

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5872575号
(P5872575)

(45) 発行日 平成28年3月1日(2016.3.1)

(24) 登録日 平成28年1月22日(2016.1.22)

(51) Int.Cl.

F I

C 0 7 C 235/74	(2006.01)	C O 7 C 235/74	C S P
A 6 1 K 31/216	(2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/197	(2006.01)	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

請求項の数 15 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-539219 (P2013-539219)
 (86) (22) 出願日 平成23年11月14日(2011.11.14)
 (65) 公表番号 特表2014-501720 (P2014-501720A)
 (43) 公表日 平成26年1月23日(2014.1.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/070080
 (87) 国際公開番号 W02012/065956
 (87) 国際公開日 平成24年5月24日(2012.5.24)
 審査請求日 平成26年11月13日(2014.11.13)
 (31) 優先権主張番号 61/414,163
 (32) 優先日 平成22年11月16日(2010.11.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁
 (72) 発明者 ゲイリー・マーク・コッポラ
 アメリカ合衆国07828ニュージャージ
 ー州バッド・レイク、アルダースゲイト・
 サークル18番

最終頁に続く

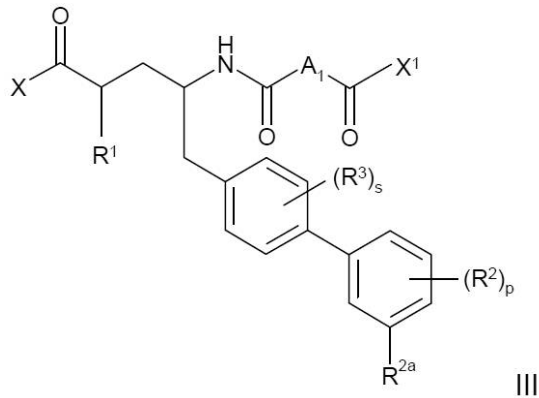
(54) 【発明の名称】 NE P阻害剤としての置換アミノビスフェニルペンタン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

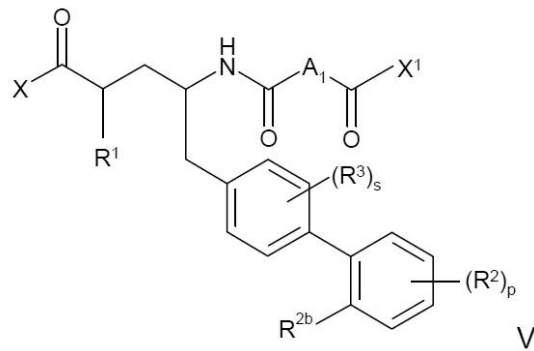
【請求項1】

式(III)または(V)：

【化1】



10



20

または

〔式中：

XおよびX¹は独立してOH、-O-C₁₋₇アルキル、-NR^aR^b、-NHS(O)₂-C₁₋₇アルキルまたは-NHS(O)₂-ベンジルであり、ここで、R^aおよびR^bは各々独立してHまたはC₁₋₇アルキルであり；

R¹はHまたはC₁₋₆アルキルであり；

R²は各々独立してC₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆-アルキル、シアノまたはハロ-C₁₋₆-アルキルであり；

A¹は直鎖C₁₋₄アルキレンであり；

30

R³は各々独立してハロ、ヒドロキシ、C₁₋₇アルコキシ、ハロ、C₁₋₇アルキルまたはハロ-C₁₋₇アルキルであり；

sは0または1~4の整数であり；

pは0、1、2、3または4であり；

R^{2a}はハロであり；

R^{2b}はC₁₋₆-アルコキシである。〕

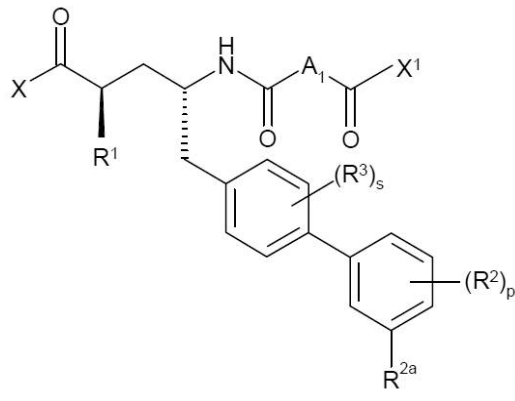
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式IV：

40

【化2】



10

である、請求項1に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】

R^{2a} がクロロであり、 p が0である、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^{2b} がメトキシであり、 p が0である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項5】

X および X^1 が独立してOHまたは $O-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^1 がHまたは C_{1-6} -アルキルであり；

A^1 が CH_2-CH_2 であり；

s が0である；

請求項1～4のいずれか一項に記載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 C_{1-6} -アルキルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

(2R, 4S) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸エチルエステル；

(2R, 4S) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸；

(S) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (2' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸；

(S) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (2' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸エチルエステル

から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および1種以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

40

【請求項9】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩およびHMG-Co-Aレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン受容体ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、ApoA-I模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカー、アルドステロンシンターゼ阻害剤、CETP阻害剤およびホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害剤から選択される1種以上の治療活性剤を含む、組み合わせ剤。

50

【請求項 10】

中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性を阻害するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する障害または疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する障害または疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、障害または疾患が高血圧、抵抗性高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アンギナ、腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(E S R D)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(A F)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(M I)、腎線維症、多嚢胞性腎疾患(P K D)、腎不全、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症、高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癇前症、子宮内膜症および生殖障害、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、鬱病、精神病性状態、認知症、老人性せん妄、肥満、消化器障害、創傷治癒、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症および男性および女性性機能不全から選択される、医薬組成物。

【請求項 13】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に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】

処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する障害または疾患の処置のための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 15】

高血圧、抵抗性高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アンギナ、腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(E S R D)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(A F)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(M I)、腎線維症、多嚢胞性腎疾患(P K D)、腎不全、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症、高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癇前症、子宮内膜症および生殖障害、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、鬱病、精神病性状態、認知症、老人性せん妄、肥満、消化器障害、創傷治癒、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症および男性および女性性機能不全から選択される障害または疾患の処置のための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0001】

発明の背景：

内在性心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は、心房性ナトリウム利尿因子(ANF)とも呼ばれ、哺乳動物で利尿、ナトリウム利尿および血管弛緩性機能を有する。天然ANFペプチドは、特に酵素中性エンドペプチダーゼ(NEP)EC 3.4.24.11に対応すると認識される分解酵素により、代謝的に不活性化され、当該酵素はまた例えばエンケファリン類の代謝的不活性化も担う。

【0002】

中性エンドペプチダーゼ(EC 3.4.24.11；エンケファリナーゼ；アトリオペプチダーゼ；NEP)は、疎水性残基のアミノ側で多様なペプチド基質を開裂する亜鉛含有メタロプロテアーゼである[Pharmacol Rev, Vol. 45, p. 87 (1993)参照]。この酵素に対する基質は、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP、ANFとしても知られる)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、met-およびleu-エンケファリン、ブラジキニン、ニューロキニンA、エンドセリン-1およびサブスタンスPを含むが、これらに限定されない。ANPは強力な血管弛緩剤およびナトリウム利尿剤である[J Hypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)参照]。正常対象へのANPの点滴は、再現性のある、ナトリウム排泄分画、尿流率および糸球体濾過率の増加を含む、ナトリウム利尿および利尿の顕著な亢進を生じる[J Clin Pharmacol, Vol. 27, p. 927 (1987)参照]。しかしながら、ANPは循環中の半減期が短く、腎皮質膜でのNEPはこのペプチドの分解を担う主酵素であることが示されている[Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)参照]。故に、NEP阻害剤(中性エンドペプチダーゼ阻害剤、NEPi)はANPの血漿レベルを上昇させるはずであり、それ故に、ナトリウム利尿および利尿剤作用を誘発することが期待される。

【0003】

この酵素は数種の生理活性オリゴペプチド類の分解に関与し、疎水性アミノ酸残基のアミノ側のペプチド結合を開裂する。代謝されるペプチド類は心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、ボンベシン、ブラジキニン、カルシトニン遺伝子関係ペプチド、エンドセリン類、エンケファリン類、ニューロテンシン、サブスタンスPおよび血管作用性小腸ペプチドを含む。これらのペプチド類のいくつかは強力な血管拡張性および神経ホルモン性能、利尿およびナトリウム利尿活性を有するかまたは仲介性効果を有する。

【発明の概要】

【0004】

発明の概要：

本発明の目的は、中性エンドペプチダーゼ阻害剤として、例えば哺乳動物におけるANF分解酵素の阻害剤として有用であり、そうして哺乳動物におけるANFの利尿、ナトリウム利尿および血管拡張剤特性を、その低活性代謝物への分解を阻止することにより延長し、増強する新規化合物を提供することである。

【0005】

本発明の化合物は、故に、特に中性エンドペプチダーゼ(NEP)EC 3.4.24.11の阻害に応答する状態および障害の処置に有用である。

本発明の化合物は、特許番号US 5 2 1 7 9 9 6の化合物と比較して、高い中性エンドペプチダーゼ阻害活性を有する。

【0006】

本発明は、ここに記載する化合物、医薬組成物およびそれらの使用方法に関する。本発明の化合物の実施例は、式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および実施例化合物を含む。

【0007】

それ故に、本発明は、式(I)：

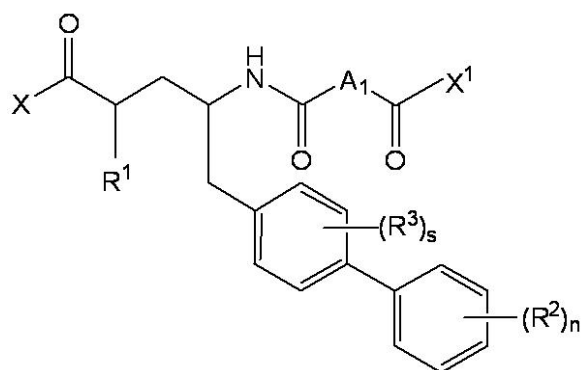
10

20

30

40

【化1】



I

10

〔式中：

XおよびX¹は独立してOH、-O-C₁₋₇アルキル、-NR^aR^b、-NHS(O)₂-C₁₋₇アルキルまたは-NHS(O)₂-ベンジルであり、ここで、R^aおよびR^bは各々独立してHまたはC₁₋₇アルキルであり；

R¹はHまたはC₁₋₆アルキルであり；

R²は各々独立してC₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆-アルキル、シアノまたはハロ-C₁₋₆-アルキルであり；

A¹は直鎖C₁₋₄アルキレンであり；

R³は各々独立してハロ、ヒドロキシ、C₁₋₇アルコキシ、ハロ、C₁₋₇アルキルまたはハロ-C₁₋₇アルキルであるか；

20

nは1～5の整数であり；

sは0または1～4の整数である。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0008】

本発明の化合物は、中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11を阻害することにより、生理活性ペプチド類の生物学的作用を増強できる。故に、特に本化合物は、高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アンギナ、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(ESRD)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎臓線維症、多嚢胞性腎疾患(PKD)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および二次性)および高カルシウム尿症、腹水を含む、多数の障害の処置において有用性を有する。さらに、ANFの作用を増強する能力のために、本化合物は緑内障の処置に有用性を有する。中性エンドペプチダーゼE.C.3.4.24.11を阻害する能力のさらなる結果として、本発明の化合物は例えば月経障害、早産、子癇前症、子宮内膜症および生殖障害(特に男性および女性不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不全)の処置を含む他の治療分野において活性を有し得る。また本発明の化合物は喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、例えば鬱病および精神病性状態、例えば認知症および老人性せん妄、肥満および消化器障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性および静脈性潰瘍および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症および粥状硬化症、男性および女性性機能不全を処置するはずである。

30

40

【0009】

好ましい態様において、本発明の化合物は心血管障害の処置に有用である。

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11(NEP)の阻害に应答する障害または疾患の処置方法であって、該対象に有

50

効量の式 I ~ V のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を、該対象における中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 (NEP) の阻害に応答する障害または疾患が処置されるように投与することを含む、方法に関する。

【0010】

さらに別の態様において、本発明は、式 I ~ V のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物に関する。

【0011】

さらに別の態様において、本発明は、式 I ~ V のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および 1 種以上の治療活性剤の医薬的組み合わせを含む、組合せに関する。

【0012】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 の阻害方法であって、該対象に治療有効量の式 I ~ V のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 が阻害されるように投与することを含む、方法に関する。

【0013】

発明の詳細な記載

定義：

本明細書を解釈する目的で、以下の定義を、特に断らない限り、そして、適当である限り、適用すべきであり、単数で使用している用語は複数も含み、その逆もそうである。

【0014】

ここで使用する用語“アルキル”は、1 ~ 20 個の炭素原子を含む、完全に飽和した分枝または非分枝(または直鎖もしくは直線状)炭化水素基を意味する。好ましくはアルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を含む。アルキルの代表例はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチルを含む。用語“C₁₋₆アルキル”は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する炭化水素を意味する。用語“C₁₋₇アルキル”は、1 ~ 7 個の炭素原子を有する炭化水素を意味する。用語“アルキレン”は、二価アルキル基を意味し、ここでアルキルは先に定義したとおりである。

【0015】

ここで使用する用語“ハロアルキル”は、1 個以上のここで定義するハロ基で置換された、ここに定義するアルキルを意味する。好ましくはハロアルキルはモノハロアルキル、ジハロアルキルまたはペルハロアルキルを含むポリハロアルキルであり得る。モノハロアルキルは、アルキル基内に 1 個のヨード、プロモ、クロロまたはフルオロを有し得る。ジハロアルキル基およびポリハロアルキル基は、2 個以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせをアルキル内に含む。好ましくは、ポリハロアルキルは最大 12 個または 10 個または 8 個または 6 個または 4 個または 3 個または 2 個のハロ基を含む。ハロアルキルの例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルである。ペルハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子で置換されたアルキルを意味する。用語“ハロ-C₁₋₆アルキル”は、1 ~ 6 個の炭素原子を有し、1 個以上のハロ基で置換されている炭化水素を意味する。用語“ハロ-C₁₋₇アルキル”は、1 ~ 7 個の炭素原子を有し、1 個以上のハロ基で置換されている、炭化水素を意味する。

【0016】

ここで使用する用語“アルコキシ”は、アルキル-O- (ここで、アルキルは上に定義したとおりである) を意味する。アルコキシの代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ

10

20

30

40

50

、シクロプロピルオキシ -、シクロヘキシルオキシ - などを含むが、これらに限定されない。好ましくは、アルコキシ基は約 1 ~ 6 個、より好ましくは約 1 ~ 4 個の炭素を有する。用語“ C_{1-7} アルコキシ”は、1 ~ 7 個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。同様に、用語“ C_{1-6} アルキル”は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する炭化水素を意味する。

【0017】

用語“ハロゲン”または“ハロ”はフルオロ、ブロモ、クロロおよびヨードを含む。用語“ペルハロゲン化”は、一般的に全ての水素がハロゲン原子に置き換わった基を意味する。

【0018】

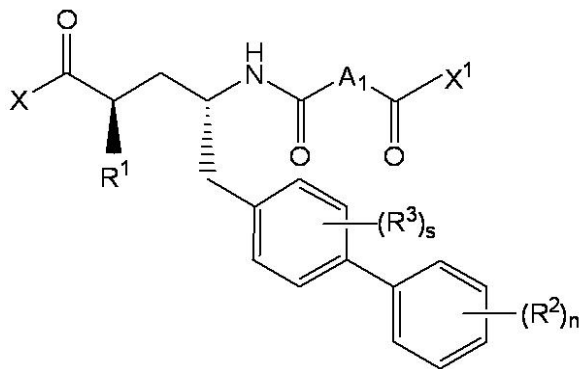
本発明の化合物：

本発明の多様な態様をここに記載する。各態様で特定した特性を他の特定した特性と組み合わせ、さらなる態様を提供し得ることは認識されよう。

【0019】

ある種の式 I の化合物は、式 II：

【化 2】



〔式中：

X および X^1 は独立して OH、 $-O-C_{1-7}$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHS(O)_2$ 、 $-C_{1-7}$ アルキルまたは $-NHS(O)_2$ -ベンジルであり、ここで、 R^a および R^b は各々独立して H または C_{1-7} アルキル；

R^1 は H または C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は各々独立して C_{1-6} -アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、シアノまたはハロ- C_{1-6} -アルキルであり；

A^1 は直鎖 C_{1-4} アルキレンであり；

R^3 は各々独立してハロ、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキルまたはハロ- C_{1-7} アルキルであるか；

n は 1 ~ 5 の整数であり；

s は 0 または 1 ~ 4 の整数である。〕

またはその薬学的に許容される塩の特異的立体化学を有する。

【0020】

ある種の式 I 化合物において、 R^2 がハロであり、それはメタ位に結合し、他の場合により存在する R^2 基は独立して C_{1-6} -アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、シアノまたはハロ- C_{1-6} -アルキルである。この態様は式 III：

