよび-C₁₋₄アルキルから選択され、

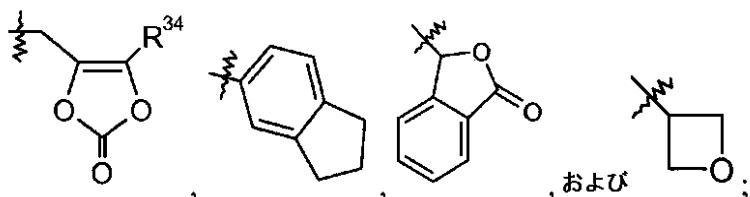
R⁹は、H、-C₁₋₆アルキル、および-C(O)R¹⁻⁷から選択され、R¹⁻⁷は、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₆₋₁₀アリール、および-C₁₋₉ヘテロアリールから選択され、

R¹⁻⁸およびR¹⁻⁹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R¹⁻⁸およびR¹⁻⁹は一緒になって、=Oを形成し、

R²⁻⁰は、Hおよび-C₁₋₆アルキルから選択され、

R²⁻¹およびR³⁻⁵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)R²⁻⁵、-C₁₋₆アルキレン-NR²⁻⁷R²⁻⁸、-C₁₋₆アルキレン-C(O)R³⁻³、-C₀₋₆アルキレンモルホニル、-C₁₋₆アルキレン-SO₂-C₁₋₆アルキル

【化174】



から選択され、

R²⁻⁵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、-NR²⁻⁷R²⁻⁸、-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、R²⁻⁷およびR²⁻⁸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R²⁻⁷およびR²⁻⁸は、-(CH₂)₃₋₆-、-C(O)-(CH₂)₃-、もしくは-(CH₂)₂O(CH₂)₂-として一緒になり、R³⁻³は、-O-C₁₋₆アルキル、-O-ベンジル、および-NR²⁻⁷R²⁻⁸から選択され、R³⁻⁴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、

R²⁻²およびR²⁻³は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-CH₂COOH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₂SO₂NH₂、-(CH₂)₂N(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R²⁻²およびR²⁻³は一緒になって、ハロ、-OH、-COOH、もしくは-COONH₂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、

R²⁻⁴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、

R³~R⁶ は、 H、 - C H (C H₃)₂、 フェニル、 およびベンジルから選択され、
R³~R⁷ は、 H、 - C H (C H₃)₂、 フェニル、 およびベンジルから選択され、
R¹、 R³、 および R⁴ 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 - C₁~₆ 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、 ピリジルイミダゾール、 およびピリジルトリアゾールから選択される、 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、 およびピリジルトリアゾールから選択される、 項目 2 に記載の化合物。

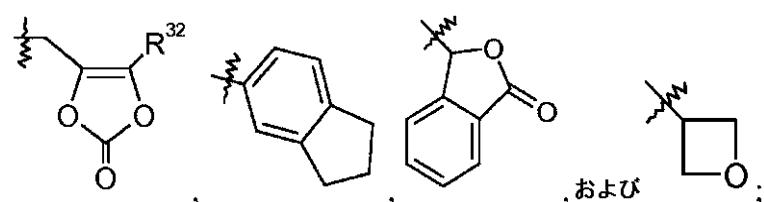
(項目 4)

R¹ が、 - O R⁷ および - N R⁸ R⁹ から選択され、 R⁷ が H であり、 R⁸ が H または - OH であり、 R⁹ 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)

R¹ が - O R⁷ であり、 R⁷ が、 - C₁~₈ 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、 - [(C H₂)₂ O]₁~₃ C H₃、 - C₁~₆ アルキレン - O C (O) R¹~⁰、 - C₁~₆ アルキレン - N R¹~² R¹~³、 - C₁~₆ アルキレン - C (O) R³~¹、 - C₀~₆ アルキレンモルホリニル、 - C₁~₆ アルキレン - S O₂ - C₁~₆ アルキル

【化 175】



から選択されるか、 または

R¹ が - N R⁸ R⁹ であり、 R⁸ が、 - O C (O) R¹~⁴、 - C H₂ C O O H、 - O - ベンジル、 ピリジル、 および - O C (S) N R¹~⁵ R¹~⁶ から選択され、 R⁹ が H であるか、 または

