(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2011-529072
(P2011-529072A)
(43)公表日　平成23年12月1日(2011.12.1)

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C07D 233/64	**(2006.01)**	C07D 233/64	103	4C063
C07D 233/68	**(2006.01)**	C07D 233/64	105	4C084
A61K 31/4164	**(2006.01)**	C07D 233/68	CSP	4C086
C07D 257/04	**(2006.01)**	A61K 31/4164		
C07D 233/66	**(2006.01)**	C07D 257/04	A	

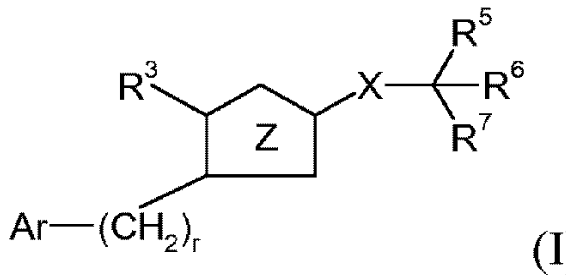
審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 118 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-520189(P2011-520189)
(86)(22)出願日　平成21年7月23日(2009.7.23)
(85)翻訳文提出日　平成23年3月18日(2011.3.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/051507
(87)国際公開番号　WO2010/011821
(87)国際公開日　平成22年1月28日(2010.1.28)
(31)優先権主張番号　61/135,806
(32)優先日　平成20年7月24日(2008.7.24)
(33)優先権主張国　米国(US)

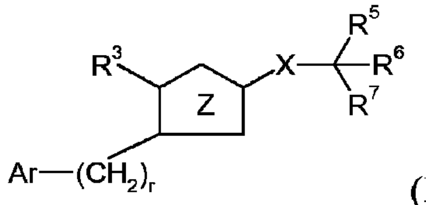
(71)出願人　500154711
セラヴァンス，　インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０　サウス　サン　フランシスコ　ゲートウェイ　ブルバード　９０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　チョイ，　ソクーキ
アメリカ合衆国　ミシガン　４８１０３，　アン　アーバー，　ポーリン　ブールバード　１８１５，　ユニット　４
最終頁に続く

(54)【発明の名称】二重作用血圧降下薬

(57)【要約】

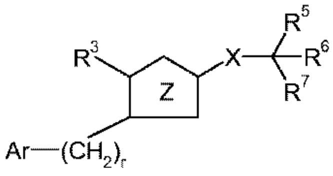


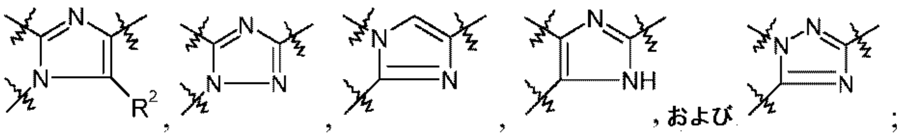
(I)

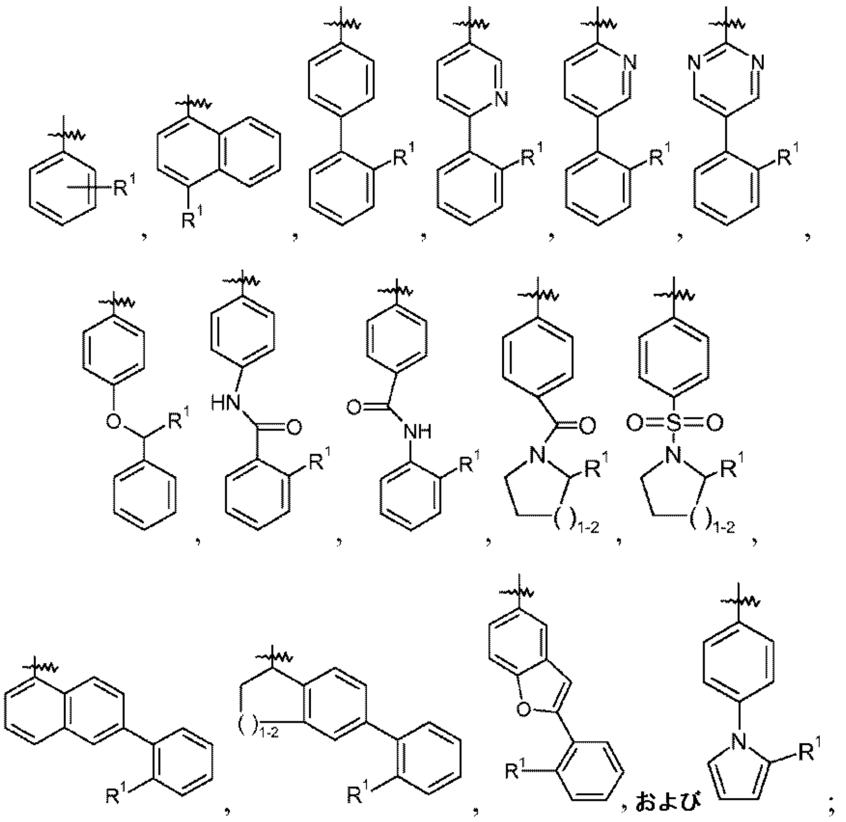


(I)

一態様では、本発明は、式Ｉを有する化合物（式中、Ａｒ、ｒ、Ｚ、Ｘ、Ｒ^{3}およびＲ$^{5～7}$は本明細書で定義する通りである）または薬学的に許容されるその塩に関する。これらの化合物は、ＡＴ$_{1}$受容体アンタゴニスト活性およびネプリライシン阻害活性を有する。他の態様では、本発明は、そうした化合物を含む医薬組成物；そうした化合物を使用する方法；ならびにそうした化合物を調製するための方法および中間体に関する。本発明の化合物は、高血圧症および心不全などの状態を治療するための治療薬として有用かつ有利であると期待される。

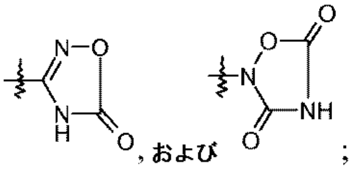
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物
【化９８】

(I)

（式中、Ｚは、
【化９９】


から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールであり、
ｒは０、１または２であり、
Ａｒは、
【化１００】


から選択され、
R^{1}は、$-COOR^{1a}$、$-NHSO_2R^{1b}$、$-SO_2NHR^{1d}$、$-SO_2OH$、$-C(O)NH-SO_2R^{1c}$、$-P(O)(OH)_2$、$-CN$、$-O-CH(R^{1e})-COOH$、テトラゾール－５－イル、

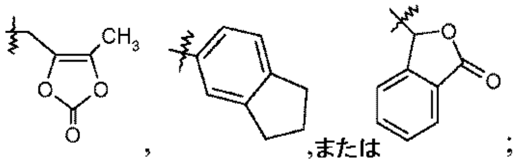
【化１０１】



から選択され、

Ｒ^{1a}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリール、－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－ＣＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{1aa}、－Ｃ$_{0\sim6}$アルキレンモルホリン、

【化１０２】



であり、

Ｒ^{1aa}は、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－ＮＲ^{1ab}Ｒ^{1ac}または－ＣＨ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＯＯＣＨ$_3$であり；Ｒ^{1ab}およびＲ^{1ac}は独立に、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルまたはベンジルであるか、あるいは一緒になって－（ＣＨ$_2$）$_{3\sim6}$－であり；Ｒ^{1b}はＲ^{1c}または－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{1c}であり；Ｒ^{1c}は、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim6}$アルキレン－Ｏ－Ｒ^{1ca}、－Ｃ$_{1\sim5}$アルキレン－ＮＲ^{1cb}Ｒ^{1cc}、－Ｃ$_{0\sim4}$アルキレンアリールまたは－Ｃ$_{0\sim4}$アルキレンヘテロアリールであり；Ｒ^{1ca}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルまたは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{1cb}およびＲ^{1cc}は独立にＨまたは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであるか、あるいは一緒になって－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－または－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｎ［Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$］－（ＣＨ$_2$）$_2$－であり；Ｒ^{1d}は、Ｈ、Ｒ^{1c}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1c}または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{1c}であり；Ｒ^{1e}は－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルまたはアリールであり、

Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2a}、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＯＲ^{2b}、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＮＲ^{2c}Ｒ^{2d}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリールおよび－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ヘテロアリールから選択され；Ｒ^{2a}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＯＲ^{2b}または－ＮＲ^{2c}Ｒ^{2d}であり；Ｒ^{2b}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキルまたは－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレンアリールであり；Ｒ^{2c}およびＲ^{2d}は独立に、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルまたは－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレンアリールであり、

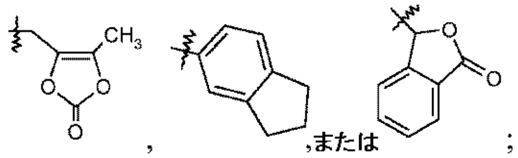
Ｒ^{3}は、－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル、－Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル、－Ｃ$_{3\sim10}$アルキニル、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－Ｃ$_{2\sim3}$アルケニレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－Ｃ$_{2\sim3}$アルキニレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＮＲ^{3a}－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｒ^{3b}、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｒ^{3b}、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｓ－Ｃ$_{1\sim5}$アルキレン－Ｒ^{3b}および－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリールから選択され；Ｒ^{3a}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキルまたは－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリールであり；Ｒ^{3b}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－Ｃ$_{2\sim4}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim4}$アルキニルまたはアリールであり、

Ｘは、－Ｃ$_{1\sim12}$アルキレン－であり、前記アルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_2$－部分は、－ＮＲ^{4a}－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{4a}－部分で置き換えられており、Ｒ^{4a}は、Ｈ、－ＯＨまたは－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであり、

Ｒ^{5}は、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5b}

R^{5c}、$-C_{0\sim3}$アルキレン$-NR^{5b}-C(O)R^{5d}$、$-NH-C_{0\sim1}$アルキレン$-P(O)(OR^{5e})_2$、$-C_{0\sim3}$アルキレン$-P(O)OR^{5e}R^{5f}$、$-C_{0\sim2}$アルキレン$-CHR^{5g}-COOH$、$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH$および$-C_{0\sim3}$アルキレン$-S-SR^{5j}$から選択され；$R^{5a}$はHまたは$-C(O)-R^{5aa}$であり；$R^{5aa}$は、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{0\sim6}$アルキレン$-C_{3\sim7}$シクロアルキル、$-C_{0\sim6}$アルキレンアリール、$-C_{0\sim6}$アルキレンヘテロアリール、$-C_{0\sim6}$アルキレンモルホリン、$-C_{0\sim6}$アルキレンピペラジン$-CH_3$、$-CH[N(R^{5ab})_2]-aa$であり、aaは、アミノ酸側鎖、−2−ピロリジン、$-C_{0\sim6}$アルキレン$-OR^{5ab}$、$-O-C_{0\sim6}$アルキレンアリール、$-C_{1\sim2}$アルキレン$-OC(O)-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{1\sim2}$アルキレン$-OC(O)-C_{0\sim6}$アルキレンアリールまたは$-O-C_{1\sim2}$アルキレン$-OC(O)O-C_{1\sim6}$アルキルであり；$R^{5ab}$はHまたは$-C_{1\sim6}$アルキルであり；$R^{5b}$は、H、−OH、$-OC(O)R^{5ba}$、$-CH_2COOH$、−O−ベンジル、ピリジルまたは$-OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$であり；$R^{5ba}$は、H、$-C_{1\sim6}$アルキル、アリール、$-OCH_2-$アリール、$-CH_2O-$アリールまたは$-NR^{5bb}R^{5bc}$であり；$R^{5bb}$および$R^{5bc}$は独立にHまたは$-C_{1\sim4}$アルキルであり；$R^{5c}$は、H、$-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-C(O)-R^{5ca}$であり；$R^{5ca}$は、H、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{3\sim7}$シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；R^{5d}は、H、$-C_{1\sim4}$アルキル、$-C_{0\sim3}$アルキレンアリール、$-NR^{5da}R^{5db}$、$-CH_2SH$または$-O-C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{5da}およびR^{5db}は独立にHまたは$-C_{1\sim4}$アルキルであり；R^{5e}は、H、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{1\sim3}$アルキレンアリール、$-C_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリール、$-C_{3\sim7}$シクロアルキル、$-CH(CH_3)-O-C(O)R^{5ea}$、

【化１０３】



であり、

R^{5ea}は、$-O-C_{1\sim6}$アルキル、$-O-C_{3\sim7}$シクロアルキル、$-NR^{5eb}R^{5ec}$または$-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$であり；R^{5eb}およびR^{5ec}は独立に、H、$-C_{1\sim4}$アルキルまたは$-C_{1\sim3}$アルキレンアリールであるか、あるいは一緒になって$-(CH_2)_{3\sim6}-$であり；R^{5f}は、H、$-C_{1\sim4}$アルキル、$-C_{0\sim3}$アルキレンアリール、$-C_{1\sim3}$アルキレン$-NR^{5fa}R^{5fb}$または$-C_{1\sim3}$アルキレン(アリール)$-C_{0\sim3}$アルキレン$-NR^{5fa}R^{5fb}$であり；R^{5fa}およびR^{5fb}は独立にHまたは$-C_{1\sim4}$アルキルであり；R^{5g}は、H、−OH、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{1\sim3}$アルキレンアリールまたは$-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$であり；R^{5h}はHまたは$-C_{1\sim4}$アルキルであり；R^{5i}は、H、$-C_{1\sim4}$アルキルまたは$-C_{0\sim3}$アルキレンアリールであり；R^{5j}は、$-C_{1\sim6}$アルキル、アリールまたは$-CH_2CH(NH_2)COOH$であり、

R^6は、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_3$、$-C_{1\sim6}$アルキレン$-O-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{0\sim3}$アルキレンアリール、$-C_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリールおよび$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C_{3\sim7}$シクロアルキルから選択され、

R^7はHであるか、またはR^6と一緒になって$-C_{3\sim8}$シクロアルキルを形成しており、

$-(CH_2)_r-$の各$-CH_2-$基は、$-C_{1\sim4}$アルキルおよびフルオロから独立に選択される１または２個の置換基で任意選択で置換されており、

Ａｒ中の各環ならびに$R^{1\sim3}$および$R^{5\sim6}$中の各アリールおよびヘテロアリールは、−OH、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{2\sim4}$アルケニル、$-C_{2\sim4}$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（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$から独立に選択される１～３個の置換基で任意選択で置換されており、各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは１～５個のフルオロ原子で任意選択で置換されており、

Ｘの各炭素原子は１個または複数のＲ^{4b}基で任意選択で置換されており、Ｘ中の１つの－ＣＨ$_2$－部分は、－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキレン－、－ＣＲ^{4d}＝ＣＨ－および－ＣＨ＝ＣＲ^{4d}－から選択される基で置換されていてよく；Ｒ^{4b}は、－Ｃ$_{0～5}$アルキレン－ＣＯＯＲ^{4c}、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{0～1}$アルキレン－ＣＯＮＨ$_2$、－Ｃ$_{1～2}$アルキレン－ＯＨ、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、１Ｈ－インドール－３－イル、ベンジルまたはヒドロキシベンジルであり；Ｒ^{4c}はＨまたは－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；Ｒ^{4d}は－ＣＨ$_2$－２－チオフェンまたはフェニルであり；

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

または薬学的に許容されるその塩。

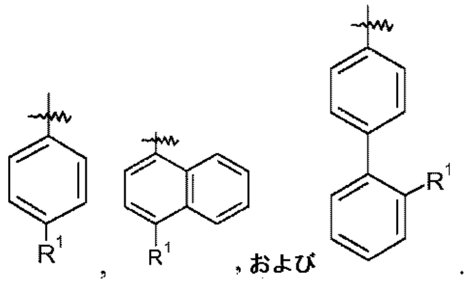
【請求項２】

ｒが１である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ａｒが、

【化１０４】

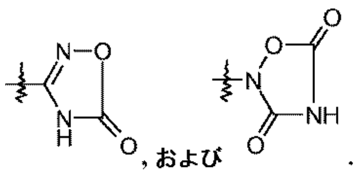


から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

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

【化１０５】



から選択される、請求項１に記載の化合物。

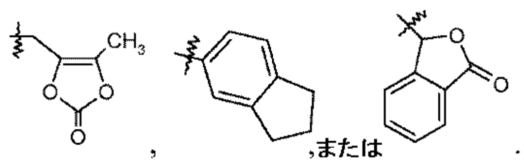
【請求項５】

Ｒ^{1}が、－ＣＯＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨＲ^{1d}およびテトラゾール－５－イルから選択される、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】

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

【化１０６】



である、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

R^2が、Ｈ、ハロまたは－ＣＯＯＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

R^3が、－$C_{1\sim10}$アルキルまたは－$C_{0\sim5}$アルキレン－Ｏ－$C_{0\sim5}$アルキレン－R^{3b}であり、R^{3b}はＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

Ｘが－$C_{1\sim8}$アルキレン－であり、前記アルキレン中の１～４個の－CH_2－部分はそれぞれ－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられている、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｘが、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－；－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－；－（CH_2）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－；－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－；－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－；－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－CH_2－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－；－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－（CH_2）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－；－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－（CH_2）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－；－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－（CH_2）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－；または－CH_2－ＮＨＣ（Ｏ）－（CH_2）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－CH_2－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－である、請求項９に記載の化合物。

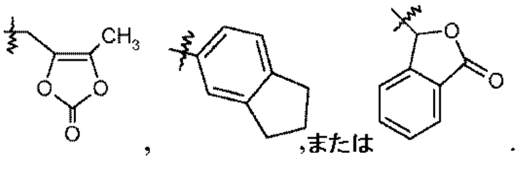
【請求項１１】

R^5が、－$C_{0\sim3}$アルキレン－SR^{5a}、－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5c}$、－$C_{0\sim3}$アルキレン－NR^{5b}－Ｃ（Ｏ）R^{5d}、－ＮＨ－$C_{0\sim1}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（OR^{5e}）$_2$、－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）$OR^{5e}R^{5f}$、－$C_{0\sim2}$アルキレン－CHR^{5g}－ＣＯＯＨおよび－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）NR^{5h}－CHR^{5i}－ＣＯＯＨから選択され；R^{5a}はＨであり、R^{5b}は－ＯＨであり、R^{5c}はＨであり、R^{5d}はＨであり、R^{5e}はＨである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

R^5が、－$C_{0\sim3}$アルキレン－SR^{5a}、－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5c}$、－$C_{0\sim3}$アルキレン－NR^{5b}－Ｃ（Ｏ）R^{5d}、－ＮＨ－$C_{0\sim1}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（OR^{5e}）$_2$、－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）$OR^{5e}R^{5f}$および－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－SR^{5j}から選択され；R^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－R^{5aa}であり；R^{5b}は、Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）R^{5ba}、－CH_2ＣＯＯＨ、－Ｏ－ベンジル、ピリジルまたは－ＯＣ（Ｓ）$NR^{5bb}R^{5bc}$であり；R^{5e}は、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim3}$アルキレンアリール、－$C_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリール、－$C_{3\sim7}$シクロアルキル、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）R^{5ea}、

【化１０７】



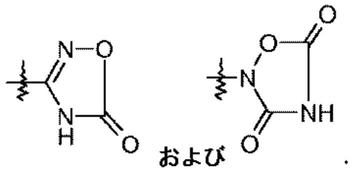
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

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

（Ｏ）ＮＨ－ＳＯ$_2$Ｒ^{1c}、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＣＮ、－Ｏ－ＣＨ（Ｒ^{1e}）－ＣＯＯＨ、テトラゾール－５－イル、

【化１０８】

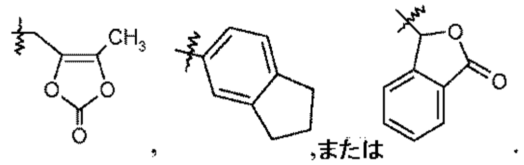


から選択される、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１４】

Ｒ^{1}が－ＣＯＯＲ^{1a}であり、Ｒ^{1a}は、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリール、－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－ＣＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{1aa}、－Ｃ$_{0\sim6}$アルキレンモルホリン、

【化１０９】

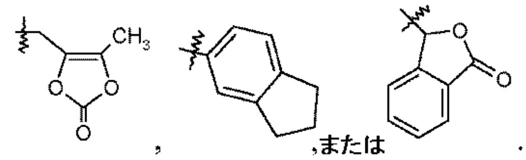


である、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｒ^{1}が－ＣＯＯＲ^{1a}であり、Ｒ^{1a}は、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリール、－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－ＣＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{1aa}、－Ｃ$_{0\sim6}$アルキレンモルホリン、

【化１１０】

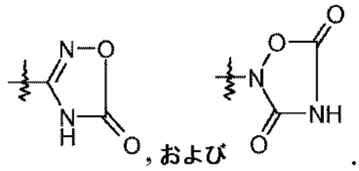


である、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１６】

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

【化１１１】



から選択される、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１７】

Ｒ^{6}が、－Ｃ$_{3\sim5}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレンヘテロアリールまたは－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキルである、請求項１に記載の化合物。

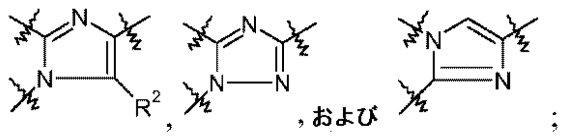
【請求項１８】

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

【請求項１９】

Ｚが、

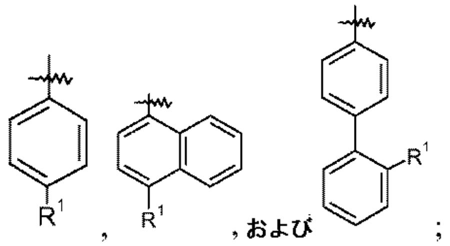
【化１１２】



から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールであり、

ｒが１であり；Ａｒが、

【化１１３】



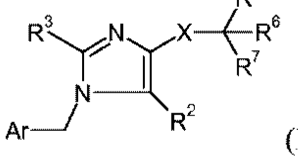
から選択され、

R^{1}が、−$COOR^{1a}$、テトラゾール−５−イルまたは−$SO_{2}NHR^{1d}$であり；R^{1a}はＨまたは−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{1d}は−Ｃ（Ｏ）R^{1c}であり、R^{1c}は−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{2}が、Ｈ、ハロまたは−ＣＯＯＨであり；R^{3}が−$C_{1\sim10}$アルキルまたは−$C_{0\sim5}$アルキレン−Ｏ−$C_{0\sim5}$アルキレン−R^{3b}であり、R^{3b}はＨであり；Ｘが−$C_{1\sim8}$アルキレン−であり、前記アルキレン中の少なくとも１つの−CH_{2}−部分は−ＮＨＣ（Ｏ）−または−Ｃ（Ｏ）ＮＨで置き換えられており；R^{5}が−$C_{0\sim3}$アルキレン−SR^{5a}、−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｃ（Ｏ）NHR^{5b}または−$C_{0\sim2}$アルキレン−CHR^{5g}−ＣＯＯＨであり；R^{5a}はＨまたは−Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{5b}は、−ＯＨ、−Ｏ−ベンジルまたは−ＯＣ（Ｏ）−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{5g}は、Ｈ、−ＯＨ、−$C_{1\sim3}$アルキレンアリールまたは−CH_{2}−Ｏ−（CH_{2}）$_{2}$−Ｏ−CH_{3}であり；R^{6}が、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{0\sim3}$アルキレンアリール、−$C_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリールまたは−$C_{0\sim3}$アルキレン−$C_{3\sim7}$シクロアルキルであり；R^{7}がＨであるか、またはR^{6}と一緒になって−$C_{3\sim8}$シクロアルキルを形成しており；Ａｒ中の各環およびR^{6}中の各アリールは−$C_{1\sim6}$アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、前記アルキルは１〜５個のフルオロ原子で任意選択で置換されており；Ｘ中の１個の炭素原子は−$C_{0\sim5}$アルキレン−ＣＯＯＨ基で任意選択で置換されており；Ｘ中の１つの−CH_{2}−部分は−$C_{3\sim8}$シクロアルキレン−で置き換えられていてよく；R^{1}、R^{3}および$R^{5\sim6}$中の各アルキルおよび各アリールは、１〜７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項２０】

式ＩＩａ：

【化１１４】

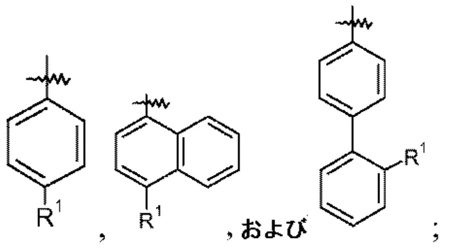


(IIa),

を有する、請求項１９に記載の化合物

（式中、Ａｒは、

【化１１５】



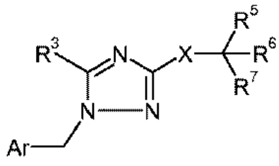
から選択され、

Ｒ^{1}は、－ＣＯＯＲ^{1a}またはテトラゾール－５－イルであり、Ｒ^{1a}はＨまたは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロまたは－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{3}は－Ｃ$_{1\sim10}$アルキルまたは－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｒ^{3b}であり、Ｒ^{3b}はＨであり；Ｘは－Ｃ$_{1\sim8}$アルキレン－であり、前記アルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_{2}$－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；Ｒ^{5}は－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5b}または－Ｃ$_{0\sim2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5g}－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{5b}は、－ＯＨ、－Ｏ－ベンジルまたは－ＯＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{5g}は、Ｈ、－ＯＨまたは－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$であり；Ｒ^{6}は、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリールまたは－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキルであり；Ｒ^{7}はＨであるか、またはＲ^{6}と一緒になって－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキルを形成しており；Ａｒ中の各環およびＲ^{6}中の各アリールは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、前記アルキルは１～５個のフルオロ原子で任意選択で置換されており；Ｘ中の１個の炭素原子は－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＣＯＯＨ基で任意選択で置換されており；Ｘ中の１つの－ＣＨ$_{2}$－部分は－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキレン－で置き換えられていてよく；Ｒ^{1}、Ｒ^{3}およびＲ$^{5\sim6}$中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）。

【請求項２１】

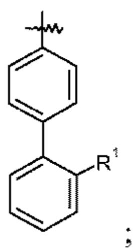
式ＩＩＩａを有する、請求項１９に記載の化合物

【化１１６】


(IIIa).

（式中、Ａｒは、

【化１１７】



であり、

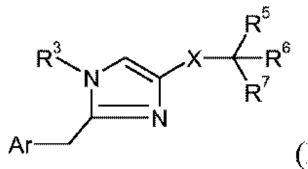
Ｒ^{1}は、－ＣＯＯＲ^{1a}、テトラゾール－５－イルまたは－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{1d}であり；Ｒ^{1a}はＨまたは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{1d}は－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1c}であり、Ｒ^{1c}は－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{3}は－Ｃ$_{1\sim10}$アルキルであり；Ｘは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン－であり、前記アルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_{2}$－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；Ｒ^{5}は、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ＳＲ

^{5a}、－$C_{0～3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5b}または－$C_{0～2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5g}－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキルであり；Ｒ^{5b}は－ＯＨまたは－Ｏ－ベンジルであり；Ｒ^{5g}は、－ＯＨ、－$C_{1～3}$アルキレンアリールまたは－CH_2－Ｏ－（CH_2）$_2$－Ｏ－CH_3であり；Ｒ^{6}は－$C_{1～6}$アルキルまたは－$C_{0～3}$アルキレンアリールであり；Ｒ^{7}はＨであるか、またはＲ^{6}と一緒になって－$C_{3～8}$シクロアルキルを形成しており；Ｒ^{1}、Ｒ^{3}およびＲ${}^{5～6}$中の各アルキルおよび各アリールは、１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）。

【請求項２２】

式ＩＶａを有する、請求項１９に記載の化合物

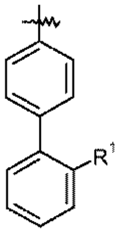
【化１１８】



(IVa),

（式中、Ａｒは、

【化１１９】



;

であり；

Ｒ^{1}はテトラゾール－５－イルであり；Ｒ^{3}は－$C_{1～10}$アルキルであり；Ｘは－$C_{1～8}$アルキレン－であり、前記アルキレン中の少なくとも１つの－CH_2－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；Ｒ^{5}は－$C_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}または－$C_{0～2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5g}－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキルであり；Ｒ^{5g}は－ＯＨであり；Ｒ^{6}は－$C_{0～3}$アルキレンアリールであり；Ｒ^{7}はＨであり；Ｒ^{1}、Ｒ^{3}およびＲ${}^{5～6}$中の各アルキルおよび各アリールは、１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）。

【請求項２３】

請求項１に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項２４】

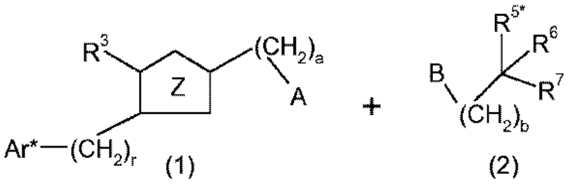
利尿薬、β_1アドレナリン受容体ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、アンジオテンシン変換酵阻害剤、AT_1受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン、抗脂質薬、抗糖尿病薬、抗血栓剤、レニン阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素／ネプリライシン阻害剤、バソプレシン受容体アンタゴニストおよびその組合せからなる群から選択される第２の治療薬をさらに含む、請求項２３に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

請求項１から２２のいずれか一項に記載の化合物を調製するための方法であって、

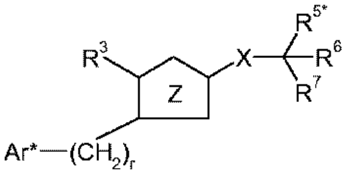
（ａ）　式１の化合物と式２の化合物

【化１２０】



をカップリングさせて、次式：

【化１２１】



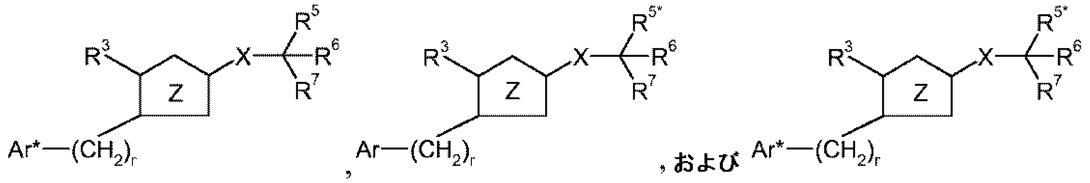
（式中、Ａは－ＮＨ$_2$であり、Ｂは－ＣＯＯＨであるか、またはＡは－ＣＯＯＨであり、Ｂは－ＮＨ$_2$であり；ａとｂの合計は０～１１の範囲であり；Ａｒ＊はＡｒ－Ｒ^{1}＊を表し、Ｒ^{1}＊はＲ^{1}または保護された形態のＲ^{1}であり；Ｒ^{5}＊はＲ^{5}または保護された形態のＲ^{5}を表し；－（ＣＨ$_2$）$_a$および－（ＣＨ$_2$）$_b$基中の炭素原子は１個または複数のＲ^{4b}基で置換されていてよく；－（ＣＨ$_2$）$_a$または－（ＣＨ$_2$）$_b$基中の１つの－ＣＨ$_2$－基は－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキレン－、－ＣＲ^{4d}＝ＣＨ－または－ＣＨ＝ＣＲ^{4d}－で置き換えられていてよい）

を有する化合物を生成するステップと、

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

【請求項２６】

【化１２２】



（式中、Ａｒ＊はＡｒ－Ｒ^{1}＊であり；Ｒ^{1}＊は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}、－ＳＯ$_2$Ｏ－Ｐ^{5}、－ＳＯ$_2$ＮＨ－Ｐ^{6}、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｐ^{7}）$_2$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}、－ＯＣＨ（アリール）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}およびテトラゾール－５－イル－Ｐ^{4}から選択され；Ｒ^{5}＊は、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－Ｐ^{3}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｏ－Ｐ^{5}）、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｎ（Ｏ－Ｐ^{5}）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5d}、－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレン－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｓ－Ｐ^{3}、－ＮＨ－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｐ^{7}）$_2$、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｐ^{7}）－Ｒ^{5e}、－Ｃ$_{0\sim2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5f}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}および－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5g}－ＣＨＲ^{5h}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}から選択され；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；Ｐ^{6}はスルホンアミド保護基であり；Ｐ^{7}はホスフェート保護基である）

を含む群から選択される、請求項１から２２のいずれか一項に記載の化合物またはその塩の合成において有用な中間体。

【請求項２７】

医薬品を製造するための請求項１から２２のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２８】

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

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、アンジオテンシンＩＩ型１（ＡＴ$_1$）受容体アンタゴニスト活性およびネプリライシン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医薬組成物、そうした化合物を調製するための方法および中間体、および高血圧症などの疾患を治療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】
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、同じ患者において原発性状態として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】
高血圧症を治療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β$_1$アドレナリン受容体ブロッカー；アムロジピンなどのカルシウムチャンネルブロッカー；カプトプリル、ベナゼプリル、エナラプリル、エナラプリラート、リシノプリル、キナプリルおよびラミプリルなどのアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤；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型１受容体ブロッカー（ＡＲＢ）としても公知のＡＴ$_1$受容体アンタゴニストがある。これらの薬物の組合せ、例えば、カルシウムチャンネルブロッカー（アムロジピン）とＡＣＥ阻害剤（ベナゼプリル）、または利尿薬（ヒドロクロロチアジド）とＡＣＥ阻害剤（エナラプリル）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、高血圧症の治療に有効である。それでも、高血圧症を目的とする新規な薬物においては、効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。多くの治療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治療患者の約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、利用可能な治療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治療の成功をさらに難しくしている。
【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。βブロッカーは疲労、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βブロッカーは、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る。カルシウムチャンネルブロッカー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阻害剤は、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。ＡＴ$_1$受容体アンタゴニストは、ＡＣＥ阻害剤と同等に効果的であり、咳の発生はそれほどひどくない。

【０００６】

　ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ、ＥＣ３．４．２４．１１）（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Ｚｎ$^{2+}$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阻害剤は、潜在的な治療薬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ト、ジェムパトリラト（ｇｅｍｐａｔｒｉｌａｔ）およびサムパトリラット（ｓａｍｐａｔｒｉｌａｔ）が含まれる。バソペプチダーゼ阻害剤と称される、この部類の化合物は非特許文献１に記載されている。

【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ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト／ＮＥＰ阻害剤の組合せからも明らかなように、ＡＴ$_1$受容体拮抗とＮＥＰ阻害を組み合わせると血圧降下の効能を増進させるチャンスがある。

【０００８】

　最近、Ｆｅｎｇらの特許文献４（Ｎｏｖａｒｔｉｓ　ＡＧ）は、ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト化合物がＮＥＰ阻害剤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阻害剤化合物と連結されているＡＴ$_1$受容体アンタゴニストとＮＥＰ阻害剤の複合体を記載している。

【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．Ｐａｔｅｎｔｓ９巻（１２号）：１６６５～１６７７頁
【非特許文献２】Ｇａｒｄｉｎｅｒら、（２００６年）ＪＰＥＴ３１９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、様々な組合せで投与されているが、同一分子でＡＴ$_1$受容体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、それらが単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、治療薬として特に有用であると期待される。

【００１２】

さらに、そうした二重作用化合物は、ＡＴ$_1$受容体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治療できる他の様々な疾患を治療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】

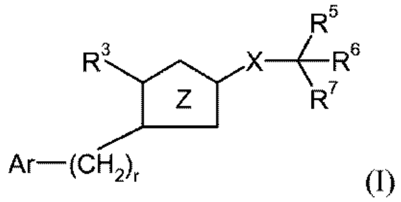
本発明は、ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト活性およびネプリライシン（ＮＥＰ）酵素阻害活性を有することが分かっている新規な化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、高血圧症および心不全などの状態を治療するための治療薬として有用かつ有利であると期待される。

【００１４】

本発明の一態様は、式Ｉの化合物：

【００１５】

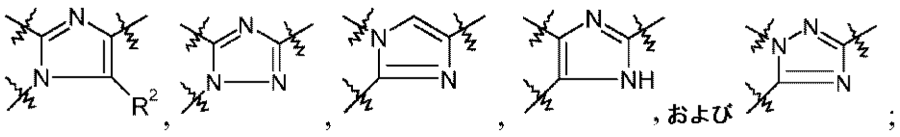
【化１】



（式中、Ｚは、

【００１６】

【化２】



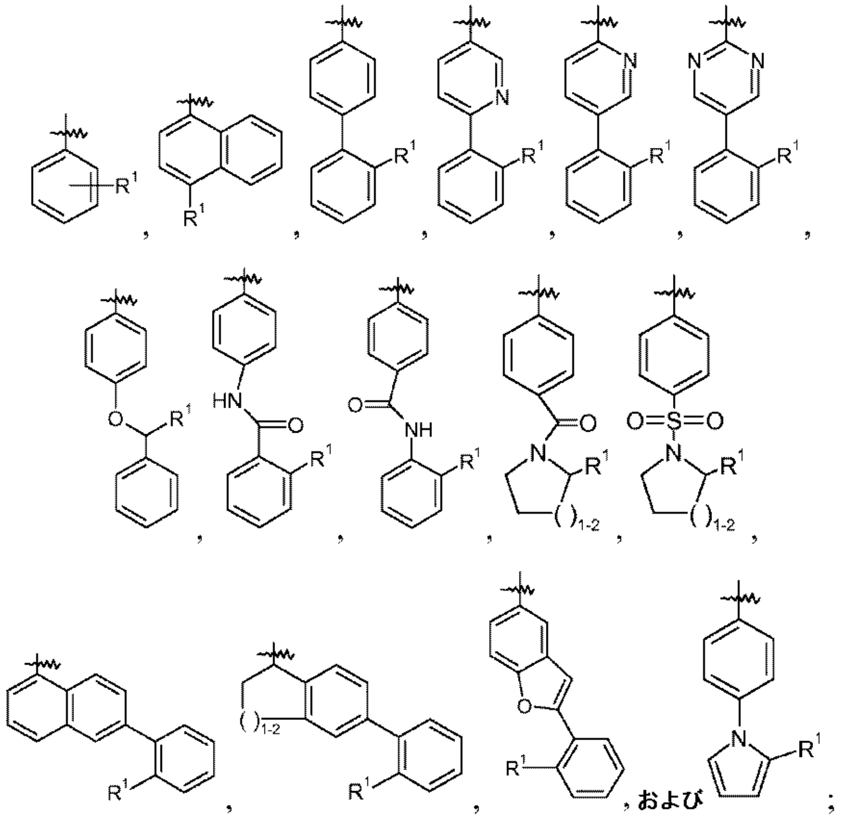
から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールであり、

