

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6162230号
(P6162230)

(45) 発行日 平成29年7月12日 (2017. 7. 12)

(24) 登録日 平成29年6月23日 (2017. 6. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/14 (2006. 01)

C O 7 D 231/14 C S P

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 249/18 (2006. 01)

C O 7 D 249/18 5 O 3

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 34 (全 174 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-516217 (P2015-516217)
 (86) (22) 出願日 平成25年6月6日 (2013. 6. 6)
 (65) 公表番号 特表2015-525215 (P2015-525215A)
 (43) 公表日 平成27年9月3日 (2015. 9. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/044546
 (87) 国際公開番号 W02013/184934
 (87) 国際公開日 平成25年12月12日 (2013. 12. 12)
 審査請求日 平成28年4月28日 (2016. 4. 28)
 (31) 優先権主張番号 61/657, 229
 (32) 優先日 平成24年6月8日 (2012. 6. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/773, 969
 (32) 優先日 平成25年3月7日 (2013. 3. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

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

最終頁に続く

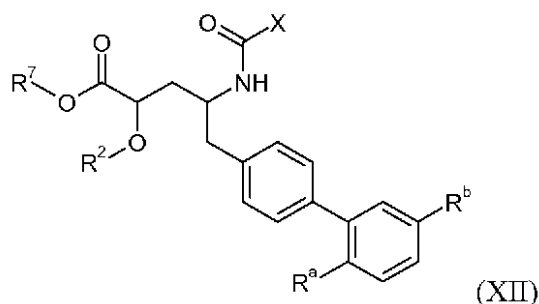
(54) 【発明の名称】 ネブリライシン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 X I I の化合物：

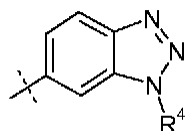
【化 1 9 9】



(式中、

(i) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【化200】

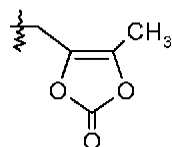


であり、

R^2 はHであり、 R^4 は - OHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim4}$ アルキレン - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、ベンジル、および

10

【化201】



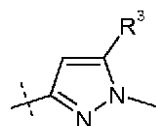
20

から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{O}-$ ベンジル、 $-\text{OCHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキルから選択され、 R^7 は、Hおよび $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 は - OHであり、 R^7 はHであるか、あるいは

30

(ii) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【化202】

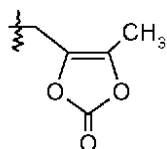


であり、

R^2 はHであり、 R^3 は - OHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim4}$ アルキレン - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、ベンジル、および

40

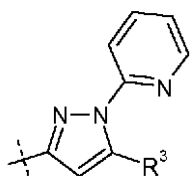
【化 2 0 3】



から選択されるか、または R^3 は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 は H であるか、あるいは (iii) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

10

【化 2 0 4】



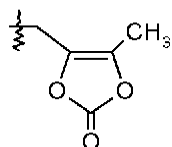
20

であり、

R^2 は H であり、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

30

【化 2 0 5】

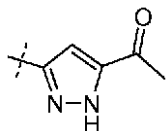


から選択されるか、または R^2 は H であり、 R^3 は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 は H であるか、あるいは

40

(iv) R^a は F であり、 R^b は Cl であり、X は

【化206】

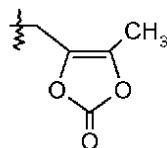


であり、

R^2 はHであり、 R^7 は、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

10

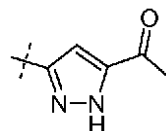
【化207】



20

から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
(v) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【化208】



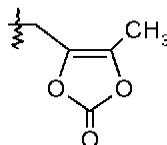
30

であり、

R^2 はHであり、 R^7 は、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

40

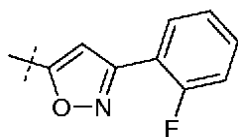
【化209】



から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)$

50

(OR^e)₂ から選択され、R⁷ はHであるか、あるいは
 (v i) R^a はHであり、R^b はC1であり、Xは、
 【化210】

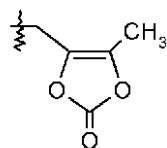


であり、

10

R² はHであり、R⁷ は、H、-CH₂CH₃、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CF₃、
 -CH₂CF₂CH₃、-CH₂CF₂CF₃、-C(CH₃)(CF₃)₂、-CH
 (CH₂CH₃)CF₃、-CH(CH₃)CF₂CF₃、-(CH₂)₂₋₃OH、-
 CH₂CH(NH₂)COOCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CHR^cOC(O)-
 C₁₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-C₂₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)
 O-シクロヘキシル、-C₂₋₄アルキレン-N(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CH
 R^d-NH₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、ベン
 ジル、および

【化211】

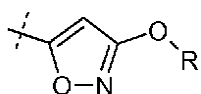


20

から選択されるか、またはR² は、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)CHR^d
 -NH₂、-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、および-P(O)
 (OR^e)₂ から選択され、R⁷ はHであるか、あるいは
 (v i i) R^a はHであり、R^b はC1であり、Xは、

【化212】

30

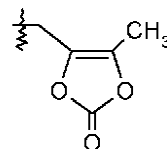


であり、Rは、Hまたは-CH₃であり、

R² はHであり、R⁷ は、-CH₂CH₃、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CF₃、-
 CH₂CF₂CH₃、-CH₂CF₂CF₃、-C(CH₃)(CF₃)₂、-CH(C
 H₂CH₃)CF₃、-CH(CH₃)CF₂CF₃、-(CH₂)₂₋₃OH、-CH
 2CH(NH₂)COOCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CHR^cOC(O)-C₁
 -4アルキル、-CHR^cOC(O)O-C₂₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-
 シクロヘキシル、-C₂₋₄アルキレン-N(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CH
 R^d-NH₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、ベン
 ジル、および

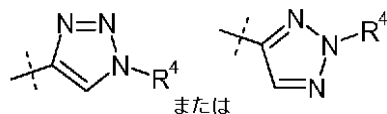
40

【化213】



50

から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d$
 $-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)$
 $(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、あるいは
 (viii) R^a は F であり、 R^b は Cl であり、X は、
 【化 2 1 4】



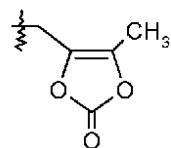
10

であり、

R^2 は H であり、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$
 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH$
 $(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3OH$ 、 $-$
 $CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-$
 C_{1-4} アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)$
 O -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH$
 R^d-NH_2 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベン
 ジル、および

20

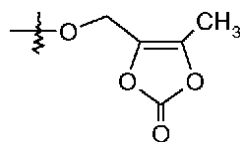
【化 2 1 5】



から選択されるか、または R^2 は H であり、 R^4 は、 $-O$ -ベンジル、 $-OCHR^cOC$
 $(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-$
 $OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ および

30

【化 2 1 6】

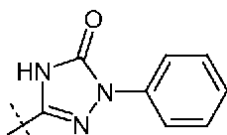


から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C$
 $(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、お
 よび $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 は H であるか、あ
 るいは

40

(ix) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【化 2 1 7】

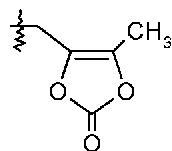


であり、

50

R^2 はHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

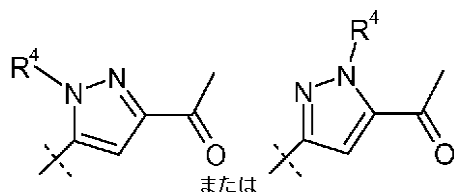
【化218】



10

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
(x) R^a はHであり、 R^b はHであり、Xは、

【化219】

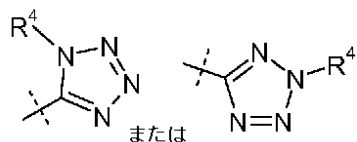


20

であり、

R^2 および R^4 はHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 はHであり、 R^7 はHであるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ もしくは $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、または R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^4 はHであり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、あるいは
(xi) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【化220】



30

40

50

であり、

R^2 および R^4 は H であり、 R^7 は H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)O-C_2-4$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_2-4$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1-6$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^2 は H であり、 R^4 は、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ および $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_1-6$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1-6$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^4 は H であり、 R^7 は H であるか、または R^2 は H であり、 R^4 は $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ もしくは $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^7 は $-CH_2CH_3$ であるか、または R^2 は $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^4 は H であり、 R^7 は $-CH_2CH_3$ であり、

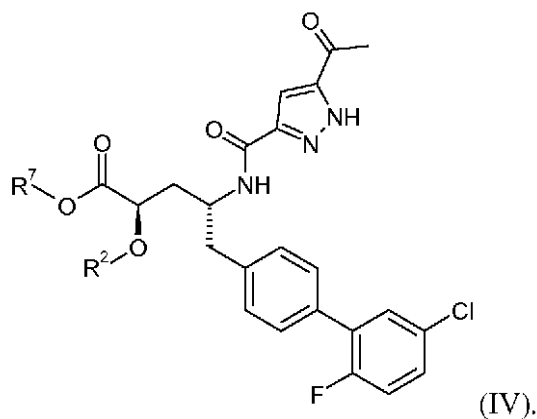
各 R^c は、独立して、H または $-C_1-3$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-C_1-6$ アルキル、またはフェニルである)

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

式 I V の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 2 1】



。

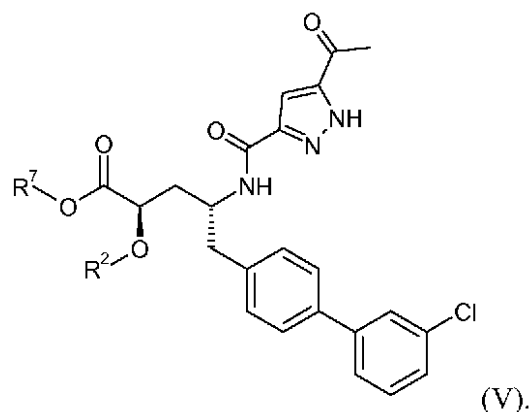
【請求項 3】

R^2 が H であり、 R^7 が H および $-CH_2CH_3$ から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 V の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 2 2】



10

。

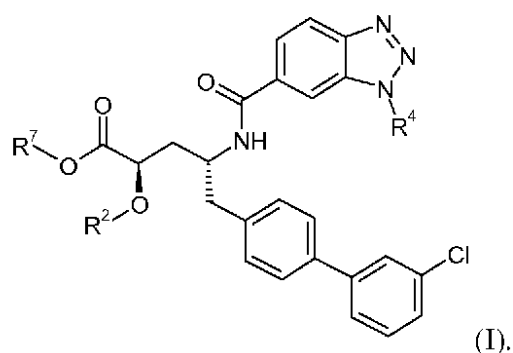
【請求項 5】

R^2 が H であり、 R^7 が H および $-CH_2CH_3$ から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 I の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 2 3】



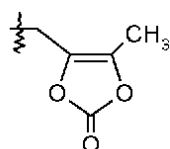
30

。

【請求項 7】

R^2 が H であり、 R^4 が $-OH$ であり、 R^7 が、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 、ベンジル、および

【化 2 2 4】



40

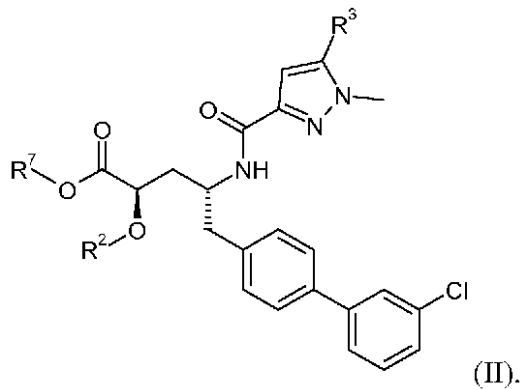
から選択されるか、または R^2 が H であり、 R^4 が $-OCH_2OC(O)CH_3$ であり、 R^7 が H および $-CH_2OC(O)CH_3$ から選択されるか、または R^2 が H であり、 R^4 が $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、および $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ から選択され、 R^7 が H であるか、または R^2 が H であり、 R^4 が $-O$ -ベンジルであり、 R^7 が H である、請求項 6 に記載の化合物。

50

【請求項 8】

式 I I の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 2 5】



10

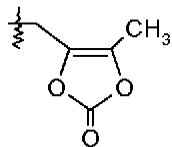
。

【請求項 9】

R^2 が H であり、 R^3 が -OH であり、 R^7 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 、ベンジル、および

20

【化 2 2 6】

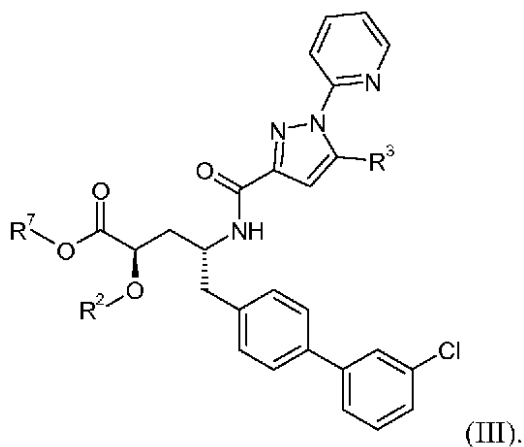


から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 I I I の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 2 7】



40

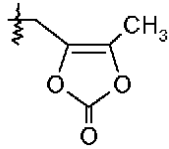
。

【請求項 11】

R^2 が H であり、 R^3 が -OH であり、 R^7 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

50

【化 2 2 8】



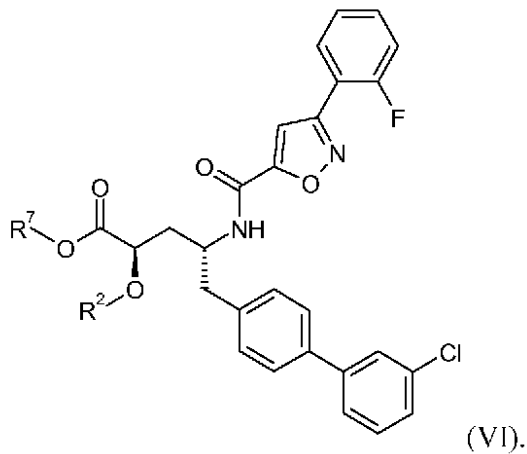
から選択され、 R^d が $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であるか、または R^2 が H であり、 R^3 が $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 が H であるか、または R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^3 が $-\text{OH}$ であり、 R^7 が H である、請求項 10 に記載の化合物。

10

【請求項 1 2】

式 VI の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 2 9】



20

。

【請求項 1 3】

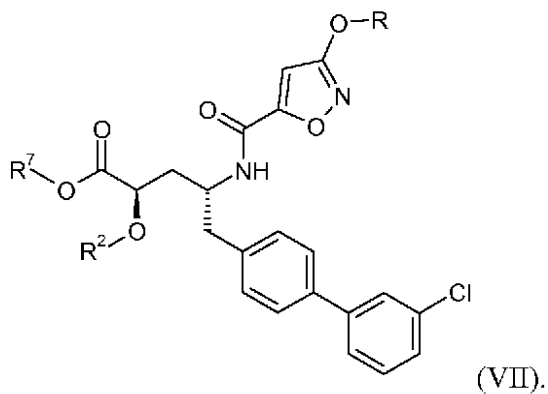
R^2 が H であり、 R^7 が、H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ から選択される、請求項 12 に記載の化合物。

30

【請求項 1 4】

式 VII の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 3 0】



40

。

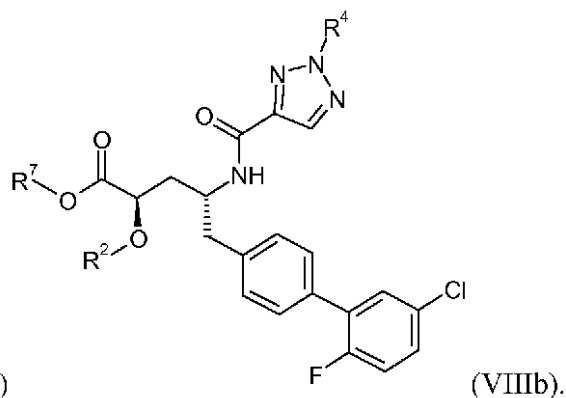
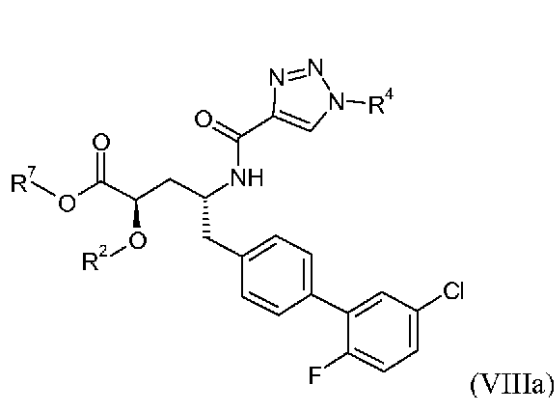
【請求項 1 5】

50

R が -CH₃ であり、R² が H であり、R⁷ が、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂、-CH₂OC(O)OCH₂CH₃、および -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ から選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

式 VIII a または VIII b の化合物である、請求項 1 に記載の化合物
【化 231】



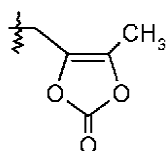
10

。

20

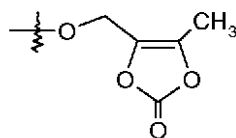
【請求項 17】

R² が H であり、R⁴ が -OH であり、R⁷ が -CH₂CF₂CF₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃、-CH₂OC(O)OCH₂CH₃、-CH₂OC(O)OCH(CH₃)₂、-CH(CH₃)OC(O)O-シクロヘキシル、-CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃、および
【化 232】



30

から選択されるか、または R² が H であり、R⁴ が、-OCH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃、-OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂、-OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃、および
【化 233】



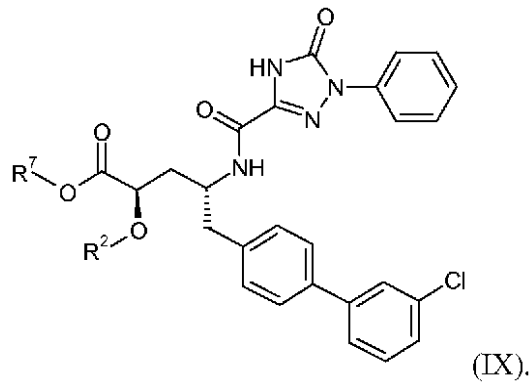
40

から選択され、R⁷ が H である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

式 IX の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 3 4】



10

【請求項 19】

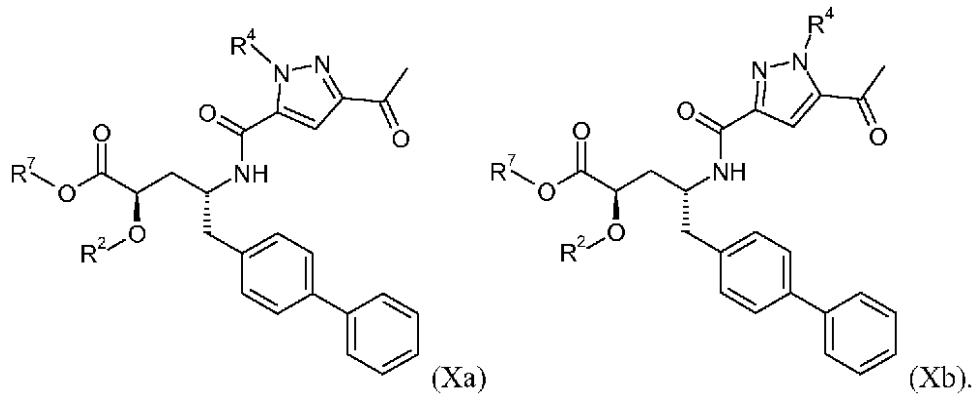
R^2 が H であり、 R^7 が、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

式 X a または X b の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

20

【化 2 3 5】



30

【請求項 21】

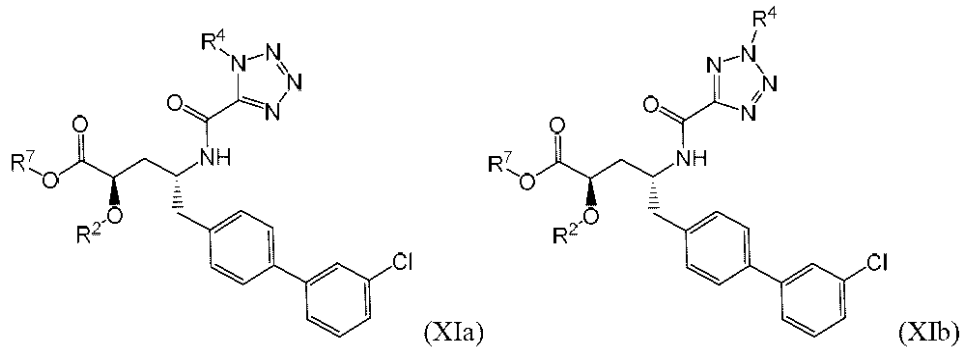
R^2 が H であり、 R^4 が $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ もしくは $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、または R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^4 が H であり、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

式 X I a または X I b の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

40

【化 2 3 6】



10

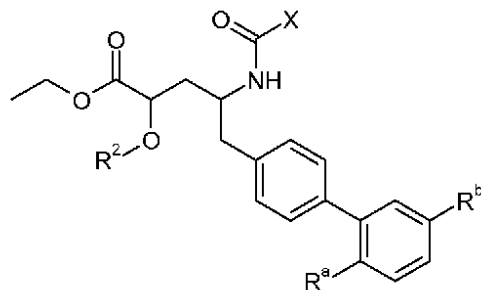
【請求項 2 3】

R^2 、 R^4 、および R^7 が H であるか、または R^2 および R^4 が H であり、 R^7 が $-CH_2OCH_2CH_3$ である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、
(a) 式

【化 2 3 7】



20

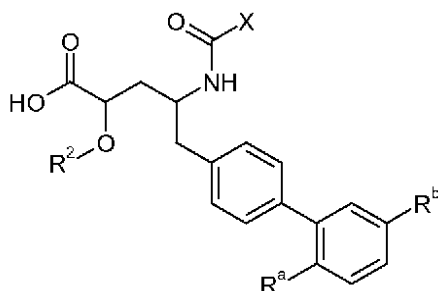
の化合物を、式 $HO-R^7$ の化合物と、エステル交換反応において反応させて、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を生成するステップであって、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^7 および X が、請求項 1 に規定される通りであるステップを含むプロセス。

30

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、
式

【化 2 3 8】



40

の化合物を、式 $L-R^7$ の化合物と、求核置換反応において反応させて、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を生成するステップであって、式中、L は脱離基であり、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^7 および X が請求項 1 に規定される通りであるステップを含むプロセス。

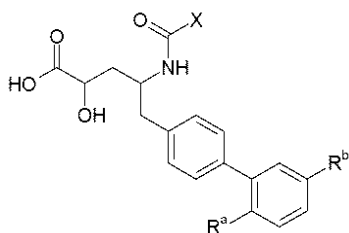
【請求項 2 6】

請求項 1、2、4、6、8、10 ~ 12、14、16、18 および 20 ~ 22 のいずれ

50

か一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、式

【化 2 3 9】



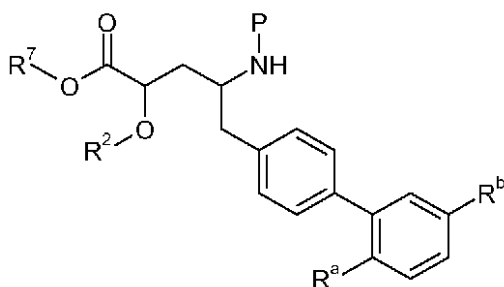
の化合物を、式 $L - R^2$ の化合物と求核置換反応において反応させて、請求項 1、2、4、6、8、10～12、14、16、18 および 20～22 のいずれか一項に記載の化合物を生成するステップであって、式中、L は脱離基であり、 R^a 、 R^b 、 R^2 および X は、請求項 1 に規定されるとおりであり、ただし、 R^2 は、H でないステップを含むプロセス。

10

【請求項 2 7】

請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、式

【化 2 4 0】



20

の化合物を、式 $HOO C - X$ の化合物とカップリング反応において反応させて、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物を生成するステップであって、式中、P は H またはアミノ保護基であり、 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^7 および X は、請求項 1 に規定される通りであるステップを含むプロセス。

30

【請求項 2 8】

薬学的に許容される担体と、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物とを含む薬学的組成物。

【請求項 2 9】

アデノシン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、進行糖化終末産物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼ N 阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素 2 アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-ⅠⅠワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性剤、抗血栓剤、 AT_1 受容体アンタゴニストおよび二重作用性 AT_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断剤、チマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、エストロゲン、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、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチル d-アスパラギン酸受容体アンタゴニ

40

50

スト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ナトリウムチャネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチペーター、三環式抗うつ剤、バソプレッシン受容体アンタゴニストならびにこれらの組合せから選択される治療剤をさらに含む、請求項 2 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

前記治療剤が AT_1 受容体アンタゴニストである、請求項 2 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1】

療法で使用するための、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

10

【請求項 3 2】

高血圧、心不全、または腎疾患の処置において使用するための、請求項 3 1 に記載の組成物。

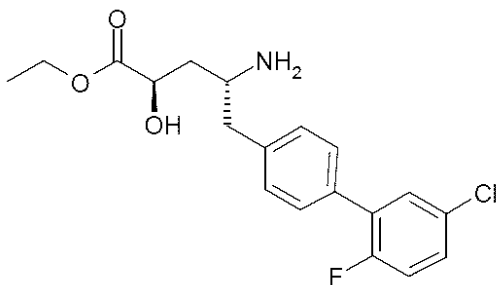
【請求項 3 3】

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 3 4】

式：

【化 2 4 1】



20

の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

発明の背景

発明の分野

本発明は、ネプリライシン阻害剤としての活性を有する化合物にインビボで代謝される新規化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む薬学的組成物、これらの化合物を調製するためのプロセスおよび中間体、ならびに高血圧、心不全、肺高血圧、および腎疾患などの疾患を処置するためにこれらの化合物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

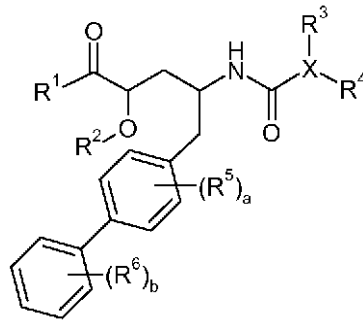
技術水準

40

Gendronらにより2011年12月14日に出願された、本願の譲受人に譲渡された米国特許公開第2012/0157383号(その開示が本明細書に参照により組み込まれている)は、ネプリライシン阻害剤としての活性を有する新規の化合物について記載している。特に、属：

【0 0 0 3】

【化 1】



10

【0004】

の化合物が記載されている。変数に応じて、この属内の化合物を、その活性形態にあるまたはプロドラッグであると呼ぶことができ、これは、インビボで代謝されて、化合物の活性形態を生成する。

【0005】

しかし、これらの化合物があるにもかかわらず、異なる代謝性特性および切断特性を有するこの属内の化合物およびプロドラッグに対する必要性が依然として存在する。例えば、改善された経口吸収を有する活性化合物および/またはプロドラッグ化合物、ならびに急速な切断が行われることによって、活性化合物を形成するプロドラッグ化合物に対する必要性が依然として存在する。本発明は、その必要性を満たすことを対象とする。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

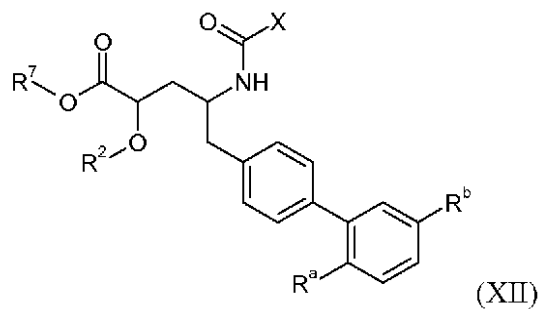
【0006】

発明の要旨

本発明の一態様は、式 X I I の化合物：

【0007】

【化 2】



30

【0008】

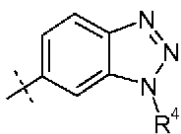
(式中、

(i) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【0009】

40

【化 3】



【0010】

であり、

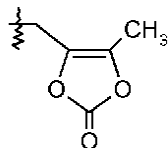
R^2 は H であり、 R^4 は -OH であり、 R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH$

50

(CH₂CH₃)CF₃、-CH(CH₃)CF₂CF₃、-(CH₂)₂₋₃OH、-CH₂CH(NH₂)COOCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CHR^cOC(O)-C₁₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-C₂₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-シクロヘキシル、-C₂₋₄アルキレン-N(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NH₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、ベンジル、および

【0011】

【化4】



10

【0012】

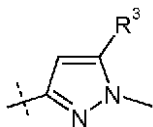
から選択されるか、またはR²はHであり、R⁴は、-O-ベンジル、-OCHR^cOC(O)-C₁₋₄アルキル、-OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂、および-OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキルから選択され、R⁷は、Hおよび-CH₂OC(O)CH₃から選択されるか、またはR²は、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)CHR^d-NH₂、-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、および-P(O)(OR^e)₂から選択され、R⁴は-OHであり、R⁷はHであるか、あるいは

20

(ii) R^aはHであり、R^bはClであり、Xは、

【0013】

【化5】



【0014】

であり、

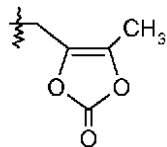
30

R²はHであり、R³は-OHであり、R⁷は、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CF₃、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂CF₂CF₃、-C(CH₃)(CF₃)₂、-CH(CH₂CH₃)CF₃、-CH(CH₃)CF₂CF₃、-(CH₂)₂₋₃OH、-CH₂CH(NH₂)COOCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CHR^cOC(O)-C₁₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-C₂₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-シクロヘキシル、-C₂₋₄アルキレン-N(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NH₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、ベンジル、および

【0015】

【化6】

40



【0016】

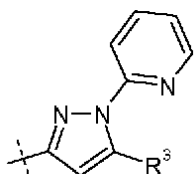
から選択されるか、またはR³は、-OC(O)CH₂CH₃、-OC(O)CH₂CH(CH₃)₂、-OC(O)-フェニル、-OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂、および-OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキルから選択され、R⁷はHであるか、またはR²は、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)CHR^d-

50

NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NHC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 は H であるか、あるいは
(iii) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、 X は、

【0017】

【化7】



10

【0018】

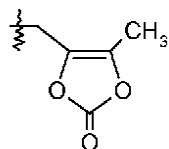
であり、

R^2 は H であり、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O}) - \text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NHC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

20

【0019】

【化8】



【0020】

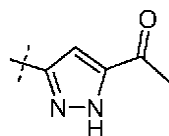
から選択されるか、または R^2 は H であり、 R^3 は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NHC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{1-6}$ アルキル から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NHC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 は H であるか、あるいは

30

(iv) R^a は F であり、 R^b は Cl であり、 X は

【0021】

【化9】



40

【0022】

であり、

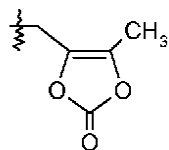
R^2 は H であり、 R^7 は、 H 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O}) - \text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})$

50

O - シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH$
 R^d-NH_2 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベン
 ジル、および

【0023】

【化10】



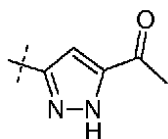
10

【0024】

から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d$
 $-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)$
 $(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
 (v) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【0025】

【化11】



20

【0026】

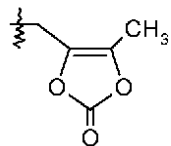
であり、

R^2 はHであり、 R^7 は、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$
 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH$
 $(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3OH$ 、 $-$
 $CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-$
 C_{1-4} アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)$
 O -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH$
 R^d-NH_2 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベン
 ジル、および

30

【0027】

【化12】



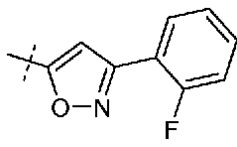
【0028】

から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d$
 $-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)$
 $(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
 (vi) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

40

【0029】

【化13】



【0030】

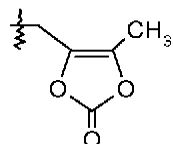
50

であり、

R^2 はHであり、 R^7 は、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

【0031】

【化14】

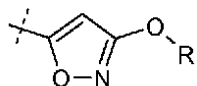


【0032】

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
(vii) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【0033】

【化15】



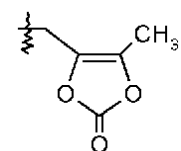
【0034】

であり、Rは、Hまたは $-\text{CH}_3$ であり、

R^2 はHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

【0035】

【化16】



【0036】

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
(viii) R^a はFであり、 R^b はClであり、Xは、

【0037】

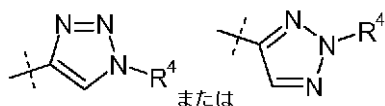
10

20

30

40

【化 17】



【0038】

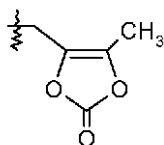
であり、

R^2 はHであり、 R^4 は - OHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{C}_{2\sim4}\text{アルキレン}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、ベンジル、および

10

【0039】

【化 18】



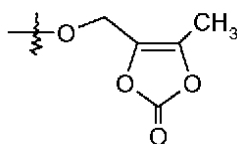
20

【0040】

から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 、 $-\text{OCHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ および

【0041】

【化 19】



30

【0042】

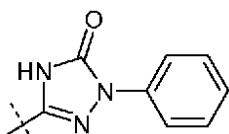
から選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 は - OHであり、 R^7 はHであるか、あるいは

(ix) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【0043】

40

【化 20】



【0044】

であり、

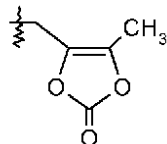
R^2 はHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{C}$

50

H_2CH_3) CF_3 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、ベンジル、および

【0045】

【化21】



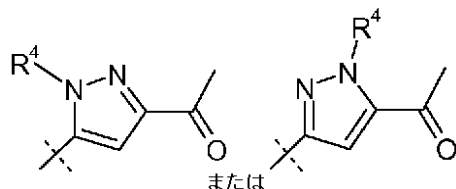
10

【0046】

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
(x) R^a はHであり、 R^b はHであり、Xは、

【0047】

【化22】



20

【0048】

であり、

R^2 および R^4 はHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 はHであり、 R^7 はHであるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ もしくは $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、または R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^4 はHであり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、あるいは

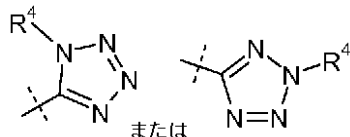
30

40

(xi) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【0049】

【化 2 3】



【0050】

であり、

R^2 および R^4 は H であり、 R^7 は H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^2 は H であり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 は H であり、 R^7 は H であるか、または R^2 は H であり、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ もしくは $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、または R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^4 は H であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、

各 R^c は、独立して、H または $-\text{C}_{1\sim3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、またはフェニルである)

または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0051】

本発明は、ネプリライシン (NEP) 酵素阻害活性を保有することが判明した化合物にインビボで代謝される化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、NEP 酵素を阻害することによって、またはそのペプチド基質のレベルを増加させることによって処置される疾患または障害に罹患している患者を処置するための治療剤として、有用および有利であると期待されている。したがって、本発明の一態様は、高血圧、心不全、または腎疾患を処置する方法であって、患者に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む方法に関する。

【0052】

本発明の別の態様は、薬学的に許容される担体と、本発明の化合物とを含む薬学的組成物に関する。

【0053】

本発明のさらに別の態様は、本発明の化合物を調製するのに有用なプロセスおよび中間体に関する。本発明の別の態様は、式 I の化合物の薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式 I の化合物を遊離酸または塩基形態で、薬学的に許容される塩基または酸と接触させるステップを含むプロセスに関する。他の態様では、本発明は、本明細書中に記載されているプロセスのいずれかで調製される生成物、ならびにこのようなプロセスで使用される新規の中間体に関する。

【0054】

本発明のさらに別の態様は、医薬の製造のための、特に高血圧、心不全、または腎疾患を処置するのに有用な医薬の製造のための、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。本発明の別の態様は、哺乳動物における NEP 酵素を阻害するための

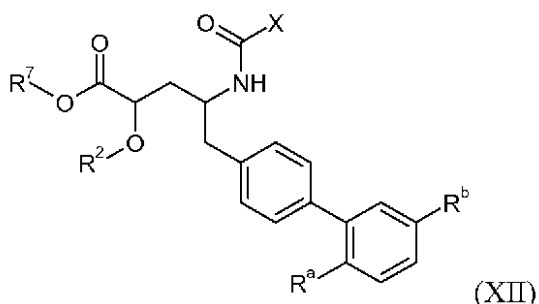
本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに別の態様は、リサーチツールとしての本発明の化合物の使用に関する。本発明の他の態様および実施形態は、本明細書中に開示されている。

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目1)

式XIIの化合物：

【化199】

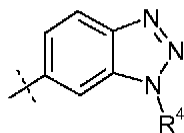


10

(式中、

(i) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【化200】



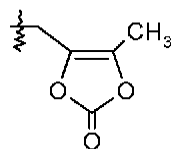
20

であり、

R^2 はHであり、 R^4 は -OHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{C}_{2\sim4}\text{アルキレン}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、ベンジル、および

30

【化201】



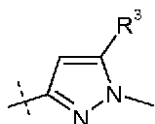
40

から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 、 $-\text{OCHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ から選択され、 R^7 は、Hおよび $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 は -OHであり、 R^7 はHであるか、あるいは

(ii) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

50

【化202】

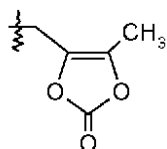


であり、

R^2 はHであり、 R^3 は-OHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

10

【化203】

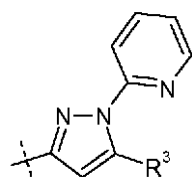


20

から選択されるか、または R^3 は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^3 は-OHであり、 R^7 はHであるか、あるいは
(iii) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【化204】

30

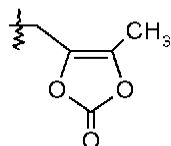


であり、

R^2 はHであり、 R^3 は-OHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

40

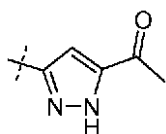
【化 2 0 5】



から選択されるか、または R^2 は H であり、 R^3 は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - NH_2 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 は H であるか、あるいは
(iv) R^a は F であり、 R^b は Cl であり、X は

10

【化 2 0 6】

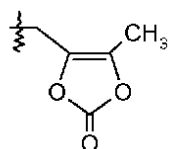


であり、
 R^2 は H であり、 R^7 は、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

20

30

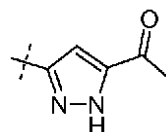
【化 2 0 7】



から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、あるいは
(v) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

40

【化 2 0 8】

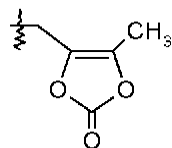


であり、
 R^2 は H であり、 R^7 は、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

50

$(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

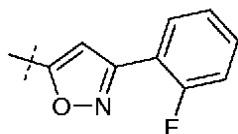
【化 2 0 9】



10

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、あるいは (v i) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【化 2 1 0】



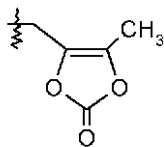
20

であり、

R^2 は H であり、 R^7 は、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

30

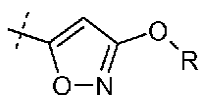
【化 2 1 1】



40

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、あるいは (v i i) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【化 2 1 2】

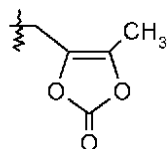


50

であり、Rは、Hまたは $-CH_3$ であり、

R^2 はHであり、 R^7 は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

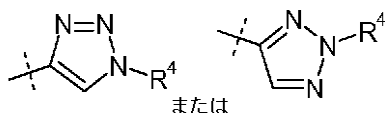
【化213】



10

から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
(viii) R^a はFであり、 R^b はClであり、Xは、

【化214】



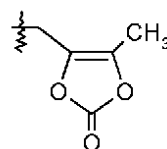
または

20

であり、

R^2 はHであり、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

【化215】

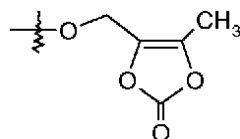


30

から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-O$ -ベンジル、 $-OCHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ および

40

【化 2 1 6】

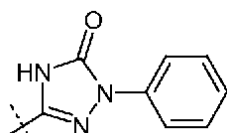


から選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 はHであるか、あるいは

10

(ix) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【化 2 1 7】

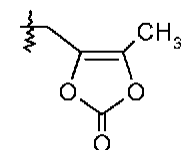


であり、

20

R^2 はHであり、 R^7 は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

【化 2 1 8】

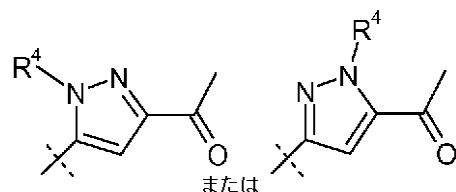


30

から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
(x) R^a はHであり、 R^b はHであり、Xは、

【化 2 1 9】

40



であり、

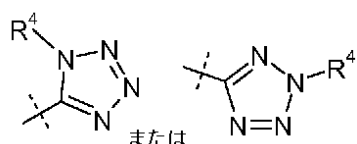
R^2 および R^4 はHであり、 R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH$

50

(NH₂)COOCH₃、-CHR^cOC(O)-C₁₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-C₂₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-シクロヘキシル、-C₂₋₄アルキレン-N(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NH₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、およびベンジルから選択されるか、またはR²はHであり、R⁴は、-CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃および-CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂から選択され、R⁷はHであるか、またはR²は、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)CHR^d-NH₂、-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、および-P(O)(OR^e)₂から選択され、R⁴はHであり、R⁷はHであるか、またはR²はHであり、R⁴は、-CH₂OP(O)(OR^e)₂もしくは-CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂であり、R⁷は-CH₂CH₃であるか、またはR²は-C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂であり、R⁴はHであり、R⁷は-CH₂CH₃であるか、あるいは

10

(xi) R^aはHであり、R^bはClであり、Xは、
【化220】



20

であり、

R²およびR⁴はHであり、R⁷はH、-CH₂CH₃、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CF₃、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂CF₂CF₃、-C(CH₃)(CF₃)₂、-CH(CH₂CH₃)CF₃、-CH(CH₃)CF₂CF₃、-(CH₂)₂₋₃OH、-CH₂CH(NH₂)COOCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃、-CHR^cOC(O)O-C₂₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-シクロヘキシル、-C₂₋₄アルキレン-N(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NH₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、およびベンジルから選択されるか、またはR²はHであり、R⁴は、-CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃および-CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂から選択され、R⁷はHであるか、またはR²は、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)CHR^d-NH₂、-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、および-P(O)(OR^e)₂から選択され、R⁴はHであり、R⁷はHであるか、またはR²はHであり、R⁴は-CH₂OP(O)(OR^e)₂もしくは-CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂であり、R⁷は-CH₂CH₃であるか、またはR²は-C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂であり、R⁴はHであり、R⁷は-CH₂CH₃であり、

30

各R^cは、独立して、Hまたは-C₁₋₃アルキルであり、各R^dは、独立して、H、-CH₃、-CH(CH₃)₂、フェニル、またはベンジルであり、各R^eは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、またはフェニルである)

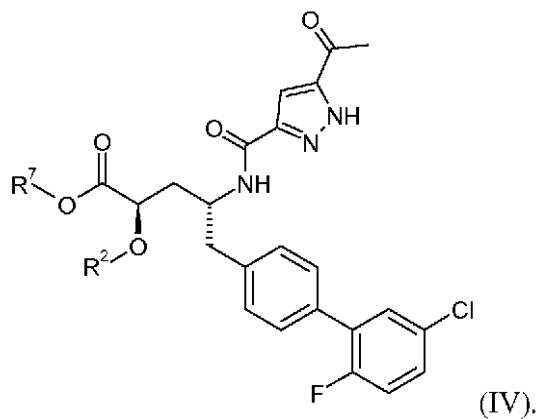
40

または薬学的に許容されるその塩。

(項目2)

式IVの化合物である、項目1に記載の化合物

【化 2 2 1】



10

°

(項目 3)

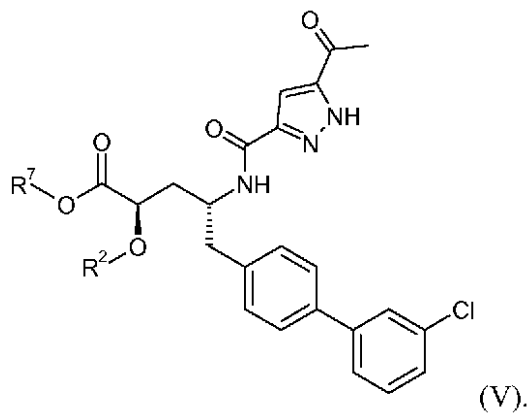
R² が H であり、R⁷ が H および -CH₂CH₃ から選択される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

式 V の化合物である、項目 1 に記載の化合物

20

【化 2 2 2】



30

°

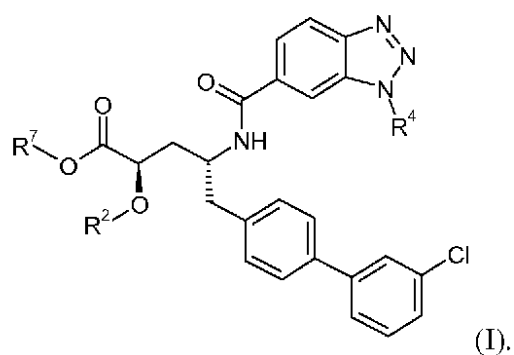
(項目 5)

R² が H であり、R⁷ が H および -CH₂CH₃ から選択される、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

式 I の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【化 2 2 3】



40

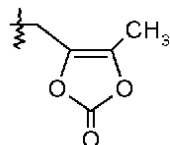
50

°

(項目7)

R^2 が H であり、 R^4 が -OH であり、 R^7 が、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、ベンジル、および

【化224】



10

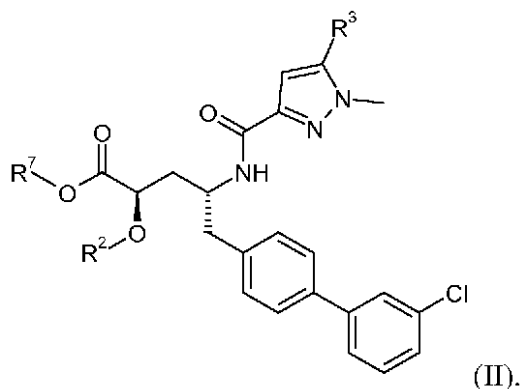
から選択されるか、または R^2 が H であり、 R^4 が $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ であり、 R^7 が H および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ から選択されるか、または R^2 が H であり、 R^4 が $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ から選択され、 R^7 が H であるか、または R^2 が H であり、 R^4 が -O-ベンジルであり、 R^7 が H である、項目6に記載の化合物。

20

(項目8)

式 I I の化合物である、項目1に記載の化合物

【化225】



30

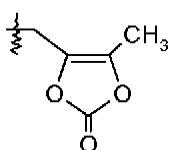
°

(項目9)

R^2 が H であり、 R^3 が -OH であり、 R^7 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 、ベンジル、および

40

【化226】

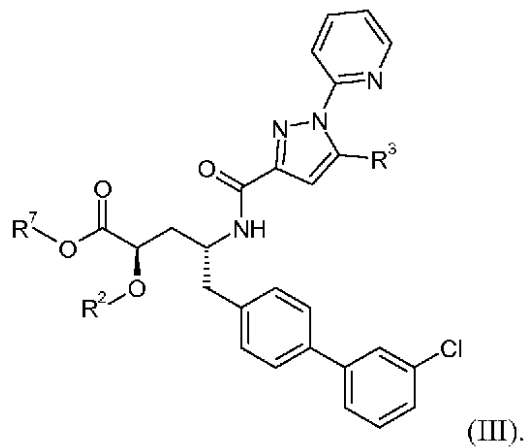


から選択される、項目8に記載の化合物。

(項目10)

50

式 I I I の化合物である、項目 1 に記載の化合物
【化 2 2 7】



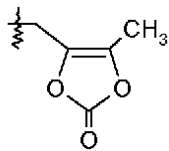
10

°
(項目 1 1)

R^2 が H であり、 R^3 が -OH であり、 R^7 が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

20

【化 2 2 8】

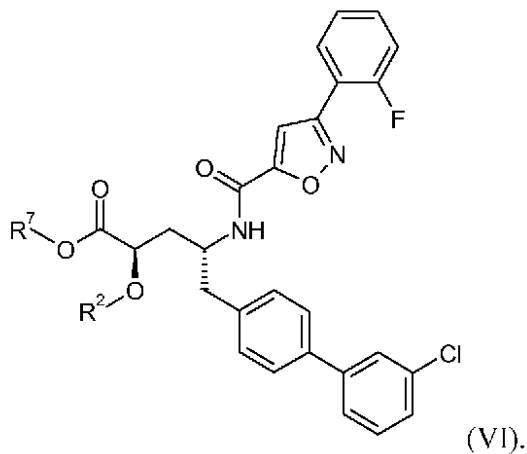


から選択され、 R^d が $-CH(CH_3)_2$ であるか、または R^2 が H であり、 R^3 が $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^7 が H であるか、または R^2 が $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^3 が -OH であり、 R^7 が H である、項目 10 に記載の化合物。

30

(項目 1 2)

式 V I の化合物である、項目 1 に記載の化合物
【化 2 2 9】



40

°
(項目 1 3)

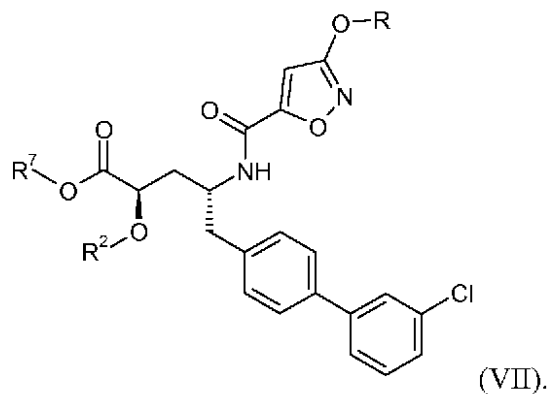
50

R^2 が H であり、 R^7 が、 H 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、および $-C(O)CH[CH(CH_3)_2] - NHC(O)OCH_3$ から選択される、項目 12 に記載の化合物。

(項目 14)

式 VII の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【化 230】



10

°

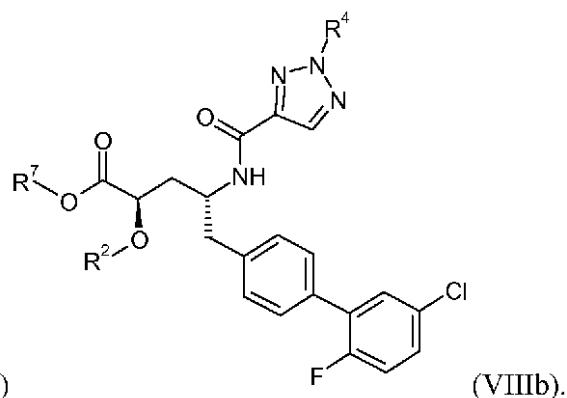
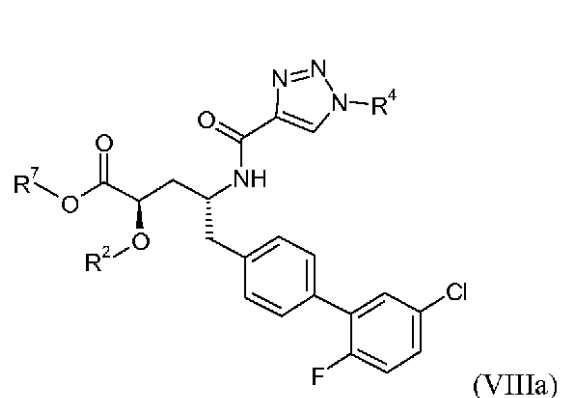
(項目 15)

R が $-CH_3$ であり、 R^2 が H であり、 R^7 が、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、および $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2] - NHC(O)OCH_3$ から選択される、項目 14 に記載の化合物。

(項目 16)

式 VII I a または VII I b の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【化 231】



30

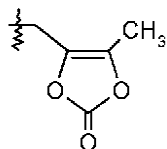
°

(項目 17)

R^2 が H であり、 R^4 が $-OH$ であり、 R^7 が $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)OC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2] - NHC(O)OCH_3$ 、および

40

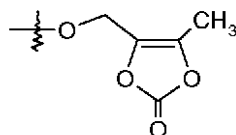
【化 2 3 2】



から選択されるか、または R^2 が H であり、 R^4 が、 $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 、および

10

【化 2 3 3】



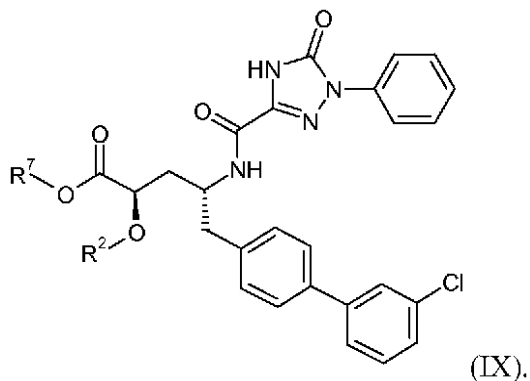
から選択され、 R^7 が H である、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

式 I X の化合物である、項目 1 に記載の化合物

20

【化 2 3 4】



30

。

(項目 1 9)

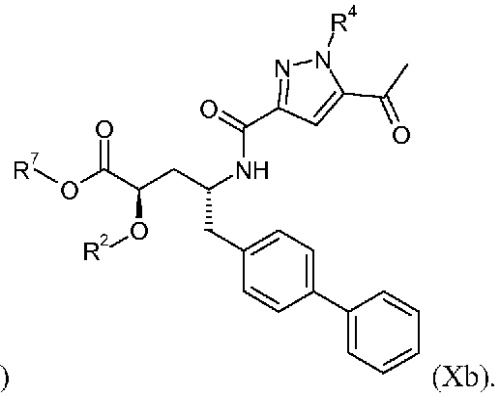
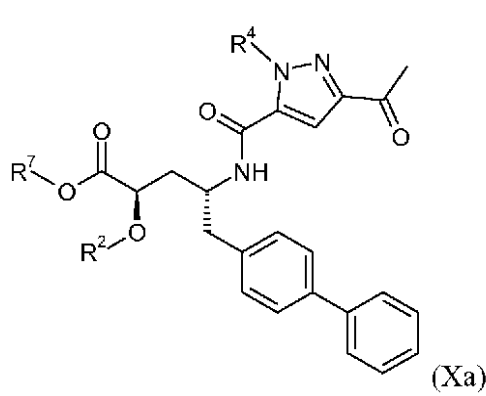
R^2 が H であり、 R^7 が、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ および $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ から選択される、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 0)

