

【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24年6月28日(2012.6.28)

【公表番号】特表2011-529072(P2011-529072A)

【公表日】平成23年12月1日(2011.12.1)

【年通号数】公開・登録公報2011-048

【出願番号】特願2011-520189(P2011-520189)

【国際特許分類】

C 07 D 233/64	(2006.01)
C 07 D 233/68	(2006.01)
A 61 K 31/4164	(2006.01)
C 07 D 257/04	(2006.01)
C 07 D 233/66	(2006.01)
C 07 D 233/90	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)
C 07 D 409/14	(2006.01)
C 07 D 249/08	(2006.01)
A 61 K 31/4196	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
C 07 D 401/06	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 9/04	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 233/64	1 0 3
C 07 D 233/64	1 0 5
C 07 D 233/68	C S P
A 61 K 31/4164	
C 07 D 257/04	A
C 07 D 233/66	
C 07 D 233/90	A
C 07 D 405/14	
C 07 D 409/14	
C 07 D 249/08	5 3 5
A 61 K 31/4196	
C 07 D 257/04	E
C 07 D 401/14	
C 07 D 401/06	
A 61 K 31/4439	
A 61 K 45/00	
A 61 P 9/12	
A 61 P 9/04	
A 61 P 43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年5月9日(2012.5.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

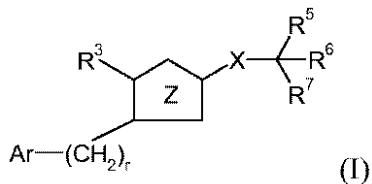
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

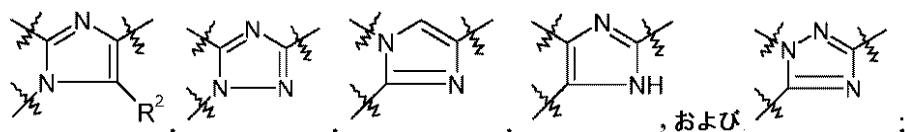
式Iの化合物

【化98】



(式中、Zは、

【化99】

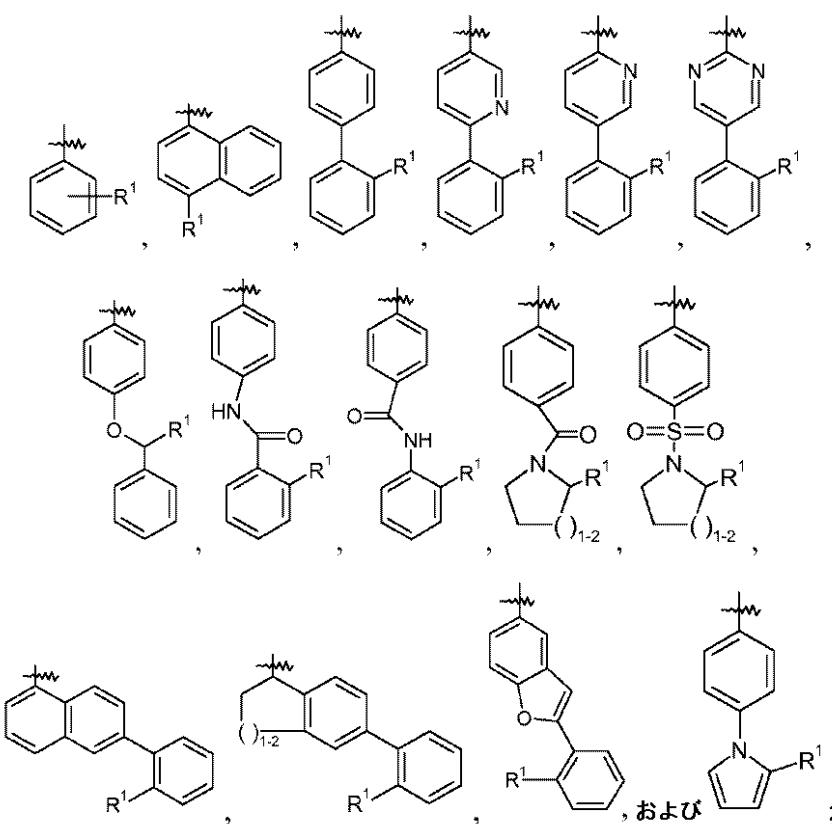


から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールであり、

rは0、1または2であり、

A_rは、

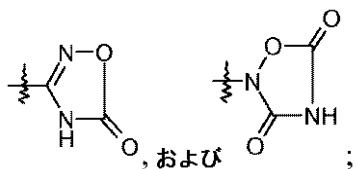
【化100】



から選択され、

R¹は、-COOR^{1-a}、-NHSO₂R^{1-b}、-SO₂NHR^{1-d}、-SO₂OH、
-C(O)NH-SO₂R^{1-c}、-P(O)(OH)₂、-CN、-O-CH(R^{1-e})
-COOH、テトラゾール-5-イル、

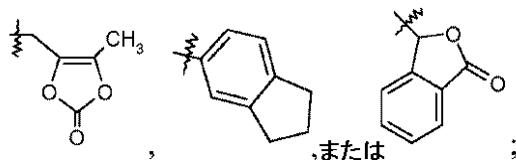
【化101】



から選択され、

R^{1a} は、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~3}アルキレンアリール、-C_{1~3}アルキレンヘテロアリール、-C_{3~7}シクロアルキル、-CH(C_{1~4}アルキル)OC(O)R^{1aa}、-C_{0~6}アルキレンモルホリン、

【化102】



であり、

R^{1ab} は、-O-C_{1~6}アルキル、-O-C_{3~7}シクロアルキル、-NR^{1ab}
 R^{1ac} または -CH(NH₂)CH₂COOCH₃ であり； R^{1ab} および R^{1ac} は独立に、H、-C_{1~6}アルキルまたはベンジルであるか、あるいは一緒にになって-(CH₂)_{3~6}-であり； R^{1b} は R^{1c} または -NHCO(O)R^{1c} であり； R^{1c} は、-C_{1~6}アルキル、-C_{0~6}アルキレン-O-R^{1ca}、-C_{1~5}アルキレン-NR^{1cb}R^{1cc}、-C_{0~4}アルキレンアリールまたは-C_{0~4}アルキレンヘテロアリールであり； R^{1ca} は、H、-C_{1~6}アルキルまたは-C_{1~6}アルキレン-O-C_{1~6}アルキルであり； R^{1cb} および R^{1cc} は独立にHまたは-C_{1~6}アルキルであるか、あるいはと一緒にになって-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-または-(CH₂)₂-N[COCH₃]-(CH₂)₂-であり； R^{1d} は、H、R^{1c}、-C(O)R^{1c}または-C(O)NHR^{1c}であり； R^{1e} は-C_{1~4}アルキルまたはアリールであり、

R^2 は、H、ハロ、-NO₂、-C_{1~6}アルキル、-C_{2~6}アルケニル、-C_{3~6}シクロアルキル、-CN、-C(O)R^{2a}、-C_{0~5}アルキレン-O-R^{2b}、-C_{0~5}アルキレン-NR^{2c}R^{2d}、-C_{0~3}アルキレンアリールおよび-C_{0~3}アルキレン-ヘテロアリールから選択され； R^{2a} は、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-OR^{2b}または-NR^{2c}R^{2d} であり； R^{2b} は、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキルまたは-C_{0~1}アルキレンアリールであり； R^{2c} および R^{2d} は独立に、H、-C_{1~4}アルキルまたは-C_{0~1}アルキレンアリールであり、

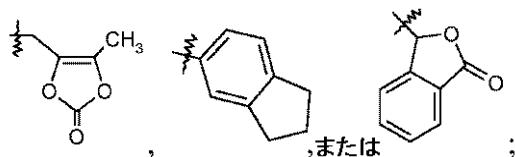
R^3 は、-C_{1~10}アルキル、-C_{2~10}アルケニル、-C_{3~10}アルキニル、-C_{0~3}アルキレン-C_{3~7}シクロアルキル、-C_{2~3}アルキニレン-C_{3~7}シクロアルキル、-C_{0~5}アルキレン-NR^{3a}-C_{0~5}アルキレン-R^{3b}、-C_{0~5}アルキレン-O-C_{0~5}アルキレン-R^{3b}、-C_{0~5}アルキレン-S-C_{1~5}アルキレン-R^{3b} および-C_{0~3}アルキレンアリールから選択され； R^{3a} は、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキルまたは-C_{0~3}アルキレンアリールであり； R^{3b} は、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキル、-C_{2~4}アルケニル、-C_{2~4}アルキニルまたはアリールであり、

X は、-C_{1~12}アルキレン-であり、前記アルキレン中の少なくとも1つの-C₂-部分は、-NR^{4a}-C(O)-または-C(O)-NR^{4a}-部分で置き換えられており、 R^{4a} は、H、-OHまたは-C_{1~4}アルキルであり、