ｒは０、１または２であり、

Ａｒは、

【００１７】

【化３】

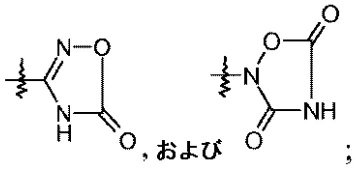


から選択され、

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

【００１８】

【化４】

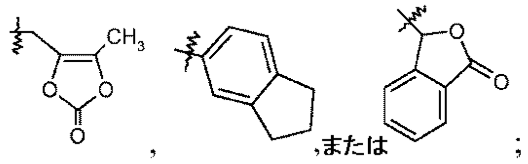


から選択され、

R^{1a}は、H、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim3}$アルキレンアリール、－$C_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリール、－$C_{3\sim7}$シクロアルキル、－CH（$C_{1\sim4}$アルキル）OC（O）R^{1aa}、－$C_{0\sim6}$アルキレンモルホリン、

【００１９】

【化５】



であり、

R^{1aa}は、－O－$C_{1\sim6}$アルキル、－O－$C_{3\sim7}$シクロアルキル、－$NR^{1ab}R^{1ac}$または－CH（NH_2）CH_2COOCH_3であり；R^{1ab}およびR^{1ac}は独立に、H、－$C_{1\sim6}$アルキルまたはベンジルであるか、あるいは一緒になって－（CH_2）$_{3\sim6}$－であり；R^{1b}はR^{1c}または－NHC（O）R^{1c}であり；R^{1c}は、

−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{0\sim6}$アルキレン−O−R^{1ca}、−$C_{1\sim5}$アルキレン−N$R^{1cb}R^{1cc}$、−$C_{0\sim4}$アルキレンアリールまたは−$C_{0\sim4}$アルキレンヘテロアリールであり；R^{1ca}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキルまたは−$C_{1\sim6}$アルキレン−O−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{1cb}およびR^{1cc}は独立にHまたは−$C_{1\sim6}$アルキルであるか、あるいは一緒になって−（CH_2）$_2$−O−（CH_2）$_2$−または−（CH_2）$_2$−N［C（O）CH_3］−（CH_2）$_2$−であり；R^{1d}は、H、R^{1c}、−C（O）R^{1c}または−C（O）NHR^{1c}であり；R^{1e}は−$C_{1\sim4}$アルキルまたはアリールであり、

R^2は、H、ハロ、−NO_2、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{2\sim6}$アルケニル、−$C_{3\sim6}$シクロアルキル、−CN、−C（O）R^{2a}、−$C_{0\sim5}$アルキレン−OR^{2b}、−$C_{0\sim5}$アルキレン−N$R^{2c}R^{2d}$、−$C_{0\sim3}$アルキレンアリールおよび−$C_{0\sim3}$アルキレン−ヘテロアリールから選択され；R^{2a}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{3\sim6}$シクロアルキル、−OR^{2b}または−N$R^{2c}R^{2d}$であり；R^{2b}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{3\sim6}$シクロアルキルまたは−$C_{0\sim1}$アルキレンアリール；R^{2c}およびR^{2d}は独立に、H、−$C_{1\sim4}$アルキルまたは−$C_{0\sim1}$アルキレンアリールであり、

R^3は、−$C_{1\sim10}$アルキル、−$C_{2\sim10}$アルケニル、−$C_{3\sim10}$アルキニル、−$C_{0\sim3}$アルキレン−$C_{3\sim7}$シクロアルキル、−$C_{2\sim3}$アルケニレン−$C_{3\sim7}$シクロアルキル、−$C_{2\sim3}$アルキニレン−$C_{3\sim7}$シクロアルキル、−$C_{0\sim5}$アルキレン−NR^{3a}−$C_{0\sim5}$アルキレン−R^{3b}、−$C_{0\sim5}$アルキレン−O−$C_{0\sim5}$アルキレン−R^{3b}、−$C_{0\sim5}$アルキレン−S−$C_{1\sim5}$アルキレン−R^{3b}および−$C_{0\sim3}$アルキレンアリールから選択され；R^{3a}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{3\sim7}$シクロアルキルまたは−$C_{0\sim3}$アルキレンアリールであり；R^{3b}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{3\sim7}$シクロアルキル、−$C_{2\sim4}$アルケニル、−$C_{2\sim4}$アルキニルまたはアリールであり、

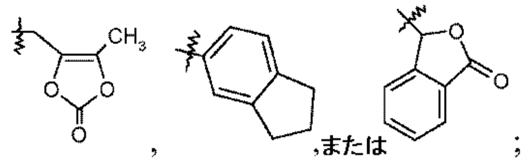
Xは、−$C_{1\sim12}$アルキレン−であり、前記アルキレン中の少なくとも１つの−CH_2−部分は、−NR^{4a}−C（O）−または−C（O）−NR^{4a}−部分で置き換えられており、R^{4a}は、H、−OHまたは−$C_{1\sim4}$アルキルであり、

R^5は、−$C_{0\sim3}$アルキレン−SR^{5a}、−$C_{0\sim3}$アルキレン−C（O）N$R^{5b}R^{5c}$、−$C_{0\sim3}$アルキレン−NR^{5b}−C（O）R^{5d}、−NH−$C_{0\sim1}$アルキレン−P（O）（OR^{5e}）$_2$、−$C_{0\sim3}$アルキレン−P（O）O$R^{5e}R^{5f}$、−$C_{0\sim2}$アルキレン−CHR^{5g}−COOH、−$C_{0\sim3}$アルキレン−C（O）NR^{5h}−CHR^{5i}−COOHおよび−$C_{0\sim3}$アルキレン−S−SR^{5j}から選択され；R^{5a}はHまたは−C（O）−R^{5aa}であり；R^{5aa}は、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{0\sim6}$アルキレン−$C_{3\sim7}$シクロアルキル、−$C_{0\sim6}$アルキレンアリール、−$C_{0\sim6}$アルキレンヘテロアリール、−$C_{0\sim6}$アルキレンモルホリン、−$C_{0\sim6}$アルキレンピペラジン−CH_3、−CH［N（R^{5ab}）$_2$］−aaであり、aaは、アミノ酸側鎖、−２−ピロリジン、−$C_{0\sim6}$アルキレン−OR^{5ab}、−O−$C_{0\sim6}$アルキレンアリール、−$C_{1\sim2}$アルキレン−OC（O）−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{1\sim2}$アルキレン−OC（O）−$C_{0\sim6}$アルキレンアリールまたは−O−$C_{1\sim2}$アルキレン−OC（O）O−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{5ab}はHまたは−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{5b}は、H、−OH、−OC（O）R^{5ba}、−CH_2COOH、−O−ベンジル、ピリジルまたは−OC（S）N$R^{5bb}R^{5bc}$であり；R^{5ba}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、−OCH_2−アリール、−CH_2O−アリールまたは−N$R^{5bb}R^{5bc}$であり；R^{5bb}およびR^{5bc}は独立にHまたは−$C_{1\sim4}$アルキルであり；R^{5c}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキルまたは−C（O）−R^{5ca}であり；R^{5ca}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{3\sim7}$シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；R^{5d}は、H、−$C_{1\sim4}$アルキル、−$C_{0\sim3}$アルキレンアリール、−N$R^{5da}R^{5db}$、−CH_2SHまたは−O−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{5da}およびR^{5db}は独立にHまたは−$C_{1\sim4}$アルキルであり、；R^{5e}は、H、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{1\sim3}$アルキレン

アリール、－Ｃ$_{1\sim 3}$アルキレンヘテロアリール、－Ｃ$_{3\sim 7}$シクロアルキル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5ea}、

【００２０】

【化６】



であり、

Ｒ^{5ea}は、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3\sim 7}$シクロアルキル、－ＮＲ^{5eb}Ｒ^{5ec}または－ＣＨ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＯＯＣＨ$_3$であり；Ｒ^{5eb}およびＲ^{5ec}は独立に、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim 4}$アルキルまたは－Ｃ$_{1\sim 3}$アルキレンアリールであるか、あるいは一緒になって－（ＣＨ$_2$）$_{3\sim 6}$－であり；Ｒ^{5f}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim 4}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim 3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{1\sim 3}$アルキレン－ＮＲ^{5fa}Ｒ^{5fb}または－Ｃ$_{1\sim 3}$アルキレン（アリール）－Ｃ$_{0\sim 3}$アルキレン－ＮＲ^{5fa}Ｒ^{5fb}であり；Ｒ^{5fa}およびＲ^{5fb}は独立にＨまたは－Ｃ$_{1\sim 4}$アルキルであり；Ｒ^{5g}は、Ｈ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim 3}$アルキレンアリールまたは－ＣＨ$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$であり；Ｒ^{5h}はＨまたは－Ｃ$_{1\sim 4}$アルキルであり；Ｒ^{5i}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim 4}$アルキルまたは－Ｃ$_{0\sim 3}$アルキレンアリールであり；Ｒ^{5j}は、－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、アリールまたは－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＮＨ$_2$）ＣＯＯＨであり、

Ｒ^{6}は、－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－ＣＨ$_2$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim 3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{0\sim 3}$アルキレンヘテロアリールおよび－Ｃ$_{0\sim 3}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim 7}$シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{7}はＨであるか、またはＲ^{6}と一緒になって－Ｃ$_{3\sim 8}$シクロアルキルを形成しており、

－（ＣＨ$_2$）$_r$－の各－ＣＨ$_2$－基は、－Ｃ$_{1\sim 4}$アルキルおよびフルオロから独立に選択される１または２個の置換基で任意選択で置換されており、

Ａｒ中の各環ならびにＲ$^{1\sim 3}$およびＲ$^{5\sim 6}$中の各アリールおよびヘテロアリールは、－ＯＨ、－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－Ｃ$_{2\sim 4}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim 4}$アルキニル、－ＣＮ、ハロ、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1\sim 4}$アルキル、フェニル、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキルおよび－Ｎ（Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル）$_2$から独立に選択される１～３個の置換基で任意選択で置換されており、各アルキル、アルケニルおよびアルキニルは１～５個のフルオロ原子で任意選択で置換されており、

Ｘの各炭素原子は１個または複数のＲ^{4b}基で任意選択で置換されており、Ｘ中の１つの－ＣＨ$_2$－部分は、－Ｃ$_{3\sim 8}$シクロアルキレン－、－ＣＲ^{4d}＝ＣＨ－および－ＣＨ＝ＣＲ^{4d}－から選択される基で置換されていてよく；Ｒ^{4b}は、－Ｃ$_{0\sim 5}$アルキレン－ＣＯＯＲ^{4c}、－Ｃ$_{1\sim 6}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim 1}$アルキレン－ＣＯＮＨ$_2$、－Ｃ$_{1\sim 2}$アルキレン－ＯＨ、－Ｃ$_{0\sim 3}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim 7}$シクロアルキル、１Ｈ－インドール－３－イル、ベンジルまたはヒドロキシベンジルであり；Ｒ^{4c}はＨまたは－Ｃ$_{1\sim 4}$アルキルであり；Ｒ^{4d}は－ＣＨ$_2$－２－チオフェンまたはフェニルであり、

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

または薬学的に許容されるその塩に関する。

【００２１】

本発明の他の態様は、薬学的に許容される担体および本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。そうした組成物は、利尿薬、β$_1$アドレナリン受容体ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、アンジオテンシン変換酵阻害剤、ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン、抗脂質薬、抗糖

尿病薬、抗血栓剤、レニン阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素／ネプリライシン阻害剤、バソプレシン受容体アンタゴニストおよびその組合せなどの他の治療薬を任意選択で含むことができる。したがって、本発明のさらに他の態様では、医薬組成物は、本発明の化合物、第２の治療薬および薬学的に許容される担体を含む。本発明の他の態様は、本発明の化合物および第２の治療薬を含む活性薬剤の組合せに関する。本発明の化合物は、追加の薬剤と一緒か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、薬学的に許容される担体を、追加の薬剤と一緒にすることができる。したがって、本発明のさらに他の態様は、本発明の化合物および第１の薬学的に許容される担体を含む第１の医薬組成物と；第２の治療薬および第２の薬学的に許容される担体を含む第２の医薬組成物を含む医薬組成物の組合せに関する。他の態様では、本発明は、例えば、第１の医薬組成物と第２の医薬組成物が別々の医薬組成物である、そうした医薬組成物（複数）を含むキットに関する。

【００２２】

本発明の化合物は、ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト活性とＮＥＰ酵素阻害活性の両方を有しており、したがって、ＡＴ$_1$受容体をアンタゴナイズし、かつ／またはＮＥＰ酵素を阻害することによって治療される、疾患または障害に罹患した患者を治療するための治療薬として有用であると期待される。したがって、本発明の一態様は、ＡＴ$_1$受容体をアンタゴナイズし、かつ／またはＮＥＰ酵素を阻害することによって治療される、疾患または障害に罹患した患者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。本発明の他の態様は、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。本発明のさらに他の態様は、哺乳動物においてＡＴ$_1$受容体をアンタゴナイズする方法であって、哺乳動物に、ＡＴ$_1$受容体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。本発明のさらに他の態様は、哺乳動物においてＮＥＰ酵素を阻害する方法であって、哺乳動物にＮＥＰ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。

【００２３】

特に興味のある本発明の化合物には、ＡＴ$_1$受容体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；一実施形態では、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；さらに他の実施形態では、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（ｐＩＣ$_{50}$）を有する化合物；一実施形態では、約６．０以上のｐＩＣ$_{50}$を有する化合物；特に約７．０以上のｐＩＣ$_{50}$を有する化合物；特に約７．０～１０．０の範囲のｐＩＣ$_{50}$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、ＡＴ$_1$受容体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ｐＩＣ$_{50}$を有する化合物が含まれる。

【００２４】

本発明の化合物はＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト活性およびＮＥＰ阻害活性をもつため、そ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、本発明の一態様は、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、本発明の他の態様は、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ステップと、（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ステップと（ステップ（ａ）は、ステップ（ｂ）の前か、その後かまたはそれと同時に実施する）；（ｃ）ステップ（ａ）からの第１のアッセイ値とステップ（ｂ）からの第２のアッセイ値を比較するステップとを含む方法に関する。生物学的アッセイの例には、ＡＴ$_1$受容体結合アッセイおよびＮＥＰ酵素阻害アッセイが

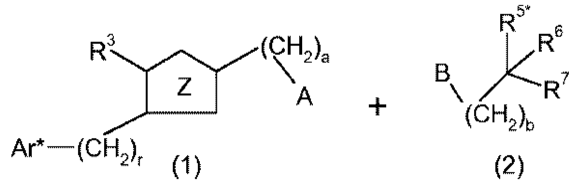
含まれる。本発明のさらに他の態様は、ＡＴ$_{1}$受容体、ＮＥＰ酵素またはその両方を含む生体系または試料を試験する方法であって、（ａ）生体系または試料を本発明の化合物と接触させるステップと、（ｂ）その化合物によって引き起こされた生体系または試料に対する効果を判定するステップとを含む方法に関する。

【００２５】

本発明のさらに他の態様は、本発明の化合物を調製するのに有用な方法および中間体に関する。したがって、本発明の他の態様は、式１の化合物と式２の化合物：

【００２６】

【化７】



（式中、Ａは－ＮＨ$_{2}$であり、Ｂは－ＣＯＯＨあるかまたはＡは－ＣＯＯＨであり、Ｂは－ＮＨ$_{2}$であり；ａとｂの合計は０～１１の範囲であり；Ａｒ＊はＡｒ－Ｒ^{1}＊を表し、Ｒ^{1}＊はＲ^{1}または保護された形態のＲ^{1}であり；Ｒ^{5}＊はＲ^{5}または保護された形態のＲ^{5}を表し；－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$基および－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$基中の炭素原子は１個または複数のＲ^{4b}基で置換されていてよく；－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$基または－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$基中の１つの－ＣＨ$_{2}$－基は、－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキレン－、－ＣＲ^{4d}＝ＣＨ－または－ＣＨ＝ＣＲ^{4d}－で置き換えられていてよい）

をカップリングさせるステップ；および、Ｒ^{1}＊が保護された形態のＲ^{1}であり、かつ／またはＲ^{5}＊が保護された形態のＲ^{5}である場合、この生成物を任意選択で脱保護するステップを含む本発明の化合物の調製方法に関する。本発明の他の態様は、式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩を調製する方法であって、遊離の酸または塩基の形態の式Ｉの化合物を薬学的に許容される塩基または酸と接触させることを含む方法に関する。他の態様では、本発明は、本明細書で説明する方法のいずれかならびにそうした方法で使用する新規な中間体によって調製された生成物に関する。本発明の一態様では、新規な中間体は本明細書で定義する式ＩＶ、ＶまたはＶＩを有する。

【００２７】

本発明のさらに他の態様は、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許容されるその塩の使用に関する。本発明の他の態様は、哺乳動物におけるＡＴ$_{1}$受容体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。本発明のさらに他の態様は、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。本発明の他の態様および実施形態を本明細書で開示する。

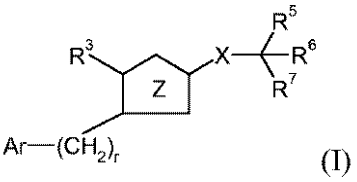
【発明を実施するための形態】

【００２８】

一態様では、本発明は、式Ｉの化合物：

【００２９】

【化８】



または薬学的に許容されるその塩に関する。

【００３０】

本明細書で用いる「本発明の化合物」という用語は、式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ

、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａおよびＩＩＩｂで表される種などの式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または酸性基（例えば、アミノ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。そ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許容される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、「または薬学的に許容されるその塩および／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許容される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。

【００３１】

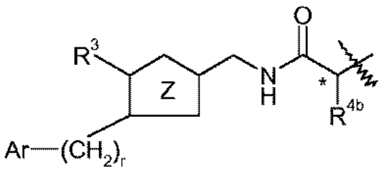
式Ｉの化合物は１つまたは複数のキラル中心を含むことができ、したがって、これらの化合物は、様々な立体異性体で調製し、使用することができる。したがって、本発明は、別段の指示のない限り、ラセミ混合物、純粋な立体異性体（鏡像異性体およびジアステレオマー）、立体異性体リッチな混合物などに関する。本明細書において化学構造が、立体構造を含まず表されている場合、可能なすべての立体異性体がそうした構造に含まれると理解されたい。したがって、例えば「式Ｉの化合物」という用語は、その化合物の可能なすべての立体異性体を含むものとする。同様に、本明細書において特定の立体異性体が示されるかまたは名前をつけられている場合、当業者は、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、そ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いう前提である。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を含む当技術分野で周知の多くの方法によって、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）、互変異性体および位置異性体は本発明の範囲に包含される。

【００３２】

可能な１つのキラル中心は、式Ｉの化合物の「Ｘ」部に存在することができる。例えば、キラル中心は、$-C_{1\sim6}$アルキル、例えば$-CH_3$などのR^{4b}基で置換されているＸのアルキレン部分中の炭素原子において存在する。このキラル中心は、以下の部分式中の記号＊で表される炭素原子に存在する。

【００３３】

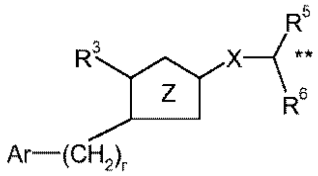
【化９】



可能性な別のキラル中心は、R^6が$-C_{1\sim6}$アルキルなどの基、例えば$-CH_2CH(CH_3)_2$であり、R^7が水素である場合、$-X-CR^5R^6R^7$基上の炭素で存在することができる。このキラル中心は、以下の式中の記号＊＊で表される炭素原子に存在する。

【００３４】

【化１０】



本発明の一実施形態では、記号＊および／または＊＊で特定される炭素原子は（Ｒ）立体配置を有する。この実施形態では、式Ｉの化合物は、記号＊および／または＊＊で特定される炭素原子で（Ｒ）立体配置を有するか、またはこの炭素原子（１個または複数）で（Ｒ）立体配置を有する立体異性体がリッチである。他の実施形態では、記号＊および／またはＳ＊＊で特定される炭素原子は（Ｓ）立体配置を有する。この実施形態では、式Ｉの化合物は、記号＊および／または＊＊で特定される炭素原子で（Ｓ）立体配置を有するか、またはこの炭素原子で（Ｓ）立体配置を有する立体異性体がリッチである。化合物は、＊の炭素原子と＊＊の炭素原子の両方でキラル中心をもつことができることを理解されたい。そうした場合、４つのジアステレオマーが存在可能である。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＊および／または＊＊で特定される炭素原子が特定の（Ｒ）または（Ｓ）立体配置を有することが望ましい。

【００３５】

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リッチとなっ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、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌおよび^{18}Ｆが含まれる。

【００３６】

式Ｉの化合物は、ＡＴ$_{1}$受容体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治療するための治療薬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ＡＴ$_{1}$受容体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医薬組成物は一般に、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型２（ＡＴ$_{2}$）受容体の阻害に対してよりＡＴ$_{1}$受容体の阻害に対して、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。

【００３７】

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。

【００３８】

（代表的実施形態）

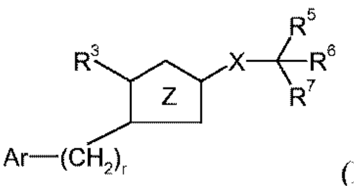
以下の置換基および値は、本発明の様々な態様および実施形態の代表例を提供しようとするものである。これらの代表値は、そうした態様および実施形態をさらに定義し例示しようとするものであり、他の実施形態を排除しようとする、または本発明の範囲を限定しようとするものではない。この関連では、特定の値または置換基が好ましいという表現は、特に示されていない限り、本発明から他の値または置換基を排除しようとするものでは決してない。

【００３９】

一態様では、本発明は、式Ｉの化合物：

【００４０】

【化１１】

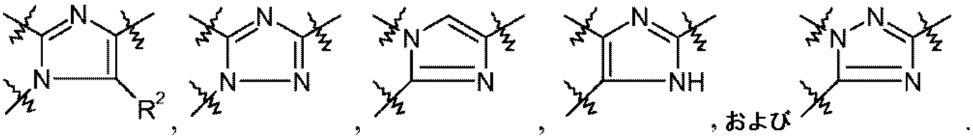


(I)

（式中、Ｚは、

【００４１】

【化１２】



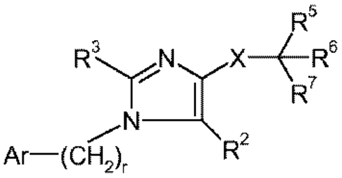
から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールを表す）

に関する。

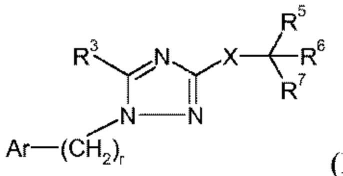
したがって、本発明の化合物は式ＩＩ〜ＶＩで表すこともできる。

【００４２】

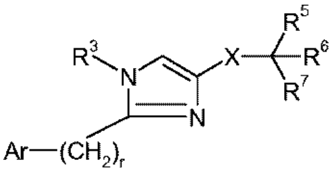
【化１３】



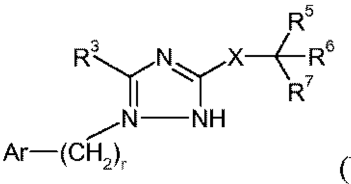
(II),



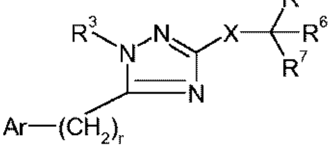
(III),



(IV),



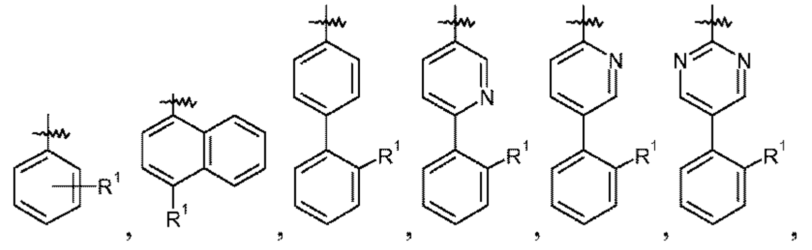
(V), および



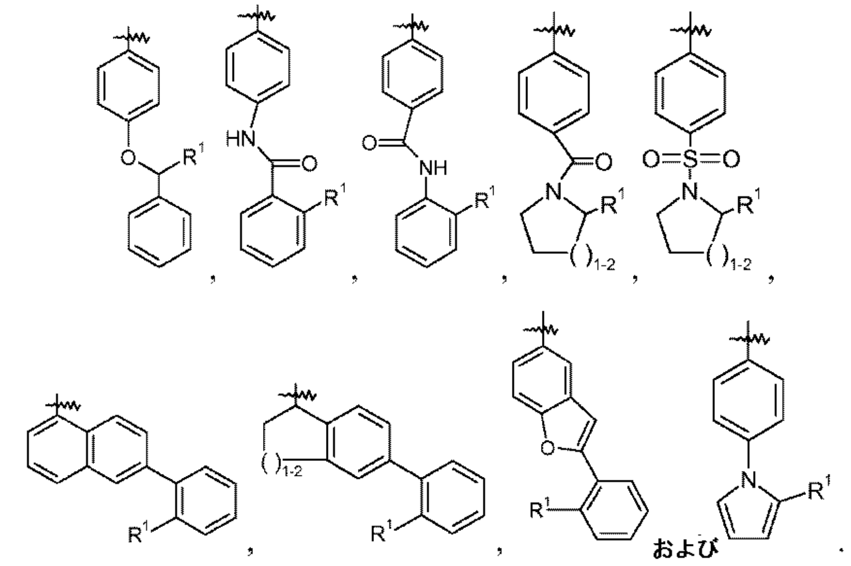
(VI).

ここで、ｒの値は０、１または２である。一実施形態では、ｒは１である。−（CH_2）$_r$−基中の各−CH_2−基は−$C_{1〜4}$アルキル（例えば、−CH_3）およびフルオロから独立に選択される１または２個の置換基で置換されていてよい。１つの特定の実施形態では、その−（CH_2）$_r$−基は置換されていない。他の実施形態では、−（CH_2）$_r$−基中の１つまたは２つの−CH_2−基は−$C_{1〜4}$アルキル基で置換されている。

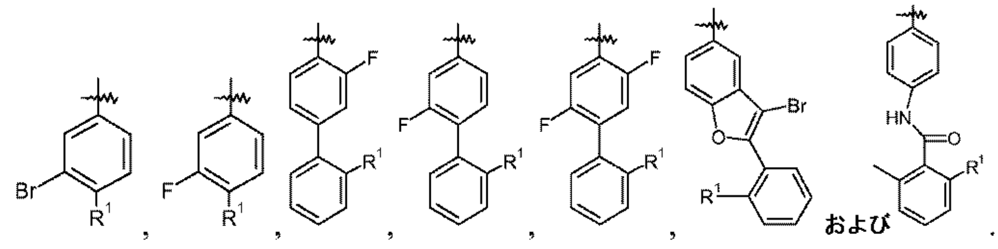
【００４３】
　Ａｒは、
【００４４】
【化１４】



【００４５】
【化１５】

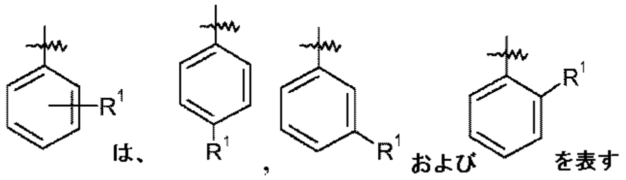


から選択されるアリール基を表す。
Ａｒ部分の各環は、－ＯＨ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{2\sim4}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim4}$アルキニル、－ＣＮ、ハロ、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、フェニル、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルおよび－Ｎ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）$_{2}$から独立に選択される１～３個の置換基で置換されていてよい。さらに、上記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基のそれぞれは１～５個のフルオロ原子で任意選択で置換されている。
【００４６】
　１つの特定の実施形態では、Ａｒ部分の各環は、－ＯＨ、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル（例えば、－ＣＨ$_{3}$）、ハロ（例えば、ブロモ、フルオロ、クロロおよびジフルオロ）、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル（例えば、－ＯＣＨ$_{3}$）およびフェニルから独立に選択される１～２個の置換基で置換されていてよい。置換されたＡｒ部分の例には、
【００４７】
【化１６】

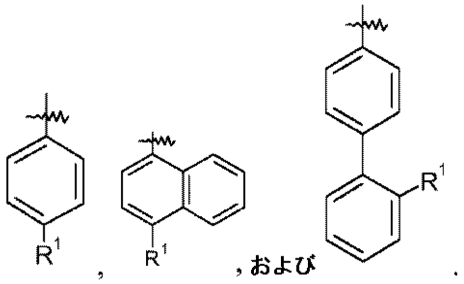


が含まれる。

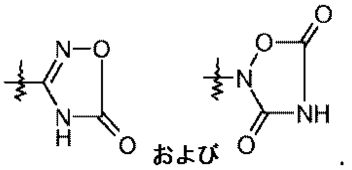
特に興味深いものは、Ａｒが１または２個のハロ原子、特にフルオロ原子で置換されているものである。
【００４８】
【化１７】



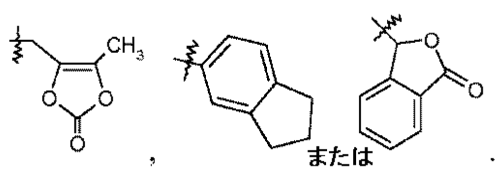
ことを理解されたい。
【００４９】
１つの特定の実施形態では、Ａｒは、
【００５０】
【化１８】



から選択される。
【００５１】
R^{1}は、$-COOR^{1a}$、$-NHSO_{2}R^{1b}$、$-SO_{2}NHR^{1d}$、$-SO_{2}OH$、$-C(O)NH-SO_{2}R^{1c}$、$-P(O)(OH)_{2}$、$-CN$、$-O-CH(R^{1e})-COOH$、テトラゾール－５－イル、
【００５２】
【化１９】

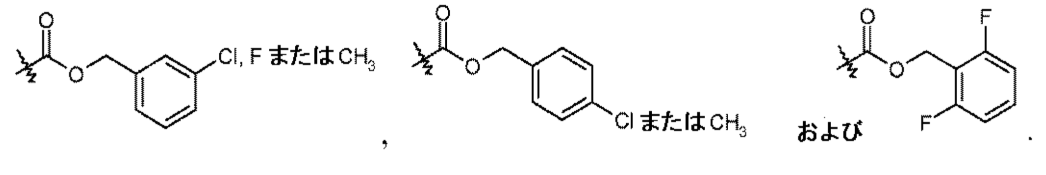


から選択される。
R^{1a}部分は、Ｈ、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{1\sim3}$アルキレンアリール、$-C_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリール、$-C_{3\sim7}$シクロアルキル、$-CH(C_{1\sim4}$アルキル$)OC(O)R^{1aa}$、$-C_{0\sim6}$アルキレンモルホリン、
【００５３】
【化２０】

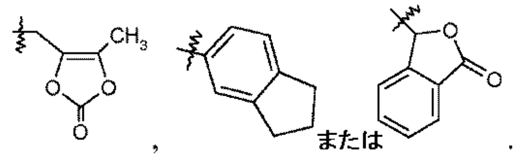


である。
R^{1aa}は、$-O-C_{1\sim6}$アルキル、$-O-C_{3\sim7}$シクロアルキル、$-NR^{1ab}R^{1ac}$または$-CH(NH_{2})CH_{2}COOCH_{3}$である。$R^{1ab}$および$R^{1ac}$は独立に、Ｈ、$-C_{1\sim6}$アルキルまたはベンジルであるか、あるいは一緒になって－（ＣＨ

$_{2}$）$_{3\sim6}$－となっている。
【００５４】
　R^{1b}部分はR^{1c}または－ＮＨＣ（Ｏ）R^{1c}である。R^{1c}基は、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{0\sim6}$アルキレン－Ｏ－R^{1ca}、－$C_{1\sim5}$アルキレン－Ｎ$R^{1cb}R^{1cc}$または－$C_{0\sim4}$アルキレンアリールである。R^{1ca}部分は、Ｈ、－$C_{1\sim6}$アルキルまたは－$C_{1\sim6}$アルキレン－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキルである。R^{1cb}およびR^{1cc}基は独立にＨまたは－$C_{1\sim6}$アルキルであるか、あるいは一緒になって－（ＣH_{2}）$_{2}$－Ｏ－（ＣH_{2}）$_{2}$－または－（ＣH_{2}）$_{2}$－Ｎ［Ｃ（Ｏ）ＣH_{3}］－（ＣH_{2}）$_{2}$－となっている。R^{1d}部分は、Ｈ、R^{1c}、－Ｃ（Ｏ）R^{1c}または－Ｃ（Ｏ）ＮＨR^{1c}である。R^{1e}基は$C_{1\sim4}$アルキルまたはアリールである。
【００５５】
　R^{1}中の各アルキルおよび各アリールは、１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている。さらに、「アルキル」という用語は、例えば、－$C_{1\sim3}$アルキレンアリールおよび－$C_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリールの中に存在するものなどの二価アルキレン基を含むものとする。さらに、R^{1}中に存在していてよい各アリールおよびヘテロアリール基は、１～３個の－ＯＨ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{2\sim4}$アルケニル、－$C_{2\sim4}$アルキニル、－ＣＮ、ハロ、－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ－$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－$C_{1\sim4}$アルキル、フェニル、－ＮO_{2}、－ＮH_{2}、－ＮＨ－$C_{1\sim6}$アルキルまたは－Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル）$_{2}$基で置換されていてよい。さらに、上記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基のそれぞれは１～５個のフルオロ原子で置換されていてよい。R^{1}において「各アルキル」、「各アリール」および「各ヘテロアリール」基と称する場合、この用語は、R^{1a}～R^{1e}部分中に存在していてよい任意のアルキル、アリールおよびヘテロアリール基も含むことを理解されたい。
【００５６】
　一実施形態では、R^{1}は－ＣＯＯR^{1a}であり、R^{1a}はＨである。他の実施形態では、R^{1}は－ＣＯＯR^{1a}であり、R^{1a}は－$C_{1\sim6}$アルキルであり、その例には－ＣH_{3}、－ＣH_{2}ＣH_{3}、－（ＣH_{2}）$_{2}$ＣH_{3}、－（ＣH_{2}）$_{2}$－ＣF_{3}、－ＣH_{2}ＣＨ（ＣH_{3}）$_{2}$、－ＣＨ（ＣH_{3}）$_{2}$、－ＣＨ（ＣH_{3}）－ＣF_{3}、－ＣＨ（ＣH_{2}Ｆ）$_{2}$、－Ｃ（ＣH_{3}）$_{3}$、－（ＣH_{2}）$_{3}$ＣH_{3}および－（ＣH_{2}）$_{2}$－ＣF_{2}ＣF_{3}が含まれる。したがって、R^{1}の例には、－Ｃ（Ｏ）ＯＣH_{3}、－ＣＯＯＣH_{2}ＣH_{3}などが含まれる。
【００５７】
　一実施形態では、R^{1}は－ＣＯＯR^{1a}であり、R^{1a}は－$C_{1\sim3}$アルキレンアリール、例えばベンジル基であり、これらは、クロロベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、－ベンジル－ＣH_{3}、－ベンジル－ＣF_{3}および－ベンジル－Ｏ－ＣF_{3}などのように置換されていてよい。したがって、R^{1}の例には、－Ｃ（Ｏ）ＯＣH_{2}－ベンジル、
【００５８】
【化２１】



が含まれる。
【００５９】
　一実施形態では、R^{1}は－ＣＯＯR^{1a}であり、R^{1a}は－$C_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリールであり、その例には－ＣH_{2}－ピリジニルが含まれる。一実施形態では、R^{1}は－ＣＯＯR^{1a}であり、R^{1a}は－$C_{3\sim7}$シクロアルキルであり、その例にはシクロペンチルが含まれる。

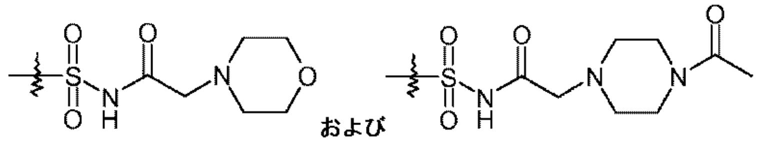
【００６０】
さらに他の実施形態では、R^{1}は$-COOR^{1a}$であり、R^{1a}は$-CH(C_{1\sim4}$アルキル$)OC(O)R^{1aa}$であり、R^{1aa}は$-O-C_{1\sim6}$アルキル、$-O-C_{3\sim7}$シクロアルキル、$-NR^{1ab}R^{1ac}$または$-CH(NH_{2})CH_{2}COOCH_{3}$である。$R^{1ab}$および$R^{1ac}$は独立に、H、$-C_{1\sim6}$アルキルまたはベンジルであるか、あるいは一緒になって$-(CH_{2})_{3\sim6}-$となっている。$-O-C_{1\sim6}$アルキル基の例には$-O-CH_{2}CH_{3}$および$-O-CH(CH_{3})_{2}$が含まれる。$-O-C_{3\sim7}$シクロアルキル基の例には$-O-$シクロヘキシルが含まれる。したがって、R^{1}の例には、$-C(O)OCH(CH_{3})OC(O)-O-CH_{2}CH_{3}$、$-C(O)OCH(CH_{3})OC(O)-O-CH(CH_{3})_{2}$および$-C(O)OCH(CH_{3})OC(O)-O-$シクロヘキシルが含まれる。
【００６１】
一実施形態では、R^{1}は$-COOR^{1a}$であり、R^{1a}は$-C_{0\sim6}$アルキレンモルホリンであり、その例には$-(CH_{2})_{2}-$モルホリンおよび$-(CH_{2})_{3}-$モルホリンが含まれる。他の実施形態では、R^{1a}は、
【００６２】
【化２２】