式 X a または X b の化合物である、項目 1 に記載の化合物

40

【化 2 3 5】



10

°

(項目 2 1)

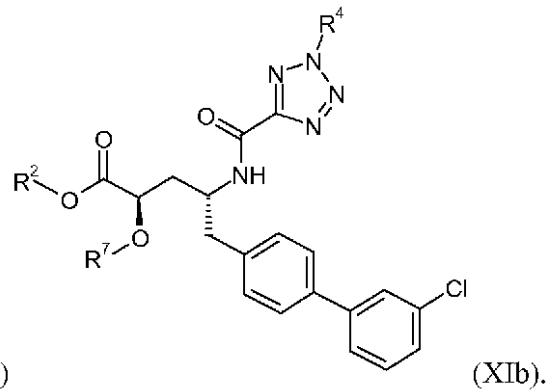
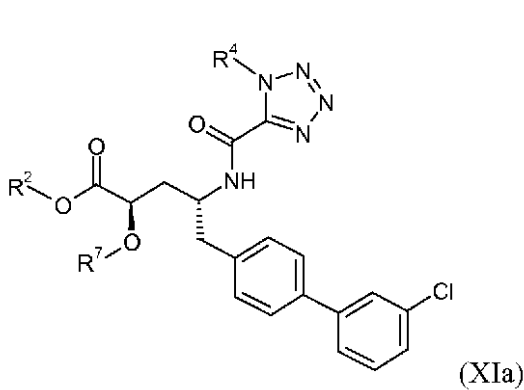
R^2 が H であり、 R^4 が $-CH_2OP(O)(OH)_2$ もしくは $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^7 が $-CH_2CH_3$ であるか、または R^2 が $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^4 が H であり、 R^7 が $-CH_2CH_3$ である、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 2)

式 X I a または X I b の化合物である、項目 1 に記載の化合物

20

【化 2 3 6】



30

°

(項目 2 3)

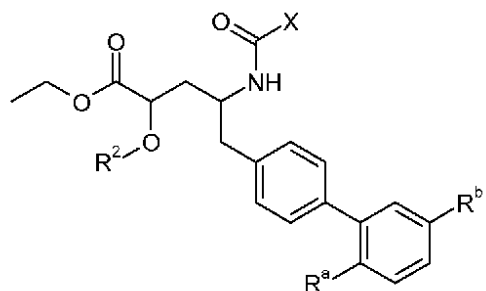
R^2 、 R^4 、および R^7 が H であるか、または R^2 および R^4 が H であり、 R^7 が $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ である、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 2 4)

項目 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、(a) 式

40

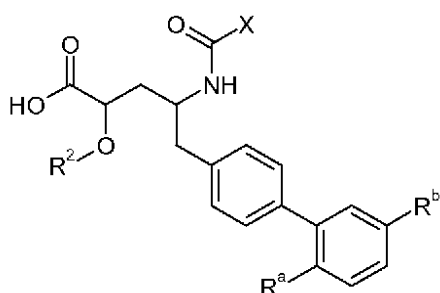
【化 2 3 7】



10

の化合物を、式 $\text{HO} - \text{R}^7$ の化合物と、エステル交換反応において反応させて、または
(b) 式

【化 2 3 8】

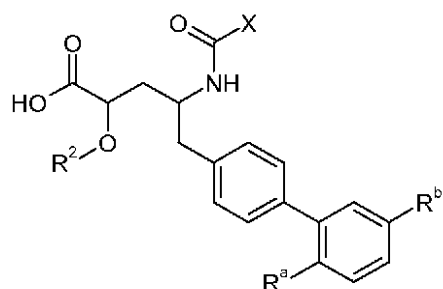


20

の化合物を、式 $\text{L} - \text{R}^7$ の化合物（式中、L は脱離基である）と、求核置換反応において
反応させて、または

(c) 式

【化 2 3 9】

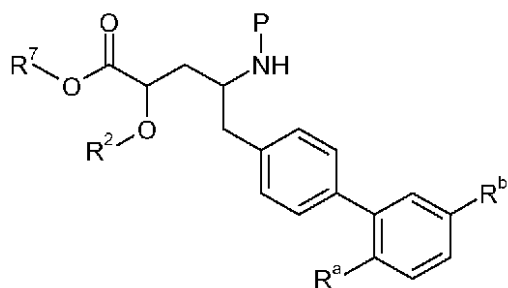


30

の化合物を、式 $\text{L} - \text{R}^2$ の化合物（式中、L は脱離基である）と求核置換反応において反
応させて、または

(d) 式

【化 2 4 0】



40

の化合物を、式 $\text{HOOC} - \text{X}$ の化合物（式中、P は H または アミノ保護基である）とカッ

50

プリング反応において反応させて、
式ⅩⅠⅠの化合物を生成するステップを含む方法。

(項目25)

薬学的に許容される担体と、項目1から23のいずれか一項に記載の化合物とを含む薬学的組成物。

(項目26)

アデノシン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性
-アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_1 -受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物
ブレーカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノ
ペプチダーゼN阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用
性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素2アク
チベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-IⅠワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、
下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性剤、抗血栓剤、AT α_1 受容体アンタゴニ
ストおよび二重作用性AT α_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能
性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャ
ネル遮断剤、チマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリ
ン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA還元酵素阻害剤
、エストロゲン、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、モノア
ミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナト
リウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化
窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニ
スト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン
類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り
込み阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびア
クチベーター、三環式抗うつ剤、バソプレッシン受容体アンタゴニストならびにこれらの
組合せから選択される治療剤をさらに含む、項目25に記載の薬学的組成物。

(項目27)

前記治療剤がAT α_1 受容体アンタゴニストである、項目26に記載の薬学的組成物。

(項目28)

療法で使用するための、項目1から23のいずれか一項に記載の化合物。

(項目29)

高血圧、心不全、または腎疾患の処置において使用するための、項目28に記載の化合
物。

(項目30)

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための医薬の製造のための、項目1から23
のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明を実施するための形態】

【0055】

発明の詳細な説明

本発明の化合物、組成物、方法およびプロセスを記載する場合、他に指摘されない限り
以下の用語は、以下の意味を有する。さらに、本明細書で使用する場合、単数の形態「a
」、「an」および「the」は、使用されている文脈が明らかに他を指示していない限
り、対応する複数の形態を含む。「含む(comprising)」、「含む(including)」および「有する」という用語は、包括的であることが意図され、列挙した
要素以外のさらなる要素も存在し得ることを意味する。本明細書中で使用された成分の量
、特性、例えば分子量、反応条件などを表現するすべての数は、他に指摘されない限り、
すべての場合において、「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、本明細書中に記述された数は、本発明により得ようとされている所望の特性に応じ
て異なり得る近似値である。少なくとも、しかも特許請求の範囲の同等物の原理の適用を

10

20

30

40

50

限定しようと試みることなく、各数は、少なくとも、報告された有効数字を考慮して、かつ普通の丸め技法を適用することによって解釈すべきである。

【 0 0 5 6 】

「アルキル」という用語は、直鎖または分枝鎖状であってよい一価の飽和炭化水素基を意味する。他に定義されない限り、このようなアルキル基は通常、1～10個の炭素原子を含有し、また例えば、 $-C_1 - 6$ アルキルが挙げられ、これは、1～6個の炭素原子（これらの炭素原子は任意の許容される構成にある）を有するアルキル基を意味する。代表的なアルキル基は、例として、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、および *n*-ヘキシルなどが挙げられる。

10

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用する場合、「式を有する」または「構造を有する」という語句は、限定的であることは意図されておらず、「含む」という用語が一般的に使用されるのと同じように使用される。例えば、1つの構造が描写されている場合、別途述べられていない限り、すべての立体異性体および互変異性体の形態が包含されることを理解されたい。

【 0 0 5 8 】

「薬学的に許容される」という用語は、本発明で使用する場合、生物学的に、または別の点で、許容不可能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、組成物に組み込むことができ、許容できない生物学的作用を引き起こすことなく、または組成物の他の構成成分と許容できない形で相互作用することなく、患者に投与される物質を指す。このような薬学的に許容される物質は通常、毒物学的試験および製造試験の必要とされる基準を満たし、米国食品医薬品局によって適切な不活性成分として特定される物質を含む。

20

【 0 0 5 9 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、患者、例えば哺乳動物などへの投与が許容される塩基または酸から調製した塩を意味する（例えば塩は、所与の投与計画に対して許容される哺乳動物の安全性を有する）。しかし、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、例えば患者への投与を目的としない中間体化合物の塩などである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塩基または有機塩基から、および薬学的に許容される無機酸または有機酸から誘導することができる。さらに、式Iの化合物が塩基性部分、例えばアミン、ピリジンまたはイミダゾールなどと、酸性部分、例えばカルボン酸またはテトラゾールなどの両方を含有する場合、双性イオンを形成することができ、これは本明細書で使用する「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として、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩などが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩として、置換アミン、環式アミン、および天然由来のアミンなどを含めた第一級、第二級および第三級アミン、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、ヒドラミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン（*piperazine*）、ピペラジン（*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、およびトロメタミンなどの塩が挙げられる。薬学的に許容される無機酸から誘導される塩として、ホウ酸、炭酸、ハロゲン化水素酸（臭化水素酸、塩化水素酸、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挙げられる。薬学的に許容される有機酸から誘導される塩として、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、ラクツビオン酸、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

30

40

50

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(g l u c o r o n i c)酸、マンデル酸、ムチン酸、ニコチン酸、オロト酸、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、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)、およびキシナホ酸などの塩が挙げられる。

10

【0060】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、生理的条件下、例えば、正常な代謝プロセスにより、体内でその活性形態に変換される不活性な(または活性が有意により低い)薬物前駆体を意味することを意図する。このような化合物は、必ずしもNEPで薬理学的活性を保有し得ないが、経口または非経口的に投与することができ、その後体内で代謝されることによって、NEPで薬理学的活性のある化合物を形成することができる。

【0061】

「治療有効量」という用語は、処置を必要とする患者に投与した場合、処置を実行するのに十分な量、すなわち所望の治療効果を得るのに必要とされる薬物の量を意味する。例えば高血圧を処置するための治療有効量は、例えば、高血圧の症状を減少させる、抑制する、排除する、もしくは予防する、または根底にある高血圧の原因を処置するのに必要とされる化合物の量である。一実施形態では、治療有効量は、血圧を減少させるのに必要とされる薬物の量、または正常な血圧を維持するために必要とされる薬物の量である。他方では、「有効量」という用語は、所望の結果を得るのに十分な量を意味するが、この所望の結果とは、必ずしも治療的結果でなくてもよい。例えば、NEP酵素を含む系を研究する場合、「有効量」は、酵素を阻害するために必要とされる量であってよい。

20

【0062】

「処置する」または「処置」という用語は、本明細書で使用する場合、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态(例えば高血圧)を処置すること、または処置を意味し、以下のうちの1つまたは複数を含む:(a)疾患または医学的状态が生じるのを予防する、すなわち、疾患もしくは医学的状态の再発を予防すること、または疾患もしくは医学的状态になる傾向がある患者の予防的処置;(b)疾患または医学的状态を改善する、すなわち、患者における疾患または医学的状态を排除することまたは退化を引き起こすこと;(c)疾患または医学的状态を抑制すること、すなわち患者における疾患または医学的状态の進行を遅延させるまたは止めること;あるいは(d)患者における疾患または医学的状态の症状を軽減すること。例えば、「高血圧を処置する」という用語では、高血圧が生じるのを予防する、高血圧を改善する、高血圧を抑制する、および高血圧の症状を軽減する(例えば、血圧を低下させる)ことを含むことになる。「患者」という用語は、処置もしくは疾患予防を必要とする、または特定の疾患もしくは医学的状态の疾患の予防もしくは処置のために現在処置を受けている、ならびにアッセイにおいて結晶性化合物が評価されている、または使用されている試験対象、例えば動物モデルなどである、ヒトなどの哺乳動物を含むことが意図される。

30

40

【0063】

本明細書中で使用される他のすべての用語は、これらが関連する技術分野の当業者であれば理解されるようなこれらの普通の意味を有することが意図される。

【0064】

本発明の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を含有することができ、したがって、これら化合物は、様々な立体異性形態で調製および使用することができる。一部の実施形

50

態では、本発明の化合物の治療的活性を最適化するために、例えば、高血圧を処置するために、炭素原子がある特定の(R, R)、(S, S)、(S, R)、もしくは(R, S)構成を有するか、またはこのような構成を有する立体異性形態を豊富に含むことが望ましいこともある。他の実施形態では、本発明の化合物はラセミ混合物として存在する。したがって、本発明はまた、他に指摘されない限り、ラセミ混合物、純粋な立体異性体(例えば、鏡像異性体およびジアステレオ異性体)、立体異性体を豊富に含む混合物などに関する。化学構造が任意の立体化学なしに本明細書中で描写されている場合、すべての可能な立体異性体がそのような構造に包含されることを理解されたい。同様に、ある特定の立体異性体の本明細書中で示されたかまたは名付けられた場合、他に指摘されない限り、より少ない量の他の立体異性体の本発明の組成物中に存在し得るが、ただし、全体としての組成物の有用性はこのような他の異性体の存在により排除されないものとするを当業者であれば理解されよう。個々の立体異性体は、当技術分野で周知の多くの方法により得ることができるが、これらの方法には、適切なキラルな固定相もしくは担体を使用するキラルクロマトグラフィー、またはこれらをジアステレオ異性体へと化学的に変換し、これらのジアステレオ異性体を従来の手段、例えばクロマトグラフィーもしくは再結晶などで分離し、次いで元の立体異性体を再生することが含まれる。

10

【0065】

さらに、適用できる場合、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)、互変異性体形態およびトポ異性体形態が、特に明記しない限り本発明の範囲内に含まれる。

20

【0066】

本発明の化合物、ならびにこれらの合成に使用される化合物は、同位体標識された化合物、すなわち、1つまたは複数の原子が、主に自然界に見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子を豊富に含む化合物もまた含む。式Iの化合物に組み込むことができるアイソトープの例は、例えば、これらに限定されないが、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、および ^{18}F などである。特に興味深いのは、トリチウムまたは炭素-14を豊富に含む式Iの化合物(これらは、例えば、組織分布研究に使用することができる)、特に代謝の部位において重水素を豊富に含む本発明の化合物(例えば、より高い代謝安定性を有する化合物をもたらす)、および陽電子を放射するアイソトープ、例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などを豊富に含む式Iの化合物(これらは、例えば、陽電子放射断層撮影法(PET)研究において使用することができる)などである。

30

【0067】

本発明の化合物を命名するために本明細書中で使用された命名法は、本明細書中の実施例において例示されている。この命名法は、市販のAutoNomソフトウェア(MDL、San Leandro、California)を使用して導かれた。

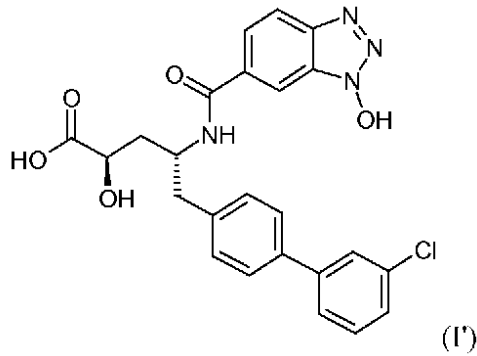
【0068】

米国特許公開第2012/0157383号は、(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(3-ヒドロキシ-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]ペンタン酸を具体的に開示したが、これは、式I'で表される：

40

【0069】

【化 2 4】



10

【0070】

一実施形態では、この化合物は、活性形態と呼ばれ、プロドラッグとして投与されるが、これはインビボで代謝されることによって、式 I' の化合物を形成する。米国特許公開第 2012/0157383 号はまた、式 I' の化合物のエチルエステルプロドラッグも開示している。

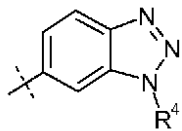
【0071】

本発明の一態様は、式 I' の化合物の他のプロドラッグに関する。これらのプロドラッグは、式 X I I (式中、 R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【0072】

20

【化 2 5】



【0073】

である)で表される。

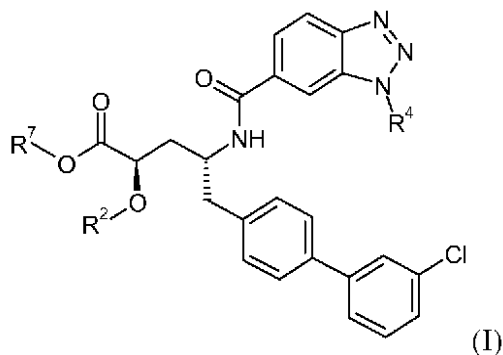
【0074】

一実施形態では、これらの化合物は、式 I :

【0075】

30

【化 2 6】



40

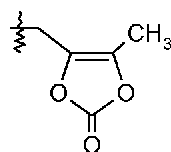
【0076】

(式中、 R^2 は H であり、 R^4 は -OH であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

50

【 0 0 7 7 】

【 化 2 7 】



【 0 0 7 8 】

から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-O-$ ベンジル、 $-OCH(R^c)OC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OCH_2OC(O)CH(R^d)-NH_2$ 、および $-OCH_2OC(O)CH(R^d)-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^7 は、Hおよび $-CH_2OC(O)CH_3$ から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CH(R^d)-NH_2$ 、 $-C(O)CH(R^d)-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 はHであり、各 R^c は独立してHまたは $-C_{1-3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである)、または薬学的に許容されるその塩で表される。

10

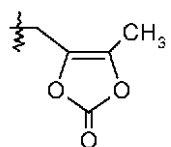
【 0 0 7 9 】

式Iの化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 はHであり、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 、ベンジル、および

20

【 0 0 8 0 】

【 化 2 8 】



30

【 0 0 8 1 】

から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は $-OCH_2OC(O)CH_3$ であり、 R^7 は、Hおよび $-CH_2OC(O)CH_3$ から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、および $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ から選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 はHであり、 R^4 は $-O-$ ベンジルであり、 R^7 はHである。

【 0 0 8 2 】

化合物(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]ペンタン酸もまた米国特許公開第2012/0157383号において具体的に開示されており、式II'で表される：

40

【 0 0 8 3 】

Cn1c(O)c(C(=O)N[C@@H](C[C@H](O)C(=O)O)[C@H](c2ccc(cc2)-c3ccc(Cl)cc3)cc1

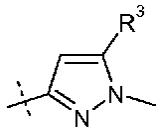
(11')

【 0 0 8 4 】

【 0 0 8 5 】

【 0 0 8 6 】

【化 3 0】

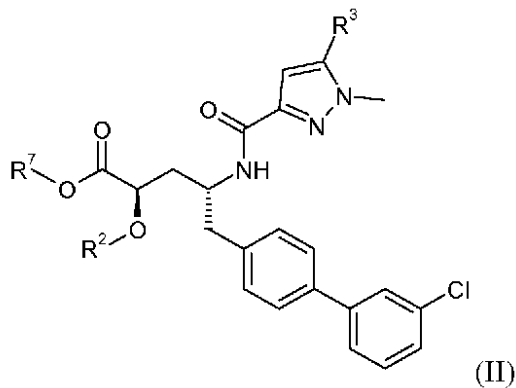


である)で表される。

一実施形態では、これらの化合物は、式 I I :

【 0 0 8 9 】

【化 3 1】



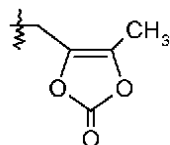
【 0 0 9 0 】

50

O) $\text{CHR}^d - \text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NHC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

【0091】

【化32】



【0092】

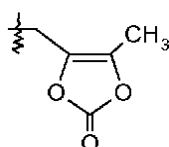
から選択されるか、または R^3 は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NHC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{1-6}$ アルキルから選択され、 R^7 は、Hであり、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NHC}(\text{O})\text{O} - \text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 はHであり、各 R^c は独立してHまたは $-\text{C}_{1-3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである)、または薬学的に許容されるその塩で表される。

【0093】

式IIの化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 はHであり、 R^3 は $-\text{OH}$ であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 、ベンジル、および

【0094】

【化33】



【0095】

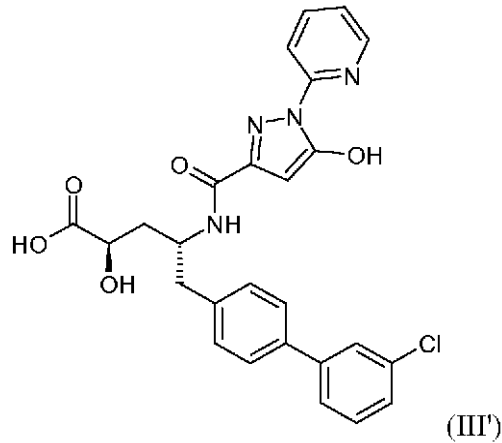
から選択される。

【0096】

化合物(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]ペンタン酸もまた米国特許公開第2012/0157383号において具体的に開示されており、式III'で表される：

【0097】

【化 3 4】



10

【0098】

一実施形態では、この化合物は、活性形態と呼ばれ、プロドラッグとして投与されるが、これはインビボで代謝されることによって、式 I I I ' の化合物を形成する。

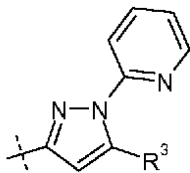
【0099】

本発明の別の態様は、式 I I I ' の化合物の他のプロドラッグに関する。これらのプロドラッグは式 X I I (式中、 R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【0100】

20

【化 3 5】



【0101】

である)で表される。

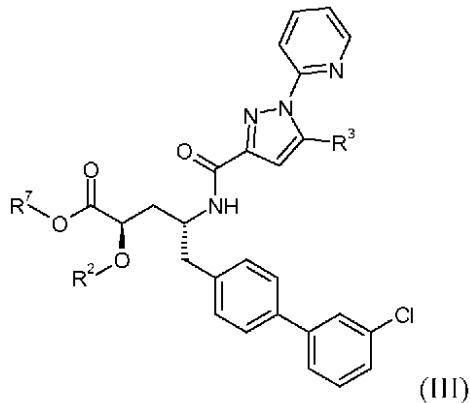
【0102】

30

一実施形態では、これらの化合物は、式 I I I :

【0103】

【化 3 6】



40

【0104】

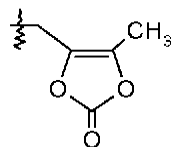
(式中、 R^2 は H であり、 R^3 は -OH であり、 R^7 は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2 \sim 3 OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-CHR^cO$

50

$C(O)O - C_{2 \sim 4}$ アルキル、 $-CHR^c OC(O)O$ - シクロヘキシル、 $-C_{2 \sim 4}$ アルキレン - $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d - NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d - NHC(O)O - C_{1 \sim 6}$ アルキル、ベンジル、および

【0105】

【化37】



10

【0106】

から選択されるか、または R^2 は H であり、 R^3 は、 $-OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)$ - フェニル、 $-OCH_2OC(O)CHR^d - NH_2$ 、および $-OCH_2OC(O)CHR^d - NHC(O)O - C_{1 \sim 6}$ アルキル から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-C(O) - C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d - NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d - NHC(O)O - C_{1 \sim 6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^3 は $-OH$ であり、 R^7 は H であり、各 R^c は独立して H または $-C_{1 \sim 3}$ アルキル であり、各 R^d は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジル であり、各 R^e は、独立して、H、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、またはフェニル である)、または薬学的に許容されるその塩で表される

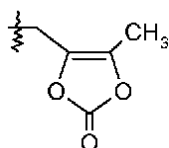
20

【0107】

式 III の化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は $-OH$ であり、 R^7 は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d - NHC(O)O - C_{1 \sim 6}$ アルキル、ベンジル、および

【0108】

【化38】



30

【0109】

から選択され、 R^d は $-CH(CH_3)_2$ である。式 III の化合物の別の実施形態では、 R^2 は H であり、 R^3 は $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^7 は H である。式 III の化合物のさらなる別の実施形態では、 R^2 は $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^3 は $-OH$ であり、 R^7 は H である。

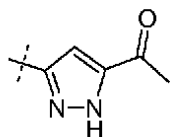
【0110】

本発明の別の態様は、式 XII の化合物 (式中、 R^a は F であり、 R^b は Cl であり、X は、

40

【0111】

【化39】



【0112】

である)に関する。

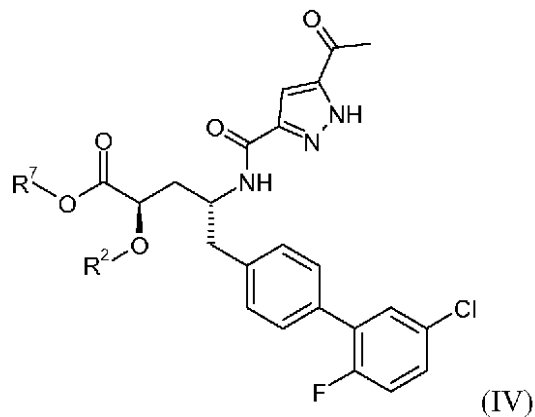
【0113】

一実施形態では、これらの化合物は、式 IV :

50

【 0 1 1 4 】

【 化 4 0 】



10

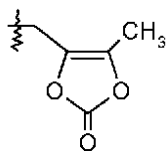
【 0 1 1 5 】

(式中、 R^2 はHであり、 R^7 は、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2-3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

20

【 0 1 1 6 】

【 化 4 1 】



【 0 1 1 7 】

から選択されるか、または R^2 は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであり、各 R^c は独立してHまたは $-C_{1-3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである)、または薬学的に許容されるその塩で表される。

30

【 0 1 1 8 】

式IVの化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 はHであり、 R^7 は、Hおよび $-CH_2CH_3$ から選択される。

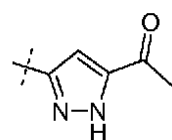
【 0 1 1 9 】

本発明の別の態様は、式XIIの化合物(式中、 R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

40

【 0 1 2 0 】

【 化 4 2 】



【 0 1 2 1 】

50

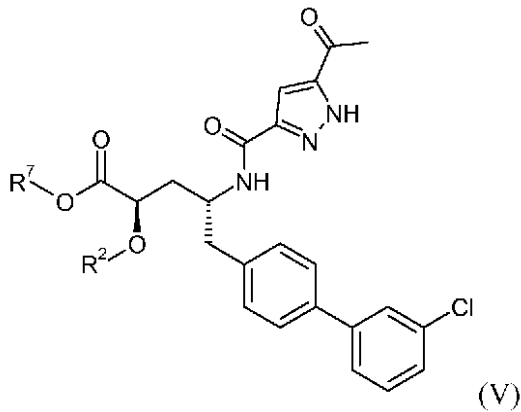
である)に関する。

【0122】

一実施形態では、これらの化合物は、式V：

【0123】

【化43】



10

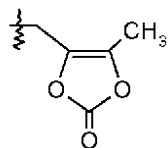
【0124】

(式中、 R^2 はHであり、 R^7 は、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_{2\sim3}OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2\sim4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2\sim4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1\sim6}$ アルキル、ベンジル、および

20

【0125】

【化44】



30

【0126】

から選択されるか、または R^2 は $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1\sim6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであり、各 R^c は独立してHまたは $-C_{1\sim3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、またはフェニルである)、または薬学的に許容されるその塩で表される。

【0127】

式Vの化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 はHであり、 R^7 は、Hおよび $-CH_2CH_3$ から選択される。

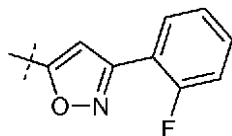
【0128】

本発明の別の態様は、式XIIの化合物(式中、 R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【0129】

40

【化 4 5】



【0130】

である)に関する。

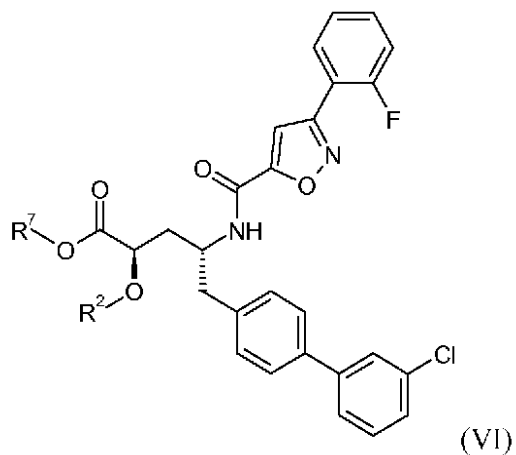
【0131】

一実施形態では、これらの化合物は、式 V I :

【0132】

10

【化 4 6】



20

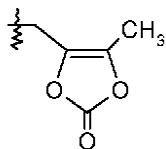
【0133】

(式中、 R^2 は H であり、 R^7 は、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

30

【0134】

【化 4 7】



40

【0135】

から選択されるか、または R^2 は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^7 は H であり、各 R^c は独立して H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである)、または薬学的に許容されるその塩で表される。

【0136】

式 V I の化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 は H であり、 R^7 は、H、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)C$

50

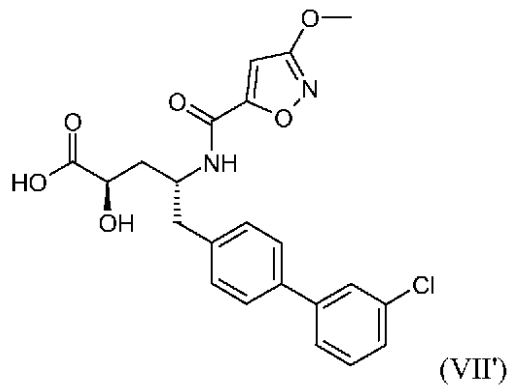
$\text{H}_3)_2$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ から選択される。

【0137】

化合物(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボニル)アミノ]ペンタン酸もまた米国特許公開第2012/0157383号において具体的に開示されており、式VII' :

【0138】

【化48】



10

【0139】

で表される。

【0140】

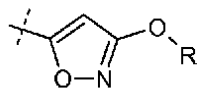
一実施形態では、この化合物は活性形態と呼ばれ、プロドラッグとして投与されるが、これはインビボで代謝されることによって、式VII'の化合物を形成する。

【0141】

本発明の別の態様は、式VII'の化合物の他のプロドラッグに関する。これらのプロドラッグは、式XII(式中、 R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【0142】

【化49】



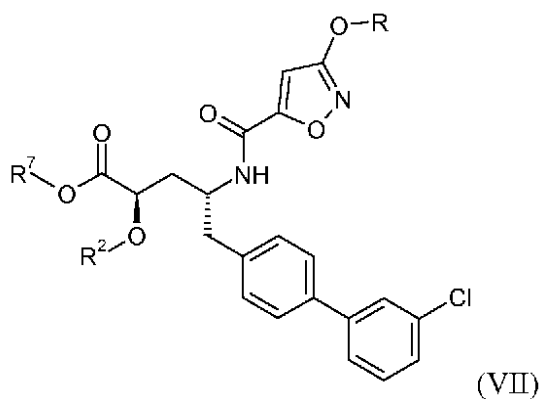
30

【0143】

であり、RはHまたは $-\text{CH}_3$ である)で表される。一実施形態では、これらの化合物は、式VII :

【0144】

【化50】



40

50

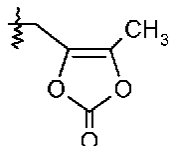
【 0 1 4 5 】

(式中、 R^2 はHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

【 0 1 4 6 】

10

【化 5 1】



【 0 1 4 7 】

から選択されるか、または R^2 は $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであり、各 R^c は独立してHまたは $-\text{C}_{1-3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである)、または薬学的に許容されるその塩で表される。

20

【 0 1 4 8 】

式VIIの化合物の一つの特定の実施形態では、 R は $-\text{CH}_3$ であり、 R^2 はHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ から選択される。

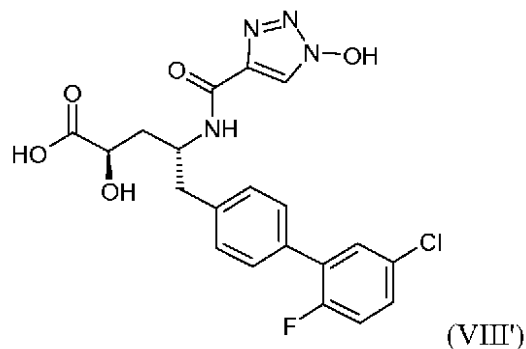
【 0 1 4 9 】

化合物(2R, 4R)-5-(5'-クロロ-2'-フルオロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(1-ヒドロキシ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニル)アミノ]ペンタン酸もまた米国特許公開第2012/0157383号において具体的に開示されており、式VII I'で表される：

30

【 0 1 5 0 】

【化 5 2】



40

【 0 1 5 1 】

一実施形態では、この化合物は活性形態と呼ばれ、プロドラッグとして投与されるが、これはインビボで代謝されることによって、式VII I'の化合物を形成する。米国特許公開第2012/0157383号はまた、式VII I'の化合物のイソプロピルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、およびヘプチルエステルプロドラッグも開示

50

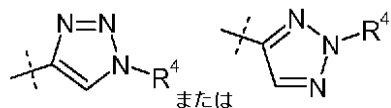
している。

【 0 1 5 2 】

本発明の別の態様は、式 V I I I ' の化合物の他のプロドラッグに関する。これらのプロドラッグは、式 X I I (式中、 R^a は F であり、 R^b は Cl であり、X は、

【 0 1 5 3 】

【 化 5 3 】



10

【 0 1 5 4 】

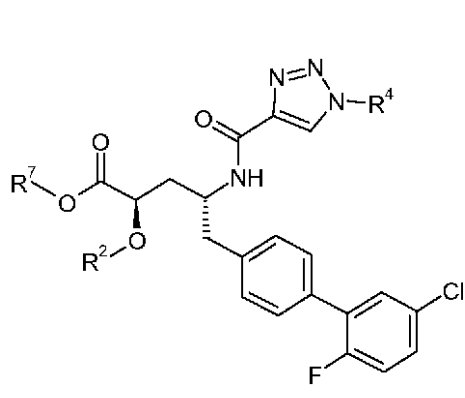
である)で表される。

【 0 1 5 5 】

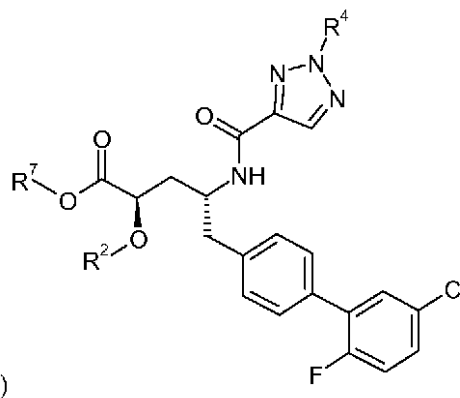
一実施形態では、これらの化合物は、式 V I I I a もしくは V I I I b :

【 0 1 5 6 】

【 化 5 4 】



(VIIIa)



(VIIIb)

20

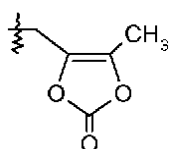
【 0 1 5 7 】

(式中、 R^2 は H であり、 R^4 は - OH であり、 R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3$ OH、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

30

【 0 1 5 8 】

【 化 5 5 】



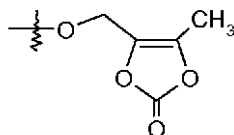
40

【 0 1 5 9 】

から選択されるか、または R^2 は H であり、 R^4 は - O - ベンジル、 $-OCHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ および

【 0 1 6 0 】

【化 5 6】



【0161】

から選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 はHであり、各 R^c は独立してHまたは $-C_{1-3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである)、または薬学的に許容されるその塩で表される。

10

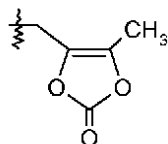
【0162】

式VII IaおよびVII Ibの化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 はHであり、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 は、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)OC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 、および

20

【0163】

【化 5 7】



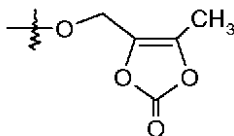
【0164】

から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 、および

30

【0165】

【化 5 8】



【0166】

から選択され、 R^7 はHである。

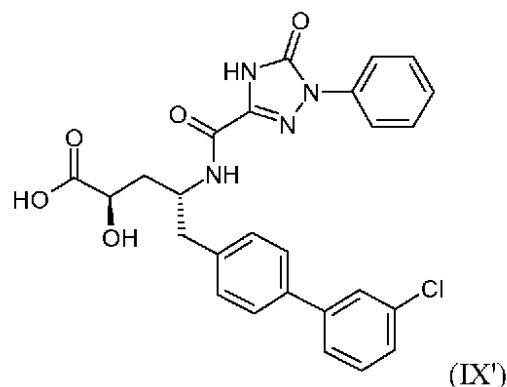
40

【0167】

化合物(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(5-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-カルボニル)アミノ]ペンタン酸もまた米国特許公開第2012/0157383号において具体的に開示されており、式IX'で表される：

【0168】

【化 5 9】



10

【 0 1 6 9】

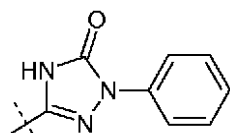
一実施形態では、この化合物は活性形態と呼ばれ、プロドラッグとして投与されるが、これはインビボで代謝されることによって、式 I X' の化合物を形成する。

【 0 1 7 0】

本発明の別の態様は、式 I X' の化合物の他のプロドラッグに関する。これらのプロドラッグは、式 X I I (式中、 R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【 0 1 7 1】

【化 6 0】



20

【 0 1 7 2】

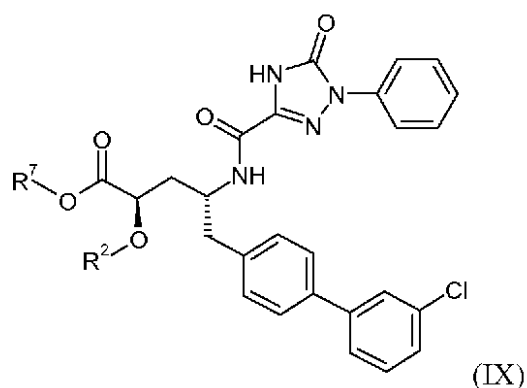
である)で表される。

【 0 1 7 3】

一実施形態では、これらの化合物は、式 I X :

【 0 1 7 4】

【化 6 1】



40

【 0 1 7 5】

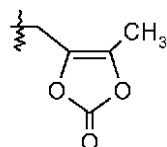
(式中、 R^2 は H であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

50

ベンジル、および

【 0 1 7 6 】

【 化 6 2 】



【 0 1 7 7 】

から選択されるか、または R² は - C (O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C (O) C H R^d - N H₂、- C (O) C H R^d - N H C (O) O - C₁ ~ 6 アルキル、および - P (O) (O R^e)₂ から選択され、R⁷ は H であり、各 R^c は独立して H または - C₁ ~ 3 アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、- C H₃、- C H (C H₃)₂、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、- C₁ ~ 6 アルキル、またはフェニルである)、または薬学的に許容されるその塩で表される。

10

【 0 1 7 8 】

式 I X の化合物の一つの特定の実施形態では、R² は H であり、R⁷ は、- C H₂ O C (O) O C H₂ C H₃ および - C H₂ O C (O) C H [C H (C H₃)₂] - N H C (O) O C H₃ から選択される。

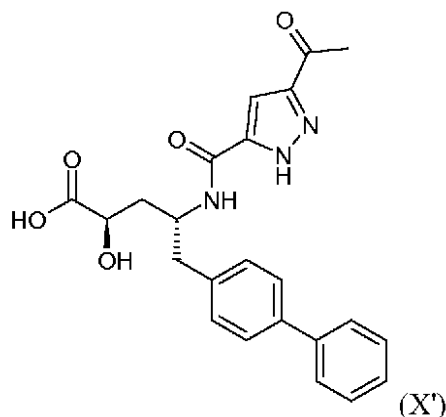
【 0 1 7 9 】

化合物 (2 R , 4 R) - 4 - [(5 - アセチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸もまた米国特許公開第 2 0 1 2 / 0 1 5 7 3 8 3 号において具体的に開示されており、式 X ' :

20

【 0 1 8 0 】

【 化 6 3 】



30

【 0 1 8 1 】

で表される。

【 0 1 8 2 】

一実施形態では、この化合物は活性形態と呼ばれ、プロドラッグとして投与されるが、これはインビボで代謝されることによって、式 X ' の化合物を形成する。米国特許公開第 2 0 1 2 / 0 1 5 7 3 8 3 号はまた、式 X ' の化合物のエチルエステル、ブチルエステル、メトキシエチルエステル、メドキシミルエステル、モフェチルエステル、およびメタンシルホニルエチルエステルプロドラッグを開示している。

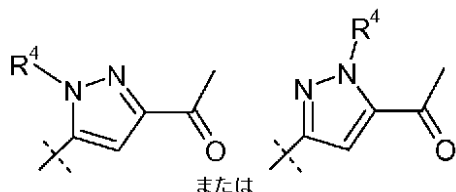
40

【 0 1 8 3 】

本発明の別の態様は、式 X ' の化合物の他のプロドラッグに関する。これらのプロドラッグは、式 X I I (式中、R^a は H であり、R^b は H であり、X は、

【 0 1 8 4 】

【化 6 4】



【 0 1 8 5】

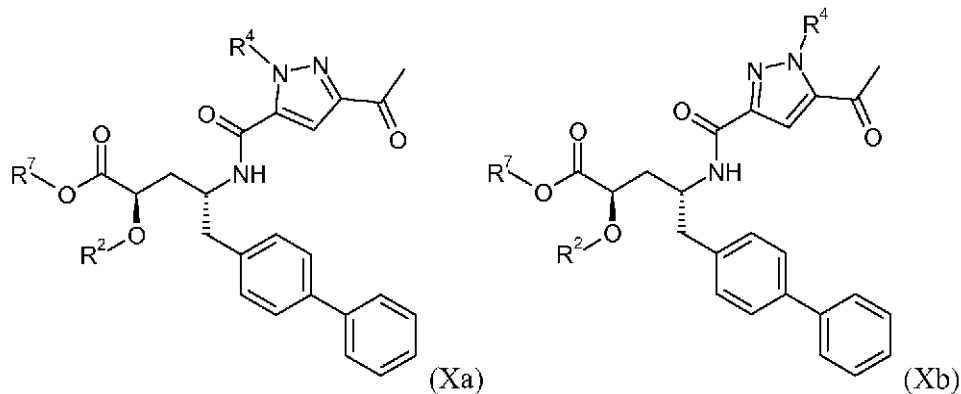
である)で表される。

【 0 1 8 6】

一実施形態では、これらの化合物は、式 X a もしくは X b :

【 0 1 8 7】

【化 6 5】



【 0 1 8 8】

(式中、 R^2 および R^4 は H であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^2 は H であり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 は H であり、 R^7 は H であるか、または R^2 は H であり、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ もしくは $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、または R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^4 は H であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、各 R^c は、独立して、H または $-\text{C}_{1-3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである) または薬学的に許容されるその塩で表される。

【 0 1 8 9】

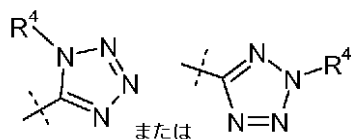
式 X a および X b の化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 は H であり、 R^4 は $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ または $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である。式 X a および X b の化合物の別の実施形態では、 R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^4 は H であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ である。

【 0 1 9 0 】

本発明の別の態様は、式 X I I の化合物（式中、 R^a は H であり、 R^b は Cl であり、 X は、

【 0 1 9 1 】

【 化 6 6 】



10

【 0 1 9 2 】

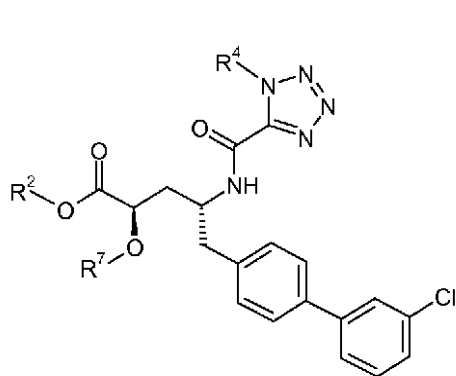
である）に関する。

【 0 1 9 3 】

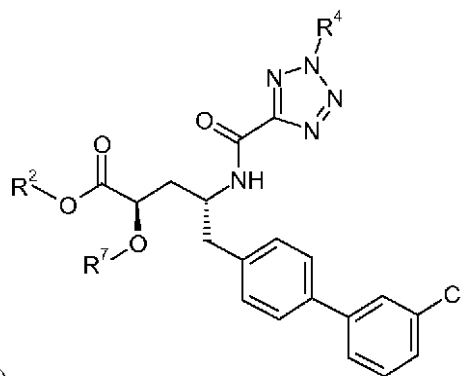
一実施形態では、これらの化合物は、式 X I a もしくは X I b :

【 0 1 9 4 】

【 化 6 7 】



(XIa)



(XIb)

20

【 0 1 9 5 】

（式中、 R^2 および R^4 は H であり、 R^7 は、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_{2-4}$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^2 は H であり、 R^4 は、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ および $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^4 は H であり、 R^7 は H であるか、または R^2 は H であり、 R^4 は $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ もしくは $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^7 は $-CH_2CH_3$ であるか、または R^2 は $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^4 は H であり、 R^7 は $-CH_2CH_3$ であり、各 R^c は、独立して、H または $-C_{1-3}$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである）または薬学的に許容されるその塩で表される。

30

40

【 0 1 9 6 】

式 X I a および X I b の化合物の一つの特定の実施形態では、 R^2 、 R^4 、および R^7 は H である。式 X I a および X I b の化合物の別の実施形態では、 R^2 および R^4 は H で

50

あり、 R^7 は $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ である。

【0197】

一般的合成手順

本発明の化合物を、以下の一般的な方法、実施例に記述された手順を使用して、または当業者に公知の他の方法、試薬、および出発物質を使用することによって、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。以下の手順は、本発明のある特定の実施形態を例示し得るが、本発明の他の実施形態は、同じもしくは同様の方法を使用して、または当業者に公知の他の方法、試薬および出発物質を使用することによって同様に調製することができることを理解されたい。通常の場合は好ましいプロセス条件（例えば、反応温度、回数、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、他に述べられていない限り、他のプロセス条件もまた使用することができることを理解されたい。場合によっては、反応は室温で行われ、実際の温度測定は行われなかった。室温は、実験室環境内の周辺温度に一般的に伴う範囲内の温度を意味するとみなすことができ、通常約 18 ~ 約 30 の範囲であることを理解されたい。他の場合には、反応は室温で行い、温度を実際に測定、記録した。最適反応条件は、様々な反応パラメータ、例えば使用される特定の反応物質、溶媒および量などに応じて通常異なることになるが、当業者であれば、所定の最適化手順を使用して適切な反応条件を容易に決定することができる。

10

【0198】

さらに、当業者であれば明らかなように、特定の官能基が所望しない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要となるか、または所望されることもある。ある特定の官能基に対して適切な保護基の選択、ならびにこのような官能基の保護および脱保護に対する適切な条件および試薬の選択は当技術分野で周知である。所望する場合、本明細書中に記載されている手順に例示されたもの以外の保護基を使用することができる。例えば、多くの保護基、ならびにこれらの導入および除去は、T. W. Greene および G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第4版、Wiley、New York、2006年およびこの中に引用された参考文献の中に記載されている。

20

【0199】

カルボキシ保護基は、カルボキシ基における所望しない反応を防ぐのに適切であり、例として、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)、およびジフェニルメチル (ベンズヒドリル、DPM) などが挙げられる。アミノ保護基は、アミノ基における所望しない反応を防ぐのに適切であり、例として、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) などが挙げられる。

30

【0200】

標準的な脱保護技法および試薬が保護基を除去するために使用され、これらは、どの基が使用されるかに応じて異なってもよい。例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムは、カルボキシ保護基がメチルの場合、一般的に使用され、カルボキシ保護基がエチルまたは *t*-ブチルの場合、TFA または HCl（例えば、1, 4-ジオキサン中 4.0 M HCl）などの酸が一般的に使用され、カルボキシ保護基がベンジルの場合には、 $H_2/Pd/C$ を使用することができる。BOC アミノ保護基は、DCM 中の TFA または 1, 4-ジオキサン中の HCl などの酸性試薬を使用して除去することができるが、Cbz アミノ保護基は、 H_2 (1 atm) およびアルコール溶媒中の 10% Pd/C (「 $H_2/Pd/C$ 」) などの触媒水素添加条件を利用することによって除去することができる。

40

【0201】

脱離基とは、求核置換反応などの置換反応において、別の官能基または原子で置き換えられ得る官能基または原子である。代表的な脱離基の例として、クロロ、ブromo およびヨ

50

ード基；スルホン酸エステル基、例えば、メシレート、トシレート、プロシレート、ノシレートなど；およびアシルオキシ基、例えば、アセトキシ、トリフルオロアセトキシなどが挙げられる。

【0202】

これらのスキームにおける使用に対して適切な塩基は、例示として、およびこれらに限定されずに、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 (Et_3N)、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 (DIEA)、4 - メチルモルホリン、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挙げられる。

10

【0203】

これらのスキームにおける使用に対して適切な不活性希釈剤または溶媒は、例示としておよびこれらに限定されずに、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)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMA)、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、ジエチルエーテル、およびアセトンなどが挙げられる。

【0204】

適切なカルボン酸 / アミンカップリング試薬として、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)、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 (HATU)、1, 3 - 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)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) などが挙げられる。カップリング反応は、DIEAなどの塩基の存在下、不活性な希釈剤内で行われ、従来のアミド結合形成条件下で実施される。

20

【0205】

すべての反応は通常、約 - 78 ~ 100 の範囲内の温度、例えば室温で行われる。反応は、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 の使用によりモニターすることができる。反応は数分で完了してもよいし、または数時間、通常 1 ~ 2 時間から 48 時間までの時間をかけてもよい。完了時には、生じた混合物または反応生成物をさらに処理することによって、所望の生成物を得ることができる。例えば、生じた混合物または反応生成物は、以下の手順のうちの 1 つまたは複数にかけることができる：濃縮もしくは分配する (例えば、 EtOAc と水の間、または EtOAc 中 5 % THF と 1 M リン酸の間)；抽出 (例えば、 EtOAc 、 CHCl_3 、DCM、クロロホルムを用いて)；洗浄する (例えば、飽和水性 NaCl 、飽和水性 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 (5 %)、 CHCl_3 または 1 M NaOH を用いて)；乾燥させる (例えば、 MgSO_4 で、 Na_2SO_4 で、または真空中で)；濾過する；結晶化する (例えば、 EtOAc およびヘキサンから)；濃縮する (例えば、真空中で)；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)。

30

40

【0206】

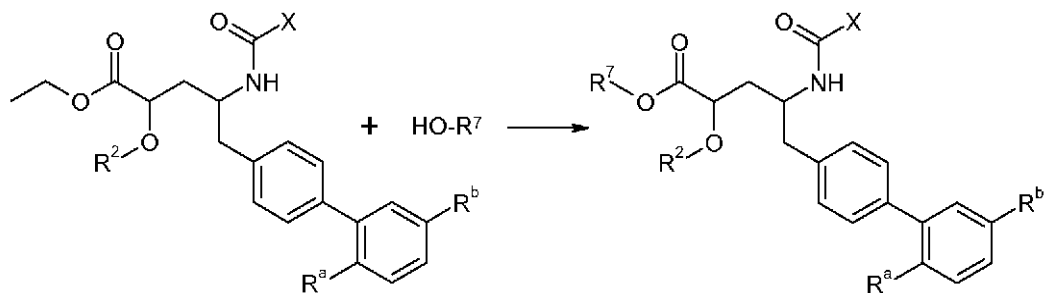
例示として、本発明の化合物、ならびにこれらの塩は、スキーム I ~ IV に示されているように調製することができる。

【0207】

スキーム I

【0208】

【化 6 8】



【 0 2 0 9】

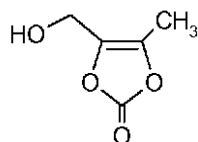
10

スキーム I はエステル交換反応である。一般的に、この反応は、加熱と共にエステルを、所望のアルコール (HO-R^7) および適切な酸触媒、例えば塩酸と反応させることを含む。 HO-R^7 アルコールは、市販されているか、または当技術分野で公知の技法もしくは本明細書に記載されている技法により調製することができる。典型的な HO-R^7 化合物として、 $\text{HO-CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{HO-(CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $\text{HO-CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{HO-CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{HO-C(CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{HO-CH(CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $\text{HO-CH(CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、ベンジルアルコール、および

【 0 2 1 0】

【化 6 9】

20



【 0 2 1 1】

が挙げられる。

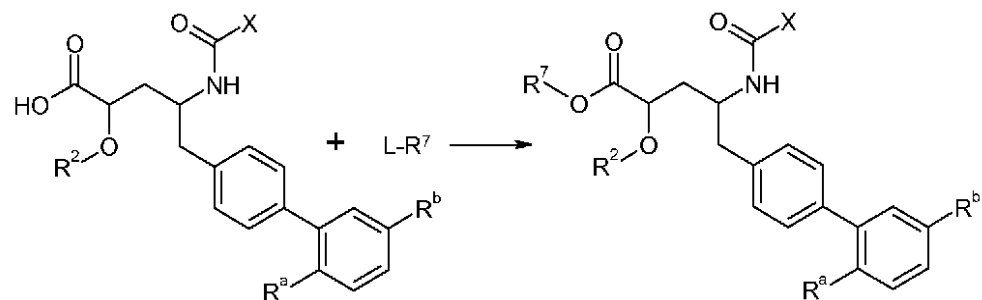
【 0 2 1 2】

スキーム I I

【 0 2 1 3】

【化 7 0】

30



【 0 2 1 4】

40

スキーム I I は求核置換反応であり、 L は適切な脱離基である。一般的に、この反応は、トリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下、アセトンなどの適切な不活性希釈剤または溶媒中で行われる。 L-R^7 化合物は、市販されているか、または当技術分野で公知の技法もしくは本明細書に記載されている技法により調製することができる。典型的な L-R^7 化合物として、 $\text{Br-(CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{Br-(CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $\text{Br-(CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{Br-CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ 、 $\text{Cl-CH}_2\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{Cl-CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{Cl-CH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3)_2$ 、 $\text{Cl-CH}_2\text{OC(O)O-シクロヘキシル}$ 、 (S) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸クロロメチルエステル、および (S) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸クロロメチルエステルが挙げられる。