R¹ が - N R⁸ R⁹ であり、 R⁸ が、 - O C (O) R¹~⁴、 - C H₂ C O O H、 - O - ベンジル、 ピリジル、 および - O C (S) N R¹~⁵ R¹~⁶ から選択され、 R⁹ が - C₁~₆ アルキルもしくは - C (O) R¹~⁷ であり、

R¹ が - N R⁸ R⁹ であり、 R⁸ が、 H および - OH から選択され、 R⁹ が、 - C₁~₆ アルキルまたは - C (O) R¹~⁷ であり、

R¹ が - O R⁷ であり、 R²~^a が R⁷ と一緒にになって、 - O C R¹~⁸ R¹~⁹ - を形成するか、 または

R¹ が - N R⁸ R⁹ であり、 R²~^a が R⁸ と一緒にになって、 - O C (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)

R¹ が - O R⁷ であり、R⁷ が、H または - C₁ ~ 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)

R²^a が - OH であり、R²^b が - CH₃ 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)

R²^a および R²^b が両方とも - CH₃ 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)

R²^a および R²^b が一緒になって、- CH₂ - CH₂ - 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。

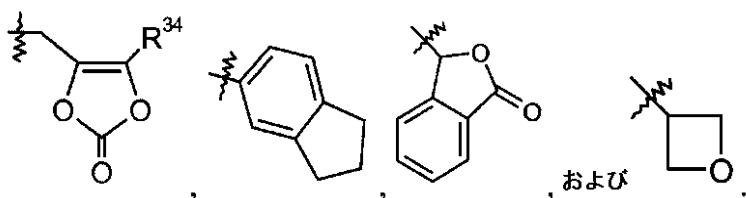
(項目 12)

R³ が存在しないか、または H ; ハロ ; - C₀ ~ ₅ アルキレン - OH ; - NH₂ ; - C₁ ~ ₆ アルキル ; - CF₃ ; - C₃ ~ ₇ シクロアルキル ; - C₀ ~ ₂ 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 ; - NHC(O)R²⁴ ; =O ; - NO₂ ; - C(CH₃)=N(OH) ; ハロ、- OH、- CF₃、- OCH₃、- NHC(O)CH₃、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；ナフタレン；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 - CH₂ - モルホリニルから選択され、R²¹ 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)

R³ が - C₀ ~ ₁ アルキレン - COOR²¹ であり、R²¹ 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)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 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)

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)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、R²⁰ が、- C₁ ~ ₆ アルキルであり、R²¹ が H または - C₁ ~ ₆ アルキルであり、R²² および R²³ 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 R²² および R²³ 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 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

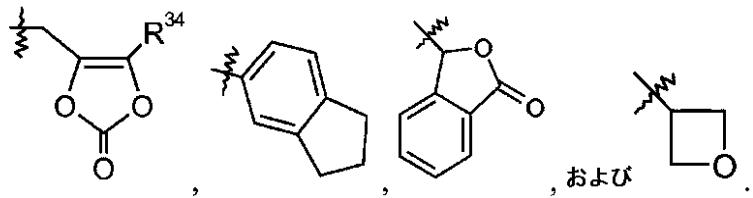
(項目 15)

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 - COOR³⁵ ; - CH₂OOC(O)CH(R³⁶)NH₂ ; - CH₂CH(OH)CH₂OH ; ピリジニル；およびハロ、- COOR³⁵、- 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、R³⁵ が H である、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 16)

R⁴ が、- OCH₂OOC(O)CH₃ ; - CH₂OP(O)(OH)₂ ; - C₁ ~ 2 アルキレン - COOR³⁵ ; および少なくとも 1 つの - COOR³⁵ 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、R³⁵ 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)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 177】



から選択される、項目 1 から 1 4 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 1 4 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 1 7 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 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 20)