である。
【００６３】
一実施形態では、R^{1}は$-NHSO_{2}R^{1b}$であり、R^{1b}はR^{1c}である。R^{1c}基は、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{0\sim6}$アルキレン$-O-R^{1ca}$、$-C_{1\sim5}$アルキレン$-NR^{1cb}R^{1cc}$、$-C_{0\sim4}$アルキレンアリールまたは$-C_{0\sim4}$アルキレンヘテロアリールである。R^{1ca}部分は、H、$-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-C_{1\sim6}$アルキレン$-O-C_{1\sim6}$アルキルである。R^{1cb}およびR^{1cc}基は独立にHまたは$-C_{1\sim6}$アルキルであるか、あるいは一緒になって$-(CH_{2})_{2}-O-(CH_{2})_{2}-$または$-(CH_{2})_{2}-N[C(O)CH_{3}]-(CH_{2})_{2}-$となっている。一実施形態では、$R^{1c}$は$-C_{1\sim6}$アルキルであり、したがって$R^{1}$基の例には、$-NHSO_{2}-CH_{3}$およびフッ素置換基、$-NHSO_{2}-CF_{3}$が含まれる。他の実施形態では、$R^{1c}$は$-C_{0\sim4}$アルキレンアリールであり、したがって$R^{1}$基の例には$-NHSO_{2}-$フェニルが含まれる。他の実施形態では、$R^{1c}$は$-C_{0\sim4}$アルキレンヘテロアリールであり、したがって$R^{1}$基の例には$-NHSO_{2}-$４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルが含まれる。
【００６４】
他の実施形態では、R^{1}は$-NHSO_{2}R^{1b}$であり、R^{1b}は$-NHC(O)R^{1c}$であり、R^{1c}は上記で定義されている。特定の実施形態では、R^{1}は$-NHSO_{2}R^{1b}$であり、R^{1b}は$-NHC(O)R^{1c}$であり、R^{1c}は$-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-C_{0\sim4}$アルキレンアリールである。
【００６５】
一実施形態では、R^{1}は$-SO_{2}NHR^{1d}$であり、R^{1d}はHである。他の実施形態では、R^{1}は$-SO_{2}NHR^{1d}$であり、R^{1d}はR^{1c}であり、R^{1c}は上記で定義されている。特定の実施形態では、R^{1c}は$-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-C_{0\sim4}$アルキレンアリールである。R^{1c}が$-C_{1\sim6}$アルキルである場合、R^{1}基の例には、フッ素置換基の$-SO_{2}NH-CF_{3}$、$-SO_{2}NH-CHF_{2}$、$-SO_{2}NH-CF_{2}CH_{2}F$および$-SO_{2}NH-CF_{2}CF_{2}CF_{3}$が含まれる。
【００６６】

他の実施形態では、R^1は$-SO_2NHR^{1d}$であり、R^{1d}は$-C(O)R^{1c}$であり、R^{1c}は上記で定義されている。特に興味のある一実施形態では、R^{1c}は$-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-C_{0\sim4}$アルキレンアリールである。R^{1c}が$-C_{1\sim6}$アルキルである場合、R^1基の例には$-SO_2NHC(O)CH_3$および$-SO_2NHC(O)-(CH_2)_2CH_3$が含まれる。R^{1c}が$-C_{0\sim6}$アルキレン$-O-R^{1ca}$である場合、R^{1ca}はHであり、R^1基の例には、$-SO_2NHC(O)CH_2OH$、$-SO_2NHC(O)CH(CH_3)OH$および$-SO_2NHC(O)C(CH_3)_2OH$が含まれる。R^{1c}が$-C_{0\sim6}$アルキレン$-O-R^{1ca}$である場合、R^{1ca}は$-C_{1\sim6}$アルキルであり、R^1基の例には、$-SO_2NHC(O)CH_2-O-CH_3$、$-SO_2NHC(O)-O-CH_3$および$-SO_2NHC(O)-O-CH_2CH_3$が含まれる。R^{1c}が$-C_{0\sim6}$アルキレン$-O-R^{1ca}$である場合、R^{1ca}は$-C_{1\sim6}$アルキレン$-O-C_{1\sim6}$アルキルであり、R^1基の例には$-SO_2NHC(O)CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$が含まれる。$R^{1c}$が$-C_{1\sim5}$アルキレン$-NR^{1cb}R^{1cc}$である場合、$R^1$基の例には、$-SO_2NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$、$-SO_2NHC(O)-CH_2-NH_2$および$-SO_2NHC(O)-CH(CH_3)-NH_2$が含まれる。$R^{1c}$が$-C_{1\sim5}$アルキレン$-NR^{1cb}R^{1cc}$である場合の別の例は、$R^{1cb}$と$R^{1cc}$が一緒になって$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$または$-(CH_2)_2-N[C(O)CH_3]-(CH_2)_2-$となっているものである。そうした$R^1$基の例には、

【００６７】

【化２３】



が含まれる。

【００６８】

他の実施形態では、R^1は$-SO_2NHR^{1d}$であり、R^{1d}は$-C(O)NHR^{1c}$であり、R^{1c}は上記で定義されている。特定の実施形態では、R^{1c}は$-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-C_{0\sim4}$アルキレンアリールである。R^{1c}が$-C_{1\sim6}$アルキルである場合、R^1基の例には$-SO_2NHC(O)NH-CH_2CH_3$および$-SO_2NHC(O)NH-(CH_2)_2CH_3$が含まれる。$R^{1c}$が$-C_{0\sim4}$アルキレンアリールである場合、$R^1$基の例には$-SO_2NHC(O)NH-$フェニルが含まれる。

【００６９】

他の実施形態では、R^1は$-SO_2OH$であり、さらに他の実施形態では、R^1は$-P(O)(OH)_2$である。さらに他の実施形態では、R^1は$-CN$である。

【００７０】

他の実施形態では、R^1は$-C(O)NH-SO_2R^{1c}$であり、R^{1c}は上記で定義されている。特定の実施形態では、R^{1c}は$-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-C_{0\sim4}$アルキレンアリールである。R^{1c}が$-C_{1\sim6}$アルキルである場合、R^1基の例には、$-C(O)-NH-SO_2-CH_3$、$-C(O)-NH-SO_2-CH_2CH_3$およびフッ素置換$-C(O)-NH-SO_2-CF_3$基が含まれる。

【００７１】

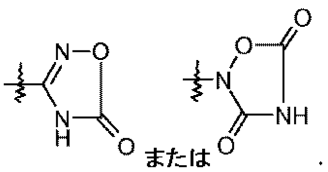
他の実施形態では、R^1は$-O-CH(R^{1e})-COOH$であり、R^{1e}は$-C_{1\sim4}$アルキルまたはアリールである。そうしたR^1基の例には、$-O-CH(CH_3)-COOH$および$-O-CH$(フェニル)$-COOH$が含まれる。

【００７２】

特に興味のある実施形態では、R^1はテトラゾール－５－イルである。他の実施形態では、R^1は、

【００７３】

【化２４】



である。

【００７４】

R^2は、Ｈ、ハロ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）R^{2a}、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＯR^{2b}、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｎ$R^{2c}R^{2d}$、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリールおよび－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリールから選択される。１つの特定の実施形態では、R^2は、Ｈ、ハロおよび－Ｃ（Ｏ）R^{2a}から選択される。一実施形態では、R^2は、クロロまたはフルオロなどのハロである。他の実施形態では、R^2は、－ＣＨ$_3$および－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$などの－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルである。さらに他の実施形態では、R^2はフェニルなどの－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリールである。一実施形態では、R^2は－Ｃ（Ｏ）R^{2a}である。R^{2a}置換基は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－ＯR^{2b}または－Ｎ$R^{2c}R^{2d}$であってよい。R^{2b}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキルおよび－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレンアリールから選択される。R^{2c}およびR^{2d}基は独立に、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルまたは－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレンアリールである。

【００７５】

他の特定の実施形態では、R^2は－Ｃ（Ｏ）R^{2a}であり、R^{2a}は－ＯR^{2b}であり、R^{2b}はＨである、すなわちR^2は－ＣＯＯＨである。他の特定の実施形態では、R^2は－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＯR^{2b}であり、特に－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ＯR^{2b}である。例示的な実施形態では、R^{2b}はＨまたは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルである、例えばR^2は、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨまたは－ＯＣＨ$_3$であってよい。

【００７６】

R^2中の各アルキルおよび各アリールは、１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている。R^2中の「アルキル」が参照されている場合、この用語は、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}部分の中に存在していてよい任意のアルキル基を含むことを理解されたい。さらに、R^2中、例えば－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリールまたは－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリール中のアリールおよびヘテロアリールは、１～３個の－ＯＨ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{2\sim4}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim4}$アルキニル、－ＣＮ、ハロ、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、フェニル、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルまたは－Ｎ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）$_2$基で置換されていてよい。さらに、上記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基のそれぞれは１～５個のフルオロ原子で置換されていてよい。R^2中の「アリール」または「ヘテロアリール」が参照されている場合、この用語は、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}部分の中に存在していてよい任意のアリールおよびヘテロアリール基を含むことを理解されたい。

【００７７】

R^3は、－Ｃ$_{1\sim10}$アルキル、－Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル、－Ｃ$_{3\sim10}$アルキニル、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－Ｃ$_{2\sim3}$アルケニレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－Ｃ$_{2\sim3}$アルキニレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＮR^{3a}－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－R^{3b}、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－R^{3b}、－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｓ－Ｃ$_{1\sim5}$アルキレン－R^{3b}および－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリールから選択される。R^{3a}基は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキルまたは－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリール（例えば、フェニルおよびベンジルなどの－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレンアリール）である。R^{3b}基は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル、－Ｃ$_{2\sim4}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim4}$アルキニルまたはア

リール（フェニルなど）である。

【００７８】

さらに、R^3中の各アルキルおよび各アリールは、１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されており、「アルキル」という用語は、例えば$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C_{3\sim7}$シクロアルキルおよび$-C_{0\sim3}$アルキレンアリールの中に存在するものなどの二価アルキレン基を含むものとする。R^3中、例えば$-C_{0\sim3}$アルキレンアリールまたはアリール中の各アリールは、１～３個の－ＯＨ、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{2\sim4}$アルケニル、$-C_{2\sim4}$アルキニル、－ＣＮ、ハロ、$-O-C_{1\sim6}$アルキル、$-S-C_{1\sim6}$アルキル、$-S(O)-C_{1\sim6}$アルキル、$-S(O)_2-C_{1\sim4}$アルキル、フェニル、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NH-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-N(C_{1\sim6}$アルキル$)_2$基で置換されていてよい。さらに、上記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基のそれぞれは１～５個のフルオロ原子で置換されていてよい。R^3中の「各アルキル」および「各アリール」基が参照されている場合、この用語は、R^{3a}およびR^{3b}部分の中に存在していてよい任意のアルキルおよびアリール基も含むことを理解されたい。

【００７９】

一実施形態では、R^3は、$-CF_3$などの１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換された$-C_{1\sim10}$アルキルである。他の実施形態では、R^3は$-C_{2\sim7}$アルキルであり；さらに他の実施形態では、R^3は$-C_{2\sim5}$アルキルであり、その例には、$-CH_2CH_3$、$-(CH_2)_2CH_3$および$-(CH_2)_3CH_3$が含まれる。

【００８０】

他の実施形態では、R^3は$-CH_2CH=CHCH_3$などの$-C_{2\sim10}$アルケニルである。さらに他の実施形態では、R^3は$-CH_2C\equiv CCH_3$などの$-C_{3\sim10}$アルキニルである。

【００８１】

他の実施形態では、R^3は、－シクロプロピル、$-CH_2-$シクロプロピル、シクロペンチル、$-CH_2-$シクロペンチル、$-(CH_2)_2-$シクロペンチルおよび$-CH_2-$シクロヘキシルなどの$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C_{3\sim7}$シクロアルキルである。特定の実施形態では、R^3は$-C_{0\sim1}$アルキレン$-C_{3\sim5}$シクロアルキルである。一実施形態では、R^3は、$-CH_2CH=CH-$シクロペンチルなどの$-C_{2\sim3}$アルケニレン$-C_{3\sim7}$シクロアルキルであり；他の実施形態では、R^3は、$-CH_2C\equiv C-$シクロペンチルなどの$-C_{2\sim3}$アルキニレン$-C_{3\sim7}$シクロアルキルである。

【００８２】

さらに他の実施形態では、R^3は$-C_{0\sim5}$アルキレン$-NR^{3a}-C_{0\sim5}$アルキレン$-R^{3b}$である。１つの特定の実施形態では、R^{3a}はＨであり、R^{3b}は$-C_{1\sim6}$アルキルである。そうしたR^3基の例には、$-NHCH_2CH_3$、$-NHCH(CH_3)_2$、$-NH(CH_2)_2CH_3$、$-NH(CH_2)_3CH_3$、$-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$、$-NH(CH_2)_4CH_3$および$-NH(CH_2)_5CH_3$が含まれる。

【００８３】

一実施形態では、R^3は$-C_{0\sim5}$アルキレン$-O-C_{0\sim5}$アルキレン$-R^{3b}$である。１つの特定の実施形態では、R^{3b}は、Ｈ、$-C_{1\sim6}$アルキルおよびアリールから選択される。そうしたR^3基の例には、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-O(CH_2)_2CH_3$、$-O(CH_2)_3CH_3$、$-OCH_2CH(CH_3)_2$、－Ｏ－フェニルおよび－Ｏ－ベンジルが含まれる。他の実施形態では、R^3は$-C_{0\sim5}$アルキレン$-O-C_{0\sim5}$アルキレン$-R^{3b}$であり、R^{3b}は$-C_{1\sim6}$アルキルであり、他の実施形態では、R^3は$-O-C_{1\sim5}$アルキルである。

【００８４】

他の実施形態では、R^3は$-C_{0\sim5}$アルキレン$-S-C_{1\sim5}$アルキレン$-R^{3b}$であり、１つの特定の実施形態では、R^{3b}は、R^3が$-CH_2-S-CH_2CH_3$である場合などのように、Ｈである。他の実施形態では、R^3は、フェニル、ベンジルおよび$-(CH_2)_2-$フェニルなどの$-C_{0\sim3}$アルキレンアリールである。

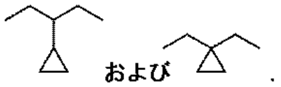
【００８５】
興味のある１つの特定の実施形態では、R^3はー$C_{1\sim10}$アルキルまたはー$C_{0\sim5}$アルキレンーＯー$C_{0\sim5}$アルキレンーR^{3b}であり、R^{3b}はＨであり；特定の実施形態では、R^3は、ー$C_{2\sim5}$アルキルおよびーC_1アルキレンーＯー$C_{1\sim5}$アルキレンーＨから選択される。

【００８６】
Ｘはー$C_{1\sim12}$アルキレンーであり、そのアルキレン中の少なくとも１つのーCH_2ー部分は、ーNR^{4a}ーＣ（Ｏ）ーまたはーＣ（Ｏ）ーNR^{4a}ー部分で置き換えられている。したがって、ＸはーC_1アルキレンー、ーC_1アルキレンー、ーC_2アルキレンー、ーC_3アルキレンー、ーC_4アルキレンー、ーC_5アルキレンー、ーC_6アルキレンー、ーC_7アルキレンー、ーC_8アルキレン、ーC_9アルキレンー、ーC_{10}アルキレンー、ーC_{11}アルキレンーおよびーC_{12}アルキレンーであってよく、少なくとも１つのーCH_2ー部分は置き換えられている。１つの特定の実施形態では、Ｘはー$C_{1\sim6}$アルキレンー、特にー$C_{1\sim6}$アルキレンーである。R^{4a}は、Ｈ、ーＯＨおよびー$C_{1\sim4}$アルキルから選択される。他の実施形態では、R^{4a}はＨである。

【００８７】
ー$C_{1\sim12}$アルキレンー基中の各炭素原子は１個または複数のR^{4b}基で置換されていてよい。R^{4b}は、ー$C_{0\sim5}$アルキレンーＣＯＯR^{4c}、ー$C_{1\sim6}$アルキル、ー$C_{0\sim1}$アルキレンーＣＯNH_2、ー$C_{1\sim2}$アルキレンーＯＨ、ー$C_{0\sim3}$アルキレンー$C_{3\sim7}$シクロアルキル、１Ｈーインドールー３ーイル、ベンジルおよびヒドロキシベンジルから選択され、R^{4c}はＨまたはー$C_{1\sim4}$アルキルである。一実施形態では、ー$C_{1\sim12}$アルキレンー中の炭素原子はR^{4b}基で置換されていない。他の実施形態では、１または２個の炭素原子は１つまたは２つのR^{4b}基で置換されている。他の実施形態では、１個の炭素原子は１個のR^{4b}基で置換されている。１つの特定の実施形態では、R^{4b}はーＣＯＯＨ、ベンジル、またはーCH_3およびーＣＨ$(CH_3)_2$などのー$C_{1\sim3}$アルキル基を含むー$C_{1\sim6}$アルキルである。

【００８８】
さらに、Ｘ中の１つのーCH_2ー部分は、ー$C_{3\sim8}$シクロアルキレンー、ーＣR^{4d}＝ＣＨーおよびーＣＨ＝ＣR^{4d}ーから選択される基で置き換えられていてよい。R^{4d}はーCH_2ーチオフェンおよびフェニルから選択される。一実施形態では、ーCH_2ー部分のどれもそのように置き換えられていない。他の実施形態では、１つのーCH_2ー部分は、ー$C_{3\sim8}$シクロアルキレンー、例えばシクロヘキシレンで置き換えられていている。他の実施形態では、１つのーCH_2ー部分はーＣＨ＝ＣR^{4d}ーで置き換えられており、R^{4d}は、ーCH_2ーチオフェンー２ーイルなどのーCH_2ーチオフェンである。

【００８９】
R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}およびR^{4d}中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で置換されていてよく、「アルキル」という用語は、例えばー$C_{0\sim5}$アルキレンーＣＯＯR^{4c}中に存在するものなどの二価アルキレン基を含むものとする。R^{4b}基、ー$C_{0\sim3}$アルキレンー$C_{3\sim7}$シクロアルキルは、
結合、ならびに、以下の

【００９０】
【化２５】


で例示されるような鎖と直接結合している$C_{3\sim7}$シクロアルキルによって、Ｘー$C_{1\sim12}$アルキレンー鎖と連結されている$C_{3\sim7}$シクロアルキルを含むものとすることに留意されたい。

【００９１】
一実施形態では、１つ～４つのーCH_2ー部分はそれぞれーＮＨＣ（Ｏ）ーまたはーＣ

（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられていている。他の実施形態では、１つの－ＣＨ$_2$－部分は置き換えられており、その例には、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－および－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－が含まれる。一実施形態では、Ｘは－Ｃ$_{2～11}$アルキレン－であり、１つ、２つまたは３つの－ＣＨ$_2$－部分は－ＮＲ^{4a}－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{4a}－部分で置き換えられていている。他の実施形態では、Ｘは－Ｃ$_{2～5}$アルキレンであり、１つまたは２つの－ＣＨ$_2$－部分置き換えられていている。Ｃ$_{1～12}$アルキレン中の２つ以上の－ＣＨ$_2$－部分が－ＮＲ^{4a}－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{4a}－部分で置き換えられていている場合、その置き換えられていている部分は、隣接していても隣接していなくてもよい。Ｘ基の例には、

１つまたは複数の－ＣＨ$_2$－部分が－ＮＲ^{4a}－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{4a}－部分で置き換えられていている例、

－ＣＨ$_2$－部分が－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキレン－、－ＣＲ^{4d}＝ＣＨ－および－ＣＨ＝ＣＲ^{4d}－から選択される基で置き換えられていている例、ならびに、

－Ｃ$_{1～12}$アルキレン－基中の炭素原子が１個または複数のＲ^{4b}基で置換されている例を示す：

１つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_1$アルキレン：
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－
－ＮＨＣ（Ｏ）－

１つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_2$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_2$－
－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－
－ＣＨ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－

２つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_2$アルキレン：
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ＝Ｃ（－ＣＨ$_2$－２－チオフェン）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－

１つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_3$アルキレン：
－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－

２つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_3$アルキレン：
－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－

１つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_4$アルキレン：
－（ＣＨ$_2$）$_3$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＣＨ$_2$－

２つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_4$アルキレン：
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（ベンジル）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（ベンジル）－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－

３つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_4$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－

２つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_5$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）－ＣＨ$_2$－
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－

－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
２つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_6$アルキレン：
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_4$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_3$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－
３つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_6$アルキレン：
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
４つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_6$アルキレン：
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
２つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_7$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_4$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_4$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－
３つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_7$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
４つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_7$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
－ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
３つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_8$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_4$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
４つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_8$アルキレン：
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_4$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
２つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_9$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_6$－ＮＨＣ（Ｏ）－
４つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_9$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_4$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
４つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_{10}$アルキレン：
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
３つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_{11}$アルキレン：
－ＣＨ（ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－
４つの－ＣＨ$_2$－部分が次のもので置き換えられているＣ$_{11}$アルキレン：
－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_6$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－
が含まれる。
一実施形態では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－；－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－；－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－；－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－；－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－；－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－；－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－；－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－；－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－シクロヘキシレン－ＮＨＣ（Ｏ）－；または－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＮＨＣ（Ｏ）－である。他の特定の実施形態では、Ｘは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－または－ＣＨ$_2$－ＮＨＣ（Ｏ）－である。

【００９２】

R^5は、$-C_{0\sim3}$アルキレン－SR^{5a}、$-C_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5c}$、$-C_{0\sim3}$アルキレン－NR^{5b}－Ｃ（Ｏ）R^{5d}、－ＮＨ－$C_{0\sim1}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（OR^{5e}）$_2$、$-C_{0\sim3}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）$OR^{5e}R^{5f}$、$-C_{0\sim2}$アルキレン－CHR^{5g}－ＣＯＯＨ、$-C_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）NR^{5h}－CHR^{5i}－ＣＯＯＨおよび$-C_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－SR^{5j}から選択される。R^5中の各アルキルおよび各アリールは、１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されており、「アルキル」という用語は、例えば$-C_{0\sim3}$アルキレン－SR^{5a}および$-C_{0\sim3}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）$OR^{5e}R^{5f}$の中に存在するものなどの二価アルキレン基を含むものとする。R^5中の各アリールおよびヘテロアリールは、１～３個の－ＯＨ、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{2\sim4}$アルケニル、$-C_{2\sim4}$アルキニル、－ＣＮ、ハロ、－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ－$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、フェニル、$-NO_2$、$-NH_2$、－ＮＨ－$C_{1\sim6}$アルキルまたは－Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル）$_2$基で置換されていてよい。さらに、上記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基のそれぞれは１～５個のフルオロ原子で置換されていてよい。R^5中の「各アルキル」、「各アリール」および「各ヘテロアリール」基が参照されている場合、この用語は、$R^{5a\sim5j}$、R^{5aa}、R^{5ab}、R^{5ba}、R^{5bb}、R^{5bc}、R^{5ca}、R^{5da}、R^{5db}、R^{5ea}、R^{5eb}、R^{5ec}、R^{5fa}およびR^{5fb}部分の中に存在していてよい任意のアルキル、アリールおよびヘテロアリール基も含むことを理解されたい。

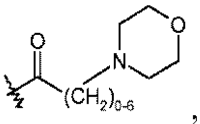
【００９３】

一実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン－SR^{5a}である。R^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）－R^{5aa}である。R^{5aa}基は、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{0\sim6}$アルキレン－$C_{3\sim7}$シクロアルキル、$-C_{0\sim6}$アルキレンアリール、$-C_{0\sim6}$アルキレンヘテロアリール、$-C_{0\sim6}$アルキレンモルホリン、$-C_{0\sim6}$アルキレンピペラジン－CH_3、－ＣＨ［Ｎ（R^{5ab}）$_2$］－ａａであり、ａａは、アミノ酸側鎖、－２－ピロリジン、$-C_{0\sim6}$アルキレン－OR^{5ab}、－Ｏ－$C_{0\sim6}$アルキレンアリール、$-C_{1\sim2}$アルキレン－ＯＣ（Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{1\sim2}$アルキレン－ＯＣ（Ｏ）－$C_{0\sim6}$アルキレンアリールまたは－Ｏ－$C_{1\sim2}$アルキレン－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキルである。R^{5ab}基はＨまたは$-C_{1\sim6}$アルキルである。１つの特定の実施形態では、R^{5a}はＨであり、例えば、R^5は－ＳＨまたは$-CH_2SH$であってよい。他の実施形態では、R^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－R^{5aa}であり、R^{5aa}は$-C_{1\sim6}$アルキルである。$-C_{1\sim6}$アルキル基の例には、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$および$-CH_2CH(CH_3)_2$が含まれる。したがって、R^5の例には、$-SC(O)CH_3$、$-CH_2SC(O)CH_3$、$-CH_2SC(O)CH_2CH_3$、$-CH_2SC(O)CH(CH_3)_2$、$-CH_2SC(O)C(CH_3)_3$および$-CH_2SC(O)CH_2-CH(CH_3)_2$が含まれる。一実施形態では、$R^{5a}$はＨおよび－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキルから選択される。

【００９４】

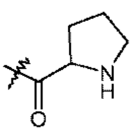
一実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン－SR^{5a}であり、R^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－R^{5aa}であり、R^{5aa}は$-C_{0\sim6}$アルキレン－$C_{3\sim7}$シクロアルキルである。$C_{3\sim7}$シクロアルキル基の例にはシクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。したがって、R^5の例には、$-CH_2SC(O)$－シクロペンチル、$-CH_2SC(O)$－シクロヘキシルおよび$-CH_2SC(O)-CH_2$－シクロペンチルが含まれる。他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン－SR^{5a}であり、R^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－R^{5aa}であり、R^{5aa}は$-C_{0\sim6}$アルキレンアリールである。１つの特定の実施形態では、そのアリールは、－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキルなどの１～３個の置換基で任意選択で置換されている。アリール基の例にはフェニルおよび－フェニル－OCH_3が含まれる。したがって、R^5の例には$-CH_2SC(O)$－フェニルおよび$-CH_2SC(O)$－フェニル－OCH_3が含まれる。

【００９５】
さらに他の実施形態では、Ｒ^{5}は－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}であり、Ｒ^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5aa}であり、Ｒ^{5aa}は－Ｃ$_{0～6}$アルキレンヘテロアリールである。ヘテロアリール基の例にはフラニル、チエニルおよびピリジニルが含まれる。したがって、Ｒ^{5}の例には－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）－２－ピリジン、－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）－３－ピリジンおよび－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）－４－ピリジンが含まれる。他の実施形態では、Ｒ^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5aa}であり、Ｒ^{5aa}は－Ｃ$_{0～6}$アルキレンモルホリン：
【００９６】
【化２６】



,

であり、特に－Ｃ$_{1～3}$アルキレンモルホリンである。したがって、Ｒ^{5}の例には－ＣＨ$_{2}$Ｓ－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$－モルホリンおよび－ＣＨ$_{2}$Ｓ－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－モルホリンが含まれる。他の実施形態では、Ｒ^{5}は－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}であり、Ｒ^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5aa}であり、Ｒ^{5aa}は－Ｃ$_{0～6}$アルキレンピペラジン－ＣＨ$_{3}$である。したがって、Ｒ^{5}の例には－ＣＨ$_{2}$Ｓ－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ピペラジン－ＣＨ$_{3}$が含まれる。
【００９７】
一実施形態では、Ｒ^{5}は－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}であり、Ｒ^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5aa}であり、Ｒ^{5aa}は－ＣＨ［Ｎ（Ｒ^{5ab}）$_{2}$］－ａａであり、ａａはアミノ酸側鎖である。例えば、アミノ酸側鎖は、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、バリン側鎖、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$（ロイシン側鎖）、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$（イソロイシン側鎖）、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨ（アスパラギン酸側鎖）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＣＯＯＨ（グルタミン酸側鎖）、－ＣＨ（ＯＨ）（ＣＨ$_{3}$）（トレオニン側鎖）、－ベンジル（フェニルアラニン側鎖）、－４－ヒドロキシベンジル（チロシン側鎖）および－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＣＨ$_{3}$（メチオニン側鎖）であってよい。したがって、Ｒ^{5}の例には－ＣＨ$_{2}$Ｓ－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－ＣＨ（ＯＨ）（ＣＨ$_{3}$）、－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）－ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－ベンジル、－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－４－ヒドロキシベンジルおよび－ＣＨ$_{2}$ＳＣ（Ｏ）ＣＨ（ＮＨ$_{2}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＣＨ$_{3}$が含まれる。
【００９８】
さらに他の実施形態では、Ｒ^{5}は－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}であり、Ｒ^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5aa}であり、Ｒ^{5aa}は－２－ピロリジン：
【００９９】
【化２７】



である。
したがって、Ｒ^{5}の例は－ＣＨ$_{2}$Ｓ－Ｃ（Ｏ）－２－ピロリジンである。
【０１００】
他の実施形態では、Ｒ^{5}は－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}であり、Ｒ^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5aa}であり、Ｒ^{5aa}は－Ｃ$_{0～6}$アルキレン－ＯＲ^{5ab}である。一実施形態では、Ｒ^{5ab}はＨであり、したがって、Ｒ^{5a}は－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{0～6}$アルキレン－Ｏ

Ｈである。他の実施形態では、R^{5ab}は$-C_{1\sim6}$アルキルであり、したがって、R^{5a}は$-C(O)-C_{0\sim6}$アルキレン$-O-C_{1\sim6}$アルキルであり、例えば、R^5は$-CH_2SC(O)-O-CH_2CH_3$であってよい。

【０１０１】

他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-SR^{5a}$であり、R^{5a}は$-C(O)-R^{5aa}$であり、R^{5aa}は$-O-C_{0\sim6}$アルキレンアリールである。さらに他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-SR^{5a}$であり、R^{5a}は$-C(O)-R^{5aa}$であり、R^{5aa}は$-C_{1\sim2}$アルキレン$-OC(O)-C_{1\sim6}$アルキルであり；他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-SR^{5a}$であり、R^{5a}は$-C(O)-R^{5aa}$であり、R^{5aa}は$-C_{1\sim2}$アルキレン$-OC(O)-C_{0\sim6}$アルキレンアリールである。さらに他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-SR^{5a}$であり、R^{5a}は$-C(O)-R^{5aa}$であり、R^{5aa}は$-O-C_{1\sim2}$アルキレン$-OC(O)O-C_{1\sim6}$アルキルであり、例えば、R^5は$-CH_2SC(O)OCH(CH_3)-OC(O)O-CH(CH_3)_2$であってよい。

【０１０２】

一実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5b}R^{5c}$である。R^{5b}部分は、Ｈ、$-OH$、$-OC(O)R^{5ba}$、$-CH_2COOH$、$-O-$ベンジル、ピリジルまたは$-OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$である。R^{5ba}は、Ｈ、$-C_{1\sim6}$アルキル、アリール、$-OCH_2-$アリール（例えば、$-OCH_2-$フェニル）、$-CH_2O-$アリール（例えば、$-CH_2O-$フェニル）または$-NR^{5bb}R^{5bc}$である。R^{5bb}およびR^{5bc}部分は独立に、Ｈまたは$-C_{1\sim4}$アルキルである。一実施形態では、R^{5b}は、$-OH$、$-O-$ベンジルまたは$-OC(O)R^{5ba}$であり、$-R^{5ba}$は$-C_{1\sim6}$アルキルである。R^{5c}は、Ｈ、$-C_{1\sim6}$アルキルまたは$-C(O)-R^{5ca}$であり、R^{5ca}は、Ｈ、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{3\sim7}$シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。１つの特定の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5b}R^{5c}$であり、R^{5c}はＨである。他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5b}R^{5c}$であり、R^{5b}は$-OH$または$-O-$ベンジルであり、R^{5c}はＨであり、例えば、R^5は$-C(O)NH(OH)$、$-CH_2C(O)NH(OH)$、$-C(O)NH(-O-$ベンジル$)$または$-CH_2C(O)NH(-O-$ベンジル$)$であってよい。他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5b}R^{5c}$であり、R^{5b}は$-OC(O)R^{5ba}$であり、$-R^{5ba}$は$-C_{1\sim6}$アルキルであり、R^{5c}はＨであり、例えば、R^5は$-C(O)N[OC(O)CH_3]H$または$-C(O)N[OC(O)C(CH_3)_3]H$であってよい。さらに他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5b}R^{5c}$であり、R^{5b}とR^{5c}はどちらもＨであり、例えば、R^5は$-C(O)NH_2$であってよい。他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5b}R^{5c}$であり、R^{5b}は$-CH_2COOH$であり、R^{5c}はＨであり、例えば、R^5は$-C(O)N(CH_2COOH)H$であってよい。さらに他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5b}R^{5c}$であり、R^{5b}は$-OC(O)R^{5ba}$であり、$-R^{5ba}$は$-O-CH_2-$アリールまたは$-CH_2-O-$アリールであり、R^{5c}はＨである。したがって、R^5の例には$-CH_2-C(O)NH[OC(O)OCH_2-$フェニル$]$および$-CH_2-C(O)N[OC(O)-CH_2O-$フェニル$]H$が含まれる。他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-C(O)NR^{5b}R^{5c}$であり、R^{5b}は$-OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$であり、R^{5bb}とR^{5bc}はどちらも$-C_{1\sim4}$アルキルであり、R^{5c}はＨである。例えば、R^5は$-CH_2-C(O)N[OC(S)N(CH_3)_2]H$であってよい。

【０１０３】

一実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン$-NR^{5b}-C(O)R^{5d}$である。R^{5d}は、Ｈ、$-C_{1\sim4}$アルキル、$-C_{0\sim3}$アルキレンアリール、$-NR^{5da}R^{5db}$、$-CH_2SH$または$-O-C_{1\sim6}$アルキルである。R^{5da}およびR^{5db}部分は独立にＨまたは$-C_{1\sim4}$アルキルである。他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキ

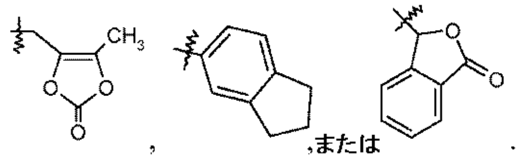
レン－NR^{5b}－C（O）R^{5d}であり、R^{5b}は－OHであり、R^{5d}はHであり、例えば、R^5は－CH_2－N（OH）C（O）Hであってよく；他の実施形態では、R^{5b}は－OHであり、R^{5d}は－$C_{1～4}$アルキルであり、例えば、R^5は－CH_2－N（OH）C（O）CH_3であってよい。他の実施形態では、R^5は－$C_{0～3}$アルキレン－NR^{5b}－C（O）R^{5d}であり、R^{5b}はHであり、R^{5d}は－CH_2SHであり、例えば、R^5は－NHC（O）CH_2SHまたは－CH_2NHC（O）－CH_2SHであってよい。

【０１０４】

さらに他の実施形態では、R^5は－NH－$C_{0～1}$アルキレン－P（O）（OR^{5e}）$_2$である。R^{5e}部分は、H、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～3}$アルキレンアリール、－$C_{1～3}$アルキレンヘテロアリール、－$C_{3～7}$シクロアルキル、－CH（CH_3）－O－C（O）R^{5ea}、

【０１０５】

【化２８】



である。

R^{5ea}基は、－O－$C_{1～6}$アルキル、－O－$C_{3～7}$シクロアルキル、－N$R^{5eb}$$R^{5ec}$または－CH（$NH_2$）$CH_2COOCH_3$である。$R^{5eb}$および$R^{5ec}$は独立に、H、－$C_{1～4}$アルキルまたは－$C_{1～3}$アルキレンアリール（例えば、ベンジル）である。$R^{5eb}$および$R^{5ec}$は一緒になって－（$CH_2$）$_{3～6}$－を形成していてもよい。一実施形態では、$R^5$は－NH－$C_{0～1}$アルキレン－P（O）（O$R^{5e}$）$_2$であり、$R^{5e}$はHであり、例えば、$R^5$は－NH－$CH_2$－P（O）（OH）$_2$であってよい。

【０１０６】

一実施形態では、R^5は－$C_{0～3}$アルキレン－P（O）O$R^{5e}$$R^{5f}$である。$R^{5f}$部分は、H、－$C_{1～4}$アルキル、－$C_{0～3}$アルキレンアリール、－$C_{1～3}$アルキレン－N$R^{5fa}$$R^{5fb}$または－$C_{1～3}$アルキレン（アリール）－$C_{0～3}$アルキレン－N$R^{5fa}$$R^{5fb}$である。$R^{5fa}$および$R^{5fb}$基は独立にHまたは－$C_{1～4}$アルキルである。一実施形態では、$R^{5e}$はHであり、例えば、$R^5$は－$C_{0～3}$アルキレン－P（O）（OH）$R^{5f}$であってよい。

【０１０７】

一実施形態では、R^5は－$C_{0～2}$アルキレン－CHR^{5g}－COOHである。R^{5g}部分は、H、－OH、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～3}$アルキレンアリールまたは－CH_2－O－（CH_2）$_2$－OCH_3である。一実施形態では、R^{5g}は－CH_2－O－（CH_2）$_2$－OCH_3であり、例えば、R^5は－CH_2－C［CH_2－O－（CH_2）$_2$－OCH_3］H－COOHであってよい。他の実施形態では、R^{5g}はHであり、例えば、R^5は－CH_2COOHであってよい。さらに他の実施形態では、R^{5g}は－OHであり、例えば、R^5は－CH（OH）COOHであってよい。

【０１０８】

一実施形態では、R^5は－$C_{0～3}$アルキレン－C（O）NR^{5h}－CHR^{5i}－COOHである。R^{5h}部分はHまたは－$C_{1～4}$アルキルである。R^{5i}部分は、H、$C_{1～4}$アルキルまたは－$C_{0～3}$アルキレンアリールである。一実施形態では、R^{5h}はHであり、R^{5i}は－$C_{0～3}$アルキレンアリールであり、そのアリールは－OHなどの１～３個の置換基で任意選択で置換されており、例えば、R^5は－C（O）NH－CH（CH_2－フェニル－OH）（COOH）であってよい。

【０１０９】

他の実施形態では、R^5は$-C_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－SR^{5j}であり、R^{5j}は、－$C_{1\sim6}$アルキル、アリールまたは－$CH_2CH(NH_2)COOH$である。そうしたR^5基の例には－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－Ｓ－CH_3、－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－Ｓ－フェニルおよび－$C_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－Ｓ－$CH_2CH(NH_2)$－ＣＯＯＨが含まれる。

【０１１０】

R^6は、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$CH_2O(CH_2)_2OCH_3$、－$C_{1\sim6}$アルキレン－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{0\sim3}$アルキレンアリール、－$C_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリールおよび－$C_{0\sim3}$アルキレン－$C_{3\sim7}$シクロアルキルから選択される。１つの特定の実施形態では、R^6は、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{0\sim3}$アルキレンアリールおよび－$C_{0\sim3}$アルキレン－$C_{3\sim7}$シクロアルキルから選択される。R^6中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されており、「アルキル」という用語は、例えば－$C_{1\sim6}$アルキレン－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキルおよび－$C_{0\sim3}$アルキレン－$C_{3\sim7}$シクロアルキルの中に存在するものなどの二価アルキレン基を含むものとする。さらに、R^6中の各アリールおよびヘテロアリールは、１～３個の－ＯＨ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{2\sim4}$アルケニル、－$C_{2\sim4}$アルキニル、－ＣＮ、ハロ、－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ－$C_{1\sim6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキル、－$S(O)_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、フェニル、－NO_2、－NH_2、－ＮＨ－$C_{1\sim6}$アルキルまたは－Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル）$_2$基で置換されていてよい。さらに、上記アルキル、アルケニルおよびアルキニル基のそれぞれは１～５個のフルオロ原子で置換されていてよい。