50

【 0 2 1 5 】

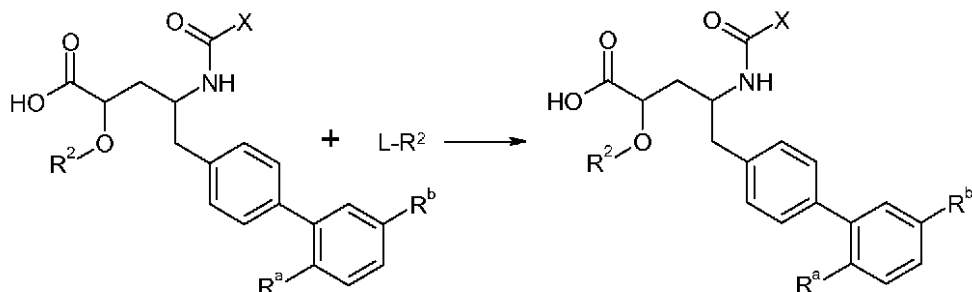
あるいは、スキーム I I において、H O B t および E D C を使用したカップリング反応において、L - R ⁷ の代わりにアルコール、例えば H O - C ₂ - ₄ アルキレン - N (C H ₃) ₂ が使用されている。

【 0 2 1 6 】

スキーム I I I

【 0 2 1 7 】

【 化 7 1 】



10

【 0 2 1 8 】

スキーム I I I は求核置換反応であり、L は適切な脱離基である。一般的に、この反応は、N , N - ジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基の存在下、ジクロロメタンなどの適切な不活性希釈剤または溶媒中で行われる。L - R ² 化合物は、市販されているか、または当技術分野で公知の技法もしくは本明細書に記載されている技法により調製することができる。典型的な L - R ² 化合物として、C l - C (O) - C H ₃、C l - C (O) - C H (C H ₃) ₂、および C l - C (O) - C H ₂ C H (C H ₃) ₂ が挙げられる。

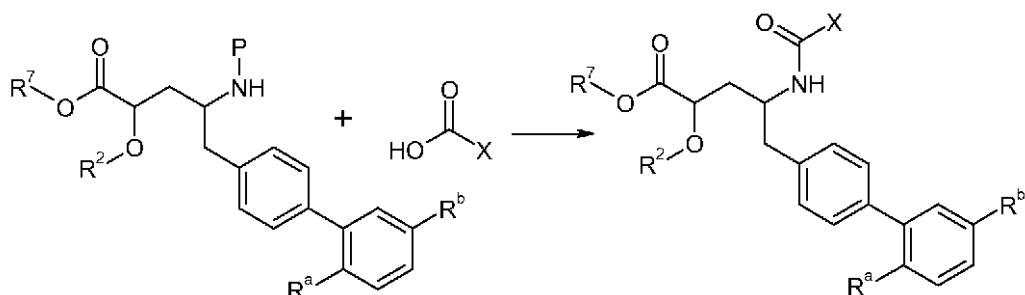
20

【 0 2 1 9 】

スキーム I V

【 0 2 2 0 】

【 化 7 2 】



30

【 0 2 2 1 】

スキーム I V はカップリング反応であり、P は H または適切なアミノ保護基である。P がアミノ保護基である場合、本プロセスは、カップリングステップ前またはカップリングステップと共にインサイツで化合物を脱保護するステップをさらに含む。典型的なカップリング試薬として、H A T U および E D C を加えた H O B t が挙げられる。一般的に、これらの反応は、D I P E A または 4 - メチルモルホリンなどの塩基の存在下、D M F または D M A などの不活性希釈剤または溶媒中で行われる。カルボン酸出発物質は、一般的に市販されているか、または当技術分野で公知の手順を使用して調製することができる。

40

【 0 2 2 2 】

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反応条件および他の手順に関するさらなる詳細が、以下に記述されている実施例において記載されている。

【 0 2 2 3 】

有用性

50

式Ⅰ'～ⅢⅢ'およびⅤⅠⅠ'～Ⅹ'の化合物は、ネプリライシン阻害剤としての活性を有し、ネプリライシン阻害剤としての治療的有用性を有することが予期される。これらの化合物のプロドラッグは、一度インビボで代謝されると、同じ有用性を有することが予期される。したがって、本発明の化合物の活性を議論する場合、これらのプロドラッグは一度代謝されると予期される活性を有するということを理解されたい。

【0224】

典型的なアッセイの例示として、これらに限定されずに、NEP阻害を測定するアッセイが挙げられる。有用な第2のアッセイとして、ACE阻害およびアミノペプチダーゼP (APP)阻害(例えば、Sulpizioら(2005年)J P E T、315号:1306～1313頁に記載されている通り)を測定するアッセイが挙げられる。麻酔下のラットにおけるACEおよびNEPについてのインビボでの阻害効力を評価するための薬学的アッセイが、Seymourら(1985年)Hypertension 7(補遺I):I-35～I-42頁およびWigleら(1992年)Can. J. Physiol. Pharmacol.、70号:1525～1528頁)に記載されており、ACE阻害はアンジオテンシンⅠ昇圧反応のパーセント阻害として測定され、NEP阻害は、増加した尿の環状グアノシン3',5'-リン酸(cGMP)産出量として測定される。

【0225】

使用することができる多くのインビボアッセイも存在する。意識のある高血圧自然発症ラット(SHR)モデルはレニン依存性高血圧モデルである。例えば、Intenganら(1999年)、Circulation、100巻(22号):2267～2275頁およびBadyalら(2003年)Indian Journal of Pharmacology、35巻:349～362頁を参照されたい。意識のあるデスオキシコルチコステロン酢酸塩(DOCA塩)ラットモデルは、NEP活性を測定するのに有用な容積依存性高血圧モデルである。例えば、Trapaniら、(1989年)J. Cardiovasc. Pharmacol.、14巻:419～424頁、Intenganら、(1999年)Hypertension、34巻(4号):907～913頁、およびBadyalら(2003年)(上記を参考)を参照されたい。DOCA塩モデルは、特に、血圧を減少させる試験化合物の能力を評価し、ならびに血圧の上昇を予防するかまたは遅延させる試験化合物の能力を測定するのに有用である。ダール食塩感受性(DSS)高血圧ラットモデルは、食塩(NaCl)に感受性のある高血圧のモデルであり、例えば、Rapp、(1982年)Hypertension、4巻:753～763頁に記載されている。例えば、Katoら、(2008年)J. Cardiovasc. Pharmacol.、51巻(1号):18～23頁に記載されている肺動脈高血圧のラットモノクロタリンモデルは、肺動脈高血圧の処置に対する臨床効果の信頼できる予測材料である。心不全動物モデルとして、心不全に対するDSSラットモデルおよび大動静脈瘻モデル(AVシャント)などが挙げられるが、後者は、例えば、Norlingら(1996年)J. Amer. Soc. Nephrol.、7巻:1038～1044頁において記載されている。化合物の鎮痛特性を測定するために、他の動物モデル、例えばホットプレート、テイル-フリックおよびホルマリンテストなど、ならびに神経障害性疼痛の脊髄神経結紮(SNL)モデルを使用することができる。例えば、Malmbergら、(1999年)Current Protocols in Neuroscience、8.9.1～8.9.15頁を参照されたい。当業者に周知の様々なインビトロおよびインビボアッセイを使用して、化合物の他の特性および有用性を実証することができる。

【0226】

本発明の化合物は、NEP阻害に応答して医学的状態の処置および/または予防に対して有用であることが予期されている。したがって、NEP酵素を阻害することによって、またはそのペプチド基質のレベルを増加させることによって処置される疾患または障害に罹患している患者は、本発明の化合物の治療有効量を投与することによって、処置され得

10

20

30

40

50

ることが予期されている。例えば、NEPを阻害することによって、化合物は、NEPによって代謝される内因性ペプチド、例えば、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、物質Pおよび血管作用性腸ペプチドなどの生物学的作用を増強することが予期される。したがって、これらの化合物は、例えば、腎臓、中枢神経、生殖および消化器系などに対する他の生理学的作用を有すると予期されている。

【0227】

心血管疾患

ナトリウム利尿ペプチドおよびブラジキニンのような血管作用性ペプチドの作用を増強することによって、本発明の化合物に、心血管疾患などの医学的状態を処置および/または予防することにおいて有用性が見出されると予期されている。例えば、Roquesら、(1993年) Pharmacol. Rev. 45巻: 87~146頁および Dempseyら、(2009年) Amer. J. of Pathology、174巻(3号): 782~796頁を参照されたい。特に興味深い心血管疾患として、高血圧および心不全が挙げられる。高血圧は、例示として、これらに限定されずに、以下が挙げられる: 原発性高血圧(これはまた本態性高血圧または特発性高血圧とも呼ばれる); 続発性高血圧; 付随的腎疾患を伴う高血圧; 付随的腎疾患を伴う、または伴わない重症の高血圧; 肺高血圧(肺動脈高血圧を含む); および治療抵抗性高血圧。心不全は、例示として、これらに限定されずに、以下が挙げられる: うっ血性心不全; 急性心不全; 慢性心不全、例えば左室駆出率の減少を有するもの(収縮期心不全とも呼ばれる)または左室駆出率が保たれているもの(拡張期心不全とも呼ばれる); ならびに急性および慢性の非代償性心不全(付随的腎疾患が伴うものと伴わないもの)。したがって、本発明の一実施形態は、患者に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む、高血圧、特に原発性高血圧または肺動脈高血圧を処置する方法に関する。

【0228】

原発性高血圧の処置に関して、治療有効量は通常、患者の血圧を低下させるのに十分な量である。これは、軽度から中等度の高血圧および重症の高血圧の両方を含む。高血圧を処置するために使用する場合、化合物は、他の治療剤、例えば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阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素2(ACE2)アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-Ⅱワクチン、抗糖尿病剤、抗脂質剤、抗血栓剤、AT₁受容体アンタゴニストおよび二重作用性AT₁受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_1 -受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断剤、利尿剤、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、ネプリライシン阻害剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤(具体的にはPDE-V阻害剤)、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーターならびにこれらの組合せなどと組み合わせて投与することができる。本発明の1つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、AT₁受容体アンタゴニスト、利尿剤、カルシウムチャネル遮断剤、またはこれらの組合せと組み合わせて、原発性高血圧を処置するために使用される。本発明の別の特定の実施形態では、本発明の化合物は、AT₁受容体アンタゴニストと組み合わせて、付随的腎疾患を伴う高血圧を処置するために使用される。

【0229】

肺動脈高血圧の処置に関して、治療有効量は通常、肺血管の抵抗性を低下させるのに十分な量である。療法の他の目的は、患者の運動能力を改善することである。例えば、臨床的な状況では、治療有効量は、6分間の間快適に歩行するように(約20~40メートルの距離にわたり)患者の能力を改善する量とすることができる。肺動脈高血圧を処置するために使用する場合、化合物は、他の治療剤、例えば α_1 -アドレナリン作動性アンタゴニ

10

20

30

40

50

スト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、抗凝血剤、カルシウムチャネル遮断剤、利尿剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、PDE-V阻害剤、プロスタグランジン類似体、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、およびこれらの組合せと組み合わせて投与することができる。本発明の1つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、PDE-V阻害剤または選択的セロトニン再取り込み阻害剤と組み合わせて、肺動脈高血圧を処置するために使用される。

【0230】

本発明の別の実施形態は、患者に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む、心不全、特にうっ血性心不全（心臓収縮期と心臓拡張期の両方のうっ血性心不全を含む）を処置するための方法に関する。通常、治療有効量は、血圧を低下させ、そして/または腎機能を改善するのに十分な量である。臨床的な状況において、治療有効量は、心臓の血流力学を改善する、例えば楔入圧、右心房圧、充満圧、および血管抵抗性における減少などに十分な量とすることができる。一実施形態では、化合物は静脈内投与形態として投与される。心不全を処置するために使用する場合、化合物は、他の治療剤、例えばアデノシン受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、AT₁受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_1 -受容体アンタゴニスト、キマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、エンドセリン変換酵素（ECE）阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、一酸化窒素ドナー、プロスタグランジン類似体、PDE-V阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼアクチベーターおよび刺激物質、ならびにバソプレッシン受容体アンタゴニストなどと組み合わせて投与することができる。本発明の1つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、アルドステロンアンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、AT₁受容体アンタゴニスト、または利尿剤と併用し、うっ血性心不全を処置するために使用される。

【0231】

下痢

NEP阻害剤として、本発明の化合物は、内因性エンケファリンの分解を阻害することが予期され、したがってこのような化合物に、伝染性および分泌性/水様性の下痢を含めた下痢の処置に対しても有用性を見出すことができる。例えば、Baumerら、（1992年）Gut、33巻：753～758頁；Fার্থিং（2006年）Digestive Diseases、24巻：47～58頁；およびMarcais-Collado（1987年）Eur. J. Pharmacol. 144巻（2号）：125～132頁を参照されたい。下痢を処置するために使用する場合、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の下痢止処置と併用することができる。

【0232】

腎疾患

ナトリウム利尿ペプチドおよびブラジキニンなどの血管作用性ペプチドの作用を増強させることによって、本発明の化合物に、腎機能を向上させ（Chenら、（1999年）Circulation、100巻：2443～2448頁；Lipkinら、（1997年）Kidney Int. 52巻：792～801頁；およびDussauléら、（1993年）Clin. Sci. 84巻：31～39頁を参照されたい）、腎疾患の処置および/または予防における有用性を見出すことが予期されている。特に興味深い腎疾患として、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、タンパク質尿、および特に急性腎臓傷害または急性腎不全が挙げられる（Sharkovskaら、（2011年）Clin. Lab. 57巻：507～515頁およびNewazら、（2010年）Renal Failure、32巻：384～390頁を参照されたい）。腎疾患を処置するために使用する場合、化合物は、他の治療剤、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤、AT₁受容体アンタゴニスト、および利尿剤などと組み合わせて投与することができる。

【0233】

予防療法

ナトリウム利尿ペプチドの作用を増強させることによって、本発明の化合物はまた、予防療法において、ナトリウム利尿ペプチドの抗肥大性および抗線維性作用により（Potterら、（2009年）Handbook of Experimental Pharmacology、191巻：341～366頁を参照されたい）、例えば心筋梗塞後の心機能不全の進行を予防すること、血管形成後の動脈再狭窄を予防すること、血管手術後の血管壁の増粘を予防すること、アテローム性動脈硬化症を予防すること、および糖尿病の脈管症を予防することにおいて有用であることも予期されている。

【0234】

緑内障

ナトリウム利尿ペプチドの作用を増強させることによって、本発明の化合物は、緑内障を処置するのに有用であると予期されている。例えば、Diestelhorstら、（1989年）International Ophthalmology、12巻：99～101頁を参照されたい。緑内障を処置するために使用する場合、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の抗緑内障剤と併用することができる。

【0235】

疼痛緩和

NEP阻害剤として、本発明の化合物は、内因性エンケファリンの分解を阻害すると予期されており、したがってこのような化合物に、鎮痛剤としての有用性を見出すこともできる。例えば、Roquesら、（1980年）Nature、288巻：286～288頁およびThanawalaら、（2008年）Current Drug Targets、9巻：887～894頁を参照されたい。疼痛を処置するために使用する場合、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の抗侵害受容性薬物、例えばアミノペプチダーゼNまたはジペプチジルペプチダーゼIII阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、NMDA受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、5-HT_{1D}セロトニン受容体アゴニストおよび三環式抗うつ剤などと併用することができる。

【0236】

他の有用性

これらのNEP阻害特性に起因して、本発明の化合物はまた、鎮咳剤として有用であることも予期され、ならびに肝硬変に伴う門脈圧亢進症（Sansoeら、（2005年）J. Hepatol. 43巻：791～798頁を参照されたい）、がん（Vesely、（2005年）J. Investigative Med. 53巻：360～365頁を参照されたい）、うつ病（Nobleら、（2007年）Exp. Opin. Ther. Targets、11巻：145～159頁を参照されたい）、月経障害、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、多嚢胞性卵巣症候群、着床不全）、ならびに男性の勃起不全および女性の性的興奮障害を含めた男性および女性の性機能不全の処置における有用性が見出されている。さらに具体的には、本発明の化合物は、女性の性機能不全を処置するのに有用であると予期されており（Prydeら、（2006年）J. Med. Chem. 49巻：4409～4424頁を参照されたい）、この性機能不全とは、多くの場合、女性患者が、性的表現に満足を見出すことが困難であること、またはできないことと定義される。性機能不全は、様々な多様な女性の性的疾患をカバーし、例示として、これらに限定されずに、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障害が挙げられる。このような疾患、特に女性の性機能不全を処置するために使用する場合、本発明の化合物は、以下の第2の剤のうちの1つまたは複数と併用してもよい：PDE-V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、ならびにエストロゲン。これらのNEP阻害特性に起因して、本発明の化合物はまた、抗炎症特性を有することが予期され、よって、特にスタチンと組み合わせて使用する場合、有用性を有

10

20

30

40

50

することが予期される。

【0237】

最近の研究は、NEPがインスリン分泌低下型糖尿病および食生活誘発性肥満において神経機能を調整する役割を果たしていることを示唆している。Coppelyら、(2011年) *Neuropharmacology*、60巻：259～266頁。したがって、これらのNEP阻害特性に起因して、本発明の化合物はまた、糖尿病または食生活誘発性肥満により引き起こされる神経機能障害に対する保護を提供するのに有用であると予期されている。

【0238】

本発明の化合物の1回あたり投与される量または一日あたり投与される総量は、既定であってもよいし、または患者の状態の性質および重症度、処置を受けている状態、患者の年齢、体重、および全般的健康状態、活性剤に対する患者の耐性、投与経路、薬理学的考慮、例えば投与される化合物および任意の第2の剤の活性、効力、薬動学および毒性学プロファイルなどを含めた多くの要素を考慮に入れることによって、個々の患者ベースで決定してもよい。疾患または医学的状态(例えば高血圧など)に罹患している患者の処置は、既定の用量または処置する医師によって決定された用量を用いて開始することができ、疾患または医学的状态の症状を予防、改善、抑制、または軽減するのに必要な一時期の間継続することになる。このような処置を受ける患者は通常、日常的にモニターすることによって、療法の有効性を決定する。例えば、高血圧の処置において、血圧測定を使用することによって、処置の有効性を決定することができる。本明細書中に記載されている他の疾患および状態に対する同様の指標は、周知であり、処置する医師にとっては容易に入手可能である。医師による連続的なモニタリングによって、本発明の化合物の最適な量が任意の所定の時間に投与されること、ならびに処置期間の決定が促進されることが保証される。第2の剤も投与される場合には、これらの選択、用量、および療法の期間の調整が必要とされることもあるので、これが特に重要となる。こうして、処置レジメンおよび投薬計画は、所望の有効性を示す最低量の活性剤が投与され、さらに、疾患または医学的状态の処置を成功させるのに必要な期間だけ投与が継続するように、療法コースにわたって調整することができる。

【0239】

リサーチツール

本発明の化合物は、ネプリライシン阻害剤としての活性を有する化合物にインビボで代謝されるので、これらは、NEP酵素を有する生物学的系または試料を調査または研究する、例えば、NEP酵素またはそのペプチド基質がある役割を果たしている疾患を研究するためのリサーチ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、本発明の化合物をリサーチツールとして使用する方法であって、本発明の化合物を使用して生物学的アッセイを行うことを含む方法に関する。NEP酵素を有する任意の適切な生物学的系または試料を、インビトロまたはインビボのいずれかで行うことができるような研究において利用することができる。このような研究に対して適切な代表的な生物学的系または試料として、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、単離した器官、および哺乳動物(例えばマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタ、およびヒトなど)などが挙げられ、哺乳動物が特に興味深い。本発明の1つの特定の実施形態では、哺乳動物におけるNEP酵素活性は、本発明の化合物のNEP阻害量を投与することによって阻害される。これらの化合物は、このような化合物を使用する生物学的アッセイを行うことによって、リサーチツールとして使用することもできる。

【0240】

リサーチツールとして使用する場合、通常、NEP酵素を含む生物学的系または試料を、本発明の化合物のNEP酵素阻害量と接触させる。生物学的系または試料を化合物に曝露した後、従来の手順および機器を使用して、例えば結合アッセイで受容体結合を測定することにより、または機能アッセイでリガンドが媒介する変化を測定することにより、NEP酵素を阻害する作用を判定する。曝露は、細胞または組織を化合物に接触させること

、例えば i . p .、p . o、i . v .、s . c .、または吸入による投与などにより結晶性化合物を哺乳動物に投与することを包含する。この判定ステップは、応答（定量分析）を測定するステップを含むことができるか、または観察（定性分析）を行うステップを含むことができる。応答を測定するステップは、例えば、従来の手順および機器、例えば酵素活性アッセイなどを使用して生物学的系または試料に対する化合物の作用を判定すること、ならびに機能アッセイで酵素基質または生成物が媒介する変化を測定することなどを含む。アッセイの結果を使用して、活性レベルならびに所望の結果を達成するのに必要な化合物の量、すなわち、NEP 酵素阻害量を判定することができる。通常、この判定ステップは、NEP 酵素を阻害する作用を判定することを含むことになる。

【0241】

さらに、本発明の化合物は、他の化学物質を評価するためのリサーチツールとして使用することができ、したがって、例えば、NEP 阻害活性を有する新規化合物を発見するためのスクリーニングアッセイにおいても有用である。したがって、本発明の別の態様は、生物学的アッセイにおいて試験化合物を評価する方法であって、(a) 試験化合物を用いて生物学的アッセイを行って、第1のアッセイ値を得るステップと、(b) 本発明の化合物を用いて生物学的アッセイを行って、第2のアッセイ値を得るステップと、(c) ステップ(a) で得た第1のアッセイ値を、ステップ(b) で得た第2のアッセイ値と比較するステップとを含み、ステップ(a) が、ステップ(b) の前、後、または同時に行われる方法に関する。典型的な生物学的アッセイは、NEP 酵素阻害アッセイを含む。このように、本発明の化合物は、アッセイにおいて標準として使用することで、試験化合物を用いて得た結果と、本発明の化合物を用いて得た結果の比較が可能となり、ほぼ等しいか、またはもしあるとすれば、より優れた活性を有する試験化合物を特定する。例えば、試験化合物または試験化合物の群に対する pK_i データを、本発明の化合物に対する pK_i データと比較することによって、所望の特性を有するような試験化合物、例えば、本発明の化合物とほぼ等しいか、またはもしあるとすれば、より優れた pK_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、興味深い試験化合物を特定するための、比較データの生成（適当なアッセイを使用して）と、試験データの分析との両方を別々の実施形態として含む。

【0242】

本発明のさらなる別の態様は、NEP 酵素を含む生物学的系または試料を研究する方法であって、(a) 生物学的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) 生物学的系または試料に対する、前記化合物により引き起こされる作用を判定するステップとを含む方法に関する。

【0243】

薬学的組成物および製剤

本発明の化合物は通常、薬学的組成物または製剤の形態で患者に投与される。このような薬学的組成物は、これらに限定されないが、経口、直腸、経膈、鼻、吸入、局所用（経皮的を含む）、眼、および非経口モードの投与を含めた、任意の許容される投与経路で患者に投与され得る。さらに、本発明の化合物は、例えば経口的に、一日あたり複数回投与（例えば、毎日、2、3、または4回）するか、一日量を単回で投与するか、または週間用量を単回で投与することができる。特定のモードの投与に対して適切な本発明の化合物の任意の形態（すなわち、遊離塩基、遊離酸、薬学的に許容される塩、溶媒和物など）が、本明細書中で考察された薬学的組成物でを使用することができることを理解されたい。

【0244】

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薬学的組成物に関する。組成物は、所望する場合、他の治療剤および/または配合剤を含有してもよい。組成物を考察する場合、「本発明の化合物」はまた、本明細書中で「活性剤」として言及されてもよく、製剤の他の成分、例えば担体などからこれを区別することもできる。したがって、「活性剤」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。

【0245】

本発明の薬学的組成物は通常、本発明の化合物の治療有効量を含有する。しかし、当業者であれば、薬学的組成物は、例えばバルク組成物などは、治療有効量よりも多い量を含有してもよく、または治療有効量よりも少ない量、すなわち、複数の投与により治療有効量を達成するように計画されている個々の単位用量を含有してもよいことを認識されよう。通常、組成物は、約0.01～95重量%（約0.01～30重量%、例えば約0.01～10重量%を含めて）の活性剤を含有することになり、実際の量は、製剤それ自体、投与経路、投薬頻度などに依存する。一実施形態では、経口投与剤形に対して適切な組成物は、例えば、約5～70重量%、または約10～60重量%の活性剤を含有してもよい。

10

【0246】

任意の従来の担体または賦形剤を、本発明の薬学的組成物に使用することができる。ある特定の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、ある特定の患者または種類の医学的状態もしくは疾患状態を処置するために使用されている投与の形式に依存することになる。この点について、ある特定の形式の投与に対して適切な組成物の調製は、十分に薬学的技術分野の当業者の範囲内にある。さらに、このような組成物において使用される担体または賦形剤は市販されている。さらなる例示として、従来の製剤技法は、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。

20

【0247】

薬学的に許容される担体として機能できる物質の代表的な例として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロースなど；デンプン、例えばコーンスターチおよびジャガイモデンプンなど；セルロース、例えば微結晶性セルロース、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；粉末トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばココアバターおよび坐剤ワックスなど；油、例えばピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油など；グリコール、例えばプロピレングリコール；ポリオール、例えばグリセリン、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；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸塩緩衝液；圧縮された噴霧剤気体、例えばクロロフルオロ炭素およびヒドロフルオロカーボンなど；ならびに薬学的組成物に利用される他の無毒性の相容性物質。

30

【0248】

薬学的組成物は通常、活性剤と、薬学的に許容される担体および1つまたは複数の任意の成分とを、十分におよび密に混合またはブレンドすることによって調製する。次いで、生成された、均一にブレンドされた混合物は、従来の手順および機器を使用して、錠剤、カプセル剤、丸剤、キャニスター、カートリッジ、およびディスペンサーなどへと成形または充填することができる。

40

【0249】

一実施形態では、薬学的組成物は、経口投与に対して適切である。経口投与に対して適切な組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、ロゼンジ剤、カシェ剤、糖衣錠、散剤、粒剤；水性または非水性の液体中の溶液または懸濁液；水中油型または油中水型の液体エマルジョン；エリキシル剤またはシロップ剤などの形態であってよく、それぞれが既定の量の活

50

性剤を含有する。

【0250】

固形剤形（カプセル剤、錠剤、および丸剤など）での経口投与を目的とする場合、組成物は通常、活性剤と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなどを含むことになる。固形剤形はまた、以下を含んでもよい：充填剤または増量剤、例えばデンプン、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；バインダー、例えば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；保湿剤、例えばグリセロールなど；崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および/または炭酸ナトリウムなど；溶解遅延剤、例えばパラフィンなど；吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物など；湿潤剤、例えばセチルアルコールおよび/またはモノステアリン酸グリセロールなど；吸収剤、例えばカオリンおよび/またはベントナイト粘土など；滑沢剤、例えばタルク、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/またはこれらの混合物など；着色剤；ならびに緩衝剤。

10

【0251】

剥離剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤ならびに抗酸化剤もまた薬学的組成物中に存在し得る。錠剤、カプセル剤、丸剤などに対する典型的コーティング剤として、腸溶コーティングに対して使用されるもの、例えば酢酸フタル酸セルロース、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、トリメリット酸酢酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、および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が挙げられる。薬学的に許容される抗酸化剤の例として、以下が挙げられる：水溶性抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど；油溶性抗酸化剤、例えばバ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、ブチルヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、およびトコフェロールなど；および金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など。

20

【0252】

組成物はまた、例として、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クス、リポソームおよび/もしくはミクロスフェアなどを使用して、活性剤の徐放性または制御性放出を提供するように製剤化され得る。さらに、本発明の薬学的組成物は、乳白剤を含有してもよく、また、本発明の薬学的組成物は、活性剤を、消化管の特定の部分のみでまたはそこで優先的に、必要に応じて遅延型の形式で放出するように製剤化されてもよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性剤はまた、必要に応じて1つまたは複数の上記賦形剤を用いてマイクロカプセル化した形態にすることもできる。

30

【0253】

経口投与に対して適切な液体剤形は、例示として、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は通常、活性剤と不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（例えば綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、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、ならびにこれらの混合物を含む。懸濁液は、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにこれらの混合物を含有してもよい。

40

50

【0254】

経口投与を目的とする場合、本発明の薬学的組成物は、単位剤形で包装されていてもよい。「単位剤形」という用語は、患者への投薬に対して適切な物理的に別個の単位を指し、すなわち、各単位が、単独で、または1つもしくは複数の追加の単位と組み合わせて、所望の治療効果が生じるように計算された既定の量の活性剤を含有している。例えば、このような単位剤形は、カプセル剤、錠剤、および丸剤などであってよい。

【0255】

別の実施形態では、本発明の組成物は、吸入による投与に対して適切であり、通常エアゾール剤または散剤の形態である。このような組成物は一般的に、周知のデリバリーデバイス、例えばネブライザー、ドライパウダー、または計量式吸入器などを使用して投与される。ネブライザーデバイスは、高速の空気の流れを生成し、これにより組成物がミストとして噴霧され、このミストが患者の呼吸器内へ運ばれる。典型的なネブライザー製剤は、担体に溶解して溶液を形成する活性剤、または微粉化され、担体と混合されて、呼吸に適したサイズの微粉化粒子の懸濁液を形成する活性剤を含む。ドライパウダー吸入器は、自由流動性粉末として活性剤を投与するが、この自由流動性粉末は吸息の間に患者の空気流の中に分散する。典型的なドライパウダー製剤は、ラクトース、デンプン、マンニトール、デキストロース、ポリ乳酸、ポリ乳酸-co-グリコリド、およびこれらの組合せなどの賦形剤とドライブレンドした活性剤を含む。計量式吸入器は、圧縮された噴霧剤気体を使用して測定した量の活性剤を放出する。典型的な定量製剤は、液化性噴霧剤、例えばクロロフルオロ炭素またはヒドロフルオロアルカンなどの中に活性剤の溶液または懸濁液を含む。このような製剤の任意の構成成分は、共溶媒、例えばエタノールまたはペンタンなど、ならびに界面活性剤、例えばトリオレイン酸ソルピタン、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を含む。このような組成物は通常、冷却または加圧したヒドロフルオロアルカンを、活性剤、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）を含有する適切な容器に加えることによって調製する。懸濁液を調製するため、活性剤を、微粉化し、次いで噴霧剤と合わせる。あるいは、懸濁液製剤は、界面活性剤のコーティングを、活性剤の微粉化した粒子上にスプレー乾燥することによって調製することもできる。次いでこの製剤を、吸入器の一部を形成するエアゾールキャニスターに充填する。

【0256】

本発明の化合物はまた、非経口的（例えば、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内注射）に投与することができる。このような投与に関して、活性剤は、無菌溶液、懸濁液、またはエマルジョン中で提供される。このような製剤を調製するための典型的な溶媒として、水、生理食塩水、低分子量アルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、油、ゼラチン、脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルなどが挙げられる。非経口製剤はまた、1つまたは複数の抗酸化剤、可溶化剤、安定剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含有してもよい。界面活性剤、追加の安定化剤またはpH調整剤（酸、塩基または緩衝剤）および抗酸化剤は、製剤に安定性を提供する、例えば、化合物中に存在し得るエステルおよびアミド結合の加水分解またはチオールの変性を最小限に抑えるかまたは回避するのに、特に有用である。これらの製剤は、無菌注射用媒体、滅菌剤、濾過、照射、または熱の使用により無菌にすることができる。1つの特定の実施形態では、非経口製剤は、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として、アミラーゼ、 α -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場合のように、連結により1, 4位で連結されている6つ以上のD-グルコピラノース単位を含有する環状分子が挙げられる。典型的なシクロデキストリンとして、シクロデキストリン誘導体、例えばヒドロキシプロピルシクロデキストリンおよびスルホブチルエーテルシクロデキストリン、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が挙げられる。このような製剤に対する典型的な緩衝剤として、カルボン酸ベースの緩衝剤、例えばクエン酸緩衝液、乳酸緩衝液およびマレイン酸緩衝液などが挙げられる。

【0257】

本発明の化合物はまた、公知の経皮的デリバリーシステムおよび賦形剤を使用して経皮的に投与され得る。例えば、化合物は、透過促進剤、例えば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、およびアザシクロアルカン-2-オンなどと混和することができ、パッチまたは同様のデリバリーシステムに組み込むことができる。所望する場合、ゲル化剤、乳化剤および緩衝剤を含めた追加の賦形剤をこのような経皮的組成物に使用することができる。

【0258】

第2の剤

本発明の化合物は、疾患の単独処置として有用であってもよいし、または所望の治療効果を得るための1つもしくは複数の追加の治療剤と併用してもよい。したがって、一実施形態では、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物と共投与される他の薬物を含有する。例えば、組成物は、1つまたは複数の薬物（また「第2の剤（複数可）」とも呼ばれる）をさらに含んでもよい。このような治療剤は、当技術分野で周知であり、アデノシン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ β_1 -受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物ブレーカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼN阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素2アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-ⅠⅠワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性剤、抗血栓剤、 AT_1 受容体アンタゴニストおよび二重作用性 AT_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断剤、キマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA還元酵素阻害剤、エストロゲン、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、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ナトリウムチャネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーター、三環式抗うつ剤、バソプレッシン受容体アンタゴニスト、ならびにこれらの組合せが挙げられる。これら剤の具体例は、本明細書中で詳述されている。

【0259】

したがって、本発明のさらに別の態様では、薬学的組成物は、本発明の化合物と、第2の活性剤と、薬学的に許容される担体とを含む。第3、第4などの活性剤も組成物中に含まれていてもよい。併用療法では、投与される本発明の化合物の量、ならびに第2の剤の量は、単剤療法（monotherapy）で通常投与される量より少なくてもよい。

【0260】

本発明の化合物は、第2の活性剤と物理的に混合することによって、両方の剤を含有する組成物を形成することもでき、または各剤が、患者に同時にもしくは別々の時間に投与される、別々の異なる組成物の中に存在してもよい。例えば、本発明の化合物は、従来の手順および機器を使用して、第2の活性剤と併用することによって、本発明の化合物と第2の活性剤とを含む、活性剤を組合せたものを形成することができる。さらに、活性剤を、薬学的に許容される担体と併用することによって、本発明の化合物と、第2の活性剤と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を形成することができる。本実施形態では、組成物の構成成分は通常、混合またはブレンドして、物理的混合物を作り出す。次いで物理的混合物は、本明細書中に記載されている経路のいずれかを使用して治療有効量で

10

20

30

40

50

投与する。

【0261】

あるいは、活性剤は、患者への投与前、別々に、およびはっきりと区別されたままであってもよい。本実施形態では、剤は、投与前に一つに物理的に混合されることはなく、同時にまたは別々の時間に別々の組成物として投与される。このような組成物は、別々に包装することもできるし、またはキット内で一緒に包装することもできる。別々の時間に投与する場合、第2の剤は、本発明の化合物の投与後24時間より短い時間で、つまり本発明の化合物の投与と同時刻から、投与後約24時間までの範囲のどこかの時点で、通常投与されることになる。これは連続投与とも呼ばれる。したがって、各活性剤を1つの錠剤にして、2つの錠剤を使用し、本発明の化合物を別の活性剤と共に、同時または逐次的に経口投与することができ、この場合逐次とは、本発明の化合物の投与の直後、またはいくらかの既定の時間後に（例えば、1時間後または3時間後）投与することを意味し得る。第2の剤が、本発明の化合物の投与から24時間超後に投与し得ることも想定される。あるいは、この組合せは、異なる投与経路により投与してもよい、すなわち、一方は経口的に、他方は吸入により投与してもよい。

10

【0262】

一実施形態では、キットは、本発明の化合物を含む第1の剤形と、本明細書中に記述された1つまたは複数の第2の剤を含む少なくとも1つの追加の剤形とを、本発明の方法を実行するのに十分な量で含む。第1の剤形および第2（または第3など）の剤形は一緒になって、患者における疾患または医学的状態の処置または予防のための治療有効量の活性剤を含む。

20

【0263】

第2の剤（複数可）は、含まれるとすれば、本発明の化合物と共投与された場合、治療上有利な作用を生じる量でこれらが通常投与されるように、治療有効量で存在する。第2の剤は、薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に純粋な立体異性体などの形態とすることができる。第2の剤はまた、プロドラッグ、例えばエステル化し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、本明細書中に列挙した第2の剤は、すべてのこのような形態を含むことが意図され、市販されているか、または従来の手順および試薬を使用して調製することができる。

【0264】

一実施形態では、本発明の化合物は、アデノシン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。これらの代表的な例として、これらに限定されないが、ナキシフィリン、ロロフィリン、SLV-320、テオフィリン、およびトナボフィリンが挙げられる。

30

【0265】

一実施形態では、本発明の化合物は、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。これらの代表的な例として、これらに限定されないが、ドキサゾシン、プラゾシン、タムスロシン、およびテラゾシンが挙げられる。

【0266】

本発明の化合物はまた α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト（「 α_1 遮断剤」）と組み合わせて投与することができる。代表的な α_1 遮断剤として、これらに限定されないが、アセプトロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ポピンドロール、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、ラベトロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、例えばコハク酸メトプロロールおよび酒石酸メトプロロール、モプロロール、ナドロロール、ナドキシロール、ネビバロール、ニブラジロール、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、タルインドール

40

50

、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、ならびにこれらの組合せが挙げられる。1つの特定の実施形態では、₁ - アンタゴニストは、アテノロール、ピソプロロール、メトプロロール、プロプラノロール、ソタロール、およびこれらの組合せから選択される。通常、₁ 遮断剤は、投与1回あたり約2 ~ 900 mgを提供するのに十分な量で投与される。

【0267】

一実施形態では、本発明の化合物は、₂ - アドレナリン受容体アゴニストと組み合わせて投与される。これらの代表的な例として、これらに限定されないが、アルブテロール、ピトルテロール、フェノテロール、ホルモテロール、インダカテロール、イソエタリン、レバルブテロール、メタプロテレノール、ビルブテロール、サルブタモール、サルメファモール、サルメテロール、テルブタリン、およびピランテロールなどが挙げられる。通常、₂ - アドレナリン受容体アゴニストは、投与1回あたり約0.05 ~ 500 μgを提供するのに十分な量で投与される。

10

【0268】

一実施形態では、本発明の化合物は、進行糖化終末産物（AGE）ブレイカーと組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、アラゲブリウム（またはALT-711）、およびTRC4149が挙げられる。

【0269】

別の実施形態では、本発明の化合物は、アルドステロンアンタゴニストと組み合わせて投与される。これらの代表的な例として、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、およびこれらの組合せが挙げられる。通常、アルドステロンアンタゴニストは、一日あたり約5 ~ 300 mgを提供するのに十分な量で投与される。

20

【0270】

一実施形態では、本発明の化合物は、アミノペプチダーゼNまたはジペプチジルペプチダーゼIII阻害剤と組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、ベスタチンおよびPC18（2 - アミノ - 4 - メチルスルホニルブタンチオール、メチオニンチオール）が挙げられる。

【0271】

本発明の化合物はまた、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤と組み合わせて投与することができる。代表的なACE阻害剤として、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、エナラプリラト、ホシノプリル、ホシノプリラト、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、モノプリル、モベルチプリル、ペントプリル、ペリンドプリル、キナプリル、キナプリラト、ラミプリル、ラミプリラト、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、およびこれらの組合せが挙げられる。

30

【0272】

ある特定の実施形態では、ACE阻害剤は、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ラミプリル、およびこれらの組合せから選択される。通常、ACE阻害剤は、一日あたり約1 ~ 150 mgを提供するのに十分な量で投与される。別の実施形態では、本発明の化合物は、二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン（ACE/NEP）阻害剤と組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：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] - ベンゾアゼピン - 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 - ベンゾアゼピン - 1 - イル]酢酸）；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

40

50

トリレート；エナラプリラート；E R - 3 2 9 3 5 ((3 R , 6 S , 9 a R) - 6 - [3 (S) - メチル - 2 (S) - スルファニルペンタンアミド] - 5 - オキソパーヒドロチアゾロ [3 , 2 - a] アゼピン - 3 - カルボン酸) ； ジェムパトリラト； M D L - 1 0 1 2 6 4 ((4 S , 7 S , 1 2 b R) - 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 , 1 2 b - オクタヒドロピリド [2 , 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸) ； M D L - 1 0 1 2 8 7 ([4 S - [4 , 7 (R *) , 1 2 b]] - 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 , 1 2 b - オクタヒドロピリド [2 , 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸) ； オマパトリラト； R B - 1 0 5 (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) ； サムパトリラト； S A - 8 9 8 ((2 R , 4 R) - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - メルカプトプロピオニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニル] - L - フェニルアラニン) ； S c h - 5 0 6 9 0 (N - [1 (S) - カルボキシ - 2 - [N 2 - (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) ； およびこれらの組合せもまた含まれていてもよい。1つの特定の実施形態では、ACE/NEP阻害剤は、AVE - 7 6 8 8、エナラプリラート、ファシドトリル、ファシドトリレート、オマパトリラト、サムパトリラト、およびこれらの組合せから選択される。

10

【0273】

一実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) アクチベーターまたは刺激物質と組み合わせて投与される。

20

【0274】

一実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシン - II ワクチンと組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、ATR 1 2 1 8 1 および C Y T 0 0 6 - A n g Q b が挙げられる。

【0275】

一実施形態では、本発明の化合物は、抗凝血剤と組み合わせて投与される。代表的な例として、これらに限定されないが、クマリン、例えばワルファリンなど；ヘパリン；ならびにダイレクトトロンビン阻害剤、例えばアルガトロバン、ビバリルジン、ダビガトラン、およびレピルジンなどが挙げられる。

30

【0276】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、抗糖尿病剤と組み合わせて投与される。代表的な抗糖尿病剤として、注射用薬物ならびに経口的に効果的な薬物、およびこれらの組合せが挙げられる。注射用薬物の例として、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挙げられる。経口的に効果的な薬物の例として、これらに限定されないが：ビグアナイド、例えばメトホルミンなど；グルカゴンアンタゴニスト； - グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボースおよびミグリトールなど；ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤 (DPP-IV阻害剤) 例えばアログリプチン、デナグリプチン、リナグリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチン、およびビルダグリプチンなど；メグリチニド、例えばレパグリニドなど；オキサジアゾリジンジオン；スルホニル尿素、例えばクロルプロパミド、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；チアゾリジンジオン、例えばピオグリタゾンおよびロシグリタゾンなど；ならびにこれらの組合せが挙げられる。

40

【0277】

別の実施形態では、本発明の化合物は、抗下痢処置と組み合わせて投与される。代表的な処置の選択肢として、これらに限定されないが、経口の水分補給用飲料 (ORS)、ロペラミド、ジフェノキシラート、および次サリチル酸ビスマスが挙げられる。

【0278】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、抗緑内障剤と組み合わせて投与される。代表的な抗緑内障剤として、これらに限定されないが： - アドレナリンアゴニスト、例

50

例えばブリモニジンなど； α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト；局所用 α_1 遮断剤、例えばベタキソロール、レボブノロール、およびチモロールなど；カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、例えばアセタゾラミド、プリンゾラミド、またはドルゾラミドなど；コリン作用性アゴニスト、例えばセピメリンおよびDMXB-アナバシンなど；エピネフリン化合物；縮瞳剤、例えばピロカルピンなど；ならびにプロスタグランジン類似体などが挙げられる。

【0279】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、抗脂質剤と組み合わせて投与される。代表的な抗脂質剤として、これらに限定されないが、コレステリルエステル移動タンパク質阻害剤（CEPT）、例えばアナセトラピブ、ダルセトラピブ、およびトルセトラピブ；

10

【0280】

一実施形態では、本発明の化合物は、抗血栓剤と組み合わせて投与される。代表的な抗血栓剤として、これらに限定されないが、アスピリン；抗血小板剤、例えばクロピドグレル、プラスグレル、およびチクロピジン；ヘパリン、ならびにこれらの組合せが挙げられる。

【0281】

一実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシンII型受容体遮断剤（ARB）としても公知のAT₁受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。代表的なARBとして、これらに限定されないが、アピテサルタン、アジルサルタン（例えば、アジルサルタンメドキシミル）、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、エムブサルタン、エノールタソサルタン、エプロサルタン、EXP3174、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、ミファサルタン、オルメサルタン（例えば、オルメサルタンメドキシミル）、オボミサルタン、プラトサルタン、リピサルタン、サブリサルタン、サララシン、サルメシン、TAK-591、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、およびこれらの組合せが挙げられる。ある特定の実施形態では、ARBは、アジルサルタンメドキシミル、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、ロサルタン、オルメサルタンメドキシミル、サブリサルタン、タソサルタン、

20

30

【0282】

本発明の化合物はまた、二重作用性剤、例えばAT₁受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤（ARB/NEP）などと組み合わせて投与することもでき、これらの例として、これらに限定されないが、米国公開第2008/0269305号および第2009/0023228号（両方ともAllegrettiらにより2008年4月23日に

40

【0283】

本発明の化合物はまた、Kurtz & Klein（2009年）、Hypertension Research、32巻：826～834頁に記載されているような多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤と組み合わせて投与してもよい。

【0284】

一実施形態では、本発明の化合物は、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、例えば、イカチバント（HOE-140）などと組み合わせて投与する。本併用療法は、血管性浮腫

50

またはブラジキニンレベルの上昇の他の望ましくない結果を予防するという利点を提示することができる」と予期されている。

【0285】

一実施形態では、本発明の化合物は、カルシウムチャネル遮断剤と組み合わせて投与される。代表的なカルシウムチャネル遮断剤として、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、リオシジン、セモチアジル、テロジリン、チアパミル、ベラパミル、およびこれらの組合せが挙げられる。ある特定の実施形態では、カルシウムチャネル遮断剤は、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、リオシジン、ベラパミル、およびこれらの組合せから選択される。通常、カルシウムチャネル遮断剤は、投与1回あたり約2～500mgを提供するのに十分な量で投与される。

10

【0286】

一実施形態では、本発明の化合物は、キマーゼ阻害剤、例えばTPC-806および2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-[[3,4-ジオキソ-1-フェニル-7-(2-ピリジルオキシ)]-2-ヘプチル]アセトアミド(NK3201)などと組み合わせて投与される。

20

【0287】

一実施形態では、本発明の化合物は、利尿剤と組み合わせて投与される。代表的な利尿剤として、これらに限定されないが、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、例えばアセタゾラミドおよびジクロルフェナミドなど；ループ利尿剤、これには、スルホンアミド誘導体、例えばアセタゾラミド、アンブシド、アゾセミド、ブメタニド、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、エトキシゾラミド、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が挙げられる；ならびに非スルホンアミド利尿剤、例えばエタクリン酸および他のフェノキシ酢酸化合物、例えばチエニル酸、インダクリノンおよびキンカルバート；浸透圧利尿剤、例えばマンニトール；カリウム保持性利尿剤、これにはアルドステロンアンタゴニスト、例えばスピロノラクトン、およびNa⁺チャネル阻害剤、例えばアミロリドおよびトリウムテレンなどが挙げられる；チアジドおよびチアジド様利尿剤、例えばアルチアジド、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、ベンゾチアジド、ブチアジド、クロルタリドン、クロロチアジド、シクロベンチアジド、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、メチ克蘭、メトラゾン、パラフルチジド、ポリチアジド、キネサゾン、テクロチアジド、およびトリクロロメチアジド；ならびにこれらの組合せが挙げられる。ある特定の実施形態では、利尿剤は、アミロリド、ブメタニド、クロロチアジド、クロルタリドン、ジクロルフェナミド、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、トリウムテレン、およびこれらの組合せから選択される。利尿剤は、一日あたり約5～50mg、さらに通常一日あたり6～25mgを提供するのに十分な量で投与され、一般的な用量は、一日あたり6～25mg、12～5mgまたは25mgである。

30

40

【0288】

本発明の化合物はまた、エンドセリン変換酵素(ECE)阻害剤と組み合わせて投与することができる、これらの例として、これらに限定されないが、ホスホラミドン、CGS26303、およびこれらの組合せが挙げられる。

50

【0289】

ある特定の実施形態では、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組み合わせて投与される。代表的なエンドセリン受容体アンタゴニストとして、これらに限定されないが、エンドセリンA受容体に影響を及ぼす選択的エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばアボセンタン、アンブリセンタン、アトラセンタン、BQ-123、クラゾセンタン、ダルセンタン、シタキセンタン、およびジボテンタン；ならびにエンドセリンA受容体とB受容体の両方に影響を及ぼす二重エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばボセンタン、マシテンタン、テゾセンタンなどが挙げられる。

【0290】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、スタチンとしても公知の、1つまたは複数のHMG-CoA還元酵素阻害剤と組み合わせて投与される。代表的なスタチンとして、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、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチンが挙げられる。

【0291】

一実施形態では、本発明の化合物は、モノアミン再取り込み阻害剤と組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、例えばアトモキセチン、ブプロプリオンおよびブプロプリオンメタボライトヒドロキシブプロプリオン、マプロチリン、レボキセチン、ならびにピロキサジン；選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、例えばシタロプラムおよびシタロプラムメタボライトデスメチルシタロプラム、ダボキセチン、エスシタロプラム(例えば、シュウ酸エスシタロプラム)、フルオキセチンおよびフルオキセチンデスメチルメタボライトノルフルオキセチン、フルボキサミン(例えば、マレイン酸フルボキサミン)、パロキセチン、セルトラリンならびにセルトラリンメタボライトデスメチルセルトラリン；二重セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、例えばビシファジン、デュロキセチン、ミルナシプラン、ネファゾドン、およびベンラファキシン；ならびにこれらの組合せが挙げられる。

【0292】

別の実施形態では、本発明の化合物は、筋弛緩剤と組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、ジフルニサル、メタキサロン、メトカルバモール、およびこれらの組合せが挙げられる。

【0293】

一実施形態では、本発明の化合物は、ナトリウム利尿ペプチドまたは類似体と組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが：カルペリチド、CD-NP(Nile療法)、CU-NP、ネシリチド、PL-3994(Palatin Technologies, Inc.)、ウラリチド、センデリチド、およびOgawara、(2004年)J. Biol. Chem. 279巻：28625~31頁に記載されている化合物が挙げられる。これらの化合物はまた、ナトリウム利尿ペプチド受容体-A(NPR-A)アゴニストとも呼ばれる。別の実施形態では、本発明の化合物は、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体(NPR-C)アンタゴニスト、例えばSC-46542、cANF(4-23)、およびAP-811(Veale(2000年)Bioorg Med Chem Lett、10巻：1949~52頁)と組み合わせて投与される。例えば、AP-811は、NEP阻害剤、チオルファン(Wegner(1995年)Clin. Exper. Hypert. 17巻：861~876頁)と併用した場合、相乗効果を示す。

【0294】

別の実施形態では、本発明の化合物は、ネプリライシン(NEP)阻害剤と組み合わせて投与される。代表的なNEP阻害剤として、これらに限定されないが：AHU-377；カンドキサトリル；カンドキサトリラト；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)；

10

20

30

40

50

CGS - 24128 (3 - [3 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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); 3 - (1 - カルバモイルシクロヘキシル)プロピオン酸誘導体 (Pfizer Inc.) (HepworthらのWO2006/027680に記載); JMV - 390 - 1 (2(R) - ベンジル - 3 - (N - ヒドロキシカルバモイル)プロピオニル - L - イソロイシル - L - ロイシン); エカドトリル; ホスホラミドン; レトロチオルファン; RU - 42827 (2 - (メルカプトメチル) - N - (4 - ピリジニル)ベンゼンプロピオンアミド); RU - 44004 (N - (4 - モルホリニル) - 3 - フェニル - 2 - (スルファニルメチル)プロピオンアミド); SCH - 32615 ((S) - N - [N - (1 - カルボキシ - 2 - フェニルエチル) - L - フェニルアラニル] - アラニン)およびそのプロドラッグSCH - 34826 ((S) - N - [N - [1 - [(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ]カルボニル] - 2 - フェニルエチル] - L - フェニルアラニル] - アラニン); シアロルフィン; SCH - 42495 (N - [2(S) - (アセチルスルファニルメチル) - 3 - (2 - メチルフェニル)プロピオニル] - L - メチオニンエチルエステル); スピノルフィン; SQ - 28132 (N - [2 - (メルカプトメチル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル]ロイシン); 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] - 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 (cis - 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 - ピフェニル - 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 - ピフェニル - 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); 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 - ベンゾアゼピン - 1 - 酢酸] (Novartis AG) (KhderらのWO2007/106708に記載); ならびにこれらの組合せが挙げられる。ある特定の実施形態では、NEP阻害剤は、AHU - 377、カンドキサトリル、カンドキサトリラト、CGS - 24128、ホスホラミドン、SCH - 32615、SCH - 34826、SQ - 28603、チオルファン、およびこれらの組合せから選択される。ある特定の実施形態では、NEP阻害剤は、ダグルトリルまたはCGS - 26303 ([N - [2 - (ピフェニル - 4 - イル) - 1(S) - (1H - テトラゾール - 5 - イル)エチル]アミノ]メチルリン酸)などの化合物であり、これらは、エンドセリン変換酵素(ECE)とNEPの両方の阻害剤としての活性を有する。他の二重作用性ECE/NEP化合物もまた使用することができる。NEP阻害剤は、一日あたり約20 ~ 800mgを提供するのに十分な量で投与され、通常の毎日の用量は一日あたり50 ~ 700mgの範囲であり、さらに一般的には一日あたり100 ~ 600または100 ~ 300mgの範囲である。

【0295】

一実施形態では、本発明の化合物は、一酸化窒素ドナーと組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、ニコランジル; 有機ナイトレート(nitrate)、例えば四硝酸ペンタエリスリトールなど; ならびにシドノンイミン、例えばリンシドミンおよびモルシドミンなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 6 】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）と組み合わせて投与される。代表的なNSAIDとして、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、アロキシピリン、アニロラク、アパゾン、アザプロパゾン、ベノリレート、ベノキサプロフェン、ベズピペリロン、プロペラモール、ブクロキシム酸、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、フェンクロズ酸、フェノプロフェン、フェンチアザク、フェブラゾン、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、フロフェナク、イブフェナク、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、ケトロラック、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、オキシピナク、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、サルサレート、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、チオキサプロフェン、トルフェナム酸、トルメチン、トリフルミデート、ジドメタシン、ゾメピラック、およびこれらの組合せが挙げられる。ある特定の

実施形態では、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、ケトロラック、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、およびこれらの組合せから選択される。

