

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5833000号
(P5833000)

(45) 発行日 平成27年12月16日(2015.12.16)

(24) 登録日 平成27年11月6日(2015.11.6)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 231/14	(2006.01)	C07D 231/14	C S P
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/06	
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 403/10	(2006.01)	C07D 403/10	

請求項の数 17 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-519614 (P2012-519614)
(86) (22) 出願日	平成22年7月2日(2010.7.2)
(65) 公表番号	特表2012-532872 (P2012-532872A)
(43) 公表日	平成24年12月20日(2012.12.20)
(86) 國際出願番号	PCT/US2010/040880
(87) 國際公開番号	W02011/005674
(87) 國際公開日	平成23年1月13日(2011.1.13)
審査請求日	平成25年4月8日(2013.4.8)
(31) 優先権主張番号	61/223,472
(32) 優先日	平成21年7月7日(2009.7.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	514190040 セラヴァンス バイオファーマ アール& ディー アイピー, エルエルシー アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, ゲ ートウェイ ブールバード 901
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

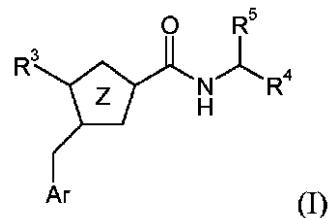
(54) 【発明の名称】二重に作用するピラゾール抗高血圧症薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 8 8】

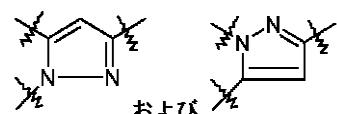


10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式Iにおいて：

Zは：

【化 8 9】

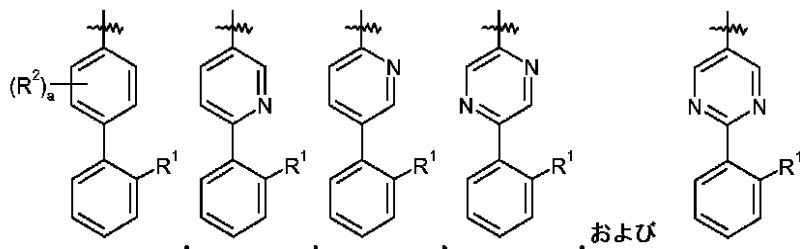


20

から選択されるピラゾールであり；

Arは：

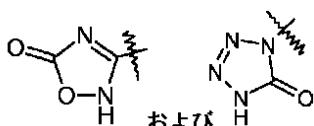
【化90】



から選択され；

R¹は、-SO₂NHC(O)R^{1a}、テトラゾリル、-C(O)OR^{1b}、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃、

【化91】



から選択され；

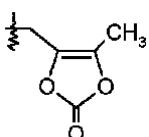
ここでR^{1a}は、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~7}シクロアルキル、-C_{0~5}アルキレン-NR^{1b}R^{1b}、ピリジル、イソオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、および必要に応じてハロで置換されたフェニルであり；ここで各R^{1b}は独立して、Hおよび-C_{1~6}アルキルから選択され；

aは、0、1、または2であり；R²はFであり；

R³は、-C_{2~5}アルキルおよび-O-C_{1~5}アルキルから選択され；

R⁴は、-CH₂-SR^{4a}、-CH₂-N(OH)C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})、および-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}から選択され；ここでR^{4a}は、Hまたは-C(O)-C_{1~6}アルキルであり；R^{4b}は、Hまたは-OHであり；R^{4c}は、H、-C_{1~6}アルキル、-C_{0~6}アルキレンモルホリン、-CH₂OC(O)O-C_{1~6}アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C_{1~6}アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C_{3~7}シクロアルキル、または：

【化92】



であり；

R^{4d}は、Hまたは-C(O)-R^{4e}であり；そしてR^{4e}は、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-NH₂またはアリールであり；そして

R⁵は、-C_{1~6}アルキル、-CH₂-フラニル、-CH₂-チオフェニル、ベンジル、および1個以上のハロ基、-CH₃基、または-CF₃基で置換されたベンジルから選択され；

ここでArにおける各環は、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{2~4}アルケニル、-C_{2~4}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から独立して選択される1個～3個の置換基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、1個～5個のフルオロ原子で必要に応じて置換されている。

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

10

20

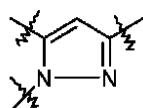
30

40

50

Zが:

【化93】



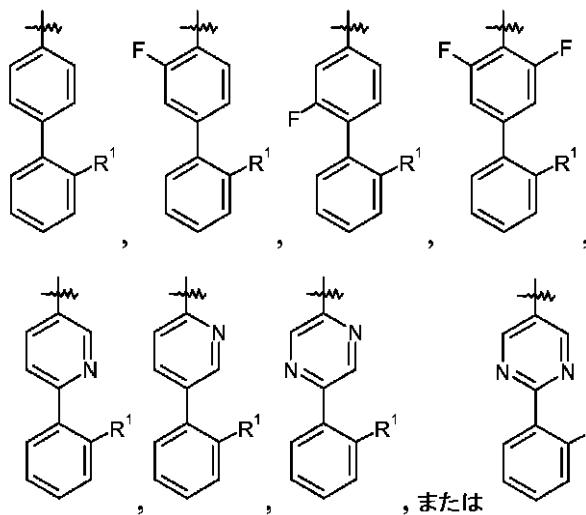
である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項3】

Arが:

10

【化94】



20

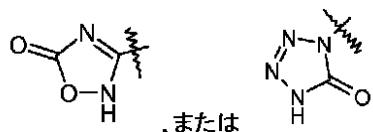
である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項4】

R¹が、-SO₂NHC(O)CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂CH₃、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃、-SO₂NHC(O)-シクロプロピル、-SO₂NHC(O)NH(CH₃)、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、-SO₂NHC(O)-2-ピリジル、-SO₂NHC(O)-4-ピリジル、-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニル、-SO₂NHC(O)フェニル、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、-COOH、-C(O)OCH₃、

30

【化95】



40

である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項5】

R³が、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項6】

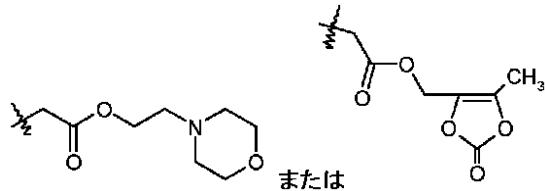
R⁴が、-CH₂SH、-CH₂N(OH)C(O)H、-CH₂C(O)NH(OH)、-CH(OH)C(O)NH(OH)、-CH(OH)COOH、または-CH₂COOHである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項7】

50

R^4 が、 $-CH_2-S-C(O)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH-OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH-OC(O)-$ フェニル、 $-CH_2C(O)NH-OC(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)O-$ シクロヘキシリル、

【化96】



10

である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

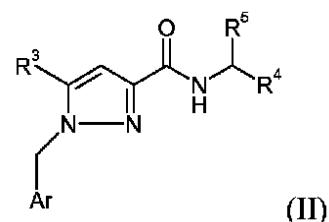
【請求項8】

R^5 が、 i -ブチル、 $-CH_2$ -フラン-2-イル、 $-CH_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-ブロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項9】

式II:

【化97】



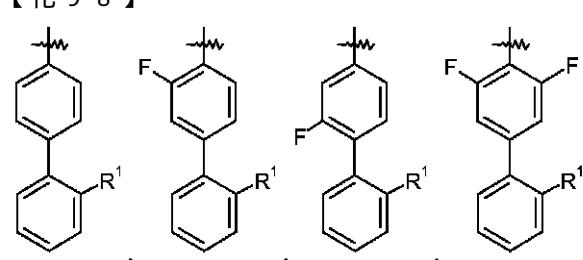
(II)

20

を有する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式IIにおいて：

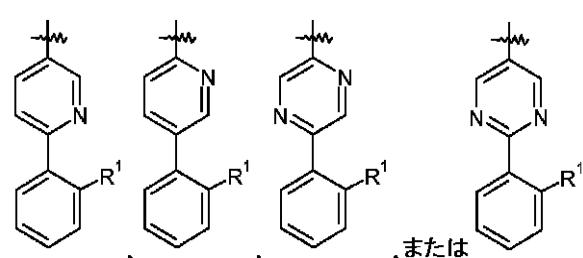
Arは：

【化98】



30

【化99】



40

50

であり；

R^1 は、 $-SO_2NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OH$ 、 $-SO_2NHC(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-SO_2NH$
C(O)CH_2OCH_3、 $-SO_2NHC(O)(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)$ -シクロプロピル、 $-SO_2NHC(O)NH(CH_3)$ 、
 $-SO_2NHC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHC(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(O)$ -2-ピ
リジル、 $-SO_2NHC(O)$ -4-ピリジル、 $-SO_2NHC(O)$ -5-イソオキサゾリル、 $-SO_2NHC(O)$ -3-イソ
オキサゾリル-5-メチル、 $-SO_2NHC(O)$ -1-ピロリジル、 $-SO_2NHC(O)$ -4-モルホリニル、 $-SO_2N$
HC(O)フェニル、 $-SO_2NHC(O)$ -2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、 $-COOH$ 、 $-C$
O)OCH_3、

10

【化100】



, または

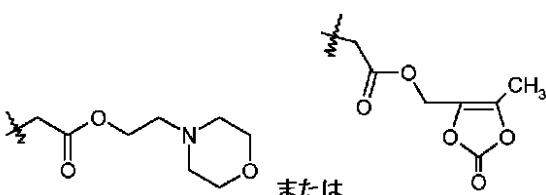
であり；

R^3 は、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり；

R^4 は、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2-S-C(O)CH_3$ 、 $-CH_2N(OH)C(O)H$ 、 $-CH_2C(O)NH(OH)$ 、 $-CH_2C(O)NH-OC(O)$
CH_3、 $-CH_2C(O)NH-OC(O)$ -フェニル、 $-CH_2C(O)NH-OC(O)-CH(NH_2)[CH(CH_3)_2]$ 、 $-CH(OH)C(O)N$
H(OH)、 $-CH(OH)COOH$ 、 $-CH(OH)C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C$
H_2C(O)OCH(CH_3)_2、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-CH$
_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3、 $-CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)$
O-シクロヘキシル、

20

【化101】



, または

30

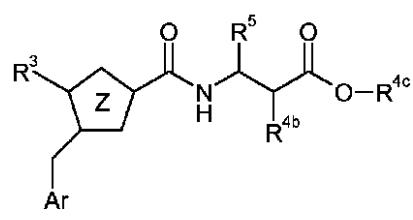
であり；そして

R^5 は、i-ブチル、 $-CH_2$ -フラン-2-イル、 $-CH_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-ブロモ
ベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベ
ンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項10】

式IV:

【化102】



(IV)

40

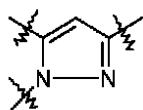
を有する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項11】

50

Zが:

【化103】

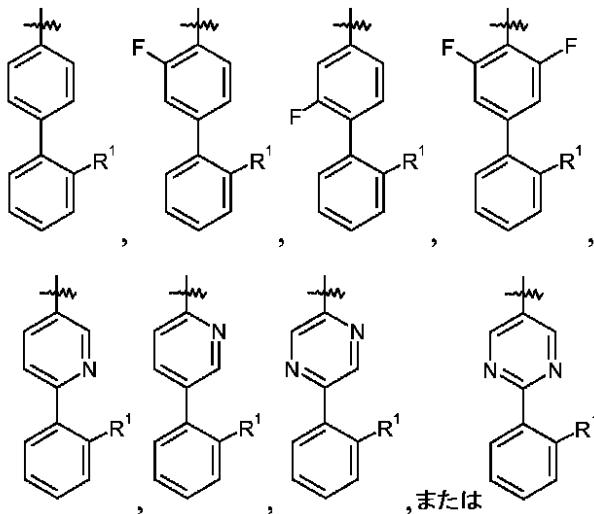


であり;

Arが:

【化104】

10



20

であり;

R¹が、-SO₂NHC(O)CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂CH₃、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃、-SO₂NHC(O)-シクロプロピル、-SO₂NHC(O)NH(CH₃)、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、-SO₂NHC(O)-2-ビリジル、-SO₂NHC(O)-4-ピリジル、-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニル、-SO₂NHC(O)フェニル、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、-COOH、-C(=O)OCH₃、

30

【化105】



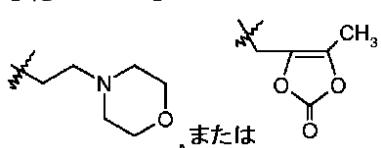
40

であり;

R³が、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり;

R^{4b}が、Hまたは-OHであり;そしてR^{4c}が、H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₂CH₃、-(CH₂)₃CH₃、-(CH₂)₄CH₃、-CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃、-CH(CH₃)OC(O)OCH(CH₃)₂、-CH(CH₃)OC(O)-シクロヘキシリル、

【化106】



50

であり；そして

R^5 が、i-ブチル、 $-CH_2$ -フラン-2-イル、 $-CH_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-プロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである。

請求項10に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項12】

請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物。

【請求項13】

利尿薬、 α_1 アドレナリン作用性レセプター遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、AT₁レセプターアンタゴニスト、ネブリライシンインヒビター、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、レニンインヒビター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、エンドセリン変換酵素インヒビター、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/ネブリライシンインヒビター、バソプレシンレセプターアンタゴニストおよびその組み合わせからなる群より選択される第2の治療剤をさらに含む、請求項12に記載の薬学的組成物。

10

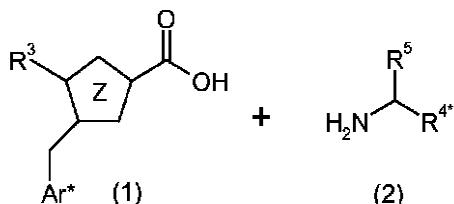
【請求項14】

請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって：

20

(a)式1の化合物を式2の化合物とカップリングさせて：

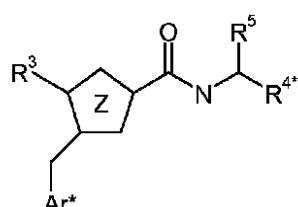
【化107】



式：

30

【化108】



を有する化合物を生成する工程であって、ここで:Ar*はAr-R^{1*}を表わし、ここでR^{1*}は、R¹であるかまたはR¹の保護形態であり；そしてR^{4*}は、R⁴を表わすかまたはR⁴の保護形態を表わす、工程；およびR^{1*}がR¹の保護形態であり、そして/またはR^{4*}がR⁴の保護形態である場合、必要に応じて該生成物を脱保護する工程；

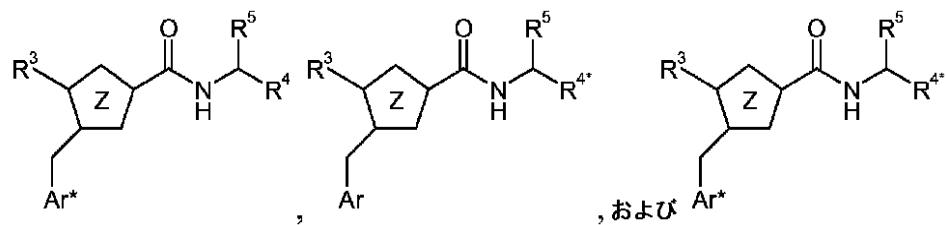
40

(b)R^{1*}がR¹の保護形態であり、そして/またはR^{4*}がR⁴の保護形態である場合、工程(a)の生成物を脱保護して、式1の化合物を生成する工程、
を包含する、プロセス。

【請求項15】

請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の合成において有用な中間体またはその塩であって、該中間体は：

【化109】



からなる群より選択され;ここで:

Ar*はAr-R^{1*}であり;R^{1*}は、-SO₂NH-P⁶またはテトラゾリル-P⁴であり;R^{4*}は、-CH₂-S-P³、-CH₂-N(O-P⁵)-C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(O-P⁵)、または-CH(R^{4b})C(O)O-P²であり;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、ヒドロキシリル保護基であり;そしてP⁶は、スルホンアミド保護基であり、Z、Ar、R³、R⁴、R^{4b}、およびR⁵は、請求項1に規定の通りであり、

該カルボキシ保護基は、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルのいずれか1つから選択され、

該チオール保護基が、エーテル基またはエステル基であり、

該テトラゾール保護基が、トリチルまたはジフェニルメチルであり、

該ヒドロキシリル保護基が、C_{1~6}アルキル、シリル基、エステル基、およびアリールメチル基のいずれか1つから選択され、

該スルホンアミド保護基が、t-ブチルまたはアシル基である、

中間体またはその塩。

【請求項16】

治療において使用するための組成物であって、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項17】

高血圧症または心不全の処置において使用するための、請求項16に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、アンジオテンシンII 1型(AT₁)レセプターアンタゴニスト活性およびネプリライシン(neprilysin)阻害活性を有する新規な化合物に関する。本発明は、そうした化合物を含む薬学的組成物、そうした化合物を調製するためのプロセスおよび中間体、および高血圧症などの疾患を処置するためにそうした化合物の使用方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

40

(技術水準)

降圧治療の目的は血圧を低下させ、心筋梗塞症、脳梗塞および腎疾患などの高血圧症関連の合併症を予防することである。併発症を伴わない(すなわち、危険因子、標的器官損傷または循環器疾患がない)高血圧症を有する患者のためには、血圧を低下させることができ、同じ患者において原発性状態と同時に存在する状態である、心臓血管および腎臓の併存症の発症を予防することになることが望まれる。既存の危険因子または併存症を有するそうした患者のための治療目的は、合併している疾患の進行を遅らせ、死亡率を低下させることである。

【0003】

食生活および/またはライフスタイルの変更では十分にその血圧をコントロールできな

50

い患者のために、医師は通常薬理学的治療を処方する。一般に用いられる治療の種類は、利尿、アドレナリン阻害または血管拡張を促進するように作用するものである。どんな併存症があるかに応じて、しばしば薬物の組み合わせたものが処方される。

【0004】

高血圧症を処置するのに用いられる一般的な薬物には、5つの種類、すなわち、チアジドおよびヒドロクロロチアジドなどのチアジド様利尿薬、フロセミドなどのループ利尿薬ならびにトリアムテレンなどのカリウム保持性利尿薬を含む利尿薬；コハク酸メトプロロールおよびカルベジロールなどのアドレナリン作用性レセプター遮断薬；アムロジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬；カブトプリル、ベナゼプリル、エナラブリル、エナラブリラート、リシノブリル、キナブリルおよびラミブリルなどのアンジオテンシン変換酵素（ACE）インヒビター；ならびに、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタンメドキソミル、テルミサルタンおよびバルサルタンなどのアンジオテンシンII 1型レセプター遮断薬（ARB）としても公知のAT₁レセプター・アンタゴニストがある。これらの薬物の組み合わせ、例えば、カルシウムチャネル遮断薬（アムロジピン）とACEインヒビター（ベナゼプリル）、または利尿薬（ヒドロクロロチアジド）とACEインヒビター（エナラブリル）も投与される。適切に使用されれば、これらの薬物はすべて、高血圧症の処置に有効である。それでも、高血圧症を目的とする新規な薬物においては、效能と耐性の両方についてさらなる改善がなされなければならない。多くの処置選択肢が可能であるにもかかわらず、最近の国民健康栄養調査（National Health And Nutrition Examination Survey）（NHANES）によれば、高血圧症をもつすべての処置患者の約50%でのみ、十分な血圧コントロールが達成されていることが示されている。さらに、利用可能な処置に伴う忍容性の問題に起因する患者の薬剤服用順守が不十分であることが処置の成功をさらに難しくしている。10
20

【0005】

さらに、主な種類の血圧降下薬はそれぞれ何らかの欠点を有している。利尿薬は、脂質やグルコース代謝に悪影響を及ぼす恐れがあり、起立性低血圧症、低カリウム血症、および高尿酸血症を含む他の副作用を伴う。遮断薬は疲労、不眠症およびインポテンスを引き起こす恐れがあり、いくつかの遮断薬は、心拍出量の低下や徐脈も引き起こす恐れがあり、これはある種の患者群においては望ましくないものであり得る。カルシウムチャネル遮断薬は広く用いられているが、他の種類の薬物と比べて、これらの薬物が致死性および非致死性心イベントをどれだけ効果的に低減させるかについては異論のあるところである。ACEインヒビターは、咳嗽を引き起こす恐れがあり、よりまれではあるが、発疹、血管性浮腫、高カリウム血症および腎機能障害などの副作用を起こす可能性がある。AT₁レセプター・アンタゴニストは、ACEインヒビターと同等に効果的であり、咳の発生はそれほどひどくない。30

【0006】

ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ、EC 3.4.24.11）（NEP）は、脳、腎臓、肺、胃腸管、心臓および末梢血管系を含む多くの組織中に見られる内皮膜結合Zn²⁺メタロペプチダーゼである。NEPは、循環ブラジキニンおよびアンジオテンシンペプチドなどのいくつかの血管作動性ペプチドならびにナトリウム利尿ペプチド（後者のペプチドは血管拡張および利尿を含むいくつかの影響を及ぼす）の分解および不活性化に関係している。したがって、NEPは血圧の恒常性において重要な役割を果たす。NEPインヒビターは、潜在的な治療剤として研究されており、それらにはチオルファン、カンドキサトリルおよびカンドキサトリラートが含まれる。さらに、NEPとACEの両方を阻害する化合物も設計されており、それらにはオマパトリラート、ジェムパトリラート（gemparilat）およびサムパトリラット（sampatrilat）が含まれる。バソペプチダーゼインヒビターと称される、この部類の化合物は非特許文献1に記載されている。40

【0007】

Darrowらの特許文献1(Schering Corporation);Ksanderらの特許文献2;PuらのCanadian Cardiovascular Congress(2004年10月)で示されている要約;および非特許文献2;およびGlasspoolらの特許文献3(Novartis AG)に記載されているAT₁レセプターアンタゴニスト/NEPインヒビターの組み合わせからも明らかのように、AT₁レセプター拮抗とNEP阻害を組み合わせると血圧降下の効能を増進させる機会があり得る。

【0008】

最近、Fengらの特許文献4(Novartis AG)は、AT₁レセプターアンタゴニスト化合物がNEPインヒビター化合物と非共有的に結合しているか、またはアンタゴニスト化合物が非共有結合を介してインヒビター化合物と連結されているAT₁レセプターアンタゴニストとNEPインヒビターの複合体を記載している。10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第9213564号

【特許文献2】米国特許出願公開第20030144215号明細書

【特許文献3】国際公開第2007/045663号

【特許文献4】国際公開第2007/056546号

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Roblら、(1999年)Exp. Opin. Ther. Patents 9巻(12号):1665~1677頁20

【非特許文献2】Gardinerら、(2006年)JPET 319巻:340~348頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

当技術分野での進歩にもかかわらず、現在は併用療法によってのみしか達成されない、血圧レベルのコントロールをもたらす多重作用機序を有する高い効能の単剤療法が依然として必要である。したがって、様々な高血圧用の薬剤が公知であり、様々な組み合わせで投与されているが、同一分子でAT₁レセプターアンタゴニスト活性とNEP阻害活性の両方を有する化合物を提供することが非常に望ましい。これらの両方の活性を有する化合物は、それらが单一分子薬物動態を有するが2つの独立した作用方式によって降圧活性を示すことになるので、治療剤として特に有用であると期待される。30

【0012】

さらに、こうした二重作用化合物は、AT₁レセプターをアンタゴナイズするか、かつ/またはNEP酵素を阻害することによって処置できる他の様々な疾患を処置するのにも有用であると期待される。

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の要旨)

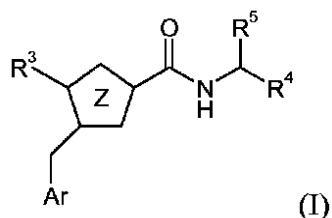
本発明は、AT₁レセプターアンタゴニスト活性およびネブリライシン(NEP)酵素阻害活性を有することが分かった新規な化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、高血圧症および心不全などの状態を治療するための治療剤として有用かつ有利であると期待される。40

【0014】

本発明の1つの局面は、式I:

【0015】

【化1】

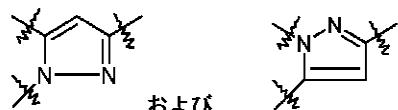


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式1において：

Zは：

【0016】

【化2】

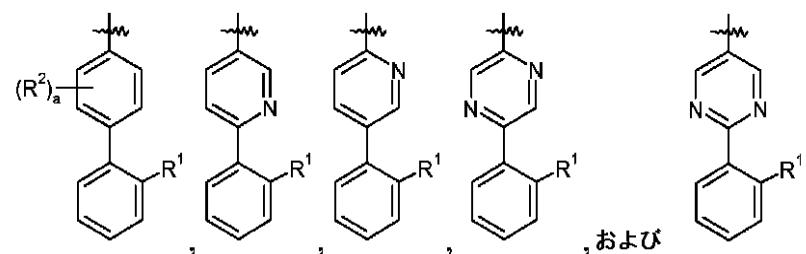


から選択されるピラゾールであり；

Arは：

【0017】

【化3】

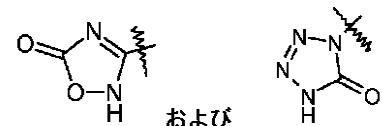


から選択され；

 R^1 は、 $-SO_2NHC(O)R^{1a}$ 、テトラゾリル、 $-C(O)OR^{1b}$ 、

【0018】

【化4】



から選択され；

ここで R^{1a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキレン-OR、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{0-5}$ アルキレン-NR^{1b}R^{1b}、ピリジル、イソオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、および必要に応じてハロで置換されたフェニルであり；ここで各R^{1b}は独立して、Hおよび-C₁₋₆アルキルから選択され；aは、0、1、または2であり；R²はFであり；R³は、-C₂₋₅アルキルおよび-O-C₁₋₅アルキルから選択され；R⁴は、-CH₂-SR^{4a}、-CH₂-N(OH)C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})、および-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}から選択され；ここでR^{4a}は、Hまたは-C(O)-C₁₋₆アルキルであり；R^{4b}は、Hまたは-OHであり；R^{4c}は、H、-C₁₋₆アルキル、-C₀₋₆アルキレンモルホリン、-CH₂OC(O)O-C₁₋₆アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C₁₋₆アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C₃₋₇シクロアルキル、または：

【0019】

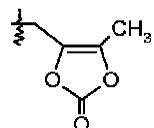
10

20

30

40

【化5】



であり；

R^{4d} は、Hまたは $-C(O)-R^{4e}$ であり；そして R^{4e} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH₂またはアリールであり；そして

R^5 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2$ -フラニル、 $-CH_2$ -チオフェニル、ベンジル、および1個以上のハロ基、 $-CH_3$ 基、または $-CF_3$ 基で置換されたベンジルから選択され；

10

ここでArにおける各環は、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{2-4}$ 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、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキルおよび-N(C₁₋₆アルキル)₂から独立して選択される1個～3個の置換基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、1個～5個のフルオロ原子で必要に応じて置換されている。

【0020】

本発明の別の局面は、薬学的に受容可能なキャリアおよび本発明の化合物を含む薬学的組成物に関する。こうした組成物は、利尿薬、 $A T_1$ アドレナリン作用性レセプター遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、 $A T_1$ レセプターアンタゴニスト、ネブリライシンインヒビター、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグラミン、抗脂質薬、抗糖尿病薬、抗血栓剤、レニンインヒビター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、エンドセリン変換酵素インヒビター、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 / ネブリライシンインヒビター、バソプレシンレセプターアンタゴニストおよびその組み合わせなどの他の治療剤を必要に応じて含むことができる。したがって、本発明のさらに別の局面では、薬学的組成物は、本発明の化合物、第2の治療剤および薬学的に受容可能なキャリアを含む。本発明の別の局面は、本発明の化合物および第2の治療剤を含む活性薬剤の組み合わせに関する。本発明の化合物は、追加の薬剤と一緒にまたはそれと別個に処方することができる。別個に処方する場合、薬学的に受容可能なキャリアを、追加の薬剤と一緒にすることができます。したがって、本発明のさらに別の局面は、本発明の化合物および第1の薬学的に受容可能なキャリアを含む第1の薬学的組成物と；第2の治療剤および第2の薬学的に受容可能なキャリアを含む第2の薬学的組成物を含む、薬学的組成物の組み合わせに関する。別の局面では、本発明は、例えば、第1の薬学的組成物と第2の薬学的組成物が別々の薬学的組成物である、こうした薬学的組成物（複数）を含むキットに関する。

20

【0021】

本発明の化合物は、 $A T_1$ レセプターアンタゴニスト活性とN E P酵素阻害活性の両方を有しており、したがって、 $A T_1$ レセプターをアンタゴナイズし、かつ／またはN E P酵素を阻害することによって処置される、疾患または障害に罹患した患者を処置するための治療剤として有用であると期待される。したがって、本発明の1つの局面は、 $A T_1$ レセプターをアンタゴナイズし、かつ／またはN E P酵素を阻害することによって処置される、疾患または障害に罹患した患者を処置する方法であって、患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法に関する。本発明の別の局面は、高血圧症または心不全を治療する方法であって、患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法に関する。本発明のさらに別の局面は、哺乳動物において $A T_1$ レセプターをアンタゴナイズする方法であって、哺乳動物に、 $A T_1$ レセプターアンタゴナイズ量の本発明の化合物を投与することを含む方法に関する。本発明のさらに別の局面は、哺乳動物においてN E P酵素を阻害する方法であって、哺乳動物にN E P酵素阻害量の本発明の化合物を投与することを含む方法に関する。

30

【0022】

40

50

特に興味のある本発明の化合物には、AT₁レセプターとの結合について約5.0以上の阻害定数(pK_i)を有する化合物；特に約6.0以上のpK_iを有する化合物；1つの実施形態では、約7.0以上のpK_iを有する化合物；特に約8.0以上のpK_iを有する化合物；さらに別の実施形態では、約8.0～10.0の範囲のpK_iを有する化合物が含まれる。特に興味のある本発明の化合物には、約5.0以上のNEP酵素阻害濃度(pIC₅₀)を有する化合物；1つの実施形態では、約6.0以上のpIC₅₀を有する化合物；特に約7.0以上のpIC₅₀を有する化合物；特に約7.0～10.0の範囲のpIC₅₀を有する化合物も含まれる。さらに興味のある化合物には、AT₁レセプターとの結合について約7.5以上のpK_iと約7.0以上のNEP酵素pIC₅₀を有する化合物が含まれる。

10

【0023】

本発明の化合物はAT₁レセプターアンタゴニスト活性およびNEP阻害活性をもつため、こうした化合物は研究用のツールとしても有用である。したがって、本発明の1つの局面は、研究用のツールとして本発明の化合物を用いる方法であって、本発明の化合物を用いて生物学的アッセイを実施することを含む方法に関する。本発明の化合物は、新規な化合物を評価するためにも使用することができる。したがって、本発明の別の局面は、生物学的アッセイで試験化合物を評価する方法であって、(a)試験化合物で生物学的アッセイを実施して第1のアッセイ値を得る工程と、(b)本発明の化合物で生物学的アッセイを実施して第2のアッセイ値を得る工程と(工程(a)は、工程(b)の前か、その後かまたはそれと同時に実施する)；(c)工程(a)からの第1のアッセイ値と工程(b)からの第2のアッセイ値を比較する工程とを含む方法に関する。生物学的アッセイの例には、AT₁レセプター結合アッセイおよびNEP酵素阻害アッセイが含まれる。本発明のさらに別の局面は、AT₁レセプター、NEP酵素またはその両方を含む生物学的系またはサンプルを試験する方法であって、(a)生物学的系またはサンプルを本発明の化合物と接触させる工程と、(b)その化合物によって引き起こされた生物学的系またはサンプルに対する効果を判定する工程とを含む方法に関する。

20

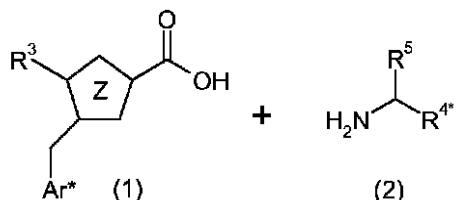
【0024】

本発明のさらに別の局面は、本発明の化合物を調製するのに有用なプロセスおよび中間体に関する。したがって、本発明の別の局面は、本発明の化合物を調製するプロセスに関し、このプロセスは、式1の化合物と式2の化合物とをカップリングさせる工程であって

30

【0025】

【化6】



ここで:Ar*はAr-R^{1*}を表わし、ここでR^{1*}は、R¹であるかまたはR¹の保護形態であり；そしてR^{4*}は、R⁴を表わすかまたはR⁴の保護形態を表わす、工程；および必要に応じて、R^{1*}がR¹の保護形態であり、そして/またはR^{4*}がR⁴の保護形態である場合、その生成物を脱保護する工程を包含する。本発明の別の局面は、式Iの化合物の薬学的に受容可能な塩を調製するプロセスに関し、このプロセスは、遊離酸または遊離塩基の形態にある式Iの化合物を、薬学的に受容可能な塩基または酸と接触させる工程を包含する。他の局面において、本発明は、本明細書中に記載されるプロセスのうちのいづれかにより調製される生成物、およびこのようなプロセスにおいて使用される新規中間体に関する。本発明の1つの局面において、新規中間体は、本明細書中で定義されるような、式V、式VIまたは式VIIを有する。

