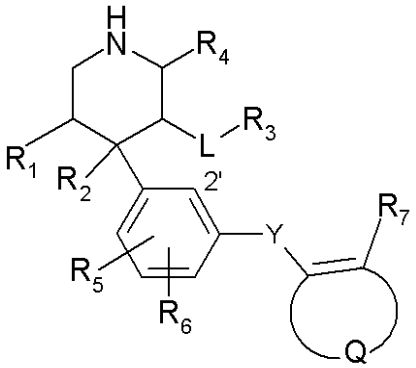
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成20年1月17日(2008.1.17)

【公表番号】特表2007-512282(P2007-512282A)
【公表日】平成19年5月17日(2007.5.17)
【年通号数】公開・登録公報2007-018
【出願番号】特願2006-540386(P2006-540386)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 211/42　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/451　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4525　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 409/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4535　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4545　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/454　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/506　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 27/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/22　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 211/42　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/451
Ｃ０７Ｄ 405/04
Ａ６１Ｋ 31/4525
Ｃ０７Ｄ 409/10
Ａ６１Ｋ 31/4535
Ｃ０７Ｄ 401/10
Ａ６１Ｋ 31/4545
Ａ６１Ｋ 31/454
Ａ６１Ｋ 31/506
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ａ６１Ｋ 45/00
Ａ６１Ｐ 43/00　１２１
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 3/06

Ａ６１Ｐ　3/04
Ａ６１Ｐ　9/12
Ａ６１Ｐ　9/10
Ａ６１Ｐ　9/00
Ａ６１Ｐ　9/04
Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　1/16
Ａ６１Ｐ　9/14
Ａ６１Ｐ　27/06
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/22

【手続補正書】
【提出日】平成19年11月22日(2007.11.22)
【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】



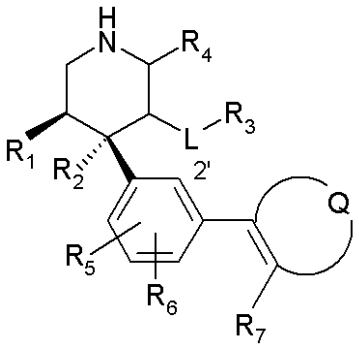
(I)

〔式中、
R_1は－CH_2－X、－O－Xまたは－$S(O)_{0-2}$－Xであるか；または
R_1は－NR_8－X、－NR_8C(O)－Xまたは－$NR_8$$S(O)_2$－Xであり、ここで
R_8は水素または低級アルキルであり；そして
Xは－$(CH_2)_m$－$(CR_9R_{10})_p$－$(CH_2)_n$－Z－$(CH_2)_q$－Wであり、ここで
m、nおよびqは、独立して０または１から５の整数であり；
pは０または１であり；
R_9およびR_{10}は、独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_9およびR_{10}は一体となってアルキレンであり、それは、それらが結合している炭素原子と一体となって３－から６－員環を形成し；
Zは結合であるか；または
ZはO、$S(O)_{0-2}$、または－NR_{11}－であり、ここで、
R_{11}は水素または低級アルキルである。ただし、m、nおよびpが全て０であるとき、R_1は－CH_2－Xであり；
Wはアリールまたはヘテロシクリルであり；