R^5 は、-C_{0~3}アルキレン-SR^{5a}、-C_{0~3}アルキレン-C(O)NR^{5b}

R^{5c} 、 $-C_0 \sim_3$ アルキレン- NR^{5b} - $C(O)R^{5d}$ 、 $-NH-C_0 \sim_1$ アルキレン- $P(O)(OR^{5e})_2$ 、 $-C_0 \sim_3$ アルキレン- $P(O)OR^{5e}R^{5f}$ 、 $-C_0 \sim_2$ アルキレン- CHR^{5g} - $COOH$ 、 $-C_0 \sim_3$ アルキレン- $C(O)NR^{5h}$ - CHR^{5i} - $COOH$ および $-C_0 \sim_3$ アルキレン- $S-SR^{5j}$ から選択され； R^{5a} はHまたは $-C(O)-R^{5a}$ であり； R^{5a} は、 $-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-C_0 \sim_6$ アルキレン- $C_3 \sim_7$ シクロアルキル、 $-C_0 \sim_6$ アルキレンアリール、 $-C_0 \sim_6$ アルキレンヘテロアリール、 $-C_0 \sim_6$ アルキレンモルホリン、 $-C_0 \sim_6$ アルキレンピペラジン- CH_3 、 $-CH[N(R^{5a})_2]-aa$ であり、aaは、アミノ酸側鎖、 -2 -ピロリジン、 $-C_0 \sim_6$ アルキレン- OR^{5a} 、 $-O-C_0 \sim_6$ アルキレンアリール、 $-C_1 \sim_2$ アルキレン- $OC(O)-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-C_1 \sim_2$ アルキレン- $OC(O)-C_0 \sim_6$ アルキレンアリールまたは $-O-C_1 \sim_2$ アルキレン- $OC(O)O-C_1 \sim_6$ アルキルであり； R^{5a} はHまたは $-C_1 \sim_6$ アルキルであり； R^{5b} は、H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{5b}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O-$ ベンジル、ピリジルまたは $-OC(S)NR^{5b}$ であり； R^{5b} は、H、 $-C_1 \sim_6$ アルキル、アリール、 $-OCH_2-$ アリール、 $-CH_2O-$ アリールまたは $-NR^{5b}$ であり； R^{5b} および R^{5b} は独立にHまたは $-C_1 \sim_4$ アルキルであり； R^{5c} は、H、 $-C_1 \sim_6$ アルキルまたは $-C(O)-R^{5c}$ であり； R^{5c} は、H、 $-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-C_3 \sim_7$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり； R^{5d} は、H、 $-C_1 \sim_4$ アルキル、 $-C_0 \sim_3$ アルキレンアリール、 $-NR^{5d}$ 、 $-CH_2SH$ または $-O-C_1 \sim_6$ アルキルであり； R^{5d} および R^{5d} は独立にHまたは $-C_1 \sim_4$ アルキルであり； R^{5e} は、H、 $-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-C_1 \sim_3$ アルキレンアリール、 $-C_1 \sim_3$ アルキレンヘテロアリール、 $-C_3 \sim_7$ シクロアルキル、 $-CH(C_3)-O-C(O)R^{5e}$ 。

【化103】



であり、

R^{5e} は、 $-O-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-O-C_3 \sim_7$ シクロアルキル、 $-NR^{5e}$ 、 R^{5e} または $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ であり； R^{5e} および R^{5e} は独立に、H、 $-C_1 \sim_4$ アルキルまたは $-C_1 \sim_3$ アルキレンアリールであるか、あるいは一緒にになって $-(CH_2)_3 \sim_6-$ であり； R^{5f} は、H、 $-C_1 \sim_4$ アルキル、 $-C_0 \sim_3$ アルキレンアリール、 $-C_1 \sim_3$ アルキレン- NR^{5f} 、 R^{5f} または $-C_1 \sim_3$ アルキレン(アリール)- $C_0 \sim_3$ アルキレン- NR^{5f} 、 R^{5f} であり； R^{5f} および R^{5f} は独立にHまたは $-C_1 \sim_4$ アルキルであり； R^{5g} は、H、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-C_1 \sim_3$ アルキレンアリールまたは $-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ であり； R^{5h} はHまたは $-C_1 \sim_4$ アルキルであり； R^{5i} は、H、 $-C_1 \sim_4$ アルキルまたは $-C_0 \sim_3$ アルキレンアリールであり； R^{5j} は、 $-C_1 \sim_6$ アルキル、アリールまたは $-CH_2CH(NH_2)COOH$ であり。

R^6 は、 $-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_3$ 、 $-C_1 \sim_6$ アルキレン- $O-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-C_0 \sim_3$ アルキレンアリール、 $-C_0 \sim_3$ アルキレンヘテロアリールおよび $-C_0 \sim_3$ アルキレン- $C_3 \sim_7$ シクロアルキルから選択され、

R^7 はHであるか、または R^6 と一緒にになって $-C_3 \sim_8$ シクロアルキルを形成しており、

$-(CH_2)_r-$ の各 $-CH_2-$ 基は、 $-C_1 \sim_4$ アルキルおよびフルオロから独立に選択される1または2個の置換基で任意選択で置換されており、

A_r中の各環ならびに $R^{1 \sim 3}$ および $R^{5 \sim 6}$ 中の各アリールおよびヘテロアリールは、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim_6$ アルキル、 $-C_2 \sim_4$ アルケニル、 $-C_2 \sim_4$ アルキニル、 $-CN$

、ハロ、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-S(O)-C_{1~6}アルキル、-S(O)₂-C_{1~4}アルキル、フェニル、-NO₂、-NH₂、-NH-C_{1~6}アルキルおよび-N(C_{1~6}アルキル)₂から独立に選択される1~3個の置換基で任意選択で置換されており、各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1~5個のフルオロ原子で任意選択で置換されており、

Xの各炭素原子は1個または複数のR^{4b}基で任意選択で置換されており、X中の1つの-C_{H2}-部分は、-C_{3~8}シクロアルキレン-、-CR^{4d}=CH-および-CH=CR^{4d}-から選択される基で置換されていてよく；R^{4b}は、-C_{0~5}アルキレン-COOOR^{4c}、-C_{1~6}アルキル、-C_{0~1}アルキレン-COONH₂、-C_{1~2}アルキレン-OH、-C_{0~3}アルキレン-C_{3~7}シクロアルキル、1H-インドール-3-イル、ベンジルまたはヒドロキシベンジルであり；R^{4c}はHまたは-C_{1~4}アルキルであり；R^{4d}は-C_{H2}-2-チオフェンまたはフェニルであり；

R^{1~3}、R^{4a~4d}およびR^{5~6}中の各アルキルおよび各アリールは1~7個のフルオロ原子で任意選択で置換されている)

または薬学的に許容されるその塩。

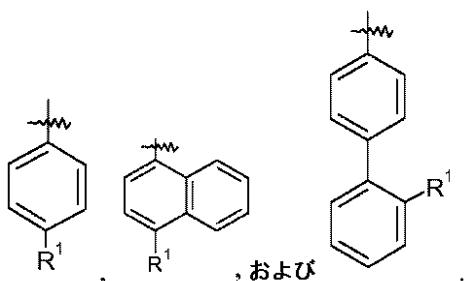
【請求項2】

rが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

A_rが、

【化104】

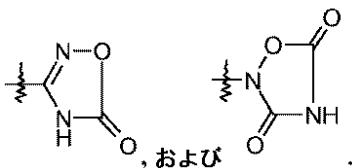


から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R¹が、-COOH、-NH₂、R^{1b}、-SO₂NHR^{1d}、-SO₂OH、-C(O)NH-SO₂R^{1c}、-P(O)(OH)₂、-CN、-O-CH(R^{1e})-COOH、テトラゾール-5-イル、

【化105】



から選択される、請求項1に記載の化合物。

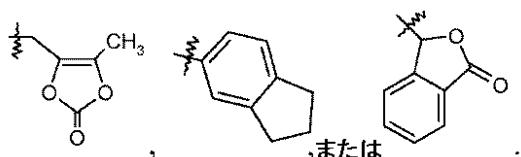
【請求項5】

R¹が、-COOH、-SO₂NHR^{1d}およびテトラゾール-5-イルから選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R¹が-COOOR^{1a}であり、R^{1a}は、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~3}アルキレンアリール、-C_{1~3}アルキレンヘテロアリール、-C_{3~7}シクロアルキル、-CH(C_{1~4}アルキル)OC(O)R^{1a}、-C_{0~6}アルキレンモルホリン、

【化106】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^2 が、H、ハロまたは $-COOH$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^3 が、 $-C_{1\sim 10}$ アルキルまたは $-C_0\sim 5$ アルキレン- $O-C_0\sim 5$ アルキレン- R^3 ^bであり、 R^3 ^bはHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

Xが $-C_{1\sim 8}$ アルキレン-であり、前記アルキレン中の1~4個の $-CH_2-$ 部分はそれぞれ $-NHCO(O)-$ または $-C(O)NH-$ で置き換えられている、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Xが、 $-C(O)NH-$ ； $-CH_2-NHC(O)-$ ； $-(CH_2)_2-NHC(O)-$ ； $-CH_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$ ； $-CH_2-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-$ ； $-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-$ ； $-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$ ； $-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$ ； $-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-CH_2-NHC(O)-$ ；または $-CH_2-NHC(O)-(CH_2)_2-NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHCO(O)-$ である、請求項9に記載の化合物。