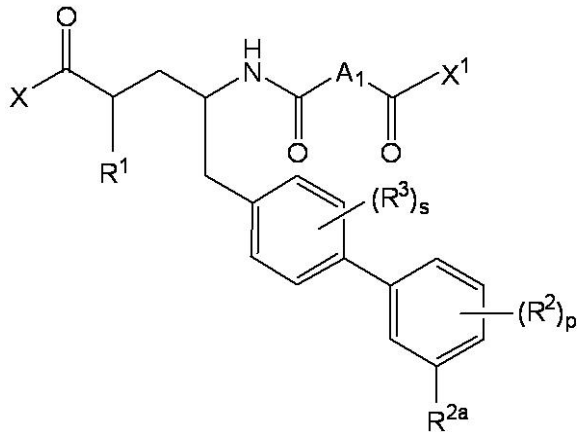
10

20

30

40

【化3】



III

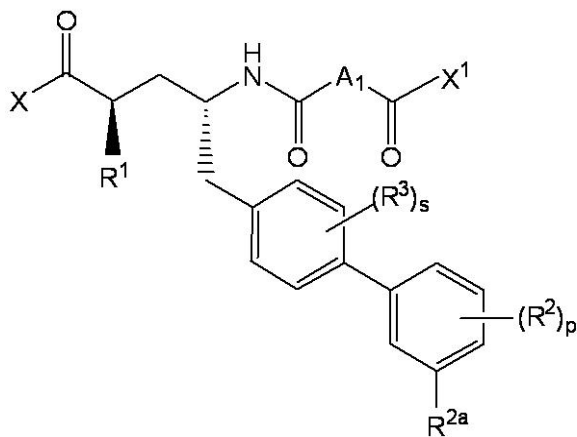
10

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X^1 、 A^1 および s は上記式Iの定義を有し、 p は0、1、2、3または4であり、 R^{2a} はハロゲンである。〕
 の化合物またはその薬学的に許容される塩により例示される。

【0021】

この態様の一つの面において、本発明は、式IV：

【化4】



IV

20

30

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X^1 、 A^1 および s は上記式Iの定義を有し、 p は0、1、2、3または4であり、 R^{2a} はハロゲンである。〕
 の立体化学を有する式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0022】

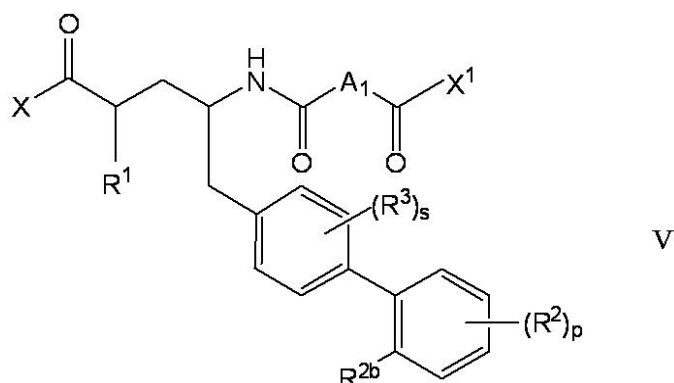
一つの態様において、本発明は、 R^{2a} がクロロである、式IIIまたはIVの化合物に関する。この態様のさらなる面において、本発明は、 R^{2a} がクロロであり、 p が0である、式IIIまたはIVの化合物に関する。

【0023】

ある種の式Iの化合物において、 R^2 が C_{1-6} -アルコキシであり、それはオルト位に結合し、他の場合により存在する R^2 基は独立して C_{1-6} -アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノまたはハロゲン- C_{1-6} -アルキルである。この態様は、式V：

40

【化5】



V

10

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X^1 、 A^1 および s は上記式Iの定義を有し、 p は0、1、2、3または4であり、 R^{2b} は C_{1-6} -アルコキシである。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩により例示される。

【0024】

一つの態様において、本発明は、 R^{2b} がメトキシである式Vの化合物に関する。さらなる態様において、本発明は、 R^{2b} がメトキシであり、 p が0である、式Vの化合物に関する。

【0025】

次の態様は独立して、集合的にまたは任意の組み合わせもしくは下位の組み合わせで使用できる：

20

一つの態様において、本発明は、 X および X^1 が独立してOHまたは $O-C_{1-6}$ -アルキルである、式I~Vのいずれかの化合物または上に記載した任意の他の群および下位群またはその薬学的に許容される塩に関する。この態様の一つの面において、本発明は、 X および X^1 がOHである、式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0026】

一つの態様において、本発明は、 R^1 が C_{1-6} -アルキルである、式I~Vのいずれかの化合物または上に記載した任意の他の群および下位群またはその薬学的に許容される塩に関する。

30

【0027】

一つの態様において、本発明は、 A^1 が CH_2-CH_2 である、式I~Vのいずれかの化合物または上に記載した任意の他の群および下位群またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0028】

一つの態様において、本発明は、 s が0である、式I~Vのいずれかの化合物または上に記載した任意の他の群および下位群またはその薬学的に許容される塩。

【0029】

一つの態様において、本発明は：

X および X^1 が独立してOHまたは $O-C_{1-6}$ -アルキルであり；

40

R^1 がHまたは C_{1-6} -アルキルであり；

A^1 が CH_2-CH_2 であり；

s が0である；

式I~Vのいずれかの化合物または上に記載した任意の他の群および下位群またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0030】

一つの態様において、本発明は：

X および X^1 が独立してOHまたは $O-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^1 が C_{1-6} -アルキルであり；

A^1 が CH_2-CH_2 であり；

50

s が 0 である；

式 I ~ V のいずれかの化合物または上に記載した任意の他の群および下位群またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 3 1 】

他の態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 X 、 X^1 、s および n 基は、下記実施例の章における R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 X 、 X^1 、s および n 基により規定されるものである。

【 0 0 3 2 】

他の態様において、本発明に従う個々の化合物は、下記実施例の章に記載のものまたはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物のいくつかの構造が、不斉炭素原子を含むことは注意すべきである。特に断らない限り、従って、このような不斉に由来する異性体(例えば、全エナンチオマーおよびジアステレオマー)が本発明の範囲内に包含されると解釈すべきである。このような異性体は、古典的分離技術によりおよび立体化学制御合成により、実質的に純粋な形態で得ることができる。さらに、本明細書に記載する化学構造、ならびに他の化合物および基は、またその全ての互変異性体を含む。

【 0 0 3 4 】

ここで使用する用語“異性体”は、同じ分子式を有するが、原子の配置および立体配置が異なる、異なる化合物を意味する。またここで使用する用語“光学異性体”または“立体異性体”は、ある本発明の化合物について存在し得て、幾何異性体を含む、種々の立体異性配置のいずれかを意味する。置換基は、炭素原子のキラル中心で結合し得ると解釈される。それ故に、本発明は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。“エナンチオマー”は、互いに重ね合わさらない鏡像である立体異性体の対である。エナンチオマーの 1 : 1 混合物は“ラセミ”混合物である。本用語は、適当であるとき、ラセミ混合物を指定するために使用する。“ジアステレオ異性体”は、少なくとも 2 個の不斉原子を含むが、互いに鏡像ではない、立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴルド・プレローグ R - S システムに従い特定される。化合物が純粋エナンチオマーであるとき、各キラル炭素での立体化学は R または S のいずれかにより特定され得る。絶対立体配置が未知である分割された化合物は、ナトリウム D 線の波長で平面偏光を回転させる方向(右旋性または左旋性)により (+) または (-) に指定できる。ここに記載するある種の化合物は 1 個以上の不斉中心を有し、それ故に、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび絶対立体化学の点で、(R) - または (S) - として定義され得る他の立体異性形態を生じ得る。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間的混合物を含む、全てのこのような可能な異性体を含むことを意図する。光学活性 (R) - および (S) - 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して製造できまたは慣用の技術を使用して分解し得る。化合物が二重結合を含むならば、置換基は E または Z 配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含むならば、該シクロアルキル置換基は c i s - または t r a n s - 配置を有し得る。全ての互変異性体形態もまた包含することを意図する。

【 0 0 3 5 】

本発明の化合物の不斉原子(例えば、炭素など)は、ラセミまたはエナンチオマー的に富化された、例えば、(R) - 、(S) - または (R, S) - 配置で存在し得る。ある態様において、各不斉原子は、(R) - または (S) - 配置で少なくとも 50 % エナンチオマー過剰、少なくとも 60 % エナンチオマー過剰、少なくとも 70 % エナンチオマー過剰、少なくとも 80 % エナンチオマー過剰、少なくとも 90 % エナンチオマー過剰、少なくとも 95 % エナンチオマー過剰または少なくとも 99 % エナンチオマー過剰を有する。不飽和結合を有する原子の置換基は、可能であれば、c i s - (Z) - または t r a n s - (E) - 形態で存在し得る。

【 0 0 3 6 】

従って、ここで使用し、本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロブ異性

10

20

30

40

50

体、互変異性体またはそれらの混合物、例えば、実質的に純粋な幾何(c i sまたはt r a n s)異性体、ジアステレオマー、光学異性体(アンチポード)、ラセミ体またはそれらの混合物の形態であり得る。

【 0 0 3 7 】

異性体の得られる混合物のいずれも、成分の物理化学的差異に基づき、例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶により、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分割できる。

【 0 0 3 8 】

最終生成物または中間体の得られるラセミ体のいずれも、既知方法により、例えば、光学活性酸または塩基と得たジアステレオマー塩を分離し、該光学活性酸性または塩基性化合物を遊離させることによる、既知方法によって光学アンチポードに分割できる。特に、塩基性部分は、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ - O , O ' - p - トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファ - 1 0 - スルホン酸と形成された塩の分別結晶による、光学アンチポードへの分割に、このように用い得る。ラセミ生成物もまた、キラル吸着剤を使用するキラルクロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィー(H P L C)により分割できる

10

【 0 0 3 9 】

ここで使用する用語“薬学的に許容される塩”は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、かつ、典型的に生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない、塩を意味する。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび/またはカルボキシル基またはそれらに類する基の存在により、酸および/または塩基塩を形成できる。

20

【 0 0 4 0 】

薬学的に許容される酸付加塩類は、無機酸類および有機酸類と形成でき、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、プロマイド/ヒドロプロマイド、ピカーボネート/カーボネート、ビスルフェート/スルフェート、カンファースルホン酸塩、クロライド/ヒドロクロライド、クロルテオフィロナート(chlortheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヒドロアイオダイド/アイオダイド、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ塩酸、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、バルミチン酸塩、パモ酸塩、ホスフェート/ハイドロゲン・ホスフェート/ジハイドロゲン・ホスフェート、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩である。

30

【 0 0 4 1 】

塩類を誘導できる無機酸類は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。

【 0 0 4 2 】

塩類を誘導できる有機酸類は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などを含む。薬学的に許容される塩基付加塩類を無機および有機塩基類と形成できる。

40

【 0 0 4 3 】

塩類を誘導できる無機塩基類は、例えば、アンモニウム塩類および周期律表のI~XII欄の金属を含む。ある態様において、塩類はナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛および銅に由来する；特に適切な塩類はアンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩を含む。

【 0 0 4 4 】

塩類を誘導できる有機塩基類は、例えば、1級、2級および3級アミン類、天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類、塩基性イオン交換樹脂などを含む

50

。ある種の有機アミン類はイソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンを含む。

【0045】

本発明の薬学的に許容される塩類は、親化合物の、塩基性または酸性基から、慣用の化学法により合成できる。一般的に、このような塩類は、遊離酸形態のこれらの化合物と化学量論量の適当な塩基(例えば、Na、Ca、MgまたはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など)を反応させることによりまたは遊離塩基形態のこれらの化合物と化学量論量の適当な酸を反応させることにより製造できる。このような反応は、典型的に水または有機溶媒中またはこれら2種の混合物中で行う。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が、実際的であると

10

【0046】

ここに記載する式のいずれも、標識されていない形態ならびに同位体標識された形態を含むことを意図する。例えば、ここに示す式のいずれかで“H”により示される任意の水素は、水素の全ての異性形態(例えば¹H、²HまたはD、³H)を示すことを意図する；ここに示す式のいずれかで“C”により示される任意の炭素は、炭素の全ての異性形態(例えば¹¹C、¹³C、¹⁴C)を示すことを意図する；ここに示す式のいずれかで“N”により示される任意の窒素は、窒素の全ての異性形態(例えば¹⁴N、¹⁵N)を示すことを意図する。本発明の包含される同位体の他の例は、酸素、硫黄、リン、フッ素、ヨウ素および塩素の異性体、例えば¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、¹²⁵Iを含む。本発明は、ここに記載した化合物の種々の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体、例えば³H、¹³Cおよび¹⁴Cが存在するものを含む。一つの態様において、ここに記載する式の原子は、その天然の豊富さで存在する。他の態様において、1個以上の水素原子は²Hで富化されていてよく；および/または1個以上の炭素原子は¹¹C、¹³Cまたは¹⁴Cで富化されていてよく；および/または1個以上の窒素は¹⁴Nで富化されていてよい。このような同位体標識された化合物は、患者の代謝試験(¹⁴Cを用いる)、反応動態試験(²Hまたは³Hを用いる)、薬物または基質組織分布アッセイを含む陽電子放出断層撮影(PET)または単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)のような検出または造影技術または放射活性処置に有用である。特に、¹⁸Fまたは標識化合物は、特に、PETまたはSPECT試験に望ましい。本発明の同位体標識された化合物およびそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えることにより、以下のスキームにおよび実施例に記載の方法および以下に記載する製造方法を行うことにより、製造できる。

20

30

【0047】

さらに、重い同位体、特に重水素(すなわち、²HまたはD)の富化は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療利益、例えば、インビボ半減期延長、必要投与量減少または治療指数改善を提供し得る。この状況での重水素は、式I~Vのいずれかの化合物の置換基と見なすと解釈すべきである。このような重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体富化係数により定義され得る。用語“同位体富化係数”は、ここで使用するとき、特定の同位体の同位体存在量および天然存在量の比を意味する。本発明の化合物の置換基が重水素と記載されているならば、このような化合物は、各指定される重水素原子について、少なくとも3500(各指定された重水素原子で52.5%重水素取り込み)、少なくとも4000(60%重水素取り込み)、少なくとも4500(67.5%重水素取り込み)、少なくとも5000(75%重水素取り込み)、少なくとも5500(82.5%重水素取り込み)、少なくとも6000(90%重水素取り込み)、少なくとも6333.3(95%重水素取り込み)、少なくとも6466.7(97%重水素取り込み)、少なくとも6600(99%重水素取り込み)または少なくとも6633.3(99.5%重水素取り込み)の同位体富化係

40

50

数を有する。

【0048】

同位体富化された式 I ~ V のいずれかの化合物は、一般に、当業者に既知の慣用法でまたは添付する実施例および製造に記載する方法に準じて、先に用いた非富化試薬の代わりに適当な同位体富化試薬を使用して、製造できる。

【0049】

本発明の薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化溶媒が同位体置換されている、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSO であるものを含む。

【0050】

水素結合のドナーおよび/またはアクセプターとして作用し得る基を含む本発明の化合物、すなわち式 I ~ V のいずれかの化合物は、適当な共結晶形成材と共結晶を形成できる。これらの共結晶は、式 I ~ V のいずれかの化合物から、既知とも結晶形成法により製造し得る。このような方法は、粉碎、加熱、共昇華、共融解または式 I の化合物と共結晶形成剤を、結晶化条件下、溶媒中で接触させ、それにより形成した共結晶を単離することを含む。適当な共結晶形成剤は、WO 2004/078163 に記載のものを含む。それ故に、本発明は、さらに、式 I ~ V のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む共結晶を提供する。

【0051】

ここで使用する用語“薬学的に許容される担体”は、任意のかつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤(例えば、抗細菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩類、防腐剤、薬物、薬物安定化剤、結合剤、添加剤、崩壊剤、滑剤、甘味剤、風味剤、色素などおよびそれらの組合せを、当業者に既知のとおり含む(例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329 参照)。何らかの慣用の担体が有効成分と不適合性である場合以外、その治療または医薬組成物への使用が意図される。

【0052】

本発明の化合物の“治療有効量”なる用語は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、酵素またはタンパク質の減少または阻害または症状の軽減、状態の軽減、疾患進行の遅延または疾患の予防などを誘発するであろう本発明の化合物の量を意味する。一つの特異性において、用語“治療有効量”は、対象に投与したとき、(1)(i)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 が仲介するまたは(ii)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 活性が関与するまたは(iii)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 の異常な活性により特徴付けられる状態、障害または疾患を少なくとも一部軽減、阻止または予防および/または改善する；または(2)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 の活性を減少させまたは阻害する；または(3)中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 の発現を減少させまたは阻害する本発明の化合物の量を意味する。他の非限定的態様において、用語“治療有効量”は、細胞または組織または非細胞性生物学的物質または媒体に適用したとき、中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 の活性を少なくとも部分的に減少させまたは阻害する；または少なくとも中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 の発現を少なくとも部分的に減少させまたは阻害する本発明の化合物の量を意味する。