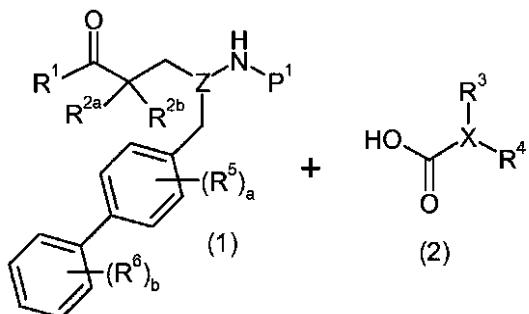
R¹ が - OR⁷ であり、R⁷ が H または - C₁ ~ 8 アルキルであり、X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択され、R³ が存在しないか、または H、ハロ、- C₀ ~ 5 アルキレン - OH、- C₀ ~ 1 アルキレン - O - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)R²⁰、- C₀ ~ 1 アルキレン - COOR²¹、- C(O)NR²²R²³、=O、およびピラジニルから選択され、R²⁰ が - C₁ ~ 6 アルキルであり、R²¹ が、H または - C₁ ~ 6 アルキルであり、R²² および R²³ 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 R²² および R²³ 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)

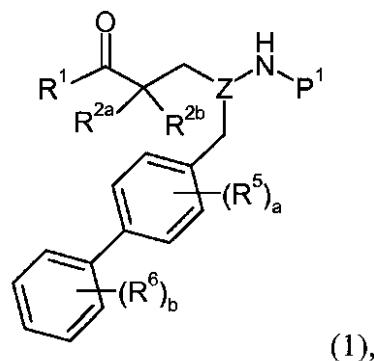
R¹ が - O R⁷ であり、R^{2a} が - OH であり、かつ R^{2b} が - CH₃ であるか、または R^{2a} および R^{2b} が両方とも - CH₃ であるか、または R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、- CH₂ - CH₂ - を形成し、X がピラゾール、トリアゾール、イソオキサゾール、およびピリミジンから選択され、R³ が、H、- C_{0~5} アルキレン - OH、および - C_{0~1} アルキレン - COOR²¹ から選択され、R²¹ が H または - C_{1~6} アルキルであり、R⁴ が H および - OH から選択され、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 がハロであるか、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 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 178】

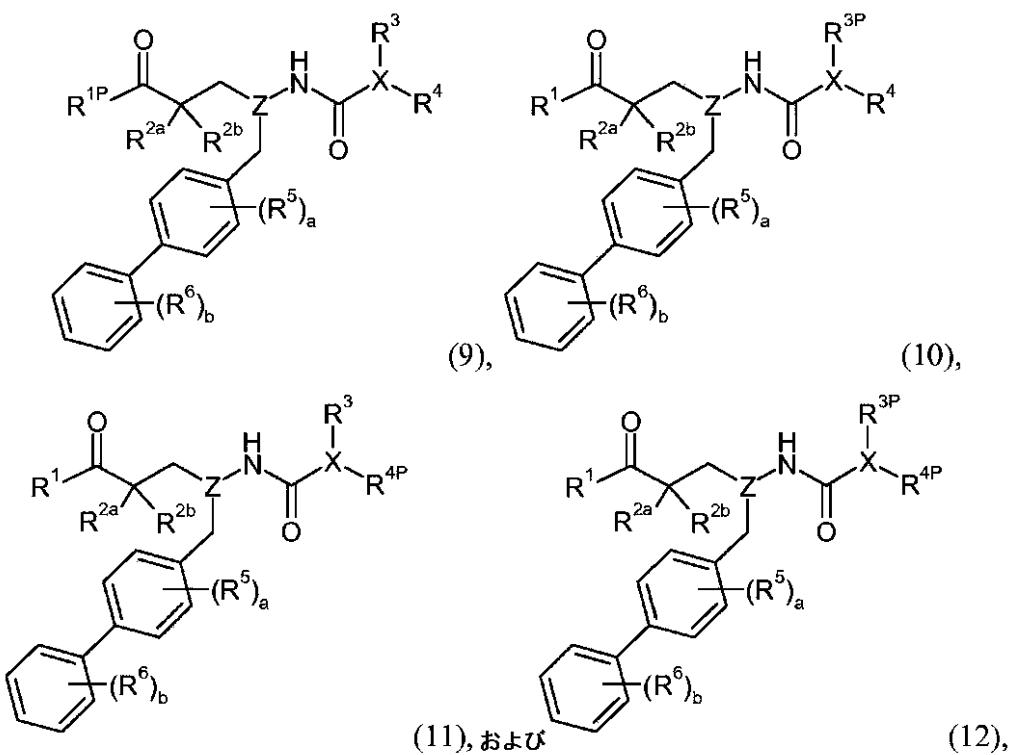
(式中、P¹ は H であるか、または t - プトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および t - ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である)を含み、P¹ がアミノ保護基である場合、前記式 1 の化合物を脱保護するステップをさらに含む、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