R_2は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたは低級アルコキシであり；
Lは結合であるか；または
Lは－$(CH_2)_s$－O－$(CH_2)_v$－であり、ここで、
sおよびvは、独立して0または1から3の整数であるか；または
Lは－C(O)－、－C(O)O－、－OC(O)－、－OC(O)NR_{12}－、－NR_{12}－、－NR_{13}C(O)－、－NR_{13}C(O)O－または－NR_{13}C(O)NR_{12}－であり、ここで、
R_{12}およびR_{13}は、独立して水素または低級アルキルであり；
R_3は水素、ヒドロキシ、ハロゲンまたはシアノである。ただし、Lは結合であるか；または
R_3は所望により置換されていてよい低級アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または
R_3およびR_{12}は一体となってアルキレンであり、それは、それらが結合している窒素原子と一体となって5－から6－員環を形成し；
R_4は水素、所望により置換されていてよい低級アルキルまたはアリールであり；
R_5およびR_6は、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_5およびR_6は、それらが結合している炭素原子と一体となって5－から6－員芳香族性またはヘテロ芳香環を形成する。ただし、R_5およびR_6は、互いに隣接した炭素原子に結合するか；または
R_5およびR_6は一体となってアルキレンであり、それは、それらが結合している炭素原子と一体となって縮合5－から7－員環を形成する。ただし、R_5およびR_6は、互いに隣接した炭素原子に結合しているか；または
C－R_5およびC－R_6は窒素で置換されていてよく；
R_7は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、アルカノイル、アルキルオキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリール、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロシクリル(インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピペリジル、モルホリニルおよびテトラゾリルを含む)であるか；または
R_7およびR_6は一体となってO、$S(O)_{0-2}$、－NR_{14}－、－$(CH_2)_{1-2}$－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－$S(O)_{0-2}$－CH_2－、－CH_2－$S(O)_{0-2}$－、－NR_{14}－CH_2－、－CH_2－NR_{14}－、－$S(O)_{0-2}$－NR_{14}－または－NR_{14}－$S(O)_{0-2}$－であり、ここで、
R_{14}は水素または低級アルキルである。ただし、R_6は2'位に位置するか；またはC－R_7は窒素で置換されていてよく；
Yは－$(CH_2)_r$－、－O－$(CH_2)_r$－、－$(CH_2)_r$－O－、－S_{0-2}－$(CH_2)_r$－または－$(CH_2)_r$－S_{0-2}－であり、ここで、
rは0または1から3の整数であり；
Qは、それが結合している原子と一体となって5－から6－員単環式芳香族性またはヘテロ芳香環を形成するか；または
Qは、それが結合している原子と一体となって7－から12－員二環式芳香族性またはヘテロ環式環を形成する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項2】
R_1が－CH_2－X、－O－Xまたは－$S(O)_{0-2}$－Xであるか；または
R_1が－NR_8－X、－NR_8C(O)－Xまたは－$NR_8$$S(O)_2$－Xであり、ここで、

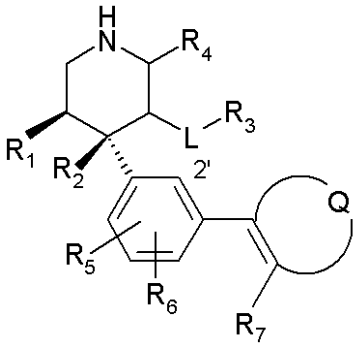
R_8が水素または低級アルキルであり；そして
Xが－$(CH_2)_m$－$(CR_9R_{10})_p$－$(CH_2)_n$－Z－$(CH_2)_q$－Wであり、ここで、
mおよびnが、独立して0または1から5の整数であり；
pが0または1であり；
qが0であり；
R_9およびR_{10}が、独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_9およびR_{10}が一体となってアルキレンであり、それは、それらが結合している炭素原子と一体となって3－から6－員環を形成し；
Zが結合であるか；または
ZがO、$S(O)_{0-2}$、または－NR_{11}－であり、ここで、
R_{11}が水素または低級アルキルである。ただし、m、nおよびpが全て0であるときR_1は－CH_2－Xであり；
Wがアリールまたはヘテロシクリルであり；
R_2が水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたは低級アルコキシであり；
Lが結合であるか；または
Lが－$(CH_2)_s$－O－$(CH_2)_v$－であり、ここで、
sおよびvが0であるか；または
Lが－C(O)－、－C(O)O－、－OC(O)－、－OC(O)NR_{12}－、－NR_{12}－、－NR_{13}C(O)－、－NR_{13}C(O)O－または－NR_{13}C(O)NR_{12}－であり、ここで、
R_{12}およびR_{13}が、独立して水素または低級アルキルであり；
R_3が水素、ハロゲンまたはシアノである。ただし、Lは結合であるか；または
R_3が所望により置換されていてよい低級アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または
R_3およびR_{12}が一体となってアルキレンであり、それは、それらが結合している窒素原子と一体となって5－から6－員環を形成し；
R_4が水素、所望により置換されていてよい低級アルキルまたはアリールであり；
R_5およびR_6は、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_5およびR_6は、それらが結合している炭素原子と一体となって5－から6－員芳香族性またはヘテロ芳香環を形成する。ただし、R_5およびR_6は、互いに隣接した炭素原子に結合するか；または
R_5およびR_6は一体となってアルキレンであり、それは、それらが結合している炭素原子と一体となって縮合5－から7－員環を形成する。ただし、R_5およびR_6は、互いに隣接した炭素原子に結合するか；または
R_7が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい、低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_7およびR_6が一体となってO、$S(O)_{0-2}$、－NR_{14}－、－$(CH_2)_{1-2}$－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－$S(O)_{0-2}$－CH_2－、－CH_2－$S(O)_{0-2}$－、－NR_{14}－CH_2－、－CH_2－NR_{14}－、－$S(O)_{0-2}$－NR_{14}－または－NR_{14}－$S(O)_{0-2}$－であり、ここで、
R_{14}が水素または低級アルキルである。ただし、R_6は2'位に位置し；
Yが－$(CH_2)_r$－であり、ここで、
rが0であり；
Qが、それが結合している炭素原子と一体となって5－から6－員単環式芳香族性またはヘテロ芳香環を形成するか；または
Qが、それが結合している炭素原子と一体となって9－から10－員二環式芳香族性また