【0053】

ここで使用する用語“対象”は動物を意味する。典型的に動物は哺乳動物である。対象はまた例えば、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類などを意味する。ある態様において、対象は霊長類である。さらに他の態様において、対象はヒトである。

【0054】

ここで使用する用語“阻害”、“阻害し”または“阻害する”は、ある状態、症状または障害または疾患の阻止または抑制または生物学的活性もしくは過程のベースライン活性の顕著な抑制を意味する。

【0055】

10

20

30

40

50

ここで使用する用語任意の疾患または障害の“処置”、“処置し”または“処置する”は、一つの態様において、疾患または障害の改善を意味する(すなわち、疾患または少なくともその臨床症状の1個の遅延または停止または発症の抑制)。他の態様において、“処置”、“処置し”または“処置する”は、患者が認識し得ないものを含む少なくとも1個の身体パラメータの軽減または改善を意味する。さらに別の態様において、“処置”、“処置し”または“処置する”は、物理的(例えば、認識される症状の安定化)、生理学的(例えば物理的パラメータの安定化)または両方での疾患または障害の調節を意味する。さらに別の態様において、“処置”、“処置し”または“処置する”は、疾患または障害の予防または発症もしくはは発展もしくはは進行の遅延を意味する。

【0056】

ここで使用する対象は、処置により生物学的に、医学的にまたはクオリティ・オブ・ライフから利益を得るならば、このような処置を“必要とする”。

【0057】

単数表現および本発明の文脈(特に特許請求の範囲の文脈)で使用する類似用語は、ここで、特に断らない限りまたは文脈から明らかに異なる限り、単数および複数の両方を包含する。

【0058】

ここに記載する方法は、特に断らない限りまたは文脈から明らかに異なる限り、任意の適当な順番で実施できる。ここで使用する任意のおよび全ての例または例示的用語(例えば“のような”)は、単に本発明を説明することを意図し、他に請求しない限り、本発明の範囲の限定を意図しない。

【0059】

本発明の化合物は、遊離形、その塩またはそのプロドラッグ誘導体として得られる。

塩基性基および酸性基の両方が同じ分子に存在するとき、本発明の化合物は分子内塩、例えば、双性イオン分子も形成し得る。

【0060】

本発明は、インビボで本発明の化合物に変換する本発明の化合物のプロドラッグも提供する。プロドラッグは、該プロドラッグの対象への投与後に、インビボでの生理学的作用、例えば、加水分解または代謝などにより、本発明の化合物に化学的に修飾される、活性または不活性の化合物である。プロドラッグの製造および使用に関する適性および技術は、当分野で周知である。プロドラッグは、概念的に、2個の非排他的カテゴリー、バイオプレカーサープロドラッグおよび担体プロドラッグに分けることができる。Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)参照。一般に、バイオプレカーサープロドラッグは、1個以上の保護された基を含み、代謝または加溶媒分解により活性形に変換し、不活性であるか、対応する活性医薬化合物と比較して弱い活性を有し、化合物である。活性医薬形態および全ての遊離される代謝産物は許容される低い毒性でなければならない。

【0061】

担体プロドラッグは、例えば、作用部位への取り込みおよび/または局所送達を改善する輸送基を含む医薬化合物である。このような担体プロドラッグに望まれるのは、医薬部分と輸送部分の間の結合が共有結合であり、該プロドラッグが不活性であるか医薬化合物より低い活性であり、全ての遊離される輸送部分が許容可能な低毒性であることである。輸送部分が取り込みを促進することが意図されるプロドラッグについて、典型的に輸送部分の放出は急速でなければならない。他の場合、遅延放出を提供する部分、例えばある種のポリマーまたはシクロデキストリン類のような他の分子の利用が望まれる。担体プロドラッグは、例えば、次の1種以上の特性を改善するために使用し得る：親油性増加、薬理学的有効期間延長、部位特性増加、毒性および有害反応減少および/または医薬の製剤における改善(例えば、安定性、水溶解性、望ましくない感覚受容性または物理化学的特性の抑制)。例えば、親油性は、(a)ヒドロキシル基の親油性カルボン酸(例えば、少なくとも1個の親油性基を有するカルボン酸)を用いるまたは(b)カルボン酸の親油性アルコー

10

20

30

40

50

ル類(例えば、少なくとも1個の親油性基を有するアルコール、例えば脂肪族アルコール類)を用いるエステル化により増加できる。

【0062】

プロドラッグの例は、例えば、遊離カルボン酸類のエステル類およびチオール類のS-アシル誘導体およびアルコール類またはフェノール類のO-アシル誘導体(ここで、アシルはここに定義した意味を有する)である。適切なプロドラッグは、しばしば、当分野で慣用的に使用されている生理学的条件下での加溶媒分解により親カルボン酸に変換可能な薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば、低級アルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、低級アルケニルエステル類、ベンジルエステル類、モノ-またはジ-置換低級アルキルエステル類、例えば - (アミノ、モノ-またはジ-低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル) - 低級アルキルエステル類、 - (低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ-低級アルキルアミノカルボニル) - 低級アルキルエステル類、例えばピバロイルオキシメチルエステルなどである。加えて、アミン類はアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされており、それはインピボでエステラーゼ類により開裂され、遊離薬物およびホルムアルデヒドを遊離する(Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989))。さらに、イミダゾール、イミド、インドールなどの酸性NH基を含む薬物は、N-アシルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基はエステル類およびエーテル類としてマスクされている。EP039,051(Sloan and Little)はマンニヒベースのヒドロキサム酸プロドラッグ、その製造および使用を開示する。

10

20

【0063】

さらに、本発明の化合物は、その塩を含みまたはその水和物の形態でも得ることができまたはその結晶化に使用した他の溶媒を含み得る。

【0064】

一般的合成スキーム:

本発明の化合物は、以下のスキーム、実施例に記載の方法を使用し、当分野で認識されている方法を使用して、合成できる。ここに記載する全ての化合物は、化合物として本発明に包含される。本発明の化合物は、スキーム1-3に記載する方法の少なくともひとつに従い合成し得る。

【0065】

本明細書の範囲内で、文脈から他の解釈が必要ではない限り、本発明の化合物の特定の所望の最終生成物の構成要素ではない容易に除去可能な基のみを、“保護基”と呼ぶ。官能基のこのような保護基による保護、保護基自体およびそれらの開裂反応は、例えば、標準的参考書、例えばJ. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999に記載されている。

30

【0066】

少なくとも1個の塩形成基を有する本発明の化合物の塩は、それ自体既知の方法で製造できる。例えば、酸基を有する本発明の化合物の塩は、例えば、本化合物を金属化合物、例えば、適当な有機カルボン酸類のアルカリ金属塩、例えば2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩、有機アルカリ金属またはアルカリ土類金属化合物、例えば対応する水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、例えばナトリウムまたはカリウムの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、対応するカルシウム化合物またはアンモニアまたは適当な有機アミンで処理することにより製造でき、好ましくは化学量論量または僅かに過剰量の塩形成剤を使用する。本発明の化合物の酸付加塩は慣用法で、例えば、本化合物の酸または適当なアニオン交換試薬での処理により得る。酸性および塩基性塩形成基、例えば遊離カルボキシ基と遊離アミノ基を含む本発明の化合物の分子内塩は、例えば、塩、例えば酸付加塩を等電点まで、例えば、弱塩基で中和することによりまたはイオン交換体での処理により形成し得る。

40

【0067】

50

塩を、慣用法で遊離化合物に変換できる；金属塩およびアンモニウム塩は、例えば、適当な酸で処理することにより、そして酸付加塩は、適当な塩基性試薬で処理することによる。

【0068】

本発明に従い得られる異性体混合物は、それ自体既知の方法で個々の異性体に分割できる；ジアステレオ異性体は、例えば、多相溶媒混合物間の分配、再結晶および/または例えばシリカゲルでのクロマトグラフィー、例えば、逆相カラムでの中圧液体クロマトグラフィーにより分離でき、そしてラセミ体は、例えば、光学的に純粋な塩形成試薬と塩を形成させ、得られたジアステレオ異性体の混合物を、例えば、分別結晶または光学活性カラム材でのクロマトグラフィーにより分離して、分離できる。

10

【0069】

中間体および最終生成物は、既知方法に従い、例えば、クロマトグラフィー法、分配法、(再)結晶化などを使用して、後処理および/または精製できる。

【0070】

以下に記載するは、本明細書に記載する全ての方法に一般的に適用され得る。

上に記載する全ての方法工程は、特に記載のものを含むそれ自体既知の反応条件下、例えば、使用する反応材に対して不活性であり、それらを溶解する溶媒または希釈剤を含む、溶媒または希釈剤の非存在下または慣用的に存在下、触媒、縮合材または中和剤、例えば、イオン交換体、例えば、H⁺形態の、例えばカチオン交換体の非存在下または存在下、反応および/または反応体の性質によって、低温、常温または高温で、例えば、約 - 100 ~ 190 の範囲で、例えば、約 - 80 ~ 約 150、例えば、- 80 ~ - 60 の範囲を含み、室温で、- 20 ~ 40 でまたは還流温度で、大気圧下または密閉容器中、適当であれば加圧下および/または不活性雰囲気、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下、行い得る。

20

【0071】

反応の全ての段階で、形成された異性体混合物を、個々の異性体、例えばジアステレオ異性体またはエナンチオマーにまたは任意の所望の異性体混合物、例えばラセミ体またはジアステレオ異性体に、例えば、“付加的製造工程”の下に記載した方法に準じて、分割できる。

【0072】

任意の特定の反応に適する溶媒を選択し得る、溶媒は、特に記載したものまたは例えば、水、エステル類、例えば低級アルキル - 低級アルカノエート類、例えば酢酸エチル、エーテル類、例えば脂肪族エーテル類、例えばジエチルエーテルまたは環状エーテル類、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族炭化水素類、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール類、例えばメタノール、エタノールまたは1 - または2 - プロパノール、ニトリル類、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素類、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、酸アミド類、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えばヘテロ環窒素塩基、例えばピリジンまたはN - メチルピロリジン - 2 - オン、カルボン酸無水物、例えば低級アルカノイック酸無水物、例えば酢酸無水物、環状、直鎖または分枝鎖炭化水素類、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、メチルシクロヘキサンまたはこれらの溶媒の混合物、例えば水溶液を、方法の記載において特に断らない限り含む。このような溶媒混合物はまた例えば、クロマトグラフィーまたは分配による後処理にも使用し得る。

30

40

【0073】

本化合物は、その塩を含み、水和物の形でも得られる可能性がありまたはその結晶は、例えば、その結晶化に使用した溶媒を含み得る。異なる結晶形態が存在し得る。

【0074】

本発明は、また、方法の任意の段階で得られる中間体を出発物質として使用して残りの工程を行うかまたは出発物質を反応条件下で形成させるかまたは誘導体の形で、例えば、保護された形でまたは塩の形態で使用するかまたは本発明の方法により得られる化合物を

50

該方法条件下で製造し、さらにインサイチュで処理する製造法の形態にも関する。

【0075】

本発明の化合物の合成に使用する全ての出発物質、中間体、反応材、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は市販されているかまたは当業者に既知の有機合成法により製造できる (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21)。

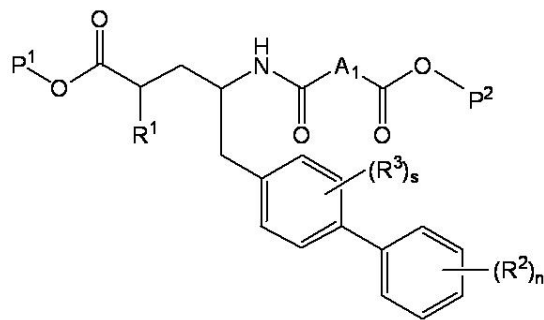
【0076】

典型的に、式 I ~ V の化合物は、下に示すスキームに従い製造できる。

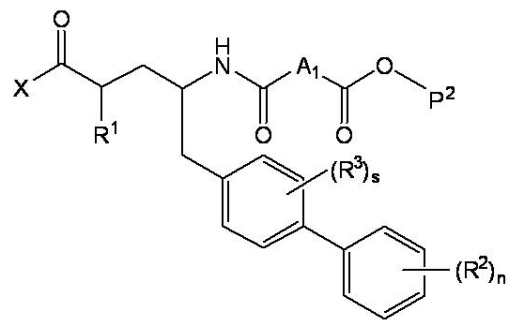
【0077】

本発明の式 II の化合物は、中間体 A ~ C (式中、X、X¹、A¹、R¹、R²、R³、s および n が上記式 I の定義を有し；P¹ および P² は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシベンジルまたはベンジルを含むが、これらに限定されないものから選択される適当な保護基である) の加水分解により製造できる。

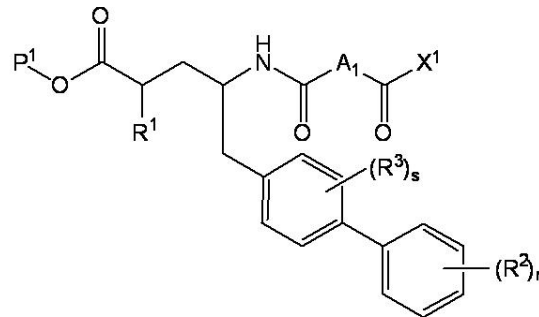
【化6】



中間体A



中間体B



中間体C

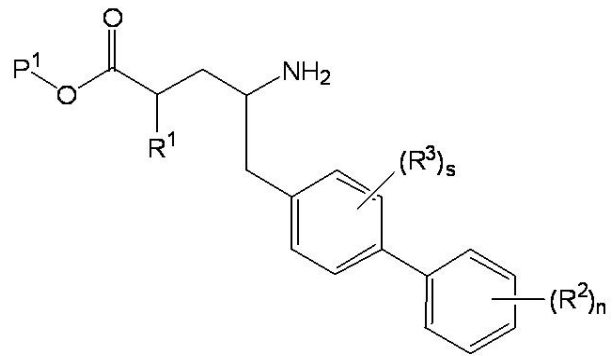
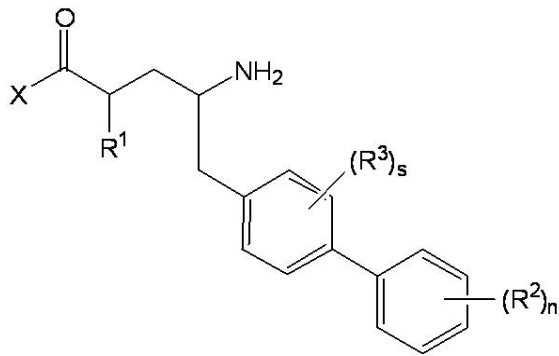
【0078】

NaOH、KOHまたはLiOHから選択されるが、これらに限定されない塩基またはTFAまたはHClから選択されるが、これらに限定されない酸を使用する標準的方法を、中間体A~Cの加水分解に適用できる。P¹またはP²がベンジルまたはメトキシベンジルであるとき、好ましい脱保護方法は水素存在下のパラジウム/炭素を含むが、これに限定されない触媒存在下の水素化である。

【0079】

中間体A、BまたはCは、式中X、P¹、R¹、R²およびnが先に記載したとおりである中間体DまたはE：

【化7】



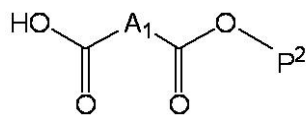
10

中間体D

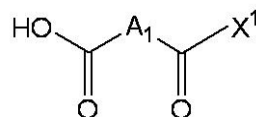
中間体E

と X^1 、 A^1 および P^2 が先に記載したとおりである中間体 F、G または H :