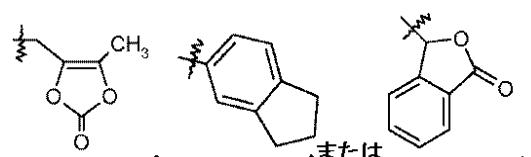
【請求項11】

R^5 が、 $-C_0\sim 3$ アルキレン- SR^{5a} 、 $-C_0\sim 3$ アルキレン- $C(O)NR^{5b}$ R^{5c} 、 $-C_0\sim 3$ アルキレン- $NR^{5b}-C(O)R^{5d}$ 、 $-NH-C_0\sim 1$ アルキレン- $P(O)(OR^{5e})_2$ 、 $-C_0\sim 3$ アルキレン- $P(O)OR^{5e}R^{5f}$ 、 $-C_0\sim 2$ アルキレン- $CHR^{5g}-COOH$ および $-C_0\sim 3$ アルキレン- $C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH$ から選択され； R^{5a} はHであり、 R^{5b} は $-OH$ であり、 R^{5c} はHであり、 R^{5d} はHであり、 R^{5e} はHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R^5 が、 $-C_0\sim 3$ アルキレン- SR^{5a} 、 $-C_0\sim 3$ アルキレン- $C(O)NR^{5b}$ R^{5c} 、 $-C_0\sim 3$ アルキレン- $NR^{5b}-C(O)R^{5d}$ 、 $-NH-C_0\sim 1$ アルキレン- $P(O)(OR^{5e})_2$ 、 $-C_0\sim 3$ アルキレン- $P(O)OR^{5e}R^{5f}$ および $-C_0\sim 3$ アルキレン- $S-SR^{5j}$ から選択され； R^{5a} は $-C(O)-R^{5a}$ であり； R^{5b} は、H、 $-OCC(O)R^{5b}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O-$ ベンジル、ピリジルまたは $-OC(S)NR^{5b}R^{5b}$ であり； R^{5e} は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 3}$ アルキレンアリール、 $-C_{1\sim 3}$ アルキレンヘテロアリール、 $-C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $-CH(CH_3)-O-C(O)R^{5e}$ 、

【化107】



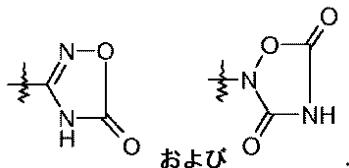
である、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R^1 が、 $-COOH$ 、 $-NHSO_2R^{1b}$ 、 $-SO_2NHR^{1d}$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-C$

(O)NH-SO₂R^{1c}、-P(O)(OH)₂、-CN、-O-CH(R^{1e})-COOH、テトラゾール-5-イル、

【化108】

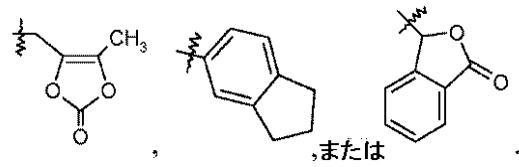


から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

R¹が-COOOR^{1a}であり、R^{1a}は、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~3}アルキレンアリール、-C_{1~3}アルキレンヘテロアリール、-C_{3~7}シクロアルキル、-CH(C_{1~4}アルキル)OC(O)R^{1aa}、-C_{0~6}アルキレンモルホリン、

【化109】

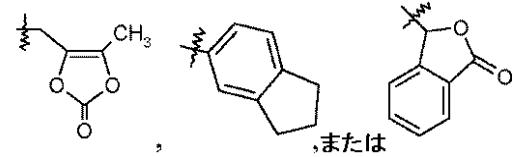


である、請求項12に記載の化合物。

【請求項15】

R¹が-COOOR^{1a}であり、R^{1a}は、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~3}アルキレンアリール、-C_{1~3}アルキレンヘテロアリール、-C_{3~7}シクロアルキル、-CH(C_{1~4}アルキル)OC(O)R^{1aa}、-C_{0~6}アルキレンモルホリン、

【化110】

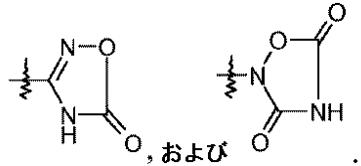


である、請求項11に記載の化合物。

【請求項16】

R¹が、-COOH、-NHSO₂R^{1b}、-SO₂NHR^{1d}、-SO₂OH、-CH(OH)-SO₂R^{1c}、-P(O)(OH)₂、-CN、-O-CH(R^{1e})-COOH、テトラゾール-5-イル、

【化111】



から選択される、請求項12に記載の化合物。

【請求項17】

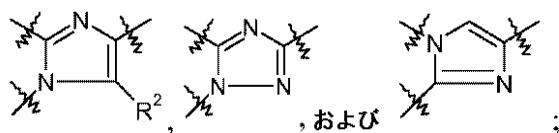
R⁶が、-C_{3~5}アルキル、-C_{0~1}アルキレンアリール、-C_{0~1}アルキレンヘテロアリールまたは-C_{0~1}アルキレン-C_{3~7}シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

R⁷が、Hであるか、またはR⁶と一緒にになってシクロペンチルを形成している、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

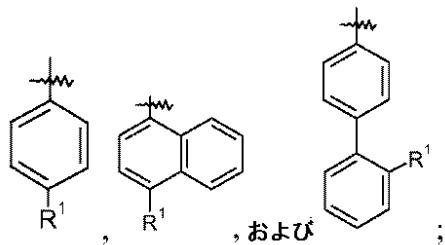
Z が、
【化 1 1 2】



から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールであり、

r が 1 であり； Ar が、

【化 1 1 3】



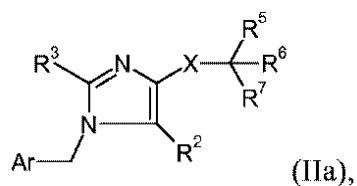
から選択され、

R^1 が、 $-COOR^{1a}$ 、 テトラゾール - 5 - イルまたは $-SO_2NHR^{1d}$ であり； R^{1a} は H または $-C_{1~6}$ アルキルであり； R^{1d} は $-C(O)R^{1c}$ であり、 R^{1c} は $-C_{1~6}$ アルキルであり； R^2 が、 H、 ハロまたは $-COOH$ であり； R^3 が $-C_{1~10}$ アルキルまたは $-C_{0~5}$ アルキレン - O - $C_{0~5}$ アルキレン - R^3b であり、 R^{3b} は H であり； X が $-C_{1~8}$ アルキレン - であり、 前記アルキレン中の少なくとも 1 つの $-CH_2-$ 部分は $-NHCO(O)-$ または $-C(O)NH$ で置き換えられており； R^5 が $-C_{0~3}$ アルキレン - SR^{5a} 、 $-C_{0~3}$ アルキレン - C(O)NHR^{5b} または $-C_{0~2}$ アルキレン - CHR^{5g} - COOH であり； R^{5a} は H または $-C(O)C_{1~6}$ アルキルであり； R^{5b} は、 - OH、 - O - ベンジルまたは $-OC(O)-C_{1~6}$ アルキルであり； R^{5g} は、 H、 - OH、 - $C_{1~3}$ アルキレンアリールまたは $-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ であり； R^6 が、 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{0~3}$ アルキレンアリール、 $-C_{0~3}$ アルキレンヘテロアリールまたは $-C_{0~3}$ アルキレン - $C_{3~7}$ シクロアルキルであり； R^7 が H であるか、 または R^6 と一緒にになって $-C_{3~8}$ シクロアルキルを形成しており； Ar 中の各環および R^6 中の各アリールは $-C_{1~6}$ アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、 前記アルキルは 1 ~ 5 個のフルオロ原子で任意選択で置換されており； X 中の 1 個の炭素原子は $-C_{0~5}$ アルキレン - COOH 基で任意選択で置換されており； X 中の 1 つの $-CH_2-$ 部分は $-C_{3~8}$ シクロアルキレン - で置き換えられていてよく； R^1 、 R^3 および $R^{5~6}$ 中の各アルキルおよび各アリールは、 1 ~ 7 個のフルオロ原子で任意選択で置換されている、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

式 II a :

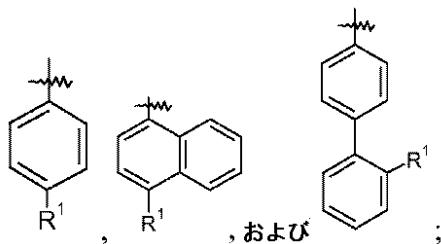
【化 1 1 4】



を有する、 請求項 1 9 に記載の化合物

(式中、 Ar は、

【化115】



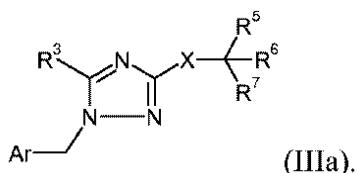
から選択され、

R^1 は、 $-COOR^{1a}$ またはテトラゾール - 5 - イルであり、 R^{1a} は H または $-C_{1~6}$ アルキルであり； R^2 は、H、ハロまたは $-COOH$ であり； R^3 は $-C_{1~10}$ アルキルまたは $-C_{0~5}$ アルキレン - O - $C_{0~5}$ アルキレン - R^{3b} であり、 R^{3b} は H であり；X は $-C_{1~8}$ アルキレン - であり、前記アルキレン中の少なくとも 1 つの $-CH_2-$ 部分は $-NHCO(O)-$ または $-C(O)NH-$ で置き換えられており； R^5 は $-C_{0~3}$ アルキレン - SR^{5a}、 $-C_{0~3}$ アルキレン - C(O)NHR^{5b} または $-C_{0~2}$ アルキレン - CHR^{5g} - COOH であり； R^{5a} は H または $-C(O)C_{1~6}$ アルキルであり； R^{5b} は、-OH、-O-ベンジルまたは $-OC(O)-C_{1~6}$ アルキルであり； R^{5g} は、H、-OH または $-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ であり； R^6 は、 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{0~3}$ アルキレンアリール、 $-C_{0~3}$ アルキレンヘテロアリールまたは $-C_{0~3}$ アルキレン - C_{3~7} シクロアルキルであり； R^7 は H であるか、または R^6 と一緒にになって $-C_{3~8}$ シクロアルキルを形成しており；Ar 中の各環および R^6 中の各アリールは $-C_{1~6}$ アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、前記アルキルは 1 ~ 5 個のフルオロ原子で任意選択で置換されており；X 中の 1 個の炭素原子は $-C_{0~5}$ アルキレン - COOH 基で任意選択で置換されており；X 中の 1 つの $-CH_2-$ 部分は $-C_{3~8}$ シクロアルキレン - で置き換えられていてよく； R^1 、 R^3 および $R^{5~6}$ 中の各アルキルおよび各アリールは 1 ~ 7 個のフルオロ原子で任意選択で置換されている。）。