10

20

【 0 2 9 7 】

一実施形態では、本発明の化合物は、N - メチル d - アスパラギン酸塩（NMDA）受容体アンタゴニストと組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、アマンタジン、デキストロメトルファン、デキストロプロボキシフェン、ケタミン、ケトベミドン、メマンチン、メタドンなどを含めたものが挙げられる。

【 0 2 9 8 】

さらなる別の実施形態では、本発明の化合物は、オピオイド受容体アゴニスト（オピオイド鎮痛剤とも呼ばれる）と組み合わせて投与される。代表的なオピオイド受容体アゴニストとして、これらに限定されないが：ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ハイドロコドン、ヒドロモルホン、レバロルファン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、ナルブフィン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ナロルフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロボキシフェン、トラマドール、およびこれらの組合せが挙げられる。特定の実施形態では、オピオイド受容体アゴニストは、コデイン、ジヒドロコデイン、ハイドロコドン、ヒドロモルホン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、トラマドール、およびこれらの組合せから選択される。

30

【 0 2 9 9 】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤、特にPDE - V阻害剤と組み合わせて投与される。代表的なPDE - V阻害剤として、これらに限定されないが、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、シルデナフィル（Revatio（登録商標））、タダラフィル（Adcirca（登録商標））、バルデナフィル（Levitra（登録商標））、およびウデナフィルが挙げられる。

40

【 0 3 0 0 】

別の実施形態では、本発明の化合物は、プロスタグランジン類似体（プロスタノイドまたはプロスタサイクリン類似体とも呼ばれる）と組み合わせて投与される。代表的なプロスタグランジン類似体として、これらに限定されないが、ベラプロストナトリウム、ピマトプロスト、エボプロステノール、イロプロスト、ラタノプロスト、タフルプロスト、トラボプロスト、およびトレプロスチニルが挙げられ、特に興味深いのはピマトプロスト、ラタノプロスト、およびタフルプロストである。

50

【 0 3 0 1 】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、プロスタグランジン受容体アゴニストと組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、ピマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロストなどが挙げられる。

【 0 3 0 2 】

本発明の化合物はまた、レニン阻害剤と組み合わせて投与されてもよい。これらの例として、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、およびこれらの組合せが挙げられる。

【 0 3 0 3 】

別の実施形態では、本発明の化合物は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (S S R I) と組み合わせて投与される。代表的な S S R I として、これらに限定されないが：シタロプラムおよびシタロプラムメタボライトデスメチルシタロプラム、ダボキセチン、エスシタロプラム (例えば、シュウ酸エスシタロプラム)、フルオキセチンおよびフルオキセチンデスメチルメタボライトノルフルオキセチン、フルボキサミン (例えば、マレイン酸フルボキサミン)、パロキセチン、セルトラリンおよびセルトラリンメタボライトデメチルセルトラリン、ならびにこれらの組合せが挙げられる。

【 0 3 0 4 】

一実施形態では、本発明の化合物は、5 - H T _{1 D} セロトニン受容体アゴニストと組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、トリプタン、例えばアルモトリプタン、アビトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、およびゾルミトリプタンが挙げられる。

【 0 3 0 5 】

一実施形態では、本発明の化合物は、ナトリウムチャネル遮断剤と組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、カルバマゼピン、ホスフェニトイン、ラモトリギン、リドカイン、メキシレチン、オキシカルバゼピン、フェニトイン、およびこれらの組合せが挙げられる。

【 0 3 0 6 】

一実施形態では、本発明の化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質またはアクチベーターと組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、アタシグアト、リオシグアト、およびこれらの組合せが挙げられる。

【 0 3 0 7 】

一実施形態では、本発明の化合物は、三環式抗うつ剤 (T C A) と組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドスレピン、ドキシセピン、イミプラミン、イミプラミノキシド、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ニトロザゼピン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、ピボフェジン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、およびこれらの組合せが挙げられる。

【 0 3 0 8 】

一実施形態では、本発明の化合物は、バソプレッシン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、コニバプタンおよびトルバプタンが挙げられる。

【 0 3 0 9 】

併用される第2の治療剤は、本発明の化合物とのさらなる併用療法においても役立つことができる。例えば、本発明の化合物は、利尿剤と A R B、またはカルシウムチャネル遮断剤と A R B、または利尿剤と A C E 阻害剤、またはカルシウムチャネル遮断剤とスタチンを併用することができる。具体例として、A C E 阻害剤エナラプリル (マレイン酸塩形態) と利尿剤ヒドロクロロチアジド (V a s e r e t i c (登録商標) というマークの下で販売されている) の組合せ、またはカルシウムチャネル遮断剤アムロジピン (ベシル酸塩形態) と A R B オルメサルタン (メドキシミルプロドラッグ形態) の組合せ、またはカ

10

20

30

40

50

ルシウムチャネル遮断剤とスタチンの組合せが挙げられ、これらはすべて本発明の化合物と共に使用することができる。他の治療剤、例えば β_2 -アドレナリン受容体アゴニストおよびバソプレッシン受容体アンタゴニストなどもまた、併用療法に役立ち得る。典型的な β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとして、クロニジン、デクスメドミジン、およびグアンファシンが挙げられる。

【0310】

以下の製剤は、本発明の代表的な薬学的組成物を例示している。

【0311】

典型的な経口投与用硬質ゼラチンカプセル

本発明の化合物 (50 g)、スプレー乾燥したラクトース 440 g およびステアリン酸マグネシウム 10 g を十分にブレンドする。次いで得られた組成物を硬質ゼラチンカプセルに充填する (カプセル剤 1 個あたり組成物 500 mg)。あるいは、本発明の化合物 (20 mg) をデンプン (89 mg)、微結晶性セルロース (89 mg) およびステアリン酸マグネシウム (2 mg) と十分にブレンドする。次いでこの混合物を米国製の 45 番メッシュの篩に通し、硬質ゼラチンカプセルに充填する (カプセル剤 1 個あたり組成物 200 mg)。

10

【0312】

あるいは、本発明の化合物 (30 g)、第 2 の剤 (20 g)、スプレー乾燥したラクトース 440 g およびステアリン酸マグネシウム 10 g を十分にブレンドし、上記のように処理する。

20

【0313】

典型的な経口投与用ゼラチンカプセル製剤

本発明の化合物 (100 mg) を、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (50 mg) およびデンプン粉末 (250 mg) と十分にブレンドする。次いでこの混合物をゼラチンカプセル剤に充填する (カプセル剤 1 個あたり組成物 400 mg)。あるいは、本発明の化合物 (70 mg) および第 2 の剤 (30 mg) をポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (50 mg) およびデンプン粉末 (250 mg) と十分にブレンドし、得られた混合物をゼラチンカプセル剤に充填する (カプセル剤 1 個あたり組成物 400 mg)。

【0314】

あるいは、本発明の化合物 (40 mg) を、微結晶性セルロース (アビスル PH 103 ; 259.2 mg) およびステアリン酸マグネシウム (0.8 mg) と十分にブレンドする。次いでこの混合物をゼラチンカプセル剤 (サイズ # 1、白色、不透明) に充填する (カプセル剤 1 個あたり組成物 300 mg)。

30

【0315】

典型的な経口投与用錠剤製剤

本発明の化合物 (10 mg)、デンプン (45 mg) および微結晶性セルロース (35 mg) を米国製 20 番メッシュの篩に通し、十分混合する。こうして生成された粒剤を 50 ~ 60 で乾燥させ、米国製 16 番メッシュの篩に通す。ポリビニルピロリドン溶液 (4 mg を滅菌水中の 10 % 溶液として) を、カルボキシメチルデンプンナトリウム (4.5 mg)、ステアリン酸マグネシウム (0.5 mg)、およびタルク (1 mg) と混合し、次いでこの混合物を、米国製 16 番メッシュの篩に通す。次いでカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクをこの粒剤に加える。混合後、この混合物を錠剤機上で圧縮して、重さ 100 mg の錠剤を生成する。

40

【0316】

あるいは、本発明の化合物 (250 mg) を、微結晶性セルロース (400 mg)、ヒュームド二酸化ケイ素 (10 mg)、およびステアリン酸 (5 mg) と十分にブレンドする。次いでこの混合物を圧縮して、錠剤を形成する (錠剤 1 錠あたり組成物 665 mg)。

【0317】

50

あるいは、本発明の化合物（４００ｍｇ）を、コーンスターチ（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。次いでこの混合物を圧縮して、単一の分割
錠を形成する（錠剤一錠あたり組成物６００ｍｇ）。

【０３１８】

あるいは、本発明の化合物（１００ｍｇ）を、コーンスターチ（１００ｍｇ）と、ゼラ
チン（２０ｍｇ）水溶液と共に十分にブレンドする。この混合物を乾燥させ、粉碎して微
細な粉末にする。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）をゼラチン製剤と混和し、顆粒化し、得られた混合物を圧縮して、錠剤を形
成する（錠剤一錠あたり本発明の化合物１００ｍｇ）。

10

【０３１９】

典型的な経口投与用懸濁製剤

以下の成分を混合して、懸濁液１０ｍＬあたり、本発明の化合物１００ｍｇを含有する
懸濁液を形成する。

【０３２０】

【化７３】

成分	量
本発明の化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール(70%溶液)	12.85 g
Veegum(登録商標)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	100 mLまで適量

20

【０３２１】

典型的な経口投与用液体製剤

30

適切な液体製剤は、カルボン酸ベースの緩衝剤、例えばクエン酸緩衝液、乳酸緩衝液お
よびマレイン酸緩衝液などを用いたものである。例えば、本発明の化合物（ＤＭＳＯと予
備混合しておいてもよい）を、１００ｍＭクエン酸アンモニウム緩衝剤とブレンドし、 pH
を $pH5$ に調整するか、または１００ｍＭクエン酸溶液とブレンドし、 pH を $pH2$ に
調整する。このような溶液はまた、シクロデキストリンなどの可溶化賦形剤を含んでもよ
く、例えば溶液は、１０重量％のヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含んで
もよい。

【０３２２】

他の適切な製剤としては、シクロデキストリンを伴うかまたは伴わない５％ $NaHCO_3$
溶液が挙げられる。

40

【０３２３】

注射による投与のための典型的な注射用製剤

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、０．５Ｎ水性の塩酸または０．５Ｎ水性の水酸化ナトリウムを
使用して、得られた溶液の pH を $pH4$ に調整し、次いで注射のための十分な水を加えて
、総容積を２０ｍＬとする。次いでこの混合物を、無菌フィルター（０．２２ミクロン）
を通す濾過をして、注射による投与に対して適切な無菌溶液を得る。

【０３２４】

吸入による投与のための典型的な組成物

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

50

する。次いでこのブレンドした混合物をゼラチン吸入カートリッジに充填する。カートリッジの内容物を、例えばドライパウダー吸入器を使用して投与する。

【 0 3 2 5 】

あるいは、脱塩水 (2 0 0 m L) 中にレシチン (0 . 2 g) を溶解することによって調製した溶液中に、本発明の微粉化した化合物 (1 0 g) を分散させる。得られた懸濁液をスプレー乾燥し、次いで微粉化して、平均直径が約 1 . 5 μ m 未満の粒子を含む微粉化組成物を形成する。次いで微粉化組成物を、吸入器で投与した場合に投与 1 回あたり本発明の化合物約 1 0 μ g ~ 約 5 0 0 μ g 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有する計量式吸入器カートリッジに充填する。

【 0 3 2 6 】

あるいは、本発明の化合物 (2 5 m g) を、クエン酸緩衝化 (p H 5) 等張生理食塩水 (1 2 5 m L) に溶解させる。この混合物を撹拌し、化合物が溶解するまで超音波処理する。溶液の p H をチェックし、必要に応じて、水性の 1 N N a O H をゆっくりと加えることによって p H 5 に調整する。溶液はネブライザーデバイスを使用して投与し、このネブライザーデバイスは、投与 1 回あたり、本発明の化合物約 1 0 μ g ~ 約 5 0 0 μ g を提供する。

【実施例】

【 0 3 2 7 】

以下の調製および実施例は、本発明の特定の実施形態を例示するために提供されている。しかしこれらの特定の実施形態は、具体的に指摘されていない限り、本発明の範囲を限定することを決して意図するものではない。

【 0 3 2 8 】

以下の略語は、他に指摘されない限り、以下の意味を有し、本明細書中で使用され、定義されていない任意の他の略語は、これらの標準的で、一般的に受け入れられた意味を有する。

A c O H	酢酸	
B O C	t - ブトキシカルボニル (- C (O) O C (C H ₃) ₃)	
(B O C) ₂ O	二炭酸ジ - t e r t - ブチル	
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタンまたは塩化メチレン	30
D I P E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M A	N , N - ジメチルアセトアミド	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
E D C	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t ₃ S i H	トリエチルシラン	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	40
H A T U	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	
H C T U	2 - (6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート	
H E P E S	4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
N a H M D S	ナトリウムヘキサメチルジシラジド	
P d (d p p f) ₂ C l ₂	1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジ	50

10

20

30

40

50

ウムクロリド

Pd(PPh₃)₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

PE 石油エーテル

PMB p-メトキシベンジル

PyBOP ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

Silica Cat (登録商標) DPP-Pd シリカベースのジフェニルホスフィンパラジウム(II)触媒

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

TMSCl トリメチルシリルクロリド

Tr トリチル。

【0329】

特に示されていない限り、すべての材料、例えば試薬、出発物質および溶媒などは、民間の供給者(例えばSigma-Aldrich、およびFluka Riedel-de Haenなど)から購入し、さらなる精製なしで使用した。

【0330】

特に示されていない限り、反応は、窒素雰囲気下で行った。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HPLC)、および質量分析法でモニターし、これらの詳細は具体例において示されている。分析用HPLCで使用した溶媒は、以下の通りであった: 溶媒Aは、98% H₂O / 2% MeCN / 1.0 mL / LのTFA; 溶媒Bは、90% MeCN / 10% H₂O / 1.0 mL / LのTFAであった。

【0331】

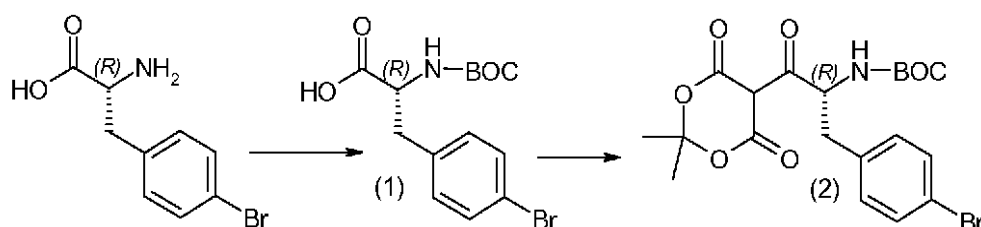
各調製において具体的に記載されているように反応の後処理を行った。例えば、一般的には、抽出および他の精製方法、例えば温度依存性、および溶媒依存性の結晶化、および沈殿などによって、反応混合物を精製した。さらに、反応混合物は、通常Microsorb C18およびMicrosorb BDSカラム充填材料ならびに従来の溶離液を使用して、分取HPLCにより規定通りに精製した。反応の進行は、通常液体クロマトグラフィー質量分析法(LCMS)で測定した。異性体の特徴付けは、核オーバーハウザー効果スペクトロスコピー(NOE)で行った。反応生成物の特徴付けを質量分析法および¹H-NMR分光分析で規定通りに行った。NMR測定のため、試料を重水素化溶媒(CD₃OD、CDCl₃、またはDMSO-d₆)に溶解させ、標準的な観察条件下、Varian Gemini 2000装置(400 MHz)を用いて、¹H-NMRスペクトルを取得した。質量分析による化合物の同定は通常、エレクトロスプレーイオン化方法(ESMS)を使用して、Applied Biosystems(Foster City, CA)モデルAPI 150 EX装置またはAgilent(Palo Alto, CA)モデル1200 LC/MSD装置を用いて行った。

【0332】

調製1: (S)-2-(4-ブロモベンジル)-5-オキソピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0333】

【化74】



10

20

30

40

50

【0334】

(R)-2-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸(50 g、0.2モル)のMeCN(700 mL)溶液に、NaOH(16.4 g、0.4モル)の水(700 mL)溶液を-5 で加えた。10分間攪拌後、(BOC)₂O(44.7 g、0.2モル)のMeCN(100 mL)溶液を加えた。この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。MeCNの蒸発後、残渣をDCM(800 mL)で希釈し、-5 で、1 MのHClでpH 2に酸性化した。この水性物質をDCM(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、白色の固体として、化合物1を得た(66.5 g)。LC-MS: 366 [M+Na]、709 [2M+Na]。

10

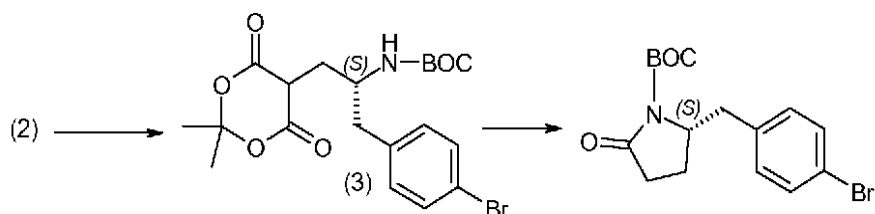
【0335】

化合物1(66.5 g、193 μmol)、メルドラム酸(33.4 g、232 mmol)およびDMAP(37.7 g、309 mmol)の無水DCM(600 mL)溶液に、DCC(47.9 g、232 mmol)の無水DCM(200 mL)溶液を、-5 で1時間にわたり、窒素下で滴下添加した。この混合物を-5 で8時間攪拌し、次いで一晩冷蔵した。ジシクロヘキシル尿素の結晶を観察した。この混合物を濾過し、5% KHSO₄(5×200 mL)、飽和水性NaCl(200 mL)で洗浄し、次いで冷蔵下で一晩、無水MgSO₄で乾燥させた。次いで溶液を蒸発させることによって、淡黄色の固体として、粗製の化合物2を得た(91 g)。LC-MS: 492 [M+Na]、961 [2M+Na]。

20

【0336】

【化75】



【0337】

粗製の化合物2(91 g、193 mmol)の無水DCM(1 L)溶液に、窒素下-5 で、AcOH(127.5 g、2.1モル)を加えた。この混合物を-5 で30分間攪拌し、次いでNaBH₄(18.3 g、483 mmol)を1時間にわたり少量ずつ加えた。もう1時間-5 で攪拌後、飽和水性NaCl(500 mL)を加えた。有機層を、飽和水性NaCl(2×300 mL)および水(2×300 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これをEt₂Oで洗浄してさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物3を得た(68 g)。LC-MS: 478 [M+Na]、933 [2M+Na]。

30

【0338】

化合物3(68 g、149 mmol)の無水トルエン(500 mL)溶液を、窒素下で3時間還流させた。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー(ヘキサン: EtOAc = 10:1)で精製することによって、淡黄色の油状物として、表題化合物を得た(38 g)。LC-MS: 376 [M+Na]、729 [2M+Na]。

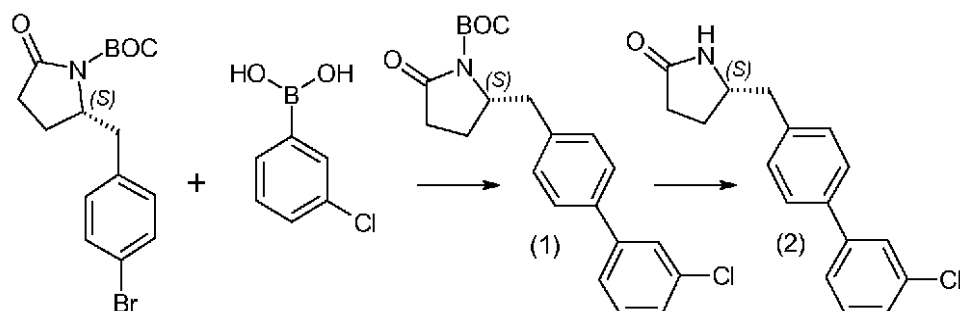
40

【0339】

調製2: (3R, 5R)-5-(3'-クロロピフェニル-4-イルメチル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン

【0340】

【化 7 6】



10

【0341】

(S)-2-(4-ブロモベンジル)-5-オキソピロリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (15 g、43 mmol) の 1,4-ジオキサン (600 mL) 溶液に、窒素下で、3-クロロフェニルボロン酸 (8 g、51 mmol) および $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (3.1 g、4.2 mmol) を室温に加えた。10 分間攪拌後、 K_2CO_3 (11.7 g、85 mmol) の水 (60 mL) 溶液を加えた。この混合物を 60 に加熱し、一晩攪拌した。溶媒の蒸発後、水 (200 mL) を加え、 EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (400 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 6 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 1 を得た (15 g)。LC-MS : 408 [M + Na]。

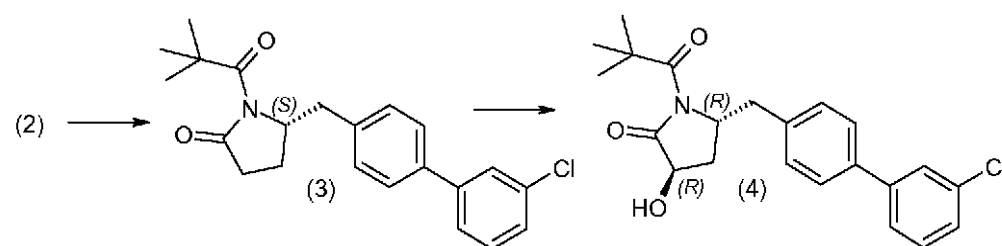
20

【0342】

化合物 1 (15 g、0.039 mol) の無水 DCM (250 mL) 溶液に、窒素下、-5 で、TFA (20 mL、270 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣を EtOAc (300 mL) で希釈し、次いで飽和水性 NaHCO_3 (3 × 200 mL)、水 (200 mL)、飽和水性 NaCl (250 mL) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することによって、淡黄色の固体として、粗製の化合物 2 を得た (11 g)。LC-MS : 286 [M + H]。

【0343】

【化 7 7】



30

【0344】

NaH (2.3 g、98 mmol) の無水 THF (200 mL) 溶液に、化合物 2 (11 g、39 mmol) の無水 THF (100 mL) 溶液を、窒素下、0 で 30 分間にわたり滴下添加した。この混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。0 に冷却後、塩化ピバロイル (6 g、51 mmol) を 30 分間にわたり滴下添加した。この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。反応を飽和水性 NH_4Cl (200 mL) でクエンチし、 EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 25 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 3 を得た (10.5 g)。LC-MS : 391 [M + Na]。

40

【0345】

50

化合物 3 (10 . 5 g、29 mmol) の無水 THF (120 mL) 溶液に、窒素下、
 - 78 で 30 分間にわたり、NaHMDS (29 mL、58 mmol) を滴下添加した。
 - 78 で 90 分間攪拌後、(+) - (8 , 8 - ジクロロカンフォリルスルホニル) -
 オキサジリジン (15 . 6 g、52 mmol) の溶液を 30 分間にわたり滴下添加した。
 - 78 で 2 時間攪拌後、反応を飽和 NH_4Cl (400 mL) でクエンチし、EtOAc
 (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で
 洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これ
 を、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 15 : 1) でさらに精製することによ
 って、淡黄色の固体として、表題化合物を得た (9 . 6 g)。LC - MS : 408 [M +
 Na]。

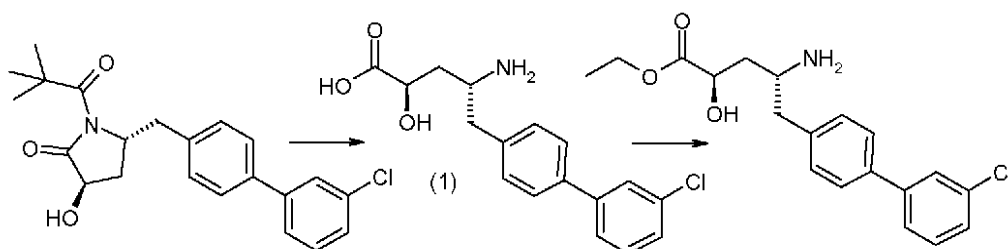
10

【 0346 】

調製 3 : (2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) -
 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【 0347 】

【 化 78 】



20

【 0348 】

濃 HCl (81 mL、81 mmol) 中の (3 R , 5 R) - 5 - (3' - クロロビフェ
 ニル - 4 - イルメチル) - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニル) - 3 - ヒドロキシピロ
 リジン - 2 - オン (9 . 6 g、25 mmol) の溶液を 100 で 16 時間加熱した。次
 いで、この混合物を濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、 Et_2O で洗浄し
 てさらに精製することによって、淡黄色の固体の HCl 塩として、化合物 1 を得た (5 .
 7 g)。LC - MS : 320 [M + H]。

30

【 0349 】

化合物 1 (5 . 7 g、18 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、 EtOH 中 8 M
 の HCl (120 mL、960 mmol) を室温で加えた。この混合物を 50 で 16 時
 間加熱した。濃縮後、粗生成物を、 Et_2O で洗浄してさらに精製することによ
 って、淡黄色の固体の HCl 塩として、表題化合物を得た (2 . 1 g)。LC - MS : 348 [M
 + H]。

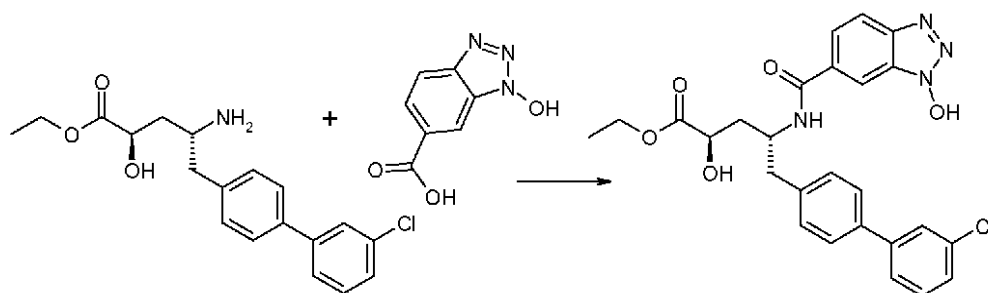
【 0350 】

調製 4 : (2 R , 4 R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキ
 シ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペ
 ンタン酸エチルエステル

40

【 0351 】

【化 7 9】



10

【0352】

HATU (328 mg、862 μmol) を 1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 6 - カルボン酸 (154 mg、862 μmol) の DMF (1.5 mL、19.5 mmol) 溶液に添加し、生成した混合物を室温で 10 分間撹拌した。DIPEA (0.3 mL、1.7 mmol) を混合物に加え、続いて (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (200 mg、575 μmol) を加え、この混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した残渣を逆相クロマトグラフィー (0.05% TFA を加えた水中 35 ~ 80% MeCN) で精製することによって、白色の固体として表題化合物を得た (197 mg)。

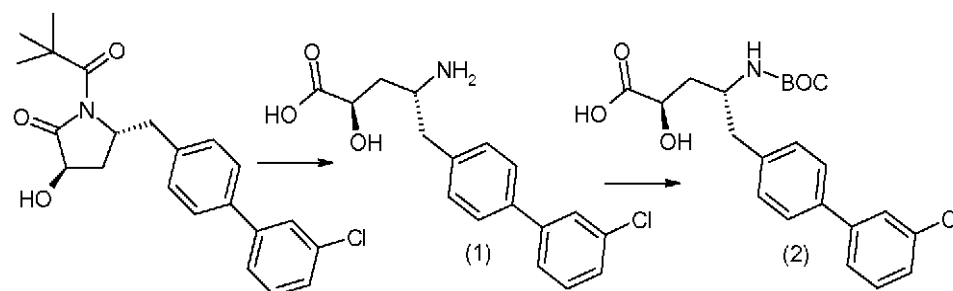
20

【0353】

調製 5 : (2R, 4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【0354】

【化 8 0】



30

【0355】

濃 HCl (30 mL) 中の (3R, 5R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (2, 2 - ジメチルプロピオニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (4.5 g、11.7 mmol) の溶液を、100 で 16 時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体の HCl 塩として、化合物 1 を得た (4 g)。LC-MS: 321 [M+H]⁺。

【0356】

NaOH (1.8 g、45.2 mmol) の水 (100 mL) 溶液に、MeCN (100 mL) 中の化合物 1 (4 g、11.3 mmol) を滴下添加した。この混合物を 0 で 10 分間撹拌した。二炭酸ジ - t - ブチル (7.17 g、33.8 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 時間撹拌した。生成した混合物を真空中で濃縮することによって、MeCN を除去し、次いで DCM (300 mL) で希釈し、1N の水性 HCl で pH を pH = 5 ~ 6 に調整した。次いで有機層を収集し、残渣を DCM (3 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、ヘキサン (150 mL) で洗浄することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (4 g)。LC-MS: 442 [M+Na]⁺。

40

【0357】

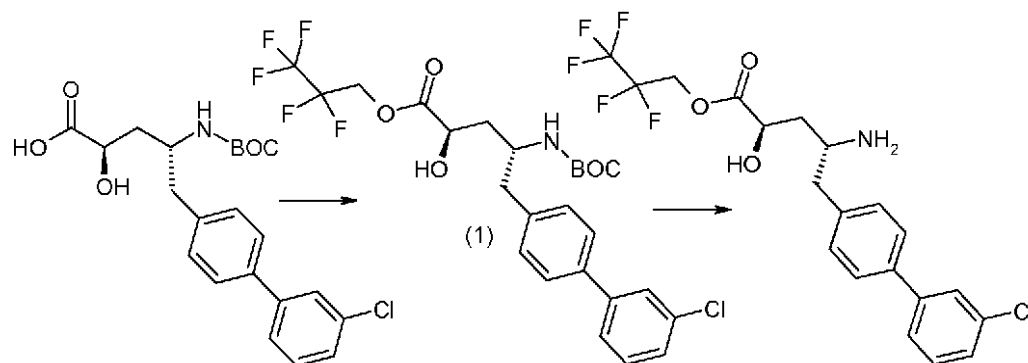
調製 6 : (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) -

50

2 - ヒドロキシペンタン酸 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピルエステル

【0358】

【化81】



10

【0359】

(2R, 4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (0.9 g, 6 mmol) および 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロパン - 1 - オール (450 mg, 3 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、DCC (880 mg, 4.3 mmol) および DMAP (260 mg, 2.1 mmol) を加えた。生成した混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (100 mL) 中に溶解させ、水 (30 mL) および飽和水性 NaCl (30 mL) で洗浄した。有機層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc = 5 : 1) で精製することによって、白色の固体として、化合物 1 を得た (0.4 g)。LC - MS : 574 [M + Na]⁺。

20

【0360】

1, 4 - ジオキサン中 1.4 M の HCl 溶液 (15 mL) 中の化合物 1 (0.4 g, 690 μmol) の溶液を、一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (10 mL) 中に分散させ、沈殿物を濾取することによって、オフホワイト色の固体の HCl 塩として、表題化合物を得た (165 mg)。LC - MS : 452 [M + H]⁺。 ¹H NMR : (DMSO - d₆) 1.95 - 1.82 (m, 2H), 2.99 - 2.98 (m, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.71 - 7.38 (m, 8H), 8.09 (s, 3H)。

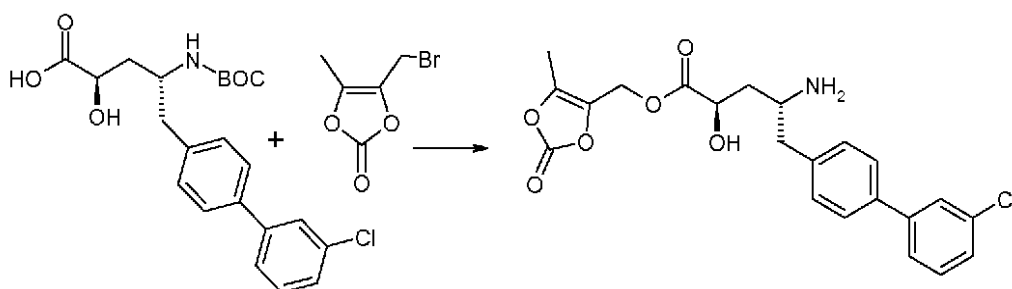
30

【0361】

調製 7 : (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル

【0362】

【化82】



40

【0363】

DMF (20 mL) 中の (2R, 4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (740 mg, 1.8 mmol)、4 - (ブロモメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソール - 2 - オン (3

50

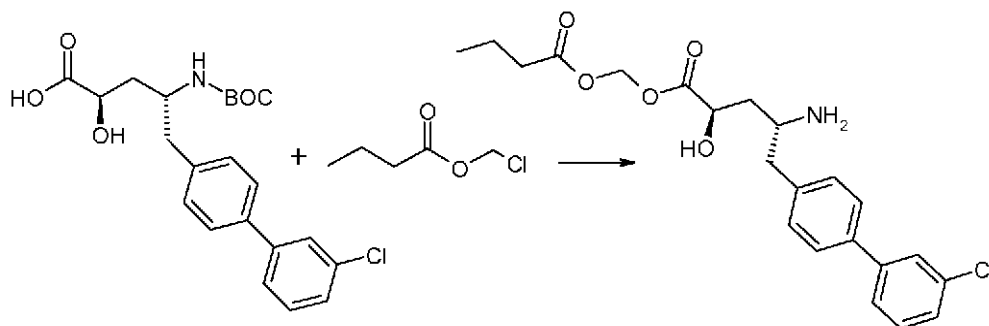
40 mg、1.8 mmol)、ヨウ化カリウム(58 mg、350 μ mol)、および K_2CO_3 (486 mg、3.5 mmol) の懸濁液を、室温で4時間撹拌した。この混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、水(30 mL) で洗浄した。有機層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc = 1:1) で精製することによって、白色の固体を得た(490 mg)。LC-MS: 554 [M+23]⁺。1,4-ジオキサン中3NのHCl(20 mL)中の、この固体(476 mg、890 μ mol)の溶液を一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(10 mL)中に分散させ、沈殿物を濾取することによって、オフホワイト色の固体として、表題化合物を得た(290 mg)。LC-MS: 432 [M+H]⁺。¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.92-1.82 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.99 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 5.017 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 4H), 7.71-7.68 (m, 4H), 8.05 (s, 3H)。

【0364】

調製8: (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ブチリルオキシメチルエステル

【0365】

【化83】



【0366】

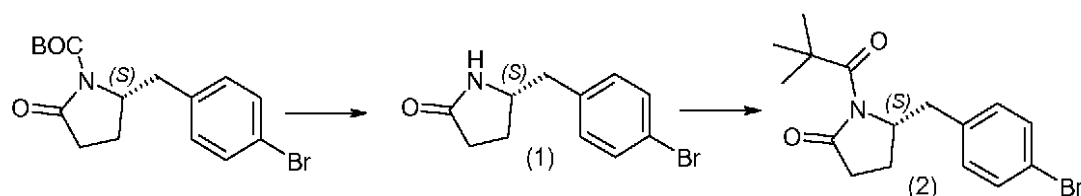
(2R, 4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸(900 mg、2.1 mmol)、酪酸クロロメチル(350 mg、2.6 mmol)、ヨウ化ナトリウム(481 mg、3.21 mmol)およびDIEA(828 mg、6.42 mmol)のDMF(20 mL)溶液を、30℃で16時間撹拌した。この混合物をEtOAc(150 mL)で希釈し、水(50 mL)および飽和水性NaCl(50 mL)で洗浄した。有機層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc = 5:1)で精製することによって、白色の固体を得た(240 mg)。LC-MS: 542 [M+Na]⁺。1,4-ジオキサン中1.4MのHCl(15 mL)中の、この固体(240 mg、460 μ mol)の溶液を一晩撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(10 mL)中に分散させ、沈殿物を濾取することによって、オフホワイト色の固体のHCl塩として、表題化合物を得た(140 mg)。LC-MS: 420 [M+H]⁺。¹H NMR: (DMSO) 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 5.74-5.68 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.70-7.767 (m, 4H), 8.01 (brs, 3H)。

【0367】

調製9: (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【 0 3 6 8 】

【 化 8 4 】



【 0 3 6 9 】

(S) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 5 - オキシピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (38 g、107 mmol) の無水 DCM (250 mL) 溶液に、窒素下 - 5 で、TFA (20 mL、0.27 mol) を加えた。混合物を室温に温め、一晚撹拌した。溶媒の蒸発後、残渣を EtOAc (300 mL) で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ (3 × 200 mL)、水 (200 mL)、飽和水性 NaCl (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、淡黄色の固体として粗製の化合物 1 を生成した (24 g)。LC - MS : 254 [M + H]。

10

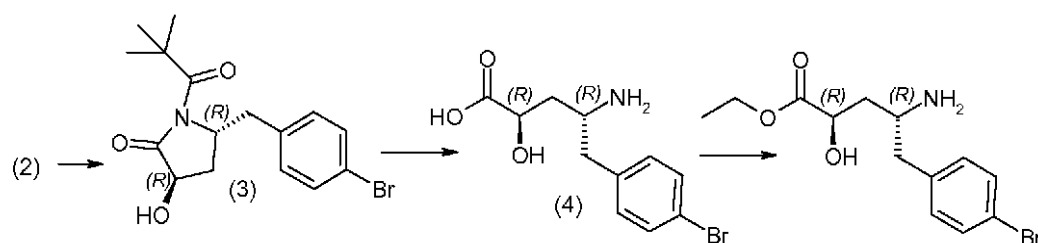
【 0 3 7 0 】

NaH (8.6 g、250 mmol) の無水 THF (200 mL) 溶液に、窒素下 0 で 30 分間にわたり、化合物 1 (24 g、94 mmol) の無水 THF (200 mL) 溶液を滴下添加した。この混合物を室温に温め、2 時間撹拌した。0 に冷却後、塩化ピバロイル (18 g、150 mmol) を 30 分間にわたり滴下添加した。この混合物を室温に温め、一晚撹拌した。反応を飽和水性 NH₄Cl (300 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を生成した。これをクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 25 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として化合物 2 を生成した (18 g)。LC - MS : 360 [M + Na]。

20

【 0 3 7 1 】

【 化 8 5 】



30

【 0 3 7 2 】

化合物 2 (18 g、53 mmol) の無水 THF (250 mL) 溶液に、窒素下 - 78 で 30 分間にわたり NaHMDS (47.7 mL、96 mmol) を滴下添加した。 - 78 で 90 分間撹拌後、(+) - (8R, 8R) - ジクロロカンフォリルスルホニル - オキサジリジン (31.6 g、106 mmol) 溶液を 30 分間にわたり滴下添加した。 - 78 で 2 時間撹拌後、反応を飽和水性 NH₄Cl (400 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 15 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 3 を生成した (8.9 g)。LC - MS : 376 [M + Na]。

40

【 0 3 7 3 】

化合物 3 (8.9 g、25 mmol) の濃縮 HCl (81 mL、81 mmol) 溶液を

50

100 で16時間加熱した。次いで、混合物を濃縮することによって、粗生成物を生成した。これをEt₂Oで洗浄することによってさらに精製して、淡黄色の固体HCl塩として化合物4を生成した(7g)。LC-MS: 323 [M+H]。

【0374】

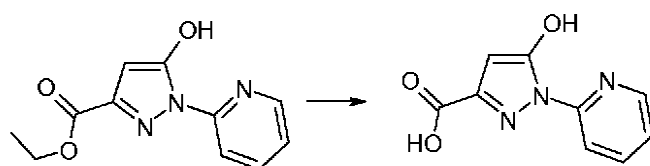
化合物4(7g、22mmol)のEtOH(10mL)溶液を、室温でEtOH中8MのHCl(120mL、960mmol)と合わせた。この混合物を50 で16時間加熱し、次いで濃縮した。粗生成物をEt₂Oで洗浄することによって、さらに精製して、淡黄色の固体HCl塩として表題化合物を得た(6g)。LC-MS: 352 [M+H]。

【0375】

調製10: 5-ヒドロキシ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0376】

【化86】



【0377】

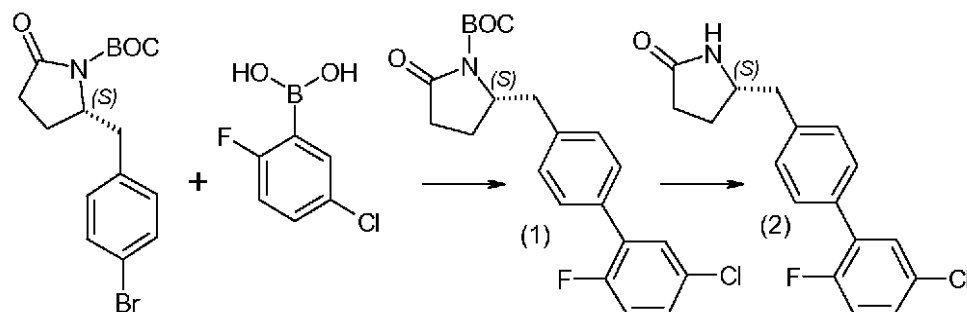
5-ヒドロキシ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(351.6mg、1.5mmol)のMeOH(5.0mL、120mmol)懸濁液に、室温でLiOH-水和物(126.5mg、3.0mmol)を加え、透明な溶液を形成した。この溶液を室温で一晩撹拌した。次いでこの溶液を濃縮した。生成した残渣に、1Nの水性HClを加えることによって、pH約2を達成し、沈殿物を形成した。水(4.0mL)を加え、生成した混合物を室温で1時間撹拌し、次いで濾過した。固体を水ですすぎ、真空下で乾燥させることによって、白色の固体として表題化合物を得た(128mg)。

【0378】

調製11: (2R, 4R)-4-アミノ-5-(5'-クロロ-2'-フルオロ-ピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸

【0379】

【化87】



【0380】

(S)-2-(4-ブロモベンジル)-5-オキソピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(25g、70.6mmol)の1,4-ジオキサン(500mL)溶液に、窒素下室温で、5-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸(24.6g、141mmol)、Pd(PPh₃)₄(4.1g、3.5mmol)およびK₂CO₃(17.8g、141mmol)の水(90mL)溶液を加えた。この混合物を60 に加熱し、一晩撹拌した。水(500mL)を加え、溶媒を蒸発させた。この混合物をEtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(300mL)で洗浄し

10

20

30

40

50

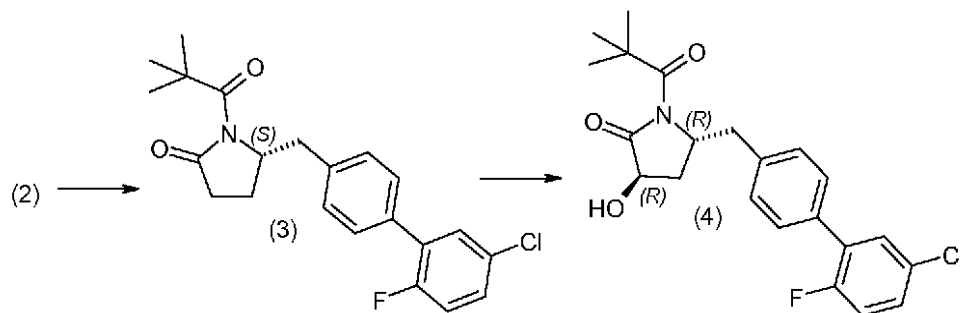
、濾過した。濾液を濃縮することによって、粗生成物を生成した。これをクロマトグラフィーで精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 1 を生成した (22 . 7 g) 。 LC - MS : 829 . 2 [2 M + Na⁺] 。

【 0381 】

化合物 1 (4 . 9 g 、 12 . 1 モル) の DCM (100 mL) 溶液に、窒素下 0 で、TFA (4 . 5 mL 、 60 . 7 mmol) を加え、1 時間撹拌した。この混合物を 1 . 5 時間室温に温めた。溶媒の蒸発後、残渣を EtOAc (100 mL) で希釈し、次いで飽和水性 NaHCO₃ (3 × 100 mL) 、水 (2 × 100 mL) 、飽和水性 NaCl (100 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させた。この混合物を濾過し、濾液を濃縮することによって、粗製の化合物 2 を生成した (別個のロットと合わせて、全部で 16 . 9 g) 。 LC - MS : 304 [M + H] 。

【 0382 】

【 化 88 】



【 0383 】

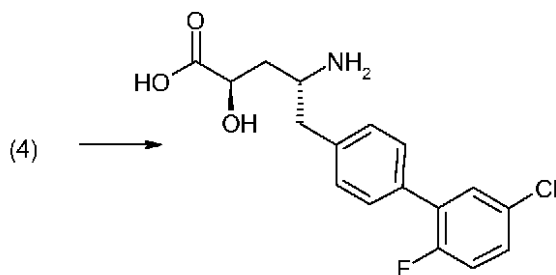
NaH (2 . 4 g 、 695 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、窒素下 0 で、化合物 2 (8 . 5 g 、 278 mmol) の THF (50 mL) 溶液を滴下添加した。この混合物を室温に温め、2 時間撹拌した。0 に冷却後、塩化ピパロイル (5 g 、 41 . 7 mmol) を 30 分間にわたり滴下添加した。この混合物を室温に温め、9 . 5 時間撹拌した。反応を飽和水性 NH₄Cl (250 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を生成した。これをクロマトグラフィーで精製することによって、黄色の固体として、化合物 3 を生成した (18 g) 。 LC - MS : 388 [M + H⁺] 。

【 0384 】

化合物 3 (9 g 、 23 . 2 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、窒素下 - 78 で、NaHMDS (20 . 9 mL 、 41 . 8 mmol) を滴下添加した。 - 78 で 1 時間撹拌後、(+) - (8 , 8 - ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジン (10 . 4 g 、 34 . 8 mmol) の THF (50 mL) 溶液を滴下添加した。 - 78 で 1 時間撹拌後、反応を飽和水性 NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を、1 M の HCl (400 mL) 、飽和水性 NaHCO₃ (400 mL) 、および飽和水性 NaCl (400 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これをクロマトグラフィーで精製することによって、白色の半固体として、化合物 4 を生成した (8 . 8 g) 。 LC - MS : 426 . 1 [M + Na⁺] 。

【 0385 】

【化 8 9】



【 0 3 8 6】

10

化合物 4 (8 . 8 g , 2 1 . 8 m m o l) の E t O H (1 2 m L) 溶液を濃縮 H C l (2 0 0 m L) に加え、1 0 0 で加熱し、一晩撹拌した。次いで、この混合物を濃縮することによって、粗生成物を得た。これを E t ₂ O (1 0 0 m L) で洗浄することによって精製して、固体の H C l 塩として、表題化合物を得た (7 . 5 g)。L C - M S : 3 3 8 [M + H ⁺]。

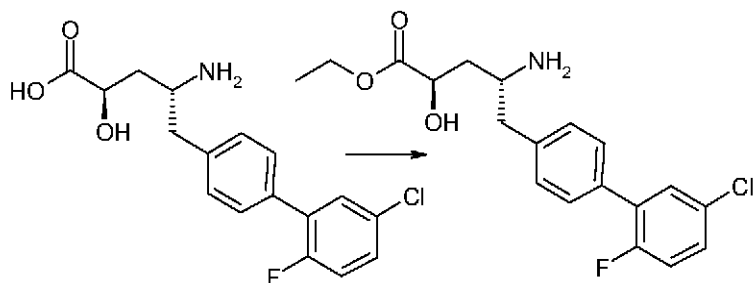
【 0 3 8 7】

調製 1 2 : (2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【 0 3 8 8】

【化 9 0】

20



【 0 3 8 9】

化合物 5 (7 . 5 g , 2 0 . 1 m m o l) の E t O H / H C l (1 0 0 m L) 溶液を 5 0 で一晩加熱した。この混合物を濃縮し、粗生成物を E t ₂ O (2 0 0 m L) で洗浄することによって精製して、白色の固体の H C l 塩として表題化合物を得た (6 . 5 g)。L C - M S : 3 6 6 . 1 [M + H ⁺]。

30

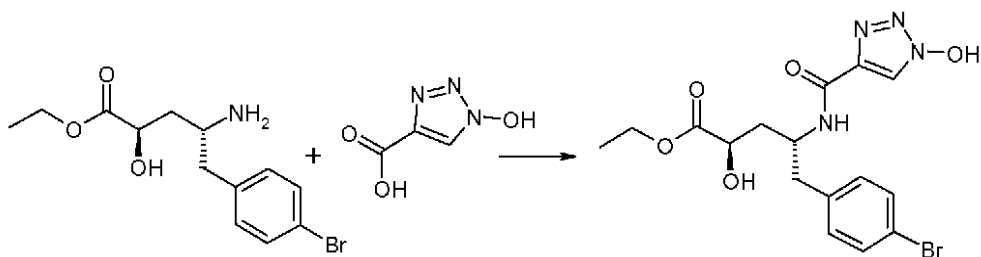
【 0 3 9 0】

調製 1 3 : (2 R , 4 R) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸エチルエステル

【 0 3 9 1】

【化 9 1】

40



【 0 3 9 2】

1 - ヒドロキシ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (2 . 0 g , 1 3 m m o l)、E t O H (2 5 m L、4 3 0 m m o l)、ならびに L i O

50

H-水和物 (1.6 g、38.2 mmol) および水 (10 mL、600 mmol) を予め溶解させた溶液を合わせることによって、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を調製した。この混合物を室温で4時間攪拌し、次いで部分的に濃縮し、HClで酸性化することによって沈殿を起こした。固体を濾過し、真空下で乾燥させることによって、1.3 gの所望の酸を得た。

【0393】

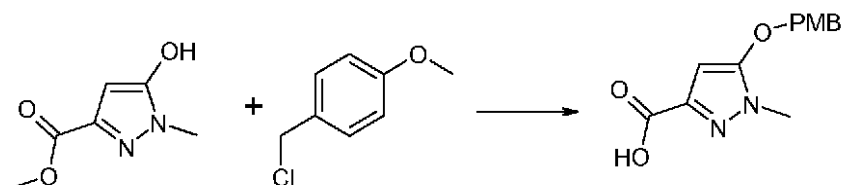
1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (163 mg、1.3 mmol) を HCTU (523 mg、1.3 mmol) および DMF と合わせ、室温で5分間攪拌した。DIPEA (661 μ L、3.8 mmol) および (2R,4R)-4-アミノ-5-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (0.400 g、1.26 mmol) を加え、生成した混合物を10分間攪拌した。この混合物を減圧下で蒸発させ、精製することによって (C18カラム; 5% TFAを加えた水中20~70%のMeCN)、表題化合物を得た (330 mg)。

【0394】

調製14: 5-(4-メトキシベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0395】

【化92】



【0396】

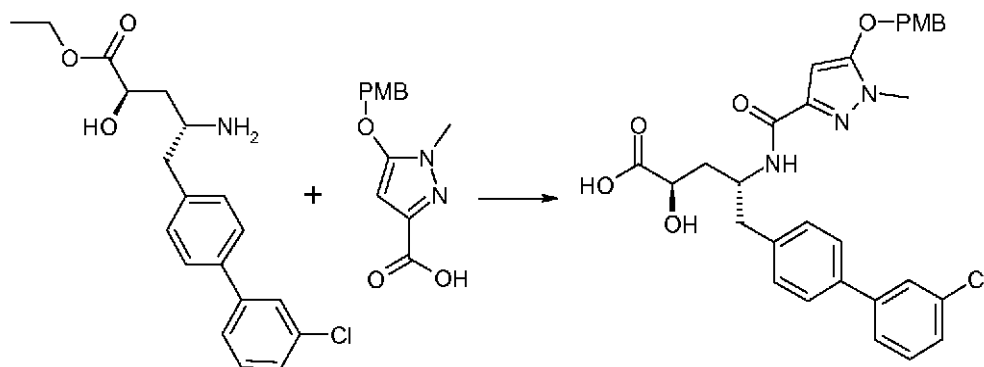
5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (200 mg、1 mmol) の DMF (992 μ L、12.8 mmol) 攪拌溶液に、0 で K_2CO_3 (195 mg、1.4 mmol) を加えた。10分後、0 で、p-メトキシベンジルクロリド (208 μ L、1.5 mmol) を加え、生成した混合物を60 で1時間攪拌してから、室温に冷却させた。MeOH (2.6 mL、63.2 mmol) を加え、続いて水 (2.6 mL、142 mmol) 中 LiOH (61.4 mg、2.6 mmol) を加え、反応を完了までモニターした。溶媒を真空中で除去した。水をこのバイアルに加え、粗生成物を1NのHCl水溶液で酸性化した。固体を濾過することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (350 mg)。

【0397】

調製15: (2R,4R)-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-{[5-(4-メトキシベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}ペンタン酸

【0398】

【化93】



【0399】

5 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (118.8 mg、453 μ mol) を HCTU (187.3 mg、453 μ mol) および DMF (2.0 mL、25.9 mmol) と合わせた。この混合物を室温で 15 分間撹拌した。DIPEA (225 μ L、1.3 mmol) および (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (150 mg、430 μ mol) を加え、この混合物を室温で 15 分間撹拌した。溶媒を真空中で除去した。EtOH (1.5 mL、25.9 mmol) を加え、続いて水中 1 M の LiOH 溶液 (4.3 mL、4.3 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、この生成物を逆相クロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (171 mg)。

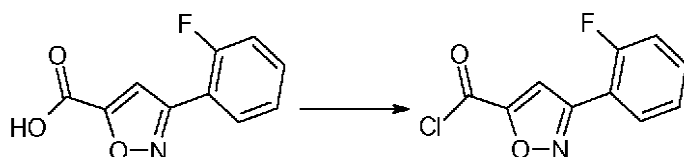
10

【0400】

調製 16 : 3 - (2 - フルオロフェニル) - イソオキサゾール - 5 - カルボニルクロリド

【0401】

【化94】



20

【0402】

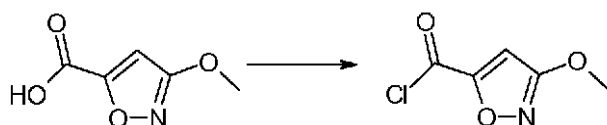
塩化オキサリル (0.07 mL、0.74 mmol) を、3 - (2 - フルオロフェニル) - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (77 mg、370 μ mol) の THF (10 mL) 撹拌溶液に滴下添加した。この混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで濃縮することによって、表題化合物を得 (79 mg)、これをさらなる精製なしで使用した。

【0403】

調製 17 : 3 - メトキシイソオキサゾール - 5 - カルボニルクロリド

【0404】

【化95】



30

【0405】

3 - メトキシイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (420 mg、3 mmol) の THF (15 mL) および DMF (1 滴) 溶液に、塩化オキサリル (650 μ L、7 mmol) を 0 で滴下添加した。次いで、この混合物を室温で 3 時間撹拌した。この溶液を真空中で濃縮することによって、淡黄色の油状物として表題化合物を得た (430 mg)。

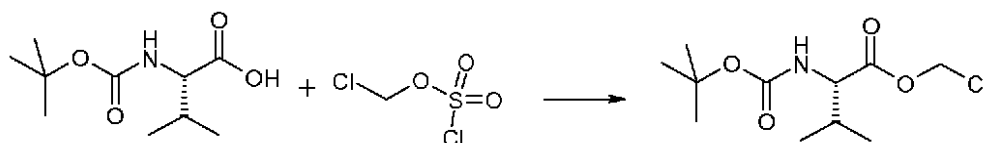
【0406】

40

調製 18 : (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル

【0407】

【化96】



【0408】

50

DCM (200 mL) および水 (200 mL) 中の (S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (28.6 g、130 mmol) および NaHCO_3 (44 g、520 mmol) および $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$ (4.4 g、13 mmol) の混合物に、クロリド硫酸クロロメチル (26 g、158 mmol) を 0 で加えた。この混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで DCM (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し (2 × 300 mL)、DCM 層をフラッシュカラム (石油エーテル : EA = 15 : 1) で精製することによって、黄色の固体として、表題化合物を得た (35 g)。LC-MS : 266 [M + H]⁺。

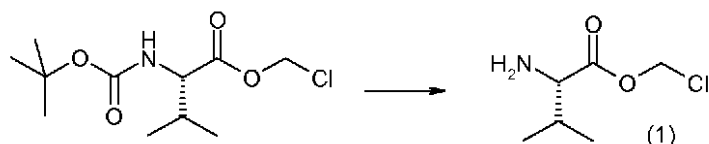
【0409】

調製 19 : (S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル

10

【0410】

【化97】

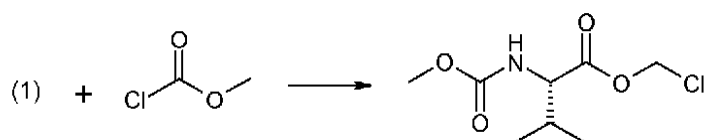


【0411】

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル (35 g、132 mmol) の DCM (200 mL) 溶液を、TFA (50 mL) の DCM (100 mL) 溶液に 0 で滴下添加した。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の油状物として粗製の化合物 1 を生成した (21.8 g)。LC-MS : 166 [M + H]⁺。

【0412】

【化98】



30

【0413】

THF (1 L) 中の化合物 1 (21.8 g、139 mmol) およびクロロギ酸メチル (12 mL、157 mmol) の混合物に TEA (38 mL、278 mmol) を 0 で加えた。生成した混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (石油エーテル : EtOAc = 6 : 1) で精製することによって、黄色の固体として、表題化合物を得た (20.3 g)。LC-MS : 224 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.97 - 1.02 (m, 6 H), 2.16 - 2.21 (m, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 4.14 (d, J = 4 Hz, 1 H), 5.76 - 5.91 (m, 2 H)。

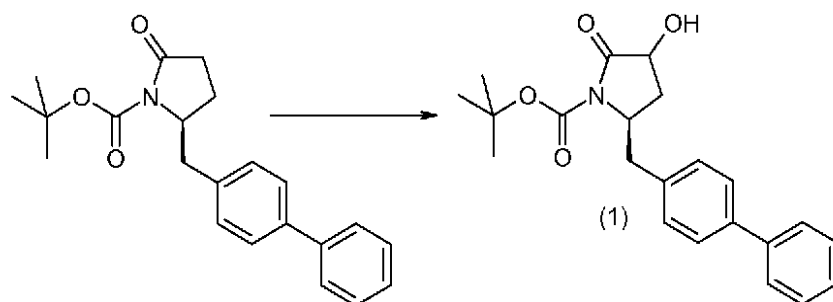
40

【0414】

調製 20 : (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【0415】

【化 9 9】

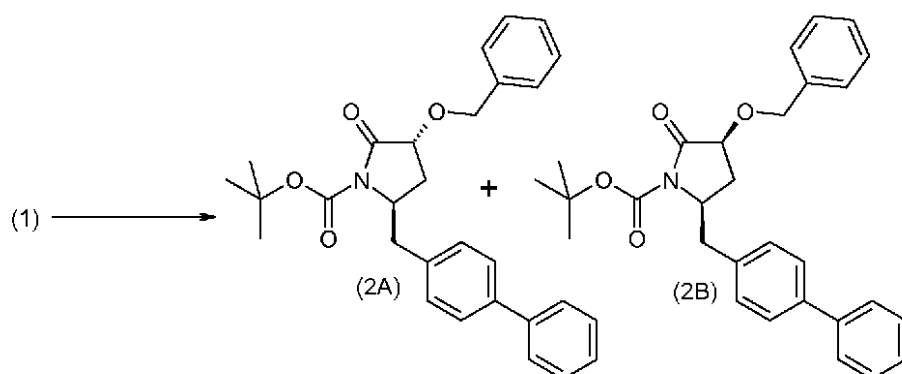


【 0 4 1 6 】

(S) - 2 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 5 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (4.4 g、12.4 mmol) の無水 THF (70 mL) 攪拌溶液に、窒素下 - 65 °C で 15 分間にわたり、THF 中 1 M の LiHMDS の溶液 (28 mL) を加えた。- 65 °C で 3 時間攪拌後、オキソジペルオキシモリブデン (ピリジン) (ヘキサメチルリン酸トリアミド) (9 g、18.6 mmol) を加えた。この混合物を - 35 °C でもう 2 時間攪拌し、次いで飽和水性 Na₂S₂O₃ (60 mL) を加えた。有機層を収集し、飽和水性 NH₄Cl (60 mL × 3) および飽和水性 NaCl (60 mL × 2) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去することによって、粗生成物を生成した。これをクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) でさらに精製することによって、白色の固体として、化合物 1 を生成した (1.8 g)。LC - MS : 757 [2M + Na]。

【 0 4 1 7 】

【化 1 0 0】



【 0 4 1 8 】

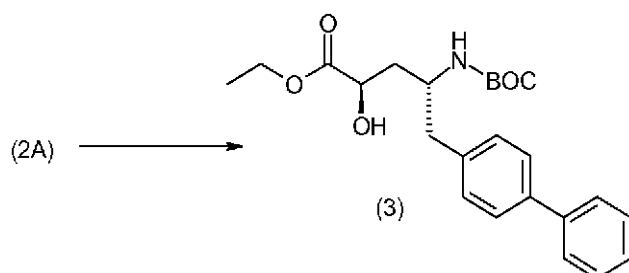
化合物 1 (1.8 g、5.0 mmol) の無水 DCM (50 mL) 溶液に、窒素下 0 °C で、DMAPI (122 mg、1 mmol) および Et₃N (1.5 g、14.9 mmol) を加えた。0 °C で 0.5 時間攪拌後、塩化ベンジル (1.0 g、7.4 mmol) を 15 分間にわたり加えた。この混合物を 0 °C でさらに 2 時間攪拌し、次いで飽和水性 NaHCO₃ (50 mL) を加えた。有機層を収集し、飽和水性 NaHCO₃ (50 mL × 2) および飽和水性 NaCl (50 mL × 1) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させた。固体を濾過して除去し、濾液を濃縮することによって、粗生成物を生成し、これをクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) でさらに精製することによって、白色の固体として、化合物 2A (471 mg) および化合物 2B (883 mg) を生成した。LC - MS : 494 [M + Na] ; 965 [2M + Na]。

化合物 2A : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (ppm) = 8.02 (m, 2H), 7.57 - 7.25 (m, 12H), 5.42 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.62 (m, 9H)

化合物 2 B : ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : (ppm) = 8 . 06 (m , 2 H) , 7 . 58 - 7 . 18 (m , 12 H) , 5 . 53 - 5 . 41 (m , 1 H) , 4 . 39 (m , 1 H) , 3 . 57 - 3 . 54 (m , 1 H) , 2 . 87 - 2 . 80 (m , 1 H) , 2 . 48 - 2 . 44 (m , 1 H) , 1 . 98 (m , 1 H) , 1 . 63 (m , 9 H) .