はヘテロ環式環を形成する；
請求項１記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
式
【化２】



(IA)

〔式中、
R_1、R_2、L、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7およびQは、請求項２で定義の意味を有する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項２記載の化合物。
【請求項４】
式
【化３】

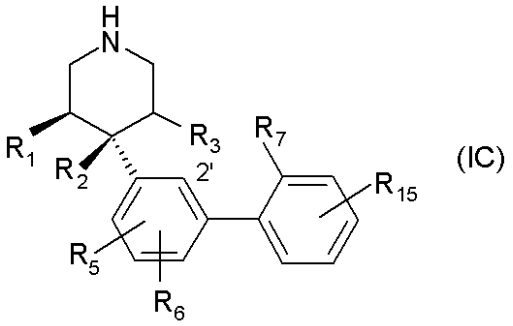


(IB)

〔式中、
R_1、R_2、L、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7およびQは、請求項２で定義の意味を有する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項２記載の化合物。
【請求項５】
R_1が－CH_2－X、－O－Xまたは－S－Xであるか；または
R_1が－NR_8－X、－NR_8C(O)－Xまたは－NR_8S$(O)_2$－Xであり、ここで、
R_8が水素または低級アルキルであり；そして
Xが－$(CH_2)_m$－$(CR_9R_{10})_p$－$(CH_2)_n$－Z－Wであり、ここで、
mおよびnが、独立して０または１もしくは２の整数であり；
pが０または１であり；
R_9およびR_{10}が、独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_9およびR_{10}が一体となってアルキレンであり、それは、それらが結合している炭素原子と一体となって３－から６－員環を形成し；
Zが結合であるか；または
ZがO、S$(O)_{0-2}$、または－NR_{11}－であり、ここで、
R_{11}が水素または低級アルキルである。ただし、m、nおよびpが全て０であるとき、R_1は－CH_2－Xであり；
Wがアリールまたはヘテロシクリルであり；

R_2が水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり；
Lが結合であり；
R_3が水素またはハロゲンであり；
R_4が水素、所望により置換されていてよい低級アルキルまたはアリールであり；
R_5およびR_6が、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであり；
R_7が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_7およびR_6が一体となってO、$S(O)_{0-2}$、$-NR_{14}-$、$-(CH_2)_{1-2}-$、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-S(O)_{0-2}-CH_2-$、$-CH_2-S(O)_{0-2}-$、$-NR_{14}-CH_2-$、$-CH_2-NR_{14}-$、$-S(O)_{0-2}-NR_{14}-$または$-NR_{14}-S(O)_{0-2}-$であり、ここで、
R_{14}が水素または低級アルキルである。ただし、R_6は2'位に位置し；
Qが、それが結合している原子と一体となって5－から6－員単環式芳香族性またはヘテロ芳香環を形成するか；または
Qが、それが結合している原子と一体となって9－から10－員二環式芳香族性またはヘテロ環式環を形成する；
請求項4の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項6】
R_1が$-CH_2-X$、$-O-X$または$-S-X$であるか；または
R_1が$-NR_8-X$、$-NR_8C(O)-X$または$-NR_8S(O)_2-X$であり、ここで、
R_8が水素または低級アルキルであり；そして
Xが$-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-W$であり、ここで、
mおよびnが、独立して0または1もしくは2の整数であり；
pが0または1であり；
R_9およびR_{10}が、独立して水素または低級アルキルであるか；または
Zが結合であるか；または
ZがO、$S(O)_{0-2}$、または$-NR_{11}-$であり、ここで、
R_{11}が水素または低級アルキルである。ただし、m、nおよびpが全て0であるとき、R_1は$-CH_2-X$であり；
Wがアリールまたはヘテロシクリルであり；
R_2が水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり；
Lが結合であり；
R_3が水素またはハロゲンであり；
R_4が水素であり；
R_5およびR_6が、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであり；
R_7が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_7およびR_6が一体となってO、$S(O)_{0-2}$、$-NR_{14}-$、$-(CH_2)_{1-2}-$、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-S(O)_{0-2}-CH_2-$、$-CH_2-S(O)_{0-2}-$、$-NR_{14}-CH_2-$、$-CH_2-NR_{14}-$、$-S(O)_{0-2}-NR_{14}-$または$-NR_{14}-S(O)_{0-2}-$であり、ここで、
R_{14}が水素または低級アルキルである。ただし、R_6は2'位に位置し；
Qが、それが結合している原子と一体となって5－から6－員単環式芳香族性またはヘテロ芳香環を形成するか；または
Qが、それが結合している原子と一体となって9－から10－員二環式芳香族性またはヘテロ環式環を形成する；
請求項5の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項7】