【請求項 21】

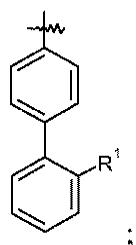
式 I I I a を有する、請求項 19 に記載の化合物

【化116】



(式中、Ar は、

【化117】



であり、

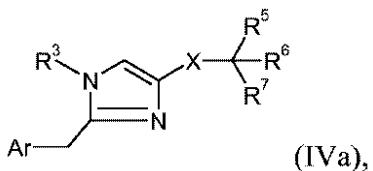
R^1 は、 $-COOR^{1a}$ 、テトラゾール - 5 - イルまたは $-SO_2NHR^{1d}$ であり； R^{1a} は H または $-C_{1~6}$ アルキルであり； R^{1d} は $-C(O)R^{1c}$ であり、 R^{1c} は $-C_{1~6}$ アルキルであり； R^3 は $-C_{1~10}$ アルキルであり；X は $-C_{1~6}$ アルキレン - であり、前記アルキレン中の少なくとも 1 つの $-CH_2-$ 部分は $-NHCO(O)-$ または $-C(O)NH-$ で置き換えられており； R^5 は、 $-C_{0~3}$ アルキレン - SR

^{5 a}、^{-C_{0~3}}アルキレン-C(=O)NHR^{5 b}または^{-C_{0~2}}アルキレン-CHR^{5 g}-COOHであり；R^{5 a}はHまたは-C(=O)C_{1~6}アルキルであり；R^{5 b}は-OHまたは-O-ベンジルであり；R^{5 g}は、-OH、-C_{1~3}アルキレンアリールまたは-C_{2~6}O-(CH₂)₂-O-CH₃であり；R⁶は-C_{1~6}アルキルまたは-C_{0~3}アルキレンアリールであり；R⁷はHであるか、またはR⁶と一緒になって-C_{3~8}シクロアルキルを形成しており；R¹、R³およびR^{5~6}中の各アルキルおよび各アリールは、1~7個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）。

【請求項22】

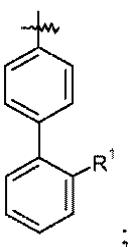
式IVaを有する、請求項19に記載の化合物

【化118】



(式中、Arは、

【化119】



であり；

R¹はテトラゾール-5-イルであり；R³は-C_{1~10}アルキルであり；Xは-C_{1~8}アルキレン-であり、前記アルキレン中の少なくとも1つの-CH₂-部分は-NHC(=O)-または-C(=O)NH-で置き換えられており；R⁵は-C_{0~3}アルキレン-SR^{5 a}または-C_{0~2}アルキレン-CHR^{5 g}-COOHであり；R^{5 a}はHまたは-C(=O)C_{1~6}アルキルであり；R^{5 g}は-OHであり；R⁶は-C_{0~3}アルキレンアリールであり；R⁷はHであり；R¹、R³およびR^{5~6}中の各アルキルおよび各アリールは、1~7個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）。

【請求項23】

請求項1に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項24】

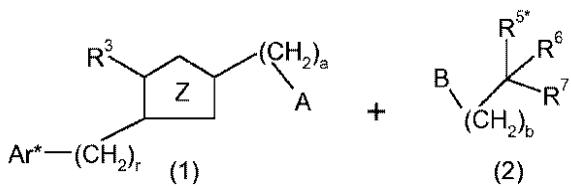
利尿薬、₁アドレナリン受容体ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、アンジオテンシン変換酵阻害剤、AT₁受容体アンタゴニスト、ネブリライシン阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン、抗脂質薬、抗糖尿病薬、抗血栓剤、レニン阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素/ネブリライシン阻害剤、バソプレシン受容体アンタゴニストおよびその組合せからなる群から選択される第2の治療薬をさらに含む、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

請求項1から22のいずれか一項に記載の化合物を調製するための方法であって、

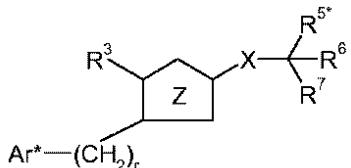
(a) 式1の化合物と式2の化合物

【化 1 2 0】



をカップリングさせて、次式：

【化 1 2 1】



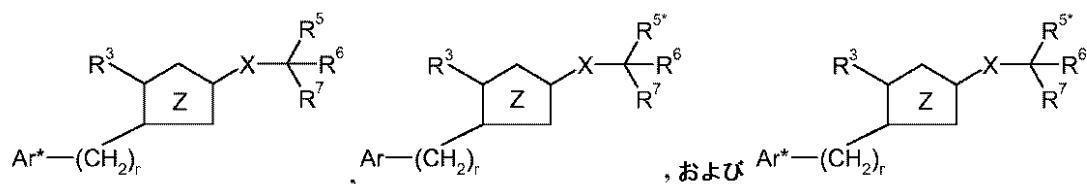
(式中、Aは $-NH_2$ であり、Bは $-COOH$ であるか、またはAは $-COOH$ であり、Bは $-NH_2$ であり；aとbの合計は0~11の範囲であり；Ar^{*}はAr-R¹^{*}を表し、R¹^{*}はR¹または保護された形態のR¹であり；R⁵^{*}はR⁵または保護された形態のR⁵を表し；-(CH₂)_aおよび-(CH₂)_b基中の炭素原子は1個または複数のR⁴^b基で置換されていてよく；-(CH₂)_aまたは-(CH₂)_b基中の1つの-CH₂-基は-C₃-~₈シクロアルキレン-、-CR⁴^d=CH-または-CH=CR⁴^d-で置き換えられていてよい)

を有する化合物を生成するステップと、

(b) R^1 * が保護された形態の R^1 であり、かつ / または R^5 * が保護された形態の R^5 である場合、ステップ(a)の生成物を脱保護して式Iの化合物を生成するステップとを含む方法。

【請求項 26】

【化 1 2 2】



(式中、 Ar^* は $\text{Ar}-\text{R}^1$ * であり； R^1 * は、-C(=O)O-P²、-SO₂O-P⁵、-SO₂NH-P⁶、-P(=O)(O-P⁷)₂、-OCH(CH₃)-C(=O)O-P²、-OCH(アリール)-C(=O)O-P² およびテトラゾール-5-イル-P⁴ から選択され； R^5 * は、-C_{0~3}アルキレン-S-P³、-C_{0~3}アルキレン-C(=O)NH(O-P⁵)、-C_{0~3}アルキレン-N(O-P⁵)-C(=O)R^{5d}、-C_{0~1}アルキレン-NHC(=O)CH₂S-P³、-NH-C_{0~1}アルキレン-P(=O)(O-P⁷)₂、-C_{0~3}アルキレン-P(=O)(O-P⁷)-R^{5e}、-C_{0~2}アルキレン-CHR^{5f}-C(=O)O-P² および-C_{0~3}アルキレン-C(=O)NR^{5g}-CHR^{5h}-C(=O)O-P² から選択され； P² はカルボキシ保護基であり； P³ はチオール保護基であり； P⁴ はテトラゾール保護基であり； P⁵ はヒドロキシル保護基であり； P⁶ はスルホンアミド保護基であり； P⁷ はホスフェート保護基である) を含む群から選択される、請求項1から22のいずれか一項に記載の化合物またはその塩の合成において有用な中間体。

【請求項 27】

医薬品を製造するための請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の化食物の使用。

【請求項 28】

前記医薬品が、高血圧症または心不全の治療に有用である、請求項2-7に記載の使用。

【請求項 2 9】

高血圧症または心不全を治療するための医薬品であって、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬品。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

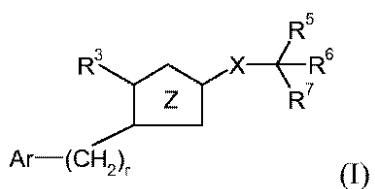
【0013】

本発明は、A T₁受容体アンタゴニスト活性およびネブリライシン（N E P）酵素阻害活性を有することが分かっている新規な化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、高血圧症および心不全などの状態を治療するための治療薬として有用かつ有利であると期待される。