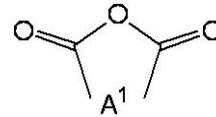
【化8】



中間体F



中間体G



中間体H

20

の縮合により製造できる。

【0080】

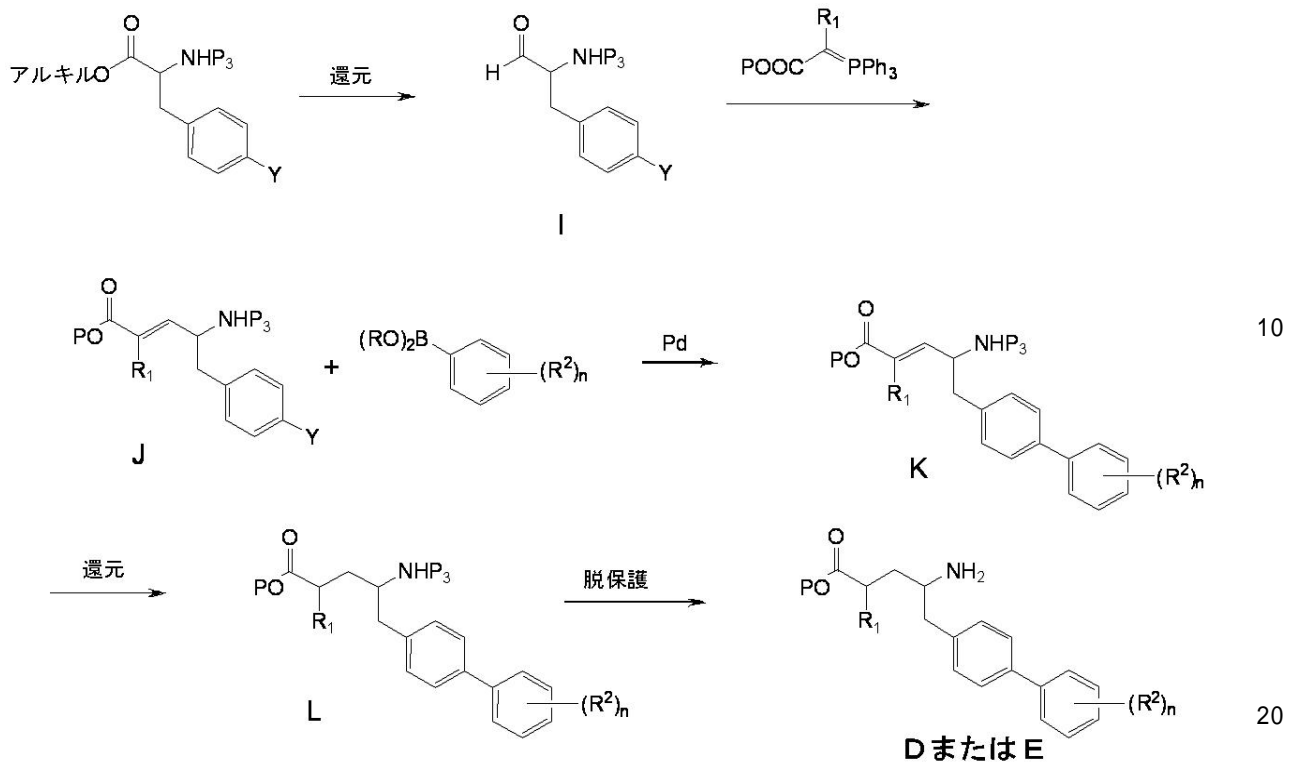
塩化チオニルまたは塩化オキサリルのような反応材を使用する中間体 F または G からその対応する酸ハライドへの変換または $ClC(O)O$ - イソブチルまたは 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルクロライドのような試薬を使用する中間体 F または G の混合無水物への変換と、続く 3 級アミン (例えばトリエチルアミン、DIEA または N - メチルモルホリン) またはピリジン誘導体 (例えばピリジン、4 - (ジメチルアミノ)ピリジンまたは 4 - ピロリジノピリジン) のような塩基の存在下または非存在下の酸ハライドまたは混合無水物と中間体 D または E の反応を含むが、これらに限定されない既知縮合方法を適用してよい。あるいは、中間体 D または E を、DCC、EDCI、PyBOP または BOP のようなカップリング剤を、1 - ヒドロキシベナゾトリアゾール、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベナゾトリアゾールまたはペンタフルオロフェノールのような反応材の存在下または非存在下に使用して、中間体 F または G と縮合させ得る。あるいは、中間体 D または E を、中間体 H と、ピリジン、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンのような、しかしこれらに限定されない塩基の存在下に反応させ得る。

30

【0081】

スキーム 1 は、式 I の化合物の製造に有用な中間体 D または E の合成を説明する。

【化9】

スキーム1

【0082】

アルデヒドIは、保護アミノ酸エステルを、ジイソブチルアルミニウムヒドライドのような、しかしこれに限定されない還元剤を用いる還元により製造する。保護基 P_3 はBocまたはCbzから選択してよいが、これらに限定されず、基Yはハロゲンまたはトリフラートから選択してよいが、これらに限定されない。中間体Jを、トリフェニルホスホニウムイリドのような、しかしこれに限定されない適当なリン反応材を用いるウィッティヒ反応のような、しかしこれに限定されない方法により、中間体Iから製造する。Pは、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシベンジルまたはベンジルから選択されるが、これらに限定されない適当な保護基である。置換ビフェニル中間体Kを、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムまたはジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物を含むが、これらに限定されないパラジウム(0)複合体により触媒される、アリアルボロン酸類またはアリアルボロン酸エステル類のような、しかしこれらに限定されない反応材を用いる鈴木反応のような、しかし、これに限定されない方法により中間体Jから製造する。中間体Kのオレフィンを、大気圧下または高圧下に、白金/炭素または酸化白金を含むが、これらに限定されない触媒の存在下の水素化により還元して、中間体Lを得る。あるいは、還元を、特許出願WO2008031567に記載のもののような、しかしこれらに限定されないキラ

30

40

ラル触媒およびリガンドを使用して実施できる。保護基 P_3 を、TFAまたはHClから選択されるが、これらに限定されない酸または水素存在下のパラジウム/炭素を含むが、これに限定されない触媒を用いる水素化により除去して、中間体DまたはEを得ることができる。あるいは、中間体Eまたはその塩類を、 P^1 がアルキルまたはベンジルである、US特許US5,217,996またはWO2008083967に記載の経路に従い製造した。

【0083】

本発明はさらに、任意の段階で得られる中間体生成物を出発物質として使用して残りの工程を行うかまたは出発物質を該反応条件下インサイチュで形成させるかまたは反応中間体のその塩または光学的に純粋なアンチポードとして使用するなどの変法を含む。

50

【 0 0 8 4 】

本発明の化合物および中間体はまた当業者に一般的に知られた方法に従い互いに変換もできる。

【 0 0 8 5 】

他の面において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩および1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば経口投与、非経腸投与および直腸投与などのために製剤できる。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態(カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐薬を含むが、これらに限定されない)にまたは液体形態(溶液剤、懸濁液剤またはエマルジョン剤を含むが、これらに限定されない)に製剤できる。医薬組成物は慣用の操作、例えば滅菌に付されてよくおよび/または慣用の不活性希釈剤、滑剤または緩衝剤、ならびにアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などを含んでよい。

10

【 0 0 8 6 】

典型的に、医薬組成物は、有効成分を

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；
 - b) 滑剤、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および/またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまた
 - c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン；所望により
 - d) 崩壊剤、例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩または起沸性混合物；および/または
 - e) 吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤
- と共に含む錠剤またはゼラチンカプセル剤である。

20

【 0 0 8 7 】

錠剤は、当分野で既知の方法に従いフィルムコーティングまたは腸溶性コーティングを施してもよい。

【 0 0 8 8 】

経口投与に適当な組成物は、錠剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁液、分散性粉末剤または顆粒剤、エマルジョン剤、硬または軟カプセル剤またはシロップ剤またはエリキシル剤の形で、有効量の本発明の化合物を含む。経口使用を意図する組成物は医薬組成物の製造のための当分野で既知の任意の方法に従い製造し、このような組成物は、薬学的に洗練され、かつ飲みやすい製剤を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤からなる群から選択される1種以上の成分を含み得る。錠剤は有効成分を、錠剤の製造に適する非毒性の薬学的に許容される添加剤と混合して含み得る。これらの添加剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒および崩壊剤、例えば、コーンデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤はコーティングされていないかまたは崩壊および消化管での吸収を遅らせ、それにより長時間にわたる持続した作用を提供するための既知技術によりコーティングされている。例えば、時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを用いることができる。経口使用のための製剤は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤としてまたは有効成分が水または油性媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として提供できる。

30

40

【 0 0 8 9 】

ある注射可能組成物は、水性等張溶液または懸濁液であり、坐薬は有利に脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造する。該組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュバント、

50

例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含んでよい。さらに、それらはまた他の治療的に価値ある物質を含んでよい。該組成物はそれぞれ慣用の混合、造粒またはコーティング法により製造し、約0.1~75%または約1~50%の有効成分を含む。

【0090】

経皮適用のための適当な組成物は有効量の本発明の化合物と適切な担体を含む。経皮送達に適当な担体は、宿主の皮膚を介する通過を助けるための吸収性の薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、場合により宿主皮膚へ化合物を長期間にわたる予定されかつ制御された速度で送達するための速度制御バリアおよび該デバイスを皮膚に固定するための手段を含むバン

10

ページの形である。

【0091】

例えば皮膚および眼への局所適用のための適当な組成物は、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたは例えば、エアロゾルなどによる送達のための噴霧可能製剤を含む。このような局所送達系は、特に皮膚適用に適当である。それらは、それ故に、特に当分野で既知の化粧を含む局所製剤における使用に特に適する。それらは可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝剤および防腐剤を含み得る。

【0092】

ここで使用する局所投与はまた吸入または鼻腔内適用にも関し得る。それらは好都合には乾燥粉末の形態で(単独で、混合物として、例えばラクトースとの乾燥混合物としてま

20

または例えばリン脂質との混合成分粒子として)、乾燥粉末吸入器からまたは加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー製剤で、適当な噴射剤を使用してまたは使用せずに送達され得る。

【0093】

本発明は、さらに、水がある種の化合物の分解を促進し得るため、本発明の化合物を有効成分として含む無水医薬組成物および投与形態を提供する。

【0094】

本発明の無水医薬組成物および投与形態は、無水または低水分含有成分および低水分または低湿度条件を使用して製造できる。無水医薬組成物は、その無水性質が維持されるように製造および貯蔵し得る。従って、無水組成物は、適当な製剤キットに包含できるように、水への暴露を妨げることが既知の材料を使用して包装される。適当な包装の例は、密閉ホイル、プラスチック、単位投与量容器(例えば、バイアル)、プリスターパックおよびストリップパックを含むが、これらに限定されない。

30

【0095】

本発明は、さらに、有効成分としての本発明の化合物が分解される速度を減速させるような1種以上の薬剤を含む医薬組成物および投与形態を提供する。このような薬剤は、ここでは“安定化剤”と呼び、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、pH緩衝剤または塩緩衝剤などを含むが、これらに限定されない。

【0096】

式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩は、価値ある薬理学的特性、例えば、次章に示すインビトロおよびインビボ試験で示されるような例えば、中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11調節特性を示し、それ故に治療に適応される。

40

【0097】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アングナ、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(ESRD)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害血管リ

50

モデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎臓線維症、多嚢胞性腎疾患(PKD)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および二次性)および高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癩前症、子宮内膜症および生殖障害(特に男性および女性不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不全)、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、例えば鬱病および精神病性状態、例えば認知症および老人性せん妄、肥満および消化器障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性および静脈性潰瘍および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全s、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症およびアテローム性動脈硬化症、男性および女性性機能不全から選択される適応症の処置に有用であり得る。故に、さらなる態様として、
10
本発明は式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。さらなる態様において、治療は、中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患である。他の態様において、疾患は上記一覧、好適には高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アングナ、腎機能不全、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、2型糖尿病および糖尿病性合併症および最も好適には心血管障害、例えば高血圧、浮腫を含む腎機能不全および鬱血性心不全から選択される。

【0098】

故に、さらなる態様として、本発明は、治療における式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。さらなる態様において、治療は中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性の阻害により処置され得る疾患である。
20

【0099】

他の態様において、本発明は、治療上許容される量の式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩の投与を含む、中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患の処置方法を提供する。さらなる態様において、疾患は上記一覧から、好適には高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アングナ、腎機能不全、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、2型糖尿病および糖尿病性合併症および最も好適には心血管障害、例えば高血圧、浮腫を含む腎機能不全および鬱血性心不全から選択される。
30

【0100】

本発明の医薬組成物または組合せは、約50~70kgの対象のための約1~1000mgの有効成分の単位投与量または約1~500mgまたは約1~250mgまたは約1~150mgまたは約0.5~100mgまたは約1~50mgの有効成分の単位投与量であり得る。化合物、医薬組成物または組合せの治療有効量は対象の種、体重、年齢および個々の状態、処置する障害または疾患またはその重症度による。通常の技術の医師、臨床医または獣医は、障害または疾患を予防し、処置するまたは進行を阻止するのに必要な各有効成分の有効量を容易に決定できる。

【0101】

上記投与特性は、インビトロおよびインビボ試験で、有利に哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サルまたはその単離臓器、組織および調製物を使用して証明可能である。本発明の化合物はインビトロで溶液、例えば、水溶液の形態でおよびインビボで経腸的、非経腸的、有利に静脈内に、例えば、懸濁液または水溶液として適用できる。投与量は、インビトロで約 10^{-3} モル濃度~ 10^{-9} モル濃度の範囲であり得る。治療有効量は、インビボ投与経路によって、約0.1~500mg/kgまたは約1~1000mg/kgの範囲であり得る。
40

【0102】

本発明の化合物の活性を、次のインビトロおよびインビボ方法により、そしてまた当分野で十分記載されているインビトロおよびインビボ方法により評価できる。A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7 D
50

oering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U *Biomol Screen* . 2009 Jan; 14(1): 1-9参照。

【0103】

特に、組み換えヒト中性エンドペプチダーゼ(NEP、EC 3.4.24.11)のインビトロ阻害は次のとおりに決定できる：

組み換えヒト中性エンドペプチダーゼ(標準的方法を使用して昆虫細胞で発現させ、精製し、最終濃度7pM)を種々の濃度の試験化合物と、1時間、室温で150mM NaClおよび0.05%(w/v) CHAPSを含む10mM リン酸ナトリウム緩衝液中、pH 7.4でプレインキュベートする。酵素反応を合成ペプチド基質Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OHを0.7μMの最終濃度まで添加することにより開始させる。Doering et al. (2009)に記載のとおり、基質加水分解が、PT14の蛍光寿命(FLT)を、FLTリーダーで測定して延長させる。酵素活性に対する本化合物の影響を、室温で1時間(t=60分)インキュベーション後に決定した。阻害剤の非存在下で測定したFLT値の50%減少を示す阻害剤濃度に対応するIC₅₀値を、阻害パーセント対阻害剤濃度の非線形回帰分析ソフトウェアを使用したプロットから計算する。

【0104】

本試験アッセイ(上に記載したとおり)を使用すれば、本発明の化合物は、下に示す表1に示す阻害効果を示す。

【表1】

化合物：実施例番号	ヒトNEP IC ₅₀ (nM)
(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシプロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸;US5217996	20
実施例2	2
実施例4	0.3
実施例6	3

【0105】

本発明の化合物を、1種以上の他の治療剤と同時にまたはその前にまたは後に投与してよい。本発明の化合物を、別々に、同一または異なる投与経路でまたは他の薬剤と共に同じ医薬組成物で投与してよい。

【0106】

一つの態様において、本発明は、式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも1種の他の治療剤を、治療において同時に、別々にまたは連続して使用するための組合せ製剤として含む、製品を提供する。一つの態様において、治療は中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置である。

【0107】

組み合わせ製剤としての製品は式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および他の治療剤(複数も可)を共に同じ医薬組成物で含む組成物または式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および他の治療剤(複数も可)を分離された形態で含む、例えば、キットの形態を含む。

【0108】

一つの態様において、本発明は、式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および他の治療剤(複数も可)を含む医薬組成物を提供する。場合により、医薬組成物は上に記載した薬学的に許容される添加剤を含んでよい。

【0109】

一つの態様において、本発明は、2個以上の別個の医薬組成物を含み、その少なくとも1個が、式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩であるキットを提供する。一つの態様において、該キットは、当該組成物を別々に保持する手段、例えば、

容器、分割されたボトルまたは分割されたホイルパッケージを含む。このようなキットの例は、典型的に錠剤、カプセルなどの包装に使用されている、プリスターパックである。

【0110】

本発明のキットは、異なる投与形態、例えば、経口および非経腸投与で投与するために、異なる投与間隔で別の組成物を投与するためにまたは個々の組成物を相互に用量決定するために使用し得る。コンプライアンスを補助するために、本発明のキットは、典型的に投与指示書を含む。

【0111】

本発明の組合せ治療において、本発明の化合物および他の治療剤を、同一または別個の製造者が製造および/または製剤してよい。さらに、本発明の化合物および他の治療剤は：(i) 組合せ製品が医師に配送される前に(例えば、本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合)；(ii) 投与直前に、医師自身によって(または医師の指導の下に)；(iii) 患者自身によって、例えば、本発明の化合物および他の治療剤の連続的投与の際に、組合せ治療に使用されてもよい。

10

【0112】

従って、本発明は、中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置のための式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、ここで、該医薬が他の治療剤との投与用に製剤されている。本発明はまた中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置のための他の治療剤の使用を提供し、ここで、該医薬を式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩と投与する。

20

【0113】

本発明はまた中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置方法に使用するための式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を他の治療剤と投与するために製造する。本発明はまた中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置方法における他の治療剤を提供し、ここで、該他の治療剤を式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩と投与するために製造する。本発明はまた中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置方法に使用するための式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を他の治療剤と投与する。本発明はまた中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置方法に使用するための他の治療剤を提供し、ここで、他の治療剤を式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩と投与する。

30

【0114】

本発明はまた中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置のための式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、ここで、該患者は予め(例えば24時間以内に)他の治療剤で処置されている。本発明はまた中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する疾患または状態の処置のための他の治療剤の使用を提供し、ここで、該患者は予め(例えば24時間以内に)式I~Vのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩で処置されている。