【０１１１】

一実施形態では、R^6は－$C_{1\sim6}$アルキルであり、例えば、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－$(CH_2)_2CH_3$、－$(CH_2)_3CH_3$、－$CH(CH_3)CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$CH_2C(CH_3)_3$、－$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$または－$(CH_2)_4CH_3$である。上述したように、R^6中の各アルキルは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている。そうしたフッ素置換R^6基の例には－$(CH_2)_2CF_3$および－$(CH_2)_3CF_3$が含まれる。他の実施形態では、R^6は－$C_{3\sim5}$アルキルである。

【０１１２】

他の実施形態では、R^6は－$CH_2O(CH_2)_2OCH_3$である。さらに他の１つの実施形態では、R^6は－$C_{1\sim6}$アルキレン－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキルであり、例えば、－OCH_3および－CH_2OCH_3である。

【０１１３】

一実施形態では、R^6は－$C_{0\sim3}$アルキレンアリールであり、例えば、フェニル、ベンジル、－CH_2－ビフェニル、－$(CH_2)_2$－フェニルおよび－CH_2－ナフタレン－１－イルである。アリールは１～３個の置換基で置換されていてよい。したがって、R^6の他の例には、メチルベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、フルオロフェニル、ブロモベンジル、ヨードベンジル、－ベンジル－CF_3、２－トリフルオロメチル－ベンジル、－ベンジル－ＣＮおよび－ベンジル－NO_2などのモノ置換基；ならびにジクロロベンジルおよびジフルオロベンジルなどのジ置換基が含まれる。各アリールは１～７個のフルオロ原子で置換されていてもよい。したがって、R^6の他の例には、ペンタフルオロベンジルが含まれる。他の実施形態では、R^6は－$C_{0\sim1}$アルキレンアリールである。

【０１１４】

一実施形態では、R^6は－$C_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリールであり、例えば、－CH_2－ピリジル、－CH_2－フラニル、－CH_2－チエニルおよび－CH_2－チオフェニルである。１つの特定の実施形態では、R^6は－$C_{0\sim1}$アルキレンヘテロアリールである。他の実施形態では、R^6は－$C_{0\sim3}$アルキレン－$C_{3\sim7}$シクロアルキルであり、例えば、－CH_2－シクロプロピル、シクロペンチル、－CH_2－シクロペンチル、－シク

ロヘキシルおよび－ＣＨ$_2$－シクロヘキシルである。１つの特定の実施形態では、Ｒ^{6}は－Ｃ$_{0～1}$アルキレン－Ｃ$_{3～7}$シクロアルキルである。

【０１１５】

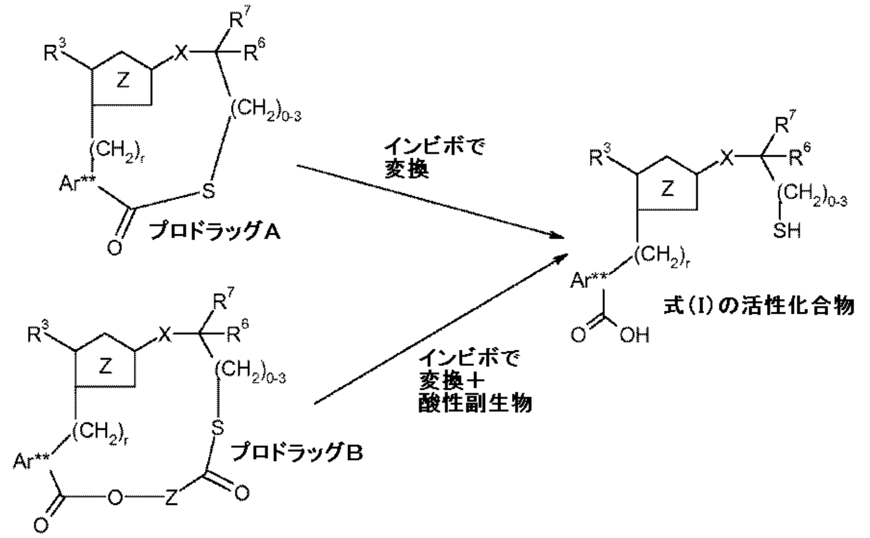
Ｒ^{7}は、Ｈであるか、またはＲ^{6}と一緒になって－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキルを形成している。一実施形態では、Ｒ^{7}はＨである。他の実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｒ^{6}と一緒になって－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、例えばシクロペンチルを形成している。

【０１１６】

本発明の１つの特定の実施形態は、式Ｉの活性化合物（Ａｒ＊＊－ＣＯＯＨはＡｒ－Ｒ^{1}を表し、Ｒ^{5}は－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＨである）を提供する。１つの対応するプロドラッグ（プロドラッグＡ）は、インビボで切断されて－ＣＯＯＨ（Ｒ^1）および－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＨ（Ｒ^5）部分を形成するチオエステル結合を含むことができる。別の対応するプロドラッグ（プロドラッグＢ、ここで、Ｚはヒドロキシル、フェニル、カルボキシルなどの１つまたは複数の部分で任意選択で置換された－Ｃ$_{1～6}$アルキレンである）は、エステルとチオエステル基の両方を含み、これらの基は、同様にインビボで切断することができるが、α－ヒドロキシ酸（Ｚは－ＣＨ$_2$－である）、β－ヒドロキシ酸（Ｚは－（ＣＨ$_2$）$_2$－である）、（Ｒ）－２－ヒドロキシプロピオン酸または乳酸（Ｚは－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－である）、（Ｒ）－ヒドロキシフェニル酢酸またはマンデル酸（Ｚは－ＣＨ（フェニル）－である）、サリチル酸（Ｚは－フェニレン－である）、２，３－ジヒドロキシコハク酸または酒石酸（Ｚは－ＣＨ［ＣＨ（ＯＨ）（ＣＯＯＨ）］－である）、クエン酸（Ｚは－Ｃ［ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ］$_2$－である）、ヒドロキシビス－およびヒドロキシ－トリス酸などの生理学的に許容される酸も放出する。

【０１１７】

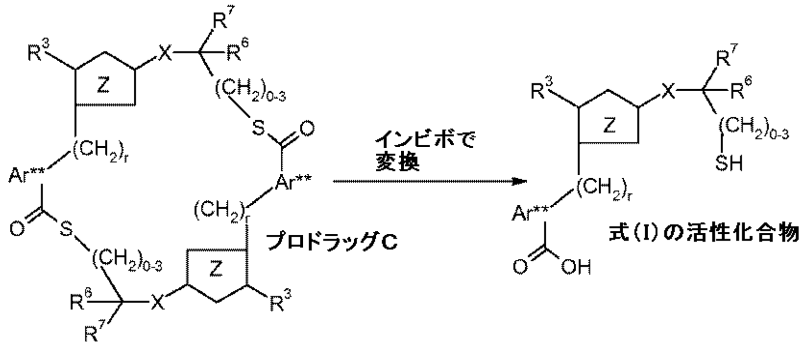
【化２９】



さらに他の対応するプロドラッグ（プロドラッグＣ）はプロドラッグＡの二量体の形態であり、したがって、どちらもインビボで切断されて２つの活性部分を形成することができ、それぞれは－ＣＯＯＨ（Ｒ^1）および－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＨ（Ｒ^5）部分を含む。

【０１１８】

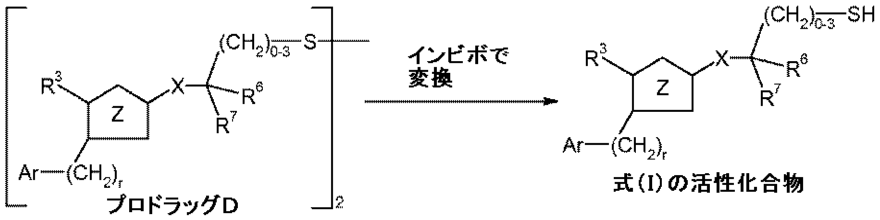
【化３０】



本発明の他の実施形態は、R^5がー$C_{0～3}$アルキレンーSHである式Ｉの活性化合物を提供する。そのプロドラッグ（プロドラッグＤ）はその化合物の二量体である。

【０１１９】

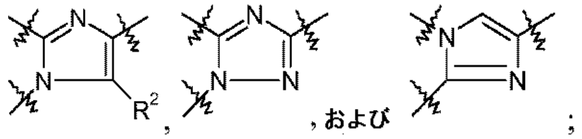
【化３１】



本発明の一実施形態では、化合物は式Ｉを有する化合物（式中、
Ｚは、

【０１２０】

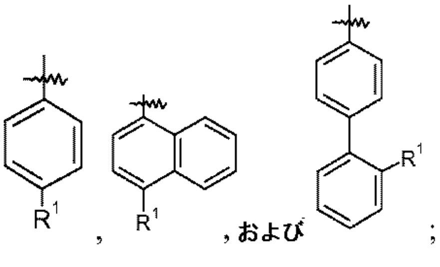
【化３２】



から選択されるイミダゾールまたはトリアゾールであり、
ｒは１であり；Ａｒは、

【０１２１】

【化３３】



から選択され、
R^1はーＣＯＯR^{1a}、テトラゾールー５ーイルまたはーＳO_2ＮＨR^{1d}であり；R^{1a}はＨまたはー$C_{1～6}$アルキルであり；R^{1d}はーＣ（Ｏ）R^{1c}であり、R^{1c}はー$C_{1～6}$アルキルであり；R^2は、Ｈ、ハロまたはーＣＯＯＨであり；R^3はー$C_{1～10}$アルキルまたはー$C_{0～5}$アルキレンーＯー$C_{0～5}$アルキレンーR^{3b}であり、R^{3b}はＨであり；Ｘはー$C_{1～8}$アルキレンーであり、そのアルキレン中の少なくとも１つのーＣH_2ー部分はーＮＨＣ（Ｏ）ーまたはーＣ（Ｏ）ＮＨで置き換えられており；R^5は、ー$C_{0～3}$アルキレンーＳR^{5a}、ー$C_{0～3}$アルキレンーＣ（Ｏ）ＮＨR^{5b}また

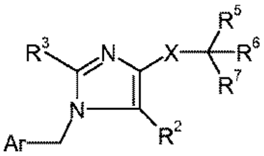
は－Ｃ$_{0\sim2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5g}－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{5b}は、－ＯＨ、－Ｏ－ベンジルまたは－ＯＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{5g}は、Ｈ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1\sim3}$アルキレンアリールまたは－ＣＨ$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$であり；Ｒ^{6}は、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリールまたは－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキルであり；Ｒ^{7}はＨであるか、またはＲ^{6}と一緒になって－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキルを形成しており；Ａｒ中の各環およびＲ^{6}中の各アリールは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、そのアルキルは１～５個のフルオロ原子で任意選択で置換されており；Ｘ中の１個の炭素原子は－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＣＯＯＨ基で任意選択で置換されており；Ｘ中の１つの－ＣＨ$_2$－部分は－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキレン－で置き換えられていてよく；Ｒ^1、Ｒ^{3}およびＲ$^{5\sim6}$中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）または薬学的に許容されるその塩である。

【０１２２】

本発明の一実施形態では、式Ｉの化合物は式ＩＩａ：

【０１２３】

【化３４】

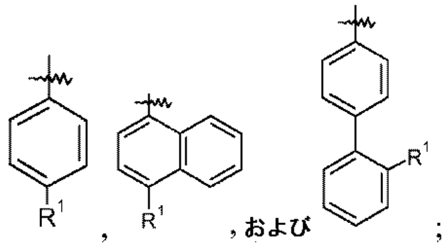


(IIa),

（式中、Ａｒ、Ｒ$^{2\sim3}$、ＸおよびＲ$^{5\sim7}$は式Ｉについて定義した通りである）で表される種または薬学的に許容されるその塩である。１つの特定の実施形態では、化合物はＡｒが、

【０１２４】

【化３５】



から選択され、

Ｒ^{1}が－ＣＯＯＲ^{1a}またはテトラゾール－５－イルであり、Ｒ^{1a}はＨまたは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロまたは－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{3}が－Ｃ$_{1\sim10}$アルキルまたは－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｒ^{3b}であり、Ｒ^{3b}がＨであり；Ｘが－Ｃ$_{1\sim8}$アルキレン－であり、そのアルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_2$－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；Ｒ^{5}が、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5b}または－Ｃ$_{0\sim2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5g}－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{5b}は、－ＯＨ、－Ｏ－ベンジルまたは－ＯＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{5g}は、Ｈ、－ＯＨまたは－ＣＨ$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$であり；Ｒ^{6}が、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンヘテロアリールまたは－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキルであり；Ｒ^{7}がＨであるか、またはＲ^{6}と一緒になって－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキルを形成しており；Ａｒ中の各環およびＲ^{6}中の各アリールが、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、そのアルキルは１～５個のフルオロ原子で任意選択で置換されており；Ｘ中の１個の炭素原子は－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－ＣＯＯＨ基で任意選択で置換されており

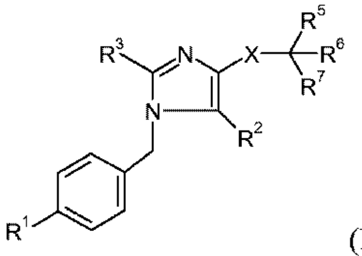
；Ｘ中の１つの－ＣＨ$_2$－部分は、－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキレン－で置き換えられていてよく；Ｒ^1、Ｒ^{3}およびＲ$^{5\sim6}$中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【０１２５】

本発明の他の実施形態では、式Ｉの化合物は式ＩＩｂ：

【０１２６】

【化３６】



(IIb),

（Ｒ$^{1\sim3}$、ＸおよびＲ$^{5\sim7}$は式Ｉについて定義した通りである）

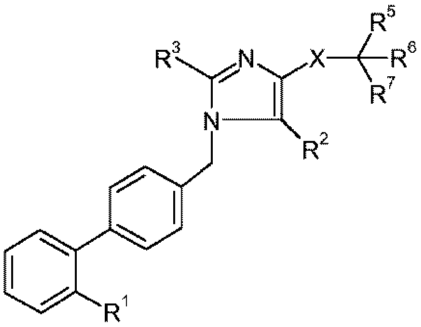
で表される種または薬学的に許容されるその塩である。１つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、式ＩＩｂを有する化合物（式中、Ｒ^{1}は－ＣＯＯＲ^{1a}またはテトラゾール－５－イルであり、Ｒ^{1a}はＨまたは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{2}はＨまたはハロであり；Ｒ^{3}は－Ｃ$_{1\sim10}$アルキルであり；Ｘは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン－であり、そのアルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_2$－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；Ｒ^{5}は、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5b}または－Ｃ$_{0\sim2}$アルキレン－ＣＨ$_2$－ＣＯＯＨであり、Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり、Ｒ^{5b}は、－ＯＨ、－Ｏ－ベンジルまたは－ＯＣ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{6}は－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルまたは－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレンアリールであり；Ｒ^{7}はＨであり；Ａｒ中の各環およびＲ^{6}中の各アリールは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており；Ｒ^1、Ｒ^{3}およびＲ$^{5\sim6}$中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）；または薬学的に許容されるその塩である。

【０１２７】

本発明のさらに他の実施形態では、式Ｉの化合物は式ＩＩｃ：

【０１２８】

【化３７】



(IIc),

（式中、Ｒ$^{1\sim3}$、ＸおよびＲ$^{5\sim7}$は式Ｉについて定義した通りである）

で表される種または薬学的に許容されるその塩である。１つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、式ＩＩｃを有する化合物（式中、Ｒ^{1}は－ＣＯＯＲ^{1a}またはテトラゾール－５－イルであり、Ｒ^{1a}はＨまたは－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり；Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロまたは－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{3}は、－Ｃ$_{1\sim10}$アルキルまたは－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン－Ｒ^{3b}であり、Ｒ^{3b}はＨであり；Ｘは－Ｃ$_{1\sim8}$アルキレン－であり、そのアルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_2$－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または

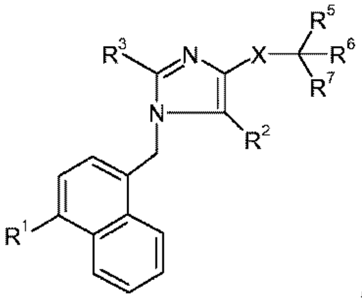
－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；Ｒ^{5}は、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5b}または－Ｃ$_{0～2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5g}－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルであり；Ｒ^{5b}は－ＯＨまたは－Ｏ－ベンジルであり；Ｒ^{5g}は、Ｈ、－ＯＨまたは－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$であり；Ｒ^{6}は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{0～3}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{0～3}$アルキレンヘテロアリールまたは－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{3～7}$シクロアルキルであり；Ｒ^{7}はＨであるか、またはＲ^{6}と一緒になって－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキルを形成しており；Ａｒ中の各環およびＲ^{6}中の各アリールは－Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはハロ基で任意選択で置換されており、そのアルキルは１～５個のフルオロ原子で任意選択で置換されており；Ｘ中の１個の炭素原子は－Ｃ$_{0～5}$アルキレン－ＣＯＯＨ基で任意選択で置換されており；Ｘ中の１つの－ＣＨ$_{2}$－部分は－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキレン－で置き換えられていてよく；Ｒ^{1}、Ｒ^{3}およびＲ$^{5～6}$中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）または薬学的に許容されるその塩である。

【０１２９】

本発明の一実施形態では、式Ｉの化合物は式ＩＩｄ：

【０１３０】

【化３８】



(IId),

（式中、Ｒ$^{1～3}$、ＸおよびＲ$^{5～7}$は式Ｉについて定義した通りである）

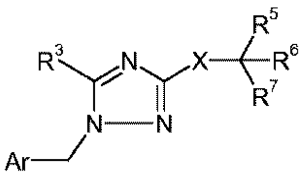
で表される種または薬学的に許容されるその塩である。１つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、式ＩＩｄを有する化合物（式中、Ｒ^{1}は－ＣＯＯＲ^{1a}であり、Ｒ^{1a}はＨまたは－Ｃ$_{1～6}$アルキルであり；Ｒ^{2}はＨであり；Ｒ^{3}は－Ｃ$_{1～10}$アルキルであり；Ｘは－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－であり、そのアルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_{2}$－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；Ｒ^{5}は、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5b}または－Ｃ$_{0～2}$アルキレン－ＣＨ$_{2}$－ＣＯＯＨであり、Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルであり、Ｒ^{5b}は－ＯＨまたは－Ｏ－ベンジルであり；Ｒ^{6}は－Ｃ$_{1～6}$アルキルまたは－Ｃ$_{0～3}$アルキレンアリールであり；Ｒ^{7}はＨであり；Ｒ^{1}、Ｒ^{3}およびＲ$^{5～6}$中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）；または薬学的に許容されるその塩である。

【０１３１】

本発明の他の実施形態では、式Ｉの化合物は式ＩＩＩａ：

【０１３２】

【化３９】

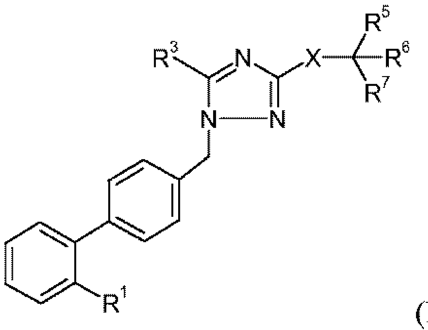


(IIIa),

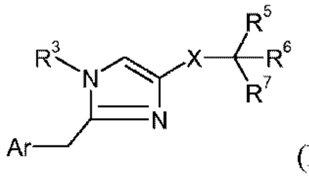
（式中、Ａｒ、Ｒ^{3}、ＸおよびＲ$^{5～7}$は式Ｉについて定義した通りである）

で表される種または薬学的に許容されるその塩である。本発明の他の実施形態では、式Ｉの化合物は式ＩＩＩｂ：

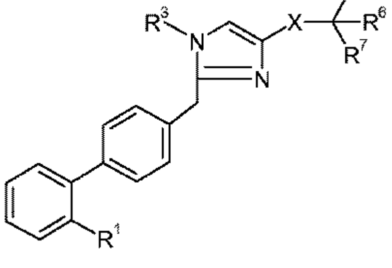
【０１３３】
【化４０】


(IIIb),

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、ＸおよびＲ$^{5～7}$は式Ｉについて定義した通りである）
で表される種または薬学的に許容されるその塩である。他の特定の実施形態では、本発明の化合物は、式ＩＩＩｂを有する化合物（式中、Ｒ^{1}は、－ＣＯＯＲ^{1a}、テトラゾール－５－イルまたは－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{1d}であり；Ｒ^{1a}はＨまたは－Ｃ$_{1～6}$アルキルであり；Ｒ^{1d}は－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1c}であり、Ｒ^{1c}は－Ｃ$_{1～6}$アルキルであり；Ｒ^{3}は－Ｃ$_{1～10}$アルキルであり；Ｘは－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－であり、そのアルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_{2}$－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；Ｒ^{5}は、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5b}または－Ｃ$_{0～2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5g}－ＣＯＯＨであり；Ｒ^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルであり；Ｒ^{5b}は－ＯＨまたは－Ｏ－ベンジルであり；Ｒ^{5g}は、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～3}$アルキレンアリールまたは－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$であり；Ｒ^{6}は－Ｃ$_{1～6}$アルキルまたは－Ｃ$_{0～3}$アルキレンアリールであり；Ｒ^{7}はＨであるか、またはＲ^{6}と一緒になって－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキルを形成しており；Ｒ^{1}、Ｒ^{3}およびＲ$^{5～6}$中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）；または薬学的に許容されるその塩である。
【０１３４】
本発明の一実施形態では、式Ｉの化合物は式ＩＶａ：
【０１３５】
【化４１】


(IVa),

（式中、Ａｒ、Ｒ^{3}、ＸおよびＲ$^{5～7}$は式Ｉについて定義した通りである）
で表される種または薬学的に許容されるその塩である。本発明の他の実施形態では、式Ｉの化合物は式ＩＶａ：
【０１３６】
【化４２】



（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、ＸおよびＲ$^{5～7}$は式Ｉについて定義した通りである）
で表される種または薬学的に許容されるその塩である。他の特定の実施形態では、本発明

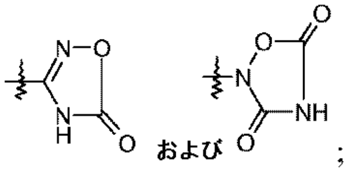
の化合物は、式ＩＶｂを有する化合物（式中、R^{1}はテトラゾール－５－イルであり；R^{3}は－$C_{1～10}$アルキルであり；Ｘは－$C_{1～8}$アルキレン－であり、そのアルキレン中の少なくとも１つの－CH_{2}－部分は－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－で置き換えられており；R^{5}は－$C_{0～3}$アルキレン－SR^{5a}または－$C_{0～2}$アルキレン－CHR^{5g}－ＣＯＯＨであり；R^{5a}はＨまたは－Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキルであり；R^{5g}は－ＯＨであり；R^{6}は－$C_{0～3}$アルキレンアリールであり；R^{7}はＨであり；R^{1}、R^{3}および$R^{5～6}$中の各アルキルおよび各アリールは１～７個のフルオロ原子で任意選択で置換されている）；または薬学的に許容されるその塩である。

【０１３７】

他の特定の実施形態では、R^{1}は－ＣＯＯＨ、－$NHSO_{2}R^{1b}$、－$SO_{2}NHR^{1d}$、－$SO_{2}OH$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$SO_{2}R^{1c}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＣＮ、－Ｏ－ＣＨ（R^{1e}）－ＣＯＯＨ、テトラゾール－５－イル、

【０１３８】

【化４３】



から選択され、

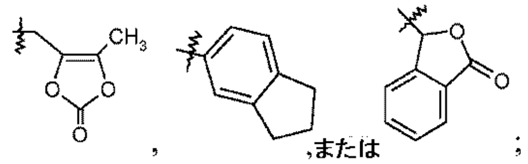
R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}およびR^{1e}は式Ｉについて定義した通りである。１つの特定の実施形態では、R^{1}は、－$COOR^{1a}$、－$SO_{2}NHR^{1d}$およびテトラゾール－５－イルから選択される。他の実施形態では、R^{1}は、－ＣＯＯＨ、－SO_{2}ＮＨＣ（Ｏ）－$C_{1～6}$アルキルおよびテトラゾール－５－イルから選択される。他の態様では、これらの実施形態は式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａまたはＩＩＩｂを有する。

【０１３９】

１つの特定の実施形態では、R^{1}は－$COOR^{1a}$であり、R^{1a}は、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～3}$アルキレンアリール、－$C_{1～3}$アルキレンヘテロアリール、－$C_{3～7}$シクロアルキル、－ＣＨ（$C_{1～4}$アルキル）ＯＣ（Ｏ）R^{1aa}、－$C_{0～6}$アルキレンモルホリン、

【０１４０】

【化４４】



であり、R^{1aa}は式Ｉについて上記に定義した通りである、本発明の一態様では、これらの化合物は、本明細書で説明する合成手順におけるプロドラッグまたは中間体として特に有用である。１つの特定の実施形態では、R^{1}は－$COOR^{1a}$であり、R^{1a}は－$C_{1～6}$アルキルである。他の態様では、これらの実施形態は式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａまたはＩＩＩｂを有する。

【０１４１】

１つの特定の実施形態では、R^{1}は、－$COOR^{1a}$およびテトラゾール－５－イルから選択され、R^{1a}はＨまたは－$C_{1～6}$アルキルである。他の態様では、この実施形態は式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａまたはＩＩＩｂを有する。

【０１４２】

一実施形態では、R^{5}は、－$C_{0～3}$アルキレン－SR^{5a}、－$C_{0～3}$アルキレン－

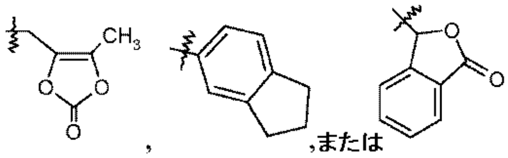
Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5c}$、−$C_{0\sim3}$アルキレン−NR^{5b}−Ｃ（Ｏ）R^{5d}、−ＮＨ−$C_{0\sim1}$アルキレン−Ｐ（Ｏ）（OR^{5e}）$_2$、−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｐ（Ｏ）$OR^{5e}R^{5f}$、−$C_{0\sim2}$アルキレン−CHR^{5g}−ＣＯＯＨおよび−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｃ（Ｏ）NR^{5h}−CHR^{5i}−ＣＯＯＨから選択され；R^{5a}はＨであり、R^{5b}は−ＯＨであり、R^{5c}はＨであり、R^{5d}はＨであり、R^{5e}はＨであり；R^{5f}、R^{5g}、R^{5h}、R^{5i}は式Ｉについて定義した通りである。より具体的には、一実施形態では、R^5は、−$C_{0\sim1}$アルキレン−ＳＨ、−$C_{0\sim1}$アルキレン−Ｃ（Ｏ）−Ｎ（ＯＨ）Ｈおよび−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｎ（ＯＨ）−Ｃ（Ｏ）Ｈから選択される。他の実施形態では、R^5は、−$C_{0\sim3}$アルキレン−SR^{5a}および−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5c}$から選択され、R^{5a}はＨであり；R^{5b}は−ＯＨである。１つの特定の実施形態では、R^{5c}はＨである。他の態様では、これらの実施形態は式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａまたはＩＩＩｂを有する。

【０１４３】

さらに他の実施形態では、R^5は、−$C_{0\sim3}$アルキレン−SR^{5a}、−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5c}$、−$C_{0\sim3}$アルキレン−NR^{5b}−Ｃ（Ｏ）R^{5d}、−ＮＨ−$C_{0\sim1}$アルキレン−Ｐ（Ｏ）（OR^{5e}）$_2$、−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｐ（Ｏ）$OR^{5e}R^{5f}$および−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｓ−SR^{5j}から選択され；R^{5a}は−Ｃ（Ｏ）−R^{5aa}であり；R^{5b}は、Ｈ、−ＯＣ（Ｏ）R^{5ba}、−CH_2ＣＯＯＨ、−Ｏ−ベンジル、ピリジルまたは−ＯＣ（Ｓ）$NR^{5bb}R^{5bc}$であり；R^{5e}は、−$C_{1\sim6}$アルキル、−$C_{1\sim3}$アルキレンアリール、−$C_{1\sim3}$アルキレンヘテロアリール、−$C_{3\sim7}$シクロアルキル、−ＣＨ（CH_3）−Ｏ−Ｃ（Ｏ）R^{5ea}、

【０１４４】

【化４５】



，　　，または　　；

であり、R^{5aa}、R^{5ba}、R^{5bb}、R^{5bc}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5ea}、R^{5f}およびR^{5j}は式Ｉについて定義した通りである。本発明の一態様では、これらの化合物は、本明細書で説明する合成手順におけるプロドラッグまたは中間体として特に有用である。他の態様では、これらの実施形態は式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａまたはＩＩＩｂを有する。

【０１４５】

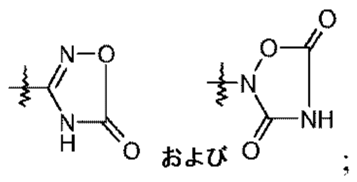
１つの特定の実施形態では、R^5は、−$C_{0\sim3}$アルキレン−SR^{5a}、−$C_{0\sim3}$アルキレン−Ｃ（Ｏ）$NR^{5b}R^{5c}$および−$C_{0\sim2}$アルキレン−CHR^{5g}−ＣＯＯＨから選択され；R^{5a}はＨまたは−Ｃ（Ｏ）−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{5b}は、Ｈ、−ＯＨ、−ＯＣ（Ｏ）−$C_{1\sim6}$アルキルまたは−Ｏ−ベンジルであり；R^{5c}はＨまたは−$C_{1\sim6}$アルキルであり；R^{5g}は−ＯＨである。他の態様では、この実施形態は式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａまたはＩＩＩｂを有する。

【０１４６】

他の実施形態では、R^1は、−ＣＯＯＨ、−$NHSO_2R^{1b}$、−SO_2NHR^{1d}、−SO_2ＯＨ、−Ｃ（Ｏ）ＮＨ−SO_2R^{1c}、−Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、−ＣＮ、−Ｏ−ＣＨ（R^{1e}）−ＣＯＯＨ、テトラゾール−５−イル、

【０１４７】

【化４６】



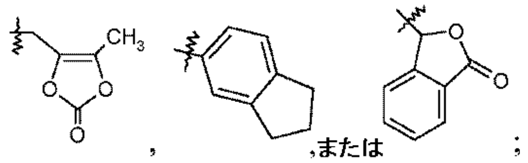
から選択され、
Ｒ^{５}は、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－ＳＲ^{５ａ}、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{５ｂ}Ｒ^{５ｃ}、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－ＮＲ^{５ｂ}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{５ｄ}、－ＮＨ－Ｃ$_{０～１}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{５ｅ}）$_{２}$、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{５ｅ}Ｒ^{５ｆ}、－Ｃ$_{０～２}$アルキレン－ＣＨＲ^{５ｇ}－ＣＯＯＨおよび－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{５ｈ}－ＣＨＲ^{５ｉ}－ＣＯＯＨから選択され；Ｒ^{５ａ}はＨであり、Ｒ^{５ｂ}は－ＯＨであり、Ｒ^{５ｃ}はＨであり、Ｒ^{５ｄ}はＨであり、Ｒ^{５ｅ}はＨであり；Ｒ^{５ｆ}、Ｒ^{５ｇ}、Ｒ^{５ｈ}、Ｒ^{５ｉ}は式Ｉについて定義した通りである。１つの特定の実施形態では、Ｒ^{１}は、－ＣＯＯＨ、－ＳＯ$_{２}$ＮＨＲ^{１ｄ}およびテトラゾール－５－イルから選択され；Ｒ^{５}は、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－ＳＨおよび－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｈから選択される。他の態様では、これらの実施形態は式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａまたはＩＩＩｂを有する。

【０１４８】

他の実施形態では、Ｒ^{１}は－ＣＯＯＲ^{１ａ}であり、Ｒ^{１ａ}は、－Ｃ$_{１～６}$アルキル、－Ｃ$_{１～３}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{１～３}$アルキレンヘテロアリール、－Ｃ$_{３～７}$シクロアルキル、－ＣＨ（Ｃ$_{１～４}$アルキル）ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{１ａａ}、－Ｃ$_{０～６}$アルキレンモルホリン、

【０１４９】

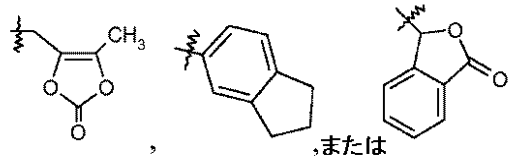
【化４７】



であり、
Ｒ^{５}は、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－ＳＲ^{５ａ}、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{５ｂ}Ｒ^{５ｃ}、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－ＮＲ^{５ｂ}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{５ｄ}、－ＮＨ－Ｃ$_{０～１}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{５ｅ}）$_{２}$、－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{５ｅ}Ｒ^{５ｆ}および－Ｃ$_{０～３}$アルキレン－Ｓ－ＳＲ^{５ｊ}から選択され；Ｒ^{５ａ}は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{５ａａ}であり；Ｒ^{５ｂ}は、Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{５ｂａ}、－ＣＨ$_{２}$ＣＯＯＨ、－Ｏ－ベンジル、ピリジルまたは－ＯＣ（Ｓ）ＮＲ^{５ｂｂ}Ｒ^{５ｂｃ}であり；Ｒ^{５ｅ}は、－Ｃ$_{１～６}$アルキル、－Ｃ$_{１～３}$アルキレンアリール、－Ｃ$_{１～３}$アルキレンヘテロアリール、－Ｃ$_{３～７}$シクロアルキル、－ＣＨ（ＣＨ$_{３}$）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{５ｅａ}、

【０１５０】

【化４８】



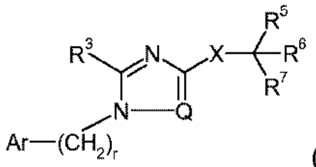
であり、Ｒ^{５ａａ}、Ｒ^{５ｂａ}、Ｒ^{５ｂｂ}、Ｒ^{５ｂｃ}、Ｒ^{５ｃ}、Ｒ^{５ｄ}、Ｒ^{５ｅａ}、Ｒ^{５ｆ}およびＲ^{５ｊ}は式Ｉについて定義した通りである。他の態様では、この実施形態は式ＩＩ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩＩ、ＩＩＩａまたはＩＩＩｂを有する。

【０１５１】

式Ｉの化合物の具体的なグループは、２００８年７月２４日出願の米国仮出願番号第６１／１３５，８０６号に開示されているものである。このグループには、式Ｉ’の化合物：

【０１５２】

【化４９】



(I')

（式中、Ｑは－Ｃ（Ｒ^{2}）－または－Ｎ－であり；Ｒ^{5}は、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ＳＲ^{5a}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5b}Ｒ^{5c}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－ＮＲ^{5b}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5d}、－ＮＨ－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{5e}）$_{2}$、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{5e}Ｒ^{5f}、－Ｃ$_{0\sim2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5g}－ＣＯＯＨ、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5h}－ＣＨＲ^{5i}－ＣＯＯＨおよび－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－ＳＲ^{5j}から選択され；Ｒ^{5g}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim3}$アルキレンアリールまたは－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$であり；ｒ、Ａｒ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｘ、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}、Ｒ^{5d}、Ｒ^{5e}、Ｒ^{5f}、Ｒ^{5h}、Ｒ^{5i}、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は式Ｉについて定義した通りである）または薬学的に許容されるその塩が含まれる。

【０１５３】

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薬学的に許容されるその塩が含まれる。

【０１５４】

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。

【０１５５】

「アルキル」という用語は、直鎖状または分岐状であって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$_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、および－Ｃ$_{1\sim10}$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。

【０１５６】

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、「－Ｃ$_{1\sim6}$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$_{3\sim6}$シクロアルキル」という用語は３～６個の炭素原子を有するシクロアルキル基をそれぞれ意味し、ここでその炭素原子は許容される任意の立体配置にある。

【０１５７】
「アルキレン」という用語は、直鎖状または分岐状であって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、－$C_{0～1}$アルキレン－または－$C_{0～5}$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、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。

【０１５８】
「アルキルチオ」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－Ｓ－アルキルの一価の基を意味する。別段の定義のない限り、そうしたアルキルチオ基は一般に１～１０個の炭素原子を含み、それらには、例えば－Ｓ－$C_{1～4}$アルキルおよび－Ｓ－$C_{1～6}$アルキルが含まれる。代表的なアルキルチオ基には、例えばエチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、ｓ－ブチルチオおよびｔ－ブチルチオが含まれる。

【０１５９】
「アルケニル」という用語は、直鎖状または分岐状であってよく、少なくとも１個、一般に１、２または３個の炭素－炭素二重結合を有する一価の不飽和炭化水素基を意味する。別段の定義のない限り、そうしたアルケニル基は一般に２～１０個の炭素原子を含み、それらには、例えば－$C_{2～4}$アルケニルおよび－$C_{2～10}$アルケニルが含まれる。代表的なアルケニル基には、例えばエテニル、ｎ－プロペニル、イソプロペニル、ｎ－ブタ－２－エニル、ｎ－ヘキサ－３－エニルなどが含まれる。「アルケニレン」という用語は、二価のアルケニル基を意味し、それには－$C_{2～3}$アルケニレン－などの基が含まれる。

【０１６０】
「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－$C_{1～6}$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。

【０１６１】
「アルキニル」という用語は、直鎖状または分岐状であってよく、少なくとも１個、一般に１、２または３個の炭素－炭素三重結合を有する一価の不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ニル基は一般に２～１０個の炭素原子を含み、それらには、例えば－$C_{2～4}$アルキニルおよび－$C_{3～10}$アルキニルが含まれる。代表的なアルキニル基には、例えばエチニル、ｎ－プロピニル、ｎ－ブタ－２－イニル、ｎ－ヘキサ－３－イニルなどが含まれる。「アルキニレン」という用語は二価アルキニル基を意味し、それには－$C_{2～3}$アルキニレンなどの基が含まれる。

【０１６２】
アミノ酸残基はしばしば－Ｃ（Ｏ）－ＣＨＲ－ＮＨ－と表される。ここでＲ部分は「アミノ酸側鎖」と称される。したがって、アミノ酸のバリン、ＨＯ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ［－ＣＨ（CH_3）$_2$］－NH_2について、側鎖は－ＣＨ（CH_3）$_2$である。「アミノ酸側鎖」という用語は、２０個の一般的な天然由来のアミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリ

ン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンの側鎖を含むものとする。特に興味のあるものは、イソロイシン、ロイシンおよびバリンなどの非極性アミノ酸の側鎖である。

【０１６３】

「アリール」という用語は、単一の環（例えば、フェニル）または縮合環を有する一価の芳香族炭化水素を意味する。縮合環系には、完全に不飽和のもの（例えば、ナフタレン）ならびに部分的に不飽和のもの（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン）が含まれる。別段の定義のない限り、そうしたアリール基は一般に６～１０個の炭素環原子を含み、それらには、例えば－$C_{6\sim10}$アリールが含まれる。代表的なアリール基には、例えばフェニルおよびナフタレン－１－イル、ナフタレン－２－イルなどが含まれる。「アリーレン」という用語はフェニレンなどの二価アリール基を意味する。

【０１６４】

「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、それらには、例えば－$C_{3\sim5}$シクロアルキル、－$C_{3\sim6}$シクロアルキルおよび$C_{3\sim7}$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、－$C_{4\sim8}$シクロアルキレンなどの二価のアリール基を意味する。

【０１６５】

「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。

【０１６６】

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（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」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。

【０１６７】

「ヘテロアリール」という用語は、単一の環または２つの縮合環を有し、その環の中に窒素、酸素またはイオウから選択される少なくとも１つのヘテロ原子（一般に１～３個のヘテロ原子）を有する一価の芳香族基を意味する。別段の定義のない限り、そうしたヘテロアリール基は一般に５～１０個の合計環原子を含み、それらには、例えば－$C_{2\sim9}$ヘテロアリールが含まれる。代表的なヘテロアリール基には、例えばピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、トリアゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンズチアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリンなどの一価の種が含まれる。ここで、その結合点は、利用できる任意の炭素または窒素環原子に位置する。

【０１６８】

「任意選択で置換された」という用語は、対象の基が、置換されていないか、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よいことを意味する。例えば、１～５個のフルオロ原子で「任意選択で置換された」アルキル基は、置換されていないか、または１、２、３、４または５個のフルオロ原子を含んでよい。

【０１６９】

「薬学的に許容される（もの）」という用語は、本発明で用いる場合、生物学的にあるいはそれ以外で許容されないものではない物質を指す。例えば、「薬学的に許容される担体」という用語は、組成物中に混ぜ込むことができ、許容されない生物学的作用を引き起こすかまたは許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なく、患者に投与することができる物質を指す。そうした薬学的に許容される物質は一般に、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。

【０１７０】

「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳動物などの患者に投与するのに許容される塩基または酸から調製される塩（例えば、所与の投与形態で許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、薬学的に許容される塩である必要はないことを理解されたい。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機または有機の塩基および薬学的に許容される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。薬学的に許容される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。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩には、置換アミン、環状アミン、天然由来のアミン、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、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、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。薬学的に許容される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。薬学的に許容される有機酸から誘導される塩には、脂肪族ヒドロキシル酸（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、フマル酸、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、パモン酸、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（ｃａｍｐｈｏｓｕｌｐｈｏｎｉｃ　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。

【０１７１】

「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、カルボニル基などが含まれる。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。そ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。

【０１７２】

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。そうした化合物は、AT_1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、AT_1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、化合物式Ｉ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。遊離カルボキシル、スルフヒドリル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カルボキシル、スルフヒドリルおよび／またはヒドロキシ化合物となる。プロドラッグの例には、$C_{1\sim6}$アルキルエステルおよびアリール－$C_{1\sim6}$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、ニトロエステル、硫酸エステルを含むエステル、スルホキシド、アミド、カルバメート化、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。一実施形態では式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ステル誘導体である、すなわち、プロドラッグは、－ＳＣ（Ｏ）CH_3などのチオエステルまたは－Ｃ（Ｏ）OCH_3などのエステルである。

【０１７３】

「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許容されるその塩の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。そ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。

【０１７４】

「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治療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、高血圧症を治療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治療するのに必要な化合物の量である。一実施形態では、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、AT_1受容体を含む系を検討する場合、「有効量」は、その受容体をアンタゴナイズするのに必要な量であってよい。

【０１７５】

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治療；（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）の治療または処置を意味する。例えば、「高血圧症を治療する」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、治療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治療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。

【０１７６】

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。

【０１７７】

基本合成手順

本発明の化合物は、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、試薬および出発原料を用いることによって、容易に入手可能な出発原料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するが、本発明の他の実施形態は、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、試薬および出発原料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、通常の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。

【０１７８】

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、慣用的な保護基を必要とするか、またはそれが望ましい。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業者に周知である。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取外しが、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。

【０１７９】

$Ｐ^1$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（ＢＯＣ）、トリチル（Ｔｒ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、９－フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、ホルミル、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）などが含まれる。$Ｐ^1$基を取り外すために標準的な脱保護の手法が用いられる。例えば、ＢＯＣ基は、ＤＣＭ中のＴＦＡまたは１，４－ジオキサン中のＨＣｌなどの酸性試薬を用いて取り外すことができるが、Ｃｂｚ基は、アルコール溶媒中、$Ｈ_2$（１気圧）、１０％Ｐｄ／Ｃなどの接触水素化条件（「$Ｈ_2$／Ｐｄ／Ｃ」）を用いることによって取り外すことができる。

【０１８０】

$Ｐ^2$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（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、９－フルオレニルメチル（Ｆｍ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ジフェニルメチル（ベンズヒドリル、ＤＰＭ）などが含まれる。$Ｐ^2$基を取り外す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ってくる。例えば、$Ｐ^2$がメチルである場合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、$Ｐ^2$がｔ－ブチルである場合ＴＦＡまたはＨＣｌなどの酸が一般に使用され、$Ｐ^2$がベンジルである場合$Ｈ_2$／Ｐｄ／Ｃが使用される。

【０１８１】

$Ｐ^3$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）$ＣＨ_3$などエステルが含ま

れる。P^3基を取り外すために標準的な脱保護の手法およびＮａＯＨ、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。

【０１８２】

P^4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ＤＣＭ中のＴＦＡまたは１，４－ジオキサン中のＨＣｌなどの試薬を用いてP^4基を取り外すことができる。

【０１８３】

P^5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、$C_{1\sim6}$アルキル、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）などのトリ$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$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（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、９－フルオレニルメチル（Ｆｍ）およびジフェニルメチル（ベンズヒドリル、ＤＰＭ）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P^5基を取り外すことができ、それは、どの基を使用するかによって変わってくる。例えば、P^5がベンジルである場合H_2／Ｐｄ／Ｃが一般に使用されるが、P^5がアシル基である場合ＮａＯＨが一般に使用される。

【０１８４】

P^6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。代表的なスルホンアミド保護基に、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、アセチル、フェニルアセチル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル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P^6基を取り外すことができ、それは、どの基を使用するかによって変わってくる。例えば、P^6がｔ－ブチルである場合ＨＣｌが一般に使用されるが、P^6がアシル基である場合ＮａＯＨが一般に使用される。

【０１８５】

P^7は「ホスフェート保護基またはホスフィネート保護基」を表し、これは、ホスフェートまたはホスフィネート保護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。代表的なホスフェートおよびホスフィネート保護基には、これらに限定されないが、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール（例えば、フェニル）および置換アリール（例えば、クロロフェニルおよびメチルフェニル）が含まれる。保護される基は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$で表すことができる。ここで、Ｒは$C_{1\sim6}$アルキルまたはフェニルなどの基である。標準的な脱保護の手法およびＴＭＳ－Ｉ／２，６－ルチジンおよびH_2／Ｐｄ／Ｃなどの試薬を用いて、エチルおよびベンジルなどのP^7基をそれぞれ取り外す。

【０１８６】

さらに、Ｌは「離脱基」を表すために用いられ、これは、求核的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で置き換え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、ブロモおよびヨード基；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。

【０１８７】

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－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）、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。

【０１８８】

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－ジメチルホルムアミド（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（$CHCl_3$）、四塩化炭素（CCl_4）、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。

【０１８９】

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）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、Ｎ－（３－ジメ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、ＤＩＰＥＡ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。

【０１９０】

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と水またはＥｔＯＡｃ中の５％ＴＨＦと１Ｍリン酸で）；抽出（例えば、ＥｔＯＡｃ、$CHCl_3$、ＤＣＭ、クロロホルムを用いて）；洗浄（例えば、ＮａＣｌ飽和水溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液、Na_2CO_3（５％）、$CHCl_3$または１Ｍ　ＮａＯＨを用いて）；脱水（例えば、$MgSO_4$もしくはNa_2SO_4を用いて、または真空下で）；濾過；結晶化（例えば、ＥｔＯＡｃやヘキサンから）；濃縮（例えば、真空下で）；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または結晶化）の１つまたは複数にかけることができる

例示すると、式Ｉの化合物ならびにその塩、溶媒和物およびプロドラッグを、以下の例示方法の１つまたは複数によって調製することができる。

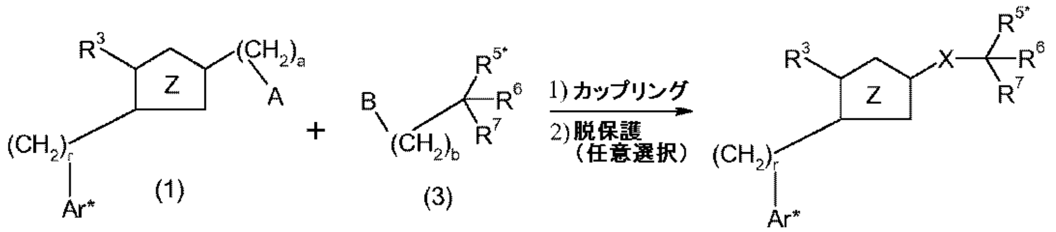
【０１９１】

スキームＩ：ペプチドカップリング反応および任意選択の脱保護

Ｘ部分は１つまたは複数のアミド基を含み、したがって、本発明の化合物は、慣用的なアミド結合形成条件下でカップリング反応を実施し、必要なら、続いて脱保護ステップを行って生成させることができる。スキームＩにおいて、Ａ部分とＢ部分がカップリングしてＸを生成する。ａとｂの合計は０～１１の範囲である。したがって、１つの部分はアミン基を含み、１つの部分はカルボン酸基を含む。すなわち、Ａは$-NH_2$であり、Ｂは$-COOH$であるか、またはＡは$-COOH$であり、Ｂは$-NH_2$である。

【０１９２】

【化５０】



スキームＩ

例えば、Ｘが－ＣＯＮＨ－である式Ｉの化合物を合成するためには、Ａは－ＣＯＯＨであり、Ｂは－ＮＨ$_2$である。同様に、－ＮＨ$_2$であるＡと－ＣＯＯＨであるＢがカップリングしてＸ部分として－ＮＨＣＯ－を形成する。より長いＸを望むなら、アルキレン部を含んでいても、また追加のアミド基を含んでいても、ＡおよびＢは容易に改変することができる。例えば、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$であるＡと－ＣＯＯＨであるＢがカップリングしてＸ部分として－ＣＨ$_2$ＮＨＣＯ－を形成する。

【０１９３】

－（ＣＨ$_2$）$_a$および－（ＣＨ$_2$）$_b$基中の炭素原子は「Ｘ」リンカーを生成することを理解されたい。したがって、これらの炭素原子は１個または複数のＲ^{4b}基で置換されていてよい。さらに、－（ＣＨ$_2$）$_a$または－（ＣＨ$_2$）$_b$基中の１つの－ＣＨ$_2$－基は、－Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキレン－、－ＣＲ^{4d}＝ＣＨ－または－ＣＨ＝ＣＲ^{4d}－基で置き換えられてよい。

【０１９４】

Ａｒ＊はＡｒ－Ｒ^{1}＊を表し、ここで、Ｒ^{1}＊は、本明細書で定義するＲ^{1}もしくは保護された形態のＲ^{1}（例えば、－テトラゾール－５－イル－Ｐ^{4}または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルなどの－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}）、またはＲ^{1}の前駆体（例えば、－ＣＮ、これは次いでテトラゾールまたはニトロに変換され、次いでアミノに変換され、これから所望のＲ^{1}が得られる）を表すことができる。Ｒ^{5}＊は本明細書で定義するＲ^{5}または保護された形態のＲ^{5}を表す。したがって、Ｒ^{1}＊がＲ^{1}を表し、Ｒ^{5}＊がＲ^{5}を表す場合、カップリングステップ後に反応は完了する。

【０１９５】

他方、Ｒ^{1}＊が保護された形態のＲ^{1}を表し、かつ／またはＲ^{5}＊が保護された形態のＲ^{5}を表す場合、続く一括または逐次での脱保護ステップによって非保護化合物が得られる。同様に、Ｒ^{1}＊がＲ^{1}の前駆体を表す場合、続く変換ステップ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ってくる。Ｒ^{5}＊がＣ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－Ｐ^{3}を表す場合の典型的な脱保護条件は、化合物をアルコール溶媒中のＮａＯＨで処理して非保護化合物を得ることを含む。Ｒ^{1}＊がＣ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}（式中、Ｐ^{2}はｔ－ブチルを指す）を表す場合の典型的な脱保護条件は、化合物をＤＣＭ中のＴＦＡで処理して非保護化合物を得ることを含む。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（２）をカップリングし、Ｒ^{1}＊が保護された形態のＲ^{1}であり、かつ／またはＲ^{5}＊が保護された形態のＲ^{5}である場合任意選択で脱保護ステップを実施し、式Ｉの化合物または薬学的に許容されるその塩を形成させることを含む。

【０１９６】

化合物（１）の例には、４’－［３－（アミノメチル）－５－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル］－ビフェニル－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル；２－ブチル－１－（４－メトキシカルボニルベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸；および１－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］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸が含まれる。

【０１９７】

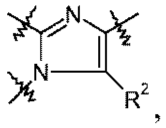
化合物（２）の例には、（Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシ）－４－フェニルブチルアミド；（Ｒ）－１－ベンジル－２－ヒドロキシカルバモイルエチル）カルバミン酸；（Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－アミノ－３－フェニルプロピルジスルファニル）－１－ベンジルエチルアミン；（Ｓ）－２－アセチルスルファニル－４－メチルペンタン酸；２－アセチルスルファニルメチル－４－メチルペンタン酸；（Ｓ）－２－アセチルスルファニルメチル－４－メチルペンタン酸；（Ｒ）－２－（２－ベンジルオキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ（ｐｈｅｎｙｐｒｏｐｉｏｎｙｌａｍｉｎｏ））コハク酸１－メチルエステル；２－（２，２－ジメチル－プロピオニルオキシカルバモイル）－４－メチルペンタン酸；および（２Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸が含まれる。

【０１９８】

Ｚが、

【０１９９】

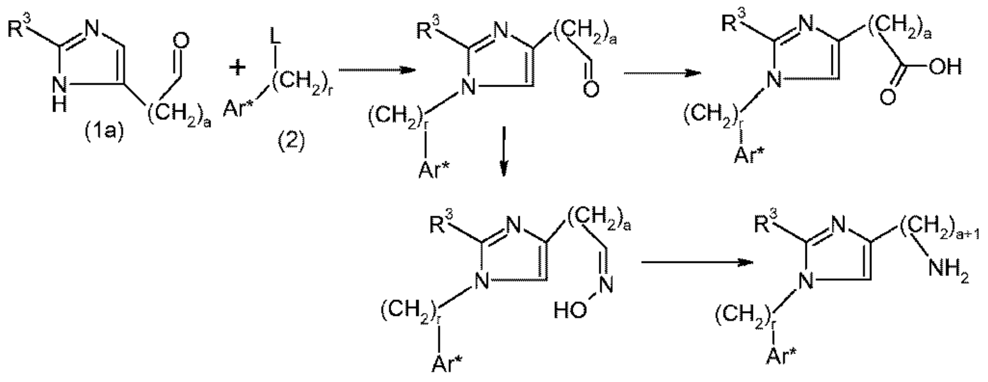
【化５１】



である場合、化合物（１）は以下の反応：

【０２００】

【化５２】



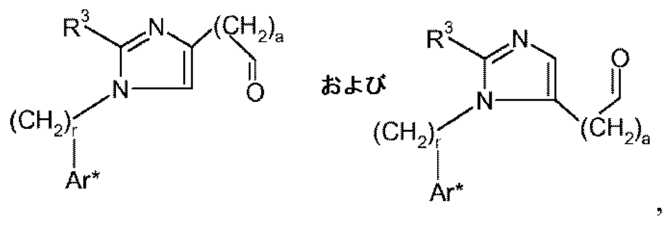
により調製することができる。

【０２０１】

化合物（２）を化合物（１ａ）および炭酸カリウムと反応させてホルミル中間体を得る。ホルミル中間体はしばしば位置異性体：

【０２０２】

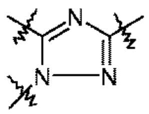
【化５３】

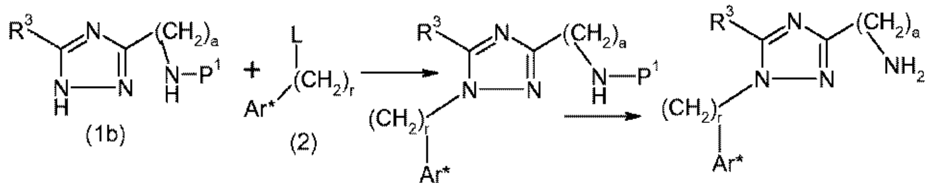


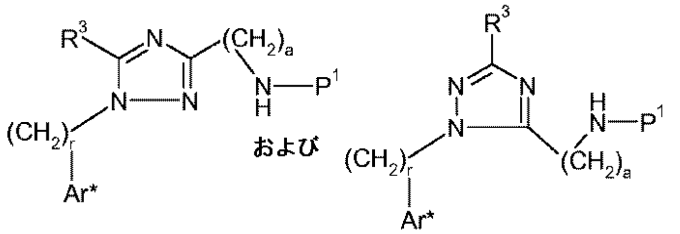
の混合物であり、次いでこれらを、式Ｉの化合物が得られるまで進める。その時点で、位置異性体は、例えば逆相ＨＰＬＣにより容易に分離することができる。

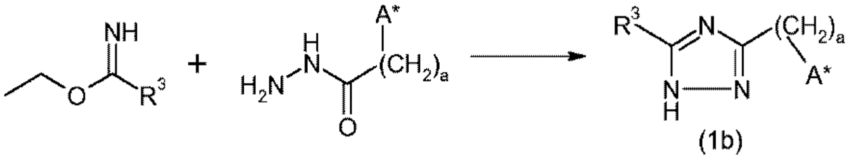
【０２０３】

Ａが－ＣＯＯＨである化合物（１）を調製するために、アルコール中のホルミル中間体を、亜塩素酸ナトリウムおよびリン酸二水素ナトリウムの水溶液と反応させて化合物（１

）を得る。Ａが－ＮＨ$_2$である化合物（１）を調製するために、ホルミル中間体をまず、ピリジン中でヒドロキシルアミン塩酸塩と反応してオキシムを形成させてオキシム中間体を生成し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、酢酸アンモニウムおよび塩化チタン（ＩＩＩ）と反応させて化合物（１）を得る。
【０２０４】
　化合物（１ａ）は一般に市販されており、その例には、２－ブチル－３Ｈ－イミダゾール－４－カルバルデヒドが含まれる。
【０２０５】
　Ｚが、
【０２０６】
【化５４】

，

である場合、例えばＡが－ＮＨ$_2$である化合物（１）は以下の反応：
【０２０７】
【化５５】


により調製することができる。
化合物（１ｂ）をＮａＨ（１．１当量）の懸濁液と混合し、次いでこれを化合物（２）（１当量）と反応させて保護中間体を生成し、次いでこれを脱保護することができる。中間体は位置異性体：
【０２０８】
【化５６】

，

の混合物として生成する。次いでこれらを、式Ｉの化合物が得られるまで進める。その時点で、位置異性体は、例えば逆相ＨＰＬＣにより容易に分離することができる。
【０２０９】
　Ａ＊が保護された形態（ｐｒｏｔｅｃｔｅｄ　ｆｒｏｍ）のＡを表す化合物（１ｂ）は、当技術分野で周知の手法により容易に調製することができ、かつ／または市場で入手することができる。その合成方法の一例を以下に示す：
【０２１０】
【化５７】


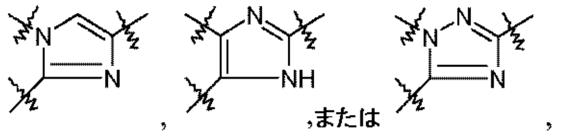
適切なイミデートを、無水ＭｅＯＨおよびヒドラジド（１当量）と混合して化合物（１ａ）を得る。イミデート出発原料の例には、エチルブチルイミデート塩酸塩（Ｒ$_3$＝ブチル）が含まれる。ヒドラジド出発原料の例には、ベンジルオキシカルボニルグリシルヒドラジド（ａ＝１、Ａ＊＝－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－ベンジル）が含まれる。化合物（１ａ’）の例には、（５－プロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルメチル）カルバミン酸ベンジルエステルが含まれる。

【０２１１】

Ｚが、

【０２１２】

【化５８】



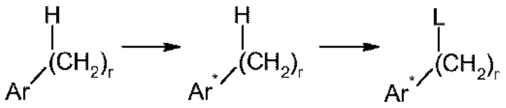
である化合物（１）は、同様の手法または当業者に周知の他の方法を用いて容易に合成される。

【０２１３】

化合物（２）

【０２１４】

【化５９】



(2)

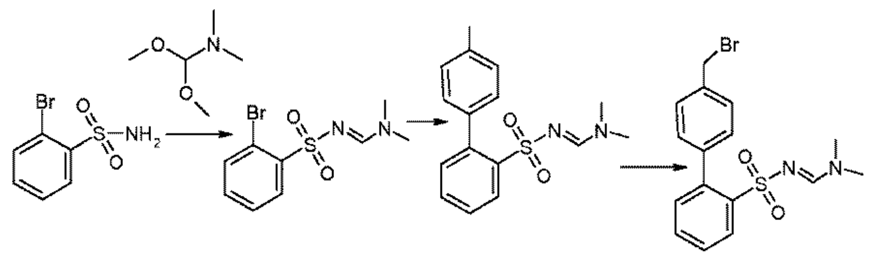
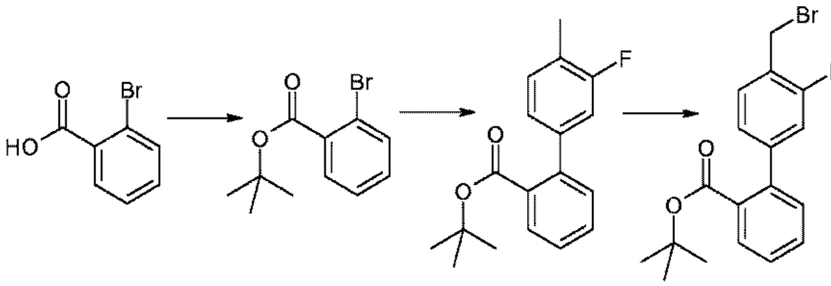
保護されていない出発原料、Ａｒ－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈは、文献、例えばＤｕｎｃｉａら、（１９９１年）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．５６巻：２３９５～４００頁、およびそこに引用された文献に報告されている合成方法を用いて調製することができる。Ｒ^{1}基をまず保護して保護中間体、Ａｒ＊－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈを生成させ、続いて、例えばハロゲン化反応により離脱基（Ｌ）を付加させて化合物（２）を得る。例えば、Ｎ－トリフェニルメチル－５－［４’－メチルビフェニル－２－イル］テトラゾールのメチル基の臭素化反応は、Ｃｈａｏら、（２００５年）Ｊ．Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．５２巻：５３９～５４４頁に記載されている。さらに、Ａｒ＊が－ＣＮ基を有する場合、これを所望のテトラゾリル基（これは保護されていてよい）に変換させることができる。ニトリル基の変換は、アジ化ナトリウム、トリアルキルスズアジド（特にトリブチルスズアジド）またはトリアリールスズアジドなどの適切なアジドと反応させることによって容易に実行される。あるいは、Ａｒ－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈ、Ａｒ＊－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈまたは化合物（２）は市場で入手することができる。

【０２１５】

Ａｒが残りの式のうちの１つを有する化合物（２）は、同様の手法または当業者に周知の他の方法を用いて容易に合成される。化合物（２）を調製する方法の例は、Ａｒ－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈ、塩化チオニルおよびカリウムｔ－ブトキシドと反応させる；またはＨＣｌおよびＡｒ－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈを反応させて（アルコールの存在下で）、Ａｒ＊－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈを生成し、次いでこれを過酸化ベンゾイルおよびＮ－ブロモコスクシンイミドと混合する方法を含む。Ａｒ－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈの例には、４’－メチルビフェニル－２－カルボン酸；２，３－ジフルオロ－４－メチル安息香酸；および２－フルオロ－４－メチル安息香酸が含まれる。Ａｒ＊－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｈの例には、Ｎ－トリフェニルメチル－５－［４’－メチルビフェニル－２－イル］テトラゾールが含まれる。

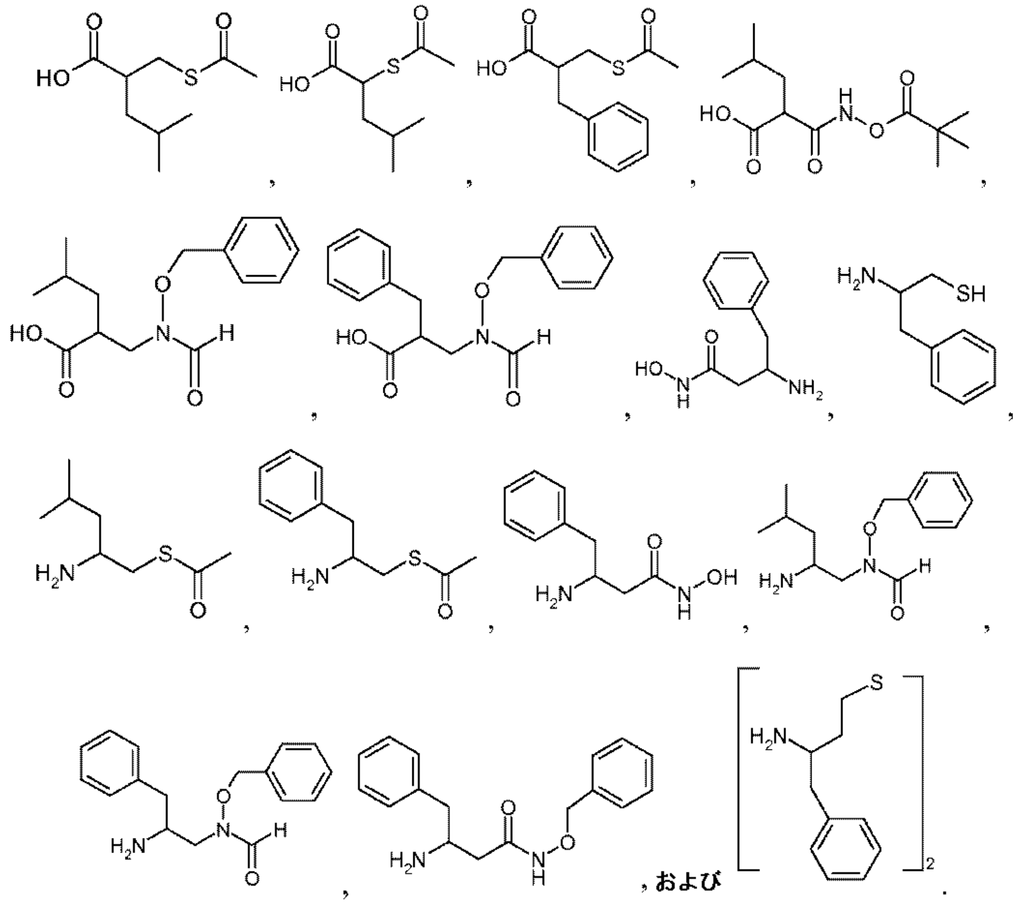
【０２１６】

Ｒ^{1}が－ＳＯ$_2$ＮＨＲ^{1d}である化合物（２）は以下のようにして合成することができ

る。
【０２１７】
【化６０】

出発原料の２－ブロモベンゼン－１－スルホンアミドは市販されている。ＤＭＦなどの溶媒中で２－ブロモベンゼン－１－スルホンアミドを１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンと反応させ、続いて、硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて２－ブロモ－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を得る。この化合物を４－メチルフェニルボロン酸と反応させて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）－イリデンアミドを得、次いで例えばハロゲン化反応により－（CH_2）$_r$－Ｌ部分を付加させて化合物（１ｂ）を得る。
【０２１８】
Ａｒ部分が置換されている化合物（２）は以下のようにして合成することができる。
【０２１９】
【化６１】

出発原料、２－ブロモ安息香酸は市販されている。適切な溶媒中で２－ブロモ安息香酸をｔ－ブチルアルコール、ＤＣＣおよび４－ジメチルアミノピリジンと反応させて２－ブロモ安息香酸ｔ－ブチルエステルを得る。この化合物を、３－フルオロ－４－メチルフェニルボロン酸と反応させて３’－フルオロ－４’－メチル－ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステを得、次いで例えばハロゲン化反応により－（CH_2）$_r$－Ｌ部分を付加させて化合物（２）を得る。
【０２２０】
化合物（２）の例には、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；４’－ブロモメチルビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル；４－ブロモメチル安息香酸メチルエステル；４－ブロモメチル－２，３－ジフルオロ安息香酸メチルエステル；４’－ホルミル－ビフェニル－２－スルホン酸ｔ－ブチルアミド；４’－アミノメチルビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル；４’－ブロモメチル－３’－フルオロビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル；メチル４－ブロモメチルベンゾエート；および４－ブロモメチルナフタレン－１－カルボン酸メチルエステルが含まれる。
【０２２１】
化合物（３）
化合物（３）は、文献、例えばＮｅｕｓｔａｄｔら（１９９４年）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７巻：２４６１～２４７６頁およびＭｏｒｅｅら（１９９５年）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６０巻：５１５７～６９頁に記載されている手法に従うか、また、以下に示す手順の例を用いて容易に合成される。キラリティーなしで示される化合物（２）の例には、

【０２２２】

【化６２】



が含まれる。

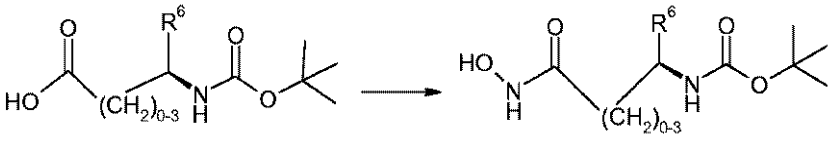
化合物（３）はキラル中心をもつので、特定の立体異性体を合成することが望ましく、その例を以下に示す。

【０２２３】

キラルアミノヒドロキサメート化合物（３ ^{i} ）の調製

【０２２４】

【化６３】



(3a) (3^{i})

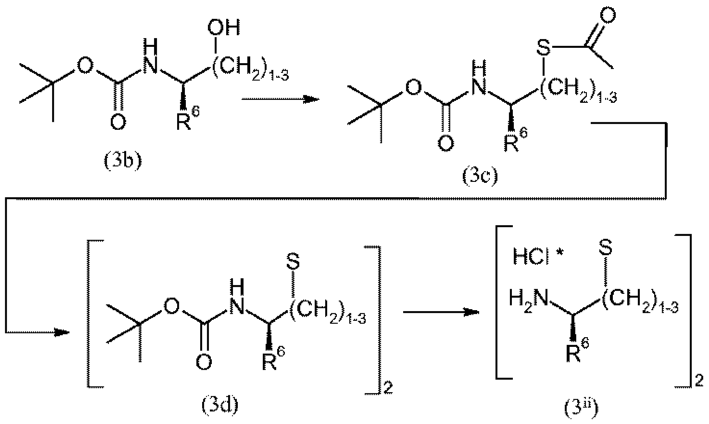
ＤＩＰＥＡなどの塩基およびＥＤＣなどのカップリング剤を、ＨＯＢｔおよびヒドロキシルアミン塩酸塩を含むＤＭＦ中の化合物（３ａ）の溶液に加える。化合物（３ａ）の例には、（Ｒ）－３－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－フェニル酪酸が含まれる。

【０２２５】

キラルアミノスルフヒドリル二量体化合物（３ ^{ii} ）の調製

【０２２６】

【化６４】



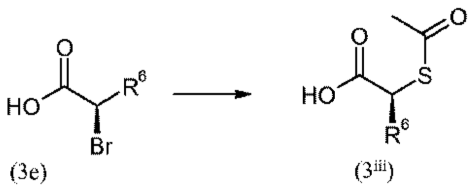
　化合物（３ｂ）とチオ酢酸を、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンの溶液と混合して化合物（３ｃ）を得る。化合物（３ｃ）を溶媒に溶解し、続いて１Ｍ　ＬｉＯＨなどの塩基を加えて化合物（３ｄ）二量体を得る。次いで、化合物（３ｄ）をＭｅＣＮ中に懸濁し、濃縮し、回収した物質を１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌに溶解して化合物（3^{ii}）を得る。化合物（３ｂ）の例には、（（Ｒ）－１－ベンジル－２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔ－ブチルエステルが含まれる。

【０２２７】

　キラルスルファニル酸化合物（3^{iii}）の調製

【０２２８】

【化６５】



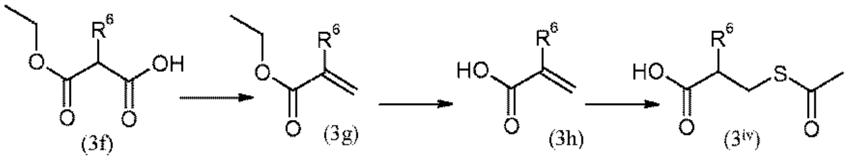
　Ｄ－ロイシン（例えば、R^6＝イソブチル）などの化合物を３Ｍ　ＨＢｒ（水溶液）中に溶解し、次いで$NaNO_2$水溶液と混合して化合物（３ｅ）を得ることによって、化合物（３ｅ）を生成させる。次いで化合物（３ｅ）をチオ酢酸カリウムまたはチオ酢酸ナトリウムと反応させて化合物（3^{iii}）を得る。化合物（３ｅ）の例には、（Ｒ）－２－ブロモ－４－メチルペンタン酸が含まれる。化合物（3^{iii}）の例には、（Ｓ）－２－アセチルスルファニル－４－メチルペンタン酸が含まれる。

【０２２９】

　スルファニル酸化合物（3^{iv}）の調製

【０２３０】

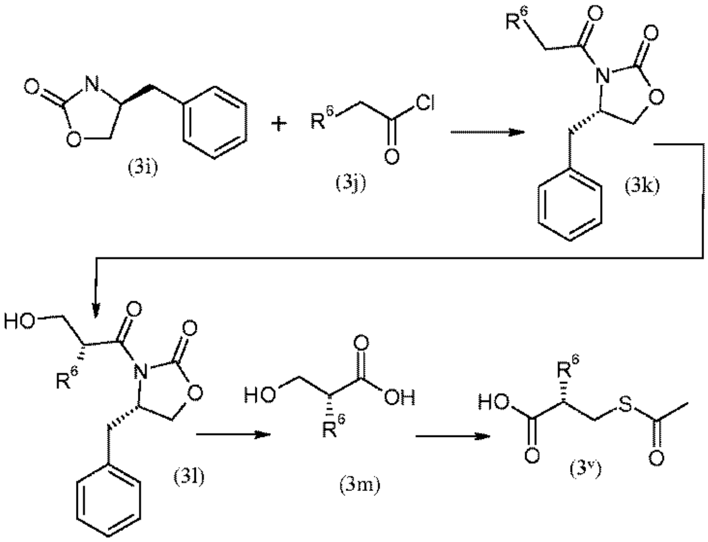
【化６６】



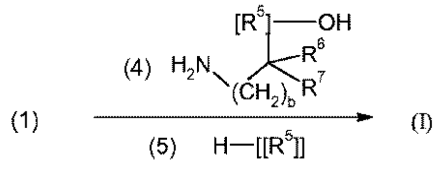
　化合物（３ｆ）とジエチルアミンの混合物をホルムアルデヒド水溶液と反応させて化合物（３ｇ）を得る。次いで化合物（３ｇ）を１，４－ジオキサンおよび１Ｍ　ＮａＯＨ溶液に溶解して化合物（３ｈ）を得、次いでこれをチオール酢酸と反応させて化合物（3^{iv}）を得る。化合物（３ｆ）の例には、２－ベンジルマロン酸モノエチルエステル（R^6＝ベンジル）および２－イソブチルマロン酸モノエチルエステル（R^6＝イソブチル）が含まれる。

【０２３１】

キラルスルファニル酸化合物（３^{v}）の調製
【０２３２】
【化６７】



化合物（３ｉ）、（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノンは市販されている。化合物（３ｊ）も一般に市場で入手するか、または容易に合成することもできる。例えば、Ｒ^{6}－ＣＨ$_{2}$－ＣＯＯＨ（例えば、イソカプロン酸または３－フェニルプロピオン酸）を塩化メチレンに溶解し、塩化チオニルと反応させて（３ｊ）を得る。化合物（３ｊ）の例には、４－メチルペンタノイルクロリドおよび３－フェニルプロピオニルクロリドが含まれる。
【０２３３】
化合物（３ｉ）、ヘキサン中のｎ－ブチルリチウムおよび化合物（３ｊ）を反応させて化合物（３ｋ）を得、次いでこれを適切な溶媒に溶解し、四塩化チタンおよび１，３，５－トリオキサンと反応させて（３ｌ）を得る。化合物（３ｌ）を過酸化水素水溶液と混合し、続いて、水酸化リチウム一水和物水溶液を滴下する。これに亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、続いて水およびクロロホルムを加えて（３ｍ）を得る。次いで化合物（３ｍ）およびチオ酢酸をトリフェニルホスフィンとジイソプロピルアゾジカルボキシレートの混合物に加えて化合物（３^{v}）を得る。化合物（３^{v}）の例には、（Ｓ）－２－アセチルスルファニルメチル－４－メチルペンタン酸が含まれる。
【０２３４】
スキームＩＩ：ペプチドカップリング反応
式Ｉの化合物は、化合物（４）をＡが－ＣＯＯＨである化合物（１）とカップリングさせ、続いて化合物（５）と反応させることによっても調製することができる。（１）および（３）において、ａとｂの合計は０～１１の範囲である。化合物（４）および（５）において、［Ｒ^{5}］および［［Ｒ^{5}］］部分はＲ^{5}部分の一部を表す。Ｒ^{5}が－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＨ）Ｈであれば、［Ｒ^{5}］は－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－となり、［［Ｒ^{5}］］は－Ｎ（ＯＨ）Ｈとなる。
【０２３５】
【化６８】