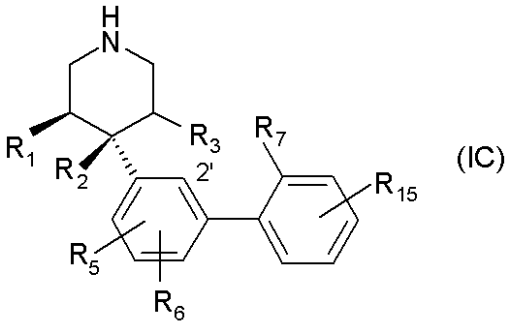
R_1が－NR_8－X、－NR_8C(O)－Xまたは－NR_8S$(O)_2$－Xであり、ここで、
R_8が水素または低級アルキルである；
請求項６の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
Qが、それが結合している炭素原子と一体となってピリジルまたはピリミジニル環を形成する；
請求項６の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Qが、それが結合している炭素原子と一体となってチエニル、フリル、ピロリルまたはインドリル環を形成する；
請求項６の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
式
【化４】



(IC)

〔式中、
R_1は－CH_2－X、－O－Xまたは－S－Xであるか；または
R_1は－NR_8－X、－NR_8C(O)－Xまたは－NR_8S$(O)_2$－Xであり、ここで、
R_8は水素または低級アルキルであり；そして
Xは－$(CH_2)_m$－$(CR_9R_{10})_p$－$(CH_2)_n$－Z－Wであり、ここで、
m、nおよびpは、独立して０または１であり；
R_9は水素であり；
R_{10}は水素または低級アルキルであり；
Zは結合であるか；または
ZはO、S$(O)_{0-2}$、または－NR_{11}－であり、ここで、
R_{11}は水素または低級アルキルである。ただし、m、nおよびpが全て０であるとき、R_1は－CH_2－Xであり；
Wはアリールまたはヘテロシクリルであり；
R_2は水素であり；
R_3は水素またはハロゲンであり；
R_5およびR_6は、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキル；
R_7は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_7およびR_6が一体となってO、S$(O)_{0-2}$、－NR_{14}－、－$(CH_2)_{1-2}$－、
－O－CH_2－、－CH_2－O－、－S$(O)_{0-2}$－CH_2－、
－CH_2－S$(O)_{0-2}$－、－NR_{14}－CH_2－、－CH_2－NR_{14}－、－S$(O)_{0-2}$－NR_{14}－または－NR_{14}－S$(O)_{0-2}$－であり、ここで、
R_{14}は水素または低級アルキルである。ただし、R_6は２'位に位置し；
R_{15}は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルである。〕

の化合物である、請求項５記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
R_1が－Ｏ－Ｘまたは－Ｓ－Ｘであり；そして
Ｘが$-(CH_2)_m-(CR_9R_{10})_p-(CH_2)_n-Z-W$であり、ここで、
ｍが１であり；
ｎおよびｐが０であり；
Ｚが結合であり；
Ｗがアリールまたはヘテロシクリルであり；
R_3が水素またはハロゲンであり；
R_5が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであり；
R_6が水素であり；
R_7が水素であり；
R_{15}が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルである；
請求項１０記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
R_3が水素である；
請求項１１記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
Ｗが単環式アリールである；
請求項１２記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
ｐが１であり；
R_9およびR_{10}は一体となってアルキレンであり、それは、それらが結合している炭素原子と一体となって３－から６－員環を形成する；
請求項５記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
式
【化５】



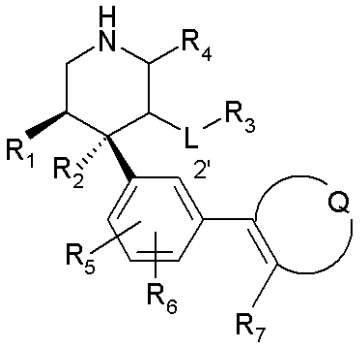
(IC)

〔式中、
R_1は－CH_2－Ｘ、－Ｏ－Ｘまたは－Ｓ－Ｘであるか；または
R_1は－NR_8－Ｘ、－$NR_8C(O)$－Ｘまたは－$NR_8S(O)_2$－Ｘであり、ここで、
R_8は水素または低級アルキルであり；そして
Ｘは$-(CH_2)_m-CR_9R_{10}-(CH_2)_n-Z-W$であり、ここで、
ｍおよびｎは１であり；
Ｚは結合であるか；または
ＺはO、$S(O)_{0-2}$、または－NR_{11}－であり、ここで、
R_{11}は水素または低級アルキルである。ただし、ｍ、ｎおよびｐが全て０であるとき、R_1は－CH_2－Ｘであり；
Ｗはアリールまたはヘテロシクリルであり；