40

【0115】

一つの態様において、他の治療剤は：HMG-Co-Aレダクターゼ阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー(ARB、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト)、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー(CCB)、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、ApoA-I模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカー、アルドステロンシンターゼ阻害剤(ASI)、CETP阻害剤またはホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害剤から選択される。

【0116】

50

第二の薬剤または処置“と組み合わせる”なる用語は、本発明の化合物(例えば、式I~Vのいずれかの化合物または他に記載された化合物)と第二剤または処置の共投与、最初に本発明の化合物を投与して第二剤または処置が続く、そして最初に第2剤または処置を適用して、本発明の化合物が続くものを含む。

【0117】

用語“第二剤”は、ここに記載する疾患または障害、例えば、高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アングINA、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(ESRD)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎臓線維症、多嚢胞性腎疾患(PKD)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および二次性)および高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癩前症、子宮内膜症および生殖障害(特に男性および女性不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不全)、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、例えば鬱病および精神病性状態、例えば認知症および老人性せん妄、肥満および消化器障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性および静脈性潰瘍および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌調節、高レニン血症の処置、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症およびアテローム性動脈硬化症、男性および女性性機能不全のような、例えば、中性エンドペプチダーゼの阻害に応答する障害または疾患を処置する、予防するまたは症状を軽減することが当分野で周知のあらゆる薬剤を含む。

【0118】

第二剤の例は、HMG-Co-Aレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー(CCB)、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、ApoA-I模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカー、アルドステロンシンターゼ阻害剤(ASI)およびCETP阻害剤を含む。

【0119】

用語“HMG-Co-Aレダクターゼ阻害剤”(別名ベータ-ヒドロキシ-ベータ-メチルグルタリル-コエンザイムAレダクターゼ阻害剤)は、血中のコレステロールを含む脂質レベルを低下させるために使用し得る有効成分を含む。例は、アトルバスタチン、セリバスタチン、コンパクチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、ジヒドロコンパクチン、フルインドスタチン(fluidostatin)、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、メバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン(rivastatin)、シンバスタチンおよびベロスタチン(velostatin)またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0120】

用語“ACE阻害剤”(別名アンジオテンシン変換酵素阻害剤)は、アンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの酵素分解を妨害する分子を含む。このような化合物は血圧制御のために、そして鬱血性心不全の処置のために使用し得る。例は、アラセプリル、ペナゼプリル、ペナゼプリラート、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルおよびトランドラプリルまたはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0121】

用語“エンドセリンアンタゴニスト”は、ボセンタン(EP526708A参照)、テゾセンタン(WO96/19459参照)またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0122】

10

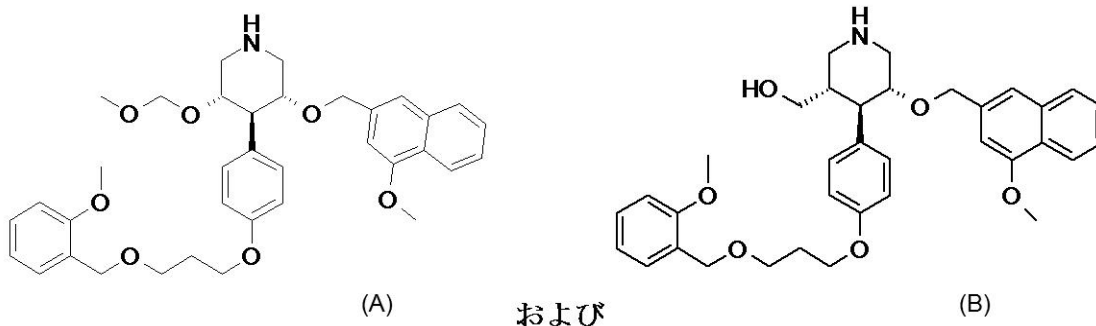
20

30

40

50

用語“レニン阻害剤”は、ジテキレン(ditekiren)(化学名：[1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-プロリル-L-フェニルアラニル-N-[2-ヒドロキシ-5-メチル-1-(2-メチルプロピル)-4-[[[2-メチル-1-[(2-ピリジニルメチル(mrthyl))アミノ]カルボニル]ブチル]アミノ]カルボニル]ヘキシル]-N-アルファ-メチル-L-ヒスチジンアミド); テルラクレン(terlakiren)(化学名：[R-(R*,S*)]-N-(4-モルホリニルカルボニル)-L-フェニルアラニル-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシ-3-(1-メチルエトキシ)-3-オキソプロピル]-S-メチル-L-システインアミド); アリスレン(化学名：(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-N-(2-カルバモイル-2,2-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ-7-{[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロボキシ)フェニル]メチル}-8-メチル-2-(プロパン-2-イル)ノナンアミド)およびザンキレン(ザンキレン)(化学名：[1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-2,3-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-アルファ-[[2-[[[4-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル]メチル]-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-アミノ]-4-チアゾールプロパンアミド)またはそれらの塩酸塩またはSpeedelが開発したSPP630、SPP635およびSPP800または式(A)および(B)：【化10】



のRO66-1132およびRO66-1168またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0123】

用語“アリスレン”は、特に定義しない限り、その遊離塩基およびその塩、特にその薬学的に許容される塩、最も好ましくはそのヘミフマル酸塩の両方として解釈されるべきである。

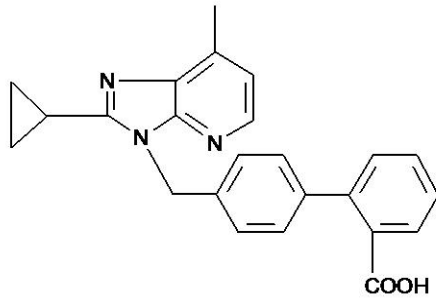
【0124】

アンギオテンシンII受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容される塩は、アンギオテンシンII受容体のAT₁受容体サブタイプに結合するが、該受容体の活性化をもたらさない有効成分と理解される。AT₁受容体阻害の結果、これらのアンタゴニストは、例えば、降圧剤としてまたは鬱血性心不全の処置に使用できる。

【0125】

AT₁受容体アンタゴニスト群は、種々の構造特性を有する化合物を含み、本質的に好ましいのは非ペプチド性のものである。例えば、バルサルタン、ロサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、サブリサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、次式

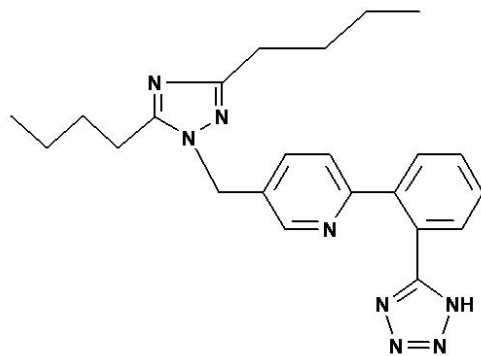
【化 1 1】



10

を有し、E-1477なる名称の化合物、次式

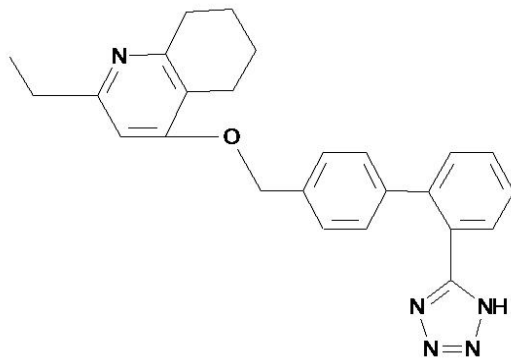
【化 1 2】



20

を有し、SC-52458なる名称の化合物、次式

【化 1 3】



30

を有し、ZD-8731なる名称の化合物またはいずれの場合も、その薬学的に許容される塩から選択される化合物を特記し得る。

【0 1 2 6】

好ましい AT_1 受容体アンタゴニストは既に市販されているものであり、最も好ましいのはバルサルタンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 2 7】

用語“カルシウムチャンネルブロッカー(CCB)”は、ジヒドロピリジン類(DHP)および非DHP類(例えば、ジルチアゼム型およびベラパミル型CCB)を含む。例は、アムロジピン、フェロジピン、リヨシジン(ryosidine)、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニグルジピン、ニルジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピンおよびニバルジピンを含み、好ましくは、フルナリジン、プレニラミン、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、アニパミル、チアパミルおよびベラパミルまたはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される非DHP剤である。CCBは抗高血圧剤、抗狭心症剤または抗不整脈剤として使用し得る。

40

【0 1 2 8】

用語“利尿剤”は、チアジド誘導体(例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド

50

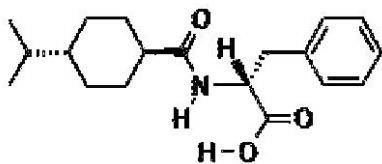
、メチルクロロ(clo)チアジドおよびクロロサリトン)を含む。

用語“ A p o A - I 模倣剤 ”は、D 4 F ペプチド類(例えば、式 D - W - F - K - A - F - Y - D - K - V - A - E - K - F - K - E - A - F)を含む。

【 0 1 2 9 】

用語“ 抗糖尿病剤 ”は、膵臓 細胞からのインスリン分泌を促進するインスリン分泌促進剤を含む。例は、ビッグアニド誘導体(例えば、メトホルミン)、スルホニルウレア類(S U)(例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、4 - クロロ - N - [(1 - ピロリジニルアミノ)カルボニル] - ベンゼンスルホンアミド(グリコピラミド)、グリベンクラミド(グリブリド)、グリクラジド、1 - ブチル - 3 - メタニルウレア、カルブタミド、グリボヌリド、グリビジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、フェンブタミドおよびトリルシクラミド)またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。さらなる例は、フェニルアラニン誘導体(例えば、式

【 化 1 4 】



のナテグリニド[N - (t r a n s - 4 - イソプロピルシクロヘキシルカルボニル) - D - フェニルアラニン](E P 1 9 6 2 2 2 および E P 5 2 6 1 7 1 参照); レパグリニド[(S) - 2 - エトキシ - 4 - { 2 - [[3 - メチル - 1 - [2 - (1 - ピペリジニル)フェニル]ブチル]アミノ} - 2 - オキソエチル}安息香酸]E P 5 8 9 8 7 4、E P 1 4 7 8 5 0 A 2、特に 6 1 ページの実施例 1 1 および E P 2 0 7 3 3 1 A 1 参照); カルシウム(2 S) - 2 - ベンジル - 3 - (c i s - ヘキサヒドロ - 2 - イソインドリニルカルボニル) - プロピオネート二水和物(例えば、ミチグリニド(E P 5 0 7 5 3 4 参照)); およびグリメピリド(E P 3 1 0 5 8 参照)を含む。さらなる例は、D P P - IV 阻害剤、G L P - 1 および G L P - 1 アゴニストを含む。

【 0 1 3 0 】

D P P - IV は、G L P - 1 の不活化に係わる。より具体的には、D P P - IV は G L P - 1 受容体アンタゴニストを生成させ、それにより G L P - 1 に対する生理学的応答を短縮する。G L P - 1 は膵臓インスリン分泌の主刺激因子であり、グルコース処理に対する直接的に有益な効果を有する。

【 0 1 3 1 】

D P P - IV 阻害剤はペプチド性でもよく、好ましくは、非ペプチド性でもよい。D P P - IV 阻害剤は、いずれの場合も、例えば、W O 9 8 / 1 9 9 9 8、D E 1 9 6 1 6 4 8 6 A 1、W O 0 0 / 3 4 2 4 1 および W O 9 5 / 1 5 3 0 9 に一般的におよび具体的に、いずれの場合も特に化合物請求項および実施例の最終生成物に記載されており、最終生成物の対象、医薬製剤および特許請求の範囲を、これらの刊行物を引用することにより、本明細書に包含させる。好ましいのは、W O 9 8 / 1 9 9 9 8 の実施例 3 および W O 0 0 / 3 4 2 4 1 の実施例 1 にそれぞれ具体的に記載されている化合物である。

【 0 1 3 2 】

G L P - 1 は、例えば W. E. Schmidt et al. in Diabetologia, 28, 1985, 704-707 および U S 5, 7 0 5, 4 8 3 に記載されたインスリン分泌性タンパク質である。

【 0 1 3 3 】

用語“ G L P - 1 アゴニスト ”は、G L P - 1 (7 - 3 6) N H ₂ の変異体および類似体を含み、それらは、特に U S 5, 1 2 0, 7 1 2、U S 5, 1 1 8 6 6 6、U S 5, 5 1 2, 5 4 9、W O 9 1 / 1 1 4 5 7 および C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 1 2826 に記載されている。さらなる例は、A r g ^{3 6} のカルボキシ末端アミド官能基が G L P - 1 (7 - 3 6) N H ₂ 分子の 3 7 位で G l y に置換されている G L P - 1 (7 - 3 7) お

10

20

30

40

50

よび G L N⁹ - G L P - 1 (7 - 37)、D - G L N⁹ - G L P - 1 (7 - 37)、アセチル L Y S⁹ - G L P - 1 (7 - 37)、L Y S¹⁸ - G L P - 1 (7 - 37) および特に、G L P - 1 (7 - 37) O H、V A L⁸ - G L P - 1 (7 - 37)、G L Y⁸ - G L P - 1 (7 - 37)、T H R⁸ - G L P - 1 (7 - 37)、M E T⁸ - G L P - 1 (7 - 37) および 4 - イミダゾプロピオニル - G L P - 1 を含むその変異体およびアナログを含む。特に好ましいのはまた、Greig et al. in Diabetologia 1999, 42, 45-50 に記載されている G L P A ゴニストアナログエキセジン - 4 である。

【 0 1 3 4 】

定義 “ 抗糖尿病剤 ” に包含されるのはまたインスリン増感剤であり、それは、インスリン抵抗性を低下させ、その結果、インスリン感受性を高めることにより、障害されたインスリン受容体機能を回復させる。例は、血糖低下性チアゾリジンジオン誘導体(例えば、グリタゾン、(S) - ((3, 4 - ジヒドロ - 2 - (フェニル - メチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル)メチル - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(エングリタゾン)、5 - {[4 - (3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - 1 - オキソプロピル) - フェニル] - メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(ダルグリタゾン)、5 - {[4 - (1 - メチル - シクロヘキシル)メトキシ] - フェニル]メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(シグリタゾン)、5 - {[4 - (2 - (1 - インドリル)エトキシ)フェニル]メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(DRF2189)、5 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - エトキシ]}ベンジル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(BM-13.1246)、5 - (2 - ナフチルスルホニル) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(AY-31637)、ビス{4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル)メチル]フェニル}メタン(YM268)、5 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - 2 - ヒドロキシエトキシ]}ベンジル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(AD-5075)、5 - [4 - (1 - フェニル - 1 - シクロプロパンカルボニルアミノ) - ベンジル] - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(DN-108)、5 - {[4 - (2 - (2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル)エトキシ)フェニル]メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - [3 - (4 - クロロ - フェニル)] - 2 - プロピニル] - 5 - フェニルスルホニル)チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - [3 - (4 - クロロフェニル)] - 2 - プロピニル] - 5 - (4 - フルオロフェニル - スルホニル)チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - {[4 - (2 - (メチル - 2 - ピリジニル - アミノ) - エトキシ)フェニル]メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(ロシグリタゾン)、5 - {[4 - (2 - (5 - エチル - 2 - ピリジニル)エトキシ)フェニル] - メチル}チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(ピオグリタゾン)、5 - {[4 - ((3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル)メトキシ) - フェニル] - メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(トログリタゾン)、5 - [6 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ)ナフタレン - 2 - イルメチル] - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(MCC555)、5 - {[2 - (2 - ナフチル) - ベンズオキサゾール - 5 - イル] - メチル}チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(T-174)および5 - (2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) - 2 - メトキシ - N - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル)ベンズアミド(KRP297))を含む。

【 0 1 3 5 】

さらなる抗糖尿病剤は、インスリンシグナル経路モジュレーター、例えばタンパク質チロシンホスファターゼ類(P T P a s e)の阻害剤、抗糖尿病性非小分子模倣化合物およびグルタミン - フルクトース - 6 - ホスフェートアミドトランスフェラーゼ(G F A T)の阻害剤；脱制御された肝臓グルコース産生に影響する化合物、例えばグルコース - 6 - ホスファターゼ(G 6 P a s e)の阻害剤、フルクトース - 1, 6 - ビスホスファターゼ(F - 1, 6 - B p a s e)の阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ(G P)の阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニストおよびスホエノールピルベートカルボキシキナーゼ(P E P C K)の阻害剤；ピルベートデヒドロゲナーゼキナーゼ(P D H K)阻害剤；胃排泄阻害剤；インスリン；G S K - 3 の阻害剤レチノイドX受容体(R X R)アゴニスト；ベータ - 3 A R アゴニスト；非共役タンパク質(U C P)のアゴニスト；非グリタゾン型 P P A R アゴニスト；デュアル P P A R / P P A R アゴニスト；抗糖尿病性バナジウム含有化合物；インク