【 0 4 1 9 】

【 化 1 0 1 】



10

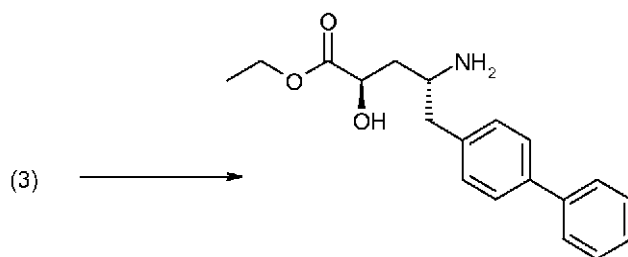
【 0 4 2 0 】

化合物 2 A (471 mg、1 mmol) の無水 EtOH (10 mL) 攪拌溶液に、窒素下室温で、無水 K_2CO_3 (691 mg、5 mmol) を加えた。室温で 20 時間攪拌後、固体を濾過して除去した。濾液に、水 (30 mL)、DCM (30 mL) および飽和水性 NaCl (5 mL) を加えた。水層を分離し、DCM (30 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を生成した。これをクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 6 : 1) でさらに精製することによって、白色の固体として、化合物 3 を生成した (275 mg)。LC - MS : 436 [M + Na]、849 [2 M + Na]。

20

【 0 4 2 1 】

【 化 1 0 2 】



30

【 0 4 2 2 】

EtOH (5 mL) に、- 30 で塩化アセチル (685 mg) を加えた。- 30 で 1 時間攪拌後、化合物 3 (275 mg、665 μmol) の無水 EtOH (5 mL) 溶液を加えた。この混合物を 25 に加熱し、25 で 3 時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣を冷たい無水 Et_2O (10 mL) で洗浄することによって、白色の固体の HCl 塩として、表題化合物を得た (207 mg)。LC - MS : 314 [M + H]、649 [2 M + Na]。

40

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : (ppm) = 7 . 99 (m , 3 H) , 7 . 66 - 7 . 64 (m , 4 H) , 7 . 48 - 7 . 35 (m , 5 H) , 6 . 08 (m , 1 H) , 4 . 21 (m , 1 H) , 4 . 09 - 4 . 05 (m , 2 H) , 3 . 52 (m , 1 H) , 2 . 97 - 2 . 95 (m , 2 H) , 1 . 89 - 1 . 87 (m , 2 H) , 1 . 19 - 1 . 14 (m , 3 H) .

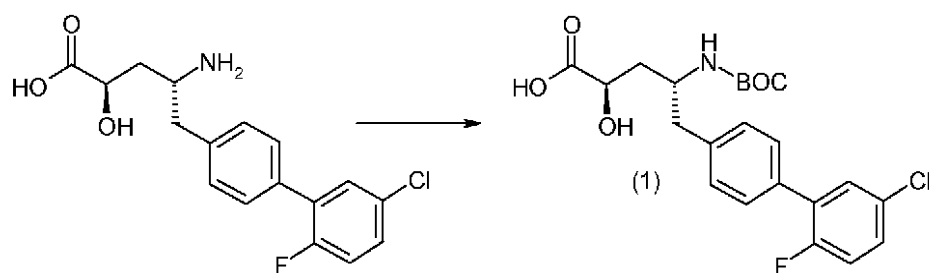
【 0 4 2 3 】

調製 21 : (2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル

50

【 0 4 2 4 】

【 化 1 0 3 】



10

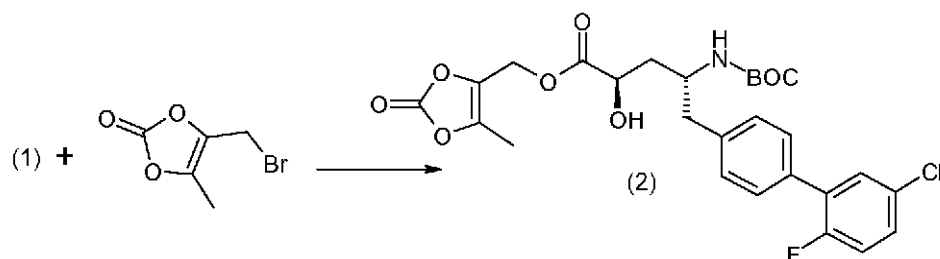
【 0 4 2 5 】

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (HCl 塩 ; 10.3 g、27.6 mmol) の THF (45 mL) 懸濁液に、水性 NaOH (3.3 g、82.8 mmol) を加えた。(BOC)₂O (9.6 g、44.2 mmol) の THF (25 mL) 溶液を 0 で滴下添加した。生成した混合物を室温で 16 時間攪拌した。THF を除去し、残渣を水 (50 mL) 中に溶解させた。水性 HCl (2 N) で、溶液を pH = 3 に酸性化した。生成した沈殿物を濾別し、ケーキを水で洗浄し (20 mL)、クロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) で精製することによって、白色の固体として化合物 1 を生成した (9.0 g)。LC - MS : 438 [M + H]⁺。

20

【 0 4 2 6 】

【 化 1 0 4 】



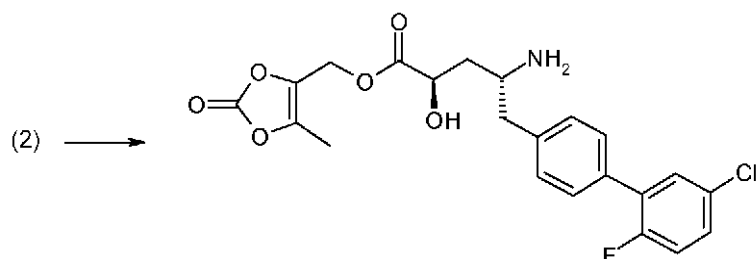
30

【 0 4 2 7 】

化合物 1 (2 g、4.6 mmol) および 4 - (ブロモメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソール - 2 - オン (880 mg、4.6 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、K₂CO₃ (947 mg、6.8 mmol) および KI (152 mg、0.9 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、この混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (DCM : EtOAc = 10 : 1) で精製することによって、黄色の発泡体として化合物 2 を生成した (2.3 g)。LC - MS : 572 [M + Na]⁺。

【 0 4 2 8 】

【 化 1 0 5 】



40

【 0 4 2 9 】

50

化合物 2 (2 . 3 g 、 4 . 2 m m o l) の H C l / ジオキサン (5 0 m L 、 3 . 3 M) 溶液を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を E t O A c (1 0 m L) で洗浄することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (1 . 8 g) 。 L C - M S : 4 5 0 . 0 [M + H] 。 ^1H N M R (D M S O - d_6 , 4 0 0 M H z) 1 . 8 5 - 1 . 9 2 (m , 2 H) , 2 . 1 7 (s , 3 H) , 2 . 9 9 (b r , 2 H) , 3 . 5 7 (b r , 1 H) , 4 . 2 6 - 4 . 4 2 (m , 1 H) , 5 . 0 2 (s , 2 H) , 6 . 1 9 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 4 5 (m , 3 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 6 8 (m , 3 H) , 7 . 9 9 (s , 3 H) 。

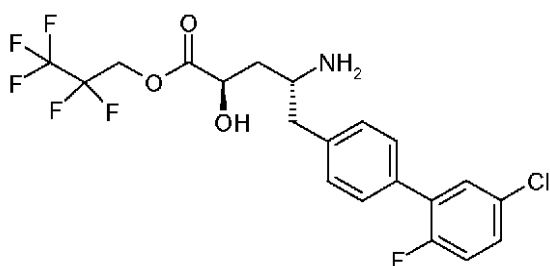
【 0 4 3 0 】

10

調製 2 2 : (2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロピルエステル

【 0 4 3 1 】

【 化 1 0 6 】



20

【 0 4 3 2 】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

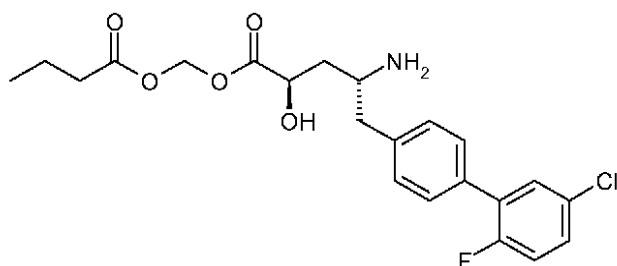
【 0 4 3 3 】

調製 2 3 : (2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 ブチリルオキシメチルエステル

【 0 4 3 4 】

【 化 1 0 7 】

30



【 0 4 3 5 】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

40

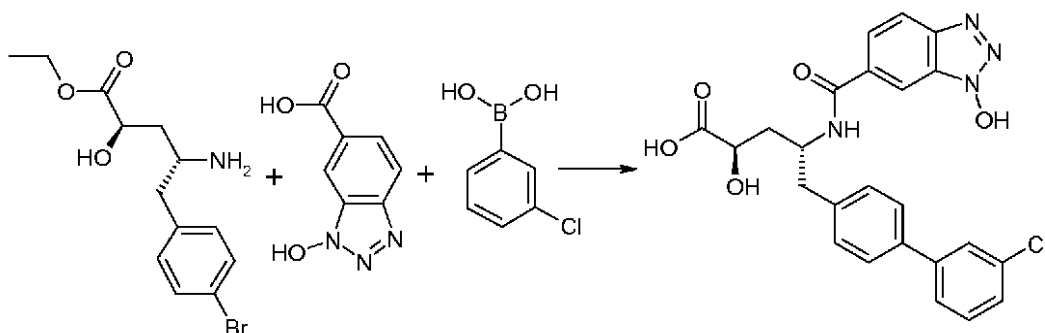
【 0 4 3 6 】

(実施例 1 A)

(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸

【 0 4 3 7 】

【化 108】



10

【0438】

1 - ヒドロキシ - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 6 - カルボン酸 (56.6 mg、316 μmol) および HCTU (131 mg、316 μmol) を DMF 中で合わせ、室温で 5 分間撹拌した。DIPEA (83 μL 、474 μmol) および (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (50 mg、0.2 mmol) を加え、生成した混合物を 10 分間撹拌した。この混合物を減圧下で蒸発させ、精製した (C18 カラム。5% TFA を加えた水中 20 ~ 70% MeCN)。きれいな画分を凍結乾燥した (40 mg)。次いで、これらの固体を、3 - クロロフェニルボロン酸 (44.5 mg、285 μmol)、 K_2CO_3 (66 mg、474 μmol)、EtOH (0.8 mL、10 mmol)、および水 (0.2 mL、10 mmol) と合わせた。Silica Cat (登録商標) DPP - Pd (0.28 mmol/g 充填; 57 mg、16 μmol) を加え、生成した混合物を 100 $^\circ\text{C}$ で 10 分間マイクロ波処理した。この混合物を濾過し、水中 1 M の LiOH (1.3 mL、1.3 mmol) を加えた。この混合物を 30 分間撹拌し、減圧下で蒸発させ、分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (20.2 mg、純度 95%)。C₂₄H₂₁ClN₄O₅ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 481.12; 測定値 481.2。

20

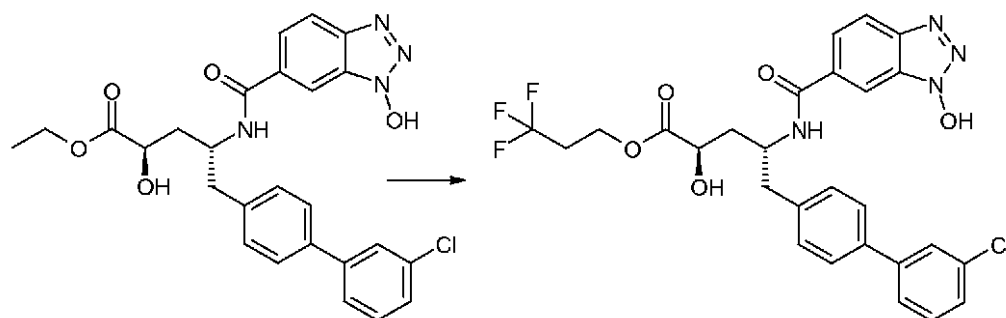
【0439】

(実施例 1B)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 3, 3, 3 - トリフルオロプロピルエステル

【0440】

【化 109】



40

【0441】

1, 4 - ジオキサン中 4.0 M の HCl (196 μL 、786 μmol) を (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸エチルエステル (50.0 mg、98.2 μmol) の 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール (336 mg、3.0 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を、70 $^\circ\text{C}$ で 3 時間撹拌

50

した。混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体を生成した。これを分取HPLC(0.05% TFAを加えた水中40~90% MeCNを使用するC18カラムクロマトグラフィー)で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(18 mg、純度100%)。C₂₇H₂₄ClF₃N₄O₅に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 577.14; 測定値: 577.1。

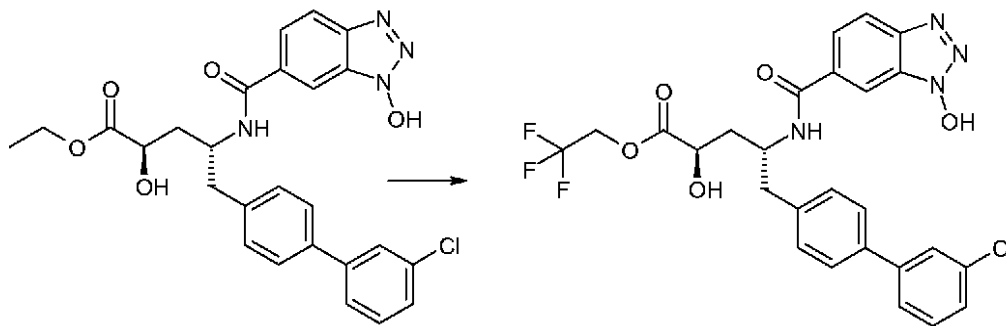
【0442】

(実施例1C)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸2, 2, 2 - トリフルオロエチルエステル

【0443】

【化110】



【0444】

1, 4 - ジオキサン中4.0 MのHCl(196 μL、786 μmol)を(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸エチルエステル(50.0 mg、98.2 μmol)の2, 2, 2 - トリフルオロエタノール(215 μL、3.0 mmol)溶液に加え、生成した混合物を、100 で3時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮することによって、透明な無色の液体を生成した。これを分取HPLC(0.05% TFAを加えた水中40~90% MeCNを使用するC18カラムクロマトグラフィー)で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(15.2 mg、純度99%)。C₂₆H₂₂ClF₃N₄O₅に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 563.12; 測定値: 563.2。

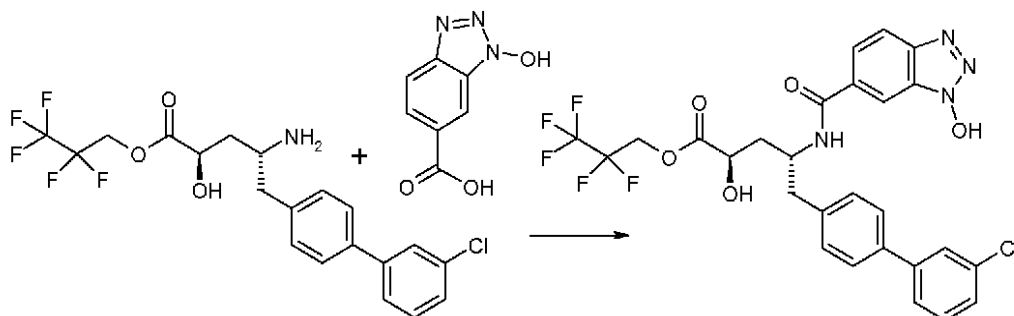
【0445】

(実施例1D)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピルエステル

【0446】

【化111】



【0447】

10

20

30

40

50

HATU (37.9 mg、99.6 μmol) を、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸 (14.9 mg、83 μmol) の DMF (0.5 mL、6.4 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を室温で5分間撹拌した。(2R, 4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸 2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルエステル (30.0 mg、66.4 μmol) をこの混合物に加え、続いて DIPEA (35 μL 、0.2 mmol) を5分間にわたり滴下添加し、この混合物を室温で30分間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮することによって、黄色の液体を生成し、これを分取 HPLC で精製することによって、白色の固体として表題化合物を得た (2.9 mg、純度 100%)。C₂₇H₂₂ClF₅N₄O₅ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値：613.12；測定値：613.0。

10

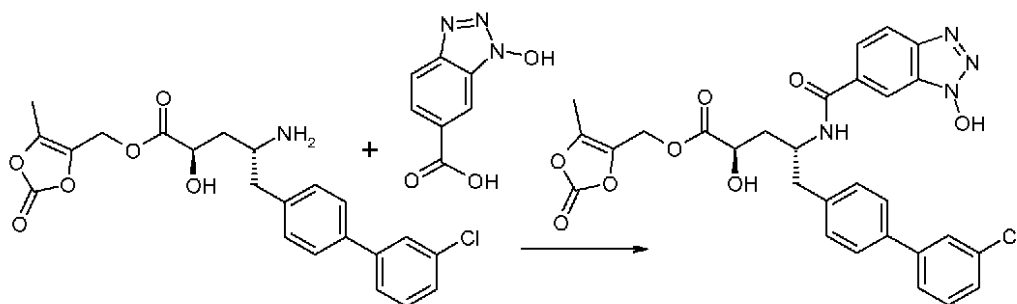
【0448】

(実施例 1 E)

(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(3-ヒドロキシ-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]ペンタン酸 5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

【0449】

【化 112】



20

【0450】

HATU (37.9 mg、99.6 μmol) を、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸 (14.9 mg、83 μmol) の DMF (0.5 mL、6.4 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を室温で5分間撹拌した。(2R, 4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸 5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル (28.7 mg、66.4 μmol) をこの混合物に加え、続いて DIPEA (35 μL 、0.2 mmol) を5分間にわたり滴下添加し、この混合物を室温で30分間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮することによって、黄色の液体を生成し、これを分取 HPLC で精製することによって、白色の固体として表題化合物を得た (37.8 mg、純度 98.5%)。C₂₉H₂₅ClN₄O₈ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値：593.14；測定値：593.0。

30

【0451】

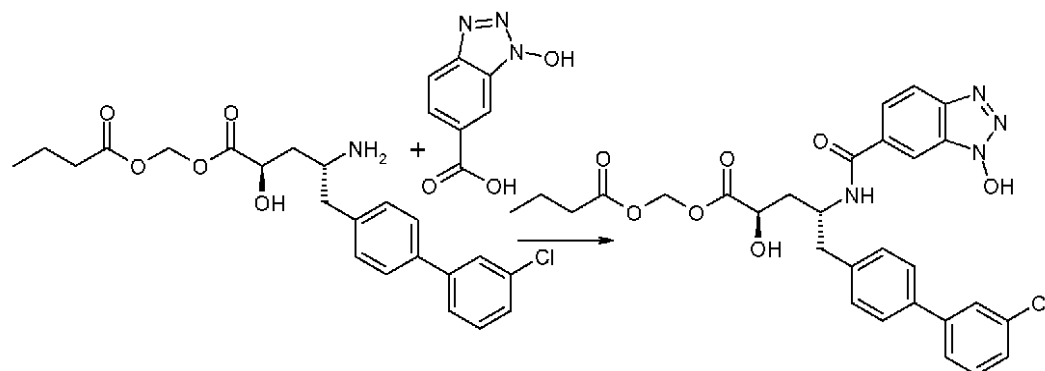
(実施例 1 F)

(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(3-ヒドロキシ-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]ペンタン酸ブチルオキシメチルエステル

40

【0452】

【化 1 1 3】



10

【0 4 5 3】

HATU (37.9 mg、99.6 μmol) を、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸 (14.9 mg、83 μmol) の DMF (0.5 mL、6.4 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を室温で5分間撹拌した。(2R, 4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸ブチリルオキシメチルエステル (27.9 mg、66.4 μmol) をこの混合物に加え、続いて DIPEA (35 μL 、0.2 mmol) を5分間にわたり滴下添加し、この混合物を室温で30分間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮することによって、黄色の液体を生成し、これを分取 HPLC で精製することによって、白色の固体として表題化合物を得た (5.2 mg、純度 98.2%)。C₂₉H₂₉ClN₄O₇ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値：581.17；測定値：581.2。

20

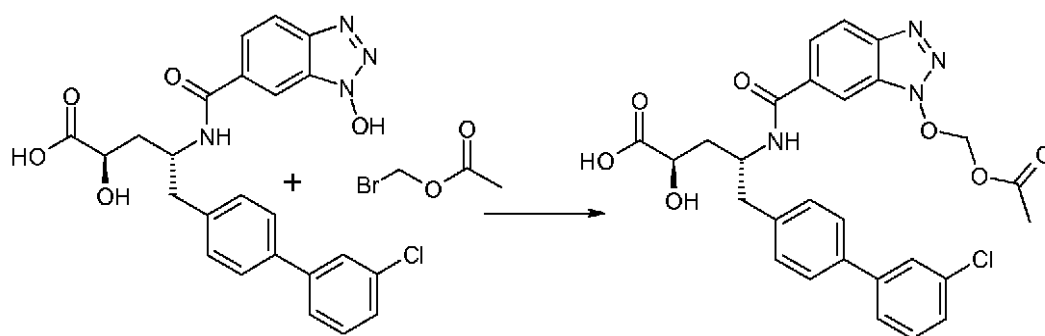
【0 4 5 4】

(実施例 1 G)

(2R, 4R)-4-[(3-アセトキシメトキシ-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸

【0 4 5 5】

【化 1 1 4】



30

【0 4 5 6】

1,4-ジオキサン中 4.0 M の HCl (270 mL、1.1 mmol) を、(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(3-ヒドロキシ-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]ペンタン酸 (130 mg、270 μmol) のベンジルアルコール (559 μL 、5.4 mmol) 溶液に加え、60 で 1.5 時間撹拌した。次いで、この混合物を精製することによって (C18 カラムクロマトグラフィー、55 g カラム、0.05% TFA を加えた水中 30~90% MeCN を使用)、オフホワイト色の固体を生成した。酢酸プロモメチル (45.5 mg、297 μmol) を、このオフホワイト色の固体および K₂CO₃ (82.2 mg、595 μmol) の DMF (3.1 mL、40.0 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、この混合物を精製することによって (カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFA を加えた水中 40~90% MeCN を使用)、

40

50

透明無色の粘性液体を生成した。10% Pd/C、50% 湿式 (0.45 mmol/g 充填; 30.0 mg、13.5 μ mol) を、この透明無色の粘性液体の MeOH (4.1 mL、102 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を水素下で30分間撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮することによって、透明無色の液体を生成した。粗製の液体を精製することによって (C18 カラムクロマトグラフィー、55 g カラム、0.05% TFA を加えた水中30~85% MeCN を使用)、白色の固体として、表題化合物を得た (14.0 mg)。C₂₇H₂₅ClN₄O₇ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 553.14; 測定値: 553.1。

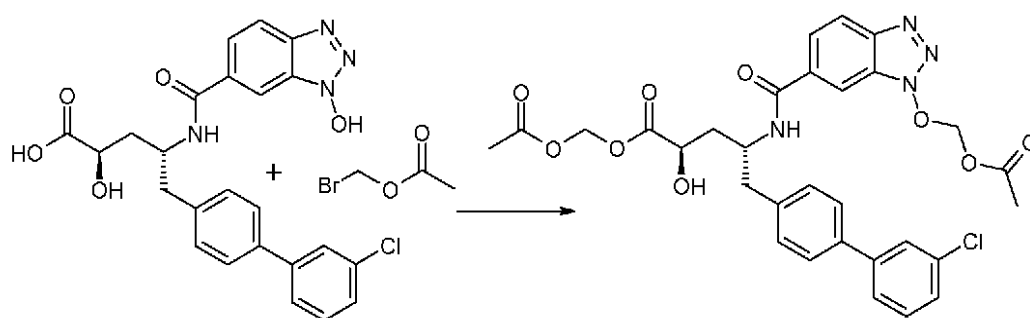
【0457】

(実施例 1 H)

(2R, 4R) - 4 - [(3 - アセトキシメトキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸アセトキシメチルエステル

【0458】

【化 115】



【0459】

Et₃N (7.0 μ L、50 μ mol) を、[(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (20.0 mg、42 μ mol) および酢酸ブロモメチル (6.52 μ L、67 μ mol) のアセトン (1.3 mL、17.2 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を、65 °C で5時間、密封されたバイアル内で撹拌した。1:1 TFA / DCM (0.50 mL、3.1 mmol) を加え、この混合物を室温で30分間撹拌し、濃縮することによって、透明な黄色の液体を生成した。この粗製の液体を分取 HPLC (C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFA を加えた水中30~90% MeCN を使用) で精製することによって、表題化合物を得た (5.2 mg、純度 100%)。C₃₀H₂₉ClN₄O₉ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 625.16; 測定値: 625.1。

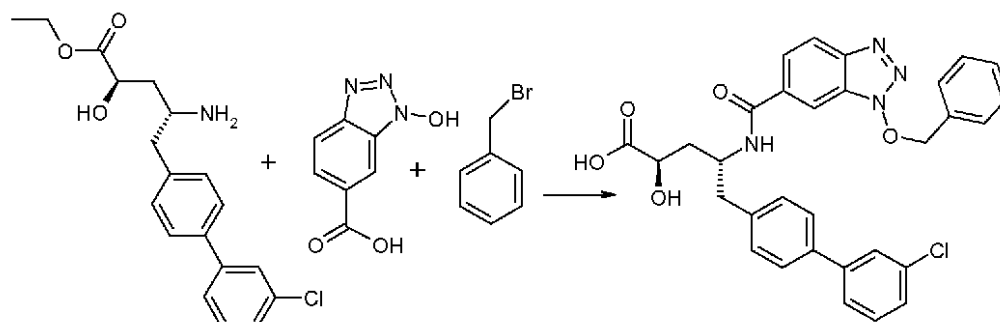
【0460】

(実施例 1 I)

(2R, 4R) - 4 - [(3 - ベンジルオキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【0461】

【化 1 1 6】



10

【 0 4 6 2】

HATU (246 mg、647 μmol) を、1 - ヒドロキシ - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 6 - カルボン酸 (116 mg、647 μmol) の DMF (2.0 mL、25.8 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を室温で10分間撹拌した。DIP EA (225 μL 、1.3 mmol) をこの混合物に加え、続いて (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (150 mg、431 μmol) を加え、この混合物を室温で1時間撹拌した。水中3.0 M の LiOH (1.7 mL、5.2 mmol) をこの混合物に加え、室温で30分間撹拌した。次いで、この混合物を精製することによって (C18 カラムクロマトグラフィー、55 g カラム、0.05% TFA を加えた水中40~90% MeCN を使用) 白色の固体を生成した。臭化ベンジル (41 μL 、345 μmol) を、この固体のアセトン (3.0 mL、40.8 mmol) 溶液に加えた。Et₃N (54 μL 、388 μmol) を加え、生成した混合物を50℃で2時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した粗製の透明な黄色の液体を精製することによって (C18 カラムクロマトグラフィー、55 g カラム、0.05% TFA を加えた水中40~90% MeCN を使用) 白色の固体として、表題化合物を得た (201 mg、純度100%)。C₃₁H₂₇ClN₄O₅ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 571.17; 測定値: 571.

20

【 0 4 6 3】

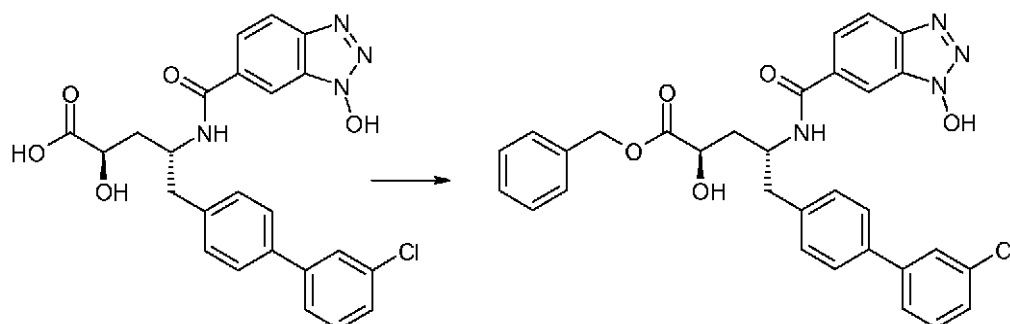
(実施例 1 J)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸ベンジルエステル

30

【 0 4 6 4】

【化 1 1 7】



40

【 0 4 6 5】

1, 4 - ジオキサン中4.0 M の HCl (270 μL 、1.0 mmol) を、(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (130 mg、270 μmol) のベンジルアルコール (559 μL 、5.4 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を60℃で15分間撹拌した。この混合物を分取 HPLC (0.05% TFA を加えた水中30~90% MeCN を使用する C18 カラムクロマトグラフィー)

50

で精製することによって、オフホワイト色の固体として表題化合物を得た (16.0 mg、純度 99.2%)。C₃₁H₂₇ClN₄O₅ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 571.17; 測定値: 571.1。

【0466】

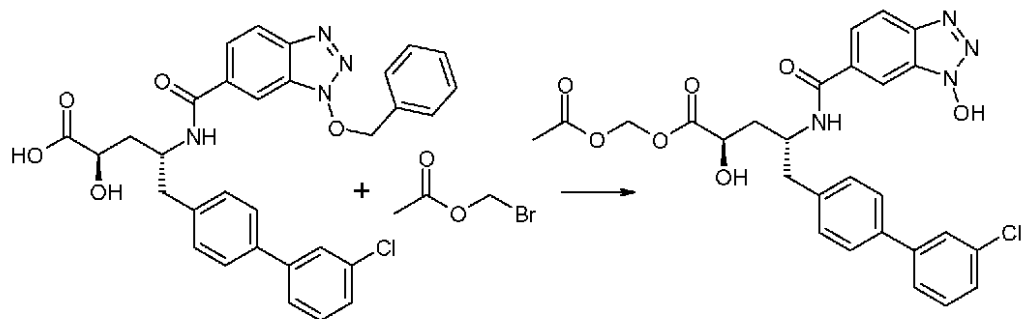
(実施例 1 K)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸アセトキシメチルエステル

【0467】

【化 118】

10



【0468】

20

酢酸ブロモメチル (6.7 μL、68.3 μmol) および Et₂O (11.7 μL、84 μmol) を、(2R, 4R) - 4 - [(3 - ベンジルオキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (30.0 mg、52.5 μmol) のアセトン (1.0 mL、13.6 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を 45 °C で 1 時間撹拌した。1 滴の AcOH を加えることによって反応を中和し、この混合物を濃縮することによって、透明な黄色の液体を生成した。粗製の液体を精製することによって (C18 カラムクロマトグラフィー、55 g カラム、0.05% TFA を加えた水中 40 ~ 90% MeCN を使用)、白色の固体を生成した。固体を THF (1.0 mL、12.3 mmol) 中に溶解させ、10% Pd/C、50% 湿式 (0.45 mmol/g 充填; 5.8 mg、2.6 μmol) をこの溶液に加え、これを水素下で 1 時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮することによって、透明無色の液体を生成した。粗製の液体を精製することによって (分取スケール C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFA を加えた水中 30 ~ 90% MeCN を使用)、白色の固体として、表題化合物を得た (10.0 mg、純度 99%)。C₂₇H₂₅ClN₄O₇ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 553.14; 測定値: 553.1。

30

【0469】

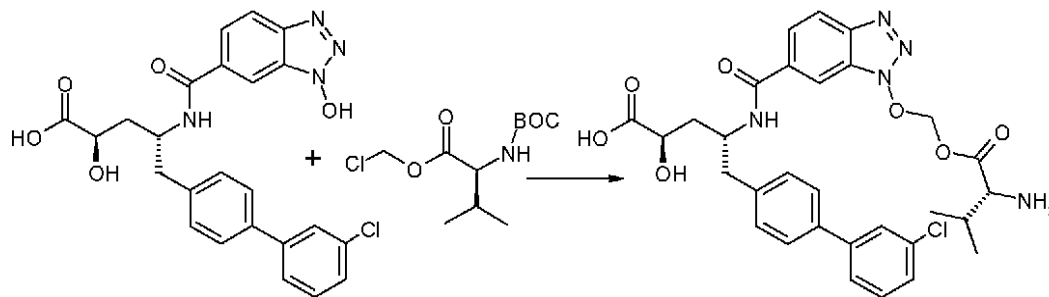
(実施例 1 L)

(2R, 4R) - 4 - {[3 - ((R) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチリルオキシメトキシ) - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

40

【0470】

【化 1 1 9】



【 0 4 7 1】

Et₃N (7.0 μL、50 μmol) を、[(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (20.0 mg、42 μmol) および (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル (17.7 mg、67 μmol) のアセトン (1.3 mL、17.2 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を、65 °C で5時間、密封されたバイアル内で撹拌した。1 : 1 TFA / DCM (0.50 mL、3.1 mmol) を加え、この混合物を室温で30分間撹拌し、濃縮することによって、透明な黄色の液体を生成した。粗製の液体を分取HPLC (C18カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFAを加えた水中30~90% MeCNを使用) で精製することによって、白色の固体のHCl塩として、表題化合物を得た (6.2 mg、純度96%)。C₃₀H₃₂ClN₅O₇ に対するMS m/z [M + H]⁺ 計算値: 610.20; 測定値: 610.1。

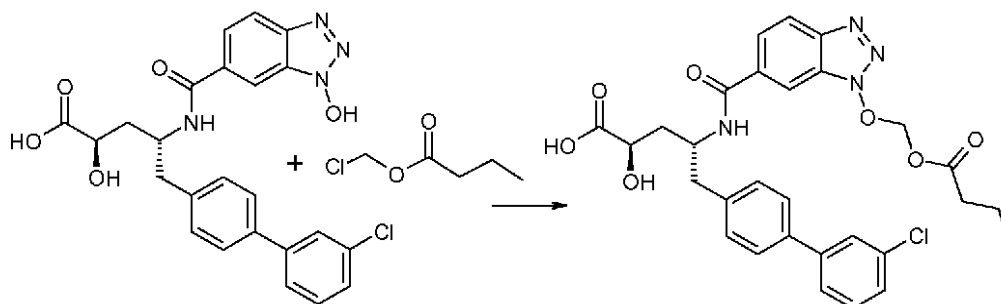
【 0 4 7 2】

(実施例 1 M)

(2R, 4R) - 4 - [(3 - ブチリルオキシメトキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【 0 4 7 3】

【化 1 2 0】



【 0 4 7 4】

Et₃N (7.0 μL、50 μmol) を、[(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (20.0 mg、42 μmol) および酪酸クロロメチル (8.3 μL、67 μmol) のアセトン (1.3 mL、17.2 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を、65 °C で5時間密封されたバイアル内で撹拌した。次いで、この混合物を濃縮することによって、黄色の液体を生成した。粗製の液体を、分取HPLC (C18カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFAを加えた水中30~90% MeCNを使用) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (3.3 mg、純度94%)。C₂₉H₂₉ClN₄O₇ に対するMS m/z [M + H]⁺ 計算値: 581.17; 測定値: 581.1。

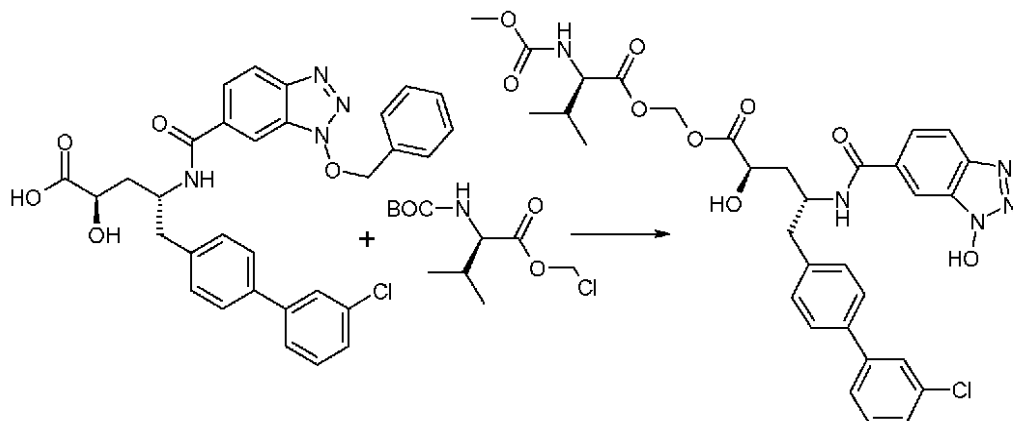
【 0 4 7 5】

(実施例 1 N)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブチリルオキシメチルエステル

【0476】

【化121】



10

【0477】

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸クロロメチルエステル (18.1 mg、68.3 μmol) および Et_3N (11.7 μL 、84 μmol) を、(2R, 4R) - 4 - [(3 - ベンジルオキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (30.0 mg、52.5 μmol) のアセトン (1.00 mL、13.6 mmol) 溶液に加え、60 で3時間撹拌した。この混合物を濃縮することによって、黄色の液体を生成した。これを1:1 TFA / DCM (1.0 mL、6.2 mmol) と合わせて、室温で1時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した粗製の液体を精製することによって (C18 カラムクロマトグラフィー、55 g カラム、0.05% TFA を加えた水中30 ~ 90% MeCN を使用)、白色の固体を生成した。この固体を0 でDCM (0.5 mL、7.8 mmol) 中に溶解させた。クロロギ酸メチル (6.1 μL 、78.8 μmol) を加え、続いて Et_3N (18.3 μL 、131 μmol) を加え、生成した混合物を室温で30分間撹拌した。1滴の AcOH を加えて反応を中和し、この混合物を濃縮することによって、透明な黄色の液体を生成した。粗製の液体を10% Pd / C、50% 湿式 (0.45 mmol / g 充填; 5.8 mg、2.6 μmol) と合わせ、水素下で1時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮することによって、透明な黄色の液体を生成した。粗製の液体を精製することによって (分取スケール C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFA を加えた水中30 ~ 90% MeCN を使用)、白色の固体の TFA 塩として、表題化合物を得た (7.5 mg、99% 純度)。 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_9$ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値: 668.20; 測定値: 668.1。

20

30

40

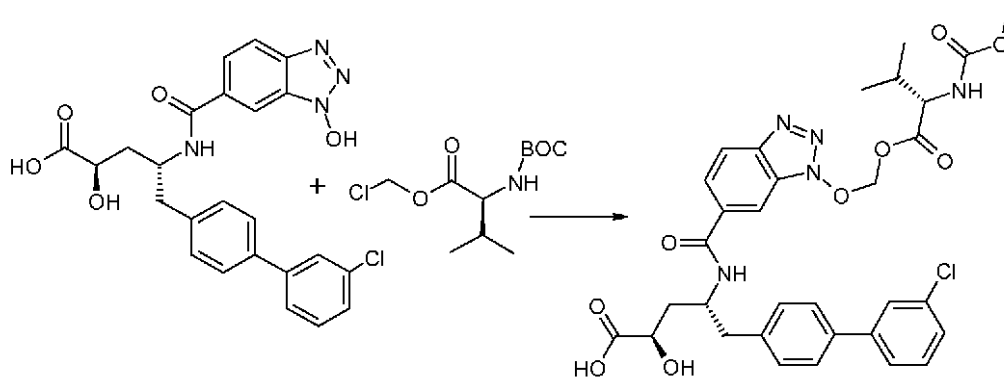
【0478】

(実施例 1 O)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [3 - ((S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブチリルオキシメトキシ) - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル] アミノ } ペンタン酸

【0479】

【化 1 2 2】



10

【0 4 8 0】

Et₃N (7.0 μL、50 μmol) を、[(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (20.0 mg、42 μmol) および (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル (17.7 mg、67 μmol) のアセトン (1.3 mL、17.2 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を、65 で5時間、密封されたバイアル内で撹拌した。次いで、この混合物を濃縮することによって、黄色の液体を生成した。クロロギ酸メチル (4.8 mL、62 μmol) を、黄色の液体および Et₃N (11.6 μL、83 μmol) のDCM (0.5 mL、7.8 mmol) 溶液に0 で加え、この混合物を室温で15分間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した透明無色の液体を分取スケールHPLC (C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFAを加えた水中30~90% MeCNを使用) で精製することによって、白色の固体のTFA塩として、表題化合物を得た (5.1 mg、純度99%)。C₃₂H₃₄ClN₅O₉ に対するMS m/z [M + H]⁺ 計算値: 668.20; 測定値: 668。

20

【0 4 8 1】

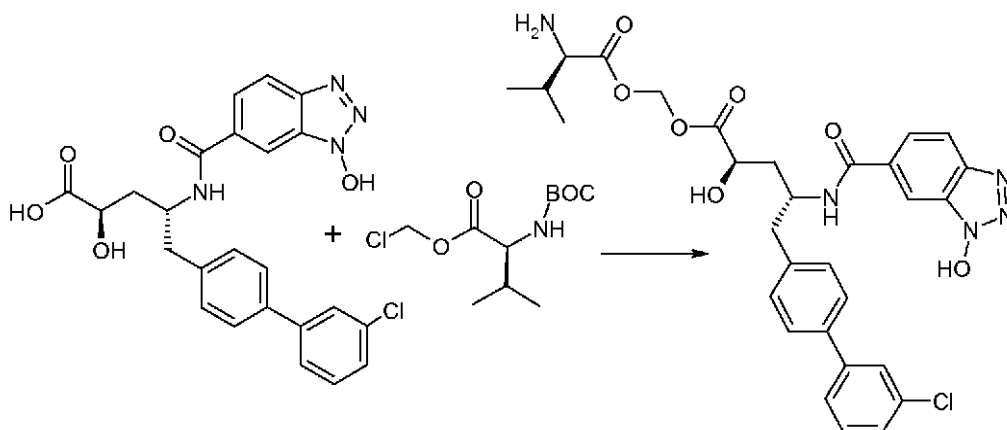
(実施例 1 P)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (R) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチリルオキシメチルエステル

30

【0 4 8 2】

【化 1 2 3】



40

【0 4 8 3】

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸クロロメチルエステル (18.1 mg、68.3 μmol) および Et₃N (11.7 μL、84 μmol) を、(2R, 4R) - 4 - [(3 - ベンジルオキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル

50

ボニル)アミノ]-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸(30.0mg、52.5 μ mol)のアセトン(1.00mL、13.6mmol)溶液に加え、60℃で3時間撹拌した。この混合物を濃縮することによって、黄色の液体を生成した。これを1:1TFA/DCM(1.0mL、6.2mmol)と合わせて、室温で1時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した粗製の液体を精製することによって(C18カラムクロマトグラフィー、55gカラム、0.05%TFAを加えた水中30~90%MeCNを使用)、白色の固体を生成した。この固体をTHF(1.0mL)中に溶解させ、10%Pd/C、50%湿式(0.45mmol/g充填;5.8mg、2.6 μ mol)をこの溶液に加え、これを水素下で1時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮することによって、透明な黄色の液体を生成した。粗製の液体を精製することによって(分取スケールC18カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05%TFAを加えた水中30~90%MeCNを使用)、白色の固体のTFA塩として、表題化合物を得た(6.5mg、純度98%)。C₃₀H₃₂ClN₅O₇に対するMS m/z [M+H]⁺計算値:610.20;測定値:610.1。

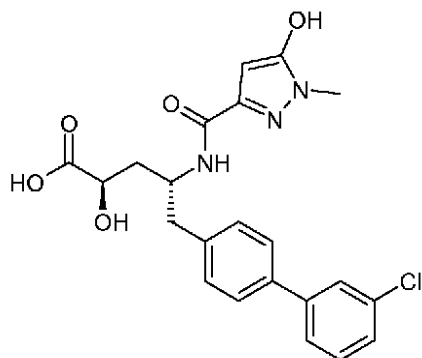
【0484】

(実施例2A)

(2R,4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]ペンタン酸

【0485】

【化124】



【0486】

5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(19.6mg、138 μ mol)を、DMF中HCTU(56.9mg、138 μ mol)と合わせた。この混合物を室温で10分間撹拌してから、DIPEA(72 μ L、413 μ mol)および(2R,4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル(50mg、0.1mmol)を加えた。生成した混合物を室温で一晩撹拌した。EtOH(402 μ L、6.9mmol)および水中1MのLiOH(1.1mL、1.1mmol)を加え、この混合物を室温で1時間撹拌した。この混合物を減圧下で蒸発させ、分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た(6.4mg)。C₂₂H₂₂ClN₃O₅に対するMS m/z [M+H]⁺計算値:444.12;測定値:444.4。

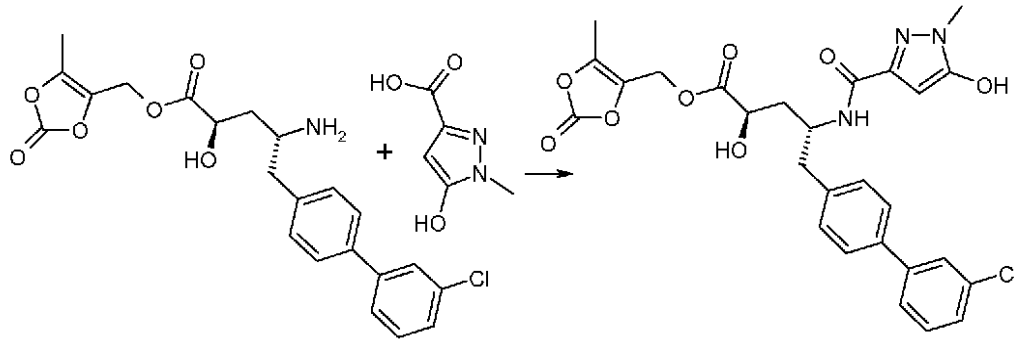
【0487】

(実施例2B)

(2R,4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]ペンタン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

【0488】

【化 1 2 5】



10

【0 4 8 9】

5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (5 . 6 m g 、 3 9 μ m o l) および H C T U (1 6 . 2 m g 、 3 9 μ m o l) を D M F (1 6 6 μ L 、 2 . 1 m m o l) 中で合わせ、室温で 1 5 分間撹拌した。D I P E A (1 9 μ L 、 0 . 1 m m o l) および (2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル (1 5 . 4 m g 、 3 6 μ m o l) を加え、生成した混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を分取 H P L C で精製することによって、表題化合物を得た (7 m g) 。 $C_{27}H_{26}ClN_3O_8$ に対する M S m/z [$M+H$] $^{+}$ 計算値 : 5 5 6 . 1 4 ; 測定値 : 5 5 6 . 1 。