R_2は水素であり；
R_3は水素またはハロゲンであり；
R_5およびR_6は、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであり；
R_7は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであるか；または
R_7およびR_6が一体となってO、$S(O)_{0-2}$、$-NR_{14}-$、$-(CH_2)_{1-2}-$、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-S(O)_{0-2}-CH_2-$、$-CH_2-S(O)_{0-2}-$、$-NR_{14}-CH_2-$、$-CH_2-NR_{14}-$、$-S(O)_{0-2}-NR_{14}-$または$-NR_{14}-S(O)_{0-2}-$であり、ここで、
R_{14}は水素または低級アルキルである。ただし、R_6は2'位に位置し；
R_{15}は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルである。〕
の化合物である、請求項１４記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
R_1が$-O-X$または$-S-X$であり；そして
Xが$-CH_2-CR_9R_{10}-CH_2-Z-W$であり、ここで、
Zが結合であり；
Wがアリールであり；
R_3が水素であり；
R_5が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルであり；
R_6が水素であり；
R_7が水素であり；
R_{15}が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、所望により置換されていてよい低級アルキル、低級アルコキシまたはシクロアルキルである；
請求項１５記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
治療的有効量の請求項１記載の化合物を１個またはそれ以上の薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物。
【請求項１８】
治療的有効量の請求項１記載の化合物を、治療的有効量の抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤と組み合わせて含む、医薬組成物。
【請求項１９】
高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠状動脈症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠状動脈症候群、拡張期機能不全、慢性腎臓病、肝線維症、腎症、脈管障害およびニューロパシーのような糖尿病に起因する合併症、冠血管の疾患、血管形成術後再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常な血管増殖、高アルドステロン症、認知障害、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知の障害の処置のための、請求項１７または１８記載の医薬組成物。
【請求項２０】
医薬として使用するための、請求項１７または１８記載の医薬組成物。
【請求項２１】
レニン活性と関連する状態の処置用医薬の製造のための、請求項１７または１８記載の医薬組成物の使用。
【請求項２２】
レニン活性と関連する状態の処置用医薬組成物の製造のための、請求項１記載の化合物の使用。
【請求項２３】
レニン活性と関連する状態が高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠状動脈症候群

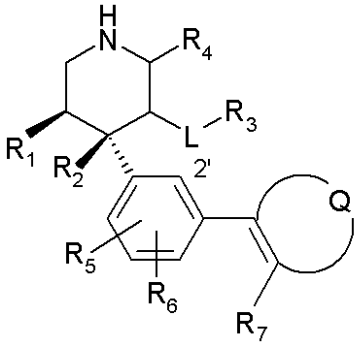
、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠状動脈症候群、拡張期機能不全、慢性腎臓病、肝線維症、腎症、脈管障害およびニューロパシーのような糖尿病に起因する合併症、冠血管の疾患、血管形成術後再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常な血管増殖、高アルドステロン症、認知障害、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知の障害から選択される、請求項２１または２２記載の使用。
【請求項２４】
医薬として使用するための、請求項１記載の化合物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２８】
“ヘテロシクリル”、“ヘテロシクロ”または“ヘテロ環式環”なる用語は、例えば、４－から７－員単環式、７－から１２－員二環式または１０－から１５－員三環式環系であり、かつ、少なくとも１個のヘテロ原子を少なくとも１個の炭素原子含有環中に有する、所望により置換されていてよい、完全に飽和されたまたは不飽和の、芳香族性または非芳香族性環状基である。ヘテロ環式基のヘテロ原子を含む各環は、１個、２個または３個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含み得て、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子はまた所望により酸化されていてよい。該ヘテロ環式基はヘテロ原子または炭素原子で結合し得る。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３２】
“ヘテロシクリル”、“ヘテロシクロ”または“ヘテロ環式環”なる用語は、置換ヘテロ環式基を含む。置換ヘテロ環式基は、下記から成る群から選択される１個、２個または３個の置換基で置換されたヘテロ環式基を意味する：
(ａ)アルキル；
(ｂ)ヒドロキシ(または保護されたヒドロキシ)；
(ｃ)ハロ；
(ｄ)オキソ、すなわち、＝Ｏ；
(ｅ)所望により置換されていてよいアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；
(ｆ)アルコキシ；
(ｇ)シクロアルキル；
(ｈ)カルボキシ；
(ｉ)ヘテロシクロオキシ；
(ｊ)アルコキシカルボニル、例えば非置換低級アルコキシカルボニル；
(ｋ)メルカプト；
(ｌ)ニトロ；
(ｍ)シアノ；
(ｎ)スルファモイルまたはスルホンアミド；
(ｏ)アリール；
(ｐ)アルカノイルオキシ；
(ｑ)アロイルオキシ；
(ｒ)アリールチオ；
(ｓ)アリールオキシ；
(ｔ)アルキルチオ；