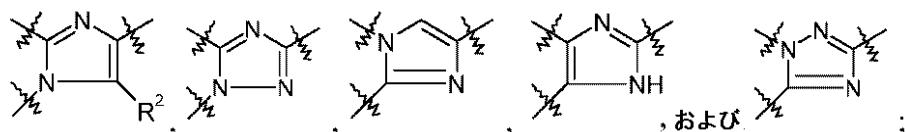
本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)式 I の化合物

【化98】

(式中、Z は、

【化99】

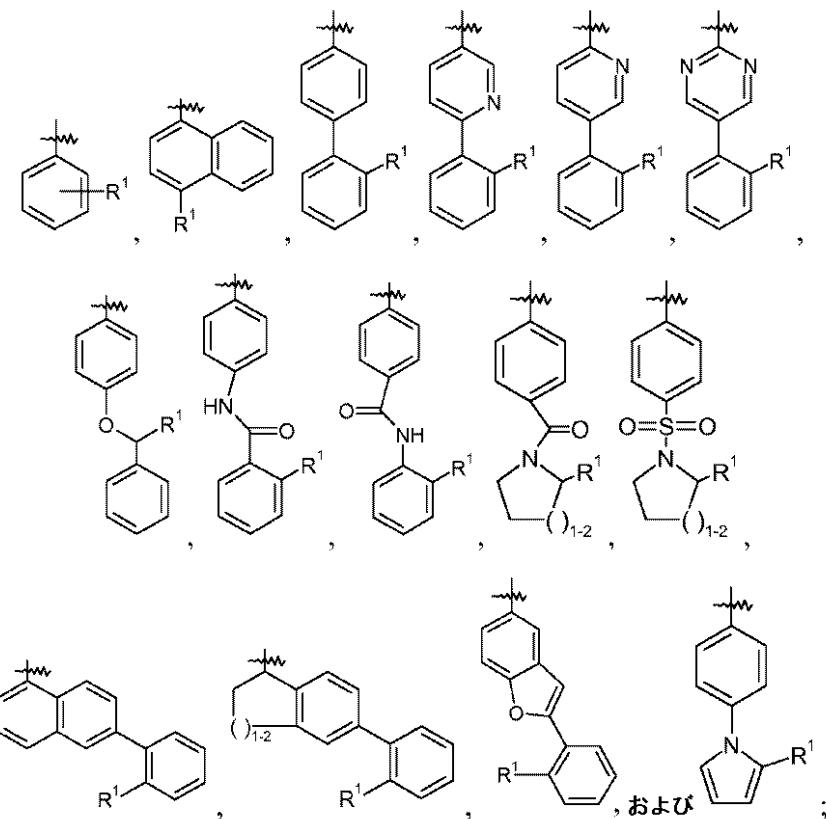


から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールであり、

r は 0、1 または 2 であり、

A r は、

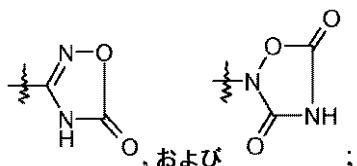
【化100】



から選択され、

R¹ は、 - COOR^{1 a}、 - NH₂SO₂R^{1 b}、 - SO₂NHR^{1 d}、 - SO₂OH、
- C(O)NH-SO₂R^{1 c}、 - P(O)(OH)₂、 - CN、 - O-CH(R^{1 e})
- COOH、テトラゾール-5-イル、

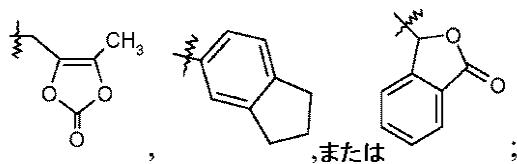
【化101】



から選択され、

R^{1 a} は、 H、 - C_{1 ~ 6}アルキル、 - C_{1 ~ 3}アルキレンアリール、 - C_{1 ~ 3}アルキレンヘテロアリール、 - C_{3 ~ 7}シクロアルキル、 - CH(C_{1 ~ 4}アルキル)OC(O)R^{1 a a}、 - C_{0 ~ 6}アルキレンモルホリン、

【化102】



であり、

R^{1 a a} は、 - O-C_{1 ~ 6}アルキル、 - O-C_{3 ~ 7}シクロアルキル、 - NR^{1 a b}
R^{1 a c} または - CH(NH₂)CH₂COOCH₃ であり； R^{1 a b} および R^{1 a c} は
独立に、 H、 - C_{1 ~ 6}アルキルまたはベンジルであるか、あるいは一緒に - (C

H_2)_{3~6} - であり ; R^{1b} は R^{1c} または $-NHCO(O)R^{1c}$ であり ; R^{1c} は、
 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{0~6}$ アルキレン - O - R^{1c^a} 、 $-C_{1~5}$ アルキレン - N
 $R^{1c^b}R^{1c^c}$ 、 $-C_{0~4}$ アルキレンアリールまたは $-C_{0~4}$ アルキレンヘテロア
 リールであり ; R^{1c^a} は、H、 $-C_{1~6}$ アルキルまたは $-C_{1~6}$ アルキレン - O -
 $C_{1~6}$ アルキルであり ; R^{1c^b} および R^{1c^c} は独立に H または $-C_{1~6}$ アルキル
 であるか、あるいは一緒にになって $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ または $(CH_2)_2-N[C(O)CH_3]-$
 $(CH_2)_2$ であり ; R^{1d} は、H、 R^{1c} 、 $-C(O)R^{1c}$ または $-C(O)NHR^{1c}$ であり ; R^{1e} は $-C_{1~4}$ アルキルまたはアリー
 ルであり。

R^{2a} は、H、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{2~6}$ アルケニル、 $-C_{3~6}$
 シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C_{0~5}$ アルキレン - OR^{2b}、 $-C_{0~5}$
 アルキレン - NR^{2c} R^{2d}、 $-C_{0~3}$ アルキレンアリールおよび $-C_{0~3}$ ア
 ルキレン - ヘテロアリールから選択され ; R^{2a} は、H、 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{3~6}$
 シクロアルキル、 $-OR^{2b}$ または $-NR^{2c}R^{2d}$ であり ; R^{2b} は、H、 $-C_{1~6}$
 アルキル、 $-C_{3~6}$ シクロアルキルまたは $-C_{0~1}$ アルキレンアリールであり ; R^{2c}
 および R^{2d} は独立に、H、 $-C_{1~4}$ アルキルまたは $-C_{0~1}$ アルキレンアリ
 ルであり。

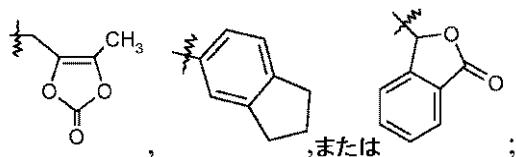
R^{3a} は、 $-C_{1~10}$ アルキル、 $-C_{2~10}$ アルケニル、 $-C_{3~10}$ アルキニル、
 $-C_{0~3}$ アルキレン - $C_{3~7}$ シクロアルキル、 $-C_{2~3}$ アルケニレン - $C_{3~7}$ シ
 クロアルキル、 $-C_{2~3}$ アルキニレン - $C_{3~7}$ シクロアルキル、 $-C_{0~5}$ アルキレ
 ン - NR^{3a} - $C_{0~5}$ アルキレン - R^{3b}、 $-C_{0~5}$ アルキレン - O - $C_{0~5}$ アル
 キレン - R^{3b}、 $-C_{0~5}$ アルキレン - S - $C_{1~5}$ アルキレン - R^{3b} および $-C_{0~3}$
 アルキレンアリールから選択され ; R^{3a} は、H、 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{3~7}$
 シクロアルキルまたは $-C_{0~3}$ アルキレンアリールであり ; R^{3b} は、H、 $-C_{1~6}$
 アルキル、 $-C_{3~7}$ シクロアルキル、 $-C_{2~4}$ アルケニル、 $-C_{2~4}$ アルキニルま
 たはアリールであり。

X は、 $-C_{1~12}$ アルキレン - であり、前記アルキレン中の少なくとも 1 つの $-CH_2-$ 部分は、 $-NR^{4a}-C(O)$ または $-C(O)-NR^{4a}-$ 部分で置き換えられ
 てあり、 R^{4a} は、H、 $-OH$ または $-C_{1~4}$ アルキルであり。