40

【0026】

50

本発明のさらに別の局面は、医薬品の製造、特に血圧症または心不全を治療するのに有用な医薬品の製造のための式Iの化合物または薬学的に受容可能なその塩の使用に関する。本発明の別の局面は、哺乳動物におけるAT₁レセプターをアンタゴナイズするかまたはNEP酵素を阻害するための本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに別の局面は、研究用のツールとしての本発明の化合物の使用に関する。本発明の別の局面および実施形態を本明細書で開示する。

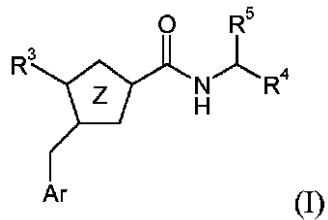
本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

式I:

【化88】

10

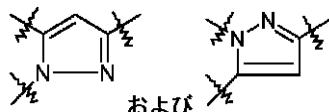


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式Iにおいて：

Zは：

【化89】

20

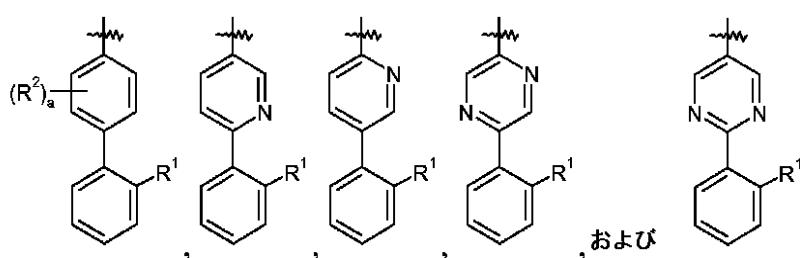


から選択されるピラゾールであり；

Arは：

【化90】

30

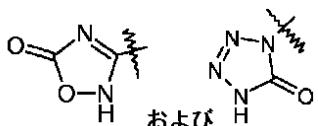


から選択され；

R¹は、-SO₂NHC(O)R^{1a}、テトラゾリル、-C(O)OR^{1b}、

【化91】

40



から選択され；

ここでR^{1a}は、-C_{1~6}アルキル、-C_{0~6}アルキレン-OR、-C_{3~7}シクロアルキル、-C_{0~5}アルキレン-NR^{1b}R^{1b}、ピリジル、イソオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、および必要に応じてハロで置換されたフェニルであり；ここで各R^{1b}は独立して、Hおよび-C_{1~6}アルキルから選択され；

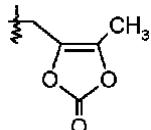
50

aは、0、1、または2であり；R²はFであり；

R³は、-C₂-₅アルキルおよび-O-C₁-₅アルキルから選択され；

R⁴は、-CH₂-SR^{4a}、-CH₂-N(OH)C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})、および-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}から選択され；ここでR^{4a}は、Hまたは-C(O)-C₁-₆アルキルであり；R^{4b}は、Hまたは-OHであり；R^{4c}は、H、-C₁-₆アルキル、-C₀-₆アルキレンモルホリン、-CH₂OC(O)O-C₁-₆アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C₁-₆アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C₃-₇シクロアルキル、または：

【化92】



10

であり；

R^{4d}は、Hまたは-C(O)-R^{4e}であり；そしてR^{4e}は、-C₁-₆アルキル、-C₁-₆アルキル-NH₂またはアリールであり；そして

R⁵は、-C₁-₆アルキル、-CH₂-フラニル、-CH₂-チオフェニル、ベンジル、および1個以上のハロ基、-CH₃基、または-CF₃基で置換されたベンジルから選択され；

ここでArにおける各環は、-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から独立して選択される1個～3個の置換基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、1個～5個のフルオロ原子で必要に応じて置換されている。

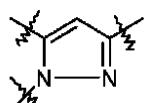
20

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

Zが：

【化93】



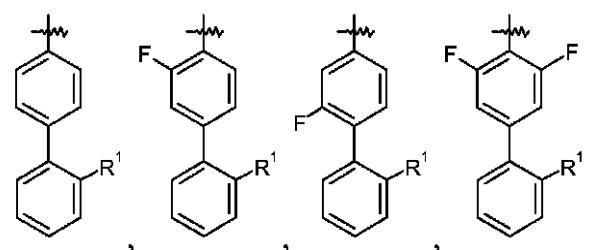
30

である、項目1に記載の化合物。

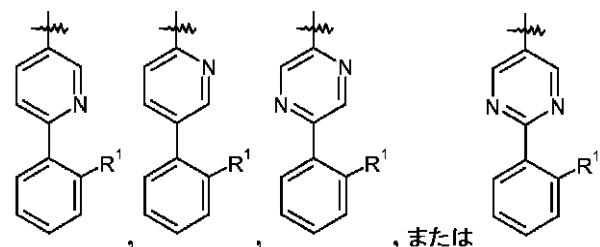
(項目3)

Arが：

【化94】



40



, または

50

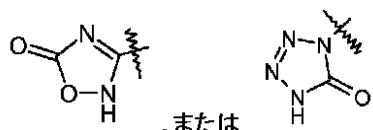
である、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R^1 が、 $-SO_2NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OH$ 、 $-SO_2NHC(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-SO_2NH$
 $C(O)CH_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)$ -シクロプロピル、 $-SO_2NHC(O)NH(CH_3)$ 、
 $-SO_2NHC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHC(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(O)$ -2-ピ
リジル、 $-SO_2NHC(O)$ -4-ピリジル、 $-SO_2NHC(O)$ -5-イソオキサゾリル、 $-SO_2NHC(O)$ -3-イソ
オキサゾリル-5-メチル、 $-SO_2NHC(O)$ -1-ピロリジル、 $-SO_2NHC(O)$ -4-モルホリニル、 $-SO_2N$
 $HC(O)$ フェニル、 $-SO_2NHC(O)$ -2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、 $-COOH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、

10

【化95】



である、項目1に記載の化合物。

(項目5)

R^3 が、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシである、項目1に記載の化合物。

(項目6)

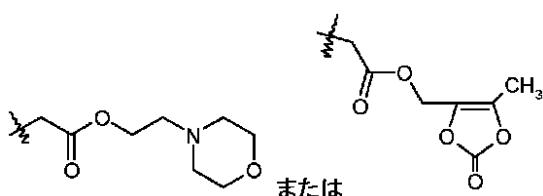
R^4 が、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2N(OH)C(O)H$ 、 $-CH_2C(O)NH(OH)$ 、 $-CH(OH)C(O)NH(OH)$ 、 $-CH(OH)COOH$ 、
または $-CH_2COOH$ である、項目1に記載の化合物。

20

(項目7)

R^4 が、 $-CH_2-S-C(O)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH-OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH-OC(O)$ -フェニル、 $-CH_2C(O)$
 $NH-OC(O)-CH(NH_2)[CH(CH_3)_2]$ 、 $-CH(OH)C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2$
 $C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH_2C(O)O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-CH_2C$
 $(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)O-$
シクロヘキシリル、

【化96】



30

である、項目1に記載の化合物。

(項目8)

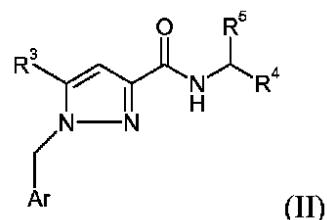
R^5 が、i-ブチル、 $-CH_2$ -フラン-2-イル、 $-CH_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-プロモ
ベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベ
ンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、項目1に記載
の化合物。

40

(項目9)

式II:

【化97】

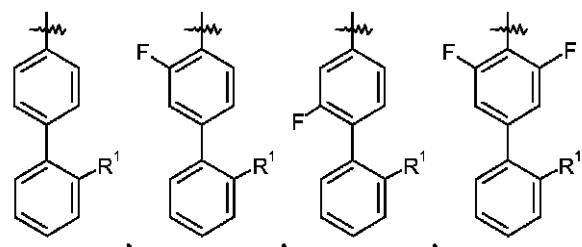


を有する、項目1に記載の化合物であって、式IIにおいて：

10

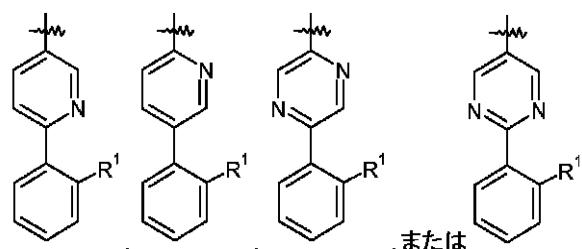
Arは：

【化98】



【化99】

20



であり；

R¹は、-SO₂NHC(O)CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂CH₃、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂OC(CH₃)₃、-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃、-SO₂NHC(O)-シクロプロピル、-SO₂NHC(O)NH(CH₃)、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、-SO₂NHC(O)-2-ピリジル、-SO₂NHC(O)-4-ピリジル、-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニル、-SO₂NHC(O)フェニル、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、-COOH、-C(O)OCH₃、

30

【化100】



40

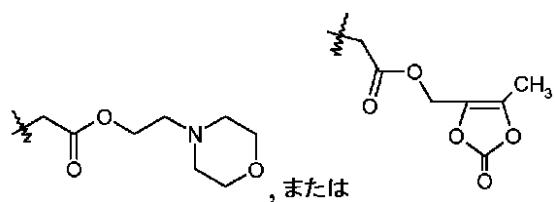
であり；

R³は、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり；

R⁴は、-CH₂SH、-CH₂-S-C(O)CH₃、-CH₂N(OH)C(O)H、-CH₂C(O)NH(OH)、-CH₂C(O)NH-OC(O)CH₃、-CH₂C(O)NH-OC(O)-フェニル、-CH₂C(O)NH-OC(O)-CH(NH₂)[CH(CH₃)₂]、-CH(OH)C(O)NH(OH)、-CH(OH)COOH、-CH(OH)C(O)OCH₃、-CH₂COOH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)₂、-CH₂C(O)O(CH₂)₂CH₃、-CH₂C(O)O(CH₂)₃CH₃、-CH₂C(O)O(CH₂)₄CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH(CH₃)₂、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)

50

0-シクロヘキシル、
【化101】



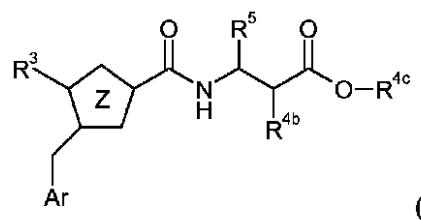
であり；そして

R⁵は、i-ブチル、-CH₂-フラン-2-イル、-CH₂-チオフェン-3-イル、ベンジル、2-ブロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、
化合物。

(項目10)

式IV:

【化102】

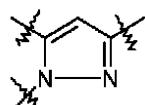


を有する、項目1に記載の化合物。

(項目11)

Zが：

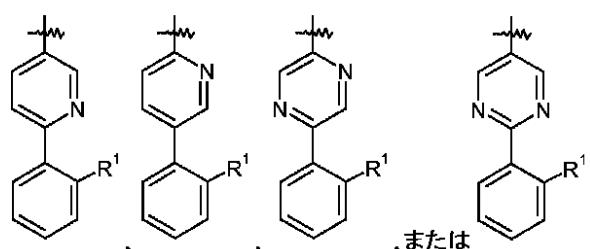
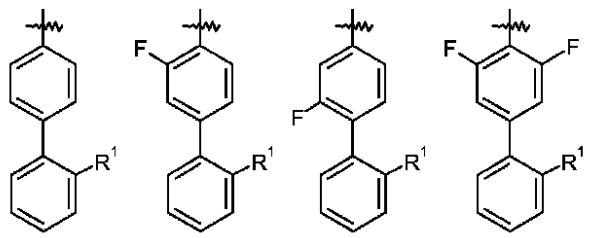
【化103】



であり；

Arが：

【化104】



10

20

30

40

50

であり；

R¹が、-SO₂NHC(O)CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂CH₃、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、-SO₂NHC(O)-2-ピリジル、-SO₂NHC(O)-4-ピリジル、-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニル、-SO₂NHC(O)フェニル、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、-COOH、-C(O)OCH₃、

10

【化105】



,または

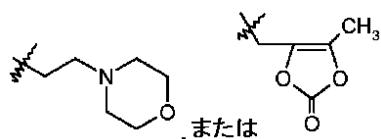
であり；

R³が、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり；

R^{4b}が、Hまたは-OHであり；そしてR^{4c}が、H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₂CH₃、-(CH₂)₃CH₃、-(CH₂)₄CH₃、-CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃、-CH(CH₃)OC(O)OCH(CH₃)₂、-CH(CH₃)OC(O)-シクロヘキシリル、

20

【化106】



,または

であり；そして

R⁵が、i-ブチル、-CH₂-フラン-2-イル、-CH₂-チオフェン-3-イル、ベンジル、2-プロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルである、

30

項目10に記載の化合物。

(項目12)

項目1~11のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物。

(項目13)

利尿薬、₁アドレナリン作用性レセプター遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、AT₁レセプターアンタゴニスト、ネブリライシンインヒビター、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、レニンインヒビター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、エンドセリン変換酵素インヒビター、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/ネブリライシンインヒビター、バソプレシンレセプターアンタゴニストおよびその組み合わせからなる群より選択される第2の治療剤をさらに含む、項目12に記載の薬学的組成物。

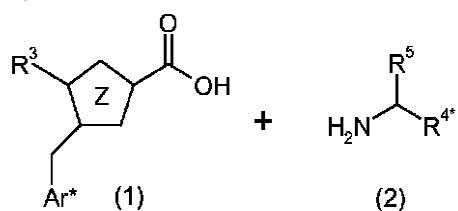
40

(項目14)

項目1~11のいずれか1項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって：

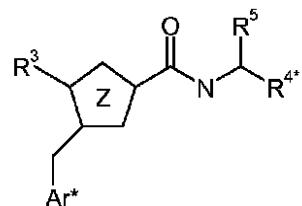
(a)式1の化合物を式2の化合物とカップリングさせて：

【化107】



式:

【化108】



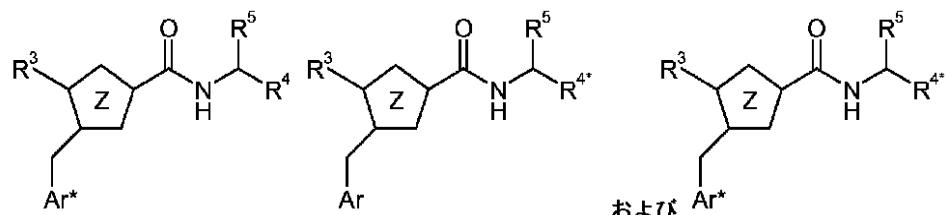
を有する化合物を生成する工程であって、ここで:Ar*はAr-R^{1*}を表わし、ここでR^{1*}は、R¹であるかまたはR¹の保護形態であり；そしてR^{4*}は、R⁴を表わすかまたはR⁴の保護形態を表わす、工程；およびR^{1*}がR¹の保護形態であり、そして/またはR^{4*}がR⁴の保護形態である場合、必要に応じて該生成物を脱保護する工程；

(b)R^{1*}がR¹の保護形態であり、そして/またはR^{4*}がR⁴の保護形態である場合、工程(a)の生成物を脱保護して、式Iの化合物を生成する工程、
を包含する、プロセス。

(項目15)

項目1~11のいずれか1項に記載の化合物の合成において有用な中間体またはその塩であって、該中間体は：

【化109】



からなる群より選択され；ここで：

Ar*はAr-R^{1*}であり；R^{1*}は、-SO₂NH-P⁶またはテトラゾリル-P⁴であり；R^{4*}は、-CH₂-S-P³、-CH₂-N(O-P⁵)-C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(O-P⁵)、または-CH(R^{4b})C(O)O-P²であり；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、ヒドロキシリル保護基であり；そしてP⁶は、スルホンアミド保護基である、

中間体またはその塩。

(項目16)

治療において使用するための、項目1~11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目17)

高血圧症または心不全の処置において使用するための、項目16に記載の化合物。

【発明を実施するための形態】

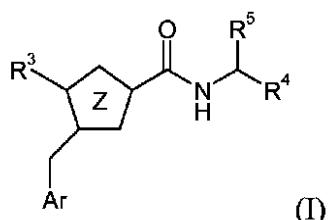
【0027】

(発明の詳細な説明)

1つの局面において、本発明は、式Iの化合物：

【0028】

【化7】



または薬学的に受容可能なその塩に関する。

【0029】

本明細書で用いる「本発明の化合物」という用語は、式II、式III、式IVおよび式Vで表わされる種などの式Iによって包含されるすべての化合物を含む。さらに、本発明の化合物はいくつかの塩基性基または酸性基（例えば、アミノ基またはカルボキシル基）も含むことができ、したがって、そうした化合物は、遊離塩基、遊離酸としてまたは種々の塩形態で存在することができる。こうしたすべての塩形態は本発明の範囲内にある。したがって、本発明の化合物は、プロドラッグとしても存在することができる。したがって、当業者は、本明細書でのある化合物への参照、例えば「本発明の化合物」または「式Iの化合物」への参照は、別段の指示のない限り、式Iの化合物ならびにその化合物の薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグを含むことを理解されよう。さらに、「または薬学的に受容可能な塩および／またはプロドラッグ」という用語は、プロドラッグの薬学的に受容可能な塩などの塩およびプロドラッグを並べ替えたものすべてを含むものとする。さらに、式Iの化合物の溶媒和物も本発明の範囲内にある。

【0030】

式Iの化合物は1つまたは複数のキラル中心を含むことができ、したがって、これらの化合物は、様々な立体異性体として調製し、使用することができる。したがって、本発明は、別段の指示のない限り、ラセミ混合物、純粋な立体異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマー）、立体異性体を富化された混合物などに関する。本明細書において化学構造が、立体化学を含まず表わされている場合、可能なすべての立体異性体がこうした構造に含まれると理解されたい。したがって、例えば「式Iの化合物」という用語は、その化合物の可能なすべての立体異性体を含むものとする。同様に、本明細書において特定の立体異性体が示されるかまたは名前をつけられている場合、当業者は、別段の指示のない限り、本発明の組成物中に少量の他の立体異性体が存在している可能性があることを理解されよう。ただし、こうした他の異性体の存在によって、その組成物の全体としての有用性が排除されないと理解される。個々の鏡像異性体は、適切なキラル固定相もしくは支持体を用いたキラルクロマトグラフィー、または、それらを化学的にジアステレオマーに変換させ、クロマトグラフィーまたは再結晶化などの慣用的な手段でジアステレオマーを分離し、元の鏡像異性体を再生成させることを含む、当技術分野で周知の多くの方法によって得ることができる。さらに、適用できる場合、別段の指定のない限り、本発明の化合物のすべてのシス・トランスまたはE/Z異性体（幾何異性体）、互変異性体およびトポ異性体（topoisomeric form）は本発明の範囲に包含される。

【0031】

1つの可能なキラル中心は、R⁵が-C_{1~6}アルキルなどの基（例えば、-CH₂CH(CH₃)₂）である場合に、-CHR⁴R⁵基の炭素に存在し得る。このキラル中心は、記号*によって示される炭素原子に存在する：

【0032】

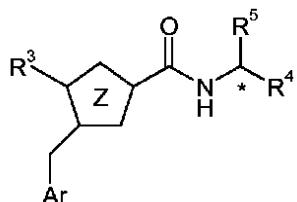
10

20

30

40

【化8】



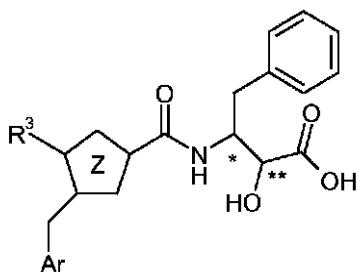
本発明の1つの実施形態において、記号*によって識別される炭素原子は、(R)立体配置を有する。この実施形態において、式Iの化合物は、記号*によって識別される炭素原子において(R)立体配置を有するか、またはこの炭素原子において(R)立体配置を有する立体異性体形態が富化されている。別の実施形態において、記号*によって識別される炭素原子は、(S)立体配置を有する。この実施形態において、式Iの化合物は、記号*によって識別される炭素原子において(S)立体配置を有するか、またはこの炭素原子において(S)立体配置を有する立体異性体形態が富化されている。

【0033】

本発明の化合物はまた、例えば、 R^4 が $-CH(OH)C(O)OH$ であって R^5 がベンジルである場合、 $-CHR^4R^5$ 基に2つのキラル中心を有し得る。これらのキラル中心は、記号*によって識別される炭素原子および**によって識別される炭素原子に存在する：

【0034】

【化9】



このような場合、4つの可能なジアステレオマーが存在し得る。例えば、両方の炭素原子が(R)立体配置を有し得、そしてこのような実施形態において、式Iの化合物は、記号*によって識別される炭素原子および**によって識別される炭素原子において(R)立体配置を有するか、またはこれらの原子において(R,R)立体配置を有する立体異性体形態が富化されている。別の実施形態において、両方の炭素原子が(S)立体配置を有し得、そしてこのような実施形態において、式Iの化合物は、記号*によって識別される炭素原子および**によって識別される炭素原子において(S,S)立体配置を有するか、またはこれらの原子において(S)立体配置を有する立体異性体形態が富化されている。なお別の実施形態において、記号*によって識別される炭素原子が(S)立体配置を有し得、そして記号**によって識別される炭素原子が(R)立体配置を有し得、そしてこのような実施形態において、式Iの化合物は、記号*によって識別される炭素原子および**によって識別される炭素原子において(S,R)立体配置を有するか、またはこれらの原子において(S,R)立体配置を有する立体異性体形態が富化されている。さらに別の実施形態において、記号*によって識別される炭素原子が(R)立体配置を有し得、そして記号**によって識別される炭素原子が(S)立体配置を有し得、そしてこの実施形態において、式Iの化合物は、記号*によって識別される炭素原子および**によって識別される炭素原子において(R,S)立体配置を有するか、またはこれらの原子において(R,S)立体配置を有する立体異性体形態が富化されている。

【0035】

いくつかのケースでは、例えば高血圧用の薬剤として、本発明の化合物の治療活性を最適化するために、記号*によって識別される炭素原子および/または**で特定される炭素原子が特定の(R)立体配置、(S)立体配置、(R,R)立体配置、(S,S)立体配置、(S,R)立体

10

20

30

40

50

配置、または(R,S)立体配置を有することが望ましくあり得る。

【0036】

本発明の化合物ならびにその合成において使用される化合物は、同位体で標識された化合物、すなわち、1つまたは複数の原子が自然界で支配的に見られる原子質量と異なる原子質量を有する原子を富化された化合物も含むことができる。式Iの化合物に組み込むことができる同位体の例には、例えばこれらに限定されないが、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、³⁶C₁および¹⁸Fが含まれる。

【0037】

式Iの化合物は、AT₁レセプターアンタゴナイズ活性およびNEP酵素阻害活性を有することが分かった。いくつかある特徴の中で特に、そうした化合物は、高血圧症などの疾患を処置するための治療剤として有用であると期待される。単一化合物中に二重の活性を組み込むことによって2つの治療を実施することができる、すなわち、単一活性成分を用いてAT₁レセプターアンタゴニスト活性およびNEP酵素阻害活性を得ることができる。1つの活性成分を含む薬学的組成物は一般に、2つの活性成分を含む組成物より簡単に処方されるので、そうした単一成分組成物は、2つの活性成分を含む組成物より、顕著な利点を提供する。さらに、本発明の特定の化合物は、アンジオテンシンII 2型(AT₂)レセプターの阻害に対してよりAT₁レセプターの阻害に対して、より選択性があることも分かった。これは治療上の利点をもつことができる特性である。

【0038】

本発明の化合物を呼ぶのに本明細書で使用する命名法を、本明細書の実施例で示す。この命名法は、市販のAutoNomソフトウェア(MDL, San Leandro, California)を用いて得られたものである。

【0039】

(代表的な実施形態)

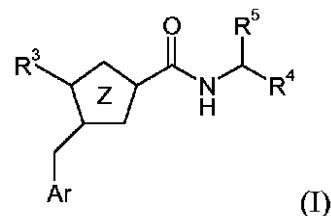
以下の置換基および値は、本発明の様々な態様および実施形態の代表例を提供しようとするものである。これらの代表値は、そうした態様および実施形態をさらに定義し例示しようとするものであり、別の実施形態を排除しようとする、または本発明の範囲を限定しようとするものではない。この点に関して、特定の値または置換基が好ましいという表現は、特に示されていない限り、本発明から他の値または置換基を排除しようとするものでは決してない。

【0040】

1つの局面において、本発明は、式I:

【0041】

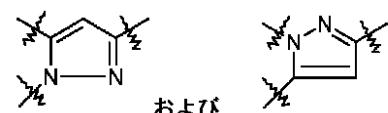
【化10】



の化合物に関し、Zは:

【0042】

【化11】



から選択されるピラゾールを表す。

【0043】

従って、本発明の化合物はまた、式IIおよび式III:

10

20

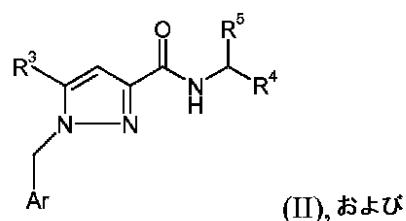
30

40

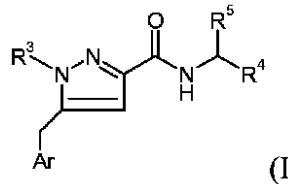
50

【0044】

【化12】



(II), および



(III)

10

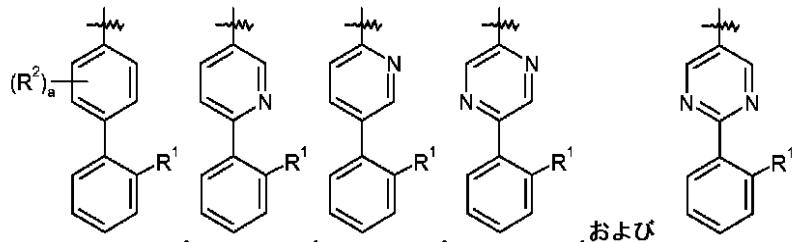
とも書かれ得る。

【0045】

Arは:

【0046】

【化13】



20

から選択されるアリール基を表す。

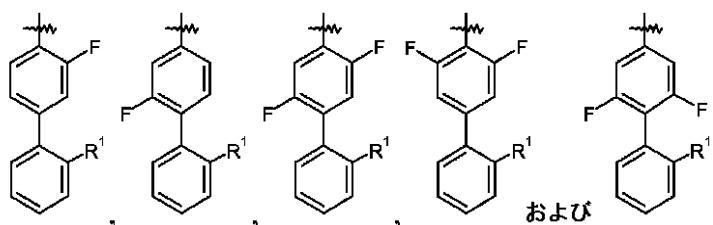
【0047】

整数「a」は、0、1、または2であり、そしてR²基はフルオロである。フルオロで置換された例示的なAr部分としては：

【0048】

30

【化14】



が挙げられる。

【0049】

40

Arにおける各環はまた、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{2~4}アルケニル、-C_{2~4}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から独立して選択される1個～3個の置換基で置換され得、ここで各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、1個～5個のフルオロ原子で必要に応じて置換される。

【0050】

R¹は、-SO₂NHC(O)R^{1a}、テトラゾリル、-C(O)OR^{1b}、

【0051】

【化15】



から選択される。

【0052】

R^1 ^a部分は、 $-C_1 \sim _6$ アルキル、 $-C_0 \sim _6$ アルキレン-OR、 $-C_3 \sim _7$ シクロアルキル、 $-C_0 \sim _5$ アルキレン-NR^{1b}R^{1b}、ピリジル、イソオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、および必要に応じてハロで置換されたフェニルである。各R^{1b}は独立して、Hおよび-C₁~₆アルキルから選択される。
10

【0053】

1つの特定の実施形態において、 R^1 は、 R^1 ^aが-C₁~₆アルキルである-SO₂NHC(O)R^{1a}である。この実施形態の例としては、-SO₂NHC(O)CH₃およびSO₂NHC(O)CH₂CH₃が挙げられる。1つの特定の実施形態において、 R^1 は、1H-テトラゾール-5-イルまたは5H-テトラゾール-5-イルなどのテトラゾリルである。

【0054】

1つの特定の実施形態において、 R^1 は、 R^1 ^aが-C₀~₆アルキレン-ORである-SO₂NHC(O)R¹^aである。この実施形態の例としては、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、および-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃が挙げられる。
20

【0055】

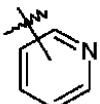
別の特定の実施形態において、 R^1 は、 R^1 ^aが-C₃~₇シクロアルキルである-SO₂NHC(O)R^{1a}である。この実施形態の例としては、-SO₂NHC(O)-シクロプロピルが挙げられる。別の特定の実施形態において、 R^1 は、 R^1 ^aが-C₀~₅アルキレン-NR^{1b}R^{1b}である-SO₂NHC(O)R^{1a}である。この実施形態の例としては、SO₂NHC(O)NH(CH₃)、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、および-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂が挙げられる。

【0056】

別の特定の実施形態において、 R^1 は、 R^1 ^aがピリジルである-SO₂NHC(O)R^{1a}であり、例えば、-SO₂NHC(O)-2-ピリジル、-SO₂NHC(O)-3-ピリジル、または-SO₂NHC(O)-4-ピリジルである。「ピリジル」という用語は、式：
30

【0057】

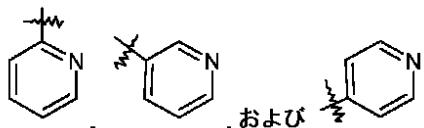
【化16】



の複素環式化合物を意味し、この化合物は、任意の利用可能な付着点に結合され、そして：

【0058】

【化17】



が挙げられる。

【0059】

別の特定の実施形態において、 R^1 は、 R^1 ^aがイソオキサゾリルである-SO₂NHC(O)R^{1a}であり、例えば、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-4-イソオキサゾリル、および-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリルである。「イソオキサゾリル」という用語は、式：
50

【0060】

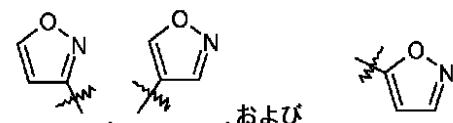
【化18】



の複素環式化合物を意味し、この化合物は、任意の利用可能な付着点に結合され、そして：

【0061】

【化19】



10

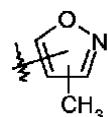
が挙げられる。

【0062】

1つの特定の実施形態において、R¹は、R^{1a}がメチルイソオキサゾリルである-SO₂NHC(O)R^{1a}であり、例えば、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチルまたは-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル-3-メチルである。「メチルイソオキサゾリル」という用語は、式：

【0063】

【化20】

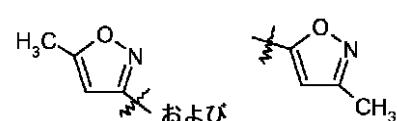


20

の複素環式化合物を意味し、この化合物は、任意の利用可能な付着点に結合され、そして：

【0064】

【化21】



30

が挙げられる。

【0065】

別の特定の実施形態において、R¹は、R^{1a}がピロリジニルである-SO₂NHC(O)R^{1a}であり、例えば、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-2-ピロリジル、および-SO₂NHC(O)-3-ピロリジルである。「ピロリジニル」という用語は、式：

【0066】

【化22】

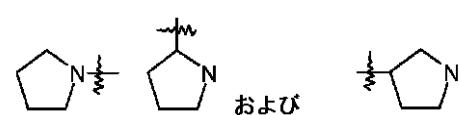


40

の複素環式化合物を意味し、この化合物は、任意の利用可能な付着点に結合され、そして：

【0067】

【化23】



が挙げられる。

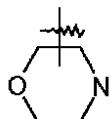
50

【0068】

1つの特定の実施形態において、R¹は、R^{1a}がモルホリニルである-SO₂NHC(O)R^{1a}であり、例えば、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニルである。「モルホリニル」という用語は、式：

【0069】

【化24】



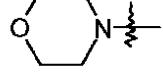
の複素環式化合物を意味し、この化合物は、任意の利用可能な付着点に結合され、そして

10

:

【0070】

【化25】



が挙げられる。

【0071】

なお別の特定の実施形態において、R¹は、R^{1a}が必要に応じてハロで置換されたフェニルである-SO₂NHC(O)R^{1a}である。1つの実施形態において、このフェニル基は置換されておらず、そしてR¹は-SO₂NHC(O)フェニルである。別の実施形態において、このフェニル基は、1個または2個のハロ原子で置換されている。なお別の実施形態において、これらのハロ原子は、フルオロ原子である。この実施形態の例としては、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニルが挙げられる。

20

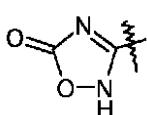
【0072】

さらに別の特定の実施形態において、R¹はテトラゾール-5-イルである。さらに別の特定の実施形態において、R¹は、R^{1b}がHまたは-C_{1~6}アルキルである-C(O)OR^{1b}であり、例えば、R¹は-COOHであるか、またはR¹は-C(O)OCH₃である。なお別の実施形態において、R¹は：

【0073】

30

【化26】



である。

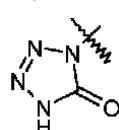
【0074】

そしてなお別の実施形態において、R¹は：

【0075】

【化27】

40



である。

【0076】

R³は、-C_{2~5}アルキルおよび-O-C_{1~5}アルキルから選択される。-C_{2~5}アルキルの例としては、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、CH(C_H₃)-CH₂CH₃、および-(CH₂)₄CH₃が挙げられる。1つの実施形態において、R³は、プロピル、エチル、またはブチルである。-O-C_{1~5}アルキルの例としては、-OCH₃、-OCH₂CH₃、お

50

および-OCH(CH₃)₂が挙げられる。1つの実施形態において、R³はエトキシである。

【0077】

R⁴は、-CH₂-SR^{4a}、-CH₂-N(OH)C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})、および-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}から選択される。このR^{4a}部分は、Hまたは-C(O)-C_{1~6}アルキルである。このR^{4b}部分は、Hまたは-OHであり、そしてこのR^{4c}部分は、Hまたは-C_{1~6}アルキルである。このR^{4d}部分は、Hまたは-C(O)-R^{4e}であり、そしてR^{4e}は、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-NH₂またはアリールである。

【0078】

1つの特定の実施形態において、R⁴は-CH₂-SR^{4a}である。この実施形態の例としては、-CH₂SHおよび-CH₂-S-C(O)CH₃が挙げられる。

10

【0079】

別の実施形態において、R⁴は-CH₂N(OH)C(O)Hである。1つの特定の実施形態において、R⁴は、R^{4d}部分がHである-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})であり、例えば、-CH₂C(O)NH(OH)または-C(H(OH)C(O)NH(OH)である。別の特定の実施形態において、R⁴は、R^{4d}部分が-C(O)-R^{4e}である-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})であり、例えば、-CH₂C(O)NH-OC(O)CH₃、-CH₂C(O)NH-OC(O)-フェニル、または-CH₂C(O)NH-OC(O)-CH(NH₂)[CH(CH₃)₂]である。

【0080】

1つの実施形態において、R⁴は、R^{4b}とR^{4c}との両方がHである-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}である。すなわち、R⁴は-CH₂COOHである。別の実施形態において、R⁴は、R^{4b}がHであり、そしてR^{4c}が-C_{1~6}アルキルである、-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}である。R⁴のこのような例としては、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)₂、-CH₂C(O)O(CH₂)₂CH₃、-CH₂C(O)O(CH₂)₃CH₃、および-CH₂C(O)O(CH₂)₄CH₃が挙げられる。

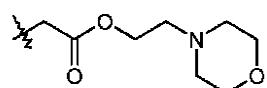
20

【0081】

別の実施形態において、R⁴は、R^{4b}がHであり、そしてR^{4c}が-C_{0~6}アルキレンモルホリンである、-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}であり、例えば、R⁴は：

【0082】

【化28】



30

であり得る。

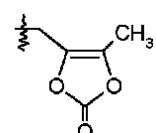
【0083】

別の実施形態において、R⁴は、R^{4b}がHであり、そしてR^{4c}が-CH₂OC(O)O-C_{1~6}アルキルまたは-CH(CH₃)OC(O)O-C_{1~6}アルキルである、-CH(R^{4b})COOR^{4c}である。このようなR⁴基の例としては、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃および-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH(CH₃)₂が挙げられる。別の実施形態において、R⁴は、R^{4b}がHであり、そしてR^{4c}が-CH(CH₃)OC(O)O-C_{3~7}シクロアルキルである、-CH(R^{4b})COOR^{4c}である。このようなR⁴基の例としては、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)O-シクロヘキシリルが挙げられる。別の実施形態において、R⁴は、R^{4b}がHであり、そしてR^{4c}が：

【0084】

40

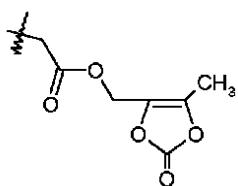
【化29】



である、-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}であり、例えば、R⁴は：

【0085】

【化30】



であり得る。

【0086】

別の実施形態において、R⁴は、R^{4b}が-OHであり、そしてR^{4c}がHまたは-C_{1~6}アルキルである、-CH(R^{4b})COOR^{4c}であり、この例としては、-CH(OH)COOHおよび-CH(OH)COOCH₃が挙げられる。 10

【0087】

R⁵は、-C_{1~6}アルキル、-CH₂-フラニル、-CH₂-チオフェニル、ベンジル、および1個以上のハロ基、-CH₃基、または-CF₃基で置換されたベンジルから選択される。1つの特定の実施形態において、R⁵は-C_{1~6}アルキルである。この実施形態の例としては、i-ブチルが挙げられる。別の実施形態において、R⁵は、-CH₂-フラン-2-イルまたは-CH₂-フラン-3-イルなどの-CH₂-フラニルである。1つの特定の実施形態において、R⁵は、-CH₂-チオフェン-2-イルまたは-CH₂-チオフェン-3-イルなどの-CH₂-チオフェニルである。なお別の特定の実施形態において、R⁵はベンジルである。さらに別の実施形態において、R⁵は、1個以上のハロ基、-CH₃基、または-CF₃基で置換されたベンジルである。この実施形態の例としては、2-プロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、および2-トリフルオロメチルベンジルが挙げられる。 20

【0088】

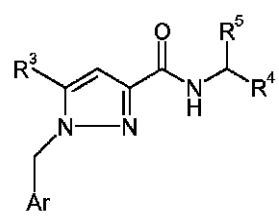
1つの実施形態において、R⁴は、R^{4b}がHであり、そしてR⁵が1個以上のハロ基、-CH₃基、または-CF₃基で置換されたベンジルである、-CH(R^{4b})COOR^{4c}である。

【0089】

本発明の1つの実施形態において、式Iの化合物は、式II:

【0090】

【化31】



で表わされる種、またはその薬学的に受容可能な塩であり、式IIにおいて、Ar、R³、R⁵およびR⁶は、式Iについて定義されたとおりである。1つの特定の実施形態において、Arは:

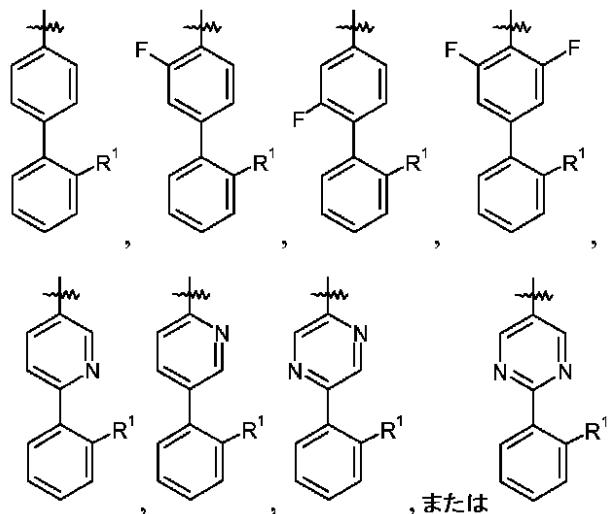
【0091】

10

20

30

【化32】



10

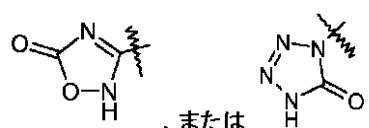
であり；

R¹は、-SO₂NHC(O)CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂CH₃、-SO₂NHC(O)OCH₃、-SO₂NHC(O)OCH₂CH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)CH₂OH、-SO₂NHC(O)CH(CH₃)OH、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂OH、-SO₂NHC(O)CH₂OCH₃、-SO₂NHC(O)(CH₂)₂OCH₃、-SO₂NHC(O)-シクロプロピル、-SO₂NHC(O)NH(CH₃)、-SO₂NHC(O)N(CH₃)₂、-SO₂NHC(O)NH(CH₂CH₃)、-SO₂NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、-SO₂NHC(O)-2-ピリジル、-SO₂NHC(O)-4-ピリジル、-SO₂NHC(O)-5-イソオキサゾリル、-SO₂NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル、-SO₂NHC(O)-1-ピロリジル、-SO₂NHC(O)-4-モルホリニル、-SO₂NHC(O)フェニル、-SO₂NHC(O)-2-フルオロフェニル、1H-テトラゾール-5-イル、-COOH、-C(=O)OCH₃。

20

【0092】

【化33】



30

であり；

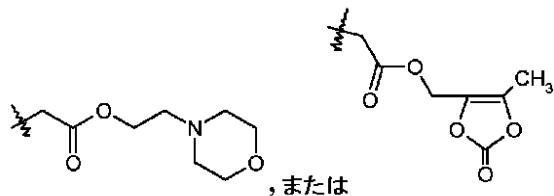
R³は、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり；

R⁴は、-CH₂SH、-CH₂-S-C(O)CH₃、-CH₂N(OH)C(O)H、-CH₂C(O)NH(OH)、-CH₂C(O)NH-OC(O)CH₃、-CH₂C(O)NH-OC(O)-フェニル、-CH₂C(O)NH-OC(O)-CH(NH₂)[CH(CH₃)₂]、-CH(OH)C(O)NH(OH)、-CH(OH)COOH、-CH(OH)C(O)OCH₃、-CH₂COOH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)₂、-CH₂C(O)O(CH₂)₂CH₃、-CH₂C(O)O(CH₂)₃CH₃、-CH₂C(O)O(CH₂)₄CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)OCH(CH₃)₂、-CH₂C(O)OCH(CH₃)OC(O)O-

シクロヘキシリル、

【0093】

【化34】



40

であり；そして

R⁵は、i-ブチル、-CH₂-フラン-2-イル、-CH₂-チオフェン-3-イル、ベンジル、2-プロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルであり；

50

またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0094】

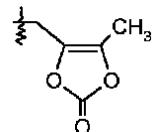
1つの実施形態において、R⁴は、-CH₂-SR^{4a}、-CH₂-N(OH)C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})、および-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}から選択され；ここでR^{4a}、R^{4c}、およびR^{4d}はHであり；そしてR^{4b}は、式Iについて定義されたとおりである。別の局面において、これらの実施形態は、式IIまたは式IIIを有する。

【0095】

なお別の実施形態において、R⁴は、-CH₂-SR^{4a}、-CH(R^{4b})C(O)NH(OR^{4d})、および-CH(R^{4b})C(O)OR^{4c}から選択され；ここでR^{4a}は-C(O)-C_{1~6}アルキルであり；R^{4c}は、-C_{1~6}アルキル、-C_{0~6}アルキレンモルホリン、-CH₂OC(O)O-C_{1~6}アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C_{1~6}アルキル、-CH(CH₃)OC(O)O-C_{3~7}シクロアルキル、または：

【0096】

【化35】



であり；

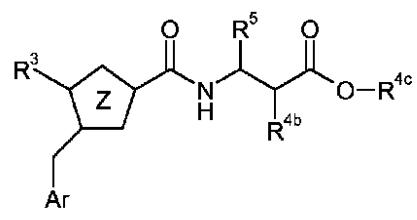
R^{4d}部分は-C(O)-R^{4e}であり；そしてR^{4b}およびR^{4e}は、式Iについて定義されたとおりである。本発明の1つの局面において、これらの化合物は、プロドラッグとして、または本明細書中に記載される合成手順における中間体として、特定の有用性を見出しえる。別の局面において、これらの実施形態は、式IIまたは式IIIを有する。

【0097】

1つの局面において、本発明は、式IV：

【0098】

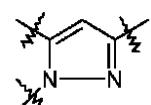
【化36】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式IVにおいて、Ar、R³、R^{4b}、R^{4c}、およびR⁵は、式Iについて定義されたとおりである。1つの特定の実施形態において、Zは：

【0099】

【化37】



であり；

Arは：

【0100】

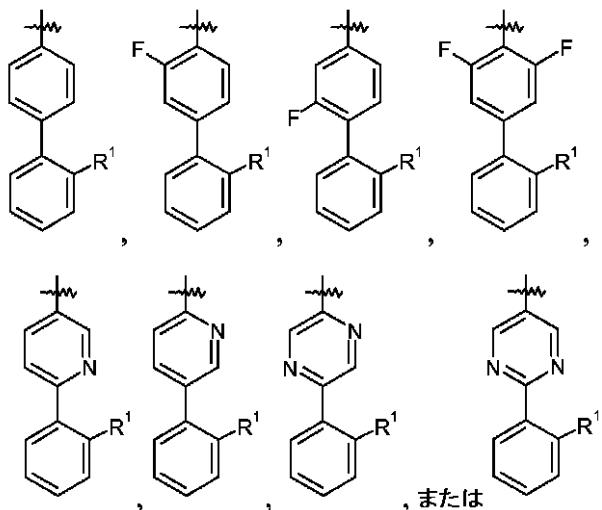
10

20

30

40

【化38】



であり；

R^1 は、 $-SO_2NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)CH_2OH$ 、 $-SO_2NHC(O)CH(CH_3)OH$ 、 $-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-SO_2NHCOCH_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-SO_2NHC(O)-シクロプロピル$ 、 $-SO_2NHC(O)NH(CH_3)$ 、 $-SO_2NHC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NHC(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(O)-2-ビリジル$ 、 $-SO_2NHC(O)-4-ピリジル$ 、 $-SO_2NHC(O)-5-イソオキサゾリル$ 、 $-SO_2NHC(O)-3-イソオキサゾリル-5-メチル$ 、 $-SO_2NHC(O)-1-ピロリジル$ 、 $-SO_2NHC(O)-4-モルホリニル$ 、 $-SO_2NHC(O)フェニル$ 、 $-SO_2NHC(O)-2-フルオロフェニル$ 、 $1H-テトラゾール-5-イル$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、

【0101】

【化39】



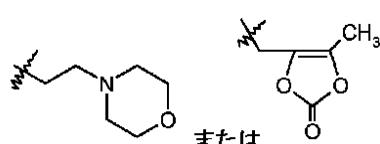
であり；

R^3 は、プロピル、エチル、ブチル、またはエトキシであり；

R^{4b} は、Hまたは $-OH$ であり；そして R^{4c} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-CH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)OC(O)-シクロヘキシリル$ 、

【0102】

【化40】



であり；そして

R^5 は、i-ブチル、 $-CH_2$ -フラン-2-イル、 $-CH_2$ -チオフェン-3-イル、ベンジル、2-プロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メチルベンジル、または2-トリフルオロメチルベンジルであり；

またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0103】

さらに、興味のある特定の式Iの化合物には、以下の実施例で示すものならびにその薬学的に受容可能な塩が含まれる。

【0104】

(定義)

本発明の化合物、組成物、方法およびプロセスを説明する場合、以下の用語は、別段の表示のない限り、以下の意味を有する。さらに、本明細書で用いる、単数形の「a」、「an」および「the」は、使用の文脈で明らかな別の表示がない限り、対応する複数形を含む。「含む（comprising）」、「含む（including）」および「有する（having）」という用語は包含的なものであり、そこで挙げた要素以外の追加の要素があり得ることを意味する。本明細書で使用する成分の量、分子量などの特性、反応条件その他を表すすべての数字は、別段の表示のない限り、すべての場合、「約」という用語で修飾されているものと理解されたい。したがって、本明細書で示す数字は、本発明によって得ようとする所望の特性に応じて変わり得る近似値である。少なくとも、特許請求の範囲への均等論の適用を限定しようとするものではないが、各数字は少なくとも、報告される有効数字に照らし、かつ、通常の端数を丸める手法を適用して解釈されるべきである。10

【0105】

「アルキル」という用語は、直鎖状であっても分岐状であってもよい一価の飽和炭化水素基を意味する。別段の定義のない限り、そうしたアルキル基は1～10個の炭素原子を一般に含み、それらには、例えば、-C_{1～4}アルキル、-C_{1～5}アルキル、-C_{2～5}アルキル、-C_{1～6}アルキル、および-C_{1～10}アルキルが含まれる。代表的なアルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどが含まれる。20

【0106】

本明細書で使用する特定の用語について特定の炭素原子数を意図しようとする場合、その炭素原子数をその用語の前に下付き文字として示す。例えば、それぞれ、「-C_{1～6}アルキル」という用語は1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、「-C_{3～7}シクロアルキル」という用語は、3個～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味し、ここでその炭素原子は受容される任意の立体配置にある。

【0107】

「アルキレン」という用語は、直鎖状であっても分岐状であってもよい二価の飽和炭化水素基を意味する。別段の定義のない限り、そうしたアルキレン基は一般に0～10個の炭素原子を含み、それらには、例えば-C_{0～1}アルキレン、-C_{0～2}アルキレン、-C_{0～3}アルキレン、-C_{0～5}アルキレン、-C_{0～6}アルキレン、-C_{1～2}アルキレン、および-C_{1～12}アルキレン-が含まれる。代表的なアルキレン基には、例えばメチレン、エタン-1,2-ジイル（「エチレン」）、プロパン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ペンタン-1,5-ジイルなどが含まれる。アルキレンという用語が、-C_{0～5}アルキレン-または-C_{0～6}アルキレン-などのゼロ個の炭素を含む場合、そうした用語は、炭素原子が存在しないことを含むこと、すなわち、アルキレンという用語で分離されている基（複数）を連結する共有結合以外にそのアルキレン基が存在しないこととすることを理解されたい。3040

【0108】

「アルコキシ」という用語は、アルキルが本明細書で定義する通りである式-O-アルキルの一価の基を意味する。別段の定義のない限り、そうしたアルコキシ基は一般に1～10個の炭素原子を含み、それらには、例えば-O-C_{1～4}アルキルおよび-O-C_{1～5}アルキルが含まれる。代表的なアルコキシ基には、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシなどが含まれる。

【0109】

「シクロアルキル」という用語は一価の飽和炭素環炭化水素基を意味する。別段の定義のない限り、そうしたシクロアルキル基は一般に3～10個の炭素原子を含み、それらに50

は、例えば - C₃ ~ 5 シクロアルキル、 - C₃ ~ 6 シクロアルキルおよび C₃ ~ 7 シクロアルキルが含まれる。代表的なシクロアルキル基には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれる。「シクロアルキレン」という用語は、 - C₄ ~ 8 シクロアルキレンなどの二価のアリール基を意味する。

【0110】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【0111】

本明細書で用いる「式を有する」または「構造を有する」という語句は、限定しようとするものではなく、「含む (c o m p r i s i n g)」という用語が通常用いられるのと同じ仕方で用いられる。

10

【0112】

「必要に応じて置換された」という用語は、対象の基が、置換されていなくても、1 ~ 3回または1 ~ 5回などの1回または複数回置換されていてもよいことを意味する。例えば、ハロ原子で「必要に応じて置換された」フェニル基は、置換されていなくても、1、2、3、4または5個のハロ原子を含んでもよい。

【0113】

「薬学的に受容可能な」という用語は、本発明で用いる場合、生物学的にもそれ以外も受容されないものではない物質を指す。例えば、「薬学的に受容可能なキャリア」という用語は、組成物中に混ぜ込むことができ、受容されない生物学的作用を引き起こすことも受容されない仕方でその組成物の他の成分と相互作用をすることもなく、患者に投与することができる物質を指す。こうした薬学的に受容可能な物質は一般に、毒物学的試験および製造試験で必要な基準に適合しており、それらには、米国食品医薬品局 (U. S. Food and Drug administration) によって適切な不活性成分であると認定されている物質が含まれる。

20

【0114】

「薬学的に受容可能な塩」という用語は、哺乳動物などの患者に投与するのに受容される塩基または酸から調製される塩（例えば、所与の投与形態で受容される哺乳動物安全性を有する塩）を意味する。しかし、患者への投与を目的としていない中間体の塩などの本発明に包含される塩は、薬学的に受容可能な塩である必要はないことを理解されたい。薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な無機または有機の塩基および薬学的に受容可能な無機または有機の酸から誘導することができる。さらに、式Iの化合物がアミン、ピリジンまたはイミダゾールなどの塩基性部分とカルボン酸またはテトラゾールなどの酸性部分の両方を含む場合、両性イオンが形成され、それらは、本明細書で用いる「塩」という用語に含まれる。薬学的に受容可能な無機塩基から誘導される塩には、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩などが含まれる。薬学的に受容可能な有機塩基から誘導される塩には、置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミン、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 -ジエチルアミノエタノール、2 -ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N -エチルモルホリン、N -エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドロバミニン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン (piperazine)、ポリアミン樹脂、ブロカイン、ブリン、テオブロミニン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む第1、第2および第3アミンの塩が含まれる。薬学的に受容可能な無機酸から誘導される塩には、ホウ酸、炭酸、ハロゲン化水素酸（臭化水素酸、塩酸、フッ化水素酸またはヨウ化水素酸）、硝酸、リン酸、スルファミン酸および硫酸の塩が含まれる。薬学的に受容可能な有機酸から誘導される塩には、脂肪族ヒドロキシ酸（例えば、クエン酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸および酒石酸）、脂肪族モノカルボン酸（例えば、酢酸、酪酸、ギ酸、プロピオン酸およびトリフルオロ酢酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸）、芳香族

30

40

50

カルボン酸（例えば、安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、ゲンチシン酸、馬尿酸およびトリフェニル酢酸）、芳香族ヒドロキシル酸（例えば、o-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸および3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸）、アスコルビン酸、ジカルボン酸（例えば、フル酸、マレイン酸、シュウ酸およびコハク酸）、グルクロン酸（glucoronic）、マンデル酸、粘液酸、ニコチン酸、オロチン酸、バモン酸、パントテン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸（camphosulfonic acid）、エジシル酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2,6-ジスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）、キシナホ酸などの塩が含まれる。

10

【0115】

「その保護（された）誘導体」という用語は、その化合物の1つまたは複数の官能基が、保護または封鎖基によって、望ましくない反応を受けることから保護または封鎖されている、指定された化合物の誘導体を意味する。保護され得る官能基の例には、例えばカルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基、カルボニル基が含まれる、などである。カルボキシ基のための代表的な保護基には、エステル（p-メトキシベンジルエステルなど）、アミドおよびヒドラジドが含まれ；アミノ基のためには、カルバメート化（t-ブトキシカルボニルなど）およびアミド；ヒドロキシル基のためには、エーテルおよびエステル；チオール基のためには、チオエーテルおよびチオエステル；カルボニル基のためには、アセタールおよびケタールなどが含まれる。こうした保護基は当業者に周知であり、例えば、T.W.Greene and G.M.Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版、Wiley, New York, 1999年、およびそこに引用された文献に記載されている。

20

【0116】

本明細書で用いる「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下、例えば正常な代謝過程によって体内でその活性な形態に変換される、薬物の不活性な（または著しく活性が低い）前駆体を意味するものとする。この用語は、最終脱保護段階より前に作ることができる式Iの化合物の特定の保護誘導体も含むものとする。こうした化合物は、AT₁および/またはNEPで薬理学的活性をもたないかもしれないが、経口または非経口で投与し、その後、体内で代謝されて、AT₁および/またはNEPで薬理学的に活性な本発明の化合物を生成することができる。したがって、式Iの化合物のすべての保護誘導体およびプロドラッグは本発明の範囲に含まれる。遊離のカルボキシル基、スルフヒドリル基またはヒドロキシ基を有する式Iの化合物のプロドラッグは、当技術分野で周知の技術によって容易に合成することができる。次いで、これらのプロドラッグ誘導体は、加溶媒分解によるかまたは生理学的条件下で変換されて遊離のカルボキシル化合物、スルフヒドリル化合物および/またはヒドロキシ化合物となる。プロドラッグの例には、C₁~₆アルキルエステルおよびアリール-C₁~₆アルキルエステル、炭酸エステル、ヘミエステル、リン酸エステル、ニトロエ斯特ル、硫酸エ斯特ルを含むエ斯特ル、スルホキシド、アミド、カルバメート、アゾ化合物、ホスファミド、グリコシド、エーテル、アセタール、ケタールおよびジスルフィドが含まれる。1つの実施形態では式Iの化合物は遊離のスルフヒドリルまたは遊離のカルボキシルを有し、プロドラッグはそのエ斯特ル誘導体である、すなわち、プロドラッグは、-SC(O)CH₃などのチオエ斯特ルまたは-C(O)OCH₃などのエ斯特ルである。

30

【0117】

「溶媒和物」という用語は、溶質、例えば式Iの化合物または薬学的に受容可能なその塩の1つまたは複数の分子と、溶媒の1つまたは複数の分子によって形成される複合体または凝集体を意味する。こうした溶媒和物は一般に、実質的に一定の溶質と溶媒のモル比を有する結晶性固体である。代表的な溶媒の例には、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸などが含まれる。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。

40

50

【0118】

「治療有効量」という用語は、それを必要とする患者に投与したとき処置を達成するのに十分な量、すなわち、所望の治療効果を得るのに必要な薬物の量を意味する。例えば、高血圧症を処置するための治療有効量は、例えば、高血圧症の症状を低減、抑制、排除または防止するか、あるいは高血圧症の元にある原因を処置するのに必要な化合物の量である。1つの実施形態では、治療有効量は、血圧を低下させるのに必要なその薬物の量、または正常な血圧を維持するのに必要な薬物の量である。他方、「有効量」という用語は、望ましい結果を得るのに十分な量を意味し、その結果は必ずしも治療結果である必要はない。例えば、A T₁レセプターを含む系を検討する場合、「有効量」は、そのレセプターをアンタゴナיזするのに必要な量であつてよい。

10

【0119】

本明細書で用いる「治療する（treating）」または「治療（treatment）」という用語は、以下の：(a) 疾患または医学的状態（medical condition）が生じることを防止すること、すなわち患者の予防処置；(b) 患者の疾患または医学的状態を排除するかまたはその退縮をもたらすことなどにより、その疾患または医学的状態を改善すること；(c) 患者の疾患または医学的状態の進行を遅延させるかまたはその進行を止めることなどにより、疾患または医学的状態を抑制すること；あるいは、(d) 患者の疾患または医学的状態の症状を緩和させることの1つまたは複数を含む、哺乳動物（特にヒト）などの患者における疾患または医学的状態（高血圧症など）を処置することまたは処置を意味する。例えば、「高血圧症を処置する」という用語は、高血圧症を発症するのを予防し、高血圧症を改善し、高血圧症を抑制し、高血圧症の症状を緩和する（例えば、血圧を低下させる）ことを含む。「患者」という用語は、処置もしくは疾患予防を必要としているか、または特定の疾患もしくは医学的状態の疾患予防もしくは処置を現在施されているヒトなどの哺乳動物、ならびに、本発明の化合物が、アッセイ、例えば動物モデルで評価されるかまたは使用されている試験対象を含むものとする。

20

【0120】

本明細書で使用するすべての他の用語は、それに属する技術分野の技術者によって理解されているようなその通常の意味を有するものとする。

【0121】

(一般的な合成手順)

30

本発明の化合物は、以下の一般的方法、実施例で示す手順を用いる、または当業者に公知の他の方法、試薬および出発物質を用いることによって、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。以下の手順は本発明の特定の実施形態を例示し得るが、本発明の別の実施形態は、同じかもしくは同様の方法を用いるか、または当業者に公知の他の方法、試薬および出発物質を用いて同様に調製することができることを理解されたい。典型的または好ましいプロセス条件（例えば、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力等）が与えられている場合、別段の言及のない限り、他のプロセス条件も用いることができることも理解されよう。最適の反応条件は、具体的な反応物、溶媒および使用する量などの種々の反応パラメーターに応じて一般に変わることになるが、当業者は、慣用的な最適化手法を用いて適切な反応条件を容易に決定することができる。

40

【0122】

さらに、当業者に明らかなように、特定の官能基が望ましくない反応を受けることを阻止するために、慣用的な保護基が必要とされ得るか、またはそれが望ましくあり得る。特定の官能基に適した保護基、ならびに、そうした官能基の保護および脱保護に適した条件および試薬の選択は当該分野において周知である。望むなら、本明細書で説明する手順で例示されるもの以外の保護基を用いることができる。例えば、多くの保護基、ならびにその導入および除去が、T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版、Wiley, New York, 1999年、およびそこに引用された文献に記載されている。より具体的には、以下の略語および試薬を以下に示すスキームにおいて使用する。

50

【0123】

P¹は「アミノ保護基」を表し、これは、アミノ基での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基を意味するために本明細書で使用する用語である。代表的なアミノ保護基には、これらに限定されないが、t-ブトキシカルボニル（B O C）、トリチル（T r）、ベンジルオキシカルボニル（C b z）、9-フルオレニルメトキシカルボニル（F m o c）、ホルミル、トリメチルシリル（T M S）、t-ブチルジメチルシリル（T B D M S）などが含まれる。P¹基を除去するために標準的な脱保護の手法が用いられる。例えば、B O C基は、D C M中のT F Aまたは1, 4-ジオキサン中のH C 1などの酸性試薬を用いて除去することができ、一方でC b z基は、アルコール性溶媒中、H₂（1気圧）、10% P d / Cなどの接触水素化条件（「H₂ / P d / C」）を用いることによって除去することができる。

【0124】

P²は「カルボキシ保護基」を表し、これは、カルボキシ基での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基を意味するために本明細書で使用する用語である。代表的なカルボキシ保護基には、これらに限定されないが、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル（B n）、p-メトキシベンジル（P M B）、9-フルオレニルメチル（F m）、トリメチルシリル（T M S）、t-ブチルジメチルシリル（T B D M S）、ジフェニルメチル（ベンズヒドリル、D P M）などが含まれる。P²基を除去するために標準的な脱保護の手法および試薬が用いられ、それは、どの基を使用するかによって変わり得る。例えば、P²がメチルである場合には水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムが一般に使用され、P²がt-ブチルである場合にはT F AまたはH C 1などの酸が一般に使用され、P²がベンジルである場合H₂ / P d / Cが使用され得る。

【0125】

P³は「チオール保護基」を表し、これは、チオール基での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基を意味するために本明細書で使用する用語である。代表的なチオール保護基には、これらに限定されないが、エーテル、-C(O)CH₃などのエステルなどが含まれる。P³基を除去するために標準的な脱保護の手法、ならびにN a O H、第一アルキルアミンおよびヒドラジンなどの試薬が用いられる。

【0126】

P⁴は「テトラゾール保護基」を表し、これは、テトラゾール基での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基を意味するために本明細書で使用する用語である。代表的なテトラゾール保護基には、これらに限定されないが、トリチルおよびジフェニルメチルが含まれる。標準的な脱保護の手法、およびD C M中のT F Aまたは1, 4-ジオキサン中のH C 1などの試薬を用いてP⁴基を除去することができる。

【0127】

P⁵は「ヒドロキシル保護基」を表し、これは、ヒドロキシル基での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基を意味するために本明細書で使用する用語である。代表的なヒドロキシル保護基には、これらに限定されないが、C_{1~6}アルキル；トリメチルシリル（T M S）、トリエチルシリル（T E S）およびtert-ブチルジメチルシリル（T B D M S）などのトリC_{1~6}アルキルシリル基を含むシリル基；ホルミル、アセチルおよびピバロイルなどのC_{1~6}アルカノイル基ならびにベンゾイルなどの芳香族アシル基を含むエステル（アシル基）；ベンジル（B n）、p-メトキシベンジル（P M B）、9-フルオレニルメチル（F m）およびジフェニルメチル（ベンズヒドリル、D P M）などのアリールメチル基などが含まれる。標準的な脱保護の手法および試薬を用いてP⁵基を除去することができ、それは、どの基を使用するかによって変わり得る。例えば、P⁵がベンジルである場合にはH₂ / P d / Cが一般に使用されるが、P⁵がアシル基である場合にはN a O Hが一般に使用される。

【0128】

P⁶は「スルホンアミド保護基」を表し、これは、スルホンアミド基での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基を意味するために本明細書で使用する用語である。代表

10

20

30

40

50

的なスルホンアミド保護基には、これらに限定されないが、t - ブチルおよびアシル基が含まれる。アシル基の例には、ホルミル基、アセチル基、フェニルアセチル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基およびピバロイル基などの脂肪族低級アシル基、ならびにベンゾイルおよび4 - アセトキシベンゾイルなどの芳香族アシル基が含まれる。標準的な脱保護の手法および試薬を用いてP⁶基が除去され、それは、どの基を使用するかによって変わり得る。例えば、P⁶がt - ブチルである場合にはHClが一般に使用されるが、P⁶がアシル基である場合にはNaOHが一般に使用される。

【0129】

さらに、Lは「離脱基」を表わすために用いられ、これは、求核置換反応などの置換反応において、別の官能基または原子に置き換わることができる官能基または原子を意味するために本明細書で使用する用語である。例を挙げると、代表的な離脱基には、クロロ基、プロモ基およびヨード基；メシレート、トリフレート、トシレート、ブロシレート、ノシレートなどのスルホン酸エステル基；ならびにアセトキシ、トリフルオロアセトキシなどのアシルオキシ基が含まれる。

10

【0130】

これらのスキームで使用するのに適した塩基には、例示のためであってこれらに限定されないが、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、1 , 8 - ジアザビシクロ - [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) 、N , N - ディソプロピルエチルアミン (DIPA) 、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムt - ブトキシドおよび金属水素化物が含まれる。

20

【0131】

これらのスキームで使用するのに適した不活性希釈剤または溶媒には、例示のためであってこれらに限定されないが、テトラヒドロフラン (THF) 、アセトニトリル (MeCN) 、N , N - デミチルホルムアミド (DMF) 、ジメチルスルホキシド (DMSO) 、トルエン、ジクロロメタン (DCM) 、クロロホルム (CHCl₃) 、四塩化炭素 (CCl₄) 、1 , 4 - ジオキサン、メタノール、エタノール、水などが含まれる。

【0132】

適切なカルボン酸 / アミンカップリング試薬には、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) 、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) 、ジシクロヘキシリカルボジイミド (DCC) 、N - (3 - デミチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド (EDC) 、カルボニルジイミダゾール (CDI) などが含まれる。カップリング反応は、DIPAなどの塩基の存在下、不活性希釈剤中で行い、慣用的なアミド結合形成条件下で実施する。

30

【0133】

すべての反応は、約 - 78 ~ 110 の範囲内の温度、例えば室温で一般に実施される。反応はそれが完了するまで、薄層クロマトグラフィー (TLC) 、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および / またはLCMSを用いてモニターすることができる。反応は数分で終わることもあるが、数時間、一般に1 ~ 2時間、最大で48時間かかり得る。反応が完了したら、所望の生成物を得るために、得られた混合物または反応生成物をさらに処理することができる。例えば、得られた混合物または反応生成物を以下の手順：濃縮および分配（例えば、EtOAcと水との間、またはEtOAc中の5% THFと1Mリン酸との間）；抽出（例えば、EtOAc、CHCl₃、DCM、クロロホルムを用いて）；洗浄（例えば、NaCl飽和水溶液、NaHCO₃飽和水溶液、Na₂CO₃（5%）、CHCl₃または1M NaOHを用いて）；乾燥（例えば、MgSO₄もしくはNa₂SO₄を用いて、または減圧下で）；filtration；結晶化（例えば、EtOAcやヘキサンから）；濃縮（例えば、減圧下で）；および / または精製（例えば、シリカゲルクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、分取HPLC、逆相HPLCまたは結

40

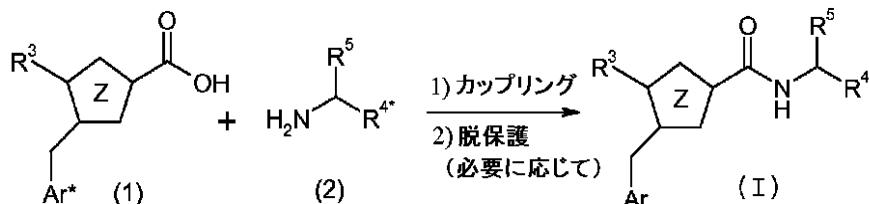
50

晶化)のうちの1つまたは複数にかけることができる

例示として、式Iの化合物、ならびにそれらの塩、溶媒和物、およびプロドラッグは、式Iの化合物を式2の化合物とカップリングさせることにより調製され得る：

【0134】

【化41】



10

Ar*は、Ar-R^{1*}を表し、ここでR^{1*}は、R¹であるかまたはR¹の保護形態である。例えば、-テトラゾリル-BOCであるか、または-CNなどの、引き続いてテトラゾリルに転換されるR¹の前駆体である。R^{4*}は、R⁴を表わすか、またはR⁴の保護形態を表す。従って、R^{1*}がR¹を表し、そしてR^{4*}がR⁴を表わす場合、この反応は、このカップリング工程後に完了する。

【0135】

他方、R^{1*}がR¹の保護形態を表し、かつ/またはR^{4*}がR⁴の保護形態を表わす場合、続く一括または逐次での脱保護工程によって非保護化合物が得られる。同様に、R^{1*}がR¹の前駆体を表わす場合、続く転換工程によって所望の化合物が得られる。脱保護のための試薬および条件は化合物中の保護基の特性によって変わる。したがって、本発明の化合物を調製する1つの方法は、化合物(1)と化合物(2)とをカップリングし、R^{1*}がR¹の保護形態であり、かつ/またはR^{4*}がR⁴の保護形態である場合必要に応じて脱保護する工程を実施し、これによって式Iの化合物または薬学的に受容可能なその塩を形成させることを含む。

20

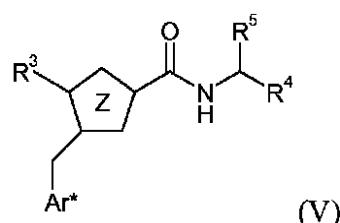
【0136】

本明細書で説明する特定の中間体は新規であると考えられ、したがって、このような化合物は、本発明のさらなる局面として提供され、例えば、式V、式VIおよびの化合物VIIまたはその塩が挙げられ：

【0137】

【化42】

30

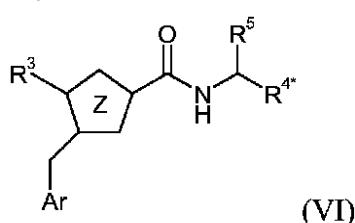


式Vにおいて、Ar*はAr-R^{1*}であり；Ar、Z、R³、R⁴、およびR⁵は、式Iについて定義されたとおりであり；そしてR^{1*}は、-SO₂NH-P⁶またはテトラゾリル-P⁴であり；ここでP⁴はテトラゾール保護基であり、そしてP⁶はスルホンアミド保護基であり；

【0138】

40

【化43】



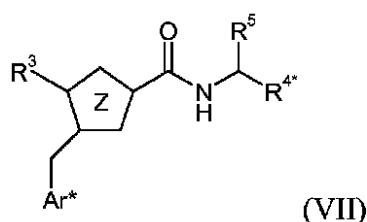
式VIにおいて、Ar、Z、R³、およびR⁵は、式Iについて定義されたとおりであり；R^{4*}は、-CH₂-S-P³、-CH₂-N(O-P⁵)-C(O)H、-CH(R^{4b})C(O)NH(O-P⁵)、または-CH(R^{4b})C(O)O-P²であり；そしてR^{4b}は式Iについて定義されたとおりであり；ここでP²はカルボキシ保護基であり、

50

P^3 はチオール保護基であり、 P^5 はヒドロキシル保護基であり；そして

【0139】

【化44】



式VIIにおいて、 Ar^* は $Ar-R^{1*}$ であり； Ar 、 Z 、 R^3 、および R^5 は、式Iについて定義されたとおりであり； R^{1*} は、 $-SO_2NH-P^6$ またはテトラゾリル- P^4 であり； R^{4*} は、 $-CH_2-S-P^3$ 、 $-CH_2-N(O-P^5)-C(O)H$ 、 $-CH(R^{4b})C(O)NH(O-P^5)$ 、または $-CH(R^{4b})C(O)O-P^2$ であり；そして R^{4b} は式Iについて定義されたとおりであり；ここで P^2 はカルボキシ保護基であり、 P^3 はチオール保護基であり、 P^4 はテトラゾール保護基であり、 P^5 はヒドロキシル保護基であり、そして P^6 はスルホンアミド保護基である。従って、本発明の化合物を調製する別の方法は、式V、式VI、または式VIIの化合物を脱保護する工程を包含する。

【0140】

代表的な本発明の化合物またはその中間体を調製するための具体的な反応条件および他の手順に関するさらなる詳細は、以下に示す実施例において説明する。

【0141】

(有用性)

本発明の化合物はアンジオテンシンII 1型 (AT₁) レセプター・アンタゴニスト活性を有する。1つの実施形態では本発明の化合物は、AT₂レセプターの阻害に対してより、AT₁レセプターの阻害に対してより選択性である。本発明の化合物はネブリライシン (NEP) 阻害活性も有する、すなわち、本発明の化合物は酵素基質活性を阻害することができる。別の実施形態では、本発明の化合物はアンジオテンシン変換酵素の阻害活性はそれほど示さない。式Iの化合物は、活性薬物であってもプロドラッグであってもよい。したがって、本発明の化合物の活性を論じる場合、そうした任意のプロドラッグは、代謝されると期待された活性を有することを理解されたい。

【0142】

AT₁レセプターについての化合物の親和性の1つの尺度は、AT₁レセプターと結合するための阻害定数 (K_i) である。 pK_i 値は、 K_i の負の常用対数である。化合物が NEP 活性を阻害する能力の1つの尺度は阻害濃度 (IC_{50}) である。これは、NEP 酵素による、基質変換の最大半量阻害をもたらす化合物濃度である。 pIC_{50} 値は IC_{50} の負の常用対数である。AT₁レセプター・アンタゴニズム活性とNEP酵素阻害活性の両方を有する本発明の化合物は特に興味のあるものであり、それらには、AT₁レセプターで約5.0以上の pK_i を示し、NEPについて約5.0以上の pIC_{50} を示すものが含まれる。

【0143】

1つの実施形態では、興味ある化合物は、AT₁レセプターで 約6.0の pK_i 、AT₁レセプターで 約7.0の pK_i またはAT₁レセプターで 約8.0の pK_i を有する。興味ある化合物は、NEPについて 約6.0の pIC_{50} またはNEPについて 約7.0の pIC_{50} を有するものも含む。別の実施形態では、興味ある化合物は、AT₁レセプターで約8.0～10.0の範囲の pK_i を有し、NEPについて約7.0～10.0の範囲の pIC_{50} を有する。

【0144】

別の実施形態では、特に興味のある本発明の化合物は、AT₁レセプターと結合するための約7.5以上の pK_i および約7.0以上のNEP酵素 pIC_{50} を有する。別の実施形態では、興味ある化合物は約8.0以上の pK_i および約8.0以上の pIC_{50} を有する。

10

20

30

40

50

【0145】

いくつかのケースでは、本発明の化合物は、二重活性を有してはいても、弱いAT₁レセプターアンタゴニスト活性かまたは弱いNEP阻害活性のいずれかを有することができるに留意されたい。これらのケースでは、当業者は、これらの化合物がそれでも、それぞれ主にNEPインヒビターかまたはAT₁レセプターアンタゴニストとしての有用性を有する、あるいは研究用のツールとしての有用性を有することを理解されよう。

【0146】

AT₁レセプター結合および/またはNEP阻害活性などの本発明の化合物の特性を判定するための例示的アッセイを実施例において説明するが、それには、例示のためであってこれらに限定されないが、AT₁およびAT₂結合ならびにNEP阻害を測定するアッセイ(アッセイ1で説明する)が含まれる。有用な二次的アッセイには、ACE阻害(これもアッセイ1で説明する)およびアミノペプチダーゼP(APP)阻害(Sulpiricolaら、(2005年)J PET 315巻:1306~1313頁に記載されている)を測定するアッセイが含まれる。麻酔をかけたラットにおけるACE、AT₁およびNEPについてのインビボでの阻害能力を評価するための薬力学的アッセイを、アッセイ2で説明する(Seymourら、(1985年)Hypertension 7(補遺I):I-35~I-42およびWigleら、(1992年)Can. J. Physiol. Pharmacol. 70巻:1525~1528頁も参照されたい)。ここで、AT₁阻害をアンジオテンシンII昇圧反応の阻害率%として測定し、ACE阻害をアンジオテンシンII昇圧反応の阻害率%として測定し、NEP阻害を尿中の環状グアノシン3',5'-リン酸(cGMP)出力の増大として測定する。有用なインビボでのアッセイには、AT₁レセプター遮断を測定するのに有用なレニン依存性高血圧症モデルである覚醒自然発生高血圧ラット(SHR)モデル(アッセイ3で説明する;Intenganら、(1999年)Circulation 100巻(22号):2267~2275頁およびBadyalら、(2003年)Indian Journal of Pharmacology 35巻:349~362頁も参照されたい)、およびNEP活性を測定するのに有用な容積依存的高血圧症モデルである覚醒デスオキシコルチコステロン酢酸塩(DOCA塩)ラットモデル(アッセイ4で説明する;Trapaniら、(1989年)J. Cardiovasc. Pharmacol. 14巻:419~424頁、Intenganら、(1999年)Hypertension 34巻(4号):907~913頁およびBadyalら、(2003年)(前出)も参照されたい)が含まれる。SHRモデルとDOCA塩モデルはどちらも、試験化合物が血圧を低下させる能力を評価するのに有用である。DOCA塩モデルは、血圧の上昇を防止するまたは遅延させる試験化合物の能力を測定するのも有用である。本発明の化合物は、上記したアッセイまたは似たような性質のアッセイのいずれかで、AT₁レセプターをアンタゴナイズし、かつ/またはNEP酵素を阻害することが期待される。したがって、上記アッセイは、本発明の化合物の治療的有用性、例えば、血圧降下薬としての有用性を判定するのに有用である。本発明の化合物の他の特性および有用性は、当業者に周知の他のインビトロおよびインビボでのアッセイを用いて実証することができる。

【0147】

本発明の化合物は、AT₁レセプター拮抗および/またはNEP阻害に応答する医学的状態を処置および/または予防するのに有用であると期待される。したがって、AT₁レセプターをアンタゴナイズするかつ/またはNEP酵素を阻害することによって処置される疾患または障害に罹患した患者を、治療有効量の本発明の化合物を投与することによって処置できると期待される。例えば、AT₁レセプターをアンタゴナイズする、したがってアンジオテンシンIIのそのレセプターに対する作用を妨害することによって、これらの化合物は、強力な昇圧物質であるアンジオテンシンIIによってもたらされる血圧の上昇を阻止するのに有用性を見出すことが期待される。さらに、NEPを阻害することによって、これらの化合物は、ナトリウム利尿ペプチド、ポンベシン、プラジキニン、カルシトニン、エンドセリン、エンケファリン、ニューロテンシン、サブスタンスPおよび血管

10

20

30

30

40

50

作動性の腸内ペプチドなどの、N E P によって代謝される内因性ペプチドの生物学的作用を増進することも期待される。例えば、ナトリウム利尿ペプチドの効果を増進することによって、本発明の化合物は、線内障を治療するのに有用であると期待される。これらの化合物は、例えば、腎臓系、中枢神経系、生殖器系および胃腸系に対する他の生理的作用も有すると期待される。

【 0 1 4 8 】

本発明の化合物は、心臓血管および腎疾患などの医学的状態を処置および／または予防するのに有用性を見出すことが期待される。特に興味のある循環器疾患には、うつ血性心不全、急性心不全、慢性心不全ならびに急性および慢性非代償性心不全などの心不全が含まれる。特に興味のある腎疾患には、糖尿病性ネフロパシーおよび慢性腎臓疾患が含まれる。本発明の1つの実施形態は、高血圧症を処置する方法であって、患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法に関する。一般に、治療有効量は患者の血圧を低下させるのに十分な量である。1つの実施形態ではその化合物を経口剤形で投与する。

10

【 0 1 4 9 】

本発明の別の実施形態は、心不全を処置する方法であって、患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法に関する。一般に、治療有効量は、血圧を低下させるかつ／または腎機能を改善するのに十分な量である。1つの実施形態では、化合物は静脈内投薬形態で投与される。心不全を治療するのに用いる場合、化合物を、利尿薬、ナトリウム利尿ペプチドおよびアデノシンレセプターアンタゴニストなどの他の治療剤と併用して投与することができる。

20

【 0 1 5 0 】

本発明の化合物は、予防的治療、例えば、心筋梗塞症後の心不全の進行を予防し、血管形成術後の動脈再狭窄を予防し、血管手術後の血管壁の肥厚を予防し、アテローム性動脈硬化症を予防し、糖尿病性血管症を予防するのにも有用であると期待される。

【 0 1 5 1 】

さらに、N E P インヒビターとして、本発明の化合物はエンケファリナーゼを阻害することが期待され、これは内因性エンケファリンの分解を阻害する。したがって、そうした化合物は、鎮痛剤としての有用性も見出すことができる。そのN E P 阻害特性のため、本発明の化合物は、鎮咳薬および下痢止め薬（例えば、水様下痢の処置用）として有用であり、また、生理不順、早期陣痛、子癇前症、子宮内膜症、繁殖障害（例えば、男性および女性の不妊症、多囊胞性卵巣症候群、着床不全）ならびに男性の勃起機能不全および女性の性的興奮障害を含む男性および女性の性的機能不全の処置でも有用性が見出されることも期待される。より具体的には、本発明の化合物は、性的表現において満足を見出すことへの女性患者の困難性またはそれができないこととしてしばしば定義される、女性の性的機能不全を処置するのに有用であると期待される。これには、例示のためであってこれらに限定されないが、性的欲求低下障害、性的興奮障害、オルガスム障害および性的疼痛性障害を含む様々で多様な女性の性的障害が含まれる。こうした疾患、特に女性の性的機能不全を処置するために使用する場合、本発明の化合物を、以下の二次的薬剤：P D E 5 インヒビター、ドーパミンアゴニスト、エストロゲンレセプターアゴニストおよび／またはアンタゴニスト、アンドロゲンおよびエストロゲンの1つまたは複数と併用することができる。

30

【 0 1 5 2 】

用量当たりに投与される本発明の化合物の量または一日当たりに投与されるその全量は、予め決め得るか、あるいは、患者の状態の特徴および重篤度、処置を受ける状態、患者の年齢、体重および全体的な健康、その活性薬剤に対する患者の耐性、投与経路、その化合物の活性、効能、薬物動態学および毒物学的プロファイルなどの薬理学的考慮事項ならびに投与される任意の二次的薬剤などを含む多くの要素を考慮して個々の患者ベースで決定することができる。疾患または医学的状態（高血圧症など）に罹患した患者の処置は、所定の投薬量または担当医によって決められる投薬量で開始され得、その疾患または医学的状態の症状を予防、改善、抑制または軽減するのに必要な期間続行される。こうした処

40

50

置を受ける患者は一般に、治療効果を判断するために定的なベースでモニターされる。例えば、高血圧症の処置において、血圧測定により処置効果を判断することができる。本明細書で説明する他の疾患および状態のための同様の指標は周知であり、担当医はこれを容易に利用することができる。医師による継続的なモニタリングは、最適量の本発明の化合物を所与の任意の時間に投与し、また、処置期間の判断を容易にするのを確実にする。二次的薬剤も投与する場合、その選択、投薬量および処置期間も調節する必要があり得るので、こうしたモニタリングは特に有益である。このようにして、所望の有効性を示す最少量の活性薬剤が投与され、さらに、疾患または医学的状態を首尾よく処置するのに必要な限りにおいてのみ投与が続行されるように、処置レジメンおよび投薬スケジュールを治療の過程で調節することができる。

10

【0153】

本発明の化合物は、AT₁レセプターアンタゴニスト活性および/またはNEP酵素阻害活性を有するので、こうした化合物は、例えば、AT₁レセプターまたはNEP酵素が役割を果たす疾患を試験するために、AT₁レセプターまたはNEP酵素を有する生物学的系またはサンプルを研究または試験する研究用のツールとしても有用である。AT₁レセプターおよび/またはNEP酵素を有する任意の適切な生物学的系またはサンプルを、インビトロでもインビボでも実施できるこうした試験において使用することができる。こうした試験に適した代表的な生物学的系またはサンプルには、これらに限定されないが、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織サンプル、摘出臓器、哺乳動物（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタ、ヒトなど）などが含まれる。哺乳動物が特に関心のあるものである。本発明の1つの特定の実施形態では、哺乳動物におけるAT₁レセプターは、AT₁アンタゴナイズ量の本発明の化合物を投与することによってアンタゴナイズされる。他の特定の実施形態では、哺乳動物におけるNEP酵素活性は、NEP阻害量の本発明の化合物を投与することによって阻害される。本発明の化合物は、こうした化合物を用いた生物学的アッセイを実施することにより、研究用のツールとしても使用することができる。

20

【0154】

研究用のツールとして使用する場合、AT₁レセプターおよび/またはNEP酵素を含む生物学的系またはサンプルを、一般に、AT₁レセプターアンタゴナイズ量またはNEP酵素阻害量の本発明の化合物と接触させる。生物学的系またはサンプルをその化合物に曝露した後、結合アッセイでレセプター結合を測定するか、または機能的アッセイでリガンド媒介変化を測定するなどの慣用的手順および装置を用いて、AT₁レセプターをアンタゴナイズし、かつ/またはNEP酵素を阻害する効果を測定する。曝露ということは、細胞または組織をその化合物と接触させること、その化合物を、例えば腹腔内（i.p.）投与、静脈内（i.v.）投与または皮下（s.c.）投与により哺乳動物に投与することなどを含む。この測定工程は、応答を測定すること（定量分析）を含むことができ、または、観察をすること（定性分析）を含むことができる。応答の測定には、例えば、放射性リガンド結合アッセイなどの慣用的手順および装置を用いて生物学的系またはサンプルに対する化合物の効果を測定すること、および機能的アッセイでリガンド媒介変化を測定することができる。アッセイ結果を用いて、活性レベルならびに望ましい結果を達成するのに必要な化合物量、すなわちAT₁レセプターアンタゴナイズおよび/またはNEP酵素阻害量を決定することができる。一般に、測定工程は、AT₁レセプターリガンド媒介の効果を決定し、かつ/またはNEP酵素を阻害する効果を決定することを含む。

30

【0155】

さらに、本発明の化合物を他の化合物を評価するための研究用のツールとして使用することができ、したがって、例えば、AT₁レセプターアンタゴナイズ活性および/またはNEP阻害活性を有する新規な化合物を発見するためのスクリーニングアッセイにも有用である。この仕方で、本発明の化合物をアッセイにおける標準品として使用して、試験化合物と本発明の化合物で得られた結果を比較し、もしあれば、おおよそ同等かまたはそれより優れた活性を有する試験化合物を特定することができる。例えば、1つの試験化合物

40

50

または一群の試験化合物についての K_i データ（例えば結合アッセイで測定して）を、本発明の化合物についての K_i データと比較して、所望の特性を有する試験化合物、例えば、もしあれば、おおよそ同等かまたはそれより優れた K_i 値を有する試験化合物を特定する。本発明のこの態様は、別の実施形態として、比較データの作成（適切なアッセイを用いて）と興味ある試験化合物を特定するための試験データの分析の両方を含む。したがって、試験化合物を、生物学的アッセイにおいて、（a）試験化合物で生物学的アッセイを実施して第1のアッセイ値を得る工程と、（b）本発明の化合物で生物学的アッセイを実施して第2のアッセイ値を得る工程（工程（a）は工程（b）の前か、後かまたはそれと同時に実施する）と；（c）工程（a）からの第1のアッセイ値を工程（b）からの第2のアッセイ値と比較する工程とを含む方法で評価することができる。生物学的アッセイの例には、AT₁ レセプター結合アッセイおよびN E P 酵素阻害アッセイが含まれる。

【0156】

（薬学的組成物および処方物）

本発明の化合物は一般に、薬学的組成物または処方物の形態で患者に投与される。こうした薬学的組成物は、これらに限定されないが、経口、経直腸、経膣、経鼻、吸入、局所（経皮を含む）、眼内および非経口の投与方式を含む受容される任意の投与経路で患者に投与することができる。さらに、本発明の化合物は、例えば経口で、1日複数用量（例えば、日に2、3または4回）、1日1回用量または週1回用量などで投与することができる。特定の投与方式に適した任意の形態の本発明の化合物（すなわち、遊離塩基、遊離酸、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物等）を、本明細書で論じる薬学的組成物で使用できることを理解されよう。

【0157】

したがって、1つの実施形態では、本発明は薬学的に受容可能なキャリアおよび本発明の化合物を含む薬学的組成物に関する。これらの組成物は、必要なら、他の治療剤および/または処方剤を含むことができる。組成物について論じる場合、「本発明の化合物」は、本明細書では、キャリアなどの処方物の他の成分と区別されるように「活性薬剤」とも称される。したがって、「活性薬剤」という用語は、式Iの化合物ならびにその化合物の薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物およびプロドラッグを含むことを理解されたい。

【0158】

本発明の薬学的組成物は一般に治療有効量の本発明の化合物を含む。しかし、当業者は、その薬学的組成物が、治療有効量を超える量（例えばバルク組成物）または治療有効量より少ない量（すなわち、複数回投与が治療有効量を達成するように設計された個別の単位用量）を含むことができることを理解されよう。一般に、組成物は、約0.01～30重量%、例えば約0.01～10重量%が挙げられる約0.01～95重量%の活性薬剤を含むが、実際の量は、処方物自体、投与経路、投薬頻度などによって変わる。1つの実施形態では、経口剤形に適した組成物は、例えば約5～70重量%または約10～60重量%の活性薬剤を含むことができる。

【0159】

任意の慣用的なキャリアまたは賦形剤を本発明の薬学的組成物で用いることができる。具体的なキャリアもしくは賦形剤またはキャリアもしくは賦形剤の組み合わせの選択は、特定の患者または型の医学的状態もしくは病状を処置するのに用いられる投与方式に依存する。これに関して、特定の投与方式に適した組成物の製剤は、十分に製薬技術分野の技術者の知識の範囲内である。さらに、そうした組成物で使用されるキャリアまたは賦形剤は市販されている。さらに例を挙げると、慣用的な処方技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、Lippincott Williams & White、Baltimore、Maryland(2000年)；およびH.C. Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第7版、Lippincott Williams & White、Baltimore、Maryland(1999年)に記載されている。

10

20

30

40

50

【0160】

薬学的に受容可能なキャリアとして働くことができる物質の代表例には、これらに限定されないが、以下のもの、すなわち、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；トウモロコシでんぶんおよびジャガイモでんぶんなどのでんぶん；微結晶性セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど；トラガカント粉末；モルト；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐薬用ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、サフラン油、ゴマ油、オリーブ油、コーンオイルおよび大豆油などの油類；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；バイロジエンフリー水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；クロロフルオロカーボンおよびハイドロフルオロカーボンなどの圧縮噴射ガス；ならびに薬学的組成物に使用される他の非毒性の適合物質が含まれる。

【0161】

薬学的組成物は一般に、活性薬剤を薬学的に受容可能なキャリアおよび1つまたは複数の必要に応じた成分と完全にかつ密に混合またはブレンドして調製する。次いで得られた均一ブレンド混合物を、慣用的手順および装置を用いて錠剤、カプセル剤、丸薬、キャニスター、カートリッジ、ディスペンサーなどに成形するかまたは詰めることができる。

【0162】

本発明の化合物がチオール基を含む処方物では、チオールが酸化してジスルフィドを生成することを最少化するまたは排除するためにさらなる考慮を加えることができる。固体処方物では、これを、乾燥時間を短縮し、処方物の水分含量を減少させ、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸水素ナトリウムなどの物質、ならびに、ラクトースと微結晶性セルロースの混合物などの物質を含有させることによって遂行することができる。液体処方物では、チオールの安定性を、アミノ酸、酸化防止剤またはエデト酸二ナトリウムとアスコルビン酸の組み合わせを加えて改善することができる。

【0163】

1つの実施形態では、この薬学的組成物は経口投与に適している。経口投与に適した組成物は、それぞれ所定量の活性薬剤を含む、カプセル剤、錠剤、丸薬、トローチ剤、カシエ剤、糖衣錠、粉剤、顆粒剤；水系もしくは非水系液体中の液剤または懸濁剤；水中油型もしくは油中水型乳剤；エリキシル剤またはシロップ剤などの形態であってよい。

【0164】

固体剤形で（カプセル剤、錠剤、丸薬など）経口投与しようとする場合、その組成物は一般に、活性薬剤、およびクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなどの1つまたは複数の薬学的に受容可能なキャリアを含む。固体剤形は、でんぶん、微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸などの充てん剤または增量剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシアなどの結合剤；グリセロールなどの保湿剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカでんぶん、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および／または炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶解遅延剤（solution retarding agent）；四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；セチルアルコールおよび／またはグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤；カオリンおよび／またはベントナイト粘土などの吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよび／またはその混合物などの滑剤；着色剤；ならびに緩衝剤も含むことができる。

【0165】

離型剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤および香料、防腐剤および酸化

10

20

30

40

50

防止剤も薬学的組成物中に存在してよい。錠剤、カプセル剤、丸薬等のためのコーティング剤の例には、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸 - メタクリル酸エステルコポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートなどの腸溶コーティングに用いられるものが含まれる。薬学的に受容可能な酸化防止剤の例には、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性酸化防止剤；パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、トコフェロールなどの油溶性酸化防止剤；およびクエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤などが含まれる。

【0166】

組成物は、例えば、様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは他のポリマー・マトリックス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを用いて、活性薬剤の遅延放出もしくは制御放出を提供するように処方することもできる。さらに、本発明の薬学的組成物は乳白剤を含むことができ、それらが活性薬剤だけを放出するか、胃腸管の特定の部分で優先的に、必要に応じて遅延した形で放出するように処方することができる。使用できる埋め込み型組成物の例には、重合物質およびワックスが含まれる。活性薬剤は、必要に応じて、上記賦形剤の1つまたは複数を用いてマイクロカプセル化した形態であってもよい。

【0167】

経口投与のための適切な液体剤形には、例示すると、薬学的に受容可能な乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシリル剤が含まれる。液体剤形は一般に、活性薬剤、ならびに不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（例えば、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにその混合物を含む。懸濁剤は、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカントならびにその混合物などの懸濁化剤を含むことができる。

【0168】

経口投与しようとする場合、本発明の薬学的組成物を単位剤形にパッケージ化することができる。「単位剤形」という用語は患者に投薬するのに適した物理的に離散した単位を指す。すなわち、各単位は単独か、または1つもしくは複数の追加の単位と併用して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性薬剤を含む。例えば、各単位剤形はカプセル剤、錠剤、丸薬などであってよい。

【0169】

別の実施形態では、本発明の組成物は吸入投与に適しており、一般にエアロゾルまたは粉末の形態である。こうした組成物は通常噴霧器、乾燥粉末または定量吸入器などの周知の送達装置を用いて投与される。噴霧装置は、組成物を、患者の気道中に運ばれるミストとして噴霧する、高速の空気流を発生させる。例となる噴霧器処方物は、キャリア中に溶解されて溶液を形成しているか、微細化され、キャリアと一緒にされて吸い込み可能なサイズの微細化粒子の懸濁液を形成する活性薬剤を含む。乾燥粉末吸入器は、活性薬剤を、患者の吸気の際に気流中に分散される自由流動性粉末として投与する。例となる乾燥粉末処方物は、ラクトース、でんぶん、マンニトール、デキストロース、ポリ乳酸、ポリラクチド - c o - グリコリドおよびその組み合わせなどの賦形剤とドライブレンダされた活性薬剤を含む。定量吸入器は、圧縮噴射剤ガスを用いて一定量の活性薬剤を放出する。定量吸入器用処方物の例には、クロロフルオロカーボンまたはハイドロフルオロアルカンなど

10

20

30

40

50

の液化した噴射剤中の活性薬剤の溶液または懸濁液を含む。こうした処方物の必要に応じた成分には、エタノールまたはペンタンなどの共溶媒ならびにトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、レシチン、グリセリンおよびラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤が含まれる。こうした組成物は一般に、活性薬剤、エタノール(存在する場合)および界面活性剤(存在する場合)を入れた適切な容器に冷却または加圧したハイドロフルオロアルカンを加えることによって調製される。懸濁剤を作るためには、活性薬剤を微粉化し、次いで噴射剤と混合する。あるいは、懸濁剤処方物は、噴霧乾燥して活性薬剤の微粒子上に界面活性剤のコーティング物を施すことによって調製することができる。次いで、処方物を、吸入器の一部を形成するエアロゾルキャニスター中に詰め込む。

【0170】

10

本発明の化合物は、非経口(例えば、皮下、静脈内、筋肉内または腹腔内注射によって)で投与することもできる。こうした投与のためには、活性薬剤は滅菌液剤、懸濁剤または乳剤で提供される。こうした処方物を調製するための溶媒の例には、水、生理食塩水、プロピレングリコールなどの低分子量アルコール、ポリエチレングリコール、油類、ゼラチン、オレイン酸エチルなどの脂肪酸エステルなどが含まれる。非経口処方物は、1つまたは複数の酸化防止剤、可溶化剤、安定剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤も含むことができる。界面活性剤、追加の安定剤またはpH調整剤(酸、塩基または緩衝液)および酸化防止剤は、処方物に安定性を提供するため、例えば、エステル結合およびアミド結合の加水分解または化合物中に存在する可能性のあるチオールの二量体化を最少化するかまたはそれを回避するために特に有用である。これらの処方物は、滅菌した注射用媒体、滅菌剤、濾過、照射または熱を用いて滅菌することができる。1つの特定の実施形態では、非経口処方物は、薬学的に受容可能なキャリアとしてシクロデキストリン水溶液を含む。適切なシクロデキストリンには、アミラーゼ、-シクロデキストリンまたはシクロヘプタアミロースなどのような結合により1,4位で結合した6つ以上の-D-グルコピラノース単位を含む環状分子が含まれる。シクロデキストリンの例には、ヒドロキシプロピルシクロデキストリンおよびスルホブチルエーテルシクロデキストリン、例えばヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル- -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン誘導体が含まれる。こうした処方物のための緩衝溶液の例には、クエン酸、乳酸およびマレイン酸緩衝液などのカルボン酸をベースとした緩衝液が含まれる。

20

【0171】

30

本発明の化合物は、公知の経皮送達系および賦形剤を用いて経皮投与することもできる。例えば、化合物を、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、アザシクロアルカン-2-オンなどの透過促進剤と混合し、パッチまたは同様の送達系中に組み込むことができる。望むなら、こうした経皮組成物中に、ゲル化剤、乳化剤および緩衝剤を含む追加の賦形剤を使用することができる。

【0172】

40

望むなら、本発明の化合物を、1つまたは複数の他の治療剤と併用して投与することができる。したがって、1つの実施形態では、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物と同時投与される他の薬物を含む。例えば、組成物は、利尿薬、₁アドレナリン作用性レセプター遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、A T₁レセプターアンタゴニスト、ネブリライシンインヒビター、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、レニンインヒビター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、エンドセリン変換酵素インヒビター、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/ネブリライシンインヒビターおよびその組み合わせの群から選択される1つまたは複数の薬物(「二次的薬剤」とも称される)をさらに含むことができる。こうした治療剤は当技術分野で周知であり、具体的な例は本明細書に記載されている。本発明の化合物を二次的薬剤と組み合わせることによって、2つの活性成分だけを用いて、3つの治療、すなわち; A T₁レセプターアンタゴニスト活性、N E P阻害活性、および二次的薬剤(例えば、₁アドレナリン作用性レセプター遮断

50

薬)に伴う活性を実現することができる。2つの活性成分を含む組成物は一般に、3つの活性成分を含む組成物より処方が容易であるため、そうした2成分組成物は、3つの活性成分を含む組成物より著しい利点を提供する。したがって、本発明のさらに別の局面では、薬学的組成物は、本発明の化合物、第2の活性薬剤および薬学的に受容可能なキャリアを含む。第3、第4等の活性薬剤も組成物中に含めることができる。併用療法では、投与する本発明の化合物の量ならびに二次的薬剤の量は、単剤療法において通常投与される量より少なくすることができます。

【0173】

本発明の化合物を、第2の活性薬剤と物理的に混合して両方の薬剤を含む組成物を形成させるか；あるいは、各薬剤を別々の区別できる組成物として存在させ、これを患者に同時または別々の時間で投与することもできる。例えば、本発明の化合物を、慣用的手順および装置を用いて第2の活性薬剤と一緒にして、本発明の化合物および第2の活性薬剤を含む活性薬剤の組み合わせを形成させることができる。さらに、活性薬剤を、薬学的に受容可能なキャリアと一緒にして、本発明の化合物、第2の活性薬剤および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を形成させることができる。この実施形態では、一般にその組成物の成分を混合するかまたはブレンドして物理的混合物を作製する。次いでその物理的混合物を、本明細書で説明する経路のいずれかを用いて治療有効量で投与する。

【0174】

あるいは、活性薬剤を、患者に投与する前に、別々の区別できる状態にしておくことができる。この実施形態では、投与前に薬剤を物理的に一緒に混合はせず、同時にまたは別々の時間に別個の組成物として投与する。こうした組成物は、別々にパッケージ化し得るか、またはキット内で一緒にパッケージ化することができる。別々の時間に投与する場合、二次的薬剤は一般に、本発明の化合物の投与後24時間以内に本発明の化合物の投与と同時に～投与後約24時間までのどこかの範囲で投与される。これは逐次投与とも称される。したがって、本発明の化合物は、各活性薬剤について1つの錠剤で、他の活性薬剤と同時にまたは逐次的に経口で2つの錠剤を用いて投与することができる。ここで、逐次的とは、本発明の化合物の投与の後直ちにか、またはある所定時間後(例えば、1時間または3時間後)に投与することを意味し得る。あるいは、その併用薬を異なる投与経路、すなわち、一方を経口で他方を吸入により投与することができる。

【0175】

1つの実施形態では、キットは、本発明の化合物を含む第1の剤形、および本明細書で示す二次的薬剤の1つまたは複数を含む少なくとも1つの追加の剤形を、本発明の方法を実行するのに十分な量で含む。第1の剤形と第2(または第3等)の剤形は、患者における疾患または医学的状態を処置または予防するための治療有効量の活性薬剤と一緒に構成する。

【0176】

含まれる場合、二次的薬剤は治療有効量で存在する、したがって、それらは一般に、本発明の化合物と同時に投与されたとき治療的に有利な効果をもたらす量で投与される。二次的薬剤は、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物の形態であってよく、また必要に応じて純粋な立体異性体などであってもよい。二次的薬剤は、プロドラッグ、例えば、エステル化されたカルボン酸基を有する化合物の形態であってもよい。したがって、本明細書で示す二次的薬剤はこうしたすべての形態を含むものとし、これらは市販されているか、または慣用的手順および試薬を用いて調製することができる。

【0177】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、利尿薬と併用して投与される。代表的な利尿薬には、これらに限定されないが、アセタゾールアミドおよびジクロフェナミドなどの炭酸脱水酵素インヒビター；アセタゾールアミド、アンブシド、アゾセミド(a z o s e r n i d e)、ブメタニド、ブタゾールアミド(ブタゾラミド)、クロラミノフェナミド、クロフェナミド、クロパミド、クロレキソロン、ジスルファミド、エトクスゾラミド(e t h o x o l a m i d e)、フロセミド、メフルシド、メタゾラミド、ピレタニド、トル

10

20

30

40

50

セミド、トリパミドおよびキシパミドなどのスルホンアミド誘導体、ならびに、エタクリン酸などの非スルホンアミド利尿薬およびチエニル酸、インダクリノンおよびキンカルバートなどの他のフェノキシ酢酸化合物を含むループ利尿薬；マンニトールなどの浸透圧利尿薬；スピロノラクトンなどのアルドステロンアンタゴニストおよびアミロリドおよびトリアムテレンなどの Na^+ チャネルインヒビターを含むカリウム保持性利尿薬；アルチアジド、ベンドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ベンズチアジド、ブチアジド、クロルタリドン、クロロチアジド、シクロペンチアジド、シクロチアジド、エピチアジド、エチチアジド、フェンキゾン、フルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、メチルクロチアジド、メチクラン、メトラゾン、パラフルチジド、ポリチアジド、キネタゾン、テクロチアジドおよびトリクロロメチアジドなどのチアジドおよびチアジド様利尿薬；およびその組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、その利尿薬は、アミロリド、ブメタニド、クロロチアジド、クロルタリドン、ジクロフェナミド、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、メチルクロチアジド、メトラゾン、トルセミド、トリアムテレンおよびその組み合わせから選択される。利尿薬は、一日当たり約5～50mg、より典型的には一日当たり6～25mgを提供するのに十分な量で投与される。一般的な投与量は一日当たり6.25mg、12.5mgまたは25mgである。10

【0178】

本発明の化合物は、₁アドレナリン作用性レセプター遮断薬と併用して投与することもできる。代表的な₁アドレナリン作用性レセプター遮断薬には、これらに限定されないが、アセプトロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブシンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、ブブリジン、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスマロール、インデノロール、ラベテロール(labetolol)、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、コハク酸メトプロロールおよび酒石酸メトプロロールなどのメトプロロール、モプロロール(moprolol)、ナドロール、ナドキソロール、ネビバロール、ニプラジロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ペルブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スフィナロール、タリンドール、テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロール、キシベノロールおよびその組み合わせが含まれる。1つの特定の実施形態では、その₁アドレナリン作用性レセプター遮断薬は、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、プロプラノロール、ソタロールおよびその組み合わせから選択される。20

【0179】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、カルシウムチャネル遮断薬と併用して投与される。代表的なカルシウムチャネル遮断薬には、これらに限定されないが、アムロジピン、アニパミル、アラニピン、バルニジピン、ベンシクラン、ベニジピン、ベブリジル、クレンチアゼム、シルニジピン、シンナリジン、ジルチアゼム、エホニジピン、エルゴジピン、エタフェノン、フェロジピン、フェンジリン、フルナリジン、ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、リドフラジン、ロメリジン、マニジピン、ミベフラジル、ニカルジピン、ニフェジピン、ニグルジピン、ニルジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、ニバルジピン、ペルヘキシリソラミン、リヨシジン(ryosidine)、セモチアジル、テロジリン、チアパミル、ベラパミルおよびその組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、そのカルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン、ベブリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、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、リヨシジン、ベラパミルおよびその組み合わせから選択される。30

【0180】

本発明の化合物は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）インヒビターと併用して投与することもできる。代表的なACEインヒビターには、これらに限定されないが、アキュプリル、アラセプリル、ベナゼプリル、ベナゼブリラート、カプトプリル、セラナプリル、シラザブリル、デラブリル、エナラブリル、エナラブリラート、ホシノブリル、ホシノブリラート、イミダブリル、リシノブリル、モエキシブリル、モノブリル、モベルトブリル、ペントブリル、ペリンドブリル、キナブリル、キナブリラート、ラミブリル、ラミブリラート、酢酸サララシン、スピラブリル、テモカブリル、トランドラブリル、ゾフェノブリルおよびその組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、そのACEインヒビターは、ベナゼブリル、エナラブリル、リシノブリル、ラミブリルおよびその組み合わせから選択される。

10

【0181】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシンII 1型レセプター遮断薬（ARB）としても公知のAT₁レセプターアンタゴニストと併用して投与される。代表的なARBには、これらに限定されないが、アビテサルタン、ベンジルロサルタン、カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エリサルタン、エンブサルタン、エノールタソサルタン、エプロサルタン、フォンサルタン、フォラサルタン、グリシルロサルタン、イルベサルタン、イソテオリン、ロサルタン、メドキシミル（medoximil）、ミルファサルタン、オルメサルタン、オポミサルタン、プラトサルタン、リピサルタン、サブリサルタン、サララシン、サルメシン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、ゾラサルタンおよびその組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、そのARBは、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、サブリサルタン、タソサルタン、テルミサルタンおよびその組み合わせから選択される。塩の例には、エプロサルタンメシレート、ロサルタンカリウム塩およびオルメサルタンメドキソミルが含まれる。一般に、ARBは、用量当たり約4～600mgを提供するのに十分な量で投与される。1日投与量の例は一日当たり20～320mgの範囲である。

20

【0182】

別の実施形態では、本発明の化合物は、ネブリライシン（NEP）インヒビターと併用して投与される。代表的なNEPインヒビターには、これらに限定されないが、カンドキサトリル；カンドキサトリラート；デキセカドトリル（（+）-N-[2(R)-（アセチルチオメチル）-3-フェニルプロピオニル]グリシンベンジルエステル）；CGS-24128（3-[3-（ビフェニル-4-イル）-2-（ホスホノメチルアミノ）プロピオンアミド]プロピオン酸）；CGS-24592（（S）-3-[3-（ビフェニル-4-イル）-2-（ホスホノメチルアミノ）プロピオンアミド]プロピオン酸）；CGS-25155（N-[9(R)-（アセチルチオメチル）-10-オキソ-1-アザシクロデカン-2(S)-イルカルボニル]-4(R)-ヒドロキシ-L-プロリンベンジルエステル）；Hepworthら（Pfizer Inc.）のWO2006/027680に記載されている3-（1-カルバモイルシクロヘキシル）プロピオン酸誘導体；JMV-390-1（2(R)-ベンジル-3-（N-ヒドロキシカルバモイル）プロピオニル-L-イソロイシル-L-ロイシン）；エカドトリル；ホスホラミドン；レトロチオルファン；RU-42827（2-（メルカプトメチル）-N-（4-ピリジニル）ベンゼンプロピオンアミド）；RU-44004（N-（4-モルホリニル）-3-フェニル-2-（スルファニルメチル）プロピオンアミド）；SCH-32615（（S）-N-[N-（1-カルボキシ-2-フェニルエチル）-L-フェニルアラニル]-アラニン）およびそのプロドラッグであるSCH-34826（（S）-N-[N-[(1-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]カルボニル]-2-フェニルエチル]-L-フェニルアラニル]-アラニン）；シアロルフィン；SCH-42495（N-[2(S)-（アセチルスルファニルメチル）-3-（2-メチルフェニル）プロピオニル]-L-メチオニンエチルエステル）；スピノルフィン；SQ-28132（N-[2-（メルカプトメチル）-1-オキソ-3-フェニルプロピル]ロ

30

40

50

イシン) ; S Q - 2 8 6 0 3 (N - [2 - (メルカプトメチル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル] - - アラニン) ; S Q - 2 9 0 7 2 (7 - [[2 - (メルカプトメチル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル] アミノ] ヘプタン酸) ; チオルファンおよびそのプロドラッグであるラセカドトリル; U K - 6 9 5 7 8 (シス - 4 - [[[1 - [2 - カルボキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) プロピル] シクロペンチル] カルボニル] アミノ] シクロヘキサンカルボン酸) ; U K - 4 4 7 , 8 4 1 (2 - { 1 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロピルカルバモイル] - シクロペンチルメチル } - 4 - メトキシ酪酸) ; U K - 5 0 5 , 7 4 9 ((R) - 2 - メチル - 3 - { 1 - [3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 6 - イル) プロピルカルバモイル] シクロペンチル } プロピオン酸) ; 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 - メチルペンタン酸および 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 - メチルペンタン酸エチルエステル(親であるAHU-377酸、およびプロドラッグであるAHU-377エチル; W O 2 0 0 7 / 0 5 6 5 4 6) ; K h d e r ら (N o v a r t i s A G) の W O 2 0 0 7 / 1 0 6 7 0 8 に記載されているダグルトリル [(3 S , 2 ' R) - 3 - { 1 - [2 ' - (エトキシカルボニル) - 4 ' - フェニルブチル] - シクロペンタン - 1 - カルボニルアミノ } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - 酢酸] ; およびその組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、その N E P インヒビターは、カンドキサトリル、カンドキサトリラート、 C G S - 2 4 1 2 8 、ホスホラミドン、 S C H - 3 2 6 1 5 、 S C H - 3 4 8 2 6 、 S Q - 2 8 6 0 3 、チオルファン、AHU-377(親またはプロドラッグ)、およびその組み合わせから選択される。N E P インヒビターは、一日当たり約 2 0 ~ 8 0 0 m g を提供するのに十分な量で投与される。一般的な 1 日投与量は、一日当たり 5 0 ~ 7 0 0 m g 、より一般的には一日当たり 1 0 0 ~ 6 0 0 または 1 0 0 m g ~ 3 0 0 m g の範囲である。
10

【 0 1 8 3 】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D) と併用して投与される。代表的な N S A I D には、これらに限定されないが、アセメタシン、アセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アンフェナク、アミプリロース、アモキシプリン、アニロラク、アパゾン、アザプロパゾン、ベノリラート、ベノキサプロフェン、ベズペリロン、プロペラモール、ブクロキシ酸、カルプロフェン、クリダナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジフタロン、エノリカム、エトドラク、エトリコキシブ、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェノプロフェン、フェンチアザク、フェプラゾン、フルフェナム酸、フルフェニサル、フルプロフェン、フルルビプロフェン、フロフェナック、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソキセパク、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトロラク、ロフェミゾール、ロルノキシカム、メクロフェナメート、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メサラミン、ミロプロフェン、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、ニフルム酸、オキサプロジン、オクスピナク、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プラノプロフェン、サルサラート、スドキシカム、スルファサラジン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チオピナク、チアプロフェン酸、オキサプロフェン、トルフェナム酸、トルメチン、トリフルミダート、ジドメタシン、ゾメピラクおよびその組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、その N S A I D は、エトドラク、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メロキシカム、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカムおよびその組み合わせから選択される。
20

【 0 1 8 4 】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は抗脂質薬と併用して投与される。代表的な抗脂質薬には、これらに限定されないが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチンなどのスタチン；コレステリルエステル転送タンパク質 (C E T P) ；ならびにその組み合わせが含まれる。

【 0 1 8 5 】

50

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は抗糖尿病薬と併用して投与される。代表的な抗糖尿病薬には、注入用薬物および経口で有効な薬物ならびにその組み合わせが含まれる。注入用薬物の例には、これらに限定されないが、インスリンおよびインスリン誘導体が含まれる。経口で有効な薬物の例には、これらに限定されないが、メトホルミン；グルカゴンアンタゴニストなどのビグアニド；アカルボースおよびミグリトールなどの - グルコシダーゼインヒビター；レバグリニドなどのメグリチニド；オキサジアゾリジンジオン；クロルプロパミド、グリメピリド、グリピジド、グリブリドおよびトラザミドなどのスルホニル尿素；ピオグリタゾンおよびロシグリタゾンなどのチアゾリジンジオン；ならびにその組み合わせが含まれる。

【0186】

10

1つの実施形態では、本発明の化合物は抗血栓剤と併用して投与される。代表的な抗血栓剤には、これらに限定されないが、アスピリン、抗血小板薬、ヘパリンおよびその組み合わせが含まれる。本発明の化合物は、レニンインヒビターと併用して投与することもでき、その例には、これらに限定されないが、アリスキレン、エナルキレン、レミキレンおよびその組み合わせが含まれる。別の実施形態では、本発明の化合物はエンドセリンレセプターアンタゴニストと併用して投与され、その代表例には、これらに限定されないが、ボセンタン、ダルセンタン、テゾセンタンおよびその組み合わせが含まれる。本発明の化合物はエンドセリン変換酵素インヒビターと併用して投与することもでき、その例には、これらに限定されないが、ホスホラミドン、CGS 26303 およびその組み合わせが含まれる。さらに別の実施形態では、本発明の化合物はアルドステロンアンタゴニストと併用して投与され、その代表例には、これらに限定されないが、エプレレノン、スピロノラクトンおよびその組み合わせが含まれる。

20

【0187】

30

併用治療剤は、本発明の化合物とのさらなる併用療法にも役に立つことができる。例えば、Vaseretic (登録商標) という名称で市販されているACEインヒビターであるエナラブリル (マレイン酸塩の形態で) と利尿薬であるヒドロクロロチアジドの併用薬、またはカルシウムチャネル遮断薬であるアムロジピン (ベシレート塩の形態で) とARBであるオルメサルタン (メドキソミルプロドラッグの形態で) の併用薬、またはカルシウムチャネル遮断薬とスタチンの併用薬もやはりすべて、本発明の化合物と一緒に用いることができる。二重作用剤もやはり本発明の化合物を用いた併用療法に役に立つことができる。例えば、AVE-0848 ((4S, 7S, 12bR)-7-[3-メチル-2(S)-スルファニルブチルアミド]-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロピリド [2, 1-a] [2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸) ; AVE-7688 (イレバトリル) およびその親化合物；BMS-182657 (2-[2-オキソ-3(S)-[3-フェニル-2(S)-スルファニルプロピオニアミド]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]酢酸) ; CGS-26303 ([N-[2-(ビフェニル-4-イル)-1(S)-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]アミノ]メチルホスホン酸) ; CGS-35601 (N-[1-[4-メチル-2(S)-スルファニルペンタンアミド]シクロペンチルカルボニル]-L-トリプトファン) ; ファシドトリル；ファシドトリレート；エナラブリラート；ER-32935 ((3R, 6S, 9aR)-6-[3(S)-メチル-2(S)-スルファニルペンタンアミド]-5-オキソペルヒドロチアゾロ [3, 2-a] アゼピン-3-カルボン酸) ; ジェムパトリラト；MDL-101264 ((4S, 7S, 12bR)-7-[2(S)-(2-モルホリノアセチルチオ)-3-フェニルプロピオニアミド]-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロピリド [2, 1-a] [2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸) ; MDL-101287 ([4S-[4, 7(R*)], 12b] -7-[2-(カルボキシメチル)-3-フェニルプロピオニアミド]-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロピリド [2, 1-a] [2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸) ; オマパトリラト；RB-105 (N-[2(S)-メルカプトメチル]-3(R)-フェニルブチル]-L-アラニン) ; サン

40

50

パトリラト；S A - 8 9 8 ((2 R , 4 R) - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - メルカブトプロピオニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニル] - L - フェニルアラニン) ; S c h - 5 0 6 9 0 (N - [1 (S) - カルボキシ - 2 - [N 2 - (メタノスルホニル) - L - リシリアルアミノ] エチル] - L - バリル - L - チロシン) ; およびその組み合わせなどのアンジオテンシン変換酵素 / ネブリライシン (ACE / NEP) インヒビターも含めることができる。1つの特定の実施形態では、そのACE / NEPインヒビターは、AVE - 7 6 8 8 、エナラプリラート、ファシドトリル、ファシドトリレート、オマパトリラト、サンパトリラトおよびその組み合わせから選択される。

【0188】

₂ - アドレナリン作用性レセプターagonistおよびパソプレシンレセプターantagonistなどの他の治療剤も併用療法に役に立つことができる。₂ - アドレナリン作用性レセプターagonistの例には、クロニジン、デクスマメトミジンおよびグアンファシンが含まれる。パソプレシンレセプターantagonistの例には、トルバブタンが含まれる。

【0189】

以下の処方物は本発明の代表的な薬学的組成物を例示するものである。

【0190】

(経口投与のための硬ゼラチンカプセル剤の例)

本発明の化合物 (50 g) 、440 g のスプレー乾燥したラクトースおよび10 g ステアリン酸マグネシウムを十分にブレンドする。次いで得られた組成物を硬ゼラチンカプセル中に詰める (1つのカプセル当たり500 mg の組成物)。あるいは、本発明の化合物 (20 mg) を、でんぶん (89 mg) 、微結晶性セルロース (89 mg) およびステアリン酸マグネシウム (2 mg) と十分にブレンドする。次いで混合物を45番メッシュの米国標準篩 (No. 45 mesh U.S. sieve) にかけ、これを硬ゼラチンカプセル中に詰める (1つのカプセル当たり200 mg の組成物)。

【0191】

(経口投与のためのゼラチンカプセル剤処方物の例)

本発明の化合物 (100 mg) を、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (50 mg) およびでんぶん粉末 (250 mg) と十分にブレンドする。次いで混合物をゼラチンカプセルに詰める (1つのカプセル当たり300 mg の組成物)。

【0192】

あるいは、本発明の化合物 (40 mg) を、微結晶性セルロース (Avicel PH 103; 260 mg) およびステアリン酸マグネシウム (0.8 mg) と十分にブレンドする。次いで混合物をゼラチンカプセルに詰める (サイズ番号1、白色、不透明) (1つのカプセル当たり300 mg の組成物)。

【0193】

(経口投与のための錠剤処方物の例)

本発明の化合物 (10 mg) 、でんぶん (45 mg) および微結晶性セルロース (35 mg) を20番メッシュの米国標準篩にかけ、十分に混合する。このように製造された顆粒を50~60で乾燥し、16番メッシュの米国標準篩にかける。ポリビニルピロリドンの溶液 (4 mg、滅菌水中10% 溶液として) を、カルボキシメチルスターチナトリウム (4.5 mg) 、ステアリン酸マグネシウム (0.5 mg) およびタルク (1 mg) と混合し、次いでこの混合物を16メッシュの米国標準篩にかける。次いでカルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加える。混合した後、混合物を錠剤機で圧縮して100 mg の重量の錠剤を得る。

【0194】

あるいは、本発明の化合物 (250 mg) を、微結晶性セルロース (400 mg) 、二酸化ケイ素 (ヒュームド) (10 mg) およびステアリン酸 (5 mg) と十分にブレンドする。次いで混合物を圧縮して錠剤 (1つの錠剤当たり665 mg の組成物) を形成する。

10

20

30

40

50

【0195】

あるいは、本発明の化合物(400mg)を、トウモロコシでんぶん(50mg)、クロスカルメロースナトリウム(25mg)、ラクトース(120mg)およびステアリン酸マグネシウム(5mg)と十分にブレンドする。次いで混合物を圧縮して単一の割線を有する錠剤(1つの錠剤当たり600mgの組成物)にする。

【0196】

あるいは、本発明の化合物(100mg)を、ゼラチン(20mg)の水溶液でトウモロコシでんぶん(100mg)と十分にブレンドする。混合物を乾燥し、粉碎して微粉にする。次いで微結晶性セルロース(50mg)およびステアリン酸マグネシウム(5mg)をゼラチン処方物と混合し、顆粒化し、得られた混合物を圧縮して錠剤(1つの錠剤当たり100mgの本発明の化合物)にする。
10

【0197】

(経口投与のための懸濁剤処方物の例)

以下の成分を混合して懸濁液10mL当たり100mgの本発明の化合物を含む懸濁剤を得る。

【0198】

【表1】

成分	量
本発明の化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール(70%溶液)	12.85 g
Veegum® K(ケイ酸アルミニウムマグネシウム)	1.0 g
矯味矯臭剤	0.035 mL
着色剤	0.5 mg
蒸留水	100mLまで十分量

(経口投与のための液体処方物の例)

適切な液体処方物は、クエン酸、乳酸およびマレイン酸緩衝液などのカルボン酸をベースとした緩衝液を用いたものである。例えば、本発明の化合物(DMSOと事前混合されていてよい)を100mMクエン酸アンモニウム緩衝液とブレンドしpHをpH5に調整するか、100mMクエン酸溶液とブレンドしpHをpH2に調整する。こうした溶液にはシクロデキストリンなどの可溶化賦形剤を含めることもできる。例えば、その溶液は、10重量%のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含むことができる。

【0199】

他の適切な処方物には、シクロデキストリンを含むか含まない、5%NaHCO₃溶液が含まれる。

【0200】

(注入による投与のための注入可能処方物の例)

本発明の化合物(0.2g)を0.4M酢酸ナトリウム緩衝液(2.0mL)とブレンドする。必要に応じて、得られた溶液のpHを0.5N塩酸水溶液または0.5N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH4に調整し、次いで十分な注入用水を加えて20mLの合計体積を得る。次いで混合物を滅菌用フィルター(0.22ミクロン)で濾過して注入による投与に適した滅菌溶液を得る。

【0201】

(吸入による投与のための組成物の例)

本発明の化合物(0.2mg)を微粉化し、次いでラクトース(25mg)とブレンドする。次いでこのブレンド混合物をゼラチン吸入カートリッジに充てんする。カートリッ
50

ジの内容物を、例えば乾燥粉末吸入器を用いて投与する。

【0202】

あるいは、微粉化された本発明の化合物(10g)を、レシチン(0.2g)を脱塩水(200mL)中に溶解して調製した溶液中に分散させる。得られた懸濁液をスプレー乾燥し、次いで微粉化して約1.5μm未満の平均径を有する粒子を含む微粉化組成物を得る。次いで微粉化組成物を、吸入器で投与したとき用量当たり約10μg～約500μgの本発明の化合物を提供するのに十分な量で、加圧した1,1,1,2-テトラフルオロエタンを含む定量吸入器カートリッジに充てんする。

【0203】

あるいは、本発明の化合物(25mg)をクエン酸塩緩衝化(pH5)等張食塩水(125mL)に溶解する。化合物が溶解するまで、混合物を攪拌し超音波処理する。溶液のpHをチェックし、必要なら、1NのNaOH水溶液を徐々に加えてpH5に調整する。溶液を、用量当たり約10μg～約500μgの本発明の化合物を提供する噴霧装置を用いて投与する。

【実施例】

【0204】

本発明の具体的な実施形態を例示するために以下の調製例および実施例を提供する。しかし、これらの具体的実施形態は、特に指示のない限り、本発明の範囲を限定しようとするものでは全くない。

【0205】

以下の略語は、別段の指示のない限り、以下の意味を有し、本明細書で使用するが定義されていない他の任意の略語は、その標準的な一般に受け入れられている意味を有する。

A C E	アンジオテンシン変換酵素	
A c O H	酢酸	
A P P	アミノペプチダーゼP	
A T ₁	アンジオテンシンⅠⅡ1型(レセプター)	
A T ₂	アンジオテンシンⅠⅡ2型(レセプター)	
B S A	ウシ血清アルブミン	
D C M	ジクロロメタンまたは塩化メチレン	
D I P E A	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	30
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D n p	2,4-ジニトロフェニル	
D O C A	酢酸デオキシコルチコステロン	
E D C I	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイ	
ミド塩酸塩		
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
H A T U	N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリア	40
ゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロスulfate		
H O A t	1-ヒドロキシアザベンゾトリアゾール	
M c a	(7-メトキシクマリン-4-イル)アシリル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
N E P	ネブリライシン(EC3.4.24.11)	
P B S	リン酸緩衝生理食塩水	
S H R	高血圧自然発症ラット	
T F A	トリフルオロ酢酸	50

T H F テトラヒドロフラン
 T r i s トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
 T w e e n - 2 0 ポリエチレングリコールソルビタンモノラウレート。
 【0206】

別段の言及のない限り、試薬、出発物質および溶媒などのすべての材料は、市場の供給者(Sigma-Aldrich、Fluka Riedel-de Haenなど)から購入したものであり、これらをさらなる精製は行わないで使用した。

【0207】

別段の記載のない限り、反応は窒素雰囲気下で実施した。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー(TLC)、分析用高速液体クロマトグラフィー(分析用HPLC)および質量分析でモニターし、その詳細を具体的な実施例で示す。分析用HPLCで用いた溶媒は以下の通りである。溶媒Aは、98%H₂O/2%MeCN/1.0mL/L TFAであり；溶媒Bは、90%MeCN/10%H₂O/1.0mL/L TFAであった。

【0208】

反応は、それぞれ調製例および実施例において具体的に説明したようにして実施した。一般に反応混合物は、抽出、温度および溶媒依存性結晶化、ならびに沈殿などの他の精製を用いて精製した。さらに、反応混合物は、一般にMicrosorb C18およびMicrosorb BDSカラム充てん剤および慣用的な溶離液を用いて、分取HPLCにより慣行的に精製した。反応の進行を、代表的に、液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)により測定した。異性体の特徴付けを、核オーバーハウザー効果分光法(NOE)により行った。反応生成物の特性評価は、質量分析および¹H-NMR分析により慣行的に実施した。NMR測定のために、サンプルを重水素化溶媒(CD₃OD、CDCl₃またはDMSO-d₆)に溶解し、¹H-NMRスペクトルは、Varian Gemini 2000装置(400MHz)を用いて標準的な観察条件下で得た。化合物の質量分光学的同定は一般に、エレクトロスプレーイオン化法(ESMS)により、Applied Biosystems(Foster City, CA)モデルAPI 150EX装置またはAgilent(Palo Alto, CA)モデル1200 LC/MSD装置を用いて実施した。

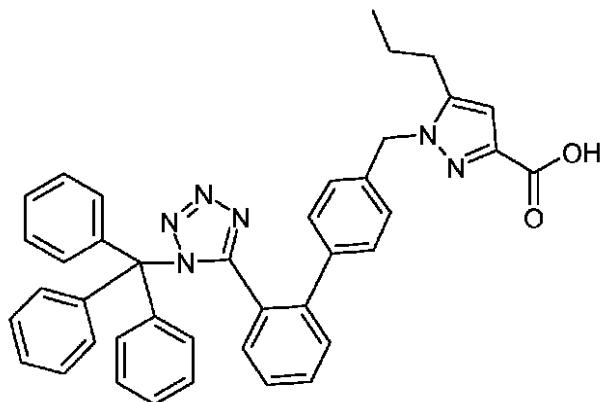
【0209】

(調製1)

5-プロピル-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0210】

【化45】



3-n-プロピルピラゾール-5-カルボン酸エチル(1.0g, 5.5mmol)、5-(4'-ブロモメチルビフェニル-2-イル)-1-トリチル-1H-テトラゾール(3.1g, 5.5mmol)、および炭酸カリウム(1.5g, 11.0mmol)をDMF(40.0mL, 516mmol)に溶解し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、この反応がほぼ完了したことを示し、位置異性体の1:1の混合物を示した。この混合物を部分的に濃縮し、次いで水とEtOAcとの間で分配した。次いで、このEtOAc層を

10

20

30

40

50

Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。これらの位置異性体をフラッショクロマトグラフィー(0%~50% EtOAc/ヘキサン、乾式充填)により分離した。位置異性体の同定をNOEにより確認した:5-プロピル-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.2g)および5-プロピル-2-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.1g)。

【0211】

5-プロピル-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(400mg, 607 μmol)をTHF(12.0mL, 148mmol)に溶解した。次いで、LiOH-水和物(127mg, 3.04mmol)の水(4.0mL, 222mmol)中の溶液を添加し、そしてこの混合物を室温で約19時間攪拌した。次いで、この混合物を60°Cまで一晩加熱した。LCMSは、この反応が完了したが、2つのさらなる副生成物もまた形成されたことを示した。この混合物を、EtOAcと塩化アンモニウム飽和溶液との間で分配した。そのEtOAc層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮して、表題化合物(340mg)を得た。LCMSは、副生成物がもはや存在しないことを示した。

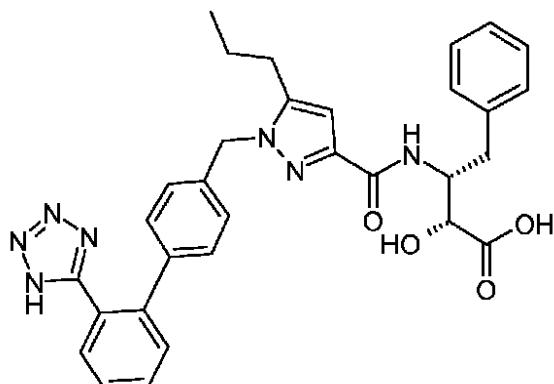
【0212】

(実施例1)

(2R,3R)-3-((2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

【0213】

【化46】



10

20

30

5-プロピル-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(475mg, 753mmol)、HATU(286.3mg, 753.1 μmol)、DIPEA(787.0 μL , 4518 μmol)、およびDMF(21.3mL, 274.7mmol)の溶液を攪拌して、その酸を予め活性化させた。(2R,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸・HCl(175mg, 755 μmol)を添加し、そして得られた混合物を45°Cで加熱し、そして一晩攪拌した。この混合物を濃縮して、保護された中間体である(2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((5-プロピル-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ)酪酸を残渣として得、これを次の工程において直接使用した。その残渣を1,4-ジオキサン(10mL, 100mmol)に溶解し、そして1,4-ジオキサン中4.0MのHCl(10mL, 40mmol)を添加した。得られた溶液を90分間攪拌した。この混合物を濃縮し、水/MeCN/TFAに再溶解し、そして逆相液体クロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物(176mg; 純度96%)を得た。MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₁N₇O₄, 566.24; found 566.6.

40

【0214】

(調製2)

(テトラゾール-5-イル)フェニルボロン酸

[2-(1-トリチルテトラゾール-5-イル)フェニル]ボロン酸(11.5g, 26.6mmol)を、1,4-ジオキサン(41.5mL, 532.1mmol)および1,4-ジオキサン中4MのHCl(13.3mL, 53.2mmol)と合わせた。この混合物を2時間攪拌した。EtOAc(100mL)を添加した。10MのNaOHを、pHが約9にな

50

るまで、絶えず攪拌しながら添加した。その有機層を抽出して廃棄した。その水層をpH約2までDCM(10mL)で酸性化した。その生成物を砕き、そして濾過し、乾燥させて、表題化合物(3.5g)を白色固体として得た。

【0215】

(調製3)

1-(4-プロモベンジル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル
3-n-プロピルピラゾール-5-カルボン酸エチル(8.0g, 43.0mmol)、4-プロモベンジルプロミド(11.0g, 43.0mmol)および炭酸カリウム(5.9g, 43.0mmol)をDMF(433mL, 5590mmol)に溶解した。得られた懸濁物を室温で約48時間にわたって攪拌した。その材料を濃縮し、次いで水性NaHCO₃およびジエチルエーテルで希釈した。その水層をジエチルエーテルでさらに抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1回目40:1 ヘキサン/EtOAc; 2回目5:1 ヘキサン/EtOAc)を使用して精製した。2つの異性体を分離し、そしてNMRおよびNOEにより分析した: 1-(4-プロモベンジル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(5.7g)および2-(4-プロモベンジル)-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル。

10

【0216】

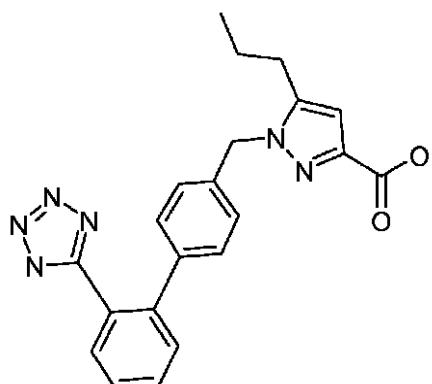
(調製4)

5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0217】

【化47】

20



30

(テトラゾール-5-イル)フェニルボロン酸(650mg, 3.4mmol)、1-(4-プロモベンジル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.0g, 2.9mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(200mg, 0.1mmol)、水中1.0MのNaOH(9.0mL, 9.0mmol)およびMeOH(14mL, 350mmol)の溶液を短時間スパージし、窒素下でキャップをし、そしてマイクロ波中90℃で2時間加熱した。この混合物を濃縮してMeOHを除去し、次いでEtOAcで抽出した。その有機層を1NのNaOHで抽出した。合わせた水層を1NのHClでpH3~4まで酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この反応を、マイクロ波反応容器の体積制限に起因して2回繰り返し、そしてその残渣を合わせて、表題化合物(2.2g)を得、これをさらに精製せずに使用した。

40

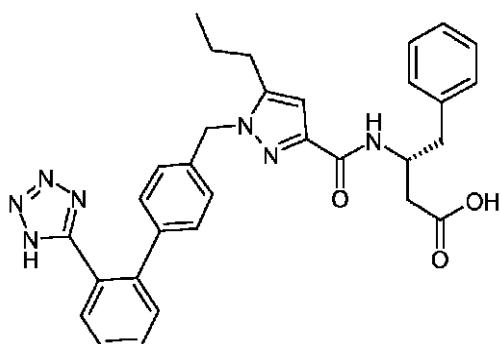
【0218】

(実施例2)

(R)-4-フェニル-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸

【0219】

【化48】



10

5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(200mg, 510 μmol)、HOAt(77.1mg, 566.4 μmol)、EDCI(108.6mg, 566.4 μmol)、および2,6-ルチジン(357.8 μL, 3.1mmol)のDCM(6.1mL, 94.7mmol)中の溶液を攪拌して、その酸を予め活性化させた。30分後、この混合物を0℃で冷却し、そして(R)-3-アミノ-4-フェニル酪酸塩酸塩(122.2mg, 566.4 μmol)を添加した。得られた溶液を室温までゆっくりと温め、そして一晩攪拌した。次いで、この混合物を濃縮し、水/MeCN/TFAに再溶解させ、そして逆相液体クロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物(59mg; 純度92%)を得た。MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₁N₇O₃, 550.25; found 550.4。

【0220】

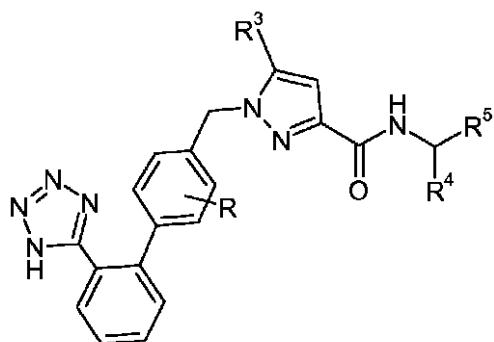
20

(実施例3)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物3-1～3-38を調製した：

【0221】

【化49】



10

#	R	R ³	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
						計算値	実測値
1	3-F	エトキシ	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₂₉ H ₂₈ FN ₇ O ₂ S	558.20	558.6
2	3-F	プロピル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₀ FN ₇ OS	556.22	556.4
3	3-F	プロピル	-CH ₂ SH	i-ブチル	C ₂₇ H ₃₂ FN ₇ OS	522.24	522.6
4	-	エトキシ	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₂₉ H ₂₉ N ₇ O ₂ S	540.21	540.6
5	-	エトキシ	-CH ₂ SH	i-ブチル	C ₂₆ H ₃₁ N ₇ O ₂ S	506.23	506.4
6	-	プロピル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₁ N ₇ OS	538.23	538.8
7	-	プロピル	-CH ₂ SH	i-ブチル	C ₂₇ H ₃₃ N ₇ OS	504.25	504.6
8	3-F	エトキシ	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₂₈ FN ₇ O ₅	586.21	586.4
9	-	エトキシ	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₂₉ N ₇ O ₅	568.22	568.4
10	2-F	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ FN ₇ O ₄	584.23	584.4
11	2-F	プロピル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₀ FN ₇ OS	556.22	556.4
12	-	プロピル	-CH(OH)-C(O)OCH ₃	ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₄	580.26	580.4
13	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-Br-ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ BrN ₇ O ₃	628.16	628.4
14	-	プロピル	-CH ₂ -N(OH)-C(O)H	ベンジル	C ₃₁ H ₃₂ N ₈ O ₃	565.26	565.4
15	-	プロピル	-CH ₂ -C(O)NH(OH)	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₃₁ ClN ₈ O ₃	599.22	599.6
16	-	プロピル	-CH ₂ -C(O)NH(OH)	ベンジル	C ₃₁ H ₃₂ N ₈ O ₃	565.26	565.6
17	-	プロピル	-CH(OH)-C(O)NH(OH)	ベンジル	C ₃₁ H ₃₂ N ₈ O ₄	581.25	581.4
18	2-F	プロピル	-CH ₂ COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₂₉ ClFN ₇ O ₃	602.20	602.6
19	2-F	プロピル	-CH ₂ COOH	2-CF ₃ -ベンジル	C ₃₂ H ₂₉ F ₄ N ₇ O ₃	636.23	636.4
20	3-F	プロピル	-CH ₂ COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₂₉ ClFN ₇ O ₃	602.20	602.6
21	3-F	プロピル	-CH ₂ COOH	2-CF ₃ -ベンジル	C ₃₂ H ₂₉ F ₄ N ₇ O ₃	636.23	636.2
22	-	プロピル	-CH(OH)-COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₇ O ₄	600.21	600.4
23	3-F	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ FN ₇ O ₄	584.23	584.4

20

30

40

【0222】

【化50】

#	R	R ³	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
						計算値	実測値
24	2-F	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ FN ₇ O ₄	584.23	584.4
25	-	プロピル	-CH ₂ -N(OH)-C(O)H	ベンジル	C ₂₈ H ₃₄ N ₈ O ₃	531.28	531.6
26	3,5-ジF	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₂₉ F ₂ N ₇ O ₄	602.23	602.6
27	-	プロピル	-CH ₂ -C(O)OCH ₃	ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₃	564.26	564.6
28	-	プロピル	-CH ₂ -C(O)OCH ₃	2-Cl-ベンジル	C ₃₂ H ₃₂ ClN ₇ O ₃	598.23	598.4
29	-	プロピル	-CH ₂ -C(O)OCH ₃	2-CH ₃ -ベンジル	C ₃₃ H ₃₅ N ₇ O ₃	578.28	578.6
30	3-F	プロピル	-CH ₂ -COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ FN ₇ O ₃	568.24	568.6
31	3-F	エトキシ	-CH ₂ -COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₂₈ FN ₇ O ₄	570.22	570.6
32	-	エトキシ	-CH ₂ -COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₂₉ N ₇ O ₄	552.23	552.4
33	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-F-ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ FN ₇ O ₃	568.24	568.2
34	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₇ O ₃	584.21	584.2
35	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-CH ₃ -ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ N ₇ O ₃	564.26	564.6
36	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-CF ₃ -ベンジル	C ₃₂ H ₃₀ F ₃ N ₇ O ₃	618.24	618.6
37	3-F	エチル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₂₈ FN ₇ O ₄	570.22	570.2
38	3-F	エトキシ	-CH ₂ SH	i-ブチル	C ₂₆ H ₃₀ FN ₇ O ₂ S	524.22	524.4

1. 5-エトキシ-1-[3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド

2. 1-[3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド

3. 1-[3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-メルカプトメチル-3-メチルブチル)アミド

4. 5-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド

5. 5-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-メルカプトメチル-3-メチルブチル)アミド

6. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド

7. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-メルカプトメチル-3-メチルブチル)アミド

8. (2R,3R)-3-({5-エトキシ-1-[3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

9. (2R,3R)-3-({5-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

10. (2R,3R)-3-((2-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

11. 1-((2-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-N-((R)-1-メルカプト-3-フェニルプロパン-2-イル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサ

10

20

30

40

50

ミド

12. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸メチルエステル

13. (R)-4-(2-ブロモフェニル)-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸

14. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[(R)-1-ベンジル-2-(ホルミルヒドロキシアミノ)エチル]アミド

15. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[(R)-2-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシカルバモイルメチルエチル]アミド 10

16. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ヒドロキシカルバモイルメチル-2-フェニルエチル)アミド

17. 1-((2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-N-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシアミノ)-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

18. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-({1-[2-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸

19. (R)-3-({1-[2-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)酪酸 20

20. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-((3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)ブタン酸

21. (R)-3-(1-((3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸

22. (2R,3R)-3-(1-((2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-4-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸

23. (2R,3R)-3-(1-((3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸 30

24. (2R,3R)-3-(1-((2-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

25. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸{(R)-1-[(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]-3-メチルブチル}アミド

26. (2R,3R)-3-(1-((3,5-ジフルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸 40

27. (R)-4-フェニル-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸メチルエステル

28. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸メチルエステル

29. (R)-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-o-トリル-酪酸メチルエステル

30. (R)-3-({1-[3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-フェニル酪酸

31. (R)-3-({5-エトキシ-1-[3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-フェニル酪酸 50

32. (R)-3-({5-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-フェニル酪酸

33. (R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸

34. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸

35. (R)-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-o-トリル酪酸

36. (R)-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)酪酸

37. (2R,3R)-3-({5-エチル-1-[3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

38. 5-エトキシ-1-[3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-メルカプトメチル-3-メチルブチル)アミド

(調製5)

2-プロモ-N-[1-ジメチルアミノメタ-(E)-イリデン]ベンゼンスルホンアミド

1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(14.6mL, 104mmol)を、2-プロモベンゼン-1-スルホンアミド(20.4g, 86.4mmol)のDMF(56mL, 720mmol)中の溶液に添加し、そして得られた溶液を室温で90分間攪拌した。硫酸水素ナトリウム(1.7g, 14mmol)の水(170mL, 9.4mol)中の溶液を0℃で冷却し、次いでこの反応混合物に添加した。その沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、表題化合物(24.3g)を白色固体として得た。

【0223】

(調製6)

4'-メチルビフェニル-2-スルホン酸1-ジメチルアミノメタ-(E)-イリデンアミド

2-プロモ-N-[1-ジメチルアミノメタ-(E)-イリデン]-ベンゼンスルホンアミド(5.4g, 18.4mmol)、4-メチルフェニルボロン酸(5.0g, 36.8mmol)および炭酸カリウム(5.1g, 36.8mmol)を、水(19.7mL, 1090mmol)、EtOH(49.2mL, 842mmol)およびトルエン(98.3mL, 923mmol)に溶解した。得られた混合物を窒素下で攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.4g, 1.2mmol)を添加した。この混合物を60℃で115分間、70℃で30分間加熱し、次いで室温まで冷却した。水(100mL)およびEtOAc(100mL)を添加した。この混合物を飽和水性NaClで洗浄し、EtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、赤色固体を得た。この生成物を1:1のEtOAc:ヘキサンで粉碎し、濾過し、そしてヘキサンですすいで、赤みがかった褐色の固体を得た。この生成物をEtOAcで粉碎し、濾過し、そしてEtOAcですすいで、表題化合物(4.6g)を淡褐色固体として得た。

【0224】

(調製7)

4'-プロモメチルビフェニル-2-スルホン酸1-ジメチルアミノメタ-(E)-イリデンアミド

4'-メチルビフェニル-2-スルホン酸1-ジメチルアミノメタ-(E)-イリデンアミド(540.0mg, 1786 μmol)、NBS(318mg, 1.8mmol)、および過酸化ベンゾイル(4.3mg, 17.8 μmol)をクロロベンゼン(7.0mL, 69mmol)に溶解し、そして得られた溶液を100℃で90分間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして水を添加した。この混合物をDCMで抽出し、飽和NaHCO₃および飽和水性NaClで洗浄し、DCMで再度抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッショクロマトグラフィー(40g, 0%~100%ヘキサン中EtOAc)により精製し、次いでEtOAc(4.5mL)およびDCM(1.5mL)に溶解した。さらなるDCM(3.0mL)を添加し、そしてこの混合物を60℃で加熱した。この混合物をフリーザー中で一晩冷却し、次いで濃縮した。この物質をDCM(2mL)に溶解し、EtOAc(6mL)を添加し、そして得られた溶液をフリーザーに入れた。沈殿物が形成されたので濾過して、表題化合物(279mg)を白色固体として得た。

【0225】

(調製8)

10

20

30

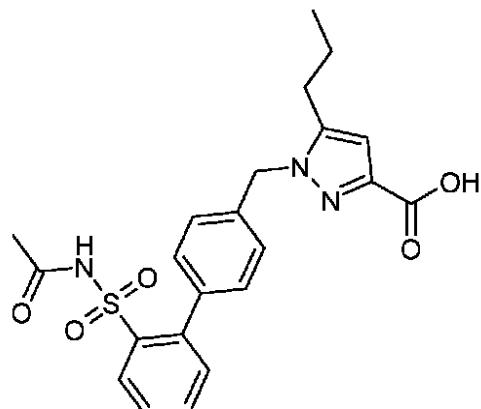
40

50

1-(2' -アセチルスルファモイル-ビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0226】

【化51】



10

3-n-プロピルピラゾール-5-カルボン酸エチル(1.3g, 7.2mmol)、4'-プロモメチルビフェニル-2-スルホン酸1-ジメチルアミノメタ-(E)-イリデンアミド(6.2g, 7.2mmol)および炭酸カリウム(2.0g, 14.3mmol)をDMF(50mL, 700mmol)に溶解し、そして得られた混合物を、その反応がほぼ完了するまで(位置異性体の1:1の混合物)室温で攪拌した。この混合物を部分的に濃縮し、次いで水とEtOAcとの間で分配した。次いで、このEtOAc層を飽和水性NaClで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0% ~ 50% EtOAc/ヘキサン、乾式充填)により精製して、1-(2' -{[1-ジメチルアミノメタ-(E)-イリデン]スルファモイル}ビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.2g)を得た。

20

【0227】

1-(2' -{[1-ジメチルアミノメタ-(E)-イリデン]スルファモイル}ビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.2g, 2.5mmol)のイソプロピルアルコール(15.0mL, 196mmol)中の溶液に、水中12MのHCl(3.9mL, 46.6mmol)を添加し、そして得られた溶液を5時間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、そして一晩攪拌した。この溶液を、1NのNaOHを使用して5のpHまで調整した。得られた懸濁物を濾過した。その濾液を濃縮してイソプロピルアルコールを除去し、そしてその水層をEtOAcおよびDCMで抽出した。合わせた抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。

30

【0228】

その残渣(890mg)を塩化メチレン(13.1mL, 204mmol)に溶解した。DIPEA(5.2mL, 29.8mmol)および無水酢酸(2.4mL, 24.9mmol)を添加し、そして得られた溶液を一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてその残渣をt-ブチルアルコール(30mL, 300mmol)で希釈した。水中0.20MのLiOH(60mL, 10mmol)を添加し、そしてその混合物を一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、次いでEtOAcで抽出した。このEtOAcを1NのLiOHで逆抽出した。合わせた水層を1NのHClでpH4 ~ 5まで酸性化した。その酸性の水層をEtOAcおよびDCMで抽出して、表題化合物(1.0g)を得た。

40

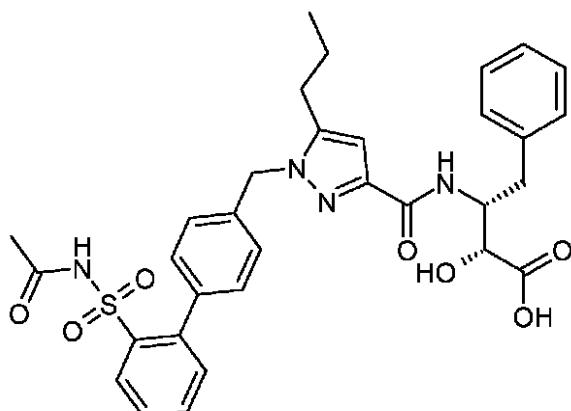
【0229】

(実施例4)

(2R,3R)-3-(1-((2'-(N-アセチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

【0230】

【化52】



10

1-(2'-(2-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(250mg, 570 μmol)、HATU(215mg, 566 μmol)およびDIPEA(592 μL, 3.4mmol)のDMF(18mL, 230mmol)中の溶液を攪拌して、その酸を予め活性化させた。15分後、(2R,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸(110mg, 566 μmol)を添加した。得られた溶液を45度で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、水/MeCN/TFAに再溶解させ、そして逆相液体クロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物(197mg, 純度97%)を得た。MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₃₄N₄O₇S, 619.22; found 619.6.

20

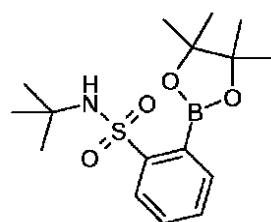
【0231】

(調製9)

N-t-ブチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0232】

【化53】



30

2-ブロモベンゼンスルホニルクロリド(100.9g, 394.9mmol)を塩化メチレン(500mL, 8.0mol)に溶解し、そして0度で冷却した。t-ブチルアミン(41.3mL, 395mmol)を、約1分間かけて3回にわけて添加した。DIPEA(75.7mL, 434mmol)を即座に、約1分間かけて3回にわけて添加した。この混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。その生成物を1MのH₃PO₄(2回)、飽和NaHCO₃、および飽和水性NaClで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2-ブロモ-N-t-ブチル-ベンゼンスルホンアミド(112g)を淡褐色固体として得た。

【0233】

40

2-ブロモ-N-t-ブチル-ベンゼンスルホンアミド(10.0g, 34.2mmol)を酢酸パラジウム(0.768g, 3.42mmol)と混合した。酢酸カリウム(13.4g, 137mmol)を添加し、続いてビス(ピナコラト)ジボロン(10.4g, 41.1mmol)、次いでDMF(265mL, 3420mmol)を添加した。得られた混合物を窒素下で攪拌し、2時間加熱還流し、次いで70度で48時間加熱した。この混合物を氷上に注ぎ、EtOAc(200mL)で分配し、その有機物を飽和水性NaClで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その生成物をヘキサン:EtOAc 0%~75%中のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(6.3g)を得た。

【0234】

(調製10)

5-プロピル-1-(2'-(2-スルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カル

50

ポン酸エチルエステル

1-(4-プロモベンジル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.2g, 3.3mmol)およびN-t-ブチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホニアミド(1.4g, 4.0mmol)をトルエン(70.9mL, 666.0mmol)およびEtOH(18.5mL, 316.7mmol)と合わせた。炭酸カリウム(920mg, 6.7mmol)を水(9.6mL, 532.8mmol)に溶解し、そしてこの混合物に添加し、そして攪拌した。テトラキス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(0)(385mg, 333μmol)を手早く加え、そしてこの混合物を100℃で30分間、マイクロ波中で加熱した。EtOAcおよび水を添加し、そして有機物を抽出し、そしてエバポレートした。その粗製生成物をニートTFA(20mL, 300mmol)に溶解し、そして50℃で1.5時間攪拌した。その生成物を減圧下で乾燥させた。DCM(20mL)および飽和NaHCO₃(20mL)を添加し、攪拌および抽出し、乾燥させ、そしてエバポレートして、表題化合物を得た。

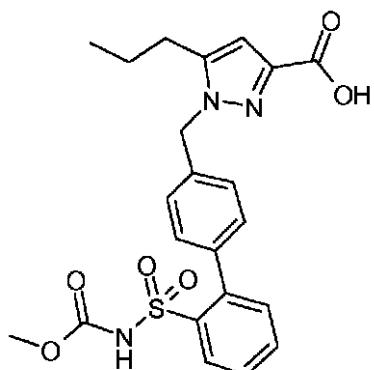
【0235】

(調製11)

1-((2'-(N-(メトキシカルボニル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0236】

【化54】



10

20

5-プロピル-1-(2'-(スルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(80mg, 0.2mmol)を塩化メチレン(2.0mL, 30.6mmol)に溶解した。クロロギ酸メチル(17.4μL, 224μmol)を、DIPEA(81.5μL, 468μmol)と一緒に添加した。この混合物を室温で2時間攪拌した。水中1MのLiOH(1.5mL, 1.50mmol)およびTHF:EtOH(2:1mL)を添加し、そして得られた混合物を2時間攪拌した。この反応を1NのHClでクエンチし、そしてDCM(4mL)を添加した。その有機物を抽出し、そして減圧下で乾燥させて、表題化合物を得た。

30

【0237】

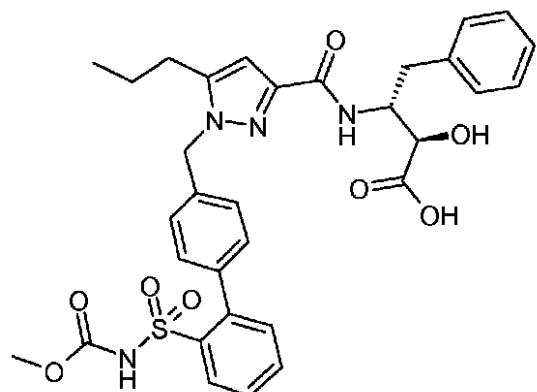
(実施例5)

(2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-((2'-(N-(メトキシカルボニル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸

40

【0238】

【化55】



10

1-((2'-(N-(メトキシカルボニル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(40.2mg, 87.8 μmol)、DIPEA(91.8 μL, 527 μmol)およびHATU(33.4mg, 87.8 μmol)の、DMF(0.4mL, 4mmol)中の溶液を攪拌して、その酸を予め活性化させた。1分後、(2R,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸(17.1mg, 87.8 μmol)を添加し、そしてこの混合物を10分間攪拌した。この反応を1NのHClの添加によりリクエンチし、そしてDCMで抽出した。その有機層をAcOH(1mL)に添加し、そして減圧中でエバポレートした。次いで、その物質を分取HPLCにより精製して表題化合物(10mg, 純度95%)を得た。

MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₃₄N₄O₈S, 635.21; found 635.20.

20

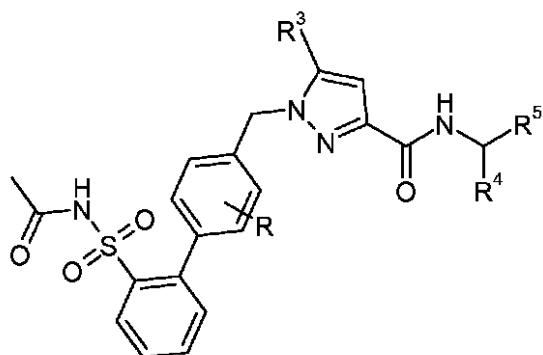
【0239】

(実施例6)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物6-1～6-28を調製した：

【0240】

【化56】



10

#	R	R ³	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
						計算値	実測値
1	3-F	エトキシ	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S ₂	611.17	611.4
2	-	エトキシ	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O ₅ S ₂	593.18	593.6
3	-	エトキシ	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₈ S	621.19	621.6
4	3-F	エトキシ	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₁ FN ₄ O ₈ S	639.18	639.4
5	-	プロピル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₄ S ₂	591.20	591.6
6	2-F	プロピル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄ S ₂	609.19	609.4
7	2-F	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ FN ₄ O ₇ S	637.21	637.6
8	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-Br-ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ BrN ₄ O ₆ S	681.13	681.4
9	-	プロピル	-CH(OH)-COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₄ O ₇ S	653.18	653.6
10	3-F	エチル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₁ FN ₄ O ₇ S	623.19	623.2
11	3-F	ブチル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₃ H ₃₅ FN ₄ O ₇ S	651.22	651.2
12	-	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₄ H ₃₈ N ₄ O ₇ S	647.25	647.2
13	-	プロピル	-CH ₂ N(OH)-C(O)H	ベンジル	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₆ S	618.23	618.4
14	3-F	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ FN ₄ O ₇ S	637.21	637.4

20

30

【0241】

【化57】

#	R	R ³	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
						計算値	実測値
15	-	プロピル	-CH ₂ N(OH)-C(O)H	i-ブチル	C ₂₉ H ₃₇ N ₅ O ₆ S	584.25	584.4
16	3-F	プロピル	-CH ₂ C(O)-NH(OH)	ベンジル	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₆ S	636.22	636.2
17	2-F	プロピル	-CH ₂ C(O)-NH(OH)	ベンジル	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₆ S	636.22	636.2
18	-	プロピル	-CH ₂ C(O)-NH(OH)	ベンジル	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₆ S	618.23	618.6
19	3,5-ジF	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₂ H ₃₂ F ₂ N ₄ O ₇ S	655.20	655.2
20	3,5-ジF	プロピル	-CH ₂ C(O)-NH(OH)	ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₆ S	654.21	654.6
21	2-F	プロピル	-CH ₂ -C(O)-NH(OH)	i-ブチル	C ₂₉ H ₃₆ FN ₅ O ₆ S	602.24	602.6
22	-	プロピル	-CH ₂ N(OH)-C(O)H	ベンジル	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₆ S	618.23	618.6
23	-	プロピル	-CH ₂ N(OH)-C(O)H	i-ブチル	C ₂₉ H ₃₇ N ₅ O ₆ S	584.25	584.6
24	3-F	エトキシ	-CH ₂ COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₁ FN ₄ O ₇ S	623.19	623.6
25	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-CF ₃ -ベンジル	C ₃₃ H ₃₃ F ₃ N ₄ O ₆ S	671.21	671.4
26	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-CH ₃ -ベンジル	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₆ S	617.24	617.6
27	-	プロピル	-CH ₂ COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₄ O ₆ S	637.18	637.4
28	-	プロピル	-CH ₂ COOH	ベンジル	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₆ S	603.22	603.6

1. 1-(2'-アセチルスルファモイル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド
2. 1-(2'-アセチルスルファモイル-ビフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド 30
3. (2R,3R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニル-酪酸
4. (2R,3R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸
5. 1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド
6. 1-(2'-アセチルスルファモイル-2-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド
7. (2R,3R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイル-2-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 40
8. (R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-4-(2-プロモフェニル)酪酸
9. (2R,3R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-4-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-酪酸
10. (2R,3R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイル-3-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-5-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸
11. (2R,3R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸
12. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-{[1-(2'-イソブチリルスルファモイルビフェニル-4-イ 50

ルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-4-フェニル酪酸

13. 1-(2'-アセチルスルファモイル-ビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[(R)-1-ベンジル-2-(ホルミル-ヒドロキシ-アミノ)-エチル]アミド

14. (2R,3R)-3-(1-((2'-(N-アセチルスルファモイル)-3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

15. 1-(2'-アセチルスルファモイル-ビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸{(R)-1-[(ホルミル-ヒドロキシ-アミノ)-メチル]-3-メチルブチル}アミド

16. 1-(2'-アセチルスルファモイル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ヒドロキシカルバモイルメチル-2-フェニルエチル)アミド 10

17. 1-(2'-アセチルスルファモイル-2-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ヒドロキシカルバモイルメチル-2-フェニルエチル)アミド

18. 1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシカルバモイルエチル)アミド

19. (2R,3R)-3-(1-((2'-(N-アセチルスルファモイル)-3,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸 20

20. 1-(2'-アセチルスルファモイル-3,5-ジフルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ヒドロキシカルバモイルメチル-2-フェニルエチル)アミド

21. 1-(2'-アセチルスルファモイル-2-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-ヒドロキシカルバモイルメチル-3-メチルブチル)アミド

23. 1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[(S)-1-ベンジル-2-(ホルミルヒドロキシアミノ)エチル]アミド

23. 1-(2'-アセチルスルファモイル-ビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸{(S)-1-[(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]-3-メチルブチル}アミド 30

24. (R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-4-フェニル酪酸

25. (R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)酪酸

26. (R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-4-o-トリル酪酸

27. (R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-4-(2-クロロフェニル)酪酸

28. (R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-4-フェニル酪酸。 40

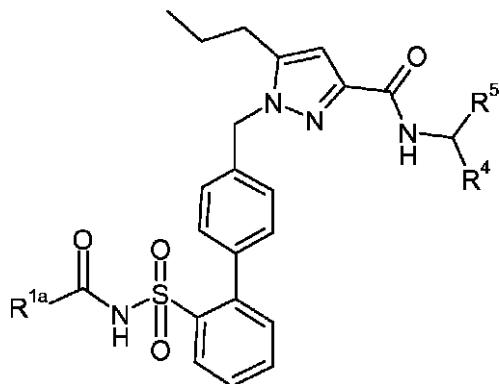
【0242】

(実施例7)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物7-1~7-22を調製した：

【0243】

【化58】



#	R ^{1a}	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算値	実測値
1	-NH(CH ₂ CH ₃)	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₇ S	648.24	648.2
2	シクロプロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₄ H ₃₆ N ₄ O ₇ S	645.23	645.2
3	2F-フェニル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₇ H ₃₅ FN ₄ O ₇ S	699.22	699.2
4	4-ピリジル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₆ H ₃₅ N ₅ O ₇ S	682.23	682.2
5	-3-イソオキサゾリル-5-メチル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₅ H ₃₅ N ₅ O ₈ S	686.22	686.2
6	-5-イソオキサゾリル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₄ H ₃₃ N ₅ O ₈ S	672.21	672.2
7	-OCH ₂ CH ₃	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₈ S	649.23	649.2
8	-CH ₂ OCH ₃	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₈ S	649.23	649.2
9	2-ピリジル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₆ H ₃₅ N ₅ O ₇ S	682.23	682.2

10

20

30

【0244】

【化59】

#	R ^{1a}	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算値	実測値
10	エチル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₇ S	633.23	635.2
11	-NH(CH ₃)	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₇ S	634.23	634.2
12	フェニル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₇ H ₃₆ N ₄ O ₇ S	681.23	681.2
13	-CH(CH ₃)OH	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₈ S	649.23	649.2
14	-C(CH ₃) ₂ OH	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₄ H ₃₈ N ₄ O ₈ S	663.24	663.2
15	-CH ₂ OH	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₈ S	635.21	635.2
16	-CH(CH ₃)OH	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₈ S	649.23	649.2
17	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₄ H ₃₈ N ₄ O ₈ S	663.24	663.2
18	-CH ₂ -OCH ₃	-CH ₂ COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₃ H ₃₅ ClN ₄ O ₇ S	667.19	667.2
19	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₄ H ₃₉ N ₅ O ₇ S	662.26	662.4
20	-N(CH ₃) ₂	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₇ S	648.24	648.6
21	1-ピロリジル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₅ H ₃₉ N ₅ O ₇ S	674.26	674.6
22	4-モルホリニル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₅ H ₃₉ N ₅ O ₈ S	690.25	690.4

1. (2R,3R)-3-((1-((2'-(N-(エチルカルバモイル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

30

2. (2R,3R)-3-((1-[2'-(シクロプロパンカルボニルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

3. (2R,3R)-3-((1-[2'-(2-フルオロベンゾイルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

4. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{2'-(ピリジン-4-カルボニル)スルファモイル]ビフェニル-4-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸

5. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-[(1-{2'-(5-メチルイソオキサゾール-3-カルボニル)スルファモイル]ビフェニル-4-イルメチル}-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-4-フェニル酪酸

40

6. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-[(1-{2'-(イソオキサゾール-5-カルボニル)スルファモイル]ビフェニル-4-イルメチル}-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-4-フェニル酪酸

7. (2R,3R)-3-((1-((2'-(N-(エトキシカルボニル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

8. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-((1-[2'-(2-メトキシアセチルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-フェニル酪酸

9. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{2'-(ピリジン-2-カルボ

50

ニル)スルファモイル]ビフェニル-4-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]
酪酸

10. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-{[1-(2'-プロピオニルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}酪酸

11. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-(1-((2'-(N-(メチルカルバモイル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-4-フェニルブタノ酸

12. (2R,3R)-3-{[1-(2'-ベンゾイルスルファモイルビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

13. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-(1-[2'-(S)-2-ヒドロキシプロピオニルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ)-4-フェニル酪酸 10

14. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-(1-[2'-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ)-4-フェニル酪酸

15. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-(1-[2'-(2-ヒドロキシアセチルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ)-4-フェニル酪酸

16. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-(1-[2'-(R)-2-ヒドロキシプロピオニルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ)-4-フェニル酪酸 20

17. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-(1-[2'-(3-メトキシ-プロピオニルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ)-4-フェニル酪酸

18. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-(1-[2'-(2-メトキシアセチルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ)酪酸

19. (2R,3R)-3-(1-[2'-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルスルファモイル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

20. (2R,3R)-3-(1-((2'-(N-(ジメチルカルバモイル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノ酸 30

21. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-[2'-(ピロリジン-1-カルボニル)スルファモイル]ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ]酪酸

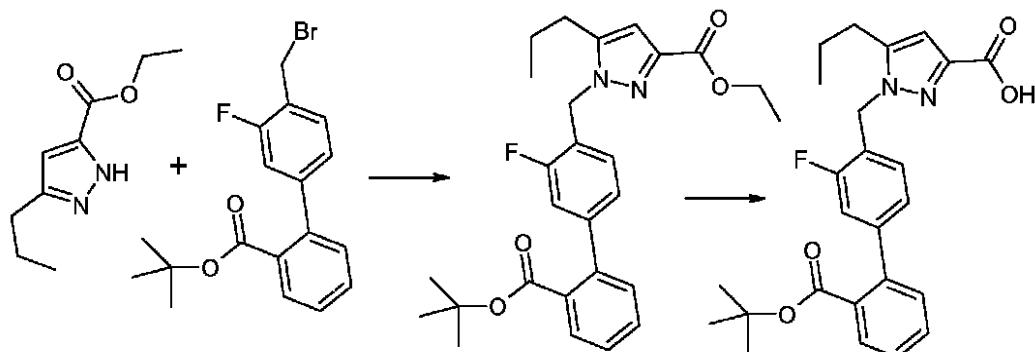
22. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-[(1-{2'-(モルホリン-4-カルボニル)スルファモイル}ビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ]-4-フェニル酪酸

(調製12)

1-(2'-t-ブトキシカルボニル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0245】

【化60】



10

3-n-プロピルピラゾール-5-カルボン酸エチル(1.05g, 5.8mmol)、4'-プロモメチル-3'-フルオロビフェニル-2-カルボン酸t-ブチルエステル(2.0g, 5.8mmol)、および炭酸カリウム(1.6g, 11.5mmol)を、DMF(10mL)に溶解した。この混合物を65℃で16時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈した。その有機層を飽和NaHCO₃および飽和水性NaClで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)により精製して、1-(2'-t-ブトキシカルボニル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(2.7g)を得た。

【0246】

20

1-(2'-t-ブトキシカルボニル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(758mg, 1.6mmol)をMeOH(10mL, 0.2mol)で希釈し、そしてLiOH(233mg, 4.9mmol)を添加した。この混合物を一晩攪拌し、次いで濃縮乾固させた。その残渣をDCMおよび水に溶解し、そしてその水層をAcOHで中和した。その水層をDCMで抽出し、そして合わせた有機層を飽和水性NaClで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。その粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)により精製して、表題化合物(710mg)を得た。

【0247】

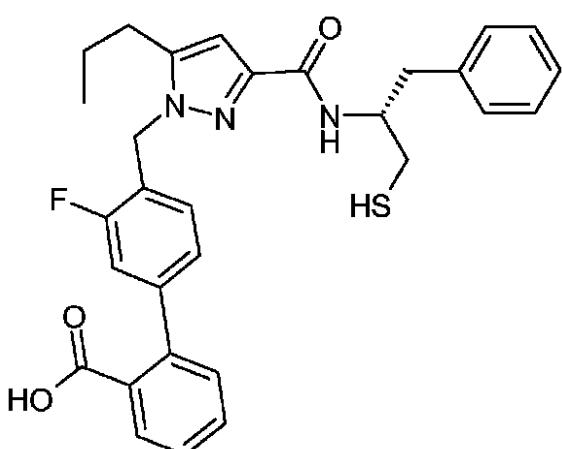
(実施例8)

4'-(3-((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチルカルバモイル)-5-プロピルピラゾール-1-イルメチル)-3'-フルオロビフェニル-2-カルボン酸

30

【0248】

【化61】



40

1-(2'-t-ブトキシカルボニル-3-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(150mg, 342 μmol)をDMF(5mL)に溶解した。HATU(130mg, 342 μmol)を添加し、そしてこの混合物を15分間攪拌した。(R)-2-((R)-2-アミノ-3-フェニルプロピルジスルファニル)-1-ベンジルエチルアミン・2[HCl](69.3mg, 171 μmol)を添加し、続いてDIPEA(149 μL, 855 μmol)を添加した。この混合物を室温で5分間攪拌し、次いで45

50

まで温めた。5時間後、この混合物を室温まで冷却し、そしてEtOAc(25mL)と10%のLiCl(10mL)との間で分配した。次いで、その有機物を飽和NaHCO₃(10mL)、飽和水性NaClで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮して、褐色油状物を得た。この混合物を1:1のEtOAc:ヘキサンでクロマトグラフィーで分離して、二量体中間体を得、これを30%TFA:DCM(10mL)に溶解し、そして室温で3時間搅拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして高真空下で乾燥させた。その物質をTHF(5mL)に再溶解させ、そしてトリス(2-カルボキシエチル)ホスファイン塩酸塩(120mg, 430 μmol)の水(0.5mL)中の溶液を添加した。得られた混合物を室温で3時間搅拌し、次いで濃縮し、そして1:1のAcOH/水に溶解した。その粗製溶液を濾過し、そしてクロマトグラフィー(1:1 水/MeCN (0.1%TFAを含む))で分離して、表題化合物(100mg)を得た。MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₃₀FN₃O₃S, 532.20; found 532.4.

10

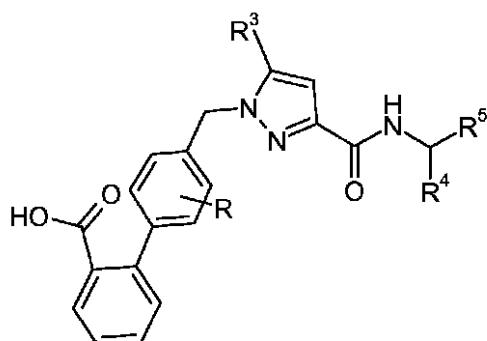
【0249】

(実施例9)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物9-1~9-7を調製した:

【0250】

【化62】



20

#	R	R ³	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
						計算値	実測値
1	3-F	プロピル	-CH ₂ SH	i-ブチル	C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃ S	498.22	498.6
2	3-F	エトキシ	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₂₉ H ₂₈ FN ₃ O ₄ S	534.18	534.4
3	3-F	ブチル	-CH ₂ SH	i-ブチル	C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₃ S	512.23	512.6
4	3-F	ブチル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₂ FN ₃ O ₃ S	546.22	546.6
5	-	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₆	542.22	542.8
6	-	プロピル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₃ S	514.21	514.6
7	2,3-ジF	プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₆	578.20	578.6

30

1. 3' - フルオロ-4' - [3-((R)-1-メルカプトメチル-3-メチルブチルカルバモイル)-5-プロピルピラゾール-1-イルメチル]ビフェニル-2-カルボン酸

2. 4' - [3-((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチルカルバモイル)-5-エトキシピラゾール-1-イルメチル]-3' - フルオロビフェニル-2-カルボン酸

3. 4' - [5-ブチル-3-((R)-1-メルカプトメチル-3-メチルブチルカルバモイル)-ピラゾール-1-イルメチル]-3' - フルオロビフェニル-2-カルボン酸

4. 4' - [3-((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチルカルバモイル)-5-ブチルピラゾール-1-イルメチル]-3' - フルオロビフェニル-2-カルボン酸

5. 4' - [3-((1R,2R)-1-ベンジル-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-5-プロピルピラゾール-1-イルメチル]ビフェニル-2-カルボン酸

6. 4' - [3-((R)-1-メルカプトメチル-2-フェニルエチルカルバモイル)-5-プロピルピラゾール-1-イルメチル]ビフェニル-2-カルボン酸

7. 4' - [3-((1R,2R)-1-ベンジル-2-カルボキシ-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-5-

40

50

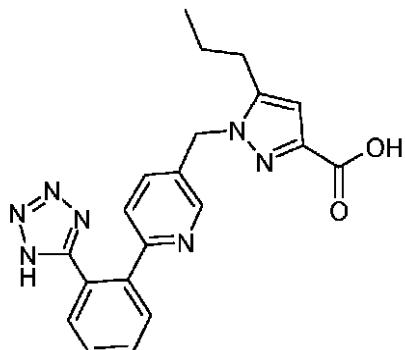
プロピルピラゾール-1-イルメチル]-2',3'-ジフルオロピフェニル-2-カルボン酸

(調製13)

5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0251】

【化63】



10

(テトラゾール-5-イル)フェニルボロン酸(180mg, 0.97mmol)、1-(6-ブロモピリジン-3-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(285mg, 809 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50mg, 40 μmol)、水中1.0MのNaOH(3.2mL, 3.2mmol)およびMeOH(4.0mL, 100mmol)の溶液を短時間スパージし、窒素下でキャップをし、そしてマイクロ波中90 °Cで2時間加熱した。この混合物を濾過してPdを除去した(MeOHですすいだ)。その濾液を濃縮してMeOHを除去し、次いでEtOAcで抽出した。その有機層を1NのNaOHで抽出した。合わせた水層を1NのHClでpH3~4まで酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、表題化合物(122mg)を得、これをさらに精製せずに使用した。

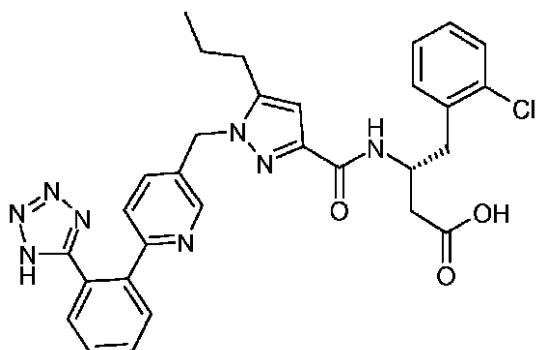
【0252】

(実施例10)

(R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸

【0253】

【化64】



30

5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(20mg, 0.05mmol)、HATU(19.5mg, 0.0514mmol)およびDIPEA(44.7μL, 257 μmol)のDMF(1.59mL, 20.5mmol)中の溶液を攪拌して、その酸を予め活性化させた。30分後、(R)-3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)ブタン酸・HCl(12.8mg, 0.0514mmol))を添加した。得られた溶液を一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、水/MeCN/TFAに再溶解させ、そして逆相液体クロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物(20.5mg; 純度100%)をTFA塩として得た。MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₂₉ClN₈O₃, 585.21; found 585.4。

【0254】

40

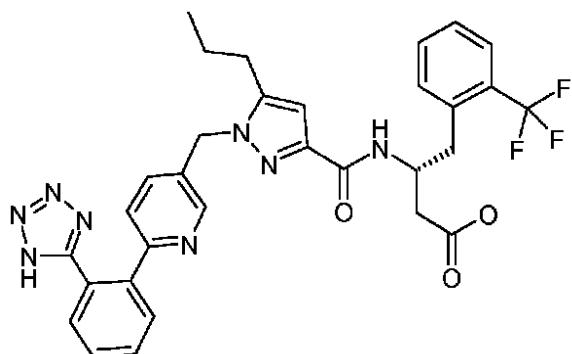
50

(実施例11)

(R)-3-[{5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)酪酸

【0255】

【化65】



10

5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(20mg, 0.05mmol)、HATU(19.5mg, 0.0514mmol)およびDIPEA(44.7 μ L, 0.257mmol)のDMF(1.59mL, 20.5mmol)中の溶液を攪拌して、その酸を予め活性化させた。30分後、(R)-3-アミノ-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ブタン酸・HCl(14.6mg, 51.4 μ mol)を添加した。得られた溶液を一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、水/MeCN/TFAに再溶解させ、そして逆相液体クロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物(21.1mg; 純度100%)をTFA塩として得た。MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₂₉F₃N₈O₃, 619.23; found 619.6。

20

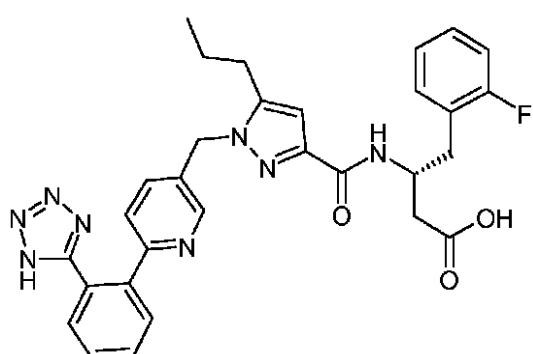
【0256】

(実施例12)

(R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-[{5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸

【0257】

【化66】



30

5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(40mg, 103 μ mol)、HATU(39.0mg, 0.103mmol)およびDIPEA(89.4 μ L, 514 μ mol)のDMF(3.2mL, 41.1mmol)中の溶液を攪拌して、その酸を予め活性化させた。30分後、(R)-3-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)ブタン酸・HCl(24.0mg, 103 μ mol)を添加した。得られた溶液を一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、水/MeCN/TFAに再溶解させ、そして逆相液体クロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物(15.7mg; 純度100%)をTFA塩として得た。MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₂₉FN₈O₃, 569.23; found 569.2。

40

【0258】

(調製14)

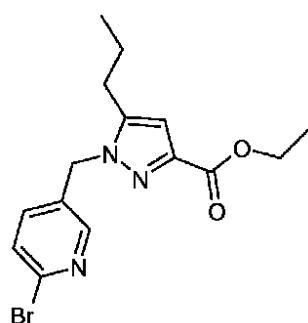
1-(6-プロモピリジン-3-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

50

エステル

【0259】

【化67】



10

2-ブロモ-5-メチルピリジン(3.1g, 17.4mmol)の四塩化炭素(40mL, 400mmol)中の溶液に、過酸化ベンゾイル(230mg, 950 μmol)およびNBS(3.4g, 19.2mmol)を添加した。得られた混合物を一晩加熱還流した。この混合物を0 °Cで冷却し、そしてそのNBSを濾過により除去した。その濾液を濃縮して2-ブロモ-5-ブロモメチルピリジン(4.6g)を得、これを次の工程において直接使用した。

【0260】

3-n-プロピルピラゾール-5-カルボン酸エチル(1.7g, 9.1mmol)、2-ブロモ-5-ブロモメチルピリジン(4.6g, 9.1mmol)および炭酸カリウム(1.8g, 12.7mmol)をDMF(70.0mL, 904mmol)に溶解した。得られた懸濁物を室温で一晩攪拌した。この物質を水性NaHCO₃およびジエチルエーテルで希釈した。その水層をジエチルエーテルでさらに抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー[1回目30:1 ヘキサン/EtOAc; 2回目10:1 ヘキサン/EtOAc]を使用して精製した。2つの異性体を分離し、そしてNMRおよびNOEにより分析した:1-(6-ブロモピリジン-3-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.2g)および2-(6-ブロモピリジン-3-イルメチル)-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル。

20

【0261】

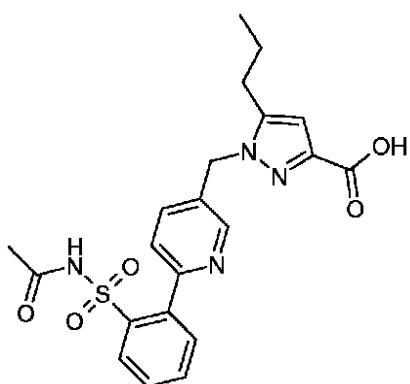
(調製15)

1-[6-(2-アセチルスルファモイルフェニル)ピリジン-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

30

【0262】

【化68】



40

N-t-ブチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド(722mg, 2.1mmol)および1-(6-ブロモピリジン-3-イルメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(500mg, 1.4mmol)のトルエン(4.0mL, 37mmol)中の懸濁物に、炭酸カリウム(392mg, 2.84mmol)の水中の溶液(530 μL, 30mmol)を添加した。得られた溶液を窒素で短時間スパージし、その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(328mg, 284 μmol)を添加した。この混合物をマイクロ波中100 °Cで30分間加熱し、次いで室温まで冷却した。水性1%クエン酸を添加し、この混合物をEtOAcで抽出し

50

た。合わせた有機物を部分的に濃縮し、Celite(登録商標)で濾過し(EtOAcですすいだ)、そして濃縮した。その粗製残渣をt-ブチルアルコール(21.6mL, 226mmol)で希釈し、そして水中0.20MのLiOH(42.6mL, 8.5mmol)を添加した。この混合物を一晩攪拌し、次いで濃縮し、そしてEtOAcで抽出した。このEtOAcを1NのLiOHで逆抽出した。合わせた水層を1NのHClでpH4~5まで酸性化した。その酸性の水層をEtOAcおよびDCMで抽出して、1-[6-(2-t-ブチルスルファモイルフェニル)ピリジン-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(630mg)を得た。

【0263】

1-[6-(2-t-ブチルスルファモイルフェニル)ピリジン-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(480mg, 1.0mmol)をTFA(2.8mL, 36.8mmol)に溶解し、そして40℃で3時間加熱した。この混合物をトルエンで希釈し、そして濃縮した(3回共沸)。その残渣をDCM(5.53mL, 86.2mmol)に溶解し、次いでトリエチルアミン(1.8mL, 12.6mmol)および無水酢酸(992μL, 10.5mmol)を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。さらなるトリエチルアミンおよび無水酢酸を添加して、この反応を進めた。次いで、この反応を水(150μL)でクエンチし、そしてトルエンとの共沸により乾燥させて、表題化合物(108mg)を得、これをさらに精製せずに使用した。

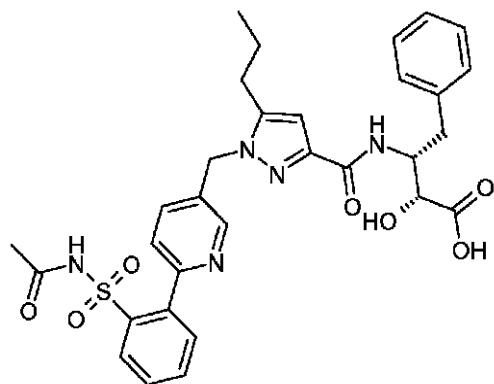
【0264】

(実施例13)

(2R,3R)-3-{1-[6-(2-アセチルスルファモイルフェニル)ピリジン-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

【0265】

【化69】



10

20

30

1-[6-(2-アセチルスルファモイルフェニル)ピリジン-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(100mg, 226μmol)のDMF(7.0mL, 90mmol)中の溶液をHATU(85.9mg, 226μmol)に添加した。得られた混合物を5分間攪拌し、その後、(2R,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸・HCl(52.4mg, 226μmol)およびDIPEA(315μL, 1.8mmol)を添加した。得られた溶液を40℃で一晩加熱した。この混合物を濃縮し、水/MeCN/TFAに再溶解し、そして逆相液体クロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物(48mg; 純度91%)をTFA塩として得た。MS m/z: [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₃N₅O₇S, 620.21; found 620.4。

40

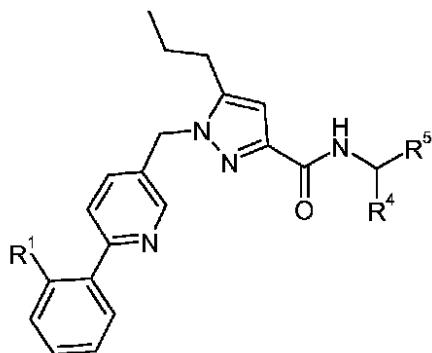
【0266】

(実施例14)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物14-1~14-15を調製した:

【0267】

【化70】



10

【0268】

【化71】

#	R ¹	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算値	実測値
1	1H-テトラゾール-5-イル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₀ N ₈ O ₄	567.24	567.6
2	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₂₉ H ₃₀ N ₈ OS	539.23	539.6
3	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₄ S ₂	592.20	592.6
4	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH	2-Br-ベンジル	C ₃₀ H ₂₉ BrN ₈ O ₃	629.15	631.4
5	1H-テトラゾール-5-イル	-CH(OH)-COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₈ O ₄	601.20	601.4
6	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₀ N ₈ O ₃	551.24	551.4
7	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH	i-ブチル	C ₂₇ H ₃₂ N ₈ O ₃	517.26	517.4
8	1H-テトラゾール-5-イル	-CH(OH)-COOH	i-ブチル	C ₂₇ H ₃₂ N ₈ O ₄	533.25	533.2
9	1H-テトラゾール-5-イル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₀ N ₈ O ₄	567.24	567.6
10	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH		C ₂₈ H ₂₈ N ₈ O ₃ S	557.20	557.2
11	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH		C ₂₈ H ₂₈ N ₈ O ₄	541.22	541.2
12	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH	3-F-ベンジル	C ₃₀ H ₂₉ FN ₈ O ₃	569.23	569.2
13	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH	4-F-ベンジル	C ₃₀ H ₂₉ FN ₈ O ₃	569.23	569.2
14	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ -COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₃₂ ClN ₅ O ₆ S	638.18	638.4
15	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ -COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₆ S	604.22	605.0

20

30

40

1. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-[{(5-プロピル-1-{[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)}

2. 5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド(TFA塩)

50

3. 1-[6-(2-アセチルスルファモイル-フェニル)ピリジン-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド(TFA塩)
4. (R)-4-(2-プロモフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)
5. (2R,3R)-4-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)
6. (R)-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)
7. (R)-5-メチル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]ヘキサン酸(TFA塩) 10
8. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-5-メチル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]ヘキサン酸d(TFA塩)
9. (2S,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)
10. (R)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-4-チオフェン-3-イル-酪酸(TFA塩)
11. (R)-4-フラン-2-イル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩) 20
12. (R)-4-(3-フルオロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)
13. (R)-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)
14. (R)-3-({1-[6-(2-アセチルスルファモイルフェニル)-ピリジン-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}-アミノ)-4-(2-クロロフェニル)酪酸(TFA塩)
15. (R)-3-({1-[6-(2-アセチルスルファモイルフェニル)-ピリジン-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}-アミノ)-4-フェニル酪酸(TFA塩)。

【0269】

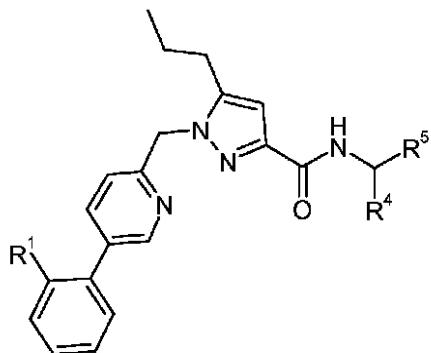
30

(実施例15)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物15-1～15-4を調製した：

【0270】

【化72】



【0271】

40

【化73】

#	R ¹	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算値	実測値
1	1H-テトラゾール-5-イル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₃₀ N ₈ O ₄	567.24	567.6
2	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₈ O ₃	585.21	585.4
3	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₇ S	620.21	620.6
4	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ -COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₃₂ ClN ₅ O ₆ S	638.18	638.4

10

1. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-[{(5-プロピル-1-{5-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-2-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)

2. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{5-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-2-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)

3. (2R,3R)-3-({1-[5-(2-アセチルスルファモイルフェニル)ピリジン-2-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸(TFA塩)

4. (R)-3-({1-[5-(2-アセチルスルファモイルフェニル)ピリジン-2-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-(2-クロロフェニル)酪酸(TFA塩)。 20

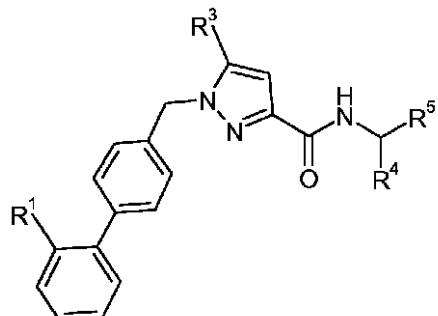
【0272】

(実施例16)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物16-1～16-7を調製した：

【0273】

【化74】



30

#	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
						計算値	実測値
1		プロピル	-CH ₂ SH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₃ S	554.22	554.4
2		プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₂ H ₃₁ N ₅ O ₆	582.23	582.4

40

【0274】

【化75】

#	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
						計算値	実測値
3		プロピル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₁ N ₇ O ₅	582.24	582.6
4		プロピル	-CH ₂ -COOH	ベンジル	C ₃₁ H ₃₁ N ₇ O ₄	566.24	567.0
5		プロピル	-CH ₂ -COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₇ O ₄	600.21	600.6
6		プロピル	-CH(OH)-COOH	2-Cl-ベンジル	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₇ O ₅	616.20	616.6
7		エトキシ	-CH(OH)-COOH	ベンジル	C ₃₀ H ₂₉ N ₇ O ₆	584.22	584.6

1. 1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸((R)-1-ベンジル-2-メルカプトエチル)アミド

2. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-({1-[2'-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-フェニル酪酸

3. (2R,3R)-2-ヒドロキシ-3-({1-[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロテトラゾール-1-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-フェニル酪酸

4. (R)-3-({1-[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロテトラゾール-1-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-フェニル酪酸

5. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-({1-[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロテトラゾール-1-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸

6. (2R,3R)-4-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-({1-[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロテトラゾール-1-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸

7. (2R,3R)-3-({5-エトキシ-1-[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロテトラゾール-1-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸。

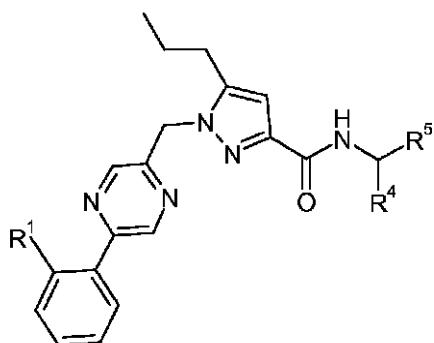
【0275】

(実施例17)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物17-1~17-6を調製した:

【0276】

【化76】



10

#	R^1	R^4	R^5	式	MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$	
					計算値	実測値
1	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH	ベンジル	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_3$	552.24	552.3
2	1H-テトラゾール-5-イル	-CH ₂ -COOH	2-Cl-ベンジル	$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_3$	586.20	586.2
3	1H-テトラゾール-5-イル	-CH(OH)-COOH	ベンジル	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_4$	568.23	568.8
4	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ -COOH	ベンジル	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$	605.21	605.8
5	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH(OH)-COOH	ベンジル	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$	621.21	621.8
6	-SO ₂ NH-C(O)CH ₃	-CH ₂ -COOH	2-Cl-ベンジル	$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}$	639.17	639.4

20

1. (R)-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{5-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピラジン-2-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)

2. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{5-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピラジン-2-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)

3. (2R,3R)-3-(1-((5-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)メチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸(TFA塩)。

30

4. (R)-3-({1-[5-(2-アセチルスルファモイルフェニル)ピラジン-2-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-フェニル酪酸(TFA塩)

5. (2R,3R)-3-({1-[5-(2-アセチルスルファモイルフェニル)ピラジン-2-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸(TFA塩)

6. (R)-3-({1-[5-(2-アセチルスルファモイルフェニル)-ピラジン-2-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボニル}アミノ)-4-(2-クロロフェニル)酪酸(TFA塩)。

【0277】

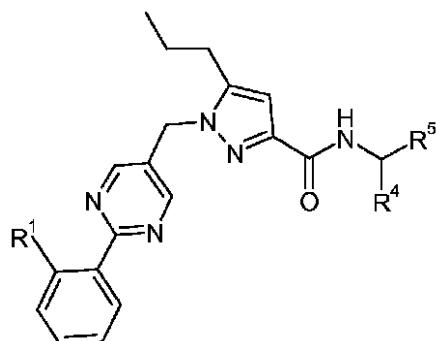
(実施例18)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物18を調製した：

40

【0278】

【化77】



10

#	R ¹	R ⁴	R ⁵	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
					計算値	実測値
1	テトラゾール	-CH ₂ COOH	2-Cl-ベンジル	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₉ O ₃	586.20	586.6

1. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリミジン-5-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸(TFA塩)。

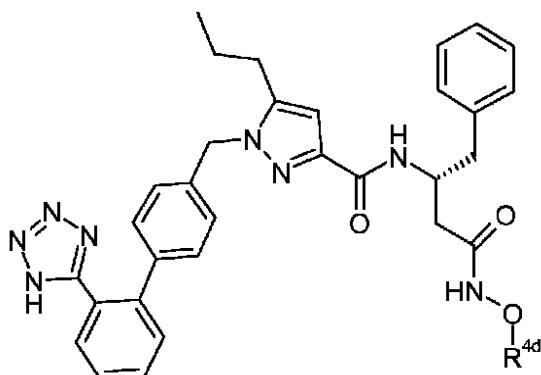
【0279】

(実施例19)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物19-1~19-3を調製した：

【0280】

【化78】



30

これらの化合物は、実施例3-16の化合物のプロドラッグである。

【0281】

【化79】

#	R ^{4d}	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
			計算値	実測値
1	-C(O)CH ₃	C ₃₃ H ₃₄ N ₈ O ₄	607.27	607.4
2	-C(O)-フェニル	C ₃₈ H ₃₆ N ₈ O ₄	669.29	669.5
3	-C(O)-CH(NH ₂)[CH(CH ₃) ₂]	C ₃₆ H ₄₁ N ₉ O ₄	664.33	664.4

40

1. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[(R)-1-(アセトキシカルバモイルメチル)-2-フェニルエチル]アミド

2. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[(R)-1-(ベンゾイルオキシカルバモイル-メチル)-2-フェニルエチル]アミド

3. 5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸{(R)-1-[((R)-2-アミノ-3-メチル-ブチリルオキシカルバモイル)メ

50

チル]-2-フェニルエチル}アミド。

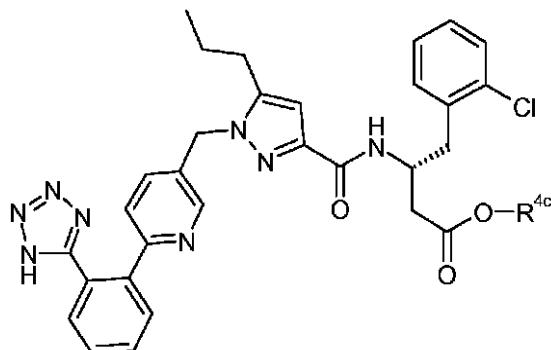
【0282】

(実施例20)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物20-1~20-11を調製した:

【0283】

【化80】



10

これらの化合物は、実施例10の化合物のプロドラッグである。

【0284】

【化81】

20

#	R ^{4c}	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
			計算値	実測値
1	-CH ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₈ O ₃	613.24	613.2
2	-CH(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₃₅ ClN ₈ O ₃	627.25	627.7
3	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₃₄ H ₃₇ ClN ₈ O ₃	641.27	641.6
4	-(CH ₂) ₄ CH ₃	C ₃₅ H ₃₉ ClN ₈ O ₃	655.28	655.2
5	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₃₅ ClN ₈ O ₃	627.25	627.4
6		C ₃₆ H ₄₀ ClN ₉ O ₄	698.29	698.6
7		C ₃₅ H ₃₃ ClN ₈ O ₆	697.22	697.2
8	-CH(CH ₃)OC(O)O-シクロヘキシル	C ₃₉ H ₄₃ ClN ₈ O ₆	755.30	755.4
9	-CH(CH ₃)OC(O)OCH ₂ CH ₃	C ₃₅ H ₃₇ ClN ₈ O ₆	701.25	701.6
10	-CH(CH ₃)OC(O)OCH(CH ₃) ₂	C ₃₆ H ₃₉ ClN ₈ O ₆	715.27	715.6
11	-CH ₃	C ₃₁ H ₃₁ ClN ₈ O ₃	599.22	599.4

30

1. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸エチルエステル(TFA塩)

40

2. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸イソプロピルエス

テル(TFA塩)

3. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸ブチルエス

50

テル(TFA塩)

テル(TFA塩)

5. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸プロピルエス

テル(TFA塩)

6. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸2-モルホリン-4-イル-エチルエステル(TFA塩)

7. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル(TFA塩) 10

8. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-エチルエステル(TFA塩)

9. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸1-エトキシカルボニルオキシ-エチルエステル(TFA塩)

10. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸1-イソプロポキシカルボニルオキシ-エチルエステル(TFA塩) 20

11. (R)-4-(2-クロロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸メチルエステル(TFA塩)。

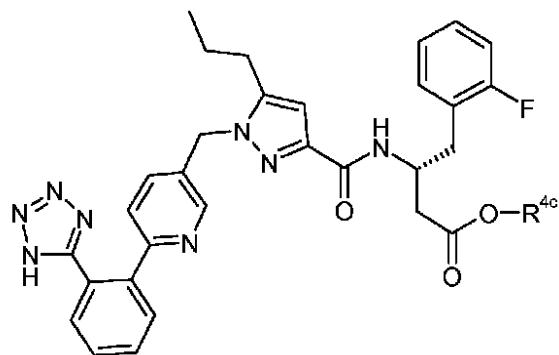
【0285】

(実施例21)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物21-1~21-6を調製した：

【0286】

【化82】



これらの化合物は、実施例12の化合物のプロドラッグである。

【0287】

【化83】

#	R ^{4c}	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
			計算値	実測値
1	-CH ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₃₃ FN ₈ O ₃	597.27	597.6
2	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₃₅ FN ₈ O ₃	611.28	611.4
3	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₃₄ H ₃₇ FN ₈ O ₃	625.30	625.6
4	-(CH ₂) ₄ CH ₃	C ₃₅ H ₃₉ FN ₈ O ₃	639.31	639.6
5	-CH(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₃₅ FN ₈ O ₃	611.28	611.6
6	-CH ₃	C ₃₁ H ₃₁ FN ₈ O ₃	583.25	583.4

1. (R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) 40

10

20

30

40

50

フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸エチルエステル(TFA塩)

2. (R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸プロピルエステル(TFA塩)

3. (R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸ブチルエステル(TFA塩)

4. (R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸ペンチルエステル(TFA塩) 10

5. (R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸イソプロピルエステル(TFA塩)

6. (R)-4-(2-フルオロフェニル)-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸メチルエステル(TFA塩)。

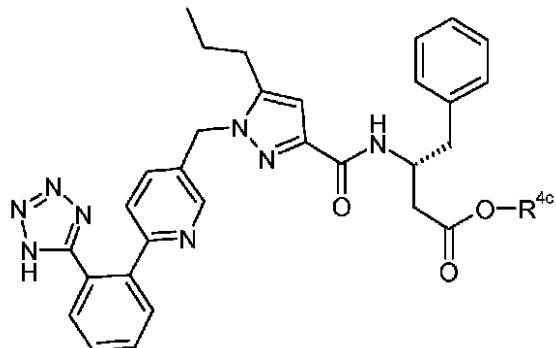
【0288】

(実施例22)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物22-1～22-6を調製した：

【0289】

【化84】



10

20

30

これらの化合物は、実施例14-6の化合物のプロドラッグである。

【0290】

【化85】

#	R ^{4c}	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
			計算値	実測値
1	-CH(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₃₆ N ₈ O ₃	593.29	593.2
2	-(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₃₄ H ₃₈ N ₈ O ₃	607.31	607.2
3	-(CH ₂) ₄ CH ₃	C ₃₅ H ₄₀ N ₈ O ₃	621.32	621.2
4	-CH ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₃₄ N ₈ O ₃	579.28	579.6
5	-(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₃₆ N ₈ O ₃	593.29	593.2
6	-CH ₃	C ₃₁ H ₃₂ N ₈ O ₃	565.26	565.6

40

1. (R)-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸イソプロピルエステル(TFA塩)

2. (R)-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸ブチルエステル(TFA塩) 50

3. (R)-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸ペンチルエステル(TFA塩)

4. (R)-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸エチルエステル(TFA塩)

5. (R)-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸プロピルエステル(TFA塩)

6. (R)-4-フェニル-3-[(5-プロピル-1-{6-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]酪酸メチルエステル(TFA塩)

10

。

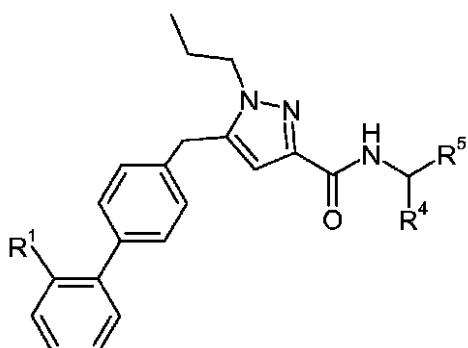
【0291】

(実施例23)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物23-1~23-4もまた調製され得る:

【0292】

【化86】



20

#	R¹	R⁴	R⁵
1	テトラゾール	-CH(OH)-COOH	ベンジル
2	テトラゾール	-CH₂-COOH	ベンジル
3	-SO₂NHC(O)CH₃	-CH(OH)-COOH	ベンジル
4	-SO₂NHC(O)OCH₃	-CH(OH)-COOH	ベンジル

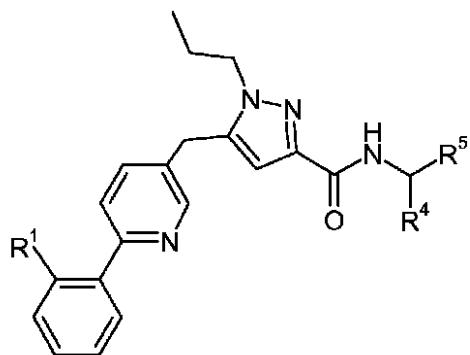
30

(実施例24)

上記実施例に記載された手順に従って、適切な出発物質および試薬に置き換えて、以下の式を有する化合物24-1~24-4もまた調製され得る:

【0293】

【化 8 7】



10

#	R ¹	R ⁴	R ⁵
1	テトラゾール	-CH ₂ -COOH	2-Cl-ベンジル
2	テトラゾール	-CH ₂ -COOH	2-CF ₃ -ベンジル
3	テトラゾール	-CH ₂ -COOH	2-F-ベンジル
4	テトラゾール	-CH(OH)-COOH	ベンジル
5	-SO ₂ NHC(O)CH ₃	-CH(OH)-COOH	ベンジル

(アッセイ 1)

A. A T₁ および A T₂ 放射性リガンド結合アッセイ

20

これらのインビトロアッセイを、A T₁ レセプターおよび A T₂ レセプターと結合する試験化合物の能力を評価するために用いた。

【0294】

ヒト A T₁ レセプターまたはヒト A T₂ レセプターを発現する細胞からの膜調製

クローニングしたヒト A T₁ または A T₂ レセプターをそれぞれ安定的に発現するチャイニーズハムスター卵巣 (C H O - K 1) 由来の細胞系を、5 % C O₂、37 の加湿したインキュベーター中、10 % ウシ胎仔血清、10 μg / ml ペニシリン / ストレプトマイシンおよび 500 μg / ml geneticin を含む H A M ' s - F 1 2 培地で成長させた。100 nM P D 1 2 3 , 3 1 9 (A T₂ アンタゴニスト) をさらに加えて、A T₂ レセプター発現細胞を成長させた。培養液が 80 ~ 95 % コンフルエンスに達したら、細胞を P B S 中で十分に洗浄し、5 mM E D T A でリフトした。細胞を遠心分離にかけてペレット化し、M e O H - ドライアイス中でスナップ冷凍し (snap frozen) 、使用するときまで -80 で保存した。

30

【0295】

膜調製のために、細胞ペレットを、溶解緩衝液 (25 mM Tris / H C l p H 7 . 5 (4 で)、1 mM E D T A 、1錠の完全プロテアーゼインヒビターカクテル錠剤、50 mL 緩衝液当たり 2 mM の E D T A (Roche カタログ番号 1697498、Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)) 中に再懸濁し、氷上でタイトフィットした Dounce ガラス製ホモジナイザー (10 ストローク) を用いてホモジナイズした。ホモジネートを 1000 × g で遠心分離にかけ、上澄みを収集し、20,000 × g で遠心分離にかけた。最終のペレットを膜緩衝液 (75 mM Tris / H C l p H 7 . 5、12.5 mM M g C l₂、0 . 3 mM E D T A 、1 mM E G T A 、250 mM スクロース (4)) 中に再懸濁し、20 G 標準規格注射針 (gauge needle) で押し出してホモジナイズした。膜懸濁液のタンパク質濃度を、Bradford (1976年) Anal Biochem. 72巻 : 248 ~ 54 頁に記載の方法で測定した。膜を M e O H - ドライアイス中でスナップ冷凍し、使用するときまで -80 で保存した。

40

【0296】

ヒト A T₁ および A T₂ アンジオテンシンレセプターに対する化合物の親和力を測定するためのリガンド結合アッセイ

50

結合アッセイを、96ウェルAcrowellフィルタープレート(Pall Inc.、カタログ番号5020)を用いて、アッセイ緩衝液(50mM Tris/HCl pH 7.5(20で)、5mM MgCl₂、25μM EDTA、0.025%BSA)中、ヒトAT₁レセプターを含む膜について0.2μg膜タンパク質、またはヒトAT₂レセプターを含む膜について2μg膜タンパク質を含む100μLの合計アッセイ体積で実施した。リガンドのK_d値を測定するための飽和結合試験を、N末端をユウロピウム標識したアンジオテンシン-II([Eu]AngII、H-(Eu-N¹)-Ahx-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH; PerkinElmer、Boston、MA)を用いて0.1nM~30nMの範囲の8つの異なる濃度で実施した。試験化合物のpK_i値の測定のための置換アッセイを、[Eu]AngIIを2nMで用いて、1pM~10μMの範囲の11つの異なる薬物濃度で実施した。薬物をDMSO中に1mMの濃度で溶解し、そこからアッセイ緩衝液中に連続的に希釈した。非特異的結合を10μM非標識化アンジオテンシン-IIの存在下で測定した。アッセイ物を、暗所で、室温または37で120分間インキュベートし、Acrowellフィルタープレートで迅速濾過して結合反応を終了させ、続いてWaters濾過マニホールドを用いて200μL氷冷洗浄緩衝液(50mM Tris/HCl pH 7.5(4で)、5mM MgCl₂)で3回洗浄した。プレートをタッピング乾燥(tapped dry)し、振とう機を用いて50μl DELFIAエンハンスマント溶液(PerkinElmerカタログ番号4001-0010)で、室温で5分間インキュベートした。フィルターに結合した[Eu]AngIIを、時間分解蛍光(TRF)法を用いてFusionプレートリーダー(PerkinElmer)で直ちに定量化した。結合データを、GraphPad Prismソフトウェアパッケージ(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)で、一部位競合(one-site competition)のための3パラメーターモデルを用いて非線形回帰分析法により分析した。BOTTOM(曲線最小値)を、10μMアンジオテンシンIIの存在下で測定した非特異的結合についての値に当てはめた。薬物についてのK_i値を、Chengら、(1973年)Biochem Pharmacol. 22巻(23号):3099~108頁に記載されているチェン-プラソフ式により、[Eu]AngIIの観察されたIC₅₀値およびK_d値から算出した。AT₁レセプターについてのAT₂レセプターに対する試験化合物の選択性を、AT₂K_i/AT₁K_iの比として算出した。試験化合物の結合親和力はK_i値の負の常用対数(pK_i)で表した。

【0297】

このアッセイで、より高いpK_i値は、試験化合物が、試験レセプターに対してより強い結合親和力を有していることを示す。

【0298】

B.ヒトおよびラットNEPならびにヒトACEでのインヒビター効力(IC₅₀)の定量化のためのインピトロアッセイ

ヒトおよびラットNEPならびにヒトACEでの化合物の阻害活性を、以下に示すインピトロアッセイを用いて測定した。

【0299】

ラット腎臓からのNEP活性の抽出
ラットNEPを、成体SDラットの腎臓から調製した。全腎臓を冷却PBS中で洗浄し、氷冷溶解緩衝液(1% Triton X-114、150mM NaCl、50mMトリス pH 7.5; Bordier(1981年)J. Biol. Chem. 256巻:1604~1607頁)で腎臓1グラム当たり5mLの緩衝液の比となるように調製した。サンプルを、polytron手持ち式組織グラインダーを用いて氷上でホモジナイズした。ホモジネートを、旋回式バケットローター(swinging bucket rotor)を用いて1000×g、3で5分間遠心分離にかけた。ペレットを、20mLの氷冷溶解緩衝液中に再懸濁し、氷上で30分間インキュベートした。次いでサンプル(15~20mL)を、25mLの氷冷クッシュョン緩衝液(6重量/体積%スクロース、50

50 mM pH 7.5 トリス、150 mM NaCl、0.06%、Triton X-114)上で層状にし、37℃で3~5分間加熱し、旋回式バケツトローターを用いて1000×g、室温で3分間遠心分離にかけた。2つの上層を吸引除去し、濃縮された膜画分を含む粘性の高い油状沈殿物が残った。グリセロールを加えて50%の濃度にし、サンプルを-20℃で保存した。タンパク質濃度を、標準物質としてBSAを用いてBCA検出装置で定量化した。

【0300】

酵素阻害アッセイ

組み換えヒトNEPおよび組み換えヒトACEを市場から得た(R&D System、Minneapolis、MN、それぞれカタログ番号1182-ZNおよび929-ZN)。ヒトNEPおよびACEアッセイでは蛍光発生ペプチド基質Mc a-BK2(Mc a-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Ala-Phe-Lys(Dnp)-OH; Johnsonら、(2000年)Anal. Biochem. 286巻:112~118頁)を使用し、ラットNEPアッセイではMc a-RRL(Mc a-DArg-Arg-Leu-(Dnp)-OH; Medeirosら、(1997年)Braz. J. Med. Biol. Res. 30巻:1157~1162頁)を使用した(どちらもAnaspec、San Jose、CAから)。

【0301】

アッセイを、アッセイ緩衝液(50 mM Tris/HCl、25℃で、100 mM NaCl、0.01% Tween-20、1 μM Zn、0.025% BSA)中に10 μMの濃度でそれぞれの蛍光発生ペプチドを用いて、384ウェル白色不透明プレートで、室温で実施した。ヒトNEPおよびヒトACEを、室温で20分間以内に5 μMのMc a-BK2の定量的なタンパク質分解をもたらす濃度で用いた。ラットNEP酵素調製物を、室温で20分間以内に3 μMのMc a-RRLの定量的なタンパク質分解をもたらす濃度で用いた。

【0302】

試験化合物を、アッセイ緩衝液中、10 μM~20 pMの12段階の濃度で希釈した。アッセイを、25 μLの酵素を12段階の濃度のそれぞれで12.5 μLの試験化合物に加えて開始させた。試験化合物を酵素と10分間平衡化させ、続いて12.5 μLの蛍光発生基質を加えて反応を開始させた。インキュベーションの20分後に、10 μLの3.6%氷酢酸を加えて反応を停止させた。

【0303】

スルフヒドリル含有試験化合物については、試験化合物を、400 μMの濃度のトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩を含むアッセイ緩衝液(Thermo Scientific、Rockford、IL)(TCEP)中に希釈し得る。次いで、試験化合物を室温で40分間インキュベートし(二量体の切断を可能にするため)、続いて酵素を加える。次いで、試験化合物を酵素で20分間平衡化させ、続いて蛍光発生基質を加える。上記と同様にして反応を停止させる。

【0304】

プレートを、それぞれ320 nmおよび405 nmに設定した励起波長および発光波長で蛍光光度計を用いて読み取った。生データ(相対的蛍光単位)を、3つの標準的なNEPインヒビターおよびACEインヒビターをそれぞれ用いて、平均最高読取り値(average high reading)(阻害なし、100%酵素活性)および平均最低読取り値(完全阻害、最高インヒビター濃度、0%酵素活性)から活性%に正規化した。正規化したデータの非線形回帰を、一部位競合モデル(GraphPad Software、Inc.、San Diego、CA)を用いて実施した。データはpIC₅₀値として示した。

【0305】

本発明の化合物をこれらのアッセイまたは類似のアッセイで試験し、以下に示すように、AT₁レセプターにおけるpK_i値、およびNEP酵素に対するpIC₅₀値を有することがわかった

10

20

30

40

50

【 0 3 0 6 】

【表 2】

Ex.	AT ₁ pK _i	NEP pIC ₅₀
1	≥8.0	≥6.0
2	≥8.0	≥5.0
3-1	≥8.0	≥7.0
3-2	≥8.0	≥7.0
3-3	≥7.0	≥7.0
3-4	≥8.0	≥7.0
3-5	≥7.0	≥7.0
3-6	≥8.0	≥7.0
3-7	≥8.0	≥7.0
3-8	≥7.0	≥6.0
3-9	≥7.0	≥6.0
3-10	≥8.0	≥6.0
3-11	≥8.0	≥7.0
3-12	≥8.0	≥5.0*
3-13	≥8.0	≥6.0
3-14	≥8.0	≥7.0
3-15	≥8.0	≥7.0
3-16	≥8.0	≥7.0
3-17	≥8.0	≥7.0
3-18	≥8.0	≥6.0
3-19	≥7.0	≥6.0
3-20	≥7.0	≥6.0
3-21	≥7.0	≥6.0
3-22	≥7.0	≥7.0
3-23	≥8.0	≥7.0
3-24	≥8.0	≥6.0
3-25	≥8.0	≥7.0
3-26	≥7.0	≥7.0
3-27	≥8.0	≥5.0*
3-28	≥8.0	≥5.0*
3-29	≥8.0	≥5.0*
3-30	≥8.0	≥5.0
3-31	≥7.0	≥5.0

Ex.	AT ₁ pK _i	NEP pIC ₅₀
7-1	≥8.0	≥6.0
7-2	≥8.0	≥7.0
7-3	≥8.0	≥6.0
7-4	≥8.0	≥6.0
7-5	≥8.0	≥6.0
7-6	≥8.0	≥6.0
7-7	≥8.0	≥6.0
7-8	≥8.0	≥6.0
7-9	≥8.0	≥6.0
7-10	≥8.0	≥7.0
7-11	≥8.0	≥7.0
7-12	≥8.0	≥6.0
7-13	≥8.0	≥7.0
7-14	≥8.0	≥7.0
7-15	≥8.0	≥7.0
7-16	≥8.0	≥7.0
7-17	≥8.0	≥7.0
7-18	≥8.0	≥6.0
7-19	≥7.0	≥6.0
7-20	≥8.0	≥7.0
7-21	≥7.0	≥7.0
7-22	≥7.0	≥7.0
8	≥7.0	≥7.0
9-1	≥7.0	≥7.0
9-2	≥7.0	≥7.0
9-3	≥7.0	≥7.0
9-4	≥7.0	≥7.0
9-5	≥7.0	≥7.0
9-6	≥7.0	≥7.0
9-7	≥7.0	≥7.0
10	≥8.0	≥7.0
11	≥8.0	≥7.0
12	≥8.0	≥7.0

【 0 3 0 7 】

【表3】

Ex.	AT ₁ pK _i	NEP pIC ₅₀
3-32	≥7.0	≥5.0
3-33	≥8.0	≥5.0
3-34	≥8.0	≥5.0
3-35	≥8.0	≥5.0
3-36	≥7.0	≥6.0
3-37	≥7.0	≥5.0
3-38	≥7.0	≥7.0
4	≥8.0	≥7.0
5	≥8.0	≥7.0
6-1	≥8.0	≥7.0
6-2	≥8.0	≥7.0
6-3	≥7.0	≥6.0
6-4	≥8.0	≥7.0
6-5	≥8.0	≥7.0
6-6	≥8.0	≥7.0
6-7	≥8.0	≥7.0
6-8	≥8.0	≥6.0
6-9	≥8.0	≥7.0
6-10	≥7.0	≥7.0
6-11	≥8.0	≥6.0
6-12	≥8.0	≥6.0
6-13	≥8.0	≥7.0
6-14	≥8.0	≥7.0
6-15	≥8.0	≥7.0
6-16	≥8.0	≥7.0
6-17	≥8.0	≥7.0
6-18	≥8.0	≥7.0
6-19	≥8.0	≥7.0
6-20	≥8.0	≥7.0
6-21	≥8.0	≥7.0
6-22	≥8.0	≥7.0
6-23	≥8.0	≥7.0
6-24	≥8.0	≥5.0
6-25	≥8.0	≥6.0
6-26	≥8.0	≥6.0
6-27	≥8.0	≥6.0
6-28	≥8.0	≥5.0

Ex.	AT ₁ pK _i	NEP pIC ₅₀
13	≥7.0	≥7.0
14-1	≥8.0	≥7.0
14-2	≥8.0	≥7.0
14-3	≥7.0	≥7.0
14-4	≥8.0	≥7.0
14-5	≥8.0	≥7.0
14-6	≥8.0	≥7.0
14-7	≥8.0	≥7.0
14-8	≥8.0	≥6.0
14-9	≥8.0	≥7.0
14-10	≥8.0	≥7.0
14-11	≥8.0	≥6.0
14-12	≥8.0	≥7.0
14-13	≥8.0	≥7.0
14-14	≥8.0	≥6.0
14-15	≥8.0	≥6.0
15-1	≥8.0	≥6.0
15-2	≥7.0	≥6.0
15-3	≥7.0	≥7.0
15-4	≥7.0	≥6.0
16-1	≥8.0	≥7.0
16-2	≥8.0	≥6.0
16-3	≥8.0	≥7.0
16-4	≥8.0	≥6.0
16-5	≥8.0	≥6.0
16-6	≥7.0	≥7.0
16-7	≥8.0	≥7.0
15-1	≥8.0	≥6.0
17-2	≥8.0	≥6.0
17-3	≥8.0	≥7.0
17-4	≥8.0	≥6.0
17-5	≥7.0	≥7.0
17-6	≥8.0	≥6.0
18	≥7.0	≥6.0

*これらの化合物はプロドラッグであるので、インビトロアッセイにおいてNEP活性を示さないかもしれない。

【0308】

実施例19、20、21、および22の化合物は、それぞれ実施例3-16、10、12、および14-6の化合物のプロドラッグであるので、このアッセイにおいては試験しなかった。このプロドラッグがその活性化合物に完全に転換すると仮定すると、これらのプロドラッグは、それらの活性対応物に対して、インビトロおよびインビボでの類似のAT₁活性を有し、そして同等またはより良好なインビボでのNEP活性を有すると期待される。

【0309】

(アッセイ2)

麻酔ラットにおける、ACE、AT₁ およびNEP活性についての薬力学的(PD)ア

10

20

30

40

50

ツセイ

オスの正常血圧SDラットを120mg/kg(i.p.)のイナクチンで麻酔をかける。麻酔がかかったら、頸静脈、頸動脈(PE50管)および膀胱(URI-1尿用シリコーンカテーテル)にカニューレを挿入し、気管切開を行って(テフロン(登録商標)針、サイズ14ゲージ)自発呼吸し易いようにする。次いでこれらの動物を60分間の安定化(stabilization)期間で保持し、5mL/kg/hで生理食塩水(0.9%)を連続的に注入し続けて水分補給し、尿の産生を確実にする。実験期間を通して加温パッドで体温を保持する。60分間の安定化期間の最後の時点でこれらの動物に、2用量のアンジオテンシン(ACEインヒビター活性についてAng I、1.0μg/kg; AT₁レセプターアンタゴニスト活性についてAng II、0.1μg/kg)を、間隔を15分間空けて静脈内に(i.v.)投与する。アンジオテンシン(Ang IまたはAng II)の2回目の投与の15分後に、これらの動物をビヒクルまたは試験化合物で処置する。5分後、これらの動物を、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP; 30μg/kg)をボーラス静脈内注入してさらに処置する。ANP処置後直ちに採尿(予め計量したエッペンドルフ管中に)を開始し、60分間続行する。採尿中、30分および60分でこれらの動物をアンジオテンシン(Ang IまたはAng II)に再曝露する。Notocord装置(Kalamazoo, MI)で血圧測定を行う。cGMPアッセイに使用するときまで、尿サンプルを-20で凍結させておく。尿のcGMP濃度を、市販のキット(Assay Designs, Ann Arbor, Michigan、カタログ番号901-013)を用いて酵素イムノアッセイにより測定する。尿体積を重量測定法で測定する。尿のcGMP排出量を、尿排出量と尿のcGMP濃度との積として算出する。ACE阻害またはAT₁拮抗を、それぞれAng IまたはAng IIに対する昇圧反応の阻害率%を定量化することによって評価する。NEP阻害は、尿のcGMP排出量のANP誘発上昇の相乗作用を定量化することによって評価する。

【0310】

(アッセイ3)

高血圧症の意識下SHRモデルにおけるインビボでの降圧効果の評価

自然発生高血圧ラット(SHR、14~20週齢)を、実験場に到着して最低で48時間順化させる。試験の7日前に、これらの動物を、ナトリウム欠乏SHR(SD-SHR)については0.1%のナトリウムを含む制限付き低塩食で飼育するか、または、ナトリウム充足(sodium replete d)SHR(SR-SHR)については正常食で飼育する。試験の2日前に、これらの動物を、PE10ポリエチレン管を介して、血圧測定用および試験化合物送達用にそれぞれ、選択されたシリコーン管(サイズ0.020ID×0.037OD×0.008壁)と連結された頸動脈および頸静脈(PE50ポリエチレン管)中にカテーテルを入れて外科的に処置する。これらの動物を、適切な術後ケアにより回復させる。実験当日、これらの動物をそのケージに入れ、スイベルを介してカテーテルを目盛り付き圧力トランスデューサーに連結する。1時間順化させた後、少なくとも5分間にわたって基線を確保する。次いでこれらの動物に、60分毎に増大蓄積用量でビヒクルまたは試験化合物を静脈内で投与し、続いて各投与後に、0.3mL生理食塩水を投与してカテーテルをきれいにする。Notocordソフトウェア(Kalamazoo, MI)を用いて試験期間中連続的にデータを記録し、電子デジタル信号として保存する。いくつかの試験では、単一の静脈内または経口(強制飼養)投与の効果を、投与後少なくとも6時間モニターする。測定したパラメーターは、血圧(収縮期、拡張期および平均動脈圧)と心拍数である。

【0311】

(アッセイ4)

高血圧症の意識下DOCA塩ラットモデルにおけるインビボでの降圧効果の評価

CDラット(オス、成体、200~300g、Charles River Laboratory、USA)を、実験場に到着して最低で48時間順化させ、続いてそれらを高塩分食で飼育する。高塩分食を開始して1週間後、DOCA塩ペレット(100mg、

21日間の放出時間、Innovative Research of America、Sarasota、FL)を皮下に埋め込み、片側腎摘出を行う。DOCA塩ペレット埋め込み後16日または17日目に動物に、PE50ポリエチレン管で頸動脈および頸静脈中にカテーテルを外科的に埋め込み、次にこれを、PE10ポリエチレン管を介して、血圧測定用および試験化合物送達用にそれぞれ、選択されたシリコーン管(サイズ0.020ID×0.037OD×0.008壁)と連結した。これらの動物を、適切な術後ケアにより回復させる。

【0312】

実験当日、各ラットをそのケージに入れ、スイベルを介して目盛り付き圧力トランステューサーに連結する。1時間順化させた後、少なくとも5分間にわたって基線を確保する。次いでこれらの動物に、60分毎に増大蓄積用量でビヒクルまたは試験化合物を静脈内で投与し、続いて各投与後に、0.3mL生理食塩水を投与してカテーテルをフラッシュする。いくつかの試験では、単一の静脈内または経口(強制飼養)投与の効果を試験し、これを投与後少なくとも6時間モニターする。Notocordソフトウェア(Kala mazoo、MI)を用いて試験期間中連続的にデータを記録し、電子デジタル信号として保存する。測定したパラメーターは、血圧(収縮期、拡張期および平均動脈圧)と心拍数である。蓄積用量および単一用量について、アッセイ3で説明したようにして、平均動脈圧(MAP、mmHg)または心拍数(HR、bpm)の変化%を測定する。

【0313】

本発明を、その特定の態様または実施形態を参照して説明してきたが、当業者は、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく、様々な変更を加えるか、または同等物を置き換えることができるこを理解されよう。さらに、適用される特許法および規則によって受容される範囲で、本明細書で引用したすべての出版物、特許および特許出願を、各文献が個別に参照により本明細書に組み込まれているかのように、全体として参照により本明細書に組み込む。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ブレアー , ブルック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0 , サン フランシスコ , プレシータ アベニュー
- 1 1 6

(72)発明者 ファスリー , ポール アール .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7 , サン フランシスコ , ミネソタ ストリート
9 2 1

(72)発明者 フルーリー , メリッサ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 5 , サン フランシスコ , ディビサデロ ストリ
ート 1 0 2 3

(72)発明者 ジエンドロン , ローランド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0 , サン フランシスコ , フランコーニア スト
リート 3 4 5

(72)発明者 ハドソン , ライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 9 , サン ノゼ , ウォルブルック ドライブ 1
4 5 4

(72)発明者 マッキンネル , ロバート マレー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 3 0 , ミルブレー , ポブラー アベニュー 3 2 1

(72)発明者 ウィルソン , マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4 , フォスター シティー , バウンティー ドラ
イブ 7 2 2 ナンバー 2 2 0 4

審査官 井上 典之

(56)参考文献 特開平03-218371(JP,A)

国際公開第2008/133896(WO,A1)

特表平09-504804(JP,A)

特表2003-520785(JP,A)

特表2011-529072(JP,A)
特表2012-533626(JP,A)
特表2013-517295(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K 31/
Caplus/REGISTRY(STN)