10

20

30

40

50

レチンホルモン類、例えばグルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1) および GLP - 1 アゴニスト；ベータ細胞イミダゾリン受容体アンタゴニスト；ミグリトール； α_2 - アドレナリンアンタゴニスト；およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0136】

用語“肥満軽減剤”は、リパーゼ阻害剤(例えば、オーリスタット)および食欲抑制剤(例えば、シブトラミンおよびフェンテルミン)を含む。

【0137】

アルドステロンシンターゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、アルドステロン産生を阻害する特性を有する有効成分と理解される。アルドステロンシンターゼ(CYP 11B2)は、副腎皮質におけるアルドステロン産生の最終工程、すなわち11 - デオキシコルチコステロンからアルドステロンへの変換を触媒するミトコンドリアシトクロムP 450 酵素である。いわゆるアルドステロンシンターゼ阻害剤でのアルドステロン産生阻害は低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、心房細動または腎不全の処置法の良好な変法として知られている。このようなアルドステロンシンターゼ阻害活性は標準アッセイ(例えば、US 2007/0049616)により、当業者により容易に決定される。

10

【0138】

アルドステロンシンターゼ阻害剤群はステロイド性および非ステロイド性アルドステロンシンターゼ阻害剤の両方を含み、後者が最も好ましい。

市販のアルドステロンシンターゼ阻害剤または保健当局が承認しているアルドステロンシンターゼ阻害剤が好ましい。

20

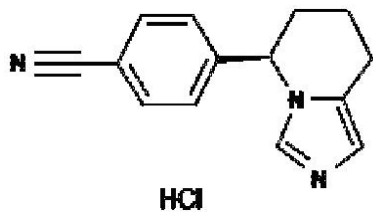
【0139】

アルドステロンシンターゼ阻害剤群は、種々の構造特性を有する化合物を含む。例えば、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤アナストロゾール、ファドロゾール(その(+)-エナンチオマーを含む)、ならびにステロイド性アロマターゼ阻害剤エキセメスタンまたはいずれの場合も適用可能であれば、その薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物を特記し得る。

【0140】

最も好ましい非ステロイド性アルドステロンシンターゼ阻害剤は、式

【化15】



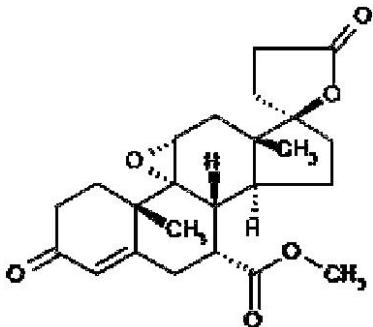
30

のファドロゾール塩酸塩の(+)-異性体(米国特許4617307および4889861)または利用可能であれば、その薬学的に許容される塩である。

【0141】

好ましいステロイド性アルドステロンアンタゴニストは、式

【化16】



40

のエプレレノン(EP122232A)またはスピロノラクトン；またはいずれの場合も、

50

利用可能であれば、その薬学的に許容される塩である。

【0142】

該組合せに有用なアルドステロンシクターゼ阻害剤は、例えばUS 2007/0049616に一般的に、また具体的に、特に化合物請求項および作業実施例の最終産物に開示されている化合物およびアナログであり、最終産物の主題、医薬製剤および特許請求の範囲は引用により本明細書に包含させる。本発明で使用するのに適する好ましいアルドステロンシクターゼ阻害剤は、4-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル)-3-メチルベンゾニトリル；5-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-カルボン酸(4-メトキシベンジル)メチルアミド；4'-フルオロ-6-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]アゼピン-5-イル)ピフェニル-3-カルボニトリル；5-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-カルボン酸ブチルエステル；4-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシベンゾニトリル；5-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-カルボン酸4-フルオロベンジルエステル；5-(4-シアノ-2-トリフルオロメトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル；5-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-カルボン酸2-イソプロポキシエチルエステル；4-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル)-2-メチルベンゾニトリル；4-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル)-3-フルオロベンゾニトリル；4-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシベンゾニトリル；3-フルオロ-4-(7-メチレン-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル)ベンゾニトリル；cis-3-フルオロ-4-[7-(4-フルオロ-ベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ベンゾニトリル；4'-フルオロ-6-(9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]アゼピン-5-イル)ピフェニル-3-カルボニトリル；4'-フルオロ-6-(9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]アゼピン-5-イル)ピフェニル-3-カルボニトリルまたはいずれの場合も、その(R)または(S)異性体；または利用可能であれば、その薬学的に許容される塩を含むが、これらに限定されない。

【0143】

用語アルドステロンシクターゼ阻害剤はまたWO 2008/076860、WO 2008/076336、WO 2008/076862、WO 2008/027284、WO 2004/046145、WO 2004/014914、WO 2001/076574に開示されている化合物およびアナログを含む。

【0144】

さらに、アルドステロンシクターゼ阻害剤はまた米国特許出願US 2007/0225232、US 2007/0208035、US 2008/0318978、US 2008/0076794、US 2009/0012068、US 20090048241およびPCT出願WO 2006/005726、WO 2006/128853、WO 2006128851、WO 2006/128852、WO 2007065942、WO 2007/116099、WO 2007/116908、WO 2008/119744および欧州特許出願EP 1886695に開示されている化合物およびアナログを含む。本発明で使用するのに適する好ましいアルドステロンシクターゼ阻害剤は、Speedelにより開発された8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン；4-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-2-フルオロベンゾニトリル；4-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-2,6-ジフルオロベンゾニトリル；4-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-2-メトキシベン

ゾニトリル； 3 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イル)ベンゾニトリル； 4 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イル)フタロニトリル； 4 - (8 - (4 - シアノフェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イル)ベンゾニトリル； 4 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イル)ベンゾニトリル； 4 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル； 8 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル 1 - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[5, 1 - c][1, 4]オキサジンまたはいずれの場合も、それらの(R)または(S)異性体；または利用可能であれば、その薬学的に許容される塩を含むが、これらに限定されない。

10

【0145】

該組み合わせに有用なアルドステロンシンターゼ阻害剤は、例えばWO 2009/156462およびWO 2010/130796、特に化合物請求項および実施例の最終産物、最終製造の対象、医薬製剤および特許請求の範囲に一般的におよび具体的に開示の化合物およびアナログである。

【0146】

本発明の組み合わせに適切な好ましいアルドステロンシンターゼ阻害剤は、 3 - (6 - フルオロ - 3 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル塩酸塩、 1 - (4 - メタンスルホニル - ベンジル) - 3 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - インドール、 2 - (5 - ベンジルオキシ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール、 5 - (3 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - ニコチン酸エチルエステル、 N - [5 - (6 - クロロ - 3 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - エタンスルホンアミド、 ピロリジン - 1 - スルホン酸 5 - (6 - クロロ - 3 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルエステル、 N - メチル - N - [5 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、 6 - クロロ - 1 - メチル - 2 - {5 - [(2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - メチル] - ピリジン - 3 - イル} - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル、 6 - クロロ - 2 - [5 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル、 6 - クロロ - 1 - メチル - 2 - {5 - [(1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - メチル] - ピリジン - 3 - イル} - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル、 モルホリン - 4 - カルボン酸[5 - (6 - クロロ - 3 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミド、 N - [5 - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - エタンスルホンアミド、 C, C, C - トリフルオロ - N - [5 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、 N - [5 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド、 N - [5 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - フェニル - メタンスルホンアミド、 N - (5 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル)ピリジン - 3 - イル)ブタン - 1 - スルホンアミド、 N - (1 - (5 - (4 - シアノ - 3 - メトキシフェニル)ピリジン - 3 - イル)エチル)エタンスルホンアミド、 N - ((5 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル)ピリジン - 3 - イル)(シクロプロピル)メチル)エタンスルホンアミド、 N - (シクロプロピル(5 - (1 H - インドール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル)エタンスルホンアミド、 N - (シクロプロピル(5 - ナフタレン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル)メチル)エタンスルホンアミド、 エタンスルホン酸[5 - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミドおよびエタンスルホン酸{[5 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - シクロプロピル - メチル} - エチル - アミドを含む。

20

30

40

【0147】

50

用語“エンドセリン受容体ブロッカー”はボセンタンを含む。

用語“CETP阻害剤”は、種々のコレステリルエステル類およびトリグリセリド類のHDLからLDLおよびVLDLへのコレステリルエステル輸送タンパク質(CETP)仲介輸送を阻害する化合物を意味する。このようなCETP阻害活性は、標準アッセイ(例えば米国特許6,140,343)に従い、当業者により容易に決定できる。例は、米国特許6,140,343および米国特許6,197,786に開示されている化合物(例えば、[2R,4S]4-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メトキシカルボニル-アミノ]-2-エチル-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸エチルエステル(トルセトラピブ);米国特許6,723,752に開示されている化合物(例えば、(2R)-3-[[3-(4-クロロ-3-エチル-フェノキシ)-フェニル]-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-フェニル]-メチル]-アミノ}-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール);米国特許出願10/807,838に開示されている化合物;米国特許5,512,548に開示されているポリペプチド誘導体;それぞれJ. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996)およびBioorg. Med. Chem. Lett.; 6: 1951-1954 (1996)に開示されているロセノノラクトン誘導体およびコレステリルエステル類のホスフェート含有アナログを含む。さらに、CETP阻害剤はまたWO2000/017165、WO2005/095409およびWO2005/097806に開示されているものも含む。

10

【0148】

該組み合わせに有用なCETP阻害剤は、例えばWO2008/009435、WO2009/059943およびWO2009/071509に一般적으로および具体的に開示された化合物および類似体、特に特許請求の範囲の化合物および実施例の最終産物、最終産物、医薬製剤および特許請求の範囲の対象である。

20

【0149】

好ましいPDE5阻害剤はSildenafilである。

特に興味深い第二剤は、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネルブロッカー、利尿剤、抗糖尿病剤、例えばDPP-IV阻害剤およびアルドステロンシンターゼ阻害剤を含む。

【0150】

一つの態様において、本発明は、治療有効量の式I、II、III、IVまたはVの定義に従う化合物またはその薬学的に許容される塩およびHMG-Co-Aレダクターゼ阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー(CCB)、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、利尿剤、ApoA-I模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカー、アルドステロンシンターゼ阻害剤(ASI)およびCETP阻害剤から選択される1種以上の治療活性剤を含む組み合わせ、特に医薬的組み合わせを提供する。

30

【0151】

一つの態様において、本発明は、対象に治療有効量の式I、II、III、IVまたはVの定義に従う化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性の阻害方法を提供する。

40

【0152】

一つの態様において、本発明は、対象に治療有効量の式I、II、III、IVまたはVの定義に従う化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する障害または疾患の処置方法を提供する。

【0153】

一つの態様において、本発明は、対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する障害または疾患の処置方法を提供し、ここで、該障害または疾患は高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全

50

、鬱血性心不全、左室肥大、アングナ、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(ESRD)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎臓線維症、多嚢胞性腎疾患(PKD)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および二次性)および高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癇前症、子宮内膜症および生殖障害(特に男性および女性不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不全)、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癩癧、情動障害、例えば鬱病および精神病性状態、例えば認知症および老人性せん妄、肥満および消化器障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性および静脈性潰瘍および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症およびアテローム性動脈硬化症、男性および女性性機能不全から選択される。

10

【0154】

一つの態様において、本発明は、医薬として使用するための、式I、II、III、IVまたはVの定義に従う化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0155】

一つの態様において、本発明は、対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する障害または疾患の処置のための、式I、II、III、IVまたはVの定義に従う化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

20

【0156】

一つの態様において、本発明は、対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11の活性により特徴づけられる障害または疾患の処置用医薬の製造における式I、II、III、IVまたはVの定義に従う化合物の使用を提供し、ここで、該障害または疾患は、特に高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アングナ、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(ESRD)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎臓線維症、多嚢胞性腎疾患(PKD)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および二次性)および高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癇前症、子宮内膜症および生殖障害(特に男性および女性不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不全)、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癩癧、情動障害、例えば鬱病および精神病性状態、例えば認知症および老人性せん妄、肥満および消化器障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性および静脈性潰瘍および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症およびアテローム性動脈硬化症、男性および女性性機能不全から選択される。

30

40

【0157】

一つの態様において、本発明は、対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11の活性により特徴づけられる障害または疾患の処置のための式I、II、III、IVまたはVの定義に従う化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供し、ここで、該障害または疾患は高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アングナ、腎機能不全(糖尿病性または非糖尿病性)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタ

50

ンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(ESRD)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎臓線維症、多嚢胞性腎疾患(PKD)、腎不全(浮腫および塩類貯留を含む)、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症(原発性および二次性)および高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癩前症、子宮内膜症および生殖障害(特に男性および女性不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、着床不全)、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、例えば鬱病および精神病性状態、例えば認知症および老人性せん妄、肥満および消化器障害(特に下痢および過敏性腸症候群)、創傷治癒(特に糖尿病性および静脈性潰瘍および褥瘡)、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症およびアテローム性動脈硬化症、男性および女性性機能不全から選択される。

10

【0158】

本発明の例示：

次の実施例は本発明を説明することを意図し、それに限定すると解釈してはならない。温度は摂氏度で示す。特に断らない限り、全ての蒸発は減圧下、典型的に約15 mmHg ~ 100 mmHg (= 20 ~ 133 mbar)で行う。最終産物、中間体および出発物質の構造は標準的分析法、例えば、微量分析および分光特性、例えば、MS、IR、NMRにより確認する。使用する略語は当分野で一般的なものである。

【0159】

20

本発明の化合物の合成に使用する全ての出発物質、構成部分、反応材、酸類、塩基類、脱水剤、溶媒および触媒は市販されているかまたは当業者に知られた有機合成法により製造できる(Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21)。さらに、本発明の化合物は、次の実施例に示すとおり、当業者に知られた有機合成法により製造できる。

【0160】

本発明の例示：

略語：

【表 2】

ATP : アデノシン5' - トリホスフェート	AS : アルドステロンシンターゼ	
br : ブロード	bs : ブロード一重項	
Ac : アセチル	Atm : 雰囲気	
Aq : 水性	calcd : 計算値	
Bn : ベンジル	Boc : tert-ブトキシカルボニル	
d : 二重項	DAST : 三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄	10
dd : 二重項の二重項	DCM : ジクロロメタン	
DMF : N,N-ジメチルホルムアミド	DMSO : ジメチルスルホキシド	
DIPEA : N,N-ジイソプロピルエチルアミン	DMAP : N,N-ジメチルアミノピリジン	
DAD : ダイオードアレイ検出器	DTT : ジチオスレイトール	
EDTA : エチレンジアミンテトラ酢酸	EI : エレクトロスプレーイオン化	
EtおよびEtOAc : エチルおよび酢酸エチル	EDC : N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロライド	20
HPLC : 高速液体クロマトグラフィー HPLC-RT (保持時間)	LCおよびLCMS : 液体クロマトグラフィーおよび液体クロマトグラフィーおよび質量分析	
H : 時間	hrs : 時間	
IR : 赤外	LDA : リチウムジイソプロピルアミド	
MeOD : メタノール-d ₄	MeOH : メタノール	
MS : 質量分析	m : 多重項	30
min : 分間	m/z : 質量/荷電比	
Ms : メシル	Me : メチル	
MおよびmM : モル濃度およびミリモル濃度	Mg : ミリグラム	
n.d. : 未検	NMR : 核磁気共鳴	
ppm : 百万分率	PrおよびiPr : プロピルおよびイソプロピル	
Ph : フェニル	Pd/C : パラジウム/炭素	
RT : 室温	RP : 逆相	
q : 四重項		
s : 一重項	t : 三重項	40
TFA : トリフルオロ酢酸	THF : テトラヒドロフラン	
TMSCl : トリメチルシリルクロライド	TEA : トリエチルアミン	
Tf : トリフラート	tBu : tert-ブチル	
TLC : 薄層クロマトグラフィー	Tris·HCl : アミノトリス(ヒドロキシメチル)メタンヒドロクロライド	

【 0 1 6 1 】

HPLC条件A :

カラム : 50 でINERTSIL C8-3、3 μm × 3.3 mm × 3.0 mm。

流速：2 mL / 分

移動相：H₂O (5 mM NH₄⁺ HCOO⁻)