R^{5a} は、 $-C_{0~3}$ アルキレン - SR^{5a}、 $-C_{0~3}$ アルキレン - C(O)NR^{5b}
 R^{5c} 、 $-C_{0~3}$ アルキレン - NR^{5b} - C(O)R^{5d}、 $-NH-C_{0~1}$ アルキ
 レン - P(O)(OR^{5e})₂、 $-C_{0~3}$ アルキレン - P(O)OR^{5e}R^{5f}、 $-C_{0~2}$
 アルキレン - CHR^{5g} - COOH、 $-C_{0~3}$ アルキレン - C(O)NR^{5h} - C
 HR⁵ⁱ - COOH および $-C_{0~3}$ アルキレン - S - SR^{5j} から選択され ; R^{5a} は
 H または $-C(O)-R^{5a}$ であり ; R^{5a} は、 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{0~6}$ ア
 ルキレン - $C_{3~7}$ シクロアルキル、 $-C_{0~6}$ アルキレンアリール、 $-C_{0~6}$ アルキ
 レンヘテロアリール、 $-C_{0~6}$ アルキレンモルホリン、 $-C_{0~6}$ アルキレンピペラジ
 ン - CH₃、 $-CH[N(R^{5a})_2]$ - aa であり、aa は、アミノ酸側鎖、 $-2-$
 ピロリジン、 $-C_{0~6}$ アルキレン - OR^{5a}b、 $-O-C_{0~6}$ アルキレンアリール、
 $-C_{1~2}$ アルキレン - OC(O) - C_{1~6} アルキル、 $-C_{1~2}$ アルキレン - OC(O)
 $-C_{0~6}$ アルキルアリールまたは $-O-C_{1~2}$ アルキレン - OC(O)OC_{1~6}
 アルキルであり ; R^{5a} は H または $-C_{1~6}$ アルキルであり ; R^{5b} は、H、
 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{5b}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O-$ ベンジル、ピリジルまたは
 $-OC(S)NR^{5b}bR^{5b}c$ であり ; R^{5b} は、H、 $-C_{1~6}$ アルキル、アリール
 $-OCH_2-$ アリール、 $-CH_2O-$ アリールまたは $-NR^{5b}bR^{5b}c$ であり ; R^{5b}
 b および R^{5b} c は独立に H または $-C_{1~4}$ アルキルであり ; R^{5c} は、H、 $-C_{1~6}$
 アルキルまたは $-C(O)-R^{5c}a$ であり ; R^{5c} は、H、 $-C_{1~6}$ アルキ
 尔、 $-C_{3~7}$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり ; R^{5d} は、H、
 $-C_{1~4}$ アルキル、 $-C_{0~3}$ アルキレンアリール、 $-NR^{5d}aR^{5d}b$ 、 $-CH_2$
 SH または $-O-C_{1~6}$ アルキルであり ; R^{5d} a および R^{5d} b は独立に H または -

C₁ ~ 4 アルキルであり；R^{5e} は、H、-C₁ ~ 6 アルキル、-C₁ ~ 3 アルキレンアリール、-C₁ ~ 3 アルキレンヘテロアリール、-C₃ ~ 7 シクロアルキル、-CH(C_{H₃}) - O - C(O) R^{5e}^a、

【化103】



であり、

R^{5e}^a は、-O-C₁ ~ 6 アルキル、-O-C₃ ~ 7 シクロアルキル、-NR^{5e}^b
R^{5e}^c または -CH(NH₂)CH₂COOCH₃ であり；R^{5e}^b および R^{5e}^c は
独立に、H、-C₁ ~ 4 アルキルまたは -C₁ ~ 3 アルキレンアリールであるか、あるいは
一緒にになって -(CH₂)₃ ~ 6 - であり；R^{5f} は、H、-C₁ ~ 4 アルキル、-C₀ ~ 3
アルキレンアリール、-C₁ ~ 3 アルキレン-NR^{5f}^aR^{5f}^b または -C₁ ~
3 アルキレン(アリール)-C₀ ~ 3 アルキレン-NR^{5f}^aR^{5f}^b であり；R^{5f}^a
および R^{5f}^b は独立に H または -C₁ ~ 4 アルキルであり；R^{5g} は、H、-OH、-C₁ ~ 6
アルキル、-C₁ ~ 3 アルキレンアリールまたは -CH₂-O-(CH₂)₂-
O-CH₃ であり；R^{5h} は H または -C₁ ~ 4 アルキルであり；R⁵ⁱ は、H、-C₁ ~
4 アルキルまたは -C₀ ~ 3 アルキレンアリールであり；R^{5j} は、-C₁ ~ 6 アルキル、アリールまたは -CH₂CH(NH₂)COOH であり。

R⁶ は、-C₁ ~ 6 アルキル、-CH₂O(CH₂)₂-O-CH₃、-C₁ ~ 6 アルキレン-O-C₁ ~ 6 アルキル、-C₀ ~ 3 アルキレンアリール、-C₀ ~ 3 アルキレンヘテロアリールおよび -C₀ ~ 3 アルキレン-C₃ ~ 7 シクロアルキルから選択され、

R⁷ は H であるか、または R⁶ と一緒にになって -C₃ ~ 8 シクロアルキルを形成しており、

- (CH₂)_r - の各 -CH₂- 基は、-C₁ ~ 4 アルキルおよびフルオロから独立に選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択で置換されており、

Ar 中の各環ならびに R¹ ~ 3 および R⁵ ~ 6 中の各アリールおよびヘテロアリールは、-OH、-C₁ ~ 6 アルキル、-C₂ ~ 4 アルケニル、-C₂ ~ 4 アルキニル、-CN、ハロ、-O-C₁ ~ 6 アルキル、-S-C₁ ~ 6 アルキル、-S(O)-C₁ ~ 6 アルキル、-S(O)₂-C₁ ~ 4 アルキル、フェニル、-NO₂、-NH₂、-NH-C₁ ~ 6 アルキルおよび -N(C₁ ~ 6 アルキル)₂ から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意選択で置換されており、各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは 1 ~ 5 個のフルオロ原子で任意選択で置換されており、

X の各炭素原子は 1 個または複数の R⁴^b 基で任意選択で置換されており、X 中の 1 つの -CH₂- 部分は、-C₃ ~ 8 シクロアルキレン-、-CR⁴^d=CH- および -CH=CR⁴^d- から選択される基で置換されていてよく；R⁴^b は、-C₀ ~ 5 アルキレン-COOOR⁴^c、-C₁ ~ 6 アルキル、-C₀ ~ 1 アルキレン-COONH₂、-C₁ ~ 2 アルキレン-OH、-C₀ ~ 3 アルキレン-C₃ ~ 7 シクロアルキル、1H-インドール-3-イル、ベンジルまたはヒドロキシベンジルであり；R⁴^c は H または -C₁ ~ 4 アルキルであり；R⁴^d は -CH₂-2-チオフェンまたはフェニルであり；

R¹ ~ 3、R⁴^a ~ 4^d および R⁵ ~ 6 中の各アルキルおよび各アリールは 1 ~ 7 個のフルオロ原子で任意選択で置換されている)

または薬学的に許容されるその塩。

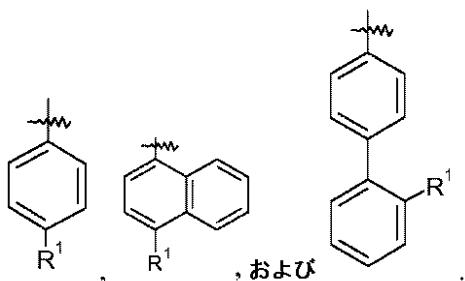
(項目 2)

r が 1 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

Ar が、

【化104】

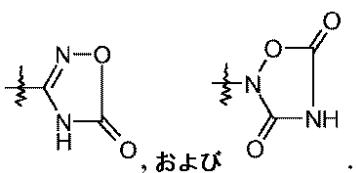


から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R¹が、-COOH、-NH₂、R¹^b、-SO₂NHR¹^d、-SO₂OH、-C(O)NH-SO₂R¹^c、-P(O)(OH)₂、-CN、-O-CH(R¹^e)-COOH、テトラゾール-5-イル、

【化105】



から選択される、項目1に記載の化合物。

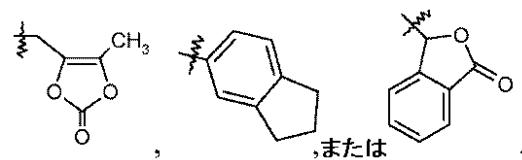
(項目5)

R¹が、-COOH、-SO₂NHR¹^d およびテトラゾール-5-イルから選択される、項目4に記載の化合物。

(項目6)

R¹が-COOOR¹^aであり、R¹^aは、-C₁-₆アルキル、-C₁-₃アルキレンアリール、-C₁-₃アルキレンヘテロアリール、-C₃-₇シクロアルキル、-CH(C₁-₄アルキル)OC(O)R¹^a、-C₀-₆アルキレンモルホリン、

【化106】



である、項目1に記載の化合物。

(項目7)

R²が、H、ハロまたは-COOHである、項目1に記載の化合物。

(項目8)

R³が、-C₁-₁₀アルキルまたは-C₀-₅アルキレン-O-C₀-₅アルキレン-R³^bであり、R³^bはHである、項目1に記載の化合物。

(項目9)

Xが-C₁-₈アルキレン-であり、前記アルキレン中の1~4個の-CH₂-部分はそれぞれ-NHC(O)-または-C(O)NH-で置き換えられている、項目1に記載の化合物。

(項目10)

Xが、-C(O)NH-； -CH₂-NHC(O)-； -(CH₂)₂-NHC(O)-； -CH₂-NHC(O)-； -CH₂-NHC(O)-シクロヘキシレン-NHC(O)-； -CH₂-NHC(O)-

O) - C H₂ - NHC(O) - ; - C H₂ - NHC(O) - C H₂ - C H(COOH) - NHC(O) - ; - C H₂ - NHC(O) - (C H₂)₂ - NHC(O) - ; - C H₂ - NHC(O) - (C H₂)₂ - NHC(O) - C H₂ - NHC(O) - (C H₂)₂ - NHC(O) - シクロヘキシレン - NHC(O) - ; または - C H₂ - NHC(O) - (C H₂)₂ - NHC(O) - C H₂ - C H(COOH) - NHC(O) - である、項目9に記載の化合物。