(ｕ)ホルミル；
(ｖ)カルバモイル；そして
(ｗ)アラルキル。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３９】
下記の化合物の群は排他的と見なしてはならず、むしろ、例えば、一般的定義をより具体的な定義に置き換えるために、これらの化合物の群の一部を内部交換でき、または上記の定義と交換でき、または、適当であれば除去できる。
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４２】
さらに好ましいのは、式
【化２】



(IA)

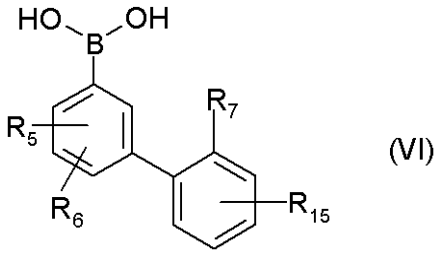
〔式中、R_1、R_2、L、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7およびQは、上記で定義の意味を有する。〕
を有する、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。
【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４３】
さらに好ましいのはまた、式
【化３】



(IB)

〔式中、R_1、R_2、L、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7およびQは、上記で定義の意味

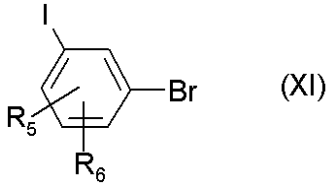
を有する。〕
を有する、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。
【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６２】
式(IIａ)(式中、Ｐｇが低級アルコキシカルボニル、例えば、ｔ－ブトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルのような保護基である)の化合物を、SuzukiまたはStilleカップリング条件下、式(III)の化合物に変換でき、例えば、式(IIａ)の化合物を、式
【化７】



(VI)

(式中、R_5、R_6、R_7およびR_{15}は上記で定義の意味を有する)
のボロン酸と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)のようなパラジウム触媒および炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような塩基の存在下、適当な溶媒、例えば、水、ジメトキシエタン、アセトニトリル、メタノール、エタノールまたはＴＨＦ、またはそれらの溶媒の混合物中、反応させ得る。所望により、Suzuki反応を、リチウムクロライドのような添加剤の存在下で行い得る。式(VI)のボロン酸は、既知であるか、または、それらが新規であるならば、それらは当分野で既知の方法を使用して製造し得る。
【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６５】
あるいは、式(IV)(式中、Ｐｇ、R_5、R_6、R_7およびR_{15}が上記で定義の意味を有する)の化合物は、式(III)の化合物から、Rich et al. in Organic Letters, 2001, 3, 2317-2320に記載の通りの、または国際ＰＣＴ特許出願ＷＯ００／６３１７３に記載の通りの、不斉ジヒドロキシル化とその後の接触還元を含む反応シーケンスから、高エナンチオ選択性で得ることができる。
【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６７】
最後に、Ｐｇ、Ｘ、R_5、R_6、R_7およびR_{15}が上記で定義の意味を有する式(Ｖ)の化合物を、R_5、R_6、R_7、R_{15}が上記で定義の意味を有し、そしてR_1が－Ｏ－Ｘであり、ここで、Ｘが上記で定義の意味を有する式(ＩＣ')の化合物、またはその薬学的に許容される塩に、保護基の除去により、例えば、Ｐｇがｔ－ブトキシカルボニルであるとき、トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)または塩酸(ＨＣｌ)のような酸での処理により、またはＰｇがエトキシカルボニルであるとき、水性水酸化ナトリウムまたはカリウムのような塩基での処理により変換できる。

【手続補正１０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６９】
スキーム２に説明の通り、式(IIｂ)(式中、Ｐｇが上記の通り保護基であり、そしてＲ$_{16}$およびＲ$_{17}$が低級アルキルであるか、またはＲ$_{16}$およびＲ$_{17}$が一体となってアルキレンであり、ホウ素および酸素原子と一体となって５－または６－員環を形成し、好ましくは、Ｒ$_{16}$およびＲ$_{17}$が一体となって１,１,２,２－テトラメチルエチレンである)の化合物を、Suzukiカップリングの条件下、式(VIII)の化合物から変換でき、例えば、式(IIｂ)の化合物を、式
【化６】



(XI)