20

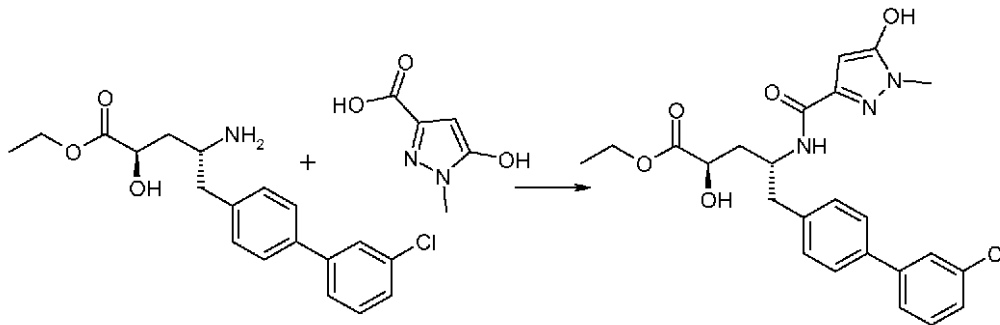
【0 4 9 0】

(実施例 2 C)

(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸エチルエステル

【0 4 9 1】

【化 1 2 6】



30

【0 4 9 2】

5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 h - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 2 2 m g 、 8 6 2 μ m o l) および H A T U (3 6 1 m g 、 9 4 9 μ m o l) を D M F (1 . 0 m L 、 1 3 m m o l) 中で合わせ、1 0 分間撹拌した。(2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (3 0 . 0 m g 、 8 6 μ m o l) および D I P E A (1 6 5 μ L 、 9 4 9 μ m o l) を加え、生成した混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 5 0 % A c O H - 水 (1 . 5 m L) 中に溶解させ、濾過し、逆相分取 H P L C で精製し、凍結乾燥させることによって、表題化合物を得た (1 1 . 1 m g) 。 $C_{24}H_{26}ClN_3O_5$ に対する M S m/z [$M+H$] $^{+}$ 計算値 : 4 7 2 . 1 6 ; 測定値 : 4 7 2 . 2 。

40

【0 4 9 3】

(実施例 2 D)

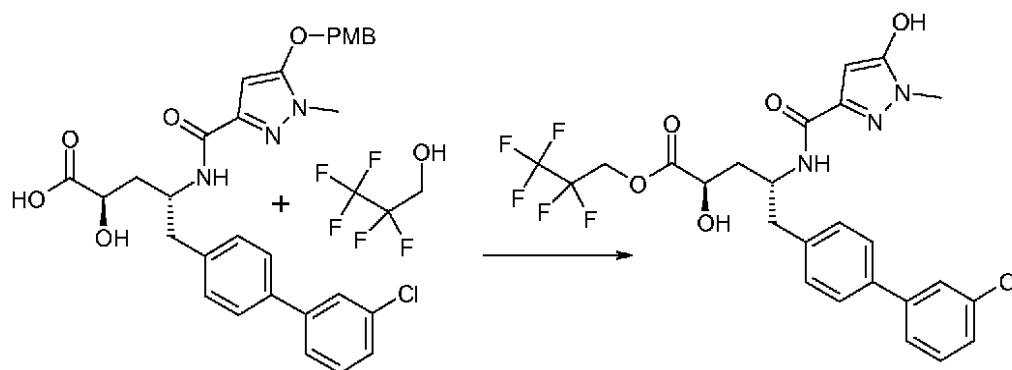
(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [

50

(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピルエステル

【0494】

【化127】



10

【0495】

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ } ペンタン酸 (28.0 mg、49.6 μmol) を、HOBt (40.2 mg、298 μmol) および DCM (0.4 mL、6 mmol) 中 EDC (53 μL、0.3 mmol) と合わせた。生成した溶液を15分間撹拌してから、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロ - 1 - プロパノール (39.6 μL、397 μmol) を加えた。この混合物を室温で撹拌し、この反応を完了までモニターした。4時間後、この混合物をロータリーエバポレーションで濃縮し、残渣を精製した (逆相カラム)。

20

【0496】

残渣を EtOAc (842 μL、8.6 mmol) 中に溶解させ、10% Pd/C、50% 湿式 (0.45 mmol/g 充填; 31.9 mg、14 μmol) を加えた。生成した混合物を水素下で1時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (4.9 mg、純度 100%)。C₂₅H₂₃ClF₅N₃O₅ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 576.12; 測定値: 576.1。

30

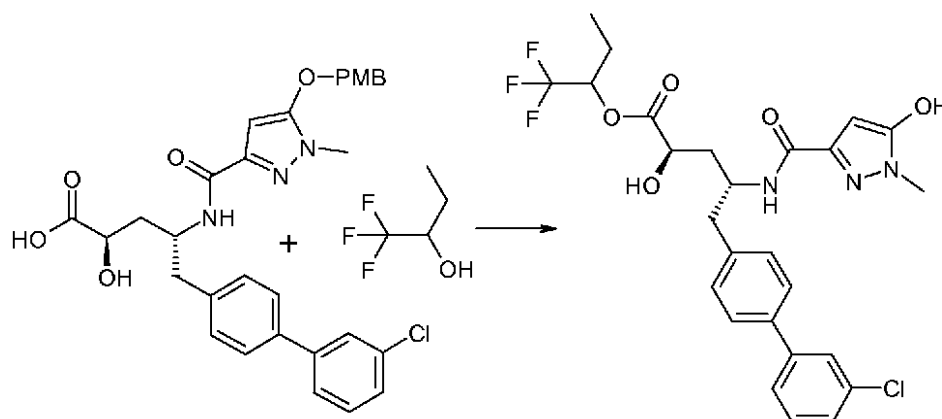
【0497】

(実施例 2 E)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 1 - トリフルオロメチルプロピルエステル

【0498】

【化128】



40

【0499】

50

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ } ペンタン酸 (28.0 mg、49.6 μ mol) を、HOBt (40.2 mg、298 μ mol) および DCM (0.4 mL、6 mmol) 中 EDC (53 μ L、0.3 mmol) と合わせた。生成した溶液を15分間撹拌してから、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ブタノール (50.9 mg、397 μ mol) を加えた。この混合物を室温で撹拌し、この反応を完了までモニターした。4時間後、この混合物をロータリーエバポレーションで濃縮し、残渣を精製した (逆相カラム)。

【0500】

残渣を EtOAc (842 μ L、8.6 mmol) 中に溶解させ、10% Pd/C、50% 湿式 (0.45 mmol/g 充填; 31.9 mg、14 μ mol) を加えた。生成した混合物を水素下で1時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (1.3 mg、純度 99%)。C₂₆H₂₇ClF₃N₃O₅ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 554.16; 測定値: 554.1。

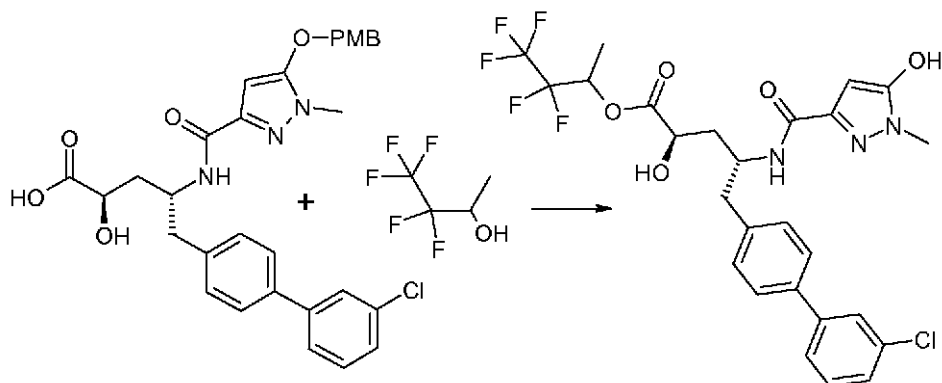
【0501】

(実施例 2F)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロ - 1 - メチルプロピルエステル

【0502】

【化129】



【0503】

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ } ペンタン酸 (28.0 mg、49.6 μ mol) を、HOBt (40.2 mg、298 μ mol) および DCM (0.4 mL、6 mmol) 中 EDC (53 μ L、0.3 mmol) と合わせた。生成した溶液を15分間撹拌してから、3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロ - 2 - ブタノール (65.2 mg、397 μ mol) を加えた。この混合物を室温で撹拌し、この反応を完了までモニターした。4時間後、この混合物をロータリーエバポレーションで濃縮し、残渣を精製した (逆相カラム)。

【0504】

残渣を EtOAc (842 μ L、8.6 mmol) 中に溶解させ、10% Pd/C、50% 湿式 (0.45 mmol/g 充填; 31.9 mg、14 μ mol) を加えた。生成した混合物を水素下で1時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (1.8 mg、純度 98%)。C₂₆H₂₅ClF₅N₃O₅ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 590.14; 測定値: 590.1。

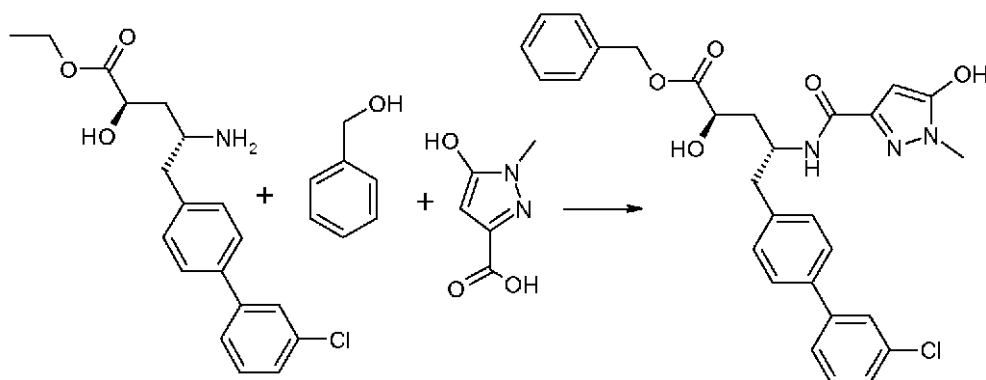
【0505】

(実施例 2 G)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸ベンジルエステル

【0506】

【化130】



【0507】

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (150.0 mg, 431 μmol)、ベンジルアルコール (446.2 μL, 4.3 mmol)、および 1, 4 - ジオキサン中 4.0 M の HCl (431 μL, 1.7 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 50 で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮した。5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (30.6 mg, 216 μmol) および HATU (98.4 mg, 259 μmol) を DMF (0.5 mL, 5 mmol) 中で 10 分間攪拌し、次いでこれを DIPEA (113 μL, 647 μmol) と共に濃縮混合物に加えた。生成した混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を 50% AcOH - 水 (5 mL) 中に溶解させ、濾過し、逆相分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (81.4 mg)。

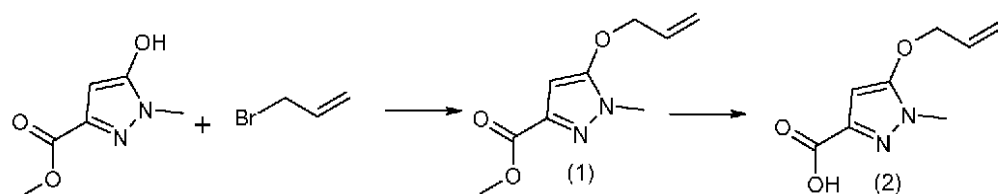
【0508】

(実施例 2 H)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸ブチリルオキシメチルエステル

【0509】

【化131】



【0510】

5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル (3 g, 19.2 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、K₂CO₃ (2.7 g, 19.2 mmol) を室温に加えた。10 分後、臭化アリル (2.3 g, 19.2 mmol) を加え、生成した混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (150 mL) を加え、この混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和水性 NaCl (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。次いで、溶液を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル: 200 ~ 300 メッシュ、PE: EtOAc = 10:1

10

20

30

40

50

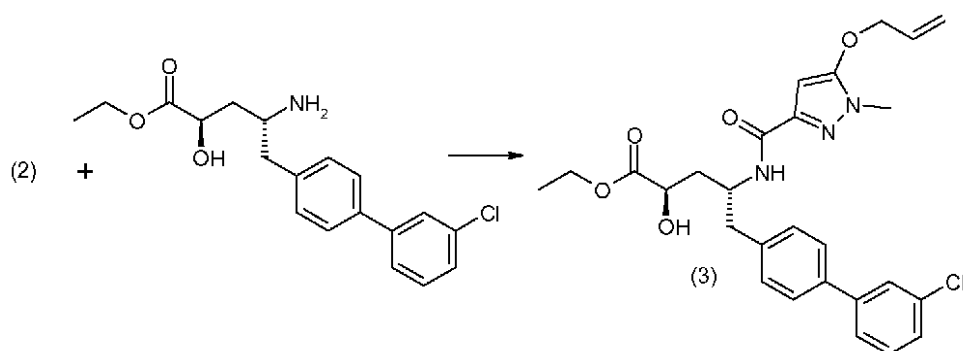
～ 5 : 1 ~ 1 : 1 で溶出) で精製することによって、白色の固体として、化合物 1 を生成した (3 g)。LC - MS : 197 [M + H]⁺。

【0511】

化合物 1 (3 g、15 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、LiOH (550 mg、23 mmol) の水 (15 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣に水を加え (20 mL)、この混合物を EtOAc (20 mL) で洗浄した。1 N の水性 HCl で、水層を pH = 3 に酸性化し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。次いで、この溶液を蒸発させることによって、白色の固体として化合物 2 を生成した (2.3 g)。LC - MS : 183 [M + H]⁺。

【0512】

【化132】

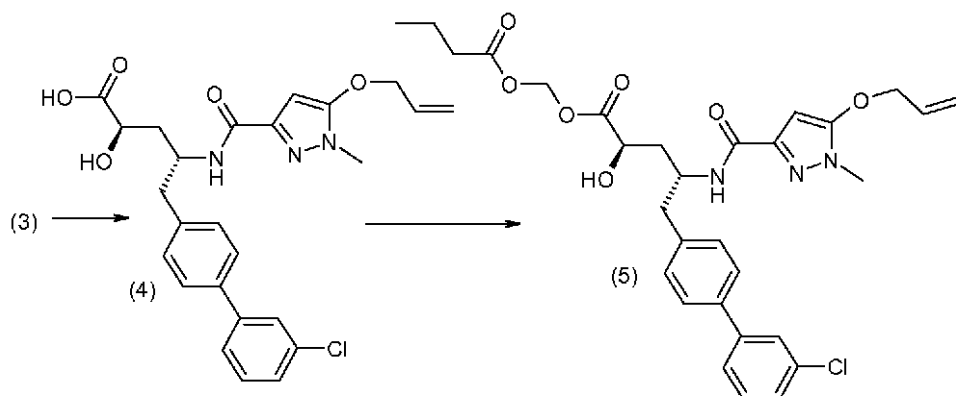


【0513】

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (3' - メチルビフェニル - 4 - イル) ペンタン酸エチルエステル (13 g、7.1 mmol) および化合物 2 (2.7 g、7.1 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、PyBOP (3.7 g、7.1 mmol) および DIPEA (1.8 g、14.2 mmol) を 0 で加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を加え (200 mL)、この混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和水性 NaCl (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。この混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル : 200 ~ 300 メッシュ ; PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1 ~ 1 : 1 で溶出) で精製することによって、淡黄色の固体として化合物 3 を生成した (2.4 g)。LC - MS : 512 [M + H]⁺。

【0514】

【化133】



【0515】

化合物 3 (2.4 g、4.7 mmol) の THF (20 mL) および水 (10 mL) 溶液に、LiOH (169 mg、7 mmol) を室温に加えた。生成した混合物を室温で 1

10

20

30

40

50

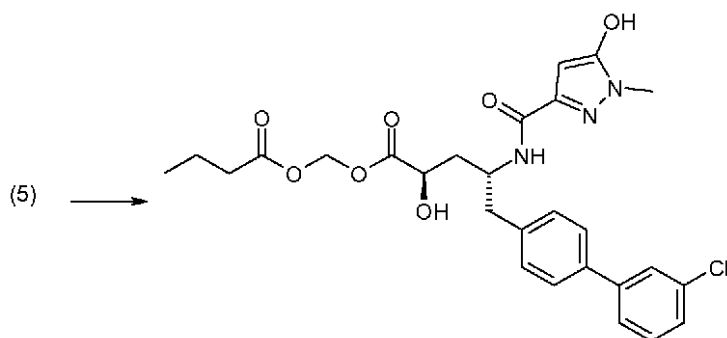
時間撹拌した。この混合物を濃縮し、水を加え(50 mL)、この混合物をEtOAc(2×20 mL)で洗浄した。水層を1 Nの水性HClでpH = 3に酸性化し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。次いで、この溶液を蒸発させることによって、黄色の固体として、化合物4を生成した(2 g)。LC-MS: 484 [M+H]⁺。

【0516】

化合物4(400 mg、830 μmol)、NaI(248 mg、1.7 mmol)およびルチジン(173 mg、1.7 mmol)の酪酸クロロメチル(2 mL)懸濁液を50 で5時間撹拌した。室温まで冷却後、この混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(40 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル: 200~300メッシュ; 5:1~2:1のPE:EtOAcで溶出)で精製することによって、淡黄色の固体として化合物5を生成した(200 mg)。LC-MS: 584 [M+H]⁺。

【0517】

【化134】



【0518】

化合物5(140 mg、240 μmol)のDCM(5 mL)溶液に、Pd(PPh₃)₄(83 mg、70 μmol)、Et₃SiH(83 mg、720 μmol)およびAcOH(43 mg、720 μmol)を加えた。この混合物を室温で4時間撹拌し、濃縮した。残渣を分取HPLC[Daisogel-C18、150×21.2 mm、5 μ; MeCN-H₂O(0.1% TFA)60%~80%]で精製することによって、黄色の油状物として、表題化合物を得た(20 mg)。LC-MS: 544 [M+H]⁺。¹H-NMR(CD₃OD, 400 Hz): 0.93(t, 3H), 1.62(q, 2H), 2.06-2.13(m, 2H), 2.31(t, 2H), 2.97-2.99(m, 2H), 3.65(s, 3H), 4.32(m, 1H), 4.51(m, 1H), 5.75(dd, 2H), 7.35-7.41(m, 4H), 7.53-7.60(m, 4H)。

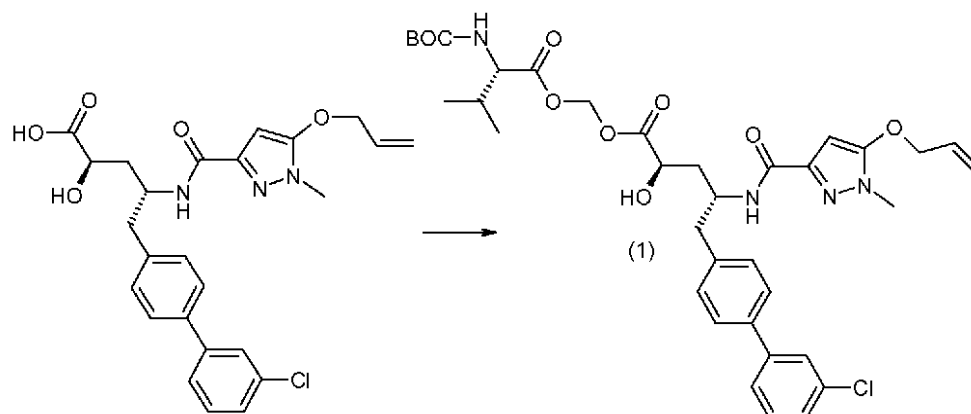
【0519】

(実施例2I)

(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]ペンタン酸(S)-2-アミノ-3-メチルブチリルオキシメチルエステル

【0520】

【化 1 3 5】



10

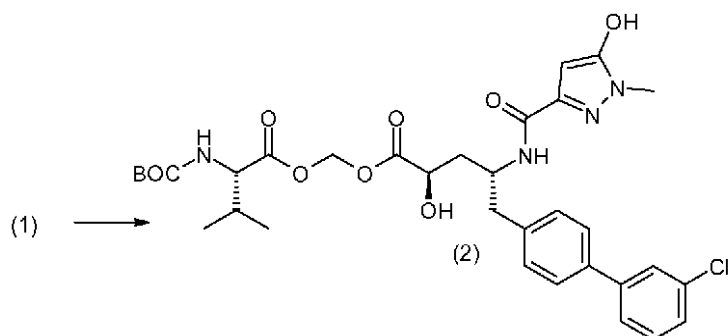
【0 5 2 1】

(2R, 4R) - 4 - [(5 - アリルオキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (400 mg、830 μ mol)、NaI (248 mg、1.7 mmol) およびルチジン (173 mg、1.7 mmol) の (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル (2 mL) 懸濁液を 50 で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、この混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 \times 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル：200 ~ 300 メッシュ；5 : 1 ~ 2 : 1 の PE : EtOAc で溶出) で精製することによって、淡黄色の固体として化合物 1 を生成した (290 mg)。LC - MS : 713 [M + H]⁺。

20

【0 5 2 2】

【化 1 3 6】



30

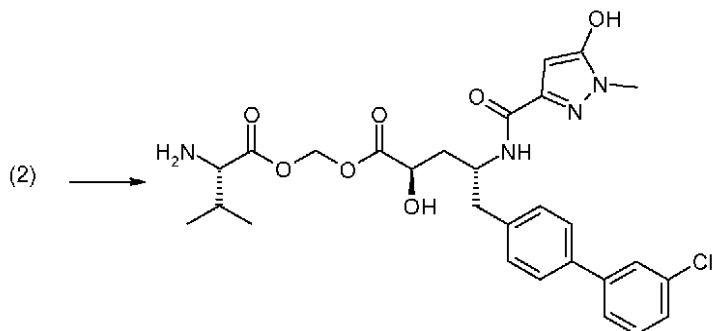
【0 5 2 3】

化合物 1 (290 mg、0.4 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、Pd (PPh₃)₄ (70 mg、60 μ mol) および 1, 3 - ジメチルバルビツール酸 (312 mg、2 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残渣を EtOAc (30 mL) 中に溶解させ、5% NaHCO₃ (2 \times 15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、茶色の固体として、粗製の化合物 2 を生成した (220 mg)。LC - MS : 673 [M + H]⁺。

40

【0 5 2 4】

【化 1 3 7】



10

【 0 5 2 5】

HCl (g) のジオキサン中 1 M 溶液 (5 mL) に、化合物 2 (220 mg、330 μ mol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。残渣を分取 HPLC [Daisogel - C18、150 \times 21.2 mm、5 μ ; MeCN - H₂O (0.1% TFA) 35% ~ 45%] で精製することによって、黄色の固体として、表題化合物を得た (100 mg)。LC-MS: 573 [M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): 0.97 (d, 6H), 1.82 - 1.85 (m, 1H), 1.98 - 2.01 (m, 1H), 2.16 - 2.19 (m, 1H), 2.85 - 2.88 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.99 - 4.01 (m, 1H), 4.18 - 4.20 (m, 1H), 4.23 - 4.25 (m, 1H), 5.84 (dd, 2H), 7.28 - 7.47 (m, 4H), 7.60 - 7.69 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.55 (br, 2H)。

20

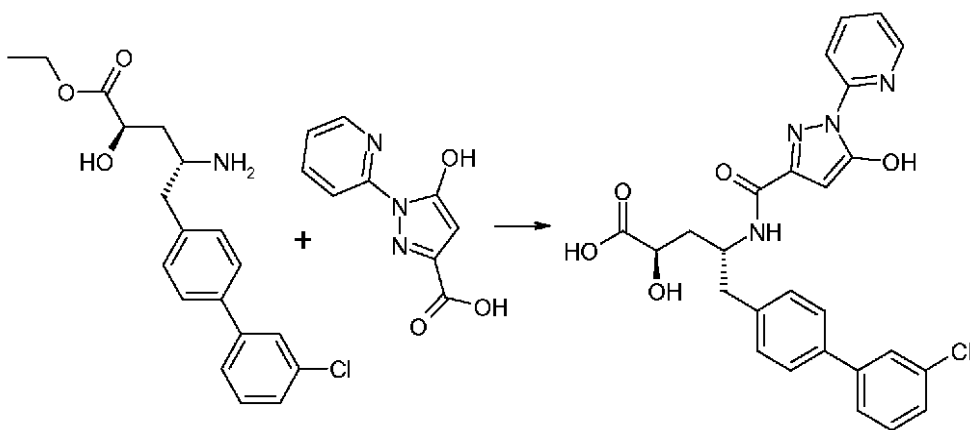
【 0 5 2 6】

(実施例 3 A)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸

【 0 5 2 7】

【化 1 3 8】



40

【 0 5 2 8】

5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (59.0 mg、287 μ mol) および HCTU (131 mg、316 μ mol) を DMF (1.3 mL、17.2 mmol) 中で合わせ、室温で 15 分間攪拌した。(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル (100 mg、0.3 mmol) および DIPEA (150 μ L、862 μ mol) を加え、生成した

50

混合物を室温で15分間撹拌した。この反応物を減圧下で蒸発させた。残渣をEtOH中に溶解させ、水中1MのLiOH溶液(1.4mL、1.4mmol)を加えた。生成した混合物を室温で1時間撹拌し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た(85mg)。C₂₆H₂₃ClN₄O₅に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 507.14; 測定値: 507.1。

【0529】

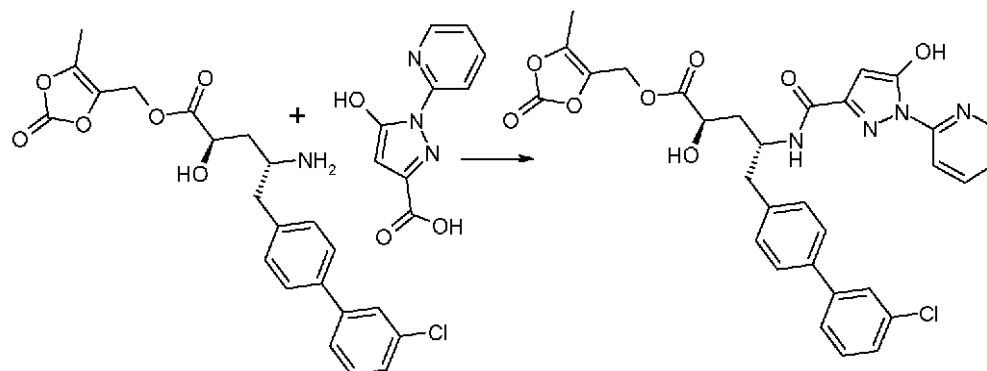
(実施例3B)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル)アミノ]ペンタン酸5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3]ジオキソール - 4 - イルメチルエステル

10

【0530】

【化139】



20

【0531】

5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(8.1mg、39μmol)およびHCTU(16.2mg、39μmol)をDMF(166μL、2.1mmol)中で合わせ、室温で15分間撹拌した。DIPEA(19μL、0.1mmol)および(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸5 - メチル - 2 - オキソ[1, 3]ジオキソール - 4 - イルメチルエステル(15.4mg、36μmol)を加え、生成した混合物を室温で30分間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た(18mg)。C₃₁H₂₇ClN₄O₈に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 619.15; 測定値: 619.1。

30

【0532】

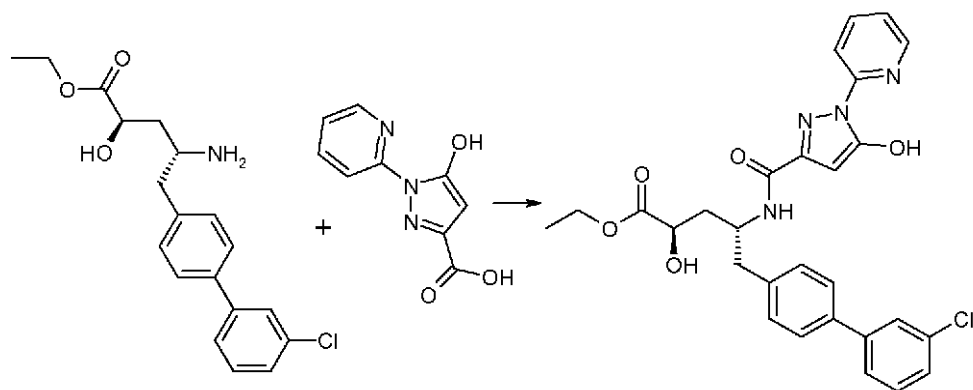
(実施例3C)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル)アミノ]ペンタン酸エチルエステル

【0533】

40

【化 1 4 0】



10

【 0 5 3 4】

5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 3 . 6 m g 、 1 1 5 μ m o l) および H A T U (5 2 . 5 m g 、 1 3 8 μ m o l) を N , N - ジメチルアセトアミド (1 . 0 m L 、 1 1 m m o l) 中で 1 0 分間攪拌した。 (2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (4 0 . 0 m g 、 1 1 5 μ m o l) および D I P E A (6 0 . 1 μ L 、 3 4 5 μ m o l) を加え、生成した混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を E t O A c (2 0 m L) 中に溶解させ、有機層を水で洗浄し (2 \times 5 m L) 、 M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣の半分を 5 0 % A c O H - 水 (1 . 5 m L) 中に溶解させ、濾過し、逆相分取 H P L C で精製することによって、T F A 塩として表題化合物を得た (6 . 1 m g) 。 C ₂₈ H ₂₇ C l N ₄ O ₅ に対する M S m / z [M + H] ⁺ 計算値 : 5 3 5 . 1 7 ; 測定値 : 5 3 5 . 4 。

20

【 0 5 3 5】

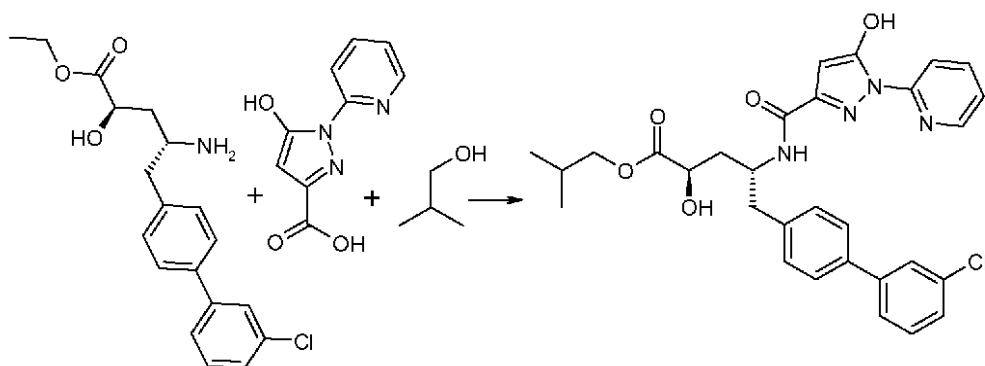
(実施例 3 D)

(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸イソブチルエステル

【 0 5 3 6】

30

【化 1 4 1】



40

【 0 5 3 7】

5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 3 . 6 m g 、 1 1 5 μ m o l) および H A T U (5 2 . 5 m g 、 1 3 8 μ m o l) を N , N - ジメチルアセトアミド (1 . 0 m L 、 1 1 m m o l) 中で 1 0 分間攪拌した。 (2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (4 0 . 0 m g 、 1 1 5 μ m o l) および D I P E A (6 0 . 1 μ L 、 3 4 5 μ m o l) を加え、生成した混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を E t O A c (2 0 m L) 中に溶解させ、有機層を水で洗浄し (2 \times 5 m L) 、 M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣の半分をイソブチルアルコー

50

ル (0 . 5 m L 、 5 m m o l) 、 および 1 , 4 - ジオキサン中 4 . 0 M の H C l (1 1 5 μ L 、 4 6 0 μ m o l) と合わせた。この混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を 5 0 % A c O H - 水 (1 . 5 m l) 中に溶解させ、濾過し、逆相分取 H P L C で精製することによって、T F A 塩として表題化合物を得た (9 . 1 m g) 。 $C_{30}H_{31}ClN_4O_5$ に対する M S m/z [$M+H$] $^{+}$ 計算値 : 5 6 3 . 2 0 ; 測定値 : 5 6 3 . 4 。

【 0 5 3 8 】

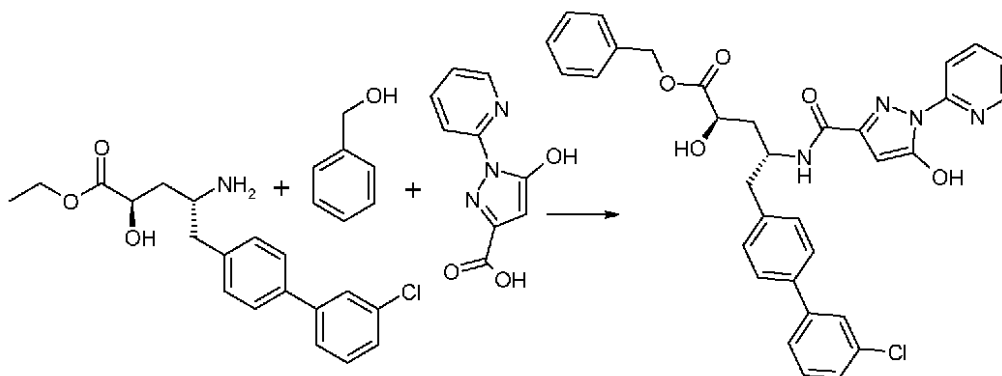
(実施例 3 E)

(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸ベンジルエステル

10

【 0 5 3 9 】

【 化 1 4 2 】



20

【 0 5 4 0 】

(2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (1 5 0 . 0 m g 、 4 3 1 μ m o l) 、 ベンジルアルコール (4 4 6 . 2 μ L 、 4 . 3 m m o l) 、 および 1 , 4 - ジオキサン中 4 . 0 M の H C l (4 3 1 μ L 、 1 . 7 m m o l) の混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで 5 0 で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (4 4 . 2 m g 、 2 1 6 μ m o l) および H A T U (9 8 . 4 m g 、 2 5 9 μ m o l) を D M F (0 . 5 m L 、 5 m m o l) 中で 1 0 分間攪拌し、次いで、D I P E A (1 1 3 μ L 、 6 4 7 μ m o l) と共に濃縮混合物に加えた。生成した混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を 5 0 % A c O H - 水 (5 m L) 中に溶解させ、濾過し、逆相分取 H P L C で精製することによって、表題化合物を得た (1 9 . 5 m g) 。

30

【 0 5 4 1 】

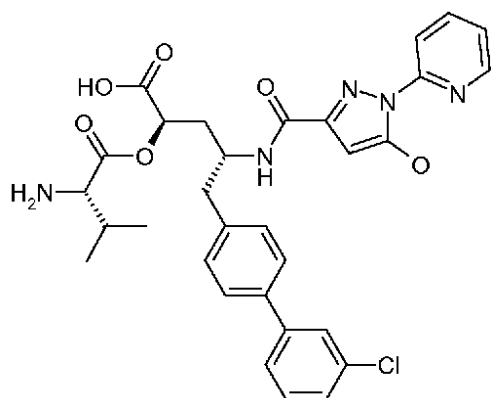
(実施例 3 F)

(2 R , 4 R) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチリルオキシ) - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸

40

【 0 5 4 2 】

【化 1 4 3】



10

【 0 5 4 3】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

【 0 5 4 4】

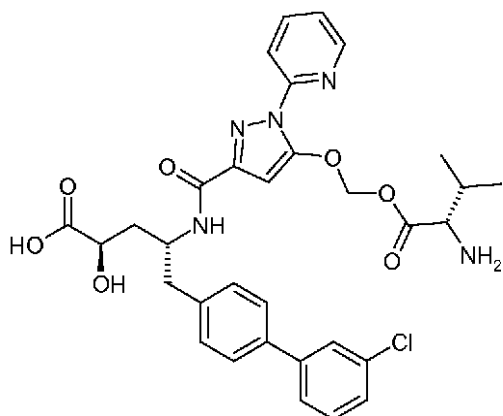
(実施例 3 G)

(2 R , 4 R) - 4 - { [5 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチリルオキシメトキシ) - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ } - 5 - (3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【 0 5 4 5】

20

【化 1 4 4】



30

【 0 5 4 6】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

【 0 5 4 7】

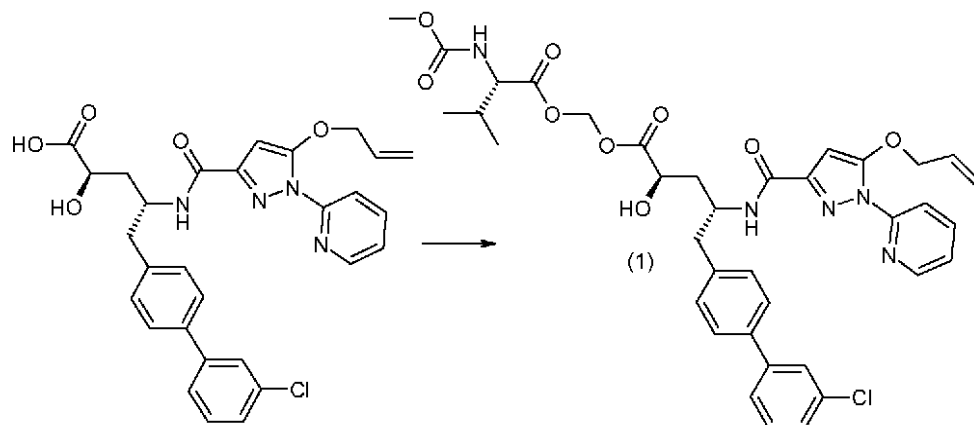
(実施例 3 H)

(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブチリルオキシメチルエステル

40

【 0 5 4 8】

【化 1 4 5】



10

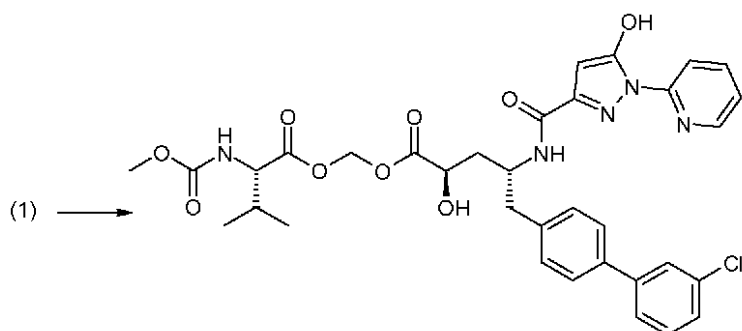
【 0 5 4 9】

(2R, 4R) - 4 - [(5 - アリルオキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (220 mg、0.4 mmol) および (S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル (180 mg、0.8 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、2, 6 - ルチジン (130 mg、1.2 mmol) および NaI (60 mg、0.4 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌後、この混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (2 × 70 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 TLC (PE : EtOAc = 1 : 1) で精製することによって、黄色の固体として化合物 1 を生成した (160 mg)。LC - MS : 734 [M + H]⁺。

20

【 0 5 5 0】

【化 1 4 6】



30

【 0 5 5 1】

DCM (2 mL) 中の化合物 1 (140 mg、190 μmol)、Et₃SiH (88 mg、760 μmol)、Pd(PPh₃)₄ (22 mg、20 μmol)、および AcOH (22 mg、0.38 mmol) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21.2 mm、5 μ; MeCN - H₂O (0.1% TFA); 50% ~ 70%) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (15 mg)。LC - MS : 694 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 19.3, 11.4 Hz, 4H), 7.37 (dt, J = 28.2, 6.2 Hz, 5H), 5.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.

40

50

2.0 (dd, J = 12.5, 7.1 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 0.90 (dd, J = 10.8, 6.9 Hz, 6H)。

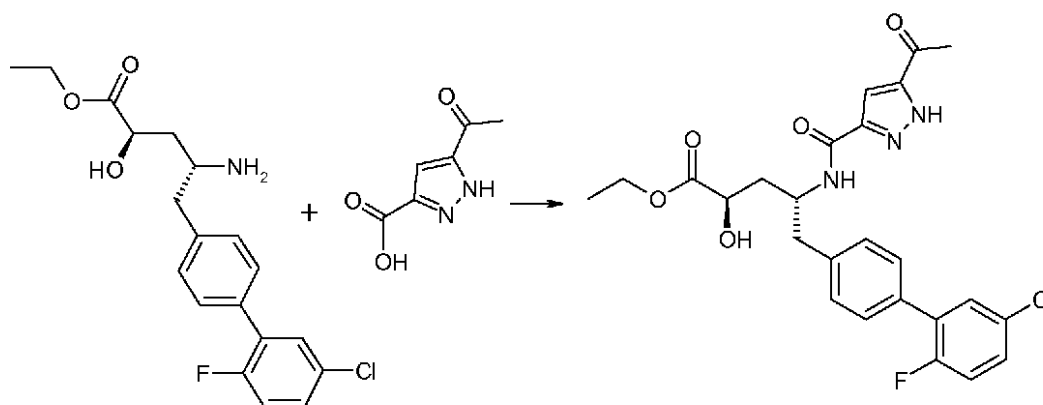
【0552】

(実施例4A)

(2R, 4R) - 4 - [(5 - アセチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【0553】

【化147】



【0554】

3 - アセチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (50.9 mg、330 μmol)、HATU (125 mg、330 μmol)、および DIPEA (104 μL、0.6 mmol) の DMF (0.6 mL、7.7 mmol) 攪拌溶液に、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (110 mg、300 μmol) を加えた。生成した混合物を反応が完了するまで室温で攪拌した。この混合物を DCM で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ で洗浄した。有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を除去した。次いで、物質の半分を分取 HPLC で精製することによって、TFA 塩として、表題化合物を得た (22 mg)。
C₂₅H₂₅ClFN₃O₅ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値: 502.15; 測定値: 502.1。

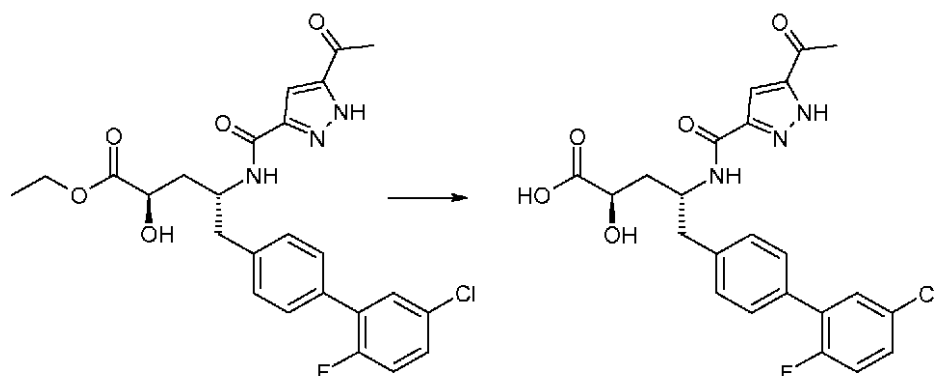
【0555】

(実施例4B)

(2R, 4R) - 4 - [(5 - アセチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【0556】

【化148】



【 0 5 5 7 】

(2 R , 4 R) - 4 - [(5 - アセチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (7 5 m g 、 1 5 0 μ m o l) を、水 (4 5 0 μ L 、 2 5 m m o l) 中 L i O H (1 0 . 8 m g 、 4 5 0 μ m o l) および E t O H (4 5 0 μ L 、 7 . 7 m m o l) と共に室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、残りの物質を分取 H P L C で精製することによって、T F A 塩として表題化合物を得た (1 1 . 6 m g) 。

【 0 5 5 8 】

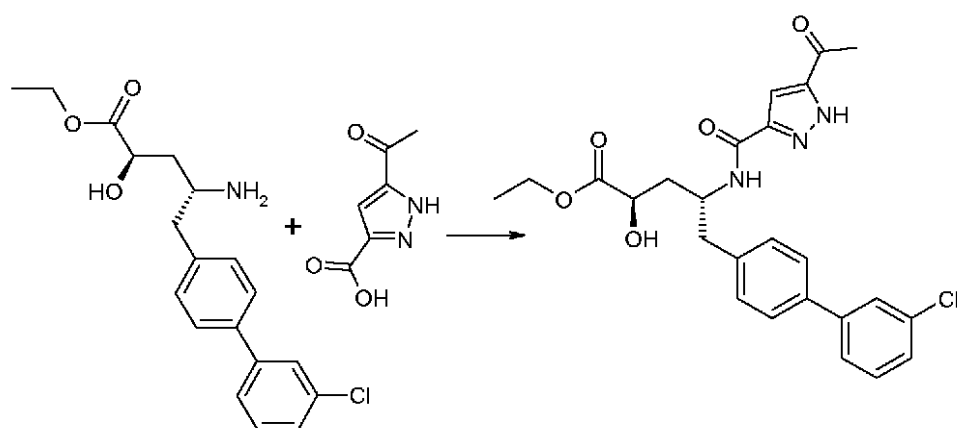
(実施例 5 A)

(2 R , 4 R) - 4 - [(5 - アセチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

10

【 0 5 5 9 】

【 化 1 4 9 】



20

【 0 5 6 0 】

3 - アセチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (5 0 . 9 m g 、 3 3 0 μ m o l) 、 H A T U (1 2 5 m g 、 3 3 0 μ m o l) 、 および D I P E A (1 0 4 μ L 、 0 . 6 m m o l) の D M F (0 . 6 m L 、 7 . 7 m m o l) 撹拌溶液に、(2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (1 0 4 m g 、 3 0 0 μ m o l) を加えた。生成した混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した。この混合物を D C M で希釈し、飽和水性 N a H C O ₃ で洗浄した。有機物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、溶媒を除去した。次いで、物質の半分を分取 H P L C で精製することによって、T F A 塩として、表題化合物を得た (2 0 m g) 。 C ₂₅ H ₂₆ C l N ₃ O ₅ に対する M S m / z [M + H] ⁺ 計算値 : 4 8 4 . 1 6 ; 測定値 : 4 8 4 . 1 。

30

【 0 5 6 1 】

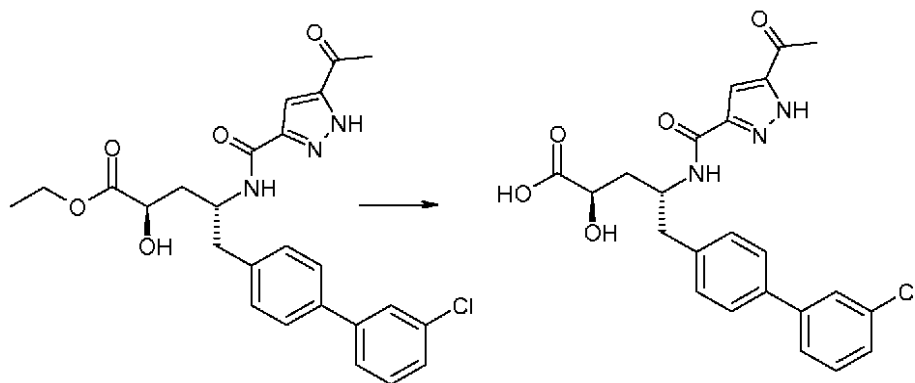
(実施例 5 B)

(2 R , 4 R) - 4 - [(5 - アセチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

40

【 0 5 6 2 】

【化 1 5 0】



10

【 0 5 6 3】

(2R, 4R) - 4 - [(5 - アセチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (72 mg、150 μ mol) を、水 (450 μ L、25 mmol) 中 LiOH (10.8 mg、450 μ mol) および EtOH (450 μ L、7.7 mmol) と共に室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、残りの物質を分取 HPLC で精製することによって、TFA 塩として表題化合物を得た (11.5 mg)。

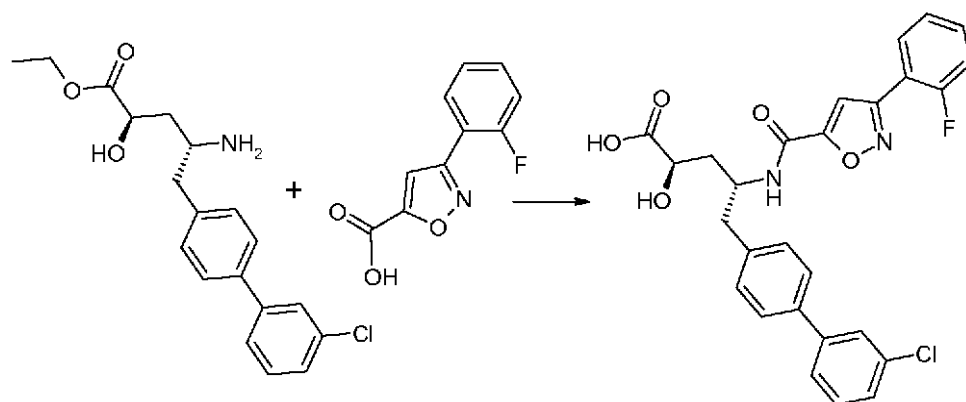
【 0 5 6 4】

(実施例 6 A)

(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - { [3 - (2 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - カルボニル] アミノ } - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【 0 5 6 5】

【化 1 5 1】



30

【 0 5 6 6】

DMF (0.5 mL、6 mmol) 中の 3 - (2 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (14.3 mg、69 μ mol) および HATU (26.2 mg、69 μ mol) の混合物に、室温で、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (20.0 mg、58 μ mol) および DIPEA (20.0 μ L、115 μ mol) を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。MeOH (2.0 mL、49 mmol)、水 (1.0 mL、56 mmol)、および LiOH-水和物 (9.7 mg、230 μ mol) を加え、生成した混合物を室温で 1 時間撹拌した。生成した固体を濾過し、MeCN および水ですすぐことによって、表題化合物を得た (17.1 mg)。C₂₇H₂₂ClFN₂O₅ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値 : 509.12 ; 測定値 : 509。

【 0 5 6 7】

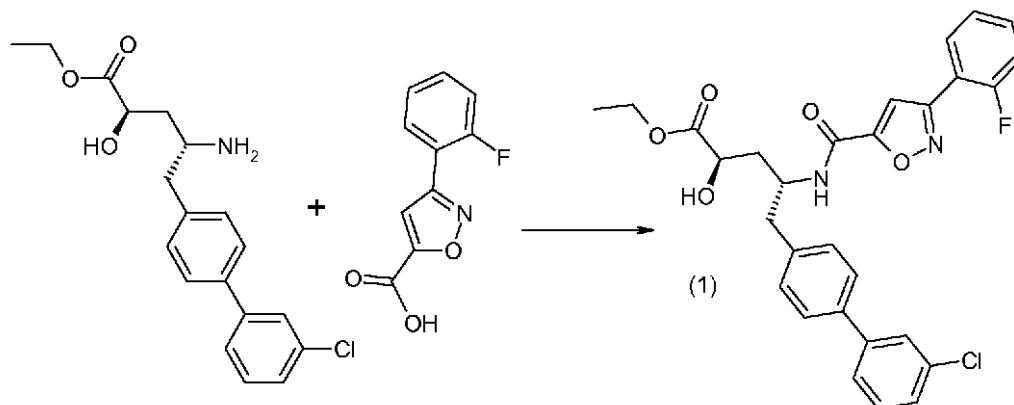
50

(実施例 6 B)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - { [3 - (2 - フル
オロフェニル) イソオキサゾール - 5 - カルボニル] アミノ } - 2 - ヒドロキシペンタン
酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル

【0568】

【化152】



10

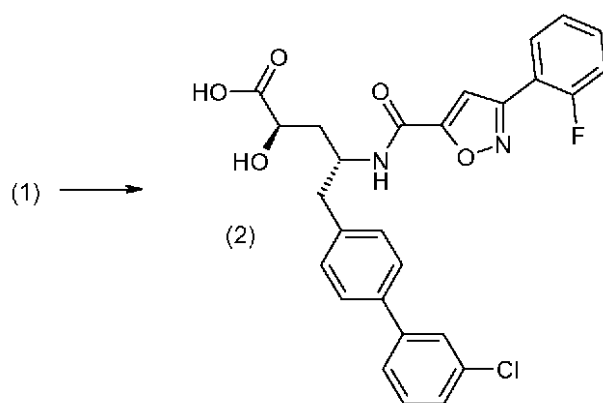
【0569】

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒド
ロキシペンタン酸エチルエステル (HCl 塩; 1.5 g, 4 mmol)、3 - (2 - フル
オロフェニル) イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (814 mg, 4 mmol)、HOB
t (1.1 g, 8 mmol)、EDC (1.5 g, 8 mmol) および DIPEA (1.
6 g, 12 mmol) の DMF (50 mL) 溶液を室温で 15 時間撹拌した。この反応を
水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 60 mL) で抽出し、有機層を収集し、
濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することによって (石油エーテル / E
tOAc = 5 : 1)、化合物 1 を生成した (1.1 g)。LC - MS : 537 [M + H]
+。

20

【0570】

【化153】



30

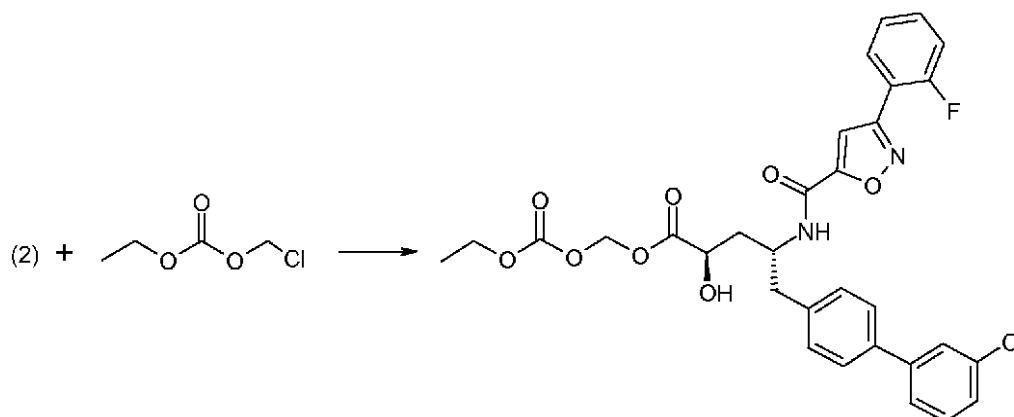
【0571】

化合物 1 (200 mg, 0.37 mmol) および LiOH - 水和物 (78 mg, 1.
9 mmol) の THF / MeOH / H₂O (2 : 2 : 1 20 mL) 懸濁液を室温で 3 時
間撹拌した。この混合物を濃縮することによって、有機溶媒を除去し、水性 HCl (1 M
) で、残渣を pH 6 に調節した。この混合物を濾過することによって、白色の固体として
化合物 2 を生成した (120 mg)。LC - MS : 509 [M + H]⁺。

40

【0572】

【化 1 5 4】



10

【 0 5 7 3】

化合物 2 (150 mg、0.3 mmol)、炭酸エチルクロロメチル (84 mg、0.6 mmol)、NaI (15 mg、0.6 mmol)、およびピリジン (96 mg、1.2 mmol) の DMF (20 mL) 懸濁液を 30℃ で 15 時間攪拌した。この反応を水 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) で精製することによって、オフホワイト色の固体として表題化合物を得た (10 mg)。LC-MS: 611 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.03 - 2.08 (m, 1H), 2.30 - 2.34 (m, 1H), 3.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.48 (br, 1H), 4.75 (br, 1H), 5.68 - 5.70 (m, 1H), 5.81 - 5.83 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 7H), 7.42 - 7.53 (m, 4H), 7.96 - 7.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H)。