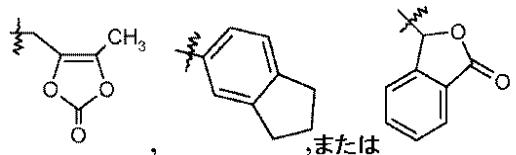
(項目11)

R⁵ が、 - C_{0~3} アルキレン - S R⁵^a、 - C_{0~3} アルキレン - C(O)NR⁵^b
R⁵^c、 - C_{0~3} アルキレン - NR⁵^b - C(O)R⁵^d、 - NH - C_{0~1} アルキレン - P(O)(OR⁵^e)₂、 - C_{0~3} アルキレン - P(O)OR⁵^eR⁵^f、 - C_{0~2} アルキレン - CHR⁵^g - COOH および - C_{0~3} アルキレン - C(O)NR⁵^h - CHR⁵ⁱ - COOH から選択され； R⁵^a は H であり、 R⁵^b は - OH であり、 R⁵^c は H であり、 R⁵^d は H であり、 R⁵^e は H である、項目1に記載の化合物。

(項目12)

R⁵ が、 - C_{0~3} アルキレン - S R⁵^a、 - C_{0~3} アルキレン - C(O)NR⁵^b
R⁵^c、 - C_{0~3} アルキレン - NR⁵^b - C(O)R⁵^d、 - NH - C_{0~1} アルキレン - P(O)(OR⁵^e)₂、 - C_{0~3} アルキレン - P(O)OR⁵^eR⁵^f および - C_{0~3} アルキレン - S - S R⁵^j から選択され； R⁵^a は - C(O) - R⁵^a であり； R⁵^b は、 H、 - OC(O)R⁵^b^a、 - CH₂COOH、 - O - ベンジル、 ピリジル または - OC(S)NR⁵^b^bR⁵^b^c であり； R⁵^e は、 - C_{1~6} アルキル、 - C_{1~3} アルキレンアリール、 - C_{1~3} アルキレンヘテロアリール、 - C_{3~7} シクロアルキル、 - CH(CH₃) - O - C(O)R⁵^e^a、

【化107】

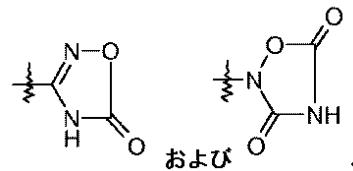


である、項目1に記載の化合物。

(項目13)

R¹ が、 - COOH、 - NH SO₂R¹^b、 - SO₂NHR¹^d、 - SO₂OH、 - C(O)NH - SO₂R¹^c、 - P(O)(OH)₂、 - CN、 - O - CH(R¹^e) - COOH、 テトラゾール - 5 - イル、

【化108】

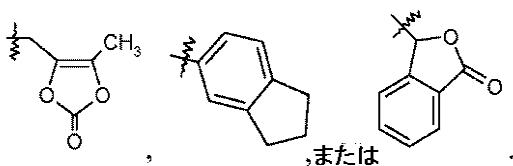


から選択される、項目11に記載の化合物。

(項目14)

R¹ が - COOR¹^a であり、 R¹^a は、 - C_{1~6} アルキル、 - C_{1~3} アルキレンアリール、 - C_{1~3} アルキレンヘテロアリール、 - C_{3~7} シクロアルキル、 - CH(C_{1~4} アルキル)OC(O)R¹^a^a、 - C_{0~6} アルキレンモルホリン、

【化109】

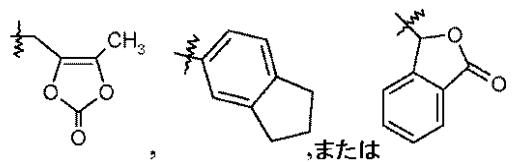


である、項目12に記載の化合物。

(項目15)

R^1 が $-COOR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{1~3}$ アルキレンアリール、 $-C_{1~3}$ アルキレンヘテロアリール、 $-C_{3~7}$ シクロアルキル、 $-CH(C_{1~4}$ アルキル) $OOC(O)R^{1a}$ 、 $-C_{0~6}$ アルキレンモルホリン、

【化110】

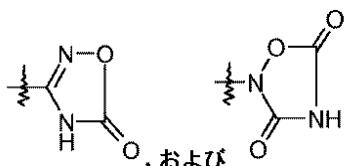


である、項目11に記載の化合物。

(項目16)

R^1 が、 $-COOH$ 、 $-NHSO_2R^{1b}$ 、 $-SO_2NHR^{1d}$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-C(O)NH-SO_2R^{1c}$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O-CH(R^{1e})-COOH$ 、テトラゾール-5-イル、

【化111】



から選択される、項目12に記載の化合物。

(項目17)

R^6 が、 $-C_{3~5}$ アルキル、 $-C_{0~1}$ アルキレンアリール、 $-C_{0~1}$ アルキレンヘテロアリールまたは $-C_{0~1}$ アルキレン $-C_{3~7}$ シクロアルキルである、項目1に記載の化合物。

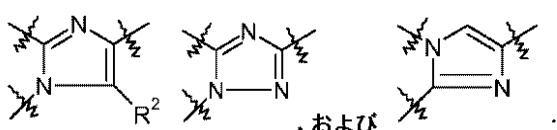
(項目18)

R^7 が、Hであるか、または R^6 と一緒にになってシクロペンチルを形成している、項目1に記載の化合物。

(項目19)

Z が、

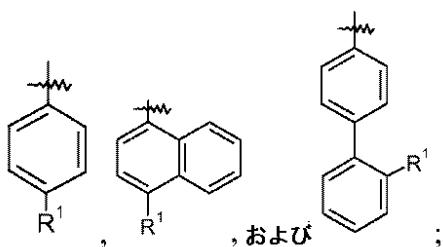
【化112】



から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールであり、

r が1であり； A_r が、

【化113】



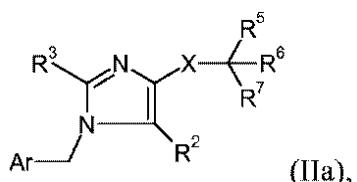
から選択され、

R^1 が、 $-COOR^{1a}$ 、テトラゾール-5-イルまたは $-SO_2NHR^{1d}$ であり；
 R^{1a} は H または $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり； R^{1d} は $-C(O)R^{1c}$ であり、 R^{1c} は $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり； R^2 が、H、ハロまたは $-COOH$ であり； R^3 が $-C_{1\sim 10}$ アルキルまたは $-C_{0\sim 5}$ アルキレン-O-C_{0~5}アルキレン-R^{3b}であり、 R^{3b} は H であり；X が $-C_{1\sim 8}$ アルキレン-であり、前記アルキレン中の少なくとも 1 つの-CH₂-部分は $-NHCO(O)-$ または $-C(O)NH$ で置き換えられており； R^5 が $-C_{0\sim 3}$ アルキレン-SR^{5a}、 $-C_{0\sim 3}$ アルキレン-C(O)NHR^{5b}または $-C_{0\sim 2}$ アルキレン-CHR^{5g}-COOH であり； R^{5a} は H または $-C(O)C_{1\sim 6}$ アルキルであり； R^{5b} は、-OH、-O-ベンジルまたは $-OC(O)-C_{1\sim 6}$ アルキルであり； R^{5g} は、H、-OH、-C_{1~3}アルキレンアリールまたは-C_{H₂}-O-(CH₂)₂-O-CH₃ であり； R^6 が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{0\sim 3}$ アルキレンアリール、 $-C_{0\sim 3}$ アルキレンヘテロアリールまたは $-C_{0\sim 3}$ アルキレン-C_{3~7}シクロアルキルであり； R^7 が H であるか、または R^6 と一緒にになって $-C_{3\sim 8}$ シクロアルキルを形成しており；Ar 中の各環および R⁶ 中の各アリールは $-C_{1\sim 6}$ アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、前記アルキルは 1~5 個のフルオロ原子で任意選択で置換されており；X 中の 1 個の炭素原子は $-C_{0\sim 5}$ アルキレン-COOH 基で任意選択で置換されており；X 中の 1 つの-CH₂-部分は $-C_{3\sim 8}$ シクロアルキレン-で置き換えられていてよく； R^1 、 R^3 および $R^{5\sim 6}$ 中の各アルキルおよび各アリールは、1~7 個のフルオロ原子で任意選択で置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 20)

式 IIa :