(項目 2 3)式 1 :【化 179】

(式中、P¹ は、H であるか、または t - プトキシカルボニル、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 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。

(項目 2 4)

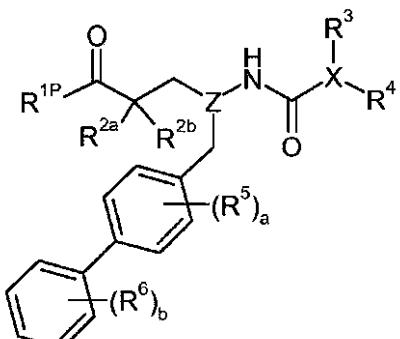
【化180】



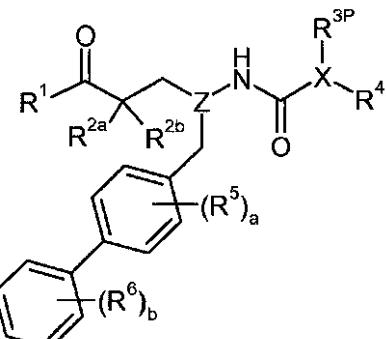
から選択される化合物またはその塩（式中、 R^1P は、 $-\text{O}-\text{P}^3$ 、 $-\text{NHP}^2$ 、および $-\text{NH}(\text{O}-\text{P}^4)$ から選択され、 R^3P は、 $-\text{C}_{0~5}\text{アルキレン}-\text{O}-\text{P}^4$ 、 $-\text{C}_{0~1}\text{アルキレン}-\text{COO}-\text{P}^3$ 、および $-\text{O}-\text{P}^4$ で置換されているフェニルから選択され、 R^4P は、 $-\text{O}-\text{P}^4$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

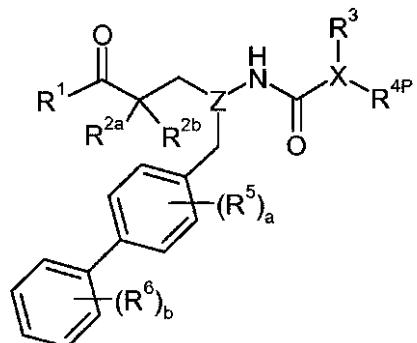
【化181】



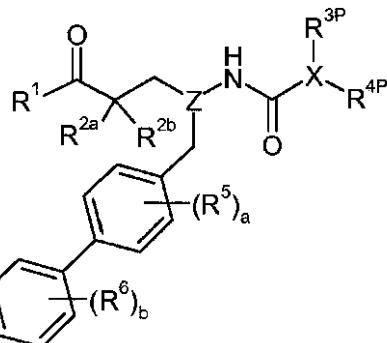
(9),



(10),



(11), および



(12),

から選択される、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（式中、 R^1P は、 $-O-P^3$ 、 $-NHP^2$ 、および $-NH(O-P^4)$ ）から選択され、 R^3P は、 $-C_{0-5}阿尔基伦-O-P^4$ 、 $-C_{0-1}阿尔基伦-COO-P^3$ 、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、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}阿尔基伦-COO-P^3$ ；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、 $-C_{1-6}アル基$ 、トリ $C_{1-6}アル基シリル$ 、 $-C_{1-6}アルカノイル$ 、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26)

項目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。

(項目27)

アデノシン受容体アンタゴニスト、 $-$ アドレナリン受容体アンタゴニスト、 $_{1-}阿尔基$ ドレナリン受容体アンタゴニスト、 $_{2-}阿尔基$ ドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 $-$ アドレナリン受容体アンタゴニスト/ $_{1-}受容体$ アンタゴニスト、最終糖化生成物ブレーカー、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、アミノベプチダーゼN阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネブリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素2アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-I I ワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗線虫障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性薬剤、抗血栓剤、AT₁受容体アンタゴニストおよび二重作用性AT₁受容体アンタゴニスト/ネブリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、プラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャ

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、ネブリライシン阻害剤、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。