20

【 0 5 7 4】

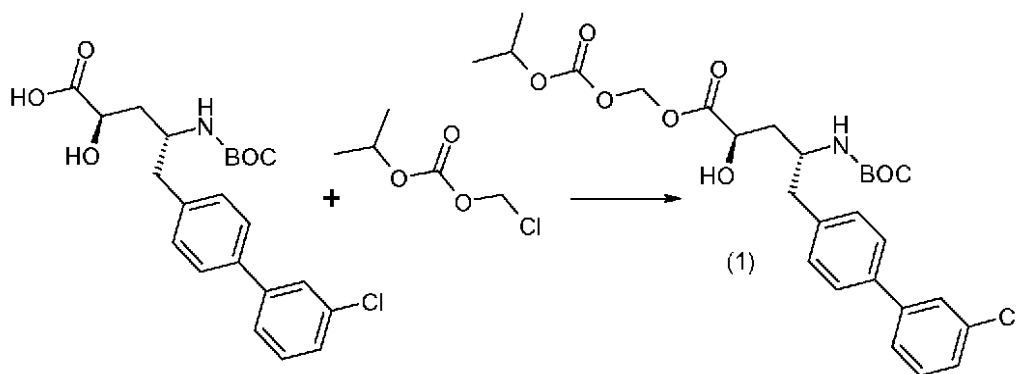
(実施例 6 C)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - { [3 - (2 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - カルボニル] アミノ } - 2 - ヒドロキシペンタン酸イソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル

30

【 0 5 7 5】

【化 1 5 5】



40

【 0 5 7 6】

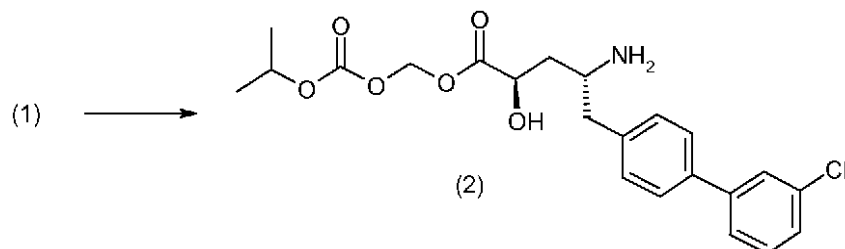
(2R, 4R) - 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (2.4 g、5.7 mmol) の DMF (50 mL) 攪拌溶液に、炭酸イソプロピルクロロメチル (1.3 g、8.6 mmol) を

50

加えた。この混合物に、NaI (1.71 g、11.4 mmol) および DIPEA (2.2 g、17.1 mmol) を加え、生成した混合物を室温で一晩撹拌した。水 (100 mL) を加え、この混合物を EtOAc (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和水性 NaCl (2 × 100 mL) および水 (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc、15 : 1 ~ 6 : 1) で精製することによって、白色の固体として、化合物 1 を生成した (574 mg)。LC-MS : 558 [M + Na]⁺。

【0577】

【化156】



10

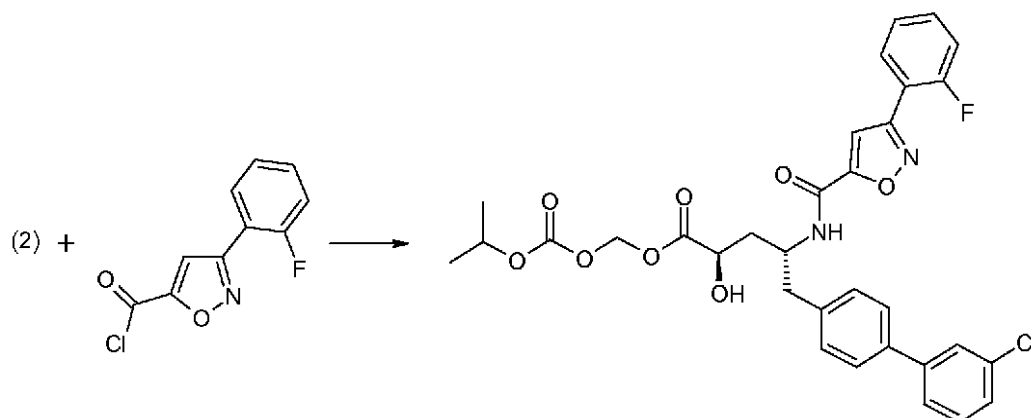
【0578】

化合物 1 (574 mg、1.1 mmol) を、HCl - ジオキサン溶液 (1.4 M、50 mL) 中に 0 で溶解させ、生成した混合物を室温で 8 時間撹拌した。溶媒の除去後、残渣を EtOAc (10 mL) 中に分散させた。沈殿物を濾取することによって、白色の固体の HCl 塩として、化合物 2 を生成した (300 mg)。LC-MS : 436 [M + H]⁺。

20

【0579】

【化157】



30

【0580】

化合物 2 (150 mg、340 μmol) の DMF (10 mL) 溶液に、3 - (2 - フルオロフェニル) - イソオキサゾール - 5 - カルボニルクロリド (79 mg、380 μmol) および DIPEA (120 μL、680 μmol) を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。水 (50 mL) を加え、次いでこの混合物を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (2 × 50 mL) および水 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、残渣を分取 HPLC (CAN - H₂O (0.1% TFA)、75 ~ 80) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (60 mg)。LC-MS : 625 [M + H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.22 - 1.23 (m, 6H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 4.37 - 4.38 (m, 2H), 4.80 (br, 1H), 5.67 - 5.69 (m, 2H), 5.71 - 5.78 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 7H), 7.42 - 7.43 (m, 5H), 7.61 - 7

40

50

. 63 (m, 1H), 8.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H)。

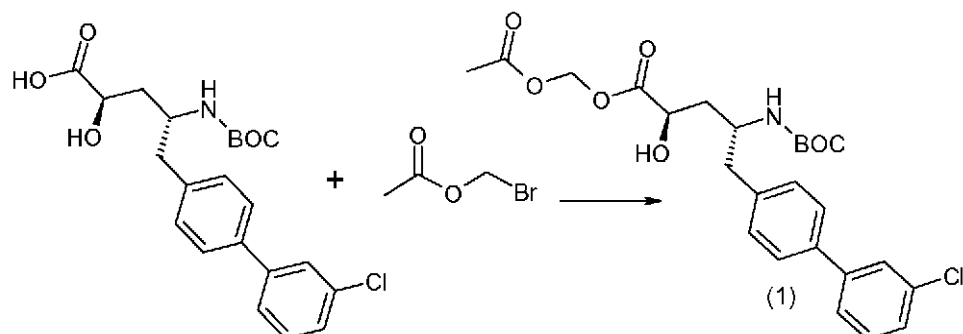
【0581】

(実施例6D)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - { [3 - (2 - フル
オロフェニル) イソオキサゾール - 5 - カルボニル] アミノ } - 2 - ヒドロキシペンタン
酸アセトキシメチルエステル

【0582】

【化158】



10

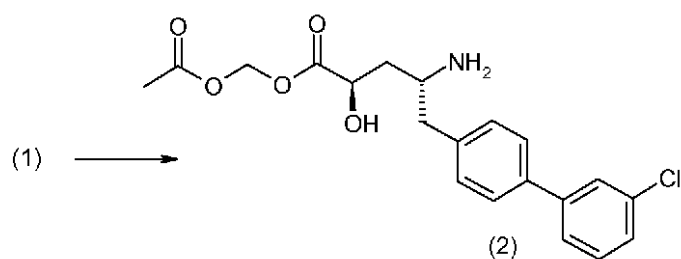
【0583】

酢酸ブロモメチル (977 mg、6.4 mmol) の DMF (10 mL) 攪拌溶液に、
(2R, 4R) - 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (3' - クロロビフェ
ニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (1.8 g、4.3 mmol) の DMF (1
0 mL) 溶液を室温で滴下添加した。次いで、ピリジン (1.5 g、19.2 mmol)
を滴下添加し、生成した混合物を室温で一晩攪拌した。水 (150 mL) を加え、この混
合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (2
× 100 mL) および水 (3 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、
真空中で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc
= 6 : 1) で精製することによって、白色の固体として、化合物 1 を生成した (570
mg)。LC - MS : 436 [M - tBu + H]⁺。

20

【0584】

【化159】



30

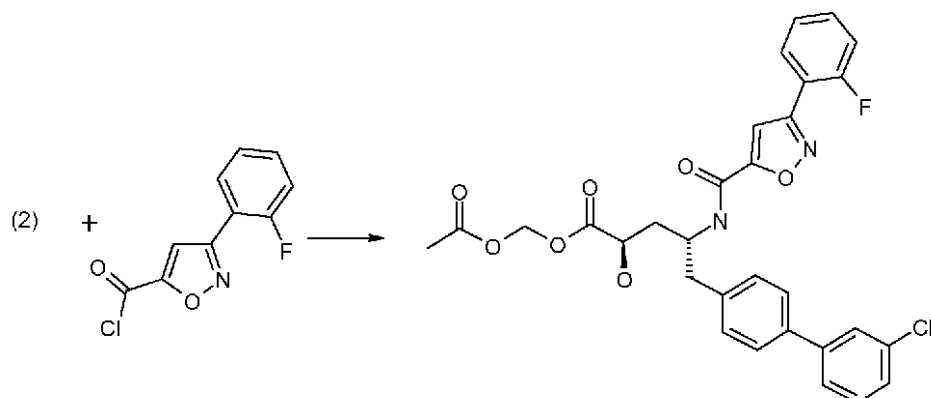
【0585】

化合物 1 (570 mg、1.2 mmol) を、HCl - ジオキサン溶液 (1.4 モル /
L、50 mL) 中に 0 で溶解させた。生成した混合物を室温で 8 時間攪拌し、次いで真
空中で濃縮した。残渣を EtOAc (10 mL) 中に分散させた。沈殿物を濾取すること
によって、白色の固体の HCl 塩として、化合物 2 を生成した (200 mg)。LC - M
S : 392 [M + H]⁺。

40

【0586】

【化 160】



10

【0587】

化合物 2 (150 mg、380 μmol) の THF (10 mL) 溶液に、3-(2-フルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニルクロリド (79 mg、380 μmol) および DIPEA (120 μL 、680 μmol) を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。水 (50 mL) を加え、次いでこの混合物を EtOAc (3 \times 20 mL) で抽出した。有機層を飽和水性 NaCl (2 \times 30 mL) および水 (2 \times 30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、残渣を分取 HPLC (CAN - H_2O (0.1% TFA)、75 ~ 80) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (13 mg)。LC-MS: 581 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.90 - 1.99 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 4.27 - 4.38 (m, 2H), 5.67 - 5.69 (m, 2H), 5.78 (br, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 7H), 7.42 - 7.43 (m, 5H), 7.61 - 7.63 (m, 1H), 8.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)。

20

【0588】

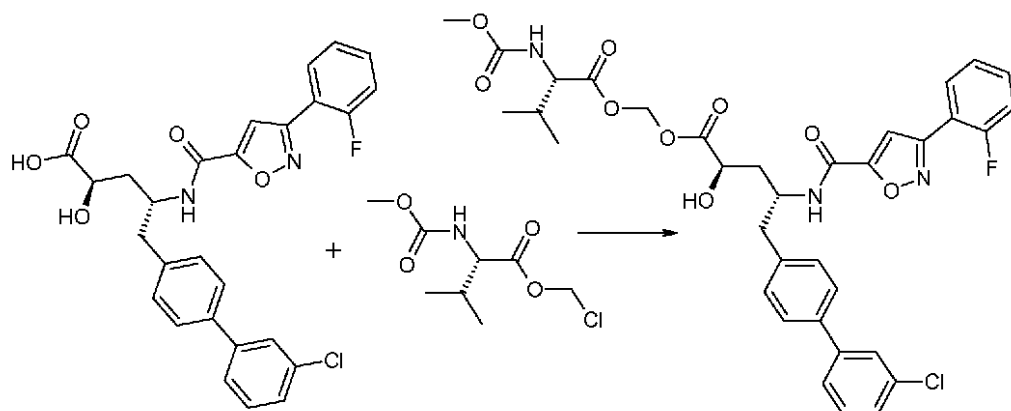
(実施例 6 E)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - {[3 - (2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - カルボニル] アミノ} - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブチリルオキシメチルエステル

30

【0589】

【化 161】



40

【0590】

2, 6 - ルチジン (96 mg、0.9 mmol) を、(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - {[3 - (2 - フルオロフェニル) イソキサゾール

50

- 5 - カルボニル } アミノ } - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (150 mg、0.3 mmol)、(S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル (134 mg、0.6 mmol) および NaI (135 mg、0.9 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に加えた。この混合物を 50 で一晩撹拌した。水 (20 mL) を加え、この混合物をエチルエーテル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 4 / 1 ~ 1 / 2) で精製することによって、オフイエロー色の固体として、表題化合物を得た (8 mg)。LC-MS: 695.9 [M+H]⁺。¹H-NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) 0.92 - 0.95 (m, 6H), 2.03 - 2.08 (m, 3H), 3.00 - 3.10 (m, 2H), 4.09 (br, 1H), 4.27 - 4.28 (m, 1H), 4.87 (br, 1H), 5.75 - 5.85 (m, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 6H), 7.51 - 7.53 (m, 6H), 7.93 - 7.95 (m, 1H)。

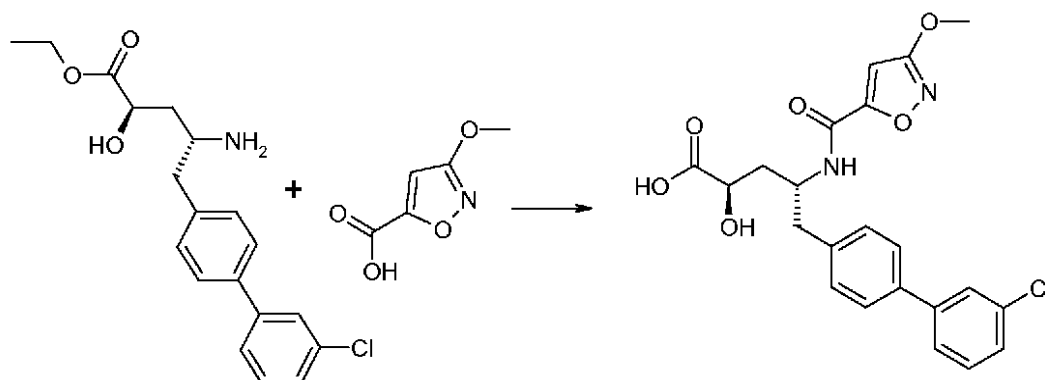
【0591】

(実施例 7A)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - メトキシイソオキサゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸

【0592】

【化162】



【0593】

3 - メトキシイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (39.4 mg、275 μmol) および HCTU (128 mg、310 μmol) を DMF 中で合わせ、室温で 10 分間撹拌した。DIPEA (72 μL、413 μmol) および (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (50 mg、0.1 mmol) を加え、生成した混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を EtOH (402 μL、6.9 mmol) および水中 1 M の LiOH (1.1 mL、1.1 mmol) と合わせた。この混合物を室温で 1 時間撹拌し、減圧下で蒸発させ、分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た。C₂₂H₂₁ClN₂O₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 445.11; 測定値: 445.2。

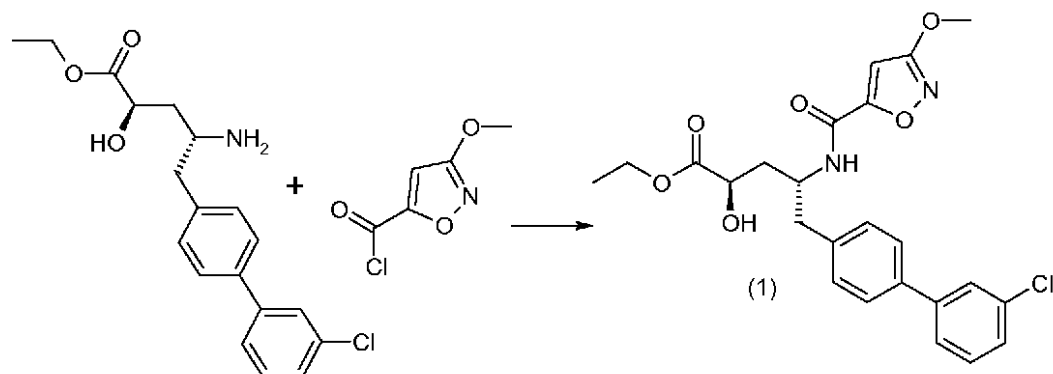
【0594】

(実施例 7B)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - メトキシイソオキサゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブチリルオキシメチルエステル

【0595】

【化 1 6 3】



10

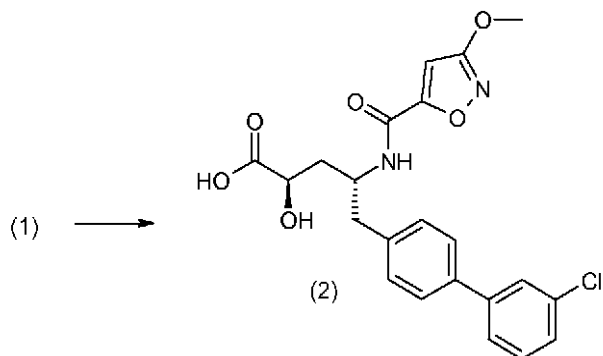
【0 5 9 6】

(2R, 4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル(HCl塩、1g、2.6mmol)のTHF(30mL)溶液に、3-メトキシイソオキサゾール-5-カルボニルクロリド(430mg、3mmol)のTHF(10mL)溶液およびEt₃N(790mg、7.8mmol)を、0℃で加えた。生成した溶液を室温で6時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮することによって、黄色の固体を生成した。これをクロマトグラフィー(PE:EtOAc=8:1)で精製することによって、白色の固体として、化合物1を生成した(0.9g)。LC-MS: 473 [M+H]⁺。

20

【0 5 9 7】

【化 1 6 4】



30

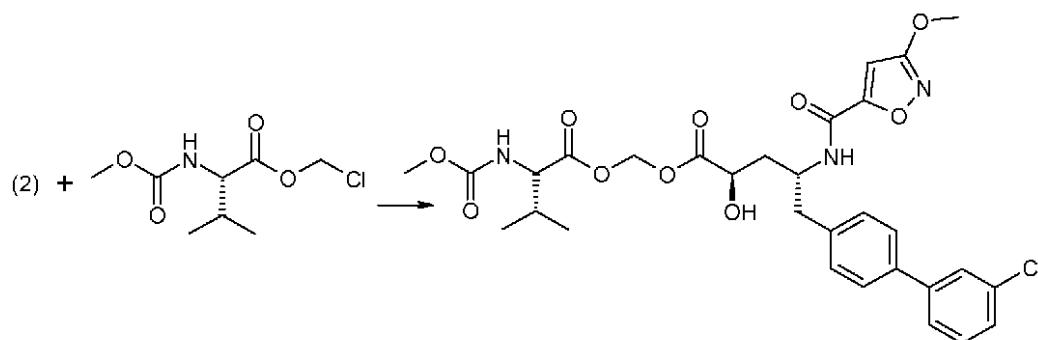
【0 5 9 8】

化合物1(0.5g、1mmol)のMeOH/THF/H₂O(15mL/15mL/3mL)溶液に、LiOH(120mg、5mmol)を加えた。生成した混合物を室温で5時間攪拌し、次いで濃縮した。HCl(1N、20mL)で、混合物のpHをpH5に調節した。この固体を濾過することによって、白色の固体として、化合物2を生成した(0.4g)。LC-MS: 445 [M+H]⁺。

【0 5 9 9】

40

【化 1 6 5】



10

【0 6 0 0】

DIPEA (250 mg、2 mmol) を、化合物 2 (220 mg、0.5 mmol)、(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸クロロメチルエステル (220 mg、1 mmol) および NaI (300 mg、2 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に加えた。この混合物を室温で 12 時間撹拌した。次いで、この混合物を水 (20 mL) の中に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出し、飽和水性 NaCl (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、残渣をクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 6:1) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (10 mg)。LC-MS: 632 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.97 - 2.02 (m, 3H), 2.92 - 2.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.36 - 4.21 (m, 2H), 5.70 - 5.79 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.69 (m, 4H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

20

【0 6 0 1】

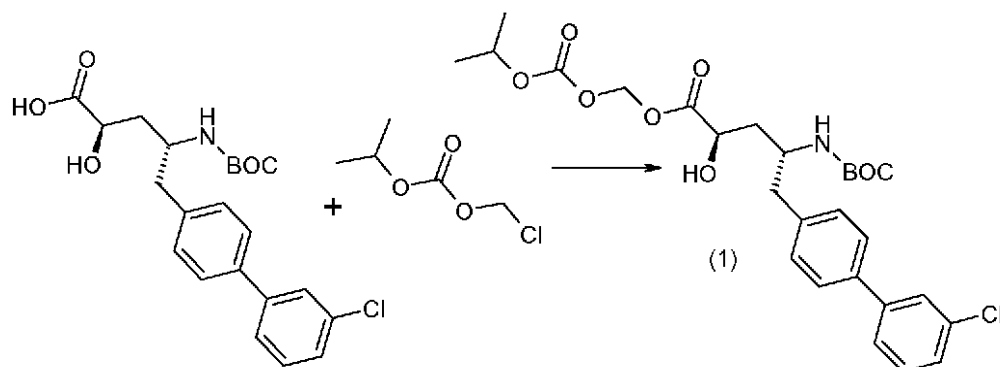
(実施例 7C)

(2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-[(3-メトキシイソキサゾール-5-カルボニル)アミノ]ペンタン酸イソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル

30

【0 6 0 2】

【化 1 6 6】



40

【0 6 0 3】

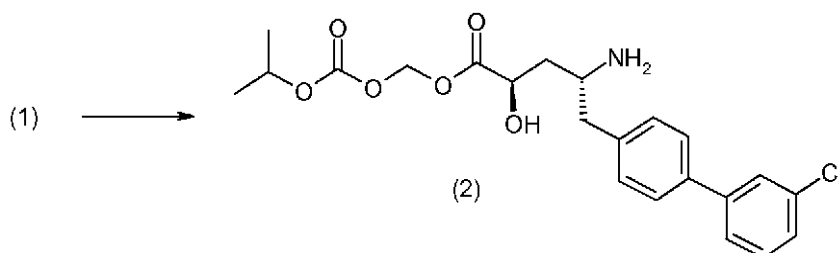
DMF (30.0 mL) 中の (2R, 4R)-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸 (600 mg、1.4 mmol)、炭酸イソプロピルクロロメチル (426 mg、2.8 mmol)、NaI (420 mg、2.8 mmol) および DIPEA (546 mg、4.2 mmol) の混合物を 25 °C で一晩撹拌した。この反応混合物を水 (60 mL) の中に注ぎ入れ、

50

EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (2 × 50 mL) および水 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。この生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 2 : 1) で精製することによって、無色の液体として、化合物 1 を生成した (240 mg)。LC-MS : 480 [M - tBu + H]⁺。

【0604】

【化167】



10

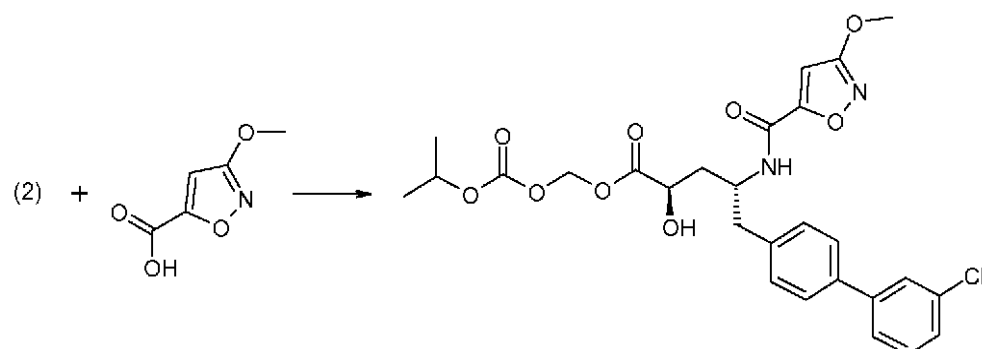
【0605】

化合物 1 (240 mg、0.45 mmol) を HCl - ジオキサン溶液 (10.0 mL、3.0 M) 中に 0 で溶解させ、この生成した混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣を EtOAc (10 mL) 中に分散させた。沈殿物を濾取することによって、白色の固体 HCl 塩として、化合物 2 を生成した (80 mg)。LC-MS : 436 [M + H]⁺。

20

【0606】

【化168】



30

【0607】

DMF (10.0 mL) 中の化合物 2 (70 mg、0.15 mmol)、3-メトキシイソキサゾール-5-カルボン酸 (43 mg、0.3 mmol)、HOBT (40 mg、0.3 mmol)、EDCI (57 mg、0.3 mmol) および DIPEA (78 mg、0.6 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を水 (30 mL) の中に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。有機層を分離し、飽和水性 NaCl (2 × 30 mL) および水 (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製することによって (石油エーテル : EtOAc = 2 : 1)、白色の固体として、表題化合物を得た (20 mg)。LC-MS : 561 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.04 - 2.05 (m, 1H), 2.25 - 2.29 (m, 1H), 2.99 - 3.01 (m, 2H), 3.48 (br, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.46 - 4.48 (m, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.92 - 4.93 (m, 1H), 5.69 - 5.79 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 7.28 - 7.57 (m, 8H)。

40

【0608】

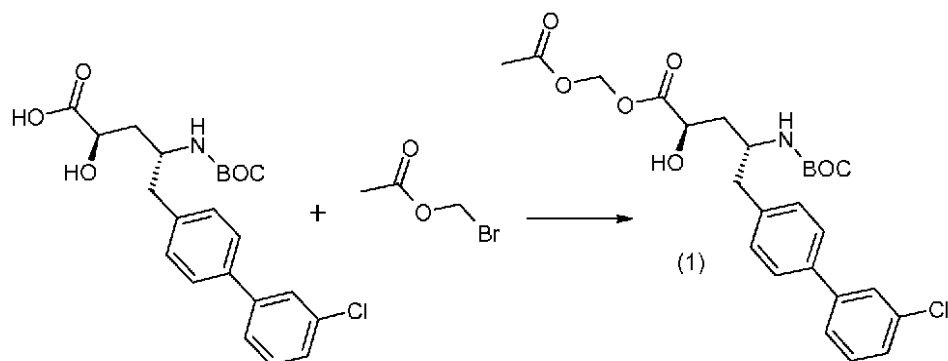
(実施例 7D)

50

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - メトキシイソキサゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸アセトキシメチルエステル

【0609】

【化169】



10

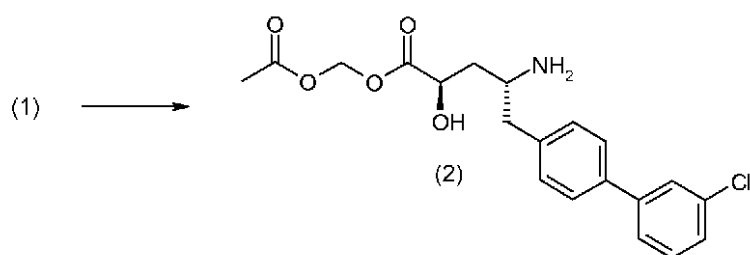
【0610】

酢酸ブロモメチル (977 mg、6.4 mmol) を、(2R, 4R) - 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (1.8 g、4.3 mmol) の DMF (20 mL) 攪拌溶液に室温で加えた。ピリジン (1.7 g、21.5 mmol) を滴下添加し、生成した混合物を室温で一晩攪拌した。水 (50 mL) を加え、この混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (2 × 60 mL) および水 (2 × 60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc、15 : 1 ~ 6 : 1) で精製することによって、白色の固体として、化合物 1 を生成した (570 mg)。LC - MS : 436 [M - tBu + H]⁺。

20

【0611】

【化170】



30

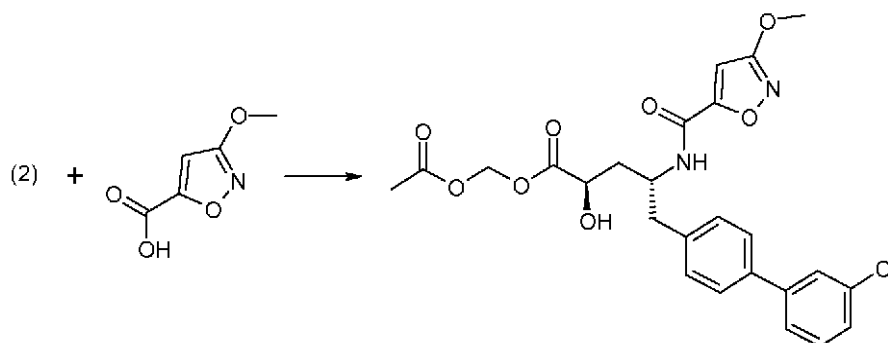
【0612】

化合物 1 (570 mg、1.2 mmol) を、HCl - ジオキサン溶液 (1.4 mol/L、50 mL) に 0 で加え、生成した混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (10 mL) 中に分散させた。沈殿物を濾取することによって、白色の固体の HCl 塩として、化合物 2 を生成した (200 mg)。LC - MS : 392 [M + H]⁺。

40

【0613】

【化 1 7 1】



10

【0 6 1 4】

化合物 2 (100 mg、255 μmol) の DMF (10 mL) 溶液に、3 - メトキシイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (79 mg、383 μmol)、HOBt (69 mg、510 μmol)、EDCI (98 mg、510 μmol) および DIPEA (0.2 mL、1.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。水 (30 mL) を加え、この混合物を EtOAc (3 \times 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和水性 NaCl (2 \times 30 mL) および水 (2 \times 30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (CAN - H_2O (0.1% TFA)、60 ~ 65) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (15 mg)。

LC - MS : 517 [M + H]⁺。 ¹H - NMR (DMSO - d_6 , 400 Hz) : 1.84 - 1.99 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.21 - 4.32 (m, 2H), 5.66 - 5.69 (m, 2H), 5.74 (br, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.30 (m, 2H), 7.60 - 7.62 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

20

【0 6 1 5】

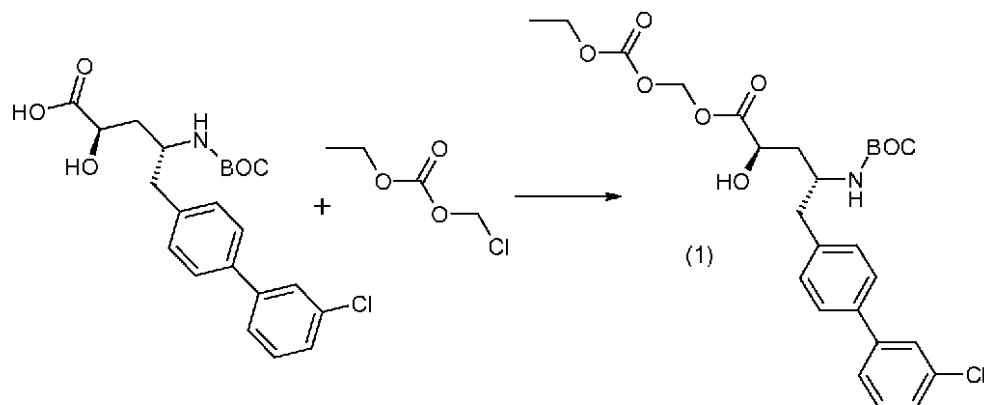
(実施例 7 E)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - メトキシイソオキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ]ペンタン酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル

30

【0 6 1 6】

【化 1 7 2】



40

【0 6 1 7】

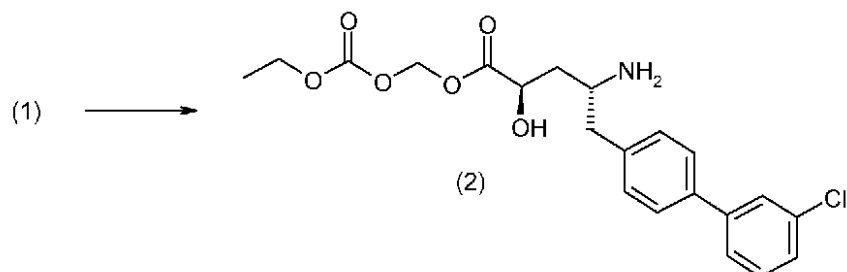
炭酸エチルクロロメチル (0.2 mL、1.1 mmol) の DMF (1 mL) 撹拌溶液に、(2R, 4R) - 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (400 mg、960 μmol) の DMF (6 mL) 溶液を室温で滴下添加した。NaI (432 mg、2.88 mmol) およ

50

びDIPEA (0.5 mL、2.88 mmol)を加え、生成した混合物を室温で一晩撹拌した。水(50 mL)を加え、この混合物をEtOAc (3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl (2×50 mL)および水(2×50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。この生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc、15:1~6:1)で精製することによって、白色の固体として、化合物1を生成した(190 mg)。LC-MS: 544 [M+Na]⁺。

【0618】

【化173】



10

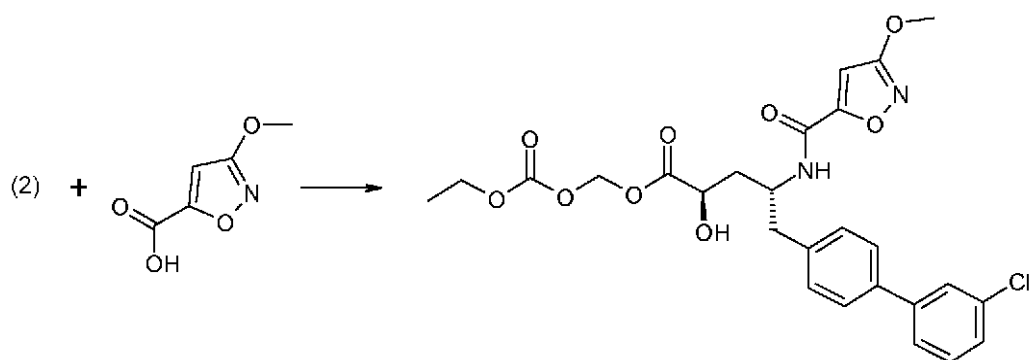
【0619】

化合物1 (190 mg、360 μmol)を、HCl-ジオキサン溶液(1.4 mol/L、50 mL)に0 で加え、生成した混合物を室温で2時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOAc (10 mL)中に分散させた。沈殿物を濾取することによって、白色の固体のHCl塩として、化合物2を生成した(150 mg)。LC-MS: 422 [M+H]⁺。

20

【0620】

【化174】



30

【0621】

化合物2 (150 mg、360 μmol)のTHF (20 mL)撹拌溶液に、3-メトキシイソキサゾール-5-カルボニルクロリド (73 mg、530 μmol)のTHF (2 mL)溶液を室温で滴下添加した。DIPEA (0.2 mL)を滴下添加し、生成した混合物を室温で一晩撹拌した。水(50 mL)を加え、この混合物をEt₂O (3×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl (2×50 mL)および水(2×50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (CAN-H₂O (0.1% TFA)、60~70)で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(25 mg)。LC-MS: 546.9 [M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.18-4.20 (m, 2H), 5.68-5.78 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

40

50

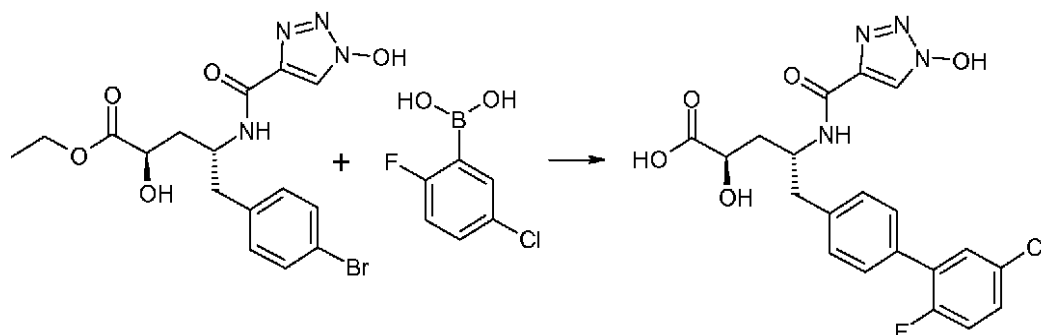
【 0 6 2 2 】

(実施例 8 A)

(2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸

【 0 6 2 3 】

【 化 1 7 5 】



10

【 0 6 2 4 】

(2 R , 4 R) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸エチルエステル (30 mg 、 70 μ mol) を、5 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸 (22 mg 、 126 μ mol) 、 K_2CO_3 (29.1 mg 、 211 μ mol) 、 EtOH (0.8 mL 、 10 mmol) 、 および水 (0.2 mL 、 10 mmol) と合わせた。Silica Cat DPP - Pd (0.28 mmol / g 充填 ; 25.1 mg 、 7.0 μ mol) を最後に加えた。生成した混合物を、100 で10分間マイクロ波処理した。水中1MのLiOH (281 μ L 、 281 μ mol) を加え、生成した混合物を1時間撹拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た (17 mg) 。 $C_{20}H_{18}ClFN_4O_5$ に対するMS m/z [$M+H$] $^+$ 計算値 : 449.10 ; 測定値 : 449.2。

20

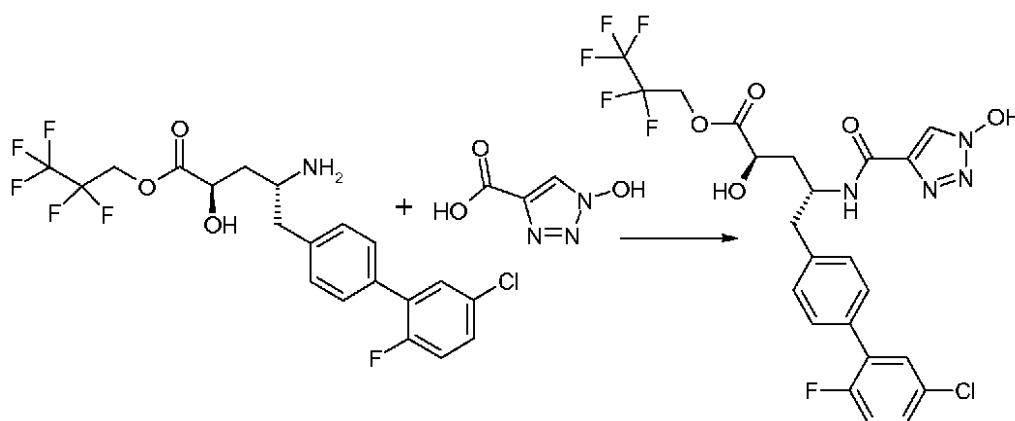
【 0 6 2 5 】

(実施例 8 B)

(2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロピルエステル

【 0 6 2 6 】

【 化 1 7 6 】



40

【 0 6 2 7 】

(2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 -

50

イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピルエステル (32.1 mg、68.3 μmol)、1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸 (10.6 mg、82 μmol) および HATU (39.0 mg、102 μmol) を DMF (1.0 mL、12.9 mmol) 中で 10 分間撹拌した。DIPEA (35.7 μL 、205 μmol) を滴下添加し、生成した混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物を濃縮し、透明な黄色の液体を生成し、これを分取スケール C18 カラムクロマトグラフィー (小型カラム; 0.05% TFA を加えた水中 30 ~ 90% MeCN) を使用して精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (4.9 mg)。C₂₃H₁₉ClF₆N₄O₅ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値: 581.09; 測定値: 581。

10

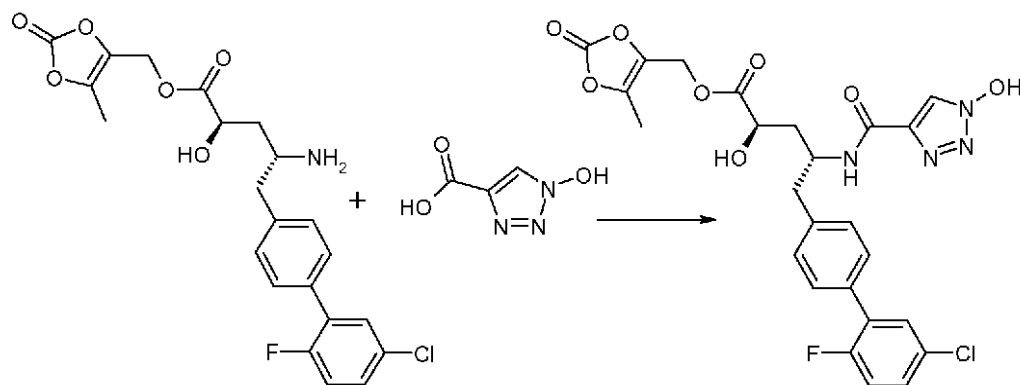
【0628】

(実施例 8C)

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル

【0629】

【化177】



20

【0630】

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル (30.7 mg、68.3 μmol)、1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸 (10.6 mg、82 μmol) および HATU (39.0 mg、102 μmol) を DMF (1.0 mL、12.9 mmol) 中で 10 分間撹拌した。DIPEA (35.7 μL 、205 μmol) を滴下添加し、生成した混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物を濃縮し、透明な黄色の液体を生成し、これを分取スケール C18 カラムクロマトグラフィー (小型カラム; 0.05% TFA を加えた水中 30 ~ 90% MeCN) を使用して、白色の固体として、表題化合物を得た (27.1 mg)。C₂₅H₂₂ClFN₄O₈ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値: 561.11; 測定値: 561.1。

30

【0631】

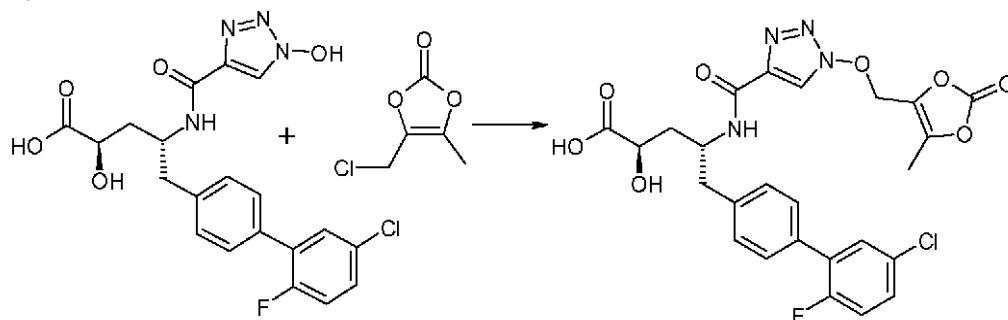
(実施例 8D)

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [1 - (5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] アミノ } ペンタン酸

【0632】

40

【化 178】



10

【0633】

4 - クロロメチル - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソール - 2 - オン (11.0 μ L、100 μ mol) を、(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (30.0 mg、66.8 μ mol) のアセトン (0.5 mL、6.8 mmol) 溶液に加えた。Et₃N (18.6 μ L、134 μ mol) を加え、生成した混合物を 65 で 2 時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮することによって、黄色の固体を生成した。粗製の固体を分取スケール HPLC (C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFA を加えた水中 30 ~ 90% MeCN を使用) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (6.5 mg)。C₂₅H₂₂ClFN₄O₈ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 561.11; 測定値: 561.1。

20

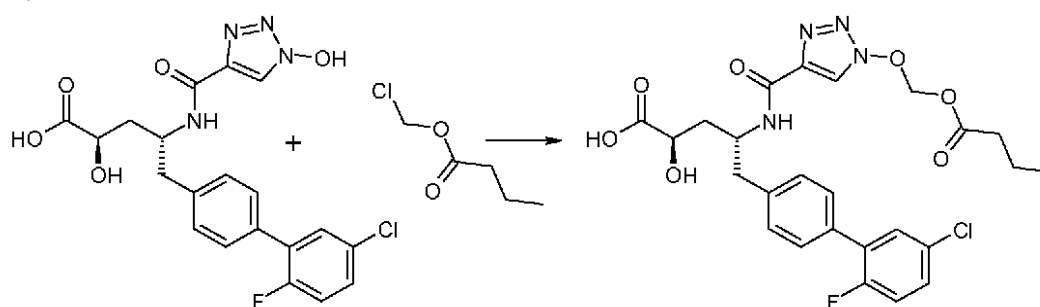
【0634】

(実施例 8E)

(2R, 4R) - 4 - [(1 - ブチリルオキシメトキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【0635】

【化 179】



30

【0636】

酪酸クロロメチル (13.7 mg、100 μ mol) を、(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (30.0 mg、66.8 μ mol) のアセトン (0.5 mL、6.8 mmol) 溶液に加えた。Et₃N (18.6 μ L、134 μ mol) を加え、生成した混合物を 65 で 2 時間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮することによって、黄色の液体を生成した。粗製の液体を精製することによって (分取スケール C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFA を加えた水中 30 ~ 90% MeCN を使用)、白色の固体として、表題化合物を得た (6.0 mg)。C₂₅H₂₆ClFN₄O₇ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 549.15; 測定値: 549.1。

40

【0637】

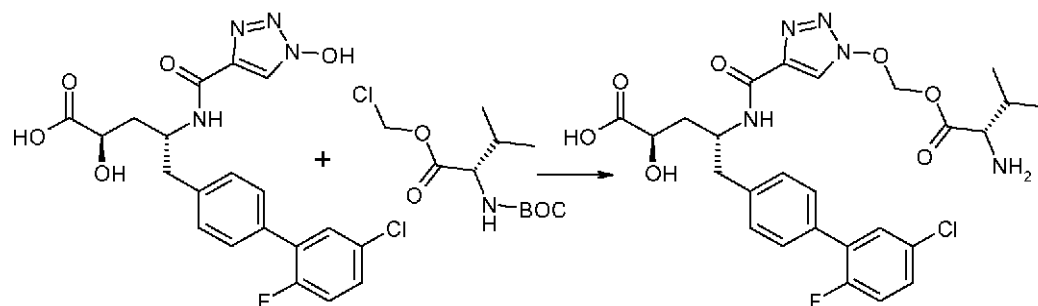
50

(実施例 8 F)

(2R, 4R) - 4 - { [1 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチリルオキシメトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【0638】

【化180】



10

【0639】

(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル (44.4 mg、167 μ mol) を、(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (30.0 mg、66.8 μ mol) のアセトン (0.5 mL、6.8 mmol) 溶液に加えた。Et₃N (18.6 μ L、134 μ mol) を加え、生成した混合物を 65 で 2 時間撹拌した。1 : 1 TFA / DCM (1.0 mL、6.2 mmol) を加え、この混合物を室温で 30 分間撹拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の液体を生成した。粗製の液体を精製することによって (分取スケール C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05 % TFA を加えた水中 30 ~ 90 % MeCN を使用)、白色の固体として、表題化合物を得た (10 mg)。C₂₆H₂₉ClFN₅O₇ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値 : 578.17 ; 測定値 : 578.1。

20

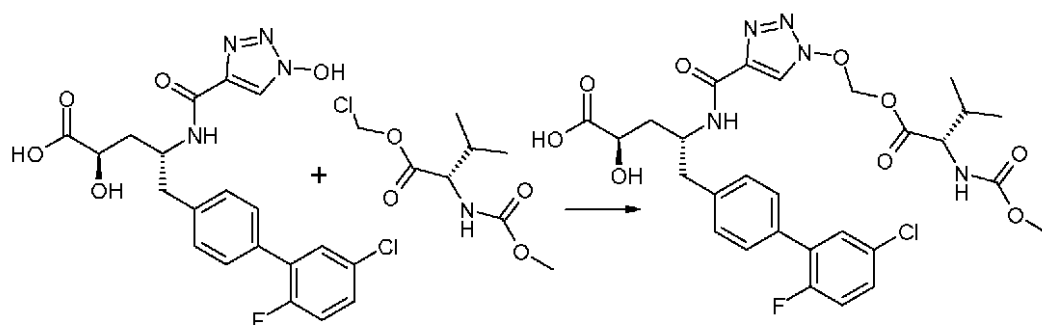
【0640】

(実施例 8 G)

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [1 - ((S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブチリルオキシメトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] アミノ } ペンタン酸

【0641】

【化181】



40

【0642】

(S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸クロロメチルエステル (37.4 mg、167 μ mol) を、(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (30.0 mg、66.8 μ mol)

50

1) のアセトン (0.5 mL、6.8 mmol) 溶液に加えた。Et₃N (18.6 μL、134 μmol) を加え、生成した混合物を 65 で 2 時間攪拌した。次いで、この混合物を真空中で濃縮することによって、黄色の液体を生成した。粗製の液体を精製することによって (分取スケール C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFA を加えた水中 30 ~ 90% MeCN を使用)、白色の固体として、表題化合物を得た (8.2 mg)。C₂₈H₃₁ClFN₅O₉ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 636.18; 測定値: 636.1。

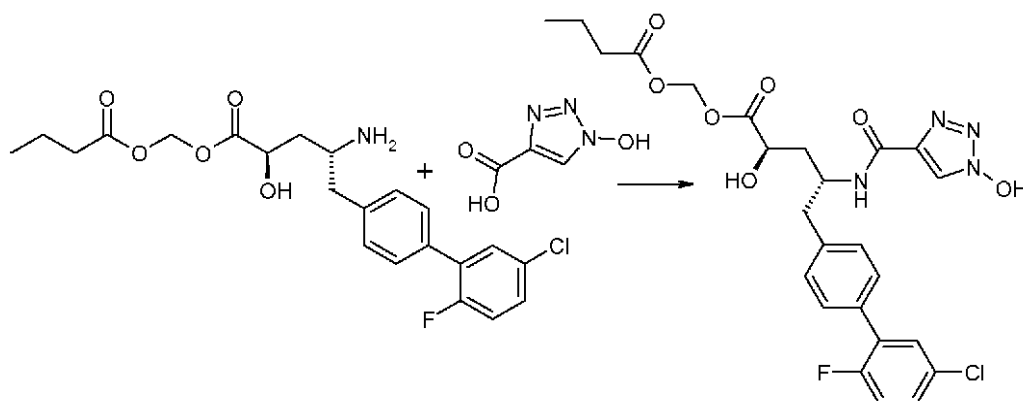
【0643】

(実施例 8H)

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸ブチリルオキシメチルエステル

【0644】

【化182】



【0645】

DIPEA (35.8 μL、206 μmol) を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ブチリルオキシメチルエステル (30.0 mg、68.5 μmol)、1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (13.3 mg、103 μmol) および HATU (39.1 mg、103 μmol) の DMF (500 μL、6.5 mmol) 溶液に加えた。生成した混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を生成した。粗製の液体を、分取スケール HPLC (C18 カラムクロマトグラフィー、小型カラム、0.05% TFA を加えた水中 30 ~ 90% MeCN を使用) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (9.0 mg)。C₂₅H₂₆ClFN₄O₇ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 549.15; 測定値: 549.1。

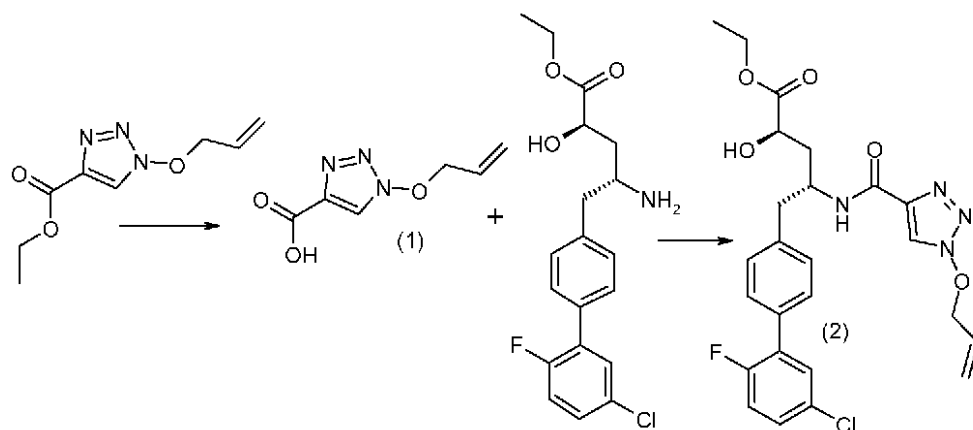
【0646】

(実施例 8I)

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル

【0647】

【化 1 8 3】



10

【0648】

1 - アリルオキシ - 1H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (1 . 7 g 、 8 . 6 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、LiOH (1 . 1 g 、 45 . 3 mmol) の水 (4 mL) 溶液を加えた。この混合物を、反応が完了するまで (1 時間) 室温で撹拌した。この混合物を濃縮し、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。1 N の HCl で、水層を pH = 3 に酸性化し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和水性 NaCl (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶液を蒸発させることによって、白色の固体として、化合物 1 を生成した (1 . 3 g) 。 LC - MS : 170 [M + H]⁺。

20

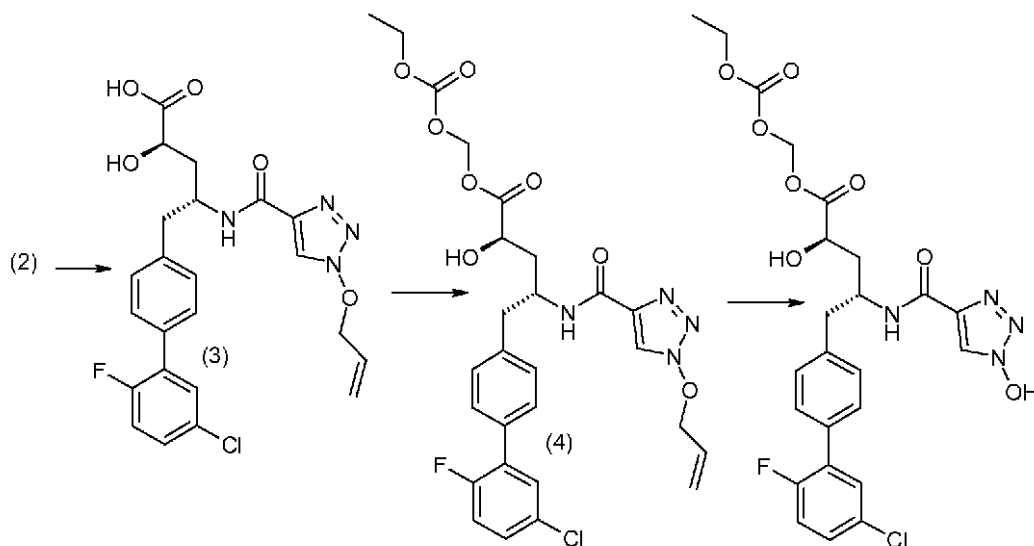
【0649】

(2R , 4R) - 4 - アミノ - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (HCl 塩) (800 mg 、 2 . 0 mmol) および化合物 1 (337 mg 、 2 . 0 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、PyBOP (1 . 0 g 、 2 . 0 mmol) および DIPEA (987 μL 、 6 . 0 mmol) を 0 で加えた。この混合物を室温で 4 時間撹拌した。水 (50 mL) を加え、この混合物を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。この溶液を濃縮することによって、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル : 200 ~ 300 メッシュ ; PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1 ~ 1 : 1 で溶出) で精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 2 を生成した (700 mg) 。 LC - MS : 517 [M + H]⁺。