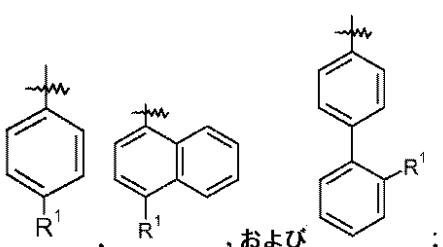
【化114】



を有する、項目 19 に記載の化合物

(式中、Ar は、

【化115】



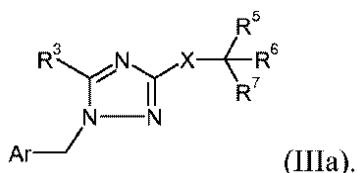
から選択され、

R^1 は、 $-COOR^{1a}$ またはテトラゾール - 5 - イルであり、 R^{1a} は H または $-C_{1~6}$ アルキルであり； R^2 は、H、ハロまたは $-COOH$ であり； R^3 は $-C_{1~10}$ アルキルまたは $-C_{0~5}$ アルキレン - O - $C_{0~5}$ アルキレン - R^{3b} であり、 R^{3b} は H であり；X は $-C_{1~8}$ アルキレン - であり、前記アルキレン中の少なくとも 1 つの $-CH_2$ - 部分は $-NHC(O)$ - または $-C(O)NH-$ で置き換えられており； R^5 は $-C_{0~3}$ アルキレン - SR^{5a}、 $-C_{0~3}$ アルキレン - C(O)NHR^{5b} または $-C_{0~2}$ アルキレン - CHR^{5g} - COOH であり； R^{5a} は H または $-C(O)C_{1~6}$ アルキルであり； R^{5b} は、 $-OH$ 、 $-O-$ ベンジルまたは $-OC(O)-C_{1~6}$ アルキルであり； R^{5g} は、H、 $-OH$ または $-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ であり； R^6 は、 $-C_{1~6}$ アルキル、 $-C_{0~3}$ アルキレンアリール、 $-C_{0~3}$ アルキレンヘテロアリールまたは $-C_{0~3}$ アルキレン - C_{3~7} シクロアルキルであり； R^7 は H であるか、または R^6 と一緒にになって $-C_{3~8}$ シクロアルキルを形成しており；Ar 中の各環および R^6 中の各アリールは $-C_{1~6}$ アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、前記アルキルは 1 ~ 5 個のフルオロ原子で任意選択で置換されており；X 中の 1 個の炭素原子は $-C_{0~5}$ アルキレン - COOH 基で任意選択で置換されており；X 中の 1 つの $-CH_2$ - 部分は $-C_{3~8}$ シクロアルキレン - で置き換えられていてよく； R^1 、 R^3 および $R^{5~6}$ 中の各アルキルおよび各アリールは 1 ~ 7 個のフルオロ原子で任意選択で置換されている。)

(項目 21)

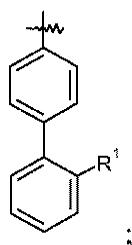
式 IIIa を有する、項目 19 に記載の化合物

【化 116】



(式中、Ar は、

【化 117】



であり、

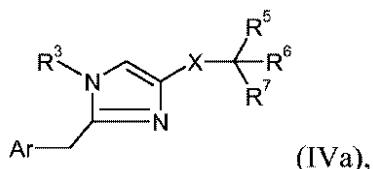
R^1 は、 $-COOR^{1a}$ 、テトラゾール - 5 - イルまたは $-SO_2NHR^{1d}$ であり； R^{1a} は H または $-C_{1~6}$ アルキルであり； R^{1d} は $-C(O)R^{1c}$ であり、 R^{1c} は $-C_{1~6}$ アルキルであり； R^3 は $-C_{1~10}$ アルキルであり；X は $-C_{1~6}$ アルキレン - であり、前記アルキレン中の少なくとも 1 つの $-CH_2$ - 部分は $-NHC(O)$ - または $-C(O)NH-$ で置き換えられており； R^5 は、 $-C_{0~3}$ アルキレン - SR^{5a}、 $-C_{0~3}$ アルキレン - C(O)NHR^{5b} または $-C_{0~2}$ アルキレン - CHR^{5g} - COOH であり； R^{5a} は H または $-C(O)C_{1~6}$ アルキルであり； R^{5b} は $-OH$ または $-O-$ ベンジルであり； R^{5g} は、 $-OH$ 、 $-C_{1~3}$ アルキレンアリールまたは $-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ であり； R^6 は $-C_{1~6}$ アルキルまたは $-C_{0~3}$ アルキレンアリールであり； R^7 は H であるか、または R^6 と一緒にになって $-C_{3~8}$ シクロアルキルを形成しており； R^1 、 R^3 および $R^{5~6}$ 中の各アルキルお

および各アリールは、1～7個のフルオロ原子で任意選択で置換されている)。

(項目22)

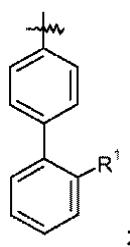
式IVaを有する、項目19に記載の化合物

【化118】



(式中、Arは、

【化119】



であり；

R¹はテトラゾール-5-イルであり；R³は-C_{1～10}アルキルであり；Xは-C_{1～8}アルキレンであり、前記アルキレン中の少なくとも1つの-CH₂-部分は-NHC(O)-または-C(O)NH-で置き換えられており；R⁵は-C_{0～3}アルキレン-SR^{5a}または-C_{0～2}アルキレン-CHR^{5g}-COOHであり；R^{5a}はHまたは-C(O)C_{1～6}アルキルであり；R^{5g}は-OHであり；R⁶は-C_{0～3}アルキレンアリールであり；R⁷はHであり；R¹、R³およびR^{5～6}中の各アルキルおよび各アリールは、1～7個のフルオロ原子で任意選択で置換されている)。

(項目23)

項目1に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目24)

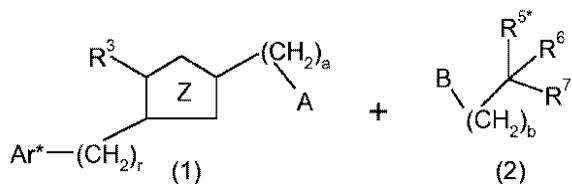
利尿薬、アドレナリン受容体ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、アンジオテンシン変換酵阻害剤、AT₁受容体アンタゴニスト、ネブリライシン阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン、抗脂質薬、抗糖尿病薬、抗血栓剤、レニン阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素/ネブリライシン阻害剤、バソプレシン受容体アンタゴニストおよびその組合せからなる群から選択される第2の治療薬をさらに含む、項目23に記載の医薬組成物。

(項目25)

項目1から22のいずれか一項に記載の化合物を調製するための方法であって、

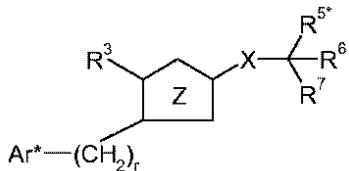
(a) 式1の化合物と式2の化合物

【化120】



をカップリングさせて、次式：

【化121】



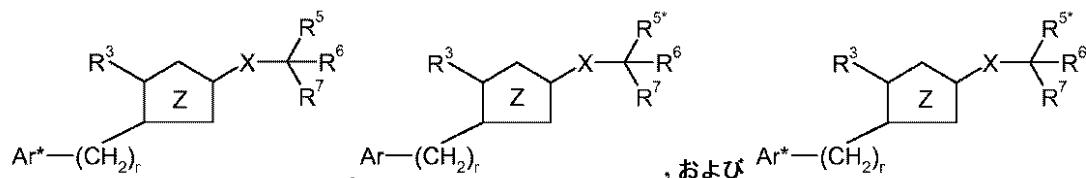
(式中、Aは-NH_aであり、Bは-COOHであるか、またはAは-COOHであり、Bは-NH_bであり；aとbの合計は0～11の範囲であり；Ar*はAr-R¹*を表し、R¹*はR¹または保護された形態のR¹であり；R⁵*はR⁵または保護された形態のR⁵を表し；-(CH₂)_aおよび-(CH₂)_b基中の炭素原子は1個または複数のR⁴基で置換されていてよく；-(CH₂)_aまたは-(CH₂)_b基中の1つの-CH₂-基は-C₃～₈シクロアルキレン-、-CR⁴d=CH-または-CH=CR⁴d-で置き換えていてよい)

を有する化合物を生成するステップと、

(b) R¹*が保護された形態のR¹であり、かつ/またはR⁵*が保護された形態のR⁵である場合、ステップ(a)の生成物を脱保護して式Iの化合物を生成するステップとを含む方法。

(項目26)

【化122】



(式中、Ar*はAr-R¹*であり；R¹*は、-C(O)O-P²、-SO₂O-P⁵、-SO₂NH-P⁶、-P(O)(O-P⁷)₂、-OCH(CH₃)-C(O)O-P²、-OCH(アリール)-C(O)O-P²およびテトラゾール-5-イル-P⁴から選択され；R⁵*は、-C₀～₃アルキレン-S-P³、-C₀～₃アルキレン-C(O)NH(O-P⁵)、-C₀～₃アルキレン-N(O-P⁵)-C(O)R⁵d、-C₀～₁アルキレン-NHC(O)CH₂S-P³、-NH-C₀～₁アルキレン-P(O)(O-P⁷)₂、-C₀～₃アルキレン-P(O)(O-P⁷)-R⁵e、-C₀～₂アルキレン-CHR⁵f-C(O)O-P²および-C₀～₃アルキレン-C(O)NR⁵g-CHR⁵h-C(O)O-P²から選択され；P²はカルボキシ保護基であり；P³はチオール保護基であり；P⁴はテトラゾール保護基であり；P⁵はヒドロキシル保護基であり；P⁶はスルホンアミド保護基であり；P⁷はホスフェート保護基である)を含む群から選択される、項目1から22のいずれか一項に記載の化合物またはその塩の合成において有用な中間体。

(項目27)

医薬品を製造するための項目1から22のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目28)

前記医薬品が、高血圧症または心不全の治療に有用である、項目27に記載の使用。