勾配：2分間で5% ~ 95% MeCN / MeOH (1 : 1)への直線勾配

検出：210 ~ 400 nmでのDAD - UV

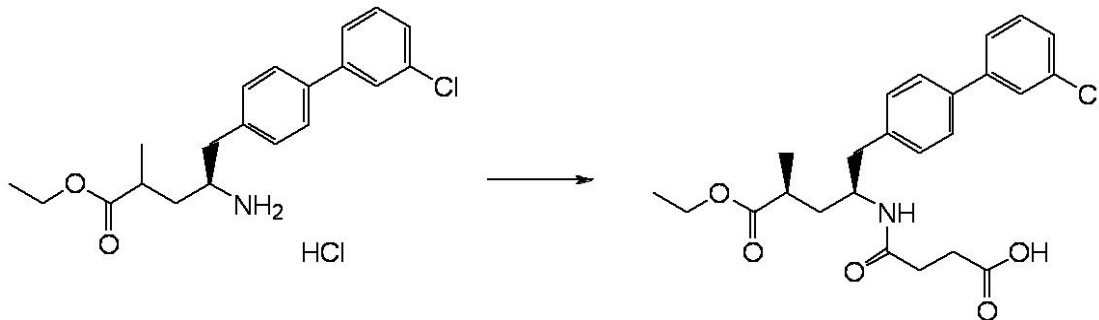
【0162】

相対的立体化学を、二次元NMRを使用して決定した。この反応条件下、ビスフェニル - メチル基を担持する立体中心がラセミ化する可能性はなかった。それ故に、立体立体化学を相対的立体化学およびビスフェニル - メチル基を担持する立体中心の立体化学に基づき決定した。

【0163】

実施例1：(2*S*, 4*S*) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸エチルエステルの合成

【化17】

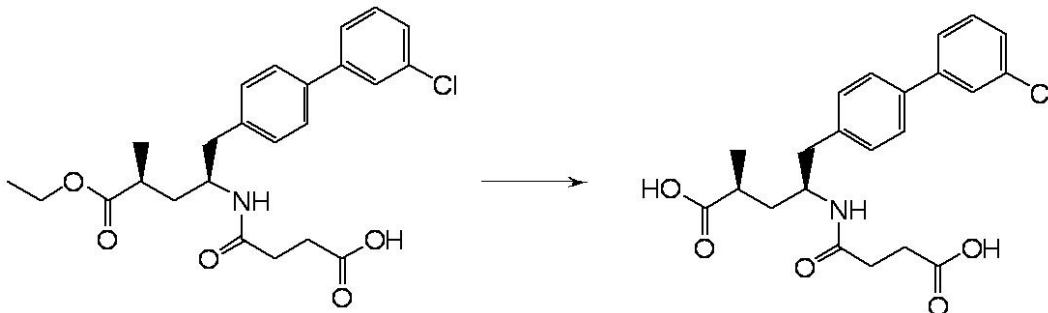


撹拌中の(*S*) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(200 mg、0.52 mmol)およびジヒドロフラン - 2, 5 - ジオン(68 mg、0.68 mmol)の8 ml CH₂Cl₂溶液に、ピリジン(0.17 ml、2.1 mmol)を添加し、溶液を2時間撹拌した。反応混合物を1 M HClでpH = 3に酸性化した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC(DAICEL Chiralcel OD-H 21 × 250 mm カラム、18 ml / 分、90%ヘプタン10% EtOH + 0.1% TFA)で精製して、5.7分のピークを回収して、25 mgの(2*S*, 4*S*) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸エチルエステルを得た。MS m/z 446.3 (M+H), 444.3 (M-H). LC/MS (条件A): 1.52 min

【0164】

実施例2：(2*S*, 4*S*) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸の合成

【化18】



撹拌中の(2*S*, 4*S*) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - ペンタン酸エチルエステル(25 mg、0.056 mmol)の2 ml EtOH溶液に、1 mlの1 M NaOH水溶液を添加し、溶液を1時間撹拌した。反応混合物を1 M HCl水溶液でpH = 2 ~ 3に酸性化した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をRP - HPLCで精製して、14 mgの(2*S*, 4*S*) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル -

10

20

30

40

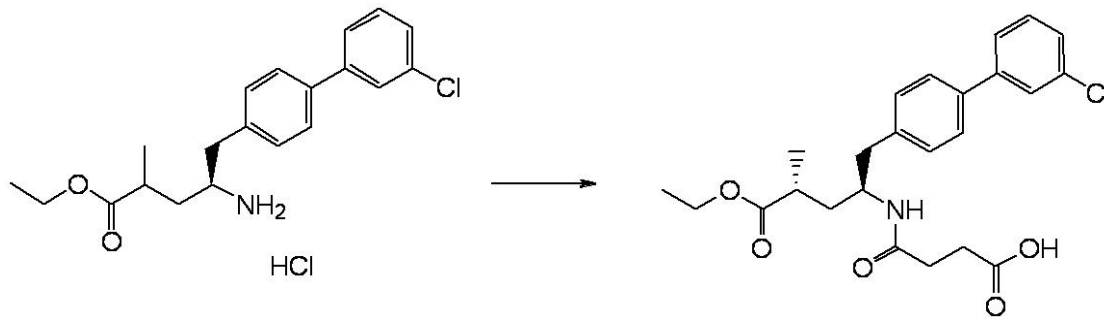
50

ペンタン酸を得た。MS m/z 418.2 (M+H), 416.2 (M-H). LC/MS (条件A): 1.18 min $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 0.98-1.00 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.39-1.45 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 2.18-2.38 (m, 5H), 2.67-2.76 (m, 2H), 3.97-4.07 (m, 1H), 7.26-7.28 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.75-7.77 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 12.08 (br s, 2H)

【0165】

実施例3: (2R, 4S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルの合成

【化19】

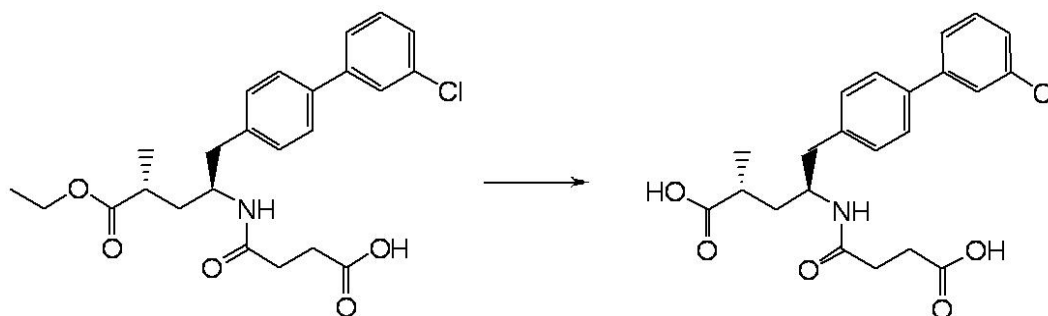


攪拌中の(S)-4-アミノ-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(200 mg、0.52 mmol)およびジヒドロフラン-2,5-ジオン(68 mg、0.68 mmol)の8 ml CH_2Cl_2 溶液に、ピリジン(0.17 ml、2.1 mmol)を添加し、溶液を2時間攪拌した。反応混合物を1 M HClでpH = 3に酸性化した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC(DAICEL Chiralcel OD-H 21 x 250 mm カラム、18 ml/分、90% EtOH + 0.1% TFA)で精製して、3.9分のピークを回収して、50 mgの(2R, 4S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得た。MS m/z 446.3 (M+H), 444.3 (M-H). LC/MS (条件A): 1.52 min. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.04-1.05 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.09-1.13 (t, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, $J=7.33$ Hz, 14.40 Hz, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.70 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.75-7.77 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 12.08 (br s, 2H)

【0166】

実施例4: (2R, 4S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸の合成

【化20】



攪拌中の(2R, 4S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(20 mg、0.045 mmol)の2 ml EtOH 溶液に、1 mlの1 M NaOH水溶液を添加し、溶液を1時間

10

20

30

40

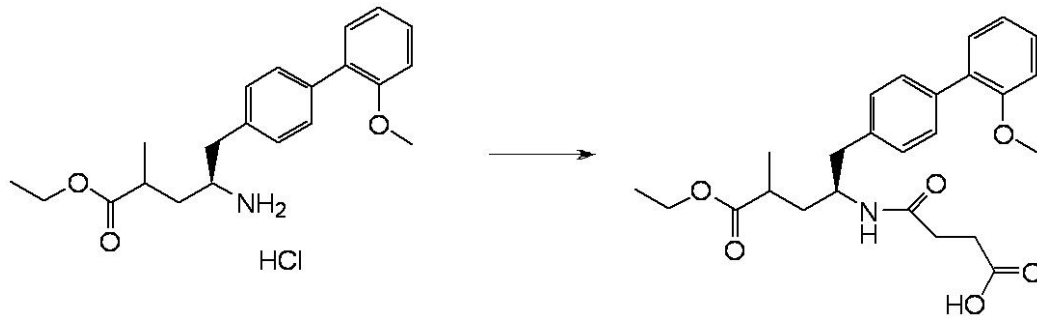
50

攪拌した。反応混合物を1 M HCl水溶液でpH = 2 ~ 3に酸性化した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をRP-HPLCで精製して、10 mgの(2R, 4S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(3'-クロロ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸を得た。LC/MS m/z 418.3 (M+H), 419.4 (M-H). LC/MS (条件A): 1.21 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.04-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.30-1.37 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 5H), 2.66-2.73 (m, 2H), 3.90--3.98 (m, 1H), 7.25-7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, J=2.02 Hz, 1H), 7.75-7.77 (d, J=8.59 Hz, 1H), 12.04 (br s, 2H)

【0167】

実施例5 : (S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(2'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルの合成

【化21】

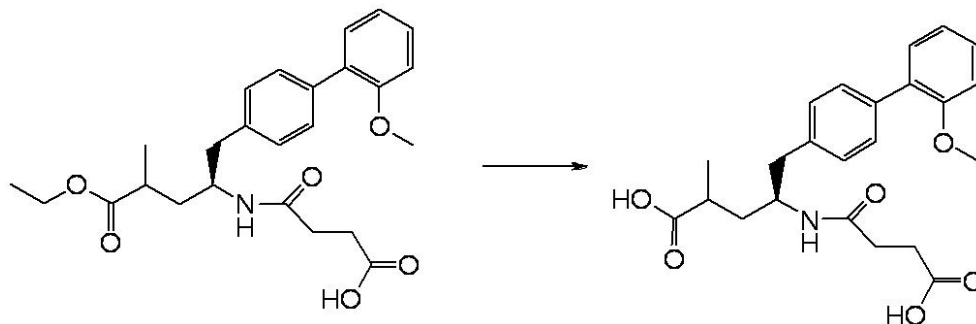


(S)-4-アミノ-5-(2'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩(240 mg, 0.703 mmol)のピリジン/DCM(1 ml / 1 ml)溶液に、コハク酸無水物(84 mg, 0.843 mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣をRP-HPLCで精製して、(S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(2'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルを得た。HPLC保持時間1.29分(条件A) : MS 442.4 (M+1)

【0168】

実施例6 : (S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(2'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸の合成

【化22】



(S)-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-5-(2'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステルに、1 M NaOH(2 ml)を添加し、室温で2時間攪拌した。混合物に2 mlの1 M HClを添加し、減圧下濃縮した。得られた残渣をRP-HPLC(H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)で精製して、110 mgの白色粉末を得た。HPLC保持時間0.86分(条件A) : MS 414.1 (M+1) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.99 - 1.06 (m, 3 H) 1.28 - 1.48 (m, 1 H) 1.66 - 1.84 (m, 1 H) 2.24 - 2.39 (m, 5 H) 2.63 - 2.75 (m, 2 H) 3.75 - 4.02 (m, 4 H) 6.97 - 7.04 (m, 1 H) 7.09 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.16 - 7.22 (m, 2 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.77 (d, J=8.59 Hz, 1 H)

10

20

30

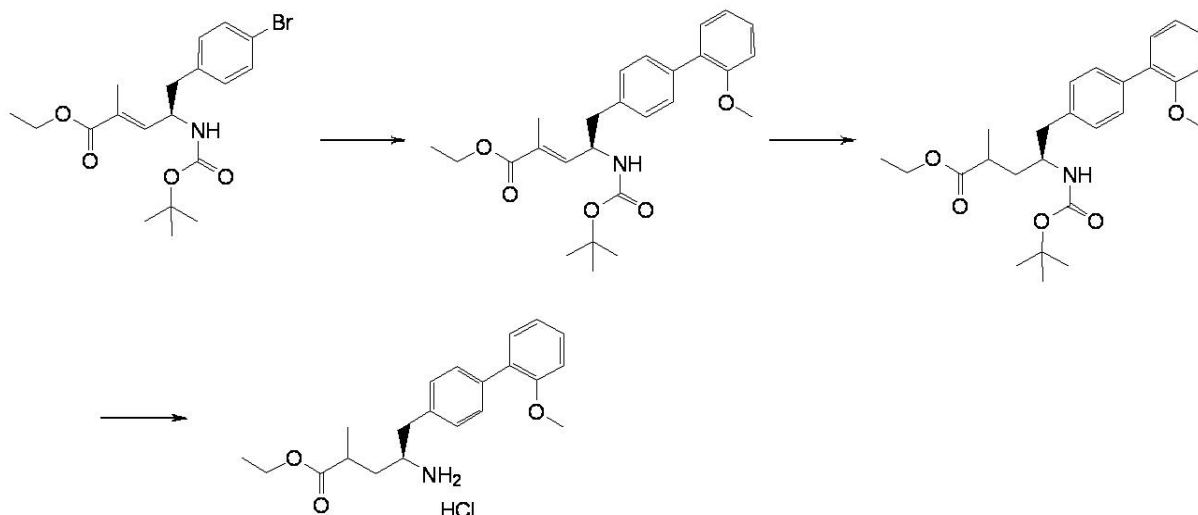
40

50

【0169】

中間体1：(S)-4-アミノ-5-(2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩の合成

【化23】



10

(R)-5-(4-プロモ-フェニル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-ペンタ-2-エン酸エチルエステル(600mg、1.455mmol)、2-メトキシフェニルボロン酸(243mg、1.601mmol)およびジクロロメタンと複合体化した1.1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(59.4mg、0.073mmol)のトルエン(15ml)中の混合物に、窒素を10分間通気し、炭酸ナトリウム(2M、1.455ml)溶液を添加した。得られた混合物を100℃で2時間加熱した。室温に冷却後、混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、600mgの薄褐色油状物を得た。HPLC保持時間1.49分(条件A)：MS 457.4 (M+18)

20

次に、(R)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタ-2-エン酸エチルエステル(500mg、1.138mmol)のエタノール(15ml)溶液に、Pt/C(10%、50mg)を添加し、室温で一夜、水素下に撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、471mgの無色油状物を得た。得られた物質を、さらに精製することなく次工程で使用した。HPLC保持時間1.53分(条件A)：MS 459.5 (M+18)

30

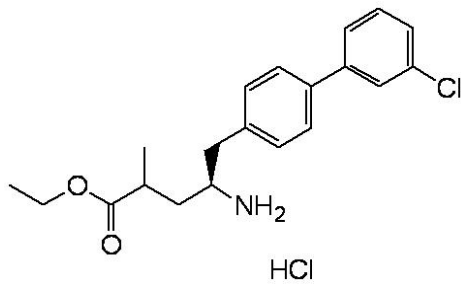
次に、(S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(473mg、1.017mmol)のDCM(5ml)溶液に、HClのジオキサン溶液(4M、1ml)を添加し、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をさらに精製することなく次工程で使用した。HPLC保持時間1.28分(条件A)：MS 342.4 (M+1)

【0170】

中間体2：(S)-4-アミノ-5-(3'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル塩酸塩の合成

40

【化24】



中間体2を中間体1について記載した方法に準じる方法を使用して製造した。中間体2について、中間体1で記載した2-メトキシフェニルボロン酸の代わりに、3-クロロフェニルボロン酸を使用した。HPLC保持時間1.59分(条件A) : MS 346.2 (M+1)

10

【0171】

本発明の化合物は中性エンドペプチダーゼ(EC 3.4.24.11)活性の阻害剤として有用であり、故に、中性エンドペプチダーゼ(EC 3.4.24.11)活性と関係する疾患および状態、例えばここに開示する疾患の処置に有用であることを見ることができる。

【0172】

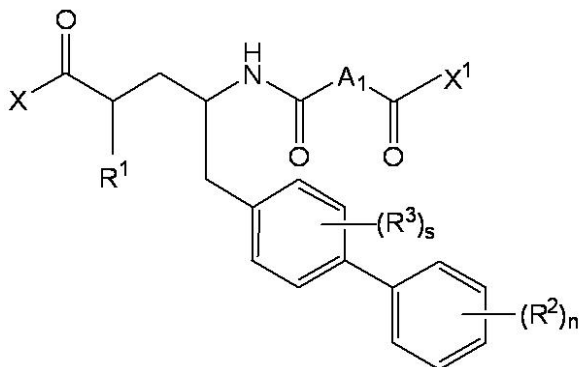
本発明はここでは例示だけによって記載されており、諸種の修飾を本発明の範囲および精神の範囲内でなし得ることが理解されるべきである。

【0173】

20

以下は、本発明のさらなる態様である：
態様1. 式(I)：

【化25】



30

[式中、

XおよびX¹は独立してOH、-O-C₁₋₇アルキル、-NR^aR^b、-NHS(O)₂-C₁₋₇アルキルまたは-NHS(O)₂-ベンジルであり、ここで、R^aおよびR^bは各々独立してHまたはC₁₋₇アルキルであり；