30

【0650】

【化 1 8 4】



10

【 0 6 5 1】

化合物 2 (700 mg、1.4 mmol) の MeOH (15 mL) および水 (3 mL) 溶液に、LiOH (171 mg、4.1 mmol) を室温で加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を濃縮し、水 (20 mL) を加え、この混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。1 N の HCl で、水層を pH = 3 に酸性化し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和水性 NaCl (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。この溶液を蒸発させることによって、黄色の固体として、化合物 3 を生成した (650 mg)。LC-MS: 489 [M+H]⁺。

20

【 0 6 5 2】

化合物 3 (80 mg、160 μmol) および炭酸エチルクロロメチル (1.0 mL) の混合物に、NaI (48 mg、0.32 mmol) およびルチジン (52 mg、480 μmol) を加えた。この混合物を 50 °C で 6 時間撹拌した。次いで、この混合物を室温に冷却し、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル: 200 ~ 300 メッシュ; 4:1 ~ 1:1 の PE: EtOAc で溶出) で精製することによって、淡黄色の固体として化合物 4 を生成した (60 mg)。LC-MS: 591 [M+H]⁺。

30

【 0 6 5 3】

化合物 4 (40 mg、68 μmol) の MeCN (10 mL) 溶液に、NaI (10 mg、68 μmol) を加え、この混合物を室温で 5 分間撹拌した。この撹拌した懸濁液に、TMSCl (11 mg、102 μmol) を加え、もう 10 分間撹拌した。この反応をチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、この混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。残渣を分取 HPLC [Daissogel-C18、250 × 50 mm、10 μm; CAN-H₂O (0.1% TFA) 60% ~ 90%] で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (8 mg)。LC-MS: 551 [M+H]⁺。¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): 1.27 (t, 3H), 2.06 - 2.11 (m, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.96 - 3.01 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.57 - 5.65 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.22 - 7.24 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 4H), 8.04 (s, 1H)。

40

【 0 6 5 4】

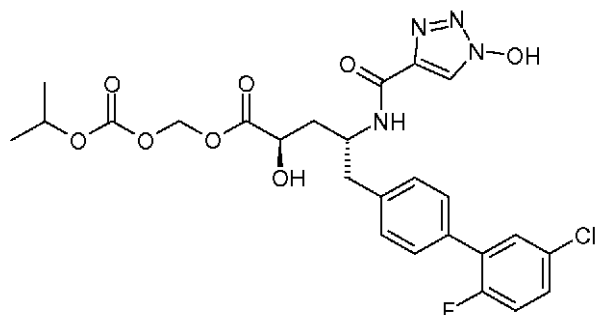
50

(実施例 8 J)

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸イソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル

【0655】

【化185】



10

【0656】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物を調製した (110 mg)。

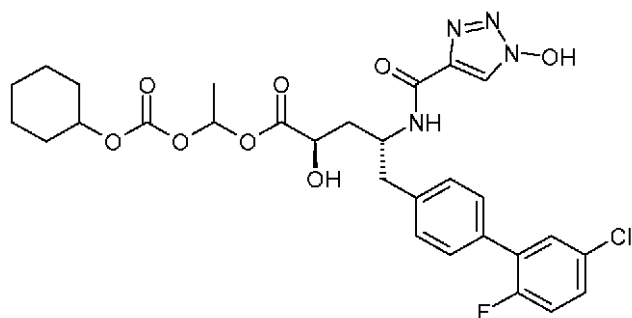
【0657】

(実施例 8 K)

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル

【0658】

【化186】



30

【0659】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物を調製した (16.6 mg)。

【0660】

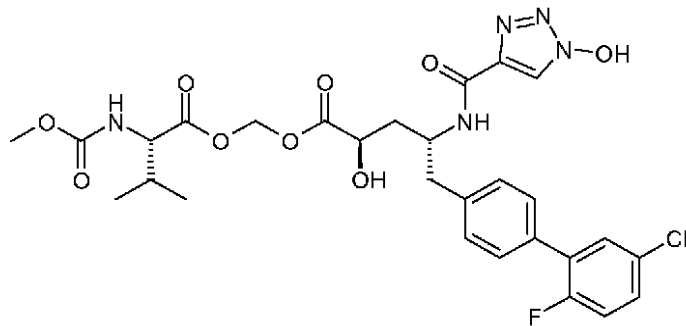
(実施例 8 L)

(2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルオキシメチルエステル

【0661】

40

【化 1 8 7】



10

【 0 6 6 2】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物を調製した (1 1 7 m g)。

【 0 6 6 3】

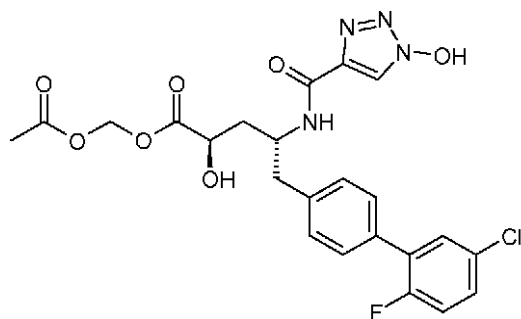
(実施例 8 M)

(2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸アセトキシメチルエステル

【 0 6 6 4】

【化 1 8 8】

20



【 0 6 6 5】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

【 0 6 6 6】

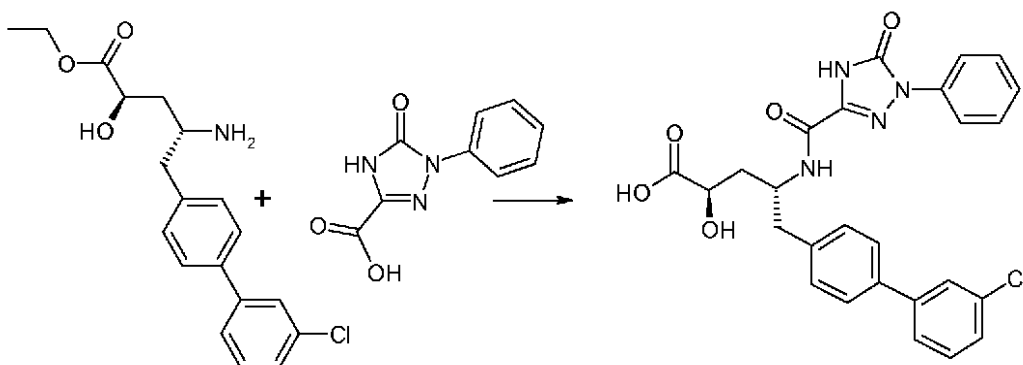
(実施例 9 A)

(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - オキソ - 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸

【 0 6 6 7】

【化 1 8 9】

40



【 0 6 6 8】

50

5 - オキソ - 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸 (42.3 mg、206 μ mol) および HCTU (128 mg、310 μ mol) を DMF 中で合わせ、室温で 10 分間撹拌した。DIPEA (72 μ L、413 μ mol) および (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (50 mg、0.1 mmol) を加え、生成した混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を、EtOH (402 μ L、6.9 mmol) および水中 1 M の LiOH (1.1 mL、1.1 mmol) と合わせた。この混合物を室温で 1 時間撹拌し、減圧下で蒸発させ、分取 HPLC で精製することによって、TFA 塩として、表題化合物を得た (1.8 mg)。C₂₆H₂₃ClN₄O₅ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値 : 507.14 ; 測定値 : 507.2。

10

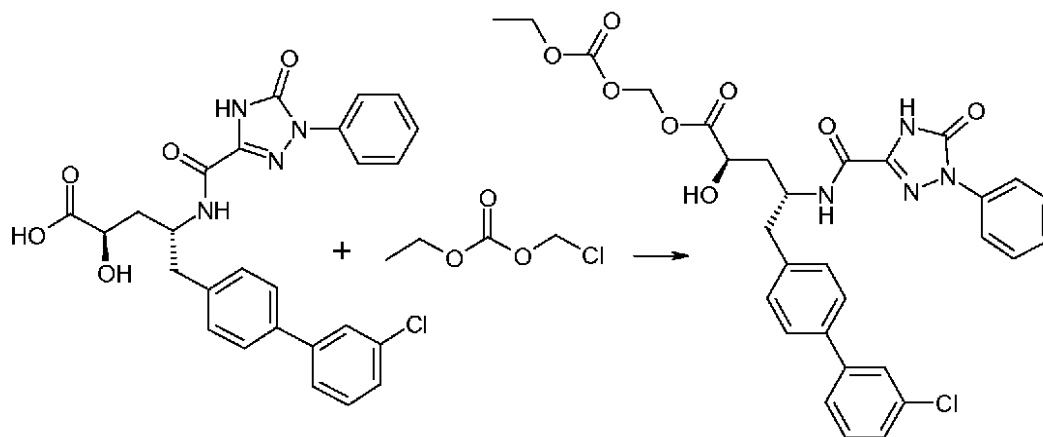
【 0669 】

(実施例 9 B)

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - オキソ - 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル

【 0670 】

【 化 190 】



20

【 0671 】

(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - オキソ - 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (253 mg、0.5 mmol)、炭酸エチルクロロメチル (69 mg、0.5 mmol)、2,6 - ルチジン (165 mg、1.5 mmol) および NaI (150 mg、1 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を、50 で 15 時間撹拌した。この混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を収集し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (13 mg)。LC - MS : 608.8 [M + H]⁺。¹H NMR : (CDCl₃, 400 MHz) 1.27 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.03 - 2.33 (m, 2H), 3.02 - 3.05 (m, 2H), 4.18 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.49 (br, 1H), 4.85 (br, 1H), 5.57 - 5.76 (m, 2H), 7.03 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 4H), 7.42 - 7.51 (m, 3H), 7.53 - 7.61 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。

30

40

【 0672 】

(実施例 9 C)

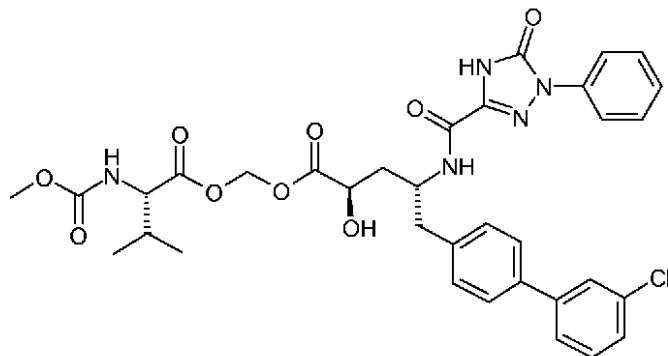
(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - オキソ - 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール -

50

3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチ
ルブチリルオキシシメチルエステル

【 0 6 7 3 】

【 化 1 9 1 】



10

【 0 6 7 4 】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

【 0 6 7 5 】

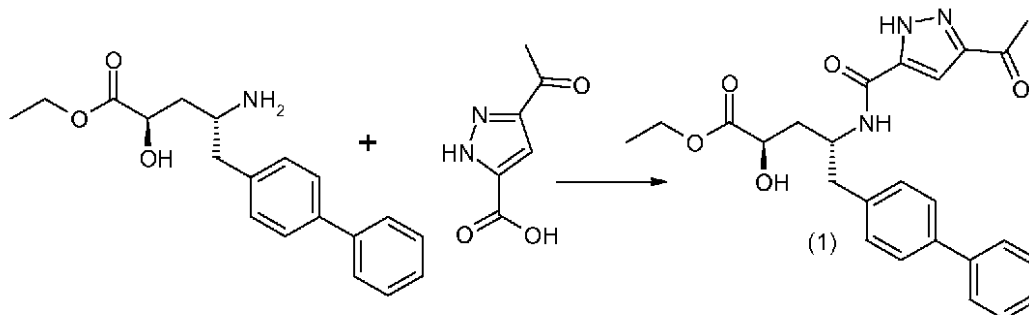
(実施例 1 0 A)

(2 R , 4 R) - 4 - [(5 - アセチル - 2 - ホスホノオキシメチル - 2 H - ピラゾール
- 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸エ
チルエステル

20

【 0 6 7 6 】

【 化 1 9 2 】



30

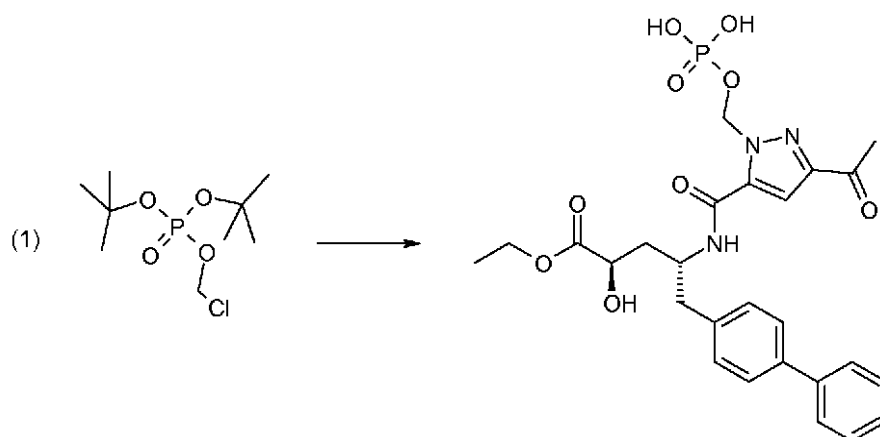
【 0 6 7 7 】

(2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸
エチルエステル (H C l 塩 ; 5 0 0 m g 、 1 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 5 - アセチル - 2
H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (3 3 0 . 4 m g 、 2 . 1 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 お
よび H A T U (8 2 0 m g 、 2 . 1 m m o l 、 1 . 5 当量) を D M F (5 m L) 中で合わ
せ、生成した混合物を 2 分間撹拌した。D I P E A (7 5 0 μ L) を加え、この混合物を
1 時間撹拌した。この混合物を真空下で乾燥させ、逆相クロマトグラフィー (1 0 ~ 7 0
% M e C N / H₂ O ; 0 . 0 5 % T F A を 7 0 分間) を使用して、この生成物を精製する
ことによって、T F A 塩として、化合物 1 を生成した (3 0 0 m g 、 純度 9 8 %) 。 C₂
H₅ H₂ 7 N₃ O₅ に対する M S m / z [M + H]⁺ 計算値 : 4 5 0 . 2 0 ; 測定値 : 4
5 0 . 2 。

40

【 0 6 7 8 】

【化 1 9 3】



10

【 0 6 7 9】

化合物 1 (1 5 . 0 m g 、 3 3 . 4 μ m o l) の D M F (1 0 3 μ L 、 1 . 3 m m o l) 溶液に、 K_2CO_3 (5 . 1 m g 、 3 6 . 7 μ m o l) およびリン酸ジ - t - ブチルエステルクロロメチルエステル (9 . 5 0 m g 、 3 6 . 7 μ m o l) を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を E t O A c 中で希釈し、1 M の H C l の溶液を加えることによって、p H を 4 ~ 5 にした。有機層を E t O A c で 2 回抽出し、水で洗浄し、続いて飽和水性 N a C l で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 3 0 ~ 9 0 % E t O A c) で精製した。D C M (6 4 . 2 μ L 、 1 . 0 m m o l) を加え、続いて T F A (4 0 μ L 、 0 . 6 m m o l) を加え、生成した混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。この混合物を蒸発させ、分取 H P L C で精製することによって、T F A 塩として、表題化合物を得た (4 m g) 。 $C_{26}H_{30}N_3O_9P$ に対する M S m/z [M + H] ⁺ 計算値 : 5 6 0 . 1 7 ; 測定値 : 5 6 0 . 1 。

20

【 0 6 8 0】

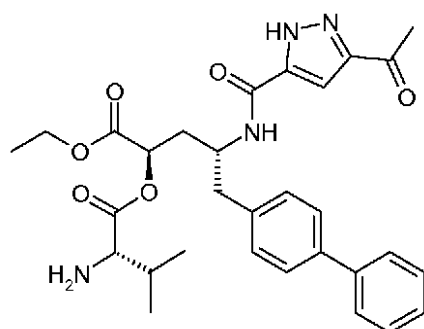
(実施例 1 0 B)

(2 R , 4 R) - 4 - [(5 - アセチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチリルオキシ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - ペンタン酸エチルエステル

30

【 0 6 8 1】

【化 1 9 4】



40

【 0 6 8 2】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

【 0 6 8 3】

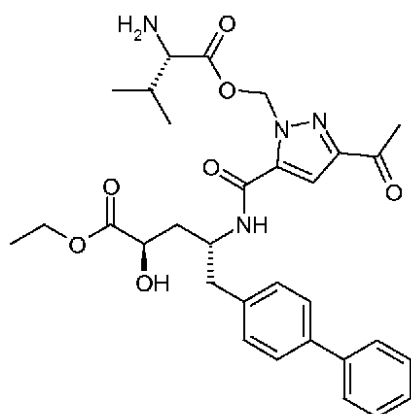
(実施例 1 0 C)

(2 R , 4 R) - 4 - { [5 - アセチル - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチリルオキシメチル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ } - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

50

【 0 6 8 4 】

【 化 1 9 5 】



10

【 0 6 8 5 】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

【 0 6 8 6 】

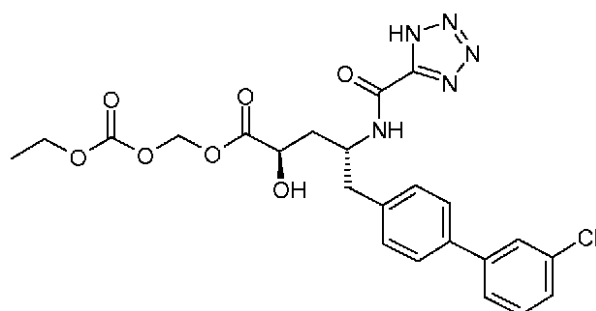
(実施例 1 1 A)

(2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 H - テトラゾール - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル

20

【 0 6 8 7 】

【 化 1 9 6 】



30

【 0 6 8 8 】

本明細書に記載されている手順を使用して、表題化合物もまた調製することができる。

【 0 6 8 9 】

アッセイ

ヒトおよびラット NEP、ならびにヒト ACE における阻害剤効力の定量化 (I C ₅₀) のためのインビトロアッセイ

ヒトおよびラットネプリライシン (E C 3 . 4 . 2 4 . 1 1 ; NEP) ならびにヒトアンジオテンシン変換酵素 (ACE) での化合物の阻害活性を、以下に記載されているインビトロアッセイを使用して決定した。

40

【 0 6 9 0 】

ラット腎臓からの NEP 活性の抽出

Sprague Dawley ラット成体の腎臓からラット NEP を調製した。全腎臓を冷たいリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) の中で洗浄し、氷冷した溶解緩衝剤 (1 % Triton X - 114、150 mM NaCl、50 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (トリス) pH 7 . 5 ; Bordier (1981 年) J . Biol . Chem . 256 巻 : 1604 ~ 1607 頁) の中に、腎臓 1 グラムあたり 5 mL の緩衝剤の比率で入れた。ポリロン手持ち組織粉碎機を使用して氷上で試料をホモジナイズした。スイングバケットローターで、3 で 5 分間、1000 × g でホモジネートを遠心分離

50

した。ペレットを20 mLの氷冷した溶解緩衝剤中に再懸濁させ、氷上で30分間インキュベートした。次いで試料(15~20 mL)を、25 mLの氷冷したクッション緩衝剤(6% w/vスクロース、50 mM pH7.5トリリス、150 mM NaCl、0.06%、Triton X-114)の上に重ね、3~5分間37 に加熱し、スイングバケットローターで、室温で3分間、1000×gで遠心分離した。2つの上部の層を吸引して、膜画分を豊富に含有する粘性の油性の沈殿物を残した。グリセロールを濃度50%まで加え、試料を-20 で保存した。標準としてウシ血清アルブミン(BSA)を用いて、BCA検出システムで、タンパク質濃度を定量した。

【0691】

酵素阻害アッセイ

組換え型ヒトNEPおよび組換え型ヒトACEを購入して得た(R&D Systems、Minneapolis、MN、カタログ番号はそれぞれ1182-ZNおよび929-ZN)。蛍光発生ペプチド基質Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH(Medeirosら、(1997年)Braz. J. Med. Biol. Res. 30巻:1157~62頁;Anaspec、San Jose、CA)およびAbz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH(Araujoら、(2000年)Biochemistry、39巻:8519~8525頁;Bachem、Torrance、CA)をNEPおよびACEアッセイにそれぞれ使用した。

【0692】

このアッセイは、アッセイ緩衝剤(NEP:50 mM HEPES、pH7.5、100 mM NaCl、0.01%ポリエチレングリコールソルビタンモノラウレート(Tween-20)、10 μM ZnSO₄;ACE:50 mM HEPES、pH7.5、100 mM NaCl、0.01%Tween-20、1 μM ZnSO₄)中で、蛍光発生ペプチド基質を濃度10 μMで使用して、384ウェル白色不透明プレート内で、37 で実施した。それぞれの酵素は、37 で20分後に1 μMの基質を定量的にタンパク質分解するような濃度で使用した。

【0693】

10 μM~20 pMの濃度範囲にわたり試験化合物を評価した。試験化合物を酵素に加え、37 で30分間インキュベートしてから、基質の添加により反応を開始した。反応は、37 でのインキュベーションから20分後に、氷酢酸を最終濃度3.6%(v/v)まで加えることによって停止した。

【0694】

プレートは、励起波長および発光波長をそれぞれ320 nmおよび405 nmに設定した蛍光光度計で読み取った。以下の式

$$= \frac{v_0}{1 + (I/K')}$$

(式中、 v は反応速度であり、 v_0 は無阻害の反応速度であり、 I は阻害剤の濃度であり、 K' はみかけの阻害定数である)を使用して、データの非線形回帰により阻害定数を得た。

【0695】

式I'(実施例1A)の化合物をこのアッセイで試験すると、ヒトNEPにおいて9.0のpK_i値を有することが判明し、以下のプロドラッグもまた活性を有することが判明した:

【0696】

【化197】

実施例	pK _i
1G	≥9.0
1I	7.0-7.9
1L	≥9.0
1M	8.0-8.9

10

20

30

40

50

【 0 6 9 7 】

実施例 1 B ~ F、1 H、1 J ~ K および 1 N ~ P のプロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイでは活性が予期されなかったので試験しなかった；しかし、活性形態の活性に基づき、前記プロドラッグは、インビボで N E P 活性を有すると予期される。

【 0 6 9 8 】

式 I I ' の化合物（実施例 2 A）をこのアッセイで試験すると、ヒト N E P において 9 . 0 の pK_i 値を有することが判明した。実施例 2 B ~ I のプロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイでは酵素を阻害しなかったか、またはこのアッセイでは活性が予期されなかったので、試験しなかった；しかし、活性形態の活性に基づき、前記プロドラッグは、インビボで N E P 活性を有すると予期される。

10

【 0 6 9 9 】

式 I I I ' の化合物（実施例 3 A）をこのアッセイで試験すると、ヒト N E P において 9 . 0 の pK_i 値を有することが判明した。実施例 3 B ~ E のプロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイでは酵素を阻害しなかったか、またはこのアッセイでは活性が予期されなかったので、試験しなかった；しかし、活性形態の活性に基づき、前記プロドラッグは、インビボで N E P 活性を有すると予期される。

【 0 7 0 0 】

本発明の以下の化合物をこのアッセイで試験し、ヒト N E P での pK_i 値を以下の通り有することが判明した。概して、プロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイにおいて酵素を阻害しなかったか、または活性が予期されなかったので、プロドラッグを試験しなかったか（n . d .）のいずれかであった。

20

【 0 7 0 1 】

【 化 1 9 8 】

実施例	pK_i
4A	n.d.
4B	≥ 9.0
5A	n.d.
5B	≥ 9.0
6A	≥ 9.0
6B	n.d.
6C	n.d.
6D	n.d.
6E	n.d.

30

【 0 7 0 2 】

式 V I I ' の化合物（実施例 7 A）をこのアッセイで試験すると、ヒト N E P において 9 . 0 の pK_i 値を有することが判明した。実施例 7 B ~ E のプロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイでは酵素を阻害しなかったか、またはこのアッセイでは活性が予期されなかったので、試験しなかった；しかし、活性形態の活性に基づき、前記プロドラッグは、インビボで N E P 活性を有すると予期される。

40

【 0 7 0 3 】

式 V I I I ' の化合物（実施例 8 A）をこのアッセイで試験すると、ヒト N E P において 9 . 0 の pK_i 値を有することが判明した。実施例 8 B ~ L のプロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイでは酵素を阻害しなかったか、またはこのアッセイでは活性が予期されなかったので、試験しなかった；しかし、活性形態の活性に基づき、前記プロドラッグは、インビボで N E P 活性を有すると予期される。実施例 8 I のプロドラッグ化合物は、インビボで N E P 活性を有すると予期される。

【 0 7 0 4 】

式 I X ' の化合物（実施例 9 A）をこのアッセイで試験すると、ヒト N E P において 9 . 0 の pK_i 値を有することが判明した。実施例 9 B ~ C プロドラッグ化合物は、この

50

インビトロアッセイでは酵素を阻害しなかったか、またはこのアッセイでは活性が予想されなかったもので、試験しなかった；しかし、活性形態の活性に基づき、前記プロドラッグは、インビボでNEP活性を有すると予想される。

【0705】

式X'の化合物をこのアッセイで試験すると、ヒトNEPにおいて9.0の pK_i 値を有することが判明した。実施例10Aのプロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイでは酵素を阻害しなかったか、またはこのアッセイでは活性が予想されなかったもので、試験しなかった；しかし、活性形態の活性に基づき、このプロドラッグは、インビボでNEP活性を有すると予想される。

【0706】

10

実施例11Aのプロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイでは酵素を阻害しなかったか、またはこのアッセイでは活性が予想されなかったもので、試験しなかった；しかし、このプロドラッグは、インビボでNEP活性を有すると予想される。

【0707】

本発明は、その特定の態様または実施形態を参照して記載してきたが、当業者であれば、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことができるか、または同等物に置換す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で許される程度まで、本明細書中に引用されたすべての刊行物、特許および特許出願は、まるで各文書が個々に参照により本明細書中に組み込まれているのと同程度まで、これらの全体が参考として本明細書に援用されている。

20

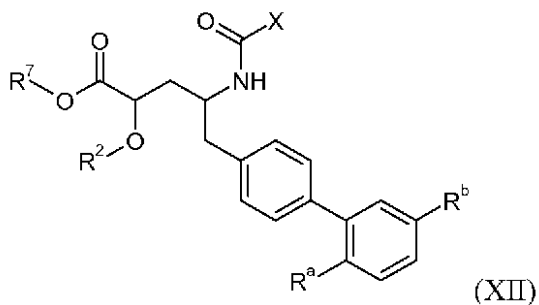
【0708】

(項目1)

式XIIの化合物：

【0709】

【化199】



30

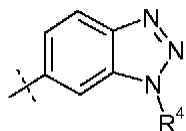
【0710】

(式中、

(i) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

【0711】

【化200】



40

【0712】

であり、

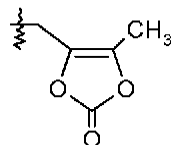
R^2 はHであり、 R^4 は-OHであり、 R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2-3OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-$

50

$C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_2 \sim 4$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_2 \sim 4$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、ベンジル、および

【0713】

【化201】



10

【0714】

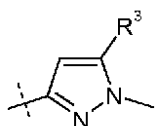
から選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-O$ -ベンジル、 $-OCHR^cOC(O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、および $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^7 は、Hおよび $-CH_2OC(O)CH_3$ から選択されるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^4 は $-OH$ であり、 R^7 はHであるか、あるいは

(ii) R^a はHであり、 R^b はClであり、Xは、

20

【0715】

【化202】



【0716】

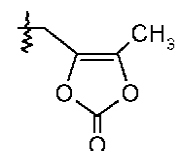
であり、

R^2 はHであり、 R^3 は $-OH$ であり、 R^7 は、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2 \sim 3 OH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CHR^cOC(O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O-C_2 \sim 4$ アルキル、 $-CHR^cOC(O)O$ -シクロヘキシル、 $-C_2 \sim 4$ アルキレン- $N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、ベンジル、および

30

【0717】

【化203】



40

【0718】

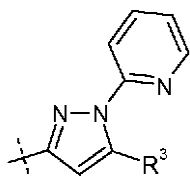
から選択されるか、または R^3 は、 $-OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)$ -フェニル、 $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$ 、および $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 は、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)CHR^d-NH_2$ 、 $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、および $-P(O)(OR^e)_2$ から選択され、 R^3 は $-OH$ であり、 R^7 はHであるか、あるいは

50

(iii) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【0719】

【化204】



【0720】

10

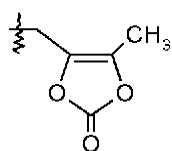
であり、

R^2 は H であり、 R^3 は -OH であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、ベンジル、および

【0721】

20

【化205】



【0722】

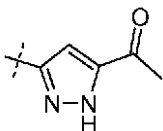
から選択されるか、または R^2 は H であり、 R^3 は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ -フェニル、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^3 は -OH であり、 R^7 は H であるか、あるいは

30

(iv) R^a は F であり、 R^b は Cl であり、X は

【0723】

【化206】



40

【0724】

であり、

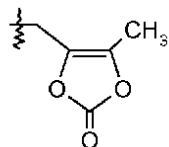
R^2 は H であり、 R^7 は、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、ベン

50

ジル、および

【0725】

【化207】

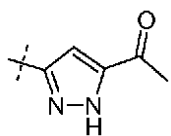


【0726】

から選択されるか、またはR²は、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)CHR^d-NH₂、-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、および-P(O)(OR^e)₂から選択され、R⁷はHであるか、あるいは
(v) R^aはHであり、R^bはC1であり、Xは、

【0727】

【化208】



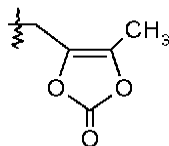
【0728】

であり、

R²はHであり、R⁷は、H、-CH₂CH₃、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂CF₃、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂CF₂CF₃、-C(CH₃)(CF₃)₂、-CH(CH₂CH₃)CF₃、-CH(CH₃)CF₂CF₃、-(CH₂)₂₋₃OH、-CH₂CH(NH₂)COOCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CHR^cOC(O)-C₁₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-C₂₋₄アルキル、-CHR^cOC(O)O-シクロヘキシル、-C₂₋₄アルキレン-N(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NH₂、-CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、ベン

【0729】

【化209】

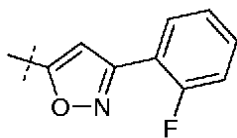


【0730】

から選択されるか、またはR²は、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)CHR^d-NH₂、-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、および-P(O)(OR^e)₂から選択され、R⁷はHであるか、あるいは
(vi) R^aはHであり、R^bはC1であり、Xは、

【0731】

【化210】



【0732】

であり、

10

20

30

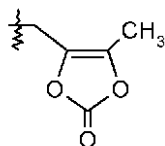
40

50

R^2 は H であり、 R^7 は、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

【0733】

【化211】

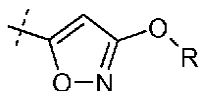


【0734】

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、あるいは (vii) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【0735】

【化212】



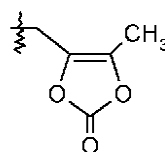
【0736】

であり、R は、H または $-\text{CH}_3$ であり、

R^2 は H であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2-4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2-4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ベンジル、および

【0737】

【化213】

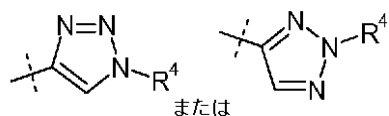


【0738】

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、あるいは (viii) R^a は F であり、 R^b は Cl であり、X は、

【0739】

【化 2 1 4】



【 0 7 4 0】

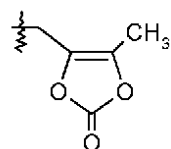
であり、

R^2 は H であり、 R^4 は -OH であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{R}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{C}_{2\sim4}\text{アルキレン}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、ベンジル、および

10

【 0 7 4 1】

【化 2 1 5】



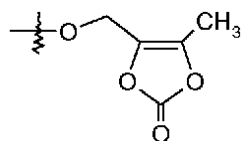
20

【 0 7 4 2】

から選択されるか、または R^2 は H であり、 R^4 は、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 、 $-\text{OCHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ および

【 0 7 4 3】

【化 2 1 6】



30

【 0 7 4 4】

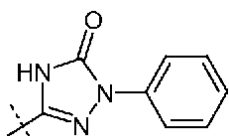
から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 は -OH であり、 R^7 は H であるか、あるいは

(ix) R^a は H であり、 R^b は Cl であり、X は、

【 0 7 4 5】

40

【化 2 1 7】



【 0 7 4 6】

であり、

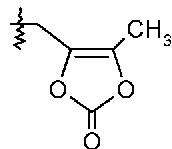
R^2 は H であり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{C}$

50

H_2CH_3) CF_3 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、ベンジル、および

【0747】

【化218】



10

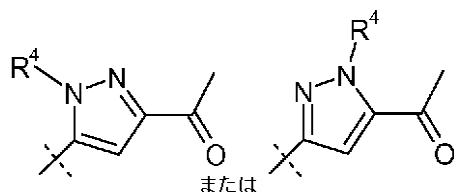
【0748】

から選択されるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、あるいは
(x) R^a はHであり、 R^b はHであり、Xは、

【0749】

【化219】

20



【0750】

であり、

R^2 および R^4 はHであり、 R^7 は、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ から選択され、 R^7 はHであるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 はHであり、 R^7 はHであるか、または R^2 はHであり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ もしくは $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、または R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^4 はHであり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、あるいは

30

40

(xi) R^a はHであり、 R^b はC1であり、Xは、

【0751】

【化 2 2 0】



【 0 7 5 2】

であり、

R^2 および R^4 は H であり、 R^7 は H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\sim_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2\sim_4$ アルキル、 $-\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ シクロヘキシル、 $-\text{C}_2\sim_4$ アルキレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim_6$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^2 は H であり、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ から選択され、 R^7 は H であるか、または R^2 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim_6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim_6$ アルキル、および $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ から選択され、 R^4 は H であり、 R^7 は H であるか、または R^2 は H であり、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$ もしくは $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であるか、または R^2 は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^4 は H であり、 R^7 は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、
 各 R^c は、独立して、H または $-\text{C}_1\sim_3$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、各 R^e は、独立して、H、 $-\text{C}_1\sim_6$ アルキル、またはフェニルである)

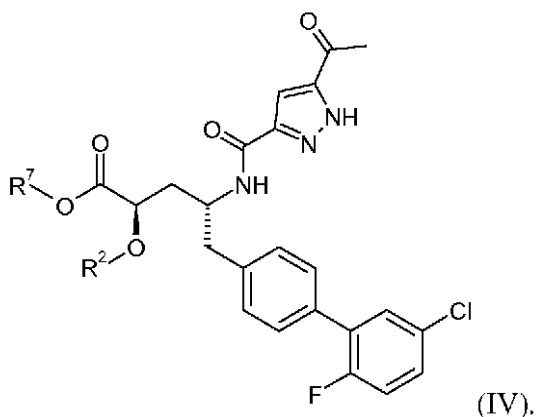
または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2)

式 I V の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【 0 7 5 3】

【化 2 2 1】



。

(項目 3)

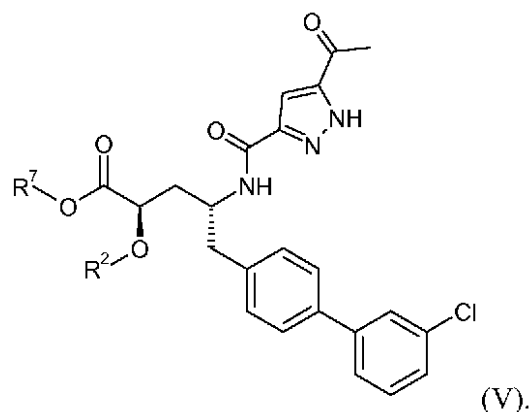
R^2 が H であり、 R^7 が H および $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

式 V の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【 0 7 5 4 】

【 化 2 2 2 】



10

。

(項 目 5)

R^2 が H であり、 R^7 が H および $-CH_2CH_3$ から選択される、項目 4 に記載の化合物。

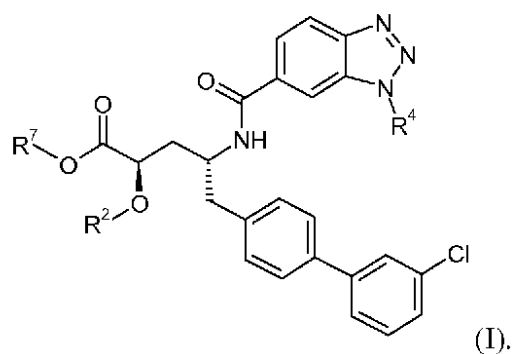
(項 目 6)

式 I の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【 0 7 5 5 】

【 化 2 2 3 】

20



30

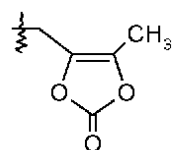
。

(項 目 7)

R^2 が H であり、 R^4 が $-OH$ であり、 R^7 が、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 、ベンジル、および

【 0 7 5 6 】

【 化 2 2 4 】



40

【 0 7 5 7 】

から選択されるか、または R^2 が H であり、 R^4 が $-OCH_2OC(O)CH_3$ であり、 R^7 が H および $-CH_2OC(O)CH_3$ から選択されるか、または R^2 が H であり、 R^4 が $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、および $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ から選択され、 R^7 が H であるか、または R^2 が H であり、 R^4 が $-O$ -ベンジル

50

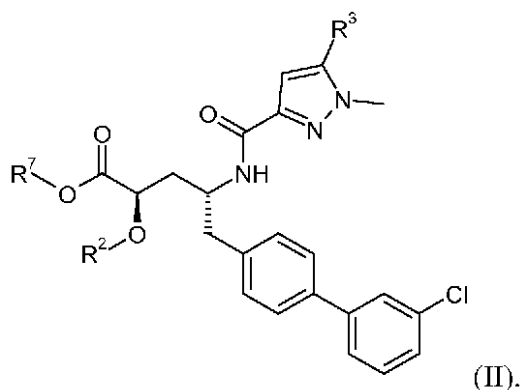
であり、R⁷がHである、項目6に記載の化合物。

(項目 8)

式 I I の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【 0 7 5 8 】

【化 2 2 5】



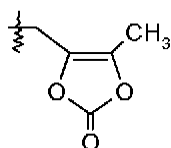
○

(項目 9)

R^2 が H であり、 R^3 が -OH であり、 R^7 が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 、ベンジル、および

【 0 7 5 9 】

【化 2 2 6】



【 0 7 6 0 】

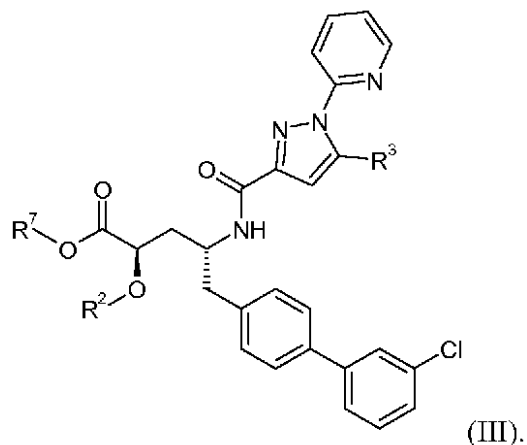
から選択される、項目 8 に記載の化合物。

(項目 1 0)

式 I I I の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【 0 7 6 1 】

【化 2 2 7】



○

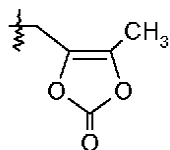
(項目 1 1)

R² が H であり、R³ が -OH であり、R⁷ が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}$

$_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^d - \text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、ベンジル、および

【0762】

【化228】



【0763】

10

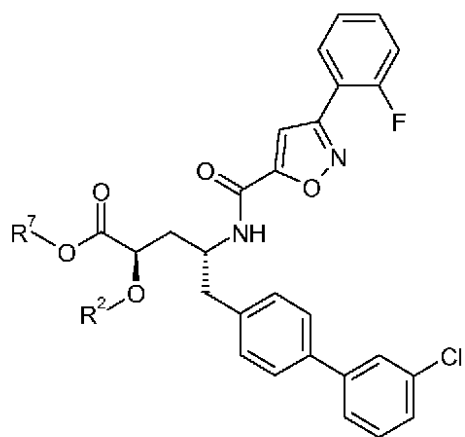
から選択され、 R^d が $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であるか、または R^2 が H であり、 R^3 が $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^7 が H であるか、または R^2 が $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ であり、 R^3 が $-\text{OH}$ であり、 R^7 が H である、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

式 VI の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【0764】

【化229】



20

(VI).

30

。

(項目 13)

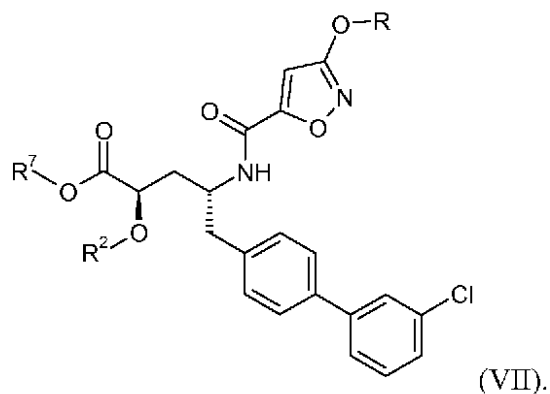
R^2 が H であり、 R^7 が、H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2] - \text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ から選択される、項目 12 に記載の化合物。

(項目 14)

式 VII の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【0765】

【化 2 3 0】



10

。

(項 目 1 5)

R が $-\text{CH}_3$ であり、 R^2 が H であり、 R^7 が、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2] - \text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ から選択される、項目 1 4 に記載の化合物。

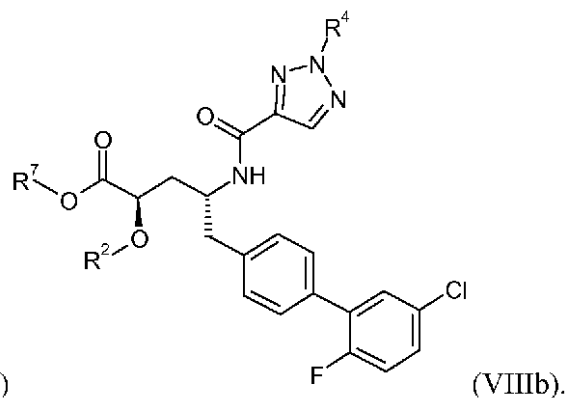
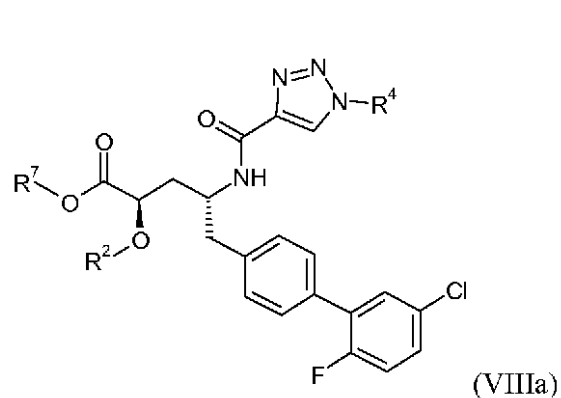
(項 目 1 6)

式 VII I a または VII I b の化合物である、項目 1 に記載の化合物

20

【 0 7 6 6 】

【化 2 3 1】



30

。

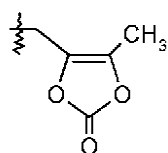
(項 目 1 7)

R^2 が H であり、 R^4 が $-\text{OH}$ であり、 R^7 が $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -シクロヘキシル、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2] - \text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、および

【 0 7 6 7 】

40

【化 2 3 2】



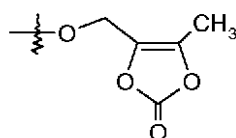
【 0 7 6 8 】

から選択されるか、または R^2 が H であり、 R^4 が、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2] - \text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、および

50

【 0 7 6 9 】

【 化 2 3 3 】



【 0 7 7 0 】

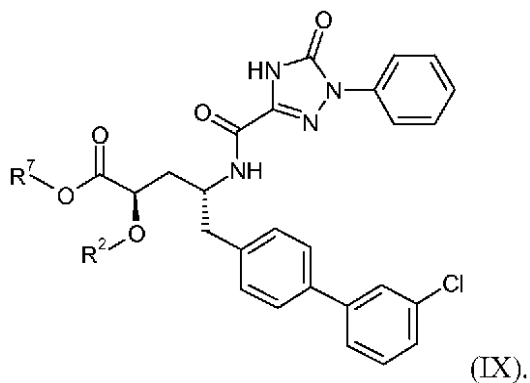
から選択され、 R^7 が H である、項目 16 に記載の化合物。

(項 目 1 8)

式 IX の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【 0 7 7 1 】

【 化 2 3 4 】



。

(項 目 1 9)

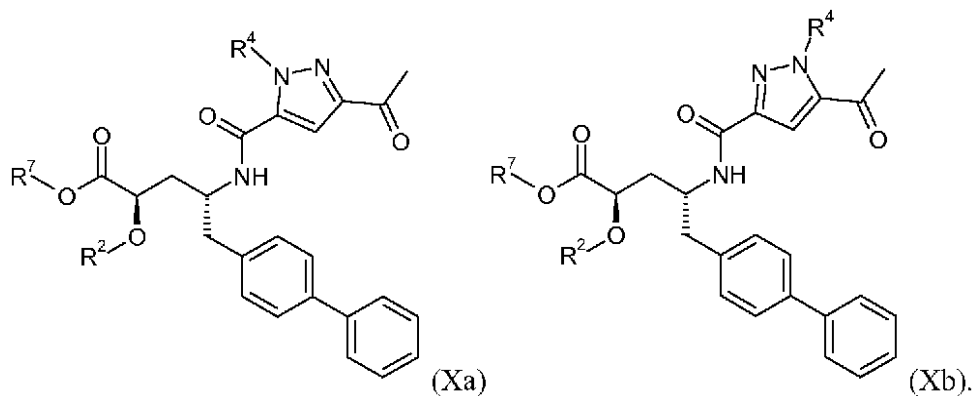
R^2 が H であり、 R^7 が、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ および $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ から選択される、項目 18 に記載の化合物。

(項 目 2 0)

式 Xa または Xb の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【 0 7 7 2 】

【 化 2 3 5 】



。

(項 目 2 1)

R^2 が H であり、 R^4 が $-CH_2OP(O)(OH)_2$ もしくは $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^7 が $-CH_2CH_3$ であるか、または R^2 が $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ であり、 R^4 が H であり、 R^7 が $-CH_2CH_3$ である、項目 20 に記載の化合物。

10

20

30

40

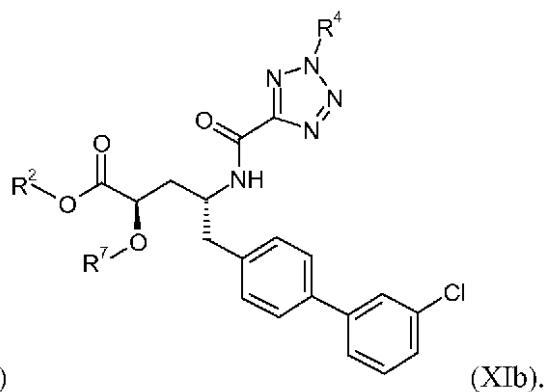
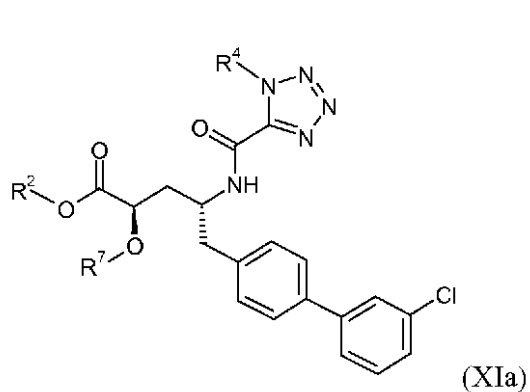
50

(項目 2 2)

式 X I a または X I b の化合物である、項目 1 に記載の化合物

【 0 7 7 3 】

【 化 2 3 6 】



10

。

(項目 2 3)

R²、R⁴、および R⁷ が H であるか、または R² および R⁴ が H であり、R⁷ が -C H₂ O C (O) O C H₂ C H₃ である、項目 2 2 に記載の化合物。

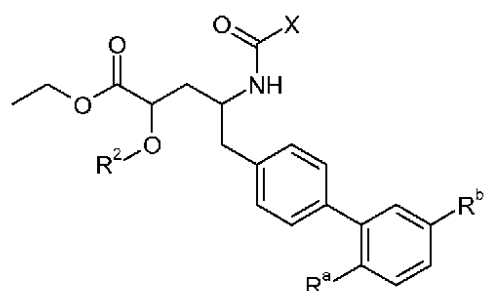
(項目 2 4)

項目 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、

(a) 式

【 0 7 7 4 】

【 化 2 3 7 】



30

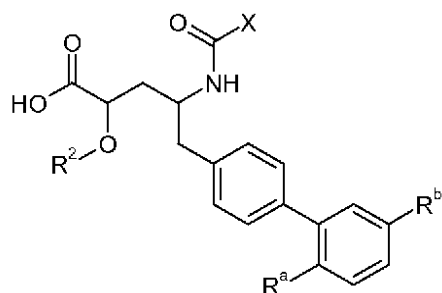
【 0 7 7 5 】

の化合物を、式 H O - R⁷ の化合物と、エステル交換反応において反応させて、または

(b) 式

【 0 7 7 6 】

【 化 2 3 8 】



40

【 0 7 7 7 】

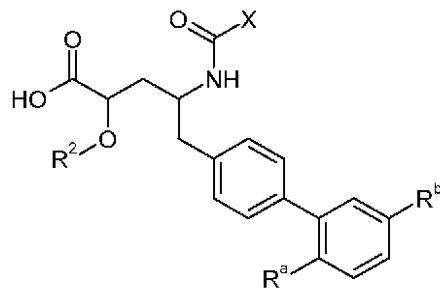
の化合物を、式 L - R⁷ の化合物 (式中、L は脱離基である) と、求核置換反応において反応させて、または

(c) 式

50

【 0 7 7 8 】

【 化 2 3 9 】



10

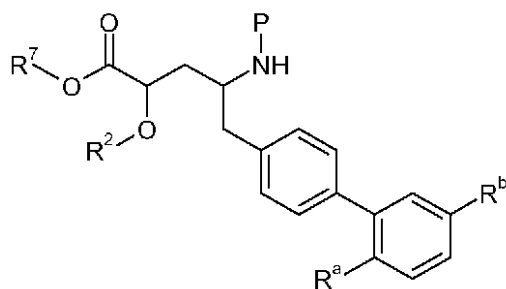
【 0 7 7 9 】

の化合物を、式 $L - R^2$ の化合物（式中、 L は脱離基である）と求核置換反応において反応させて、または

(d) 式

【 0 7 8 0 】

【 化 2 4 0 】



20

【 0 7 8 1 】

の化合物を、式 $HOO C - X$ の化合物（式中、 P は H またはアミノ保護基である）とカップリング反応において反応させて、

式 $X I I$ の化合物を生成するステップを含む方法。

(項目 2 5)

薬学的に許容される担体と、項目 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物とを含む薬学的組成物。

30

(項目 2 6)

アデノシン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性
- アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_1 -受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物
ブレーカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノ
ペプチダーゼ N 阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用
性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素 2 アク
チベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン- II ワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、
下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性剤、抗血栓剤、 AT_1 受容体アンタゴニ
ストおよび二重作用性 AT_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能
性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャ
ネル遮断剤、チマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリ
ン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、 $HMG - CoA$ 還元酵素阻害剤
、エストロゲン、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、モノア
ミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナト
リウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化
窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、 N -メチル d -アスパラギン酸受容体アンタゴニ
スト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン
類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り

40

50

込み阻害剤、ナトリウムチャネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびア
クチベーター、三環式抗うつ剤、バソプレッシン受容体アンタゴニストならびにこれらの
組合せから選択される治療剤をさらに含む、項目 25 に記載の薬学的組成物。

(項目 27)

前記治療剤が AT_1 受容体アンタゴニストである、項目 26 に記載の薬学的組成物。

(項目 28)

療法で使用するための、項目 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 29)

高血圧、心不全、または腎疾患の処置において使用するための、項目 28 に記載の化合
物。

10

(項目 30)

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための医薬の製造のための、項目 1 から 23
のいずれか一項に記載の化合物の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 261/18	(2006.01)	C 0 7 D 261/18	
C 0 7 D 249/04	(2006.01)	C 0 7 D 249/04	5 0 6
C 0 7 D 249/12	(2006.01)	C 0 7 D 249/12	5 0 3
C 0 7 D 257/04	(2006.01)	C 0 7 D 257/04	P
C 0 7 D 231/20	(2006.01)	C 0 7 D 231/20	Z
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/675	(2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
C 0 7 F 9/6503	(2006.01)	C 0 7 F 9/6503	
C 0 7 C 229/22	(2006.01)	C 0 7 C 229/22	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ヒューズ, アダム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, ジャドソン ストリート 1 2
2 1

(72)発明者 フルーリー, メリッサ

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

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 2 / 0 6 5 9 5 8 (WO, A 1)

特許第5 9 4 4 9 2 1 (JP, B 2)

国際公開第2 0 1 0 / 1 3 6 4 7 4 (WO, A 2)

国際公開第2 0 1 0 / 1 3 6 4 9 3 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4

C 0 7 B 3 1 / 0 0 - 6 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C 0 7 F 9 / 6 5 0 3

CAplus / REGISTRY (STN)