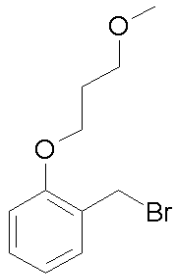
(式中、Ｒ$_5$およびＲ$_6$は上記で定義の意味を有する)の化合物で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)のようなパラジウム触媒および炭酸ナトリウムまたはカリウムのような塩基の存在下、適当な溶媒、例えば、水、ジメトキシエタン、アセトニトリル、メタノール、エタノールまたはＴＨＦ、またはそれらの溶媒の混合物中、処理できる。所望により、Suzuki反応をリチウムクロライドのような添加剤の存在下で行い得る。式(IIｂ)および(XI)の化合物は、既知であるか、または、それらが新規であるならば、それらは当分野で既知の方法を使用して製造し得る。
【手続補正１１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００９９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００９９】
該医薬組成物は、治療的有効量の上記の本発明の化合物を、単独でまたは、例えば、各々当分野で報告されている通りの有効量の、他の治療剤との、組み合わせで含み得る。このような治療剤は：
ａ)抗糖尿病剤、例えばインシュリン、インシュリン誘導体および模倣物；インシュリン分泌促進剤、例えばスルホニルウレア、例えば、グリピジド、グリブリドおよびアマリール；インシュリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド、例えばメグリチニド、例えば、ナテグリニドおよびレパグリニド；ペルオキソーム増殖因子活性化受容体(ＰＰＡＲ)リガンド；タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ(ＰＴＰ－１Ｂ)阻害剤、例えばＰＴＰ－１１２；ＧＳＫ３(グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３)阻害剤、例えばＳＢ－５１７９５５、ＳＢ－４１９０５２、ＳＢ－２１６７６３、ＮＮ－５７－０５４４１およびＮＮ－５７－０５４４５；ＲＸＲリガンド、例えばＧＷ－０７９１およびＡＧＮ－１９４２０４；ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、例えばＴ－１０９５；グリコーゲンホスホリラーゼＡ阻害剤、例えばＢＡＹ　Ｒ３４０１；ビグアナイド、例えばメトホルミン；アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；ＧＬＰ－１(グルカゴン様ペプチド－１)、ＧＬＰ－１類似体、例えばエキセンジン－４およびＧＬＰ－１模倣物；およびＤＰＰＩＶ(ジペプチジルペプチダーゼIV)阻害剤、例えばＬＡＦ２３７；
ｂ)抗高脂血症剤、例えば３－ヒドロキシ－３－メチル－グルタリルコエンザイムＡ(ＨＭＧ－ＣｏＡ)レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン

、デルバスタチン、アトロバスタチン、ロスバスタチンおよびリバスタチン；スクアレンシンターゼ阻害剤；ＦＸＲ(ファルネソイドＸ受容体)およびＬＸＲ(肝臓Ｘ受容体)リガンド；コレスチラミン；フィブラート；ニコチン酸およびアスピリン；
ｃ)抗肥満剤、例えばオルリスタット；そして
ｄ)抗高血圧剤、例えば、ループ利尿剤、例えばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド；アンギオテンシン変換酵素(ＡＣＥ)阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；Ｎａ－Ｋ－ＡＴＰａｓｅ膜ポンプの阻害剤、例えばジゴキシン；中性エンドペプチダーゼ(ＮＥＰ)阻害剤；ＡＣＥ／ＮＥＰ阻害剤、例えばオマパトリラート、サムパトリラートおよびファシドトリル；アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン；β－アドレナリン受容体ブロッカー、例えばアセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール；強心剤、例えばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン；カルシウムチャネルブロッカー、例えばアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミル；アルドステロン受容体アンタゴニスト；およびアルドステロンシンターゼ阻害剤を含む。
【手続補正１２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１７５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１７５】
Ｄ．(３Ｒ,４Ｒ)－４－ビフェニル－３－イル－３－[２－(３－メトキシ－プロポキシ)－４－メチル－ベンジルオキシ]－ピペリジン－１－カルボン酸エチルエステル
標題Ｃ化合物、(３Ｒ,４Ｒ)－４－ビフェニル－３－イル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸エチルエステル(１５０mg、０.４５mmol)および水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、３０mg、０.６８mmol)の１０mLの乾燥ＤＭＦ中の懸濁液を、１０分、６０℃でアルゴン下撹拌する。室温に冷却後、１－ブロモメチル－２－(３－メトキシ－プロポキシ)－４－メチル－ベンゼン(２５２mg、０.９mmol)を添加し、混合物をさらに3時間、６０℃で撹拌する。H_2O添加後、水性層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮する。残渣を分取ＨＰＬＣ(Macherey-Nagel 250/4 nucleosil 100-10 C18カラム、２０：８０　CH_3CN＋０.１％ＴＦＡ、１１分間、次いで１００％CH_3CN＋０.１％ＴＦＡで５.５分、４０mL／分)で精製する。所望の生成物を含む合わせたフラクションに１Ｍ　水性炭酸ナトリウム溶液を添加し、アセトニトリルを減圧下除去する。得られる水性懸濁液を酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得る。ＭＳ　５３５.２[Ｍ＋１８]；Ｒｔ(ＨＰＬＣ、Nucleosil C18、１０：９０－１００：０　CH_3CN／H_2O＋０.１％ＴＦＡ、５分以内、次いで１００％CH_3CN＋０.１％ＴＦＡ)：７.２９分。
【手続補正１３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１７６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１７６】
Ｅ．(３Ｒ,４Ｒ)－４－ビフェニル－３－イル－３－[２－(３－メトキシ－プロポキシ)－４－メチル－ベンジルオキシ]－ピペリジン
標題Ｄ化合物、(３Ｒ,４Ｒ)－４－ビフェニル－３－イル－３－[２－(３－メトキシ－