スキームII

化合物（１）と（４）のアミドカップリングは一般に、ＨＯＢｔまたはペンタフルオロフェノールなどのカップリング試薬を用いて、室温でＤＭＦなどの溶媒中のＥＤＣおよびＤＩＰＥＡと混合して実施する。化合物（４）および（５）は、市場で入手するか、または当技術分野で周知の手法で容易に合成することができる。化合物（４）の例には、（Ｒ）－３－アミノ－４－フェニル酪酸および３－アミノ－４－（３－クロロフェニル）酪酸が含まれる。化合物（５）の例には、H_2NOH、H_2NO－ベンジルおよびH_2NO－ｔ－ブチルが含まれる。

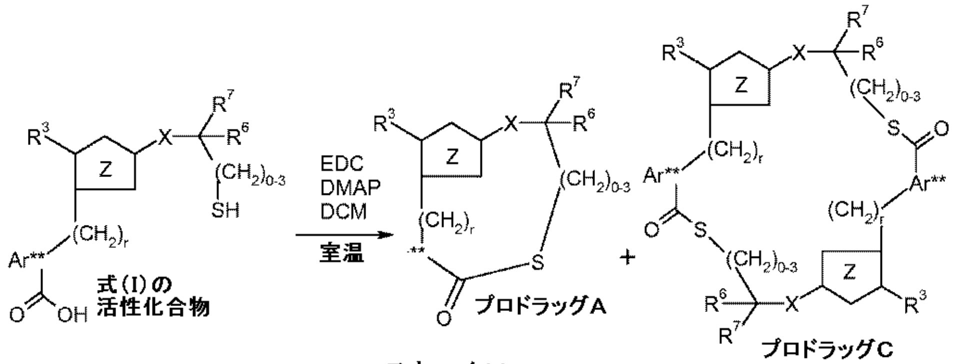
【０２３６】

スキームＩＩＩ：プロドラッグ合成

プロドラッグは、上記手法を用いて容易に合成することができる。さらに、プロドラッグを、以下に示すようにして式Ｉの活性化合物（Ａｒ＊＊－ＣＯＯＨはＡｒ－R^1を表し、R^5は－$C_{0\sim3}$アルキレン－ＳＨを表す）をさらに改変することによって生成させることができる。

【０２３７】

【化６９】



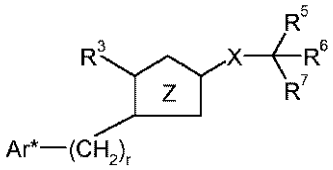
したがって、プロドラッグＡとプロドラッグＣはどちらも対応する活性化合物から容易に合成することができる。

【０２３８】

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、そうした化合物を、例えば式ＶＩＩ、ＶＩＩＩおよびＩＸの化合物およびその塩：

【０２３９】

【化７０】

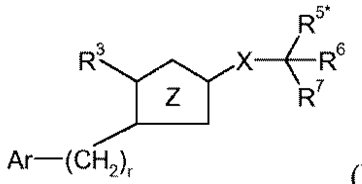


(VII),

（式中、Ａｒ＊はＡｒ－R^{1*}であり；Ａｒ、ｒ、Ｙ、Ｚ、Ｑ、Ｗ、Ｘおよび$R^{5\sim7}$は式Ｉについて定義した通りであり；R^{1*}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－P^2、－SO_2Ｏ－P^5、－SO_2ＮＨ－P^6、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－P^7）$_2$、－ＯＣＨ（CH_3）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－P^2、－ＯＣＨ（アリール）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－P^2およびテトラゾール－５－イル－P^4から選択され；P^2はカルボキシ保護基であり、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、P^6はスルホンアミド保護基であり、P^7はホスフェート保護基である）；

【０２４０】

【化７１】

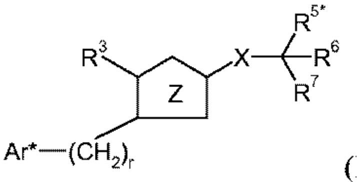


(VIII),

（式中、Ａｒ、ｒ、Ｙ、Ｚ、Ｑ、Ｗ、ＸおよびＲ$^{6\sim7}$は式Ｉについて定義した通りであり；Ｒ^{5*}は、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－Ｐ^{3}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｏ－Ｐ^{5}）、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｎ（Ｏ－Ｐ^{5}）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5d}、－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレン－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｓ－Ｐ^{3}、－ＮＨ－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｐ^{7}）$_{2}$、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｐ^{7}）－Ｒ^{5e}、－Ｃ$_{0\sim2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5f}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}および－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5g}－ＣＨＲ^{5h}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}から選択され；Ｒ$^{5d\sim h}$は式Ｉについて定義した通りであり；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^{5}はヒドロキシル保護基であり、Ｐ^{7}はホスフェート保護基である）；および

【０２４１】

【化７２】



(IX),

（式中、Ａｒ*はＡｒ－Ｒ^{1*}であり；Ａｒ、ｒ、Ｙ、Ｚ、Ｑ、Ｗ、ＸおよびＲ$^{6\sim7}$は式Ｉについて定義した通りであり；Ｒ^{1*}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}、－ＳＯ$_{2}$Ｏ－Ｐ^{5}、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－Ｐ^{6}、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｐ^{7}）$_{2}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}、－ＯＣＨ（アリール）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}およびテトラゾール－５－イル－Ｐ^{4}から選択され；Ｒ^{5*}は、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｓ－Ｐ^{3}、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｏ－Ｐ^{5}）、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｎ（Ｏ－Ｐ^{5}）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5d}、－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレン－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｓ－Ｐ^{3}、－ＮＨ－Ｃ$_{0\sim1}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｐ^{7}）$_{2}$、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（Ｏ－Ｐ^{7}）－Ｒ^{5e}、－Ｃ$_{0\sim2}$アルキレン－ＣＨＲ^{5f}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}および－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5g}－ＣＨＲ^{5h}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｐ^{2}から選択され；Ｒ$^{5d\sim h}$は式Ｉについて定義した通りであり；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、Ｐ^{6}はスルホンアミド保護基であり、Ｐ^{7}はホスフェート保護基である）

を含む本発明の他の態様として提供する。したがって、本発明の化合物を調製する他の方法は、式ＶＩＩＩ、ＩＸまたはＸの化合物を脱保護することを含む。

【０２４２】

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。

【０２４３】

有用性

本発明の化合物はアンジオテンシンＩＩ型１（ＡＴ$_{1}$）受容体アンタゴニスト活性を有する。一実施形態では本発明の化合物は、ＡＴ$_{2}$受容体の阻害に対してより、ＡＴ$_{1}$受容体の阻害に対してより選択的である。本発明の化合物はネプリライシン（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。他の実施形態では、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。

【０２４４】

ＡＴ$_1$受容体についての化合物の親和性の１つの尺度は、ＡＴ$_1$受容体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。ＡＴ$_1$受容体アンタゴナイズ活性と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、ＡＴ$_1$受容体で約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。

【０２４５】

一実施形態では、興味ある化合物は、ＡＴ$_1$受容体で≧約６．０のｐＫ$_i$、ＡＴ$_1$受容体で≧約７．０のｐＫ$_i$またはＡＴ$_1$受容体で≧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。他の実施形態では、興味ある化合物は、ＡＴ$_1$受容体で約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。

【０２４６】

他の実施形態では、特に興味のある本発明の化合物は、約７．５以上のＡＴ$_1$受容体と結合するためのｐＫ$_i$および約７．０以上のＮＥＰ酵素ｐＩＣ$_{50}$を有する。他の実施形態では、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。

【０２４７】

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ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト活性かまたは弱いＮＥＰ阻害活性を有することができることに留意されたい。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阻害剤かまたはＡＴ$_1$受容体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。

【０２４８】

ＡＴ$_1$受容体結合および／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、ＡＴ$_1$およびＡＴ$_2$結合（アッセイ１で説明する）ならびにＮＥＰ阻害（アッセイ２で説明する）を測定するアッセイが含まれる。有用な二次的アッセイには、ＡＣＥ阻害（これもアッセイ２で説明する）およびアミノペプチダーゼＰ（ＡＰＰ）阻害（Ｓｕｌｐｉｚｉｏら、（２００５年）ＪＰＥＴ３１５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、ＡＴ$_1$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３で説明する（Ｓｅｙｍｏｕｒら、（１９８５年）Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ７（Ｓｕｐｐｌ　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、ＡＴ$_1$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Ｉ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’－一リン酸（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、ＡＴ$_1$受容体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４で説明する；Ｉｎｔｅｎｇａｎら、（１９９９年）Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ１００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５で説明する；Ｔｒａｐａｎ

ｉら、（１９８９年）Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１４巻：４１９～４２４頁、Ｉｎｔｅｎｇａｎら、（１９９９年）Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ３４巻（４号）：９０７～９１３頁およびＢａｄｙａｌら、（２００３年）（上記）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にも有用である。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、ＡＴ$_1$受容体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。

【０２４９】

本発明の化合物は、ＡＴ$_1$受容体拮抗および／またはＮＥＰ阻害に応答する医学的状態を治療および／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、ＡＴ$_1$受容体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治療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治療できると期待される。例えば、ＡＴ$_1$受容体をアンタゴナイズする、したがってアンジオテンシンＩＩのその受容体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、化合物は、ナトリウム利尿ペプチド、ボンベシン、ブラジキニン、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および血管作動性の腸内ペプチドなどのＮＥＰ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が期待される。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、緑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、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。

【０２５０】

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治療および／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、うっ血性心不全、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。本発明の一実施形態は、高血圧症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。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。一実施形態ではその化合物を経口剤形で投与する。

【０２５１】

本発明の他の実施形態は、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。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。一実施形態では、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受容体アンタゴニストなどの他の治療薬と併用して投与することができる。

【０２５２】

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あると期待される。

【０２５３】

さらに、ＮＥＰ阻害剤として、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ＮＥＰ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、水様下痢の治療用）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、多嚢胞性卵巣症候群、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治療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治療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包含される。そうした疾患、特に女性の性的機能不全を治療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：ＰＤＥ５阻害剤、ドーパミンアゴニスト、エストロゲン受容体アゴニストおよび／またはアンタゴニスト、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。

【０２５４】

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、予め決めるか、あるいは、患者の状態の特徴および重篤度、治療を受ける状態、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）に罹患した患者の治療は、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、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とになる。そうした治療を受ける患者は一般に、治療効果を判断するために定常的なベースでモニターされる。例えば、高血圧症の治療において、血圧測定により治療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入手することができる。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、治療期間の判断を容易にするのを確実にすることになる。二次的薬剤も投与する場合、その選択、投薬量および治療期間も調節する必要があるので、そ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治療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、治療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。

【０２５５】

本発明の化合物は、ＡＴ$_1$受容体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、そうした化合物は、例えば、ＡＴ$_1$受容体またはＮＥＰ酵素が役割を果たす疾患を試験するために、ＡＴ$_1$受容体またはＮＥＰ酵素を有する生体系または試料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。ＡＴ$_1$受容体および／またはＮＥＰ酵素を有する任意の適切な生体系または試料を、インビトロでもインビボでも実施できるそうした試験において使用することができる。そうした試験に適した代表的な生体系または試料には、これらに限定されないが、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織試料、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ＡＴ$_1$受容体は、ＡＴ$_1$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、そ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。

【０２５６】

研究用のツールとして使用する場合、ＡＴ$_1$受容体および／またはＮＥＰ酵素を含む生体系または試料を、一般に、ＡＴ$_1$受容体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。生体系または試料をその化合物に曝露した後、結合アッセイで受容体結合を測定するか、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、ＡＴ$_1$受容体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．）、静脈内（ｉ．ｖ．）または皮下（ｓ．ｃ．）により哺乳動物に投与することなどを含む。この測定ステップは、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体系または試料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含まれる。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ＡＴ$_1$受容体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、測定ステップは、ＡＴ$_1$受容体リガンド媒介の効果を測定し、かつ／またはＮＥＰ酵素を阻害する効果を測定することを含む。

【０２５７】

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、ＡＴ$_1$受容体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ステップと、（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ステップ（ステップ（ａ）はステップ（ｂ）の前か、後かまたはそれと同時に実施する）と；（ｃ）ステップ（ａ）からの第１のアッセイ値をステップ（ｂ）からの第２のアッセイ値と比較するステップ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、ＡＴ$_1$受容体結合アッセイおよびＮＥＰ酵素阻害アッセイが含まれる。

【０２５８】

医薬組成物および処方物

本発明の化合物は一般に、医薬組成物または処方物の形態で患者に投与される。そうした医薬組成物は、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許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、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回用量などで経口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、薬学的に許容される塩、溶媒和物等）を、本明細書で論じる医薬組成物で使用できることを理解されよう。

【０２５９】

したがって、一実施形態では、本発明は薬学的に許容される担体および本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。組成物は、必要なら、他の治療薬および／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、担体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許容されるその塩、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。

【０２６０】

本発明の医薬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、

その医薬組成物が、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、治療有効量を達成する複数回投与のため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％を含む約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ことになる。一実施形態では、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。

【０２６１】

任意の慣用的な担体または賦形剤を本発明の医薬組成物で用いることができる。具体的な担体もしくは賦形剤または担体もしくは賦形剤の組合せの選択は、特定の患者またはタイプの医学的状態もしくは病状を治療するのに用いられる投与方式に依存することになる。この関連で、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範囲内である。さらに、そうした組成物で使用される担体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。

【０２６２】

薬学的に許容される担体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；トウモロコシでんぷんおよびジャガイモでんぷんなどのでんぷん；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、サフラワー油、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；パイロジェンフリー水；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；ならびに医薬組成物に使用される他の非毒性の適合物質が含まれる。

【０２６３】

医薬組成物は一般に、活性薬剤を薬学的に許容される担体および１つまたは複数の任意選択の構成要素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。

【０２６４】

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合せを加えて改善することができる。

【０２６５】

一実施形態では、この医薬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、カシェ剤、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。

【０２６６】

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許容される担体を含む。固体剤形は、でんぷん、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増量剤；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ぷん、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。

【０２６７】

離型剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料、防腐剤および酸化防止剤も医薬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。薬学的に許容される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、α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。

【０２６８】

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、本発明の医薬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、任意選択で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、任意選択で、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。

【０２６９】

経口投与のための適切な液体剤形には、例示すると、薬学的に許容される乳剤、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、ラッカセイ、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、キャスターおよびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、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、例えばエトキシル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。

【０２７０】

経口投与しようとする場合、本発明の医薬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。

【０２７１】

他の実施形態では、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。そ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、担体中に溶解されて溶液を形成しているか、微細化され、担体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、でんぷん、マンニトール、デキストロース、ポリ乳酸、ポリラクチドーコーグリコリドおよびその組合せなどの賦形剤とドライブレンド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。そうした処方物の任意選択の成分には、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。そ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。

【０２７２】

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。そ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。そ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、例えば、エステルや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（殺菌）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、薬学的に許容される担体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は、アミラーゼ、β－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α－Ｄ－グルコピラノース単位を含む環状分子を含む。シクロデキストリンの例には、ヒドロキシプロピル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－β－シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテルβ－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。そうした処方物のための緩衝液の例には、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。

【０２７３】

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で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、そ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。

【０２７４】

望むなら、本発明の化合物を、１つまたは複数の他の治療薬と併用して投与することができる。したがって、一実施形態では、本発明の医薬組成物は、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、β_1アドレナリン受容体ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン、抗脂質薬、抗糖尿病薬、抗血栓剤、レニン阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素／ネプリライシン阻害剤およびその組合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。そうした治療薬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；ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト活性、ＮＥＰ阻害活性、および二次的薬剤に伴う活性（例えば、β_1アドレナリン受容体ブロッカー）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、本発明のさらに他の態様では、医薬組成物は、本発明の化合物、第２の活性薬剤および薬学的に許容される担体を含む。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る。

【０２７５】

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合せを形成させることができる。さらに、活性薬剤を、薬学的に許容される担体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許容される担体を含む医薬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。

【０２７６】

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、同時かまたは別々の時間に別個の組成物として投与する。そうした組成物は、別々にパッケージ化するか、またはキット中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～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か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する。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。

【０２７７】

一実施形態では、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治療または予防するための治療有効量の活性薬剤を一緒に含む。
【０２７８】
　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投与されたとき治療上の薬効をもたらす量で投与される。二次的薬剤は、薬学的に許容される塩、溶媒和物の形態であってよく、また任意選択で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そ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。
【０２７９】
　一実施形態では、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阻害剤；アセタゾールアミド、アンブシド、アゾセミド（ａｚｏｓｅｒｎｉｄｅ）、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（ｅｔｈｏｘｏｌａｍｉｄｅ）、フロセミド、メフルシド、メタゾラミド、ピレタニド、トルセミド、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^{+}チャンネル阻害剤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；およびその組合せが含まれる。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合せから選択される。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。
【０２８０】
　本発明の化合物は、$β_1$アドレナリン受容体ブロッカーと併用して投与することもできる。代表的な$β_1$アドレナリン受容体ブロッカーには、これらに限定されないが、アセブトロール、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、エスモロール、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合せが含まれる。１つの特定の実施形態では、その$β_1$アドレナリン受容体ブロッカーは、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合せから選択される。

【０２８１】

一実施形態では、本発明の化合物は、カルシウムチャンネルブロッカーと併用して投与される。代表的なカルシウムチャンネルブロッカーには、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、ベプリジル、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、ニトレンジピン、ニバルジピン、ペルヘキシリン、プレニラミン、リョシジン（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合せが含まれる。特定の実施形態では、そのカルシウムチャンネルブロッカーは、アムロジピン、ベプリジル、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、リョシジン、ベラパミルおよびその組合せから選択される。

【０２８２】

本発明の化合物は、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤と併用して投与することもできる。代表的なＡＣＥ阻害剤には、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、ベナゼプリラート、カプトプリル、セラナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、ホシノプリル、ホシノプリラート、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、モノプリル、モベルトプリル、ペントプリル、ペリンドプリル、キナプリル、キナプリラート、ラミプリル、ラミプリラート、酢酸サララシン、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルおよびその組合せが含まれる。特定の実施形態では、そのＡＣＥ阻害剤は、ベナゼプリル、エナラプリル、リシノプリル、ラミプリルおよびその組合せから選択される。

【０２８３】

一実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシンＩＩ型１受容体ブロッカー（ＡＲＢ）としても公知のＡＴ$_1$受容体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、サプリサルタン、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合せが含まれる。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、サプリサルタン、タソサルタン、テルミサルタンおよびその組合せから選択される。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。

【０２８４】

他の実施形態では、本発明の化合物は、ネプリライシン（ＮＥＰ）阻害剤と併用して投与される。代表的なＮＥＰ阻害剤には、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らの（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］－β－アラニン）およびそのプロドラッグ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］－β－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］ロイシン）；ＳＱ－２８６０３（Ｎ－［２－（メルカプトメチル）－１－オキソ－３－フェニルプロピル］－β－アラニン）；ＳＱ－２９０７２（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ラセカドトリル；ＵＫ－６９５７８（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）；ＵＫ－４４７，８４１（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）；ＵＫ－５０５，７４９（（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（ＷＯ２００７／０５６５４６）；Ｋｈｄｅｒらの（Ｎｏｖａｒｔｉｓ　ＡＧ）ＷＯ２００７／１０６７０８に記載されているダグルトリル［（３Ｓ，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－１Ｈ－１－ベンズアゼピン－１－酢酸］；およびその組合せが含まれる。特定の実施形態では、そのＮＥＰ阻害剤は、カンドキサトリル、カンドキサトリラート、ＣＧＳ－２４１２８、ホスホラミドン、ＳＣＨ－３２６１５、ＳＣＨ－３４８２６、ＳＱ－２８６０３、チオルファンおよびその組合せから選択される。ＮＥＰ阻害剤は、一日当たり約２０～８００ｍｇ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５０～７００ｍｇ、より一般的には一日当たり１００～６００または１００～３００ｍｇの範囲である。

【０２８５】

さらに他の実施形態では、本発明の化合物は、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）と併用して投与される。代表的なＮＳＡＩＤ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、ベズピペリロン、ブロペラモール、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合せが含まれる。特定の実施形態では、そのＮＳＡＩＤ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合せから選択される。

【０２８６】

さらに他の実施形態では、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（ＣＥＴＰ）；ならびにその組合せが含まれる。

【０２８７】

さらに他の実施形態では、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、注入用薬物ならびに経口で有効な薬物およびその組合せが含まれる。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α－グルコシダーゼ阻害剤；レパ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；ならびにその組合せが含まれる。

【０２８８】

一実施形態では、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合せが含まれる。本発明の化合物は、レニン阻害剤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合せが含まれる。他の実施形態では、本発明の化合物はエンドセリン受容体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合せが含まれる。本発明の化合物はエンドセリン変換酵素阻害剤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、ＣＧＳ２６３０３およびその組合せが含まれる。さらに他の実施形態では、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合せが含まれる。

【０２８９】

併用治療薬は、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阻害剤エナラプリル（マレイン酸塩の形態で）と利尿薬ヒドロクロロチアジドの併用薬、またはカルシウムチャンネルブロッカーアムロジピン（ベシレート塩の形態で）とＡＲＢ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ンネルブロッカー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（イレパトリル）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ンアミド］－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；エナラプリラート；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－フェニルプロピオンアミド］－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－［４α，７α（Ｒ＊），１２ｂβ］］－７－［２－（カルボキシメチル）－３－フェニルプロピオンアミド］－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）；サンパトリラト；ＳＡ－８９８（（２Ｒ，４Ｒ）－Ｎ－［２－（２－ヒドロキシフェニル）－３－（３－メルカプトプロピオニル）チアゾリジン－４－イルカルボニル］－Ｌ－フェニルアラニン）；Ｓｃｈ－５０６９０（Ｎ－［１（Ｓ）－カルボキシ－２－［Ｎ２－（メタンスルホニル）－Ｌ－リシルアミノ］エチル］－Ｌ－バリル－Ｌ－チロシン）；およびその組合せなどのアンジオテンシン変換酵素／ネプリライシン（ＡＣＥ／ＮＥＰ）阻害剤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阻害剤は、ＡＶＥ－７６８８、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合せから選択される。

【０２９０】

$α_2$－アドレナリン受容体アゴニストおよびバソプレシン受容体アンタゴニストなどの他の治療薬も併用療法に役に立つことができる。$α_2$－アドレナリン受容体アゴニストの例には、クロニジン、デクスメデトミジンおよびグアンファシンが含まれる。バソプレシン受容体アンタゴニストの例には、トルバプタンが含まれる。

【０２９１】

以下の処方物は本発明の代表的な医薬組成物を例示するものである。

【０２９２】

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（５０ｇ）、４４０ｇのスプレー乾燥したラクトースおよび１０ｇ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（カプセル当たり５００ｍｇの組成物）。あるいは、本発明の化合物（２０ｍｇ）を、でんぷん（８９ｍｇ）、微結晶性セルロース（８９ｍｇ）およびステアリン酸マグネシウム（２ｍｇ）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（カプセル当たり２００ｍｇの組成物）。

【０２９３】

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（１００ｍｇ）を、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（５０ｍｇ）およびでんぷん粉末（２５０ｍｇ）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（カプセル当たり３００ｍｇの組成物）。

【０２９４】

あるいは、本発明の化合物（４０ｍｇ）を、微結晶性セルロース（Ａｖｉｃｅｌ　ＰＨ１０３；２６０ｍｇ）およびステアリン酸マグネシウム（０．８ｍｇ）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）（カプセル当たり３００ｍｇの組成物）。

【０２９５】

経口投与のための錠剤処方物の例

本発明の化合物（１０ｍｇ），でんぷん（４５ｍｇ）および微結晶性セルロース（３５ｍｇ）を２０番メッシュの米国標準篩にかけ、十分に混合する。得られた顆粒を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、滅菌水中に１０％溶液として）を、カルボキシメチルスターチナトリウム（４．５ｍｇ）、ステアリン酸マグネシウム（０．５ｍｇ）およびタルク（１ｍｇ）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１００ｍｇの重量の錠剤を得る。

【０２９６】

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

【０２９７】

あるいは、本発明の化合物（４００ｍｇ）を、トウモロコシでんぷん（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（錠剤当たり６００ｍｇの組成物）にする。

【０２９８】

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ぷん（１００ｍｇ）と十分にブレンドする。混合物を乾燥し、粉砕して微粉にする。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（錠剤当たり１００ｍｇの本発明の化合物）にする。

【０２９９】

経口投与のための懸濁剤処方物の例

以下の構成要素を混合して懸濁液１０ｍＬ当たり１００ｍｇの本発明の化合物を含む懸濁剤を得る。

【０３００】

【表１】

構成要素	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
香味剤	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。そうした溶液にはシクロデキストリンなどの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。

【０３０１】

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％$NaHCO_3$溶液が含まれる。

【０３０２】

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、次いで注入用に十分な水を加えて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。

【０３０３】

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。カートリッジの内容物を、例えば乾燥粉末吸入器を用いて投与する。

【０３０４】

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。

【０３０５】

あるいは、本発明の化合物（２５ｍｇ）をクエン酸塩緩衝（ｐＨ５）等張食塩水（１２５ｍＬ）に溶解する。化合物が溶解するまで、混合物を撹拌し超音波処理する。溶液のｐＨをチェックし、必要なら、１Ｎ水酸化ナトリウム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】

【０３０６】

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。

【０３０７】

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。

ＡＣＥ	アンジオテンシン変換酵素
ＡｃＯＨ	酢酸
ＡＰＰ	アミノペプチダーゼＰ
$ＡＴ_1$	アンジオテンシンＩＩ１型（受容体）
$ＡＴ_2$	アンジオテンシンＩＩ２型（受容体）
ＢＳＡ	ウシ血清アルブミン
ＤＣＭ	ジクロロメタンまたは塩化メチレン
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
Ｄｎｐ	２，４－ジニトロフェニル
ＤＯＣＡ	酢酸デオキシコルチコステロン
ＥＤＣ	Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド
ＥＤＴＡ	エチレンジアミン四酢酸
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
ＨＡＴＵ	Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

ＨＯＢｔ　　　　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
Ｍｃａ　　　　　（７－メトキシクマリン－４－イル）アシル
ＭｅＣＮ　　　　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　　　　メタノール
ＮＢＳ　　　　　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＥＰ　　　　　ネプリライシン（ＥＣ３．４．２４．１１）
ＰＢＳ　　　　　リン酸緩衝生理食塩水
ＳＨＲ　　　　　高血圧自然発症ラット
ＴＦＡ　　　　　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　　　　　テトラヒドロフラン
Ｔｒｉｓ　　　　トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン
Ｔｗｅｅｎ－２０　ポリエチレングリコールソルビタンモノラウレート

別段の言及のない限り、試薬、出発原料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　Ｈａｅｕｎ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。

【０３０８】

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％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／Ｌ　ＴＦＡであり；溶媒Ｂは、９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／Ｌ　ＴＦＡであった。

【０３０９】

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。反応生成物の特性評価は、質量分析および^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析により慣行的に実施した。ＮＭＲ測定のために、試料を重水素化溶媒（CD_3OD、$CDCl_3$またはＤＭＳＯ－d_6）に溶解し、^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは、Ｖａｒｉａｎ　Ｇｅｍｉｎｉ２０００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な同定は一般に、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。

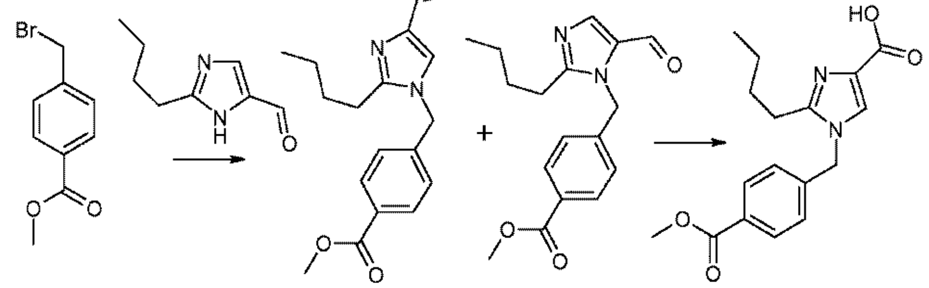
【０３１０】

（調製例１）

２－ブチル－１－（４－メトキシカルボニルベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸

【０３１１】

【化７３】



メチル４－ブロモメチルベンゾアート（１０ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２００

ｍＬ）溶液に、２－ブチル－３Ｈ－イミダゾール－４－カルバルデヒド（１５ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１１ｇ、７８．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応が完結するまで、混合物を室温で終夜撹拌した。ＥｔＯＡｃを加え、有機物を１０％ＬｉＣｌ溶液で洗浄した。溶媒を除去し、物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、位置異性体：主要異性体、４－（２－ブチル－４－ホルミルイミダゾール－１－イルメチル）安息香酸メチルエステル、および副生異性体、４－（２－ブチル－５－ホルミルイミダゾール－１－イルメチル）安息香酸メチルエステルの３：１混合物（約２０ｇ）を得た。

【０３１２】

主要異性体：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝２．５２分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{17}H_{20}N_2O_3$の計算値、３０１．２；実測値３０１．５。

【０３１３】

副生異性体：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝２．３４分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％水／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{17}H_{20}N_2O_3$の計算値、３０１．２；実測値３０１．３。

【０３１４】

ｎ－ブタノール（７００ｍＬ）中の位置異性体混合物（１９．７ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）に、２－メチル－２－ブテン（４９ｍＬ、１．２ｍｏｌ）を２ＮのＴＨＦ溶液として加えた。亜塩素酸ナトリウム（９５ｇ、１．２ｍｏｌ）およびリン酸二水素ナトリウム（９５ｇ、７８８ｍｍｏｌ）の水溶液９００ｍＬを加え、得られた混合物を反応が完結するまで室温で終夜撹拌した。ＥｔＯＡｃを加え、過酸化物が有機層中に検出されなくなるまで、有機物を飽和亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄した。溶媒を除去し、物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製した後、逆相ＨＰＬＣを用いて異性体の混合物５．０ｇを分離した（純粋な標題化合物１．２ｇをＮＭＲにより確認した）。

【０３１５】

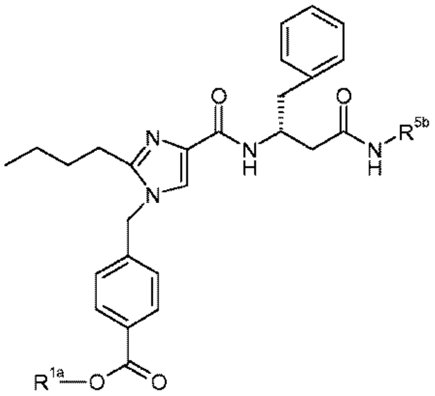
主要異性体、標題化合物：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝２．４５分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{17}H_{20}N_2O_4$の計算値、３１７．２；実測値３１７．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ （Ｄ６－ＤＭＳＯ） ８．１３（１Ｈ， ｓ）， ７．９９ （２Ｈ， ｄ）， ７．３８ （２Ｈ， ｄ）， ５．４６ （２Ｈ， ｓ）， ２．７３ （２Ｈ， ｔ）， １．４５ （２Ｈ， ｍ）， １．２４ （２Ｈ， ｍ）， ０．８２ （３Ｈ， ｔ）．

（実施例１）

４－［４－（（Ｒ）－１－ベンジル－２－ヒドロキシカルバモイルエチルカルバモイル）－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル］安息香酸メチルエステル（１ａ；R^{1a}＝－CH_3；R^{5b}＝－ＯＣ（Ｏ）Ｃ（CH_3）$_3$）および４－［４－（（Ｒ）－１－ベンジル－２－ヒドロキシカルバモイルエチルカルバモイル）－２－ブチル－イミダゾール－１－イルメチル］安息香酸（１ｂ；R^{1a}＝Ｈ；R^{5b}＝－ＯＨ）

【０３１６】

【化７４】



２－ブチル－１－（４－メトキシカルボニルベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（１．１ｇ、３．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）溶液に、ＨＯＢｔ（４７０ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）を加え、続いて（Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシ）－４－フェニルブチルアミド・$C_2HF_3O_2$（１．５ｇ、３．７ｍｍｏｌ）を加えた。ＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）を無溶媒で加え、続いてＥＤＣ（塩酸塩；０．７ｇ、３．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応が完結するまで、混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、中間体（１ａ）を得た。

【０３１７】

分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝４．０分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ $C_{32}H_{40}N_4O_6$の計算値、５７７．３；実測値５７７．８。

【０３１８】

中間体（１ａ）（０．５ｇ、８７５μｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に、１ＭのＮａＯＨ溶液（４．３ｍＬ、４．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応が完結するまで、混合物を室温で終夜撹拌した。ＥｔＯＡｃを加え、水相を１ＮのＨＣｌを用いてｐＨ４に酸性化した。溶液を濃縮し、物質を１０～５５％の勾配（９０分かけて）での逆相クロマトグラフィーにより精製した；流速１５ｍＬ／分；２８０ｎｍで検出。純粋なフラクションを合わせ、５０／５０H_2O／ＭｅＣＮ中で凍結乾燥させて、標題化合物（１ｂ）を白色固体のＴＦＡ塩として得た（２０９ｍｇ）。

【０３１９】

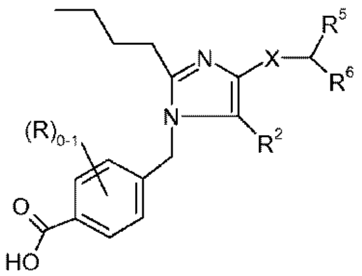
分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝２．７分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$ $C_{26}H_{30}N_4O_5$の計算値、４７９．２；実測値４７９．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ （Ｄ６－ＤＭＳＯ） １０．４１（１Ｈ， ｓ）， ７．９１ （２Ｈ， ｄ）， ７．７１ （１Ｈ， ｓ）， ７．２８－７．１１ （７Ｈ， ｍ）， ５．３５ （２Ｈ， ｓ）， ４．４１ （１Ｈ， ｍ）， ２．８１－２．６２ （４Ｈ， ｍ）， ２．１７ （２Ｈ， ｍ）， １．４４ （２Ｈ， ｍ）， １．２０ （２Ｈ， ｍ）， ０．７８ （３Ｈ， ｔ）．

（実施例２）

上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物２－１から２－１６も調製した。

【０３２０】

【化７５】



実施例	R	R^2	X	R^5	R^6
1	-	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)NH(OH)$	ベンジル
2	-	H	$-CH_2NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル
3	-	H	$-CH_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
4	2-Br	H	$-CH_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
5	2-Br	H	$-CH_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	ベンジル
6	2-Br	H	$-CH_2NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	$-CH_2CH(CH_3)_2$
7	2-F	H	$-CH_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
8	2-Br	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)NH(OH)$	2-ブロモベンジル
9	2-Br	H	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)NH(OH)$	2-メチルベンジル
10	2-F	H	$-CH_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
11	-	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	ベンジル
12	2-Br	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
13	2-Br	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	ベンジル
14	-	H	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
15	-	Cl	$-(CH_2)_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
16	-	Cl	$-(CH_2)_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	ベンジル

（２－１）　４－［４－（（Ｓ）－１－ベンジル－２－ヒドロキシカルバモイルエチルカルバモイル）－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル］安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{26}H_{30}N_4O_5$の計算値、４７９．２２；実測値４７９．０。

（２－２）　４－｛２－ブチル－４－［（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{26}H_{30}N_4O_5$の計算値、４７９．２２；実測値４７９．２。

（２－３）　４－｛２－ブチル－４－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{23}H_{33}N_3O_3S$の計算値、４３２．２２；実測値４３３．０。

（２－４）　２－ブロモ－４－｛２－ブチル－４－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{23}H_{32}BrN_3O_3S$の計算値、５１０．１３；実測値５１１。

（２－５）　４－｛４－［（２－ベンジル－３－メルカプトプロピオニルアミノ）メチル］－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル｝－２－ブロモ安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{26}H_{30}BrN_3O_3S$の計算値、５４４．１２；実測値５４５。

（２－６）　２－ブロモ－４－｛２－ブチル－４－［（２－ヒドロキシカルバモイル－４－メチルペンタノイルアミノ）－メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{23}H_{31}BrN_4O_5$の計算値、５２３．１５；実測値５２４。

（２－７）　４－｛２－ブチル－４－［（（Ｓ）－２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝－２－フルオロ安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{23}H_{32}FN_3O_3S$の計算値、４５０．２２；実測値４５０．２。

（２－８）　２－ブロモ－４－｛４－［（Ｒ）－１－（２－ブロモベンジル）－２－ヒド

ロキシカルバモイル－エチルカルバモイル］－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル｝安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{26}H_{28}Br_2N_4O_5$の計算値、６３５．０４；実測値６３６．２

（２－９）　２－ブロモ－４－｛２－ブチル－４－［（Ｒ）－２－ヒドロキシカルバモイル－１－（２－メチルベンジル）エチルカルバモイル］－イミダゾール－１－イルメチル｝安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{27}H_{31}BrN_4O_5$の計算値、５７１．１５；実測値５７２．４。

（２－１０）　４－｛２－ブチル－４－［（（Ｒ）－２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝－２－フルオロ安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{23}H_{32}FN_3O_3S$の計算値、４５０．２２；実測値４５０．２。

（２－１１）　４－［４－（（Ｒ）－１－ベンジル－２－メルカプトエチルカルバモイル）－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル］安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{25}H_{29}N_3O_3S$の計算値、４５２．１９；実測値４５２．２。

（２－１２）　４－［４－（（Ｒ）－１－ベンジル－２－メルカプトエチルカルバモイル）－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル］－２－ブロモ安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{25}H_{28}BrN_3O_3S$の計算値、５３０．１０；実測値５３０．４。

（２－１３）　２－ブロモ－４－［２－ブチル－４－（（Ｒ）－１－メルカプトメチル－３－メチルブチルカルバモイル）－イミダゾール－１－イルメチル］安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{22}H_{30}BrN_3O_3S$の計算値、４９６．１２；実測値４９６．４。

（２－１４）　４－［２－ブチル－４－（（Ｒ）－１－メルカプトメチル－３－メチルブチルカルバモイル）－イミダゾール－１－イルメチル］安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{22}H_{31}N_3O_3S$の計算値、４１８．２１；実測値４１８．４。

（２－１５）　４－｛２－ブチル－５－クロロ－４－［２－（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）エチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{24}H_{34}ClN_3O_3S$の計算値、４８０．２０；実測値４８０．０。

（２－１６）　４－｛４－［２－（２－ベンジル－３－メルカプトプロピオニルアミノ）エチル］－２－ブチル－５－クロロイミダゾール－１－イルメチル｝安息香酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　$C_{27}H_{32}ClN_3O_3S$の計算値、５１４．１９；実測値５１４．６。