R¹はHまたはC₁₋₆アルキルであり；

R²は各々独立してC₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆-アルキル、シアノまたはハロ-C₁₋₆-アルキルであり；

40

A¹は直鎖C₁₋₄アルキレンであり；

R³は各々独立してハロ、ヒドロキシ、C₁₋₇アルコキシ、ハロ、C₁₋₇アルキルまたはハロ-C₁₋₇アルキルであるか；

nは1~5の整数であり；

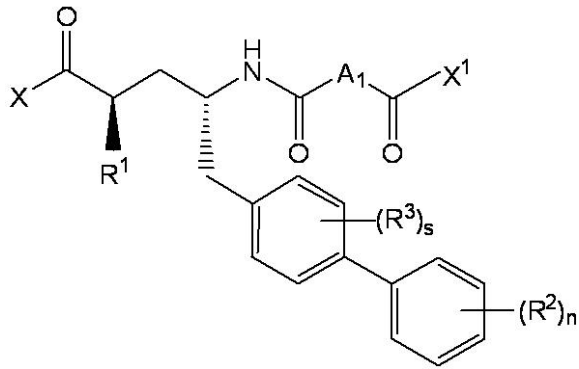
sは0またはまたは1~4の整数である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0174】

態様2. 式II：

【化26】



II

10

〔式中：

XおよびX¹は独立してOH、-O-C₁₋₇アルキル、-NR^aR^b、-NHS(O)₂-C₁₋₇アルキルまたは-NHS(O)₂-ベンジルであり、ここで、R^aおよびR^bは各々独立してHまたはC₁₋₇アルキルであり；

R¹はHまたはC₁₋₆アルキルであり；

R²は各々独立してC₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆-アルキル、シアノまたはハロ-C₁₋₆-アルキルであり；

A¹は直鎖C₁₋₄アルキレンであり；

R³は各々独立してハロ、ヒドロキシ、C₁₋₇アルコキシ、ハロ、C₁₋₇アルキルまたはハロ-C₁₋₇アルキルであるか；

nは1～5の整数であり；

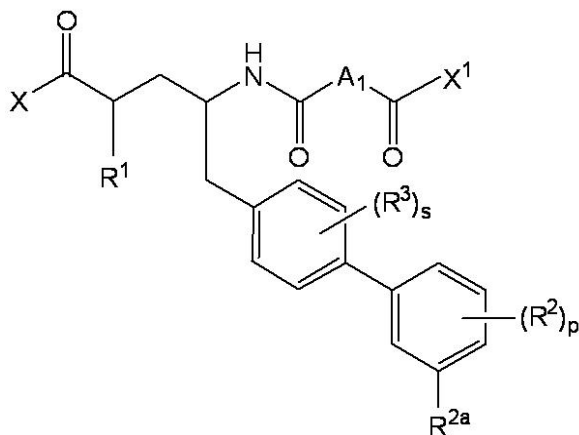
sは0または1～4の整数である。〕

である、態様1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0175】

態様3. 式III：

【化27】



III

30

〔式中：

pは0、1、2、3または4であり、R^{2a}はハロである。〕

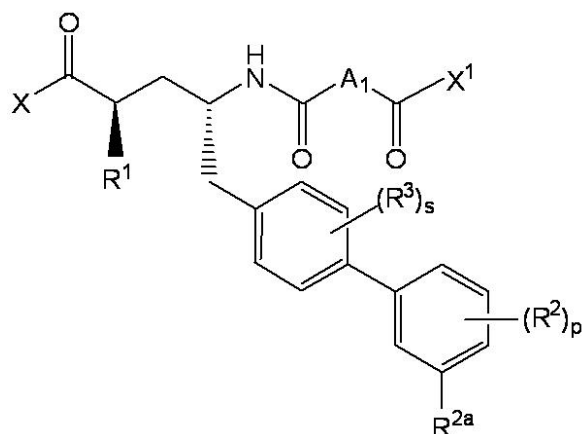
である、態様1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0176】

態様4. 式IV：

40

【化28】



IV

10

〔式中：

pは0、1、2、3または4であり、 R^{2a} はハロゲンである。〕
 である、態様1、2または3の化合物その薬学的に許容される塩。

【0177】

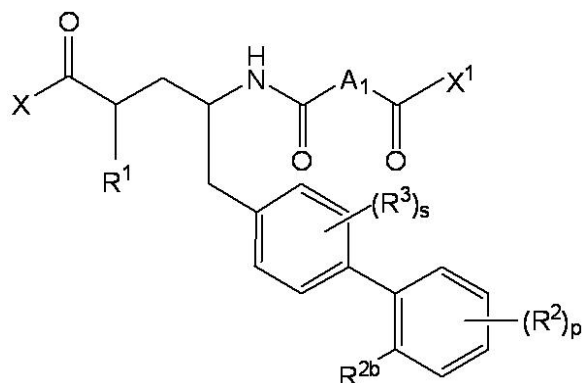
態様5. R^{2a} がクロロであり、pが0である、態様3または4の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0178】

態様6. 式V：

20

【化29】



V

30

〔式中：

pは0、1、2、3または4であり、 R^{2b} は C_{1-6} -アルコキシである。〕
 である、態様1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0179】

態様7. R^{2b} がメトキシであり、pが0である、態様6の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0180】

態様8. Xおよび X^1 が独立してOHまたは $O-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^1 がHまたは C_{1-6} -アルキルであり；

A^1 が CH_2-CH_2 であり；

sが0である；

先の態様のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【0181】

態様9. R^1 が C_{1-6} -アルキルである先の態様のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0182】

態様10. 態様1～9のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および1種以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

50

【 0 1 8 3 】

態様 1 1. 態様 1 ~ 9 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩および H M G - C o - A レダクターゼ阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー、エンドセリンアンタゴニスト、 α レニン阻害剤、利尿剤、A p o A - I 模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカー、アルドステロンシンターゼ阻害剤、C E T P 阻害剤およびホスホジエステラーゼ 5 型 (P D E 5) 阻害剤から選択される 1 種以上の治療活性剤を含む、組み合わせ剤。

【 0 1 8 4 】

態様 1 2. 対象に治療有効量の態様 1 ~ 9 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 活性の阻害方法。

10

【 0 1 8 5 】

態様 1 3. 対象に治療有効量の態様 1 ~ 9 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 活性と関係する障害または疾患の処置方法。

【 0 1 8 6 】

態様 1 4. 障害または疾患が高血圧、抵抗性高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アンギナ、腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患 (E S R D)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動 (A F)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞 (M I)、腎線維症、多嚢胞性腎疾患 (P K D)、腎不全、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症、高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癩前症、子宮内膜症および生殖障害、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、鬱病、精神病性状態、認知症、老人性せん妄、肥満、消化器障害、創傷治癒、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2 型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症および男性および女性性機能不全から選択される、態様 1 3 の方法。

20

30

【 0 1 8 7 】

態様 1 5. 医薬として使用するための、態様 1 ~ 9 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

【 0 1 8 8 】

態様 1 6. 処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 活性と関係する障害または疾患の処置のための、態様 1 ~ 9 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【 0 1 8 9 】

態様 1 7. 障害または疾患が高血圧、抵抗性高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アンギナ、腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患 (E S R D)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動 (A F)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞 (M I)、腎線維症、多嚢胞性腎疾患 (P K D)、腎不全、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症、高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癩前症、子宮内膜症および生殖障害、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、鬱病、精神病性状態、認知症、老人性せん妄、肥満、消化器障害、創傷治癒、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2 型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症、アテローム

40

50

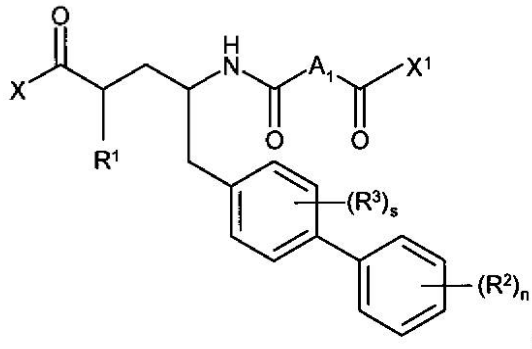
性動脈硬化症および男性および女性性機能不全から選択される、態様 16 の使用。

本発明は、以下の態様を包含する。

[1]

1. 式(I):

【化 3 0】



10

[式中 :

X および X¹ は独立して OH、-O-C₁₋₇ アルキル、-NR^aR^b、-NHS(O)₂-C₁₋₇ アルキルまたは -NHS(O)₂-ベンジルであり、ここで、R^a および R^b は各々独立して H または C₁₋₇ アルキルであり；

20

R¹ は H または C₁₋₆ アルキルであり；

R² は各々独立して C₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆-アルキル、シアノまたはハロ-C₁₋₆-アルキルであり；

A¹ は直鎖 C₁₋₄ アルキレンであり；

R³ は各々独立してハロ、ヒドロキシ、C₁₋₇ アルコキシ、ハロ、C₁₋₇ アルキルまたはハロ-C₁₋₇ アルキルであるか；

n は 1 ~ 5 の整数であり；

s は 0 または 1 ~ 4 の整数である。]

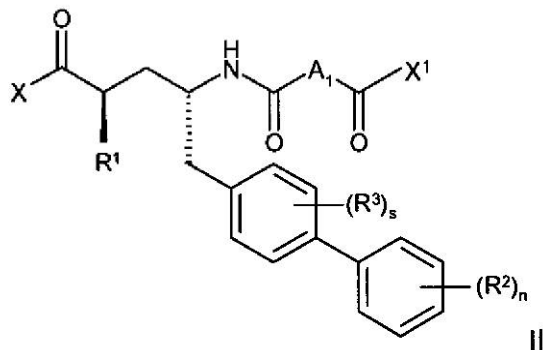
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[2]

式 II :

【化 3 1】



40

[式中 :

X および X¹ は独立して OH、-O-C₁₋₇ アルキル、-NR^aR^b、-NHS(O)₂-C₁₋₇ アルキルまたは -NHS(O)₂-ベンジルであり、ここで、R^a および R^b は各々独立して H または C₁₋₇ アルキルであり；

R¹ は H または C₁₋₆ アルキルであり；

50

R^2 は各々独立して C_{1-6} -アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、シアノまたはハロ- C_{1-6} -アルキルであり；

A^1 は直鎖 C_{1-4} アルキレンであり；

R^3 は各々独立してハロ、ヒドロキシ、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、 C_{1-7} アルキルまたはハロ- C_{1-7} アルキルであるか；

n は 1 ~ 5 の整数であり；

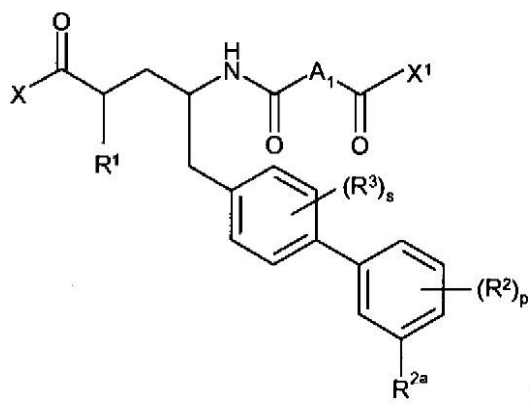
s は 0 または 1 ~ 4 の整数である。]

である、上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[3]

式 III :

【化 3 2】



[式中 :

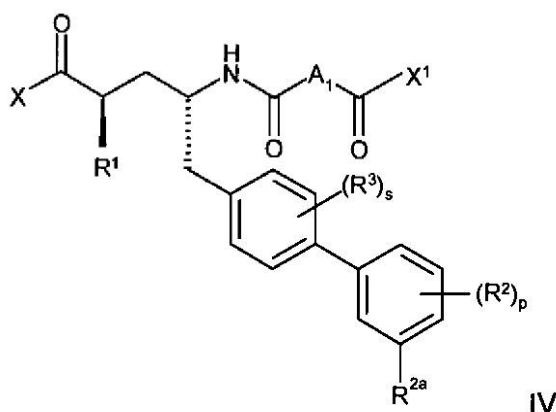
p は 0、1、2、3 または 4 であり、 R^{2a} はハロである。]

である、上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[4]

式 IV :

【化 3 3】



[式中 :

p は 0、1、2、3 または 4 であり、 R^{2a} はハロである。]

である、上記 [1]、[2] または [3] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[5]

R^{2a} がクロロであり、 p が 0 である、上記 [3] または [4] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

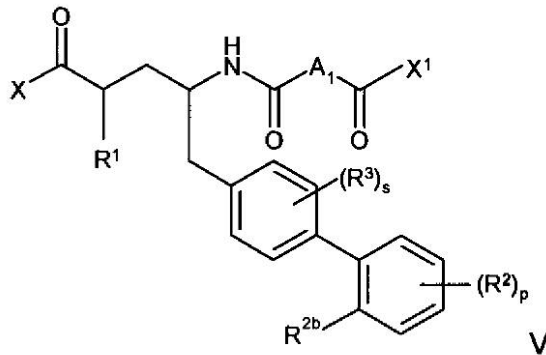
40

50

[6]

式 V :

【化 3 4】



10

〔式中：

p は 0、1、2、3 または 4 であり、 R^{2b} は C_{1-6} -アルコキシである。〕
 である、上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[7]

R^{2b} がメトキシであり、 p が 0 である、上記 [6] に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

[8]

X および X^1 が独立して OH または $O-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^1 が H または C_{1-6} -アルキルであり；

A^1 が CH_2-CH_2 であり；

s が 0 である；

上記 [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[9]

R^1 が C_{1-6} -アルキルである、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[10]

上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

30

[11]

上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および HMG-Co-A レダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン受容体ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー、エンドセリンアンタゴニスト、 α レニン阻害剤、利尿剤、ApoA-I 模倣剤、抗糖尿病剤、肥満軽減剤、アルドステロン受容体ブロッカー、エンドセリン受容体ブロッカー、アルドステロンシンターゼ阻害剤、CETP 阻害剤およびホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE 5) 阻害剤から選択される 1 種以上の治療活性剤を含む、組み合わせ剤。

40

[12]

対象に治療有効量の上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 活性の阻害方法。

[13]

対象に治療有効量の上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼ EC 3.4.24.11 活性と関係する障害または疾患の処置方法。

[14]

障害または疾患が高血圧、抵抗性高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高

50

血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アングィナ、腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(ESRD)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎線維症、多嚢胞性腎疾患(PKD)、腎不全、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症、高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癇前症、子宮内膜症および生殖障害、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、鬱病、精神病性状態、認知症、老人性せん妄、肥満、消化器障害、創傷治癒、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症および男性および女性性機能不全から選択される、上記[13]に記載の方法。

10

[15]

医薬として使用するための、上記[1]~[9]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[16]

処置を必要とする対象における中性エンドペプチダーゼEC 3.4.24.11活性と関係する障害または疾患の処置のための、上記[1]~[9]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

20

[17]

障害または疾患が高血圧、抵抗性高血圧、肺高血圧、肺動脈性高血圧、孤立性収縮期高血圧、末梢血管疾患、心不全、鬱血性心不全、左室肥大、アングィナ、腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、造影剤誘発腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患のタンパク尿、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症および末期腎疾患(ESRD)、内皮機能不全、拡張機能障害、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性および心室性不整脈、心房細動(AF)、心線維症、心房粗動、有害血管リモデリング、プラーク安定化、心筋梗塞(MI)、腎線維症、多嚢胞性腎疾患(PKD)、腎不全、周期性浮腫、メニエール病、高アルドステロン症、高カルシウム尿症、腹水、緑内障、月経障害、早産、子癇前症、子宮内膜症および生殖障害、喘息、閉塞性睡眠時無呼吸、炎症、白血病、疼痛、癲癇、情動障害、鬱病、精神病性状態、認知症、老人性せん妄、肥満、消化器障害、創傷治癒、敗血症性ショック、胃酸分泌機能不全、高レニン血症、嚢胞性線維症、再狭窄、2型糖尿病、メタボリック症候群、糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症および男性および女性性機能不全から選択される、上記[16]に記載の使用。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	7/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/12	
A 6 1 P	3/12	(2006.01)	A 6 1 P	17/16	
A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/12	
A 6 1 P	25/10	(2006.01)	A 6 1 P	5/24	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
			A 6 1 P	3/10	
			A 6 1 P	9/10	1 0 1
			A 6 1 P	15/10	

(72)発明者 ラジェシュリ・ガネシュ・カルキ
 アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア100番、
 ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
 ド

(72)発明者 川波 俊夫
 アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア100番、
 ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
 ド

審査官 小川 由美

(56)参考文献 特開平05-310664(JP,A)
 特表2008-542447(JP,A)
 特表2008-530101(JP,A)

特表2010-515698(JP,A)
特表2012-528107(JP,A)
特表2012-528113(JP,A)
特表2008-528691(JP,A)
特表平08-501098(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C, A61K
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)