プロポキシ)－４－メチル－ベンジルオキシ]－ピペリジン－１－カルボン酸エチルエステル(５０mg、０.９５mmol)の２mLの無水エタノール溶液に、水酸化ナトリウムの２mLの１０％水性溶液を添加する。得られる混合物を１７０℃で４５分、マイクロ波中で加熱する。溶媒を減圧下除去し、得られる水性懸濁液を塩化メチレンで２回抽出する。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮する。残渣を分取ＨＰＬＣ(Macherey-Nagel 250/4 nucleosil 100-10 C18カラム、２０：８０　CH_3CN＋０.１％ＴＦＡ、１１分間、次いで１００％CH_3CN＋０.１％ＴＦＡで５.５分、４０mL／分)で精製する。所望の生成物を含む合わせたフラクションに１Ｍ　水性炭酸ナトリウム溶液を添加し、アセトニトリルを減圧下除去する。得られる水性懸濁液を酢酸エチルで２回抽出する。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を無色油状物として得る。該化合物のアセトニトリル溶液を凍結乾燥する。ＭＳ　４４６.１[Ｍ＋Ｈ]。Ｒｔ(ＨＰＬＣ、Nucleosil C18、１０：９０－１００：０　CH_3CN／H_2O＋０.１％ＴＦＡ、５分以内、次いで１００％CH_3CN＋０.１％ＴＦＡ)：５.４８分。

【手続補正１４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１８８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１８８】
Ｂ．２－(３－メトキシ－プロポキシ)－４－メチル－ベンズアルデヒド
　２－ヒドロキシ－４－メチルベンズアルデヒド(３ｇ、２１.６mmol)、炭酸カリウム(１４.９ｇ、１０７.８mmol)および標題Ａ化合物、トルエン－４－スルホン酸３－メトキシ－プロピルエステル(８.０７ｇ、３２.４mmol)のＤＭＦ(５０mL)溶液を、５０℃で３時間撹拌する。溶媒を減圧下濃縮し、H_2Oを添加し、水性層を酢酸エチルで２回抽出する。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、標題化合物を３０％の残存トシレートと共に得る：Ｒｔ(ＨＰＬＣ、Nucleosil C18、１０：９０－１００：０　CH_3CN／H_2O＋０.１％ＴＦＡ、５分以内、次いで１００％CH_3CN＋０.１％ＴＦＡ)：５.２５、５.３９分。混合物をさらにそのまま次工程に使用する。

【手続補正１５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１９１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１９１】
実施例４３
１－ブロモメチル－２－(３－メトキシ－プロポキシ)－ベンゼン
【化５４】



Ａ．２－(３－メトキシ－プロポキシ)－ベンズアルデヒド
　２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒド(１.５ｇ、１２.１６mmol)、炭酸カリウム(８.４ｇ、６０.８mmol)およびトルエン－４－スルホン酸３－メトキシ－プロピルエステル(１４.８５ｇ、６０.８mmol)のＤＭＦ(３０mL)溶液を、５０℃で３時間撹拌する。溶媒を減圧下

濃縮し、H_2Oを添加し、水性層を酢酸エチルで２回抽出する。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮する。残渣のシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／ＥｔＯＡｃ　４／１から１／２)での精製により、標題化合物を５０％の残存トシレートと共に得る：ＭＳ　１９５.０[Ｍ＋Ｈ]。Ｒｔ(ＨＰＬＣ、Nucleosil C18、１０：９０－１００：０　CH_3CN／H_2O＋０.１％ＴＦＡ、５分以内、次いで１００％CH_3CN＋０.１％ＴＦＡ)：５.０８分。混合物をさらにそのまま次工程に使用する。