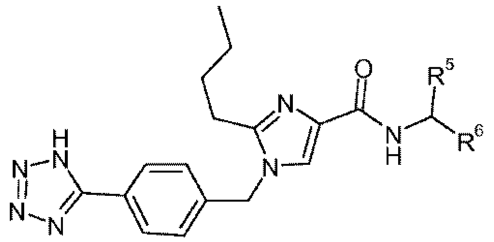
【０３２１】

（実施例３）

上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物３－１から３－６も調製した。

【０３２２】

【化７６】



実施例	R^5	R^6
1	$-CH_2C(O)NH(OH)$	ベンジル
2	$-CH_2C(O)NH(OH)$	2-ブロモベンジル
3	$-CH_2C(O)NH(OH)$	ベンジル
4	$-CH_2COOH$	ベンジル
5	$-CH_2SH$	ベンジル
6	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$

（３－１）　２－ブチル－１－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンジル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（（Ｓ）－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。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{26}H_{30}N_8O_3$の計算値、５０３．２４；実測値５０３．２。

（３－２）　２－ブチル－１－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンジル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸［（Ｒ）－２－（２－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシカルバモイルメチルエチル］アミド。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{26}H_{29}BrN_8O_3$の計算値、５８１．１５；実測値５８３．３。

（３－３）　２－ブチル－１－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンジル］－１Ｈ－イミダゾール－４－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。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{26}H_{30}N_8O_3$の計算値、５０３．２４；実測値５０３．２。

（３－４）　（Ｒ）－３－（｛２－ブチル－１－［４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンジル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニル｝アミノ）－４－フェニル酪酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{26}H_{29}N_7O_3$の計算値、４８８．２３；実測値４８８．３。

（３－５）　２－ブチル－１－［４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンジル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（（Ｒ）－１－メルカプトメチル－２－フェニルエチル）アミド。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{25}H_{29}N_7OS$の計算値、４７６．２２；実測値４７６．４。

（３－６）　２－ブチル－１－［４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ベンジル］－１Ｈ－イミダゾール－４－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。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{22}H_{31}N_7OS$の計算値、４４２．２３；実測値４４２．４。

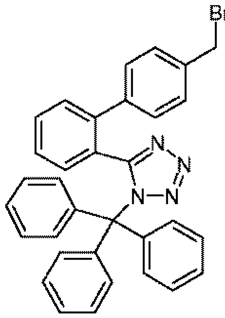
【０３２３】

（調製例２）

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

【０３２４】

【化７７】



窒素で飽和させたＮ－トリフェニルメチル－５－［４’－メチルビフェニル－２－イル］テトラゾール（１０ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ懸濁液に、ＮＢＳ（３．７ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）および触媒量の過酸化ベンゾイル（６０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を還流状態で１５時間撹拌した。室温に冷却した後、沈殿物を濾過し、有機溶液を真空で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物を白色固体として得た。

【０３２５】

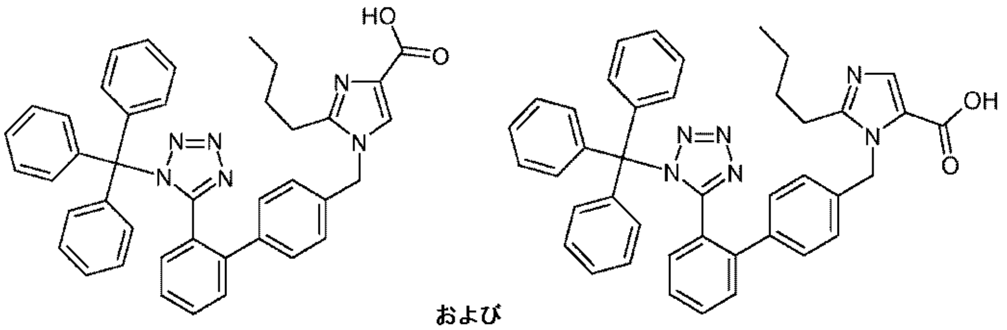
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ（ｐｐｍ）４．６１（ｓ，２Ｈ），６．８０（ｄ，６Ｈ），７．０１（ｄ，２Ｈ），７．２４（ｄ，２Ｈ），７．２８－７．３５（ｍ，９Ｈ），７．４３－７．４５（ｄｄ，１Ｈ），７．５０－７．５６（ｔｄ，１Ｈ），７．５８－７．６０（ｔｄ，１Ｈ），７．７７－７．７９（ｄｄ，１Ｈ）．

（調製例３）

２－ブチル－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－イミダゾール－４－カルボン酸（２－ブチル－３－［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］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸との位置異性体混合物として製造した）

【０３２６】

【化７８】



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（７．８ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７５ｍＬ）溶液に、２－ブチル－３Ｈ－イミダゾール－４－カルバルデヒド（２．１ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．９ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応が完結するまで、混合物を室温で終夜撹拌した。ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を加え、有機物を１Ｍリン酸（１００ｍＬ）、１ｘ１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ）および飽和ＮａＣｌ水溶液（２ｘ１００ｍＬ）で洗浄した。溶媒を除去し、物質をフラッシュクロマトグラフィー／シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、位置異性体：２－ブチル－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－イミダゾール－４－カルバルデヒドおよび２－ブチル－３－［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］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルバルデヒドの混合物（６ｇ）を得た。

【０３２７】
主要／副生異性体：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝４．６８分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{41}H_{36}N_6O$の計算値、６２９．３；実測値６２９．６。

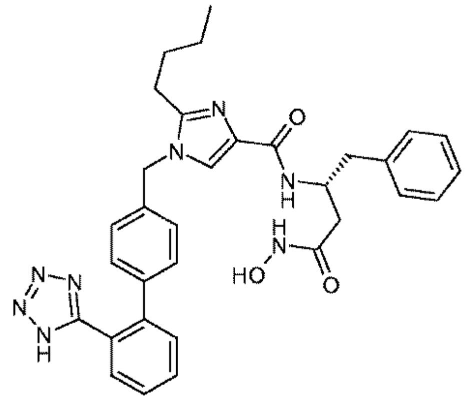
【０３２８】
２－プロパノール（１５０ｍＬ）中の位置異性体混合物（５．０ｇ、８．０ｍｍｏｌ）に、２－メチル－２－ブテン（３１．８ｍＬ、６３．６ｍｍｏｌ）を２ＭのＴＨＦ溶液として加えた。亜塩素酸ナトリウム（７．２ｇ、７９．６ｍｍｏｌ）およびリン酸二水素ナトリウム（１０．５ｇ、８７．５ｍｍｏｌ）の水溶液７５ｍＬを加え、得られた混合物を反応が完結するまで室温で３０分間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加え、有機層中に過酸化物が検出されなくなるまで有機物を飽和亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄した。次いで物質を飽和ＮａＣｌ水溶液（２ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を$MgSO_4$で１０分間乾燥させ、濾過し、回転蒸発により蒸発乾固して、異性体の混合物を白色固体として得た（５．７ｇ）。

【０３２９】
主要異性体、２－ブチル－３－［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］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝４．４８分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{41}H_{36}N_6O_2$の計算値、６４５．３；実測値６４５．５。

【０３３０】
副生異性体、２－ブチル－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－イミダゾール－４－カルボン酸：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝４．５３分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{41}H_{36}N_6O_2$の計算値、６４５．３；実測値６４５．５。

【０３３１】
（実施例４）
２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－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

【０３３２】
【化７９】



ＨＯＢｔ（２５０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ（塩酸塩；３６０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を、２－ブチル－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－イミダゾール－４－カルボン酸および２－ブチル－３－［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］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸）の位置異性体混合物（６００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）に加えた。固体をＤＭＦ（２．０ｍＬ、２５．８ｍｍｏｌ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（１６１μＬ、０．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で６０分間撹拌した。（Ｒ）－３－アミノ－４－フェニル酪酸・ＨＣｌ（４１μｇ、１．９ｍｍｏｌ）を加え、続いてＤＩＰＥＡ（１６１μＬ、０．９２４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌して、中間体の位置異性体混合物（Ｒ）－３－（｛２－ブチル－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－イミダゾール－４－カルボニル｝アミノ）－４－フェニル酪酸および（Ｒ）－３－（｛２－ブチル－３－［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］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボニル｝アミノ）－４－フェニル酪酸を得た。

【０３３３】

分析用ＬＣＭＳ保持時間＝４．１分：勾配条件６分かけて２５％溶媒Ｂ／７５％溶媒Ａから９５％溶媒Ｂ／５％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％水／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％$Ｈ_2Ｏ$／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{51}Ｈ_{47}Ｎ_7Ｏ_3$の計算値、８０６．４；実測値８０６．６。

【０３３４】

インサイツ反応：ＨＯＢｔ（２５０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を中間体の位置異性体混合物に加え、続いてＥＤＣ（塩酸塩；３６０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を３０分間撹拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩（１３０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１６１μＬ、０．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で更に３０分間撹拌した。トリチル保護基は濃縮時に除去されるが、ジオキサン中４ＮのＨＣｌと共に２時間かけて撹拌することによっても除去できることを注意すべきである。混合物を濃縮し、得られた粗製の固体を逆相ＨＰＬＣ（９０分かけて２０～４５％の勾配；流速１５ｍＬ／分；２８０ｎｍで検出）により精製した。純粋なフラクションを合わせ、５０／５０の$Ｈ_2Ｏ$／ＭｅＣＮ中で凍結乾燥させて、標題化合物を白色固体のＴＦＡ塩として得た（１００ｍｇ）。

【０３３５】

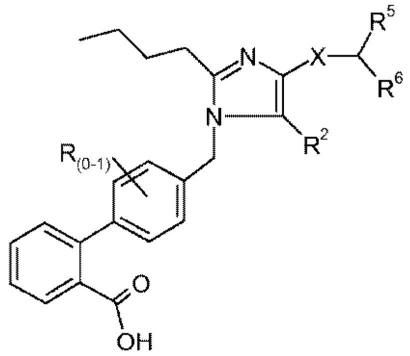
分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝３．４分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％$Ｈ_2Ｏ$／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％$Ｈ_2Ｏ$／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{32}Ｈ_{34}Ｎ_8Ｏ_3$の計算値、５７９．３；実測値５７９．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ （Ｄ４－メタノール） ７．６０ （３Ｈ， ｍ）， ７．４８ （２Ｈ， ｍ）， ７．０７－７．１８ （９Ｈ， ｍ）， ５．２６ （２Ｈ， ｓ）， ４．５１ （１Ｈ， ｍ）， ２．８３ （４Ｈ， ｍ）， ２．３０ （２Ｈ， ｍ）， １．５５ （２Ｈ，ｍ）， １．２８ （２Ｈ， ｍ）， ０．８４ （３Ｈ， ｍ）．

（実施例５）

上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物５－１から５－２１も調製した。

【０３３６】

【化８０】



実施例	R	R^2	X	R^5	R^6
1	-	-COOH	-CH$_2$NHC(O)-	-SH	ベンジル
2	-	-COOH	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	ベンジル
3	-	-COOH	-CH$_2$NHC(O)-	-C(O)NH(OH)	-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$
4	-	-COOH	-CH$_2$NHC(O)-	-C(O)NH(OH)	ベンジル
5	-	-COOH	-CH$_2$NHC(O)-	-C(O)NH(OH)	-CH(CH$_3$)$_2$
6	-	H	-C(O)NH-	-CH$_2$C(O)NH(OH)	ベンジル
7	-	H	-C(O)NH-	-CH$_2$C(O)NH(OH)	ベンジル
8	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-C(O)NH(OH)	-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$
9	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-C(O)NH(OH)	ベンジル
10	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$
11	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	ベンジル
12	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	シクロペンチル
13	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	-(CH$_2$)$_2$CH(CH$_3$)$_2$
14	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$
15	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	-CH$_2$-シクロペンチル
16	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	-CH$_2$-シクロヘキシル
17	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-SH	-CH$_2$C(CH$_3$)$_3$
18	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-SH	-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$
19	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-SH	-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$
20	-	H	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	-CH(CH$_3$)$_2$
21	3'-F	Br	-CH$_2$NHC(O)-	-CH$_2$SH	ベンジル

（５－１）　２－ブチル－３－（２’－カルボキシビフェニル－４－イルメチル）－５－［（（Ｓ）－２－メルカプト－３－フェニルプロピオニルアミノ）メチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{32}H_{33}N_3O_5S$の計算値、５７２．２１；実測値５７２．３。

（５－２）　５－［（２－ベンジル－３－メルカプトプロピオニルアミノ）メチル］－２－ブチル－３－（２’－カルボキシビフェニル－４－イルメチル）－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{33}H_{35}N_3O_5S$の計算値、５８６．２３；実測値５８６．２。

（５－３）　２－ブチル－３－（２’－カルボキシビフェニル－４－イルメチル）－５－［（２－ヒドロキシカルバモイル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{30}H_{36}N_4O_7$の計算値、５６５．２６；実測値５６５．３。

（５－４）　２－ブチル－３－（２’－カルボキシビフェニル－４－イルメチル）－５－［（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）メチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{33}H_{34}N_4O_7$の計算値、５９９．２４；実測値５９９．４。

（５－５）　２－ブチル－３－（２’－カルボキシビフェニル－４－イルメチル）－５－［（２－ヒドロキシカルバモイル－３－メチルブチリルアミノ）メチル］－３Ｈ－イミダ

ゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{29}H_{34}N_{4}O_{7}$の計算値、５５１．２４；実測値５５１．４。
（５－６）　４’－［２－ブチル－４－（（Ｓ）－１－ヒドロキシカルバモイルメチル－２－フェニルエチルカルバモイル）－イミダゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{34}N_{4}O_{5}$の計算値、５５５．２５；実測値５５５．８。
（５－７）　４’－［２－ブチル－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシカルバモイルメチル－２－フェニルエチルカルバモイル）－イミダゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{34}N_{4}O_{5}$の計算値、５５５．２５；実測値５５５．３。
（５－８）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－ヒドロキシカルバモイル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{29}H_{36}N_{4}O_{5}$の計算値、５２１．２７；実測値５２１．４。
（５－９）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{34}N_{4}O_{5}$の計算値、５５５．２５；実測値５５５．２。
（５－１０）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{29}H_{37}N_{3}O_{3}S$の計算値、５０８．２６；実測値５０８．４。
（５－１１）　４’－｛４－［（２－ベンジル－３－メルカプトプロピオニルアミノ）メチル］－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{35}N_{3}O_{3}S$の計算値、５４２．２４；実測値５４２．２。
（５－１２）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－シクロペンチル－３－メルカプトプロピオニルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{37}N_{3}O_{3}S$の計算値、５２０．２６；実測値５２０．２。
（５－１３）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－メルカプトメチル－５－メチルヘキサノイルアミノ）メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{39}N_{3}O_{3}S$の計算値、５２２．２７；実測値５２２．２。
（５－１４）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－メルカプトメチル－３－メチルペンタノイルアミノ）－メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{29}H_{37}N_{3}O_{3}S$の計算値、５０８．２６；実測値５０８．２。
（５－１５）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－シクロペンチルメチル－３－メルカプトプロピオニルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{39}N_{3}O_{3}S$の計算値、５３４．２７；実測値５３４．２。
（５－１６）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－シクロヘキシルメチル－３－メルカプトプロピオニルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{41}N_{3}O_{3}S$の計算値、５４８．２９；実測値５４８．２。
（５－１７）　４’－｛２－ブチル－４－［（２－メルカプト－４，４－ジメチルペンタノイルアミノ）メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{29}H_{37}N_{3}O_{3}S$の計算値、５０８．２６；実測値５０８．２。

（５－１８）　４’－｛２－ブチル－４－［（（Ｓ）－２－メルカプト－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{35}N_{3}O_{3}S$の計算値、４９４．２４；実測値４９４．２。

（５－１９）　４’－｛２－ブチル－４－［（（Ｒ）－２－メルカプト－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{35}N_{3}O_{3}S$の計算値、４９４．２４；実測値４９４．２。

（５－２０）　４’－｛２－ブチル－４－［（（Ｓ）－２－メルカプトメチル－３－メチルブチリルアミノ）メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{35}N_{3}O_{3}S$の計算値、４９４．２４；実測値４９４．２。

（５－２１）　４’－｛５－ブロモ－２－ブチル－４－［（（Ｒ）－１－メルカプトメチル－２－フェニルエチルカルバモイル）－メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝－３’－フルオロビフェニル－２－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{33}BrFN_{3}O_{3}S$の計算値、６３８．１４；実測値６３８．２。

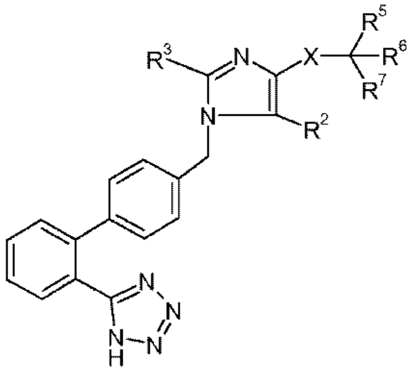
【０３３７】

（実施例６）

上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物６－１から６－２５も調製した。

【０３３８】

【化８１－１】



実施例	R^2	R^3	X	R^5	R^6	R^7
1	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)$-シクロヘキシレン-NHC(O)-	$-CH_2CH[-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3]COOH$	R^6とR^7とが結合してシクロペンチルを形成する	
2	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル	H
3	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-CH_2NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル	H
4	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-CH_2-CH(COOH)-NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル	H
5	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	ベンジル	H
6	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-(CH_2)_2NHC(O)CH_2CH(COOH)-NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル	H
7	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)(CH_2)_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	ベンジル	H
8	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)(CH_2)_2NHC(O)CH_2NHC(O)-$	$-CH_2SH$	ベンジル	H
9	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)(CH_2)_2NHC(O)-$	-SH	ベンジル	H
10	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)(CH_2)_2NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル	H
11	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)(CH_2)_2NHC(O)CH_2NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル	H

【０３３９】

【化８１－２】

実施例	R^2	R^3	X	R^5	R^6	R^7
12	-COOH	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)(CH_2)_2NHC(O)-$シクロヘキシレン-NHC(O)-	$-CH_2CH[-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3]COOH$	R^6とR^7とが結合してシクロペンチルを形成する	
13	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)-NH(OH)$	ベンジル	H
14	H	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-$	-SH	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
15	H	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-$	-SH	ベンジル	H
16	H	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
17	H	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル	H
18	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)-NH(OH)$	2-ブロモベンジル	H
19	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)-NH(OH)$	2-メチルベンジル	H
20	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)-NH(OH)$	2-トリフルオロ-メチルベンジル	H
21	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)-NH(OH)$	$-CH_2-$フラン-2-イル	H
22	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)-NH(OH)$	$-CH_2-$チオフェン-3-イル	H
23	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)-NH(OH)$	$-(CH_2)_2-$フェニル	H
24	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2COOH$	ベンジル	H
25	H	$-(CH_2)_3CH_3$	-C(O)NH-	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H
26	H	$-O-CH_2CH_3$	-C(O)NH-	-CH(OH)-COOH	ベンジル	H
27	H	$-(CH_2)_2CH_3$	-C(O)NH-	-CH(OH)-COOH	ベンジル	H

（６－１）　２－ブチル－５－（｛［４－（｛１－［２－カルボキシ－３－（２－メトキシエトキシ）プロピル］シクロペンタン－カルボニル｝アミノ）シクロヘキサンカルボニル］アミノ｝メチル）－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_8O_8$の計算値、８１３．４２；実測値８１３．８。
（６－２）　２－ブチル－５－［（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）メチル］－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ $C_{33}H_{34}N_8O_5$の計算値、６２３．２７；実測値６２３．４。
（６－３）　２－ブチル－５－｛［２－（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）アセチルアミノ］－メチル｝－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}N_9O_6$の計算値、６８０．２９；実測値６８１．０。
（６－４）　２－ブチル－５－｛［（Ｒ）－３－カルボキシ－３－（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）－プロピオニルアミノ］メチル｝－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ $C_{37}H_{39}N_9O_8$の計算値、７３８．２９；実測値７３８．５。
（６－５）　２－ブチル－５－［（２－メルカプトメチル－３－フェニルプロピオニルアミノ）メチル］－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ $C_{33}H_{35}N_7O_3S$の計算値、６１０．２５；実測値６１０．０。

（６－６）　２－ブチル－５－（｛３－［（Ｒ）－３－カルボキシ－３－（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニル－アミノ）プロピオニルアミノ］プロピオニルアミノ｝メチル）－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{40}H_{44}N_{10}O_{9}$の計算値、８０９．３３；実測値７９１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$－１８。

（６－７）　２－ブチル－５－｛［３－（２－メルカプトメチル－３－フェニルプロピオニルアミノ）プロピオニルアミノ］－メチル｝－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{36}H_{40}N_{8}O_{4}S$の計算値、６８１．２９；実測値６８１．４。

（６－８）　５－（｛３－［２－（２－ベンジル－３－メルカプトプロピオニルアミノ）アセチルアミノ］プロピオニルアミノ｝－メチル）－２－ブチル－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{38}H_{43}N_{9}O_{5}S$の計算値、７３８．３１；実測値７３８．５。

（６－９）　２－ブチル－５－｛［３－（（Ｓ）－２－メルカプト－３－フェニルプロピオニルアミノ）プロピオニルアミノ］－メチル｝－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{35}H_{38}N_{8}O_{4}S$の計算値、６６７．２７；実測値６６７．２。

（６－１０）　２－ブチル－５－｛［３－（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）プロピオニルアミノ］－メチル｝－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{36}H_{39}N_{9}O_{6}$の計算値、６９４．３０；実測値６９４．２。

（６－１１）　２－ブチル－５－（｛３－［２－（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）アセチルアミノ］　－プロピオニルアミノ｝メチル）－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{38}H_{42}N_{10}O_{7}$の計算値、７５１．３２；実測値７５１．２。

（６－１２）　２－ブチル－５－［（３－｛［４－（｛１－［２－カルボキシ－３－（２－メトキシエトキシ）プロピル］－シクロペンタンカルボニル｝アミノ）シクロヘキサンカルボニル］アミノ｝プロピオニルアミノ）メチル］－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{46}H_{61}N_{9}O_{9}$の計算値、８８４．４６；実測値８８４．４。

（６－１３）　２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（（Ｓ）－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。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{34}N_{8}O_{3}$の計算値、５７９．２８；実測値５７９．４。

（６－１４）　２－メルカプトメチル－４－メチルペンタン酸｛２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝アミド。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{29}H_{37}N_{7}OS$の計算値、５３２．２８；実測値５３２．６。

（６－１５）　２－ベンジル－Ｎ－｛２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝－３－メルカプトプロピオンアミド。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{35}N_{7}OS$の計算値、５６６．２６；実測値５６６．４。

（６－１６）　Ｎ－｛２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフ

ェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝－Ｎ’－ヒドロキシ－２－イソブチルマロンアミド。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{29}H_{36}N_{8}O_{3}$の計算値、５４５．２９；実測値５４５．５。

（６－１７） ２－ベンジル－Ｎ－｛２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝－Ｎ’－ヒドロキシマロンアミド。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{32}H_{34}N_{8}O_{3}$の計算値、５７９．２８；実測値５８０．４。

（６－１８） ２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸［（Ｒ）－２－（２－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシカルバモイルメチルエチル］アミド。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{32}H_{33}BrN_{8}O_{3}$の計算値、６５７．１９；実測値６５８．２。

（６－１９） ２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（（Ｒ）－１－ヒドロキシカルバモイルメチル－２－ｏ－トリルエチル）アミド。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{33}H_{36}N_{8}O_{3}$の計算値、５９３．２９；実測値５９３．２。

（６－２０） ２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸［（Ｒ）－１－ヒドロキシカルバモイルメチル－２－（２－トリフルオロメチルフェニル）エチル］アミド。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{33}H_{33}F_{3}N_{8}O_{3}$の計算値、６４７．２６；実測値６４７．２。

（６－２１） ２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（（Ｒ）－２－フラン－２－イル－１－ヒドロキシカルバモイルメチルエチル）アミド。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{30}H_{32}N_{8}O_{4}$の計算値、５６９．２５；実測値５６９．２。

（６－２２） ２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（（Ｒ）－１－ヒドロキシカルバモイルメチル－２－チオフェン－３－イルエチル）アミド。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{30}H_{32}N_{8}O_{3}S$の計算値、５８５．２３；実測値５８５．２。

（６－２３） ２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（（Ｒ）－１－ヒドロキシカルバモイルメチル－３－フェニルプロピル）アミド。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{33}H_{36}N_{8}O_{3}$の計算値、５９３．２９；実測値５９３．４。

（６－２４） （Ｒ）－３－（｛２－ブチル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニル｝アミノ）－４－フェニル酪酸。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{32}H_{33}N_{7}O_{3}$の計算値、５６４．２６；実測値５６４．２。

（６－２５） ２－ブチル－１－［２’－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－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。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{28}H_{35}N_{7}OS$の計算値、５１８．２６；実測値５１８．４。

（６－２６） （２Ｒ，３Ｒ）－３－（｛２－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－イミダゾール－４－カルボニル｝－アミノ）－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{30}H_{29}N_{7}O_{5}$の計算値、５６８．２２；実測値５６８．６。

（６－２７） （２Ｒ，３Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－３－（｛２－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－イミダゾール－４－カルボニル｝アミノ）酪酸。ＭＳ ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{31}H_{31}N_{7}O_{4}$の計算値、５６６．２４；実測値５６６．６。

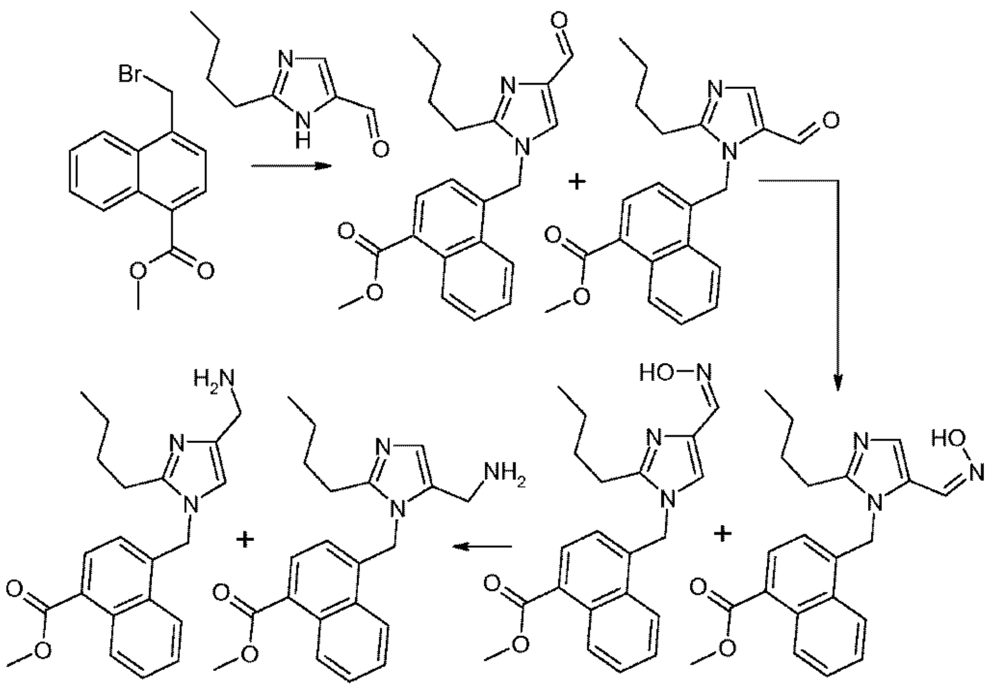
【０３４０】

（調製例４）

４－（４－アミノメチル－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステル（４－（５－アミノメチル－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステルとの位置異性体混合物として製造した）

【０３４１】

【化８２】



４－ブロモメチルナフタレン－１－カルボン酸メチルエステル（１．５ｇ、５．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７５ｍＬ）溶液に、２－ブチル－３Ｈ－イミダゾール－４－カルバルデヒド（８１０ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（８１０ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応が完結するまで、混合物を室温で終夜撹拌した。ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を加え、有機物を１Ｍリン酸（１００ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）、および飽和ＮａＣｌ水溶液（２ｘ１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を$ＭｇＳＯ_4$で１０分間乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、ホルミル位置異性体：副生異性体、４－（２－ブチル－４－ホルミルイミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステル、および主要異性体、４－（２－ブチル－５－ホルミルイミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステルの混合物（３．０ｇ）を得た。

【０３４２】

副生異性体：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝３．４８分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％$Ｈ_2Ｏ$／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％$Ｈ_2Ｏ$／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{21}Ｈ_{22}Ｎ_2Ｏ_3$の計算値、３５１．２；実測値３５１．１。

【０３４３】

主要異性体：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝３．４５分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから９０％溶媒Ｂ／１０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％$Ｈ_2Ｏ$／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％$Ｈ_2Ｏ$／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{21}Ｈ_{22}Ｎ_2Ｏ_3$の計算値、３５１．２；実測値３５１．２。

【０３４４】

この位置異性体の混合物（３５０ｍｇ、２５０μｍｏｌ）をピリジン（５．０ｍＬ）と合わせた。水（２．０ｍＬ）を加え、続いて固体のヒドロキシルアミン塩酸塩（１９ｍｇ

、２７０μｍｏｌ）を加えた。反応が完結するまで、混合物を室温で２時間激しく撹拌した。得られた固体を濾過し、乾燥させて、オキシム位置異性体：副生異性体、４－［２－ブチル－４－（ヒドロキシイミノメチル）イミダゾール－１－イルメチル］ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステル、および主要異性体、４－［２－ブチル－５－（ヒドロキシイミノメチル）イミダゾール－１－イルメチル］ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステルの混合物（３００ｍｇ）を得た。

【０３４５】

副生異性体：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝３．４０分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％$Ｈ_2$Ｏ／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％$Ｈ_2$Ｏ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{21}H_{23}N_3O_3$の計算値、３６６．２；実測値３６６．２。

【０３４６】

主要異性体（５－ＣＨＮＯＨ）：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝３．４０分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから９０％溶媒Ｂ／１０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％$Ｈ_2$Ｏ／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％$Ｈ_2$Ｏ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{21}H_{23}N_3O_3$の計算値、３６６．２；実測値３６６．２。

【０３４７】

この位置異性体の混合物（３００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）をフラスコに入れ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５８ｍｇ、９２０μｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（４０ｍｇ、５１０μｍｏｌ）を加えた。混合物をＭｅＯＨ（２５ｍＬ）に溶解し、室温で１５分間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、塩化チタン（ＩＩＩ）（９５ｍｇ、６２０μｍｏｌ）を一度に加えた。

【０３４８】

混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで室温にした。３時間後、更にそれぞれ２０当量のシアノ水素化ホウ素ナトリウムおよび塩化チタン（ＩＩＩ）を加えて、反応を完結させた。水酸化アンモニウム（５８．２ｍＬ、１４９０ｍｍｏｌ）を加えると、チタン塩が沈殿してきた。次いでセライト（登録商標）を通して混合物を濾過し、蒸発乾固した。ＤＣＭ（２００ｍＬ）を固体に加え、溶液を飽和ＮａＣｌ水溶液（２ｘ１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を集め、$ＭｇＳＯ_4$で１０分間乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（９０分かけて１０～７０％の勾配、流速１５ｍＬ／分；２８０ｎｍで検出）により精製した。純粋なフラクションを合わせ、５０／５０$Ｈ_2$Ｏ／ＭｅＣＮ中で凍結乾燥させて、標題の位置異性体の混合物を白色固体のＴＦＡ塩として得た（１００ｍｇ）。

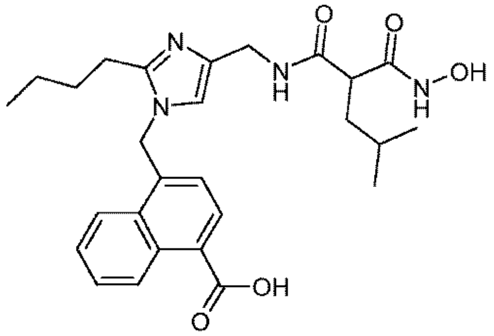
【０３４９】

副生異性体、４－（４－アミノメチル－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステル：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝３．８３分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから７０％溶媒Ｂ／３０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％$Ｈ_2$Ｏ／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％$Ｈ_2$Ｏ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）。（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{21}H_{25}N_3O_2$の計算値、３５２．２；実測値３５２．２。

【０３５０】

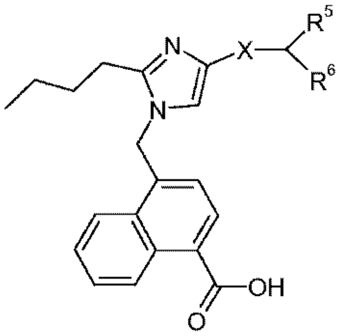
主要異性体、４－（５－アミノメチル－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステル：分析用ＨＰＬＣ：保持時間＝３．７６分：勾配条件６分かけて１０％溶媒Ｂ／９０％溶媒Ａから９０％溶媒Ｂ／１０％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％$Ｈ_2$Ｏ／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％$Ｈ_2$Ｏ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{21}H_{25}N_3O_2$の計算値、３５２．２；実測値３５２．２。

【０３５１】

（実施例７）
４－｛２－ブチル－４－［（２－ヒドロキシカルバモイル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］イミダゾール－１－イルメチル｝ナフタレン－１－カルボン酸
【０３５２】
【化８３】


ＨＡＴＵ（１５ｍｇ、３９μｍｏｌ）を、２－（２，２－ジメチルプロピオニルオキシカルバモイル）－４－メチルペンタン酸（１１ｍｇ、４３μｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液に加え、溶液を室温で５分間撹拌した。４－（４－アミノメチル－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステルおよび４－（５－アミノメチル－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－１－カルボン酸メチルエステルの位置異性体混合物（２５ｍｇ、３６μｍｏｌ）を加え、続いてＤＩＰＥＡ（１２μＬ、７１μｍｏｌ）を加え、混合物を３０分間撹拌し、次いで真空で蒸発乾固した。
【０３５３】
分析用ＬＣＭＳ保持時間＝３．３分：勾配条件６分かけて２５％溶媒Ｂ／７５％溶媒Ａから９５％溶媒Ｂ／５％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{33}H_{44}N_4O_6$の計算値、５９３．３；実測値５９３．４。
【０３５４】
粗製のカップリング生成物に、ＮａＯＨの１０Ｍ溶液（０．５ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＭｅＯＨ（１．０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、次いで溶液がもはや塩基性でなくなるまで、ＡｃＯＨ（２．０ｍＬ）を加えた。次いで溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラクションを合わせ、５０／５０H_2O／ＭｅＣＮ中で凍結乾燥させて、標題化合物を白色固体のＴＦＡ塩として得た（４ｍｇ）。
【０３５５】
分析用ＬＣＭＳ保持時間＝２．９分：勾配条件６分かけて２５％溶媒Ｂ／７５％溶媒Ａから９５％溶媒Ｂ／５％溶媒Ａ（溶媒Ａ＝９８％H_2O／２％ＭｅＣＮ／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ；溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＣＮ／１０％H_2O／１．０ｍＬ／ＬのＴＦＡ）（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{27}H_{34}N_4O_5$の計算値、４９５．３；実測値４９５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （Ｄ４－ ＭｅＯＨ） ８．９８ （１Ｈ， ｍ）， ８．１５ （１Ｈ， ｍ）， ８．０６ （１Ｈ， ｄ）， ７．６８ （２Ｈ， ｍ）， ７．２０ （１Ｈ， ｓ）， ７．１１ （１Ｈ， ｄ）， ５．９３ （２Ｈ， ｓ）， ４．３７ （２Ｈ， ｓ）， ３．０８ （１Ｈ， ｍ）， ３．００ （２Ｈ， ｍ）， １．６０ （４Ｈ， ｍ）， １．４６ （１Ｈ， ｍ）， １．３３ （２Ｈ， ｍ）， ０．８６ （９Ｈ， ｍ）．
（実施例８）
上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物８－１から８－６も調製した。
【０３５６】

【化８４】



実施例	X	R^5	R^6
1	$-CH_2-NHC(O)-$	-C(O)NH(OH)	ベンジル
2	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
3	$-CH_2-NHC(O)-$	$-CH_2SH$	ベンジル
4	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)NH(OH)$	2-ブロモベンジル
5	-C(O)NH-	$-CH_2C(O)NH(OH)$	ベンジル
6	-C(O)NH-	$-CH_2COOH$	2-ブロモベンジル

（８－１）　４－｛２－ブチル－４－［（２－ヒドロキシカルバモイル－３－フェニルプロピオニルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝ナフタレン－１－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{32}N_{4}O_{5}$の計算値、５２９．２４；実測値５２９．２。

（８－２）　４－｛２－ブチル－４－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝ナフタレン－１－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{27}H_{35}N_{3}O_{3}S$の計算値、４８２．２４；実測値４８２．２。

（８－３）　４－｛２－ブチル－４－［（２－メルカプトメチル－３－フェニルプロピオニルアミノ）メチル］－イミダゾール－１－イルメチル｝ナフタレン－１－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{33}N_{3}O_{3}S$の計算値、５１６．２２；実測値５１６．２。

（８－４）　４－｛４－［（Ｒ）－２－（２－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシカルバモイルメチルエチルカルバモイル］－２－ブチル－イミダゾール－１－イルメチル｝ナフタレン－１－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{31}BrN_{4}O_{5}$の計算値、６０７．１５；実測値６０７．２。

（８－５）　４－［２－ブチル－４－（（Ｒ）－１－ヒドロキシカルバモイルメチル－２－フェニルエチルカルバモイル）－イミダゾール－１－イルメチル］ナフタレン－１－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{32}N_{4}O_{5}$の計算値、５２９．２４；実測値５２９．５。

（８－６）　４－｛４－［（Ｒ）－２－（２－ブロモフェニル）－１－カルボキシメチルエチルカルバモイル］－２－ブチルイミダゾール－１－イルメチル｝ナフタレン－１－カルボン酸。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{30}BrN_{3}O_{5}$の計算値、５９２．１４；実測値５９３．２。

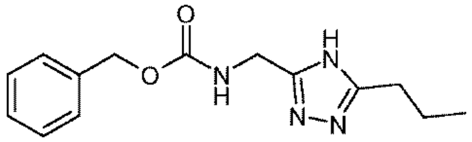
【０３５７】

（調製例５）

（５－プロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルメチル）カルバミン酸ベンジルエステル

【０３５８】

【化８５】



ブチルイミド酸エチル塩酸塩（ｅｔｈｙｌ　ｂｕｔｙｒｉｍｉｄａｔｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）（１．３ｇ、１．７ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、ＤＣＭを注意深く蒸発させた。乾燥ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を加え、続いてベンジルオキシカルボニルグリシルヒドラジド（１．９ｇ、１当量）を加えた。混合物を６０℃で終夜撹拌し、次いで室温に冷却した。ＭｅＯＨを蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１：１ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（８０９ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を得た。

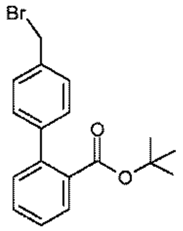
【０３５９】

（調製例６）

４’－ブロモメチルビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル

【０３６０】

【化８６】



４’－メチルビフェニル－２－カルボン酸（４８．７ｇ、２３０ｍｍｏｌ）と塩化チオニル（１５０ｍＬ）との溶液を室温で撹拌した。５．５時間後、混合物を真空で濃縮した。過剰の塩化チオニルをトルエンとの共蒸留により除去して、黄色固体（５２．６ｇ）を得た。次いで物質をＴＨＦ（５００ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。カリウムｔ－ブトキシド（１５ｇ、１３０ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、続いてカリウムｔ－ブトキシドのＴＨＦ中１Ｍ溶液（２５０ｍＬ）を加えた。更に固体のカリウムｔ－ブトキシド（２１．４ｇ、１００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で１．５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４’－メチルビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル（６２．３ｇ）を黄色油として得、これを次のステップに直接使用した。

【０３６１】

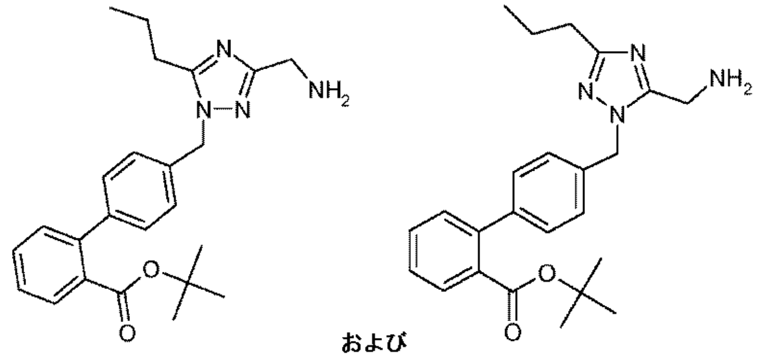
過酸化ベンゾイル（３．９ｇ、１６ｍｍｏｌ）を、上記油（６２ｇ、２３０ｍｍｏｌ）のベンゼン（８００ｍＬ）およびＮＢＳ（４１．２ｇ、２３０ｍｍｏｌ）溶液に加え、加熱還流させた。４．５時間後、過酸化ベンゾイル（１ｇ）を加え、続いて３０分後にＮＢＳ（１６ｇ、６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を合計６時間撹拌し、次いで冷却し、濾過し、真空で濃縮した。次いで得られた残渣をジエチルエーテルおよびヘキサンから４℃で終夜結晶化して、標題化合物（４０．７ｇ）を淡黄色固体として得た。

【０３６２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ） δ （ｐｐｍ） １．１ （ｓ， ９Ｈ）， ４．６ （ｓ， ２Ｈ）， ７．１－７．６ （ｍ， ８Ｈ）．

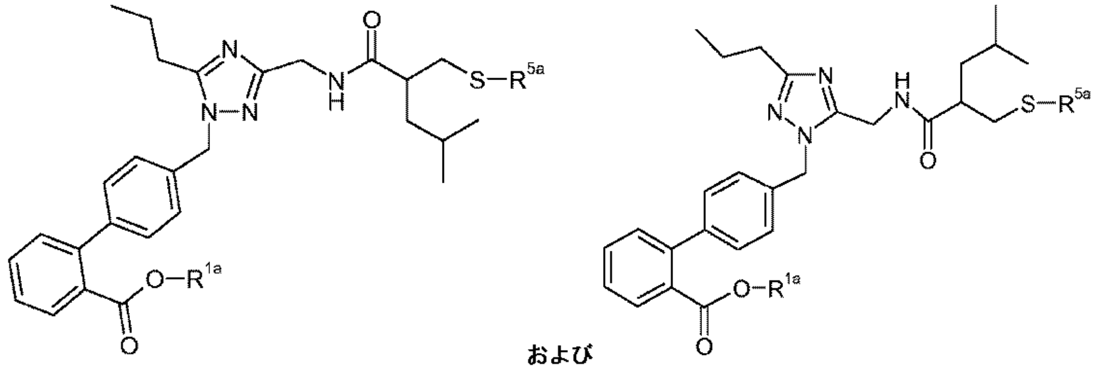
（調製例７）

４’－［３－（アミノメチル）－５－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル（４’－［５－（アミノメチル）－３－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステルとの位置異性体混合物として製造した）

【０３６３】
【化８７】


（５－プロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルメチル）カルバミン酸ベンジルエステル（１００ｍｇ、３７０μｍｏｌ）を乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、ＮａＨ（１６ｍｇ、６０重量／重量％、１．１当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）懸濁液に加えた。混合物を室温で１５分間撹拌し、次いで４’－ブロモメチルビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル（１２６ｍｇ、１当量）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、反応物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）でクエンチし、混合物を蒸発乾固した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解し、水（５ｍＬ）および飽和ＮａＣｌ水溶液（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させて、４’－［３－（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－５－プロピル－［１，２，４］トリアゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステルと４’－［５－（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－３－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステルとの２：１混合物を得た。この混合物（１９２ｍｇ、３５０μｍｏｌ）を更には精製せずに使用した。
【０３６４】
混合物（１５０ｍｇ、２８０μｍｏｌ）をＥｔＯＨ（７．５ｍＬ）に溶解し、窒素下$Pd(OH)_2$（炭素上２０重量／重量％、５０ｍｇ）に加えた。混合物を水素下２時間撹拌し、次いで濾過し、蒸発させて、４’－［３－（アミノメチル）－５－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステルと４’－［５－（アミノメチル）－３－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステルとの混合物（１１３ｍｇ、２８０μｍｏｌ）を得た。この混合物を更には精製せずに直接使用した。
【０３６５】
（実施例９）
４’－｛３－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－５－プロピル－［１，２，４］トリアゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸（R^{1a}＝ＨおよびR^{5a}＝Ｈ）および４’－｛５－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－３－プロピル－［１，２，４］トリアゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸（R^{1a}＝ＨおよびR^{5a}＝Ｈ）
【０３６６】

【化８８】



２－アセチルスルファニルメチル－４－メチルペンタン酸（６０ｍｇ、２９０μｍｏｌ）を$SOCl_2$（５ｍＬ）に溶解した。溶液を室温で１時間撹拌し、蒸発乾固し、残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解した。ＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、２当量）を加え、続いて４’－［３－（アミノメチル）－５－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステルと４’－［５－（アミノメチル）－３－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステルとの混合物（１１３ｍｇ、２８０μｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで蒸発乾固した。逆相ＨＰＬＣを用いて残渣を精製して、中間体４’－｛３－［（２－アセチルスルファニルメチル－４－メチル－ペンタノイルアミノ）メチル］－５－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル（R^{1a}＝－$C(CH_3)_3$およびR^{5a}＝－Ｃ（Ｏ）－CH_3）ならびに４’－｛５－［（２－アセチルスルファニルメチル－４－メチル－ペンタノイルアミノ）メチル］－３－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸ｔ－ブチルエステル（R^{1a}＝－$C(CH_3)_3$およびR^{5a}＝－Ｃ（Ｏ）－CH_3）の２：１位置異性体混合物（６０ｍｇ、８０μｍｏｌ）をＴＦＡ塩として得た。

【０３６７】

中間体の位置異性体混合物（６０ｍｇ、８０μｍｏｌ）をギ酸（５ｍＬ）に溶解し、室温で１６時間撹拌し、次いで蒸発乾固した。残渣をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、１ＭのＮａＯＨ水溶液（５ｍＬ）を加えた。溶液を窒素下室温で１時間撹拌し、次いで反応物をＡｃＯＨ（５ｍＬ）でクエンチした。混合物を蒸発乾固し、逆相ＨＰＬＣを用いて残渣を精製して、所望の化合物、４’－｛３－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－５－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸６．２ｍｇ、およびその位置異性体、４’－｛５－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－３－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸５．８ｍｇを共にＴＦＡ塩として得た。

【０３６８】

ＭＳ ｍ／ｚ：４’－｛３－［（２－メルカプトメチル－４－メチルペンタノイルアミノ）メチル］－５－プロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル｝ビフェニル－２－カルボン酸の［$M+H^+$］、$C_{27}H_{34}N_4O_3S$の計算値、４９５．２４；実測値４９６．０。

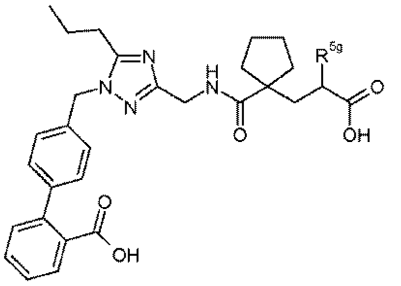
【０３６９】

（実施例１０）

上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物１０－１から１０－２も調製した。

【０３７０】

【化８９】



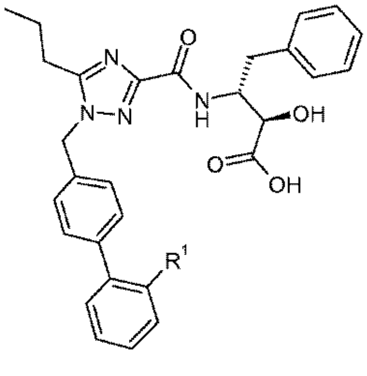
実施例	R^{5g}	化合物名および質量分析
1	-CH_2-O-(CH_2)$_2$-O-CH_3	4'-{3-[({1-[2-カルボキシ-3-(2-メトキシエトキシ)-プロピル]シクロペンタンカルボニル}アミノ)メチル]-5-プロピル-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル}ビフェニル-2-カルボン酸。 MS *m/z*: $[M+H]^+$ $C_{33}H_{42}N_4O_7$の計算値、607.31;実測値608.8.
2	ベンジル	4'-[3-({[1-(2-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-シクロペンタンカルボニル]アミノ}メチル)-5-プロピル-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル]ビフェニル-2-カルボン酸。MS *m/z*: $[M+H]^+$ $C_{36}H_{40}N_4O_5$の計算値 609.30;実測値609.

（実施例１１）

上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物１１－１から１１－２も調製した。

【０３７１】

【化９０】



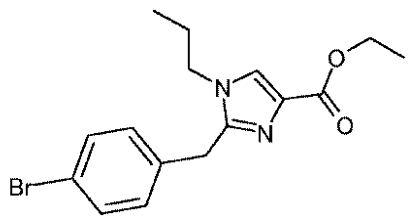
実施例	R^1	化合物名および質量分析
1	-SO_2NH-C(O)CH_3	(2R,3R)-3-{[1-(2'-アセチルスルファモイル-ビフェニル-4-イルメチル)-5-プロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸。MS *m/z*: $[M+H]^+$ $C_{31}H_{33}N_5O_7S$の計算値 620.21;実測値620.2.
2	テトラゾール	(2R,3R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-({5-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボニル}アミノ)酪酸。MS *m/z*: $[M+H]^+$ $C_{30}H_{30}N_8O_4$の計算値567.24;実測値567.2.

（調製例８）

２－（４－ブロモベンジル）－１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル

【０３７２】

【化９１】



４－ブロモフェニルアセトニトリル（５．０ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（３．９ｇ、５６．１ｍｍｏｌ）、および重炭酸ナトリウム（５．１ｇ、６１．２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２５０ｍＬ、６．２ｍｏｌ）および水（４０ｍＬ、２ｍｏｌ）に溶解した。混合物を終夜加熱還流させ、冷却し、次いで約５０ｍＬに濃縮した。残渣をＤＣＭに溶解し、水および飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－ヒドロキシアセトアミジン（５．０ｇ）を得た。

【０３７３】

２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－ヒドロキシアセトアミジン（５．０ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）およびプロピオン酸エチル（２．４ｍＬ、２４．０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１００ｍＬ、２ｍｏｌ）に溶解した。混合物を７時間加熱還流させ、冷却し、次いで濃縮した。次いで残渣をジフェニルエーテル（７５ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）に溶解し、１９０℃で２時間加熱し、冷却し、ヘキサン４００ｍＬと合わせ、終夜置いた。溶媒をデカント除去し、沈殿物をＤＣＭに溶解し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により精製して、２－（４－ブロモベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（３．３ｇ）を得た。

【０３７４】

炭酸カリウム（２．６ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）および１－ヨードプロパン（６６９．７μＬ、６．９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４０ｍＬ、５００ｍｍｏｌ）に溶解した２－（４－ブロモベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（１．９ｇ、６．２ｍｍｏｌ）に加えた。混合物を６０℃で５時間加熱した。混合物を冷却し、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水および飽和ＮａＣｌ水溶液（各１００ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中２０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物、２－（４－ブロモベンジル）－１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（７３６ｍｇ、収率３３．６％）、およびその位置異性体、２－（４－ブロモベンジル）－３－プロピル－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（５００ｍｇ、収率２０％）を得た。構造をＮＭＲにより確認した。

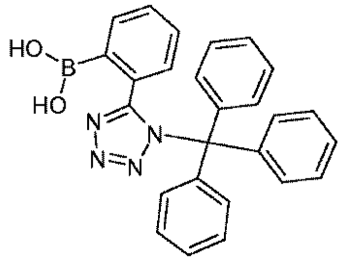
【０３７５】

（調製例９）

２－（１－トリチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニルボロン酸

【０３７６】

【化９２】



ベンゾニトリル（６０．０ｇ、５８１．９ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＭＦ（無水）

（６００ｍＬ）溶液を、窒素の不活性雰囲気でパージし維持したフラスコに入れた。塩化アンモニウム（４０．５ｇ、７５７．２ｍｍｏｌ、１．３０当量）を加え、続いて塩化リチウム（２．０ｇ、４７．２ｍｍｏｌ、０．０８当量）を加えた。混合物にアジドナトリウム（４９．４ｇ、７５６．８ｍｍｏｌ、１．３０当量）を加えた。温度を１００℃で維持しながら、得られた溶液を終夜撹拌した。固体を濾別し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を合わせ、真空下に濃縮した。残渣を１０％ＮａＯＨ水溶液３５０ｍｌに溶解した。得られた溶液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、水層を合わせた。溶液のｐＨ値を濃ＨＣｌで２に調節した。固体を濾別し、減圧で乾燥させて、５－フェニル－１Ｈ－テトラゾール７８．０ｇ（９１％）を白色固体として得た。ＥＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{7}$Ｈ$_{6}$Ｎ$_{4}$の計算値、１４７．１；実測値１４７．１。

【０３７７】

５－フェニル－１Ｈ－テトラゾール（５０．０ｇ、３４２．１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（乾燥した）（１５０ｍＬ）溶液を、窒素の不活性雰囲気でパージし維持したフラスコに入れた。トリエチルアミン（４５．０ｇ、４４４．７ｍｍｏｌ、１．３０当量）を０℃で混合物に加え、続いてクロロトリフェニルメタン（１００．０ｇ、３５８．７ｍｍｏｌ、１．０５当量）を数回に分けて０℃で加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。固体を濾取し、濾過ケーキを冷ＥｔＯＡｃ（１ｘ１００ｍＬ）および水（３ｘ３００ｍＬ）で洗浄した。固体を減圧下に乾燥させて、５－フェニル－１－トリチル－１Ｈ－テトラゾール１２５ｇ（９４％）を白色固体として得た。ＥＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋Ｃ$_{26}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{4}$の計算値、３８９．１、実測値３８９．１。

【０３７８】

５－フェニル－１－トリチル－１Ｈ－テトラゾール（７０．０ｇ、１８０．２０ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（乾燥した）（５６０ｍＬ）溶液を、窒素の不活性雰囲気でパージし維持したフラスコに入れた。混合物を－２５℃に冷却した。混合物の色が赤色で少なくとも５分間維持されるまで、ブチルリチウムを加えて反応混合物中の痕跡量の水をクエンチした。次いでブチルリチウム（８０．０ｍＬ、２．５ｍｏｌ／Ｌ）を、－２５℃未満の温度で約４０分かけて混合物に滴下添加した。混合物の温度を－５℃に上げ、混合物を－５℃で３時間撹拌した。次いで混合物を－２５℃に冷却し、トリイソプロピルボレート（５０．８ｇ、２７０．１１ｍｍｏｌ、１．５０当量）を滴下添加した。混合物を２５～３５℃の範囲の温度に加温し、２時間撹拌した。混合物を０～５℃の範囲に再度冷却し、３％酢酸水溶液（４７０ｍＬ）を３０～４０分かけてゆっくり加えた。混合物を３０～４０分間撹拌し、次いで濾過した。粗生成物を水（２ｘ３００ｍＬ）で洗浄し、減圧で乾燥させた。次いで粗生成物をＥｔＯＡｃ（１ｇ／１５ｍｌ）から再結晶することにより精製して、標題化合物５４ｇ（６９％）を白色固体として得た。ＥＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{26}$Ｈ$_{21}$ＢＮ$_{4}$Ｏ$_{2}$の計算値、４３３．１、実測値４３３．１。

【０３７９】

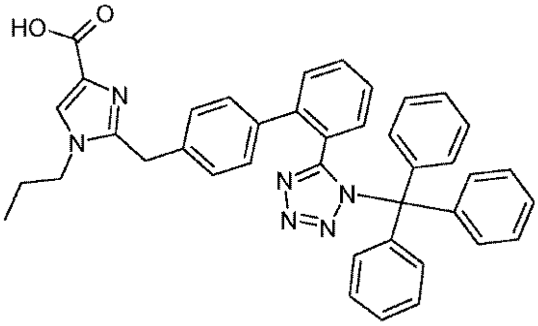
^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ，　４００　ｐｐｍ）：　δ（ｐｐｍ）＝　７．９６　（ｂｒ，　２Ｈ），　７．８４－７．８６　（ｍ，　１Ｈ），　７．５１－７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４－７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３９－７．４１（ｍ，　９Ｈ），　７．０８－７．１０　（ｍ，　６Ｈ）．

（調製例１０）

１－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］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸

【０３８０】

【化９３】



２－（４－ブロモベンジル）－１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（３００．０ｍｇ、８５４．１μｍｏｌ）および［２－（１－トリチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ボロン酸（１．１ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメト（２４４ｍｇ、２９９μｍｏｌ）、炭酸二セシウム（９７４ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）、トルエン（１１ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）、および水（２．２ｍＬ、１１９．６ｍｍｏｌ）と合わせ、窒素下１０５℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却した。水（５０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出し、飽和ＮａＣｌ水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、１－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］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（４００ｍｇ）を得た。

【０３８１】

１－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］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸エチルエステル（４００ｍｇ、６０７μｍｏｌ）をＴＨＦ（１２．０ｍＬ、１４８ｍｍｏｌ）に溶解した。次いで水酸化リチウム一水和物（１２７ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）の水（４．０ｍＬ、２２２ｍｍｏｌ）溶液を加え、混合物を４０℃で約４０時間撹拌して、標題化合物（３８０ｍｇ）を得た。

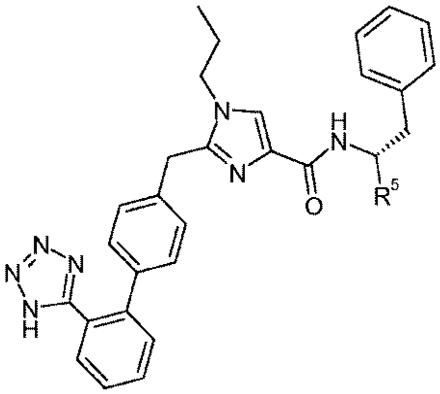
【０３８２】

（実施例１２）

（２Ｒ，３Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－３－（｛１－プロピル－２－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニル｝アミノ）酪酸（R^5＝－ＣＨ（ＯＨ）ＣＯＯＨ）。

【０３８３】

【化９４】



ＨＡＴＵ（１２０ｍｇ、３１７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１６６μＬ、９５１μｍｏｌ）を、１－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］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２００．０

ｍｇ、３１７．１μｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）溶液に加えた。得られた混合物を１５分間撹拌した後、（２Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸（６１．９ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４５℃で１．５時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出し、飽和ＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。残渣をそれぞれ１．５ｍＬのジオキサンおよびジオキサン中４ＭのＨＣｌに溶解し、室温で撹拌した後、濃縮した。生成物を分取ＨＰＬＣ（０．５％ＴＦＡを含む１０～６０％ＡＣＮ：$Ｈ_{２}Ｏ$）により精製して、標題化合物をＴＦＡ塩として得た（６ｍｇ；純度８９％）。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $Ｃ_{３１}Ｈ_{３１}Ｎ_{７}Ｏ_{４}$の計算値、５６６．２４；実測値５６６．６。

【０３８４】

化合物１２－２（$Ｒ^{５}$＝$－ＣＨ_{２}ＳＨ$）、１－プロピル－２－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（（Ｒ）－１－ベンジル－２－メルカプトエチル）アミド、を同様の方法で調製した。ＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $Ｃ_{３０}Ｈ_{３１}Ｎ_{７}ＯＳ$の計算値、５３８．２３；実測値５３８．８。

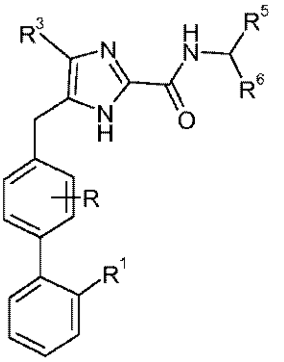
【０３８５】

（実施例１３）

上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物１３－１から１３－８も調製した。

【０３８６】

【化９５】



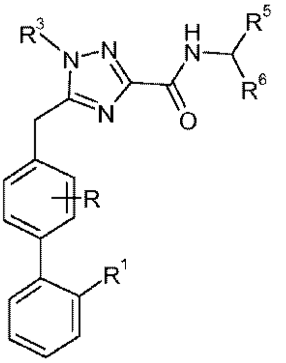
実施例	R	R^1	R^3	R^5	R^6
1	-	テトラゾール	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
2	-	テトラゾール	エトキシ	-CH(OH)COOH	ベンジル
3	-	$-SO_2NHC(O)CH_3$	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
4	-	$-SO_2NHC(O)CH_3$	エトキシ	-CH(OH)COOH	ベンジル
5	3-F	-COOH	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
6	2-F	-COOH	エトキシ	-C(O)NH(OH)	ベンジル
7	-	テトラゾール	プロピル	$-CH_2COOH$	ベンジル
8	-	テトラゾール	エトキシ	$-CH_2COOH$	ベンジル

（１３－１）　４－プロピル－５－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸（１－メルカプトメチル－３－メチルブチル）アミド

（１３－２）　３－（｛４－エトキシ－５－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボニル｝アミノ）－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸

（１３－３）　５－（２’　－アセチルスルファモイルビフェニル－４－イルメチル）－４－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸（１－メルカプトメチル－３－メチルブチル）アミド

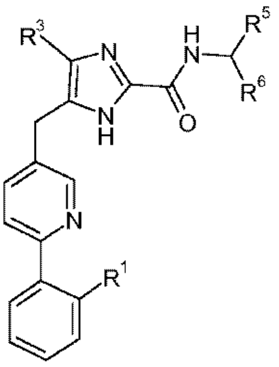
（１３－４）　３－｛［５－（２’－アセチルスルファモイルビフェニル－４－イルメチル）－４－エトキシ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボニル］アミノ｝－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸
（１３－５）　３’－フルオロ－４’－［２－（１－メルカプトメチル－３－メチルブチルカルバモイル）－５－プロピル－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸
（１３－６）　４’－［５－エトキシ－２－（１－ヒドロキシカルバモイル－２－フェニルエチルカルバモイル）－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル］－２’－フルオロビフェニル－２－カルボン酸
（１３－７）　４－フェニル－３－（｛４－プロピル－５－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボニル｝アミノ）酪酸
（１３－８）　３－（｛４－エトキシ－５－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボニル｝アミノ）－４－フェニル酪酸
（実施例１４）
上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物１４－１から１４－７も調製した。
【０３８７】
【化９６】



実施例	R	R^1	R^3	R^5	R^6
1	-	テトラゾール	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
2	-	テトラゾール	プロピル	-CH(OH)COOH	ベンジル
3	-	$-SO_2NHC(O)CH_3$	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
4	-	$-SO_2NHC(O)CH_3$	プロピル	-CH(OH)COOH	ベンジル
5	3-F	-COOH	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
6	2-F	-COOH	プロピル	-C(O)NH(OH)	ベンジル
7	-	テトラゾール	プロピル	$-CH_2COOH$	ベンジル

（１４－１）　１－プロピル－５－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－カルボン酸（１－メルカプトメチル－３－メチルブチル）アミド
（１４－２）　２－ヒドロキシ－４－フェニル－３－（｛１－プロピル－５－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－カルボニル｝アミノ）酪酸
（１４－３）　５－（２’－アセチルスルファモイルビフェニル－４－イルメチル）－１－プロピル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－カルボン酸（１－メルカプトメチル－３－メチルブチル）アミド
（１４－４）　３－｛［５－（２’－アセチルスルファモイル－ビフェニル－４－イルメチル）－１－プロピル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－カルボニル］アミノ｝

－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸
（１４－５）　３’－フルオロ－４’－［５－（１－メルカプトメチル－３－メチルブチルカルバモイル）－２－プロピル－２Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸
（１４－６）　２’－フルオロ－４’－［５－（１－ヒドロキシカルバモイル－２－フェニル－エチルカルバモイル）－２－プロピル－２Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルメチル］ビフェニル－２－カルボン酸
（１４－７）　４－フェニル－３－（｛１－プロピル－５－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－ビフェニル－４－イルメチル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－カルボニル｝アミノ）酪酸
（実施例１５）
上記実施例に記載した手順に従い、適切な出発物質および試薬に換えて、以下の式を有する化合物１５－１から１５－８も調製できる。
【０３８８】
【化９７】



実施例	R^1	R^3	R^5	R^6
1	テトラゾール	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
2	テトラゾール	エトキシ	-CH(OH)COOH	ベンジル
3	$-SO_2NHC(O)CH_3$	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
4	$-SO_2NHC(O)CH_3$	エトキシ	-CH(OH)COOH	ベンジル
5	-COOH	プロピル	$-CH_2SH$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
6	-COOH	エトキシ	-C(O)NH(OH)	ベンジル
7	テトラゾール	プロピル	$-CH_2COOH$	ベンジル
8	テトラゾール	エトキシ	$-CH_2COOH$	ベンジル

（１５－１）　４－プロピル－５－｛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－イミダゾール－２－カルボン酸（１－メルカプトメチル－３－メチルブチル）アミド
（１５－２）　３－［（４－エトキシ－５－｛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－イミダゾール－２－カルボニル）アミノ］－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸
（１５－３）　５－［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］－４－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸（１－メルカプトメチル－３－メチルブチル）アミド
（１５－４）　３－（｛５－［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］－４－エトキシ－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボニル｝アミノ）－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸
（１５－５）　２－｛５－［２－（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－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル］ピリジン－２－イル｝安息香酸
（１５－６）　２－｛５－［２－（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－エトキシ－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル］ピリジン－２－イル｝－安息香酸

（１５－７）　４－フェニル－３－［（４－プロピル－５－｛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－イミダゾール－２－カルボニル）アミノ］酪酸

（１５－８）　３－［（４－エトキシ－５－｛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－イミダゾール－２－カルボニル）アミノ］－４－フェニル酪酸

アッセイ１

$ＡＴ_1$および$ＡＴ_2$放射性リガンド結合アッセイ

これらのインビトロアッセイを、$ＡＴ_1$および$ＡＴ_2$受容体と結合する試験化合物の能力を評価するために用いた。

【０３８９】

ヒト$ＡＴ_1$または$ＡＴ_2$受容体を発現する細胞からの膜調製

クローン化したヒト$ＡＴ_1$または$ＡＴ_2$受容体を安定的に発現する細胞系からそれぞれ得られたチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ－Ｋ１）を、５％$ＣＯ_2$、３７℃の加湿したインキュベーター中、１０％ウシ胎仔血清、１０μｇ／ｍｌペニシリン／ストレプトマイシンおよび５００μｇ／ｍｌ　ｇｅｎｅｔｉｃｉｎを含むＨＡＭ’ｓ－Ｆ１２培地中で成長させた。１００ｎＭ　ＰＤ１２３，３１９（$ＡＴ_2$アンタゴニスト）をさらに加えて、$ＡＴ_2$受容体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ＰＢＳ中で十分に洗浄し、５ｍＭ　ＥＤＴＡでリフトした。細胞を遠心分離にかけてペレット化し、ＭｅＯＨ－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。

【０３９０】

膜調製のために、細胞ペレットを、溶解緩衝液（２５ｍＭトリス／ＨＣｌ　ｐＨ７．５（４℃で）、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１錠の完全プロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤、５０ｍＬ緩衝液当たり２ｍＭのＥＤＴＡ（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（７５ｍＭトリス／ＨＣｌ　ｐＨ７．５、１２．５ｍＭ　$ＭｇＣｌ_2$、０．３ｍＭ　ＥＤＴＡ、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、２５０ｍＭ　スクロース（４℃））中に再懸濁し、２０Ｇ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ＭｅＯＨ－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。

【０３９１】

ヒト$ＡＴ_1$および$ＡＴ_2$アンジオテンシン受容体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

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トリス／ＨＣｌ　ｐＨ７．５（２０℃で）、５ｍＭ　$ＭｇＣｌ_2$、２５μＭ　ＥＤＴＡ、０．０２５％ＢＳＡ）中、ヒト$ＡＴ_1$受容体を含む膜について０．２μｇ膜タンパク質、またはヒト$ＡＴ_2$受容体を含む膜について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末端にユウロピウム標識化アンジオテンシン－ＩＩ（［Ｅｕ］ＡｎｇＩＩ、Ｈ－（Ｅｕ－$Ｎ^1$）－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２ｎ

Ｍ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溶解した。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濾過マニホールド用いて２００μＬ氷冷洗浄緩衝液（５０ｍＭトリス／ＨＣｌ　ｐＨ７．５（４℃で）、５ｍＭ　$MgCl_2$）で３回洗浄し、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エンハンスメント溶液（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。フィルター結合［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ープラソフ式により、［Ｅｕ］ＡｎｇＩＩの観察されたIC_{50}値およびK_d値から算出した。AT_1受容体についてのAT_2受容体に対する試験化合物の選択性を、AT_2K_i/AT_1K_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（pK_i）の負の常用対数で表した。

【０３９２】

このアッセイで、より高いpK_i値は、試験化合物が、試験受容体に対してより強い結合親和力を有していることを示す。このアッセイで試験した本発明の例示的化合物は一般に、AT_1受容体で約５．０以上のpK_iを有することが分かった。例えば、実施例１の化合物は、約５．０を超えるpK_i値を有することが分かった。

【０３９３】

アッセイ２

ヒトおよびラットＮＥＰならびにヒトＡＣＥでの阻害剤効力（IC_{50}）の定量化のためのインビトロアッセイ

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、以下に示すインビトロアッセイを用いて測定した。

【０３９４】

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　ｐＨ７．５；Ｂｏｒｄｉｅｒ（１９８１年）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５６巻：１６０４～１６０７頁）でｇ腎臓当たり５ｍＬの緩衝液の比となるように調製した。試料を、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。次いで試料（１５～２０ｍＬ）を、２５ｍＬの氷冷クッション緩衝液（６重量／体積％スクロース、５０ｍＭ　ｐＨ７．５トリス、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．０６％、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１１４）上で層状にし、３７℃で３～５分間加熱し、旋回式バケッ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、試料を－２０℃で保存した。タンパク質濃度を、標準品としてＢＳＡを用いてＢＣＡ検出装置で定量化した。

【０３９５】

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　Ｓｙｓｔｅｍｓ、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Ｍｃａ－ＢＫ２（Ｍｃａ－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Ｍｃａ－ＲＲＬ（Ｍｃａ－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）。

【０３９６】

アッセイを、アッセイ緩衝液（５０ｍＭトリス／ＨＣｌ、２５℃で、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、０．０１％Ｔｗｅｅｎ－２０、１μＭ　Ｚｎ、０．０２５％ＢＳＡ）中に１０μＭ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５μＭのＭｃａ－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３μＭのＭｃａ－ＲＲＬの定量的なタンパク質分解をもたらす濃度で用いた。

【０３９７】

試験化合物を、アッセイ緩衝液中、１０μＭ～２０ｐＭの１２段階の濃度で希釈した。アッセイを、２５μＬの酵素を１２段階の濃度のそれぞれで１２．５μＬの試験化合物に加えて開始させた。試験化合物を酵素で１０分間平衡化させ、続いて１２．５μＬ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、１０μＬの３．６％氷酢酸を加えて反応を停止させた。

【０３９８】

スルフヒドリル含有試験化合物のため、試験化合物を、４００μＭ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）中に希釈する。次いで、試験化合物を室温で４０分間還元し、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。

【０３９９】

プレートを、３２０ｎｍ～４０５ｎｍにそれぞれ設定した励起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およびＡＣＥ阻害剤をそれぞれ用いて、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、最高阻害剤濃度、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ｐＩＣ$_{５０}$値として示した。

【０４００】

このアッセイで試験した本発明の例示的化合物は一般に、ＮＥＰ酵素について約５．０以上のｐＩＣ$_{５０}$を有することが分かった。例えば、実施例１の化合物は約７．０以上のｐＩＣ$_{５０}$値を有している。

【０４０１】

アッセイ３

麻酔ラットにおける、ＡＣＥ、ＡＴ$_{１}$およびＮＥＰ活性についての薬力学的（ＰＤ）アッセイ

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）（Ｔｅｆｌｏｎ）針、サイズ１４ゲージ）自発呼吸し易いようにする。次いでこのラットを６０分間の安定化（ｓｔａｂｌｉｚａｔｉｏｎ）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ラットに、２用量のアンジオテンシン（ＡＣＥ阻害剤活性についてＡｎｇＩ、１．０μｇ／ｋｇ；ＡＴ$_1$受容体アンタゴニスト活性についてＡｎｇＩＩ、０．１μｇ／ｋｇ）を、間隔を１５分間空けて静脈内に投与する。アンジオテンシン（ＡｎｇＩまたはＡｎｇＩＩ）の２回目の投与の１５分後に、ラットを媒体または試験化合物で処置する。５分後、ラットを、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分でラットをアンジオテンシン（ＡｎｇＩまたはＡｎｇＩＩ）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、尿試料を－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）を用いて酵素代謝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、尿排出量および尿のｃＧＭＰ濃度の積として算出する。ＡＣＥ阻害またはＡＴ$_1$拮抗を、それぞれＡｎｇＩまたはＡｎｇＩＩ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。

【０４０２】

アッセイ４

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、ラットを、ナトリウム欠乏ＳＨＲ（ＳＤ－ＳＨＲ）のために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　ｒｅｐｌｅｔｅｄ）ＳＨＲ（ＳＲ－ＳＨＲ）のために正常食で飼育する。試験の２日前に、ラットを、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。ラットを、適切な術後ケアにより正常な状態に戻す。実験当日、ラット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。次いでラットに、６０分毎に増大蓄積用量で媒体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。

【０４０３】

アッセイ５

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日目にラットに、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。ラットを、適切な術後ケアにより正常な状態に戻す。

【０４０４】
　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。次いでラットに、６０分毎に増大蓄積用量で媒体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（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。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４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。

【０４０５】
　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とを理解されよう。さらに、適用可能な特許法および規則によって許容される範囲で、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。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/051507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D233/64 C07D233/68 C07D233/90 C07D249/08 C07D249/10 C07D401/06 C07D401/14 C07D403/10 A61K31/4174 A61K31/4178 A61K31/4196 A61P9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/056546 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FENG LILI [US]; GODTFREDS) 18 May 2007 (2007-05-18) cited in the application SC-52458 on page 11; structure on page 15 and compound (II) on page 18; page 9	1-28
A	US 6 090 828 A (REITZ DAVID B [US]) 18 July 2000 (2000-07-18) abstract; examples 22-24	1-28

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 December 2009	19/01/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stroeter, Thomas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/051507

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ASHTON, WALLACE T. ET AL: "Nonpeptide angiotensin II antagonists derived from 4H-1,2,4-triazoles and 3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 36(5), 591-609 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1993, XP002560086 figure 1	1-28
A,P	WO 2008/133896 A2 (THERAVANCE INC [US]; ALLEGRETTI PAUL [US]; CHOI SEOK-KI [US]; GENDRON) 6 November 2008 (2008-11-06) the whole document	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/051507

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007056546 A1	18-05-2007	AR 057882 A1	26-12-2007
		AU 2006311481 A1	18-05-2007
		BR PI0605921 A2	26-05-2009
		CA 2590511 A1	18-05-2007
		EP 1948158 A1	30-07-2008
		JP 2008542447 T	27-11-2008
		KR 20080075055 A	14-08-2008
		US 2009156585 A1	18-06-2009
US 6090828 A	18-07-2000	NONE	
WO 2008133896 A2	06-11-2008	AR 066273 A1	05-08-2009
		AU 2008244511 A1	06-11-2008
		CA 2682508 A1	06-11-2008
		CL 12012008 A1	08-08-2008
		US 2009023228 A1	22-01-2009
		US 2008269305 A1	30-10-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ 233/90	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 233/66		
Ｃ０７Ｄ 405/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 233/90	Ａ	
Ｃ０７Ｄ 409/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 405/14		
Ｃ０７Ｄ 249/08	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 409/14		
Ａ６１Ｋ 31/4196	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 249/08	５３５	
Ｃ０７Ｄ 401/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/4196		
Ｃ０７Ｄ 401/06	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 257/04	Ｅ	
Ａ６１Ｋ 31/4439	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 401/14		
Ａ６１Ｋ 45/00	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 401/06		
Ａ６１Ｐ 9/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 31/4439		
Ａ６１Ｐ 9/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 45/00		
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 9/12		
		Ａ６１Ｐ 9/04		
		Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ファザリー，　ポール　アール．
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４１０７，　サンフランシスコ，　ミネソタ　ストリート　９２１
(72)発明者 ジェンドロン，　ローランド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４１１０，　サンフランシスコ，　フランコニア　ストリート　３４５
(72)発明者 マッキネル，　ロバート　マーレー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０３０，　ミルブレー，　ラ　クルーズ　アベニュー　２４１
(72)発明者 ブレア，　ブルック
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４１１０，　サンフランシスコ，　プレシタ　アベニュー　１１６

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 BB03 BB06 CC25 CC47 DD12 DD25 DD41 EE01
4C084 AA19 NA14 ZA36 ZA42 ZC42
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC38 BC60 BC62 GA02 GA04 GA07
GA08 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZC42