

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-534614

(P2005-534614A)

(43) 公表日 平成17年11月17日(2005. 11. 17)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 237/10

A61K 31/166

A61K 38/00

A61P 25/16

A61P 25/28

F I

C07C 237/10

A61K 31/166

A61P 25/16

A61P 25/28

C07C 237/06

C S P

テーマコード (参考)

4C084

4C206

4H006

4H045

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-558035 (P2003-558035)

(86) (22) 出願日 平成15年1月6日 (2003. 1. 6)

(85) 翻訳文提出日 平成16年9月2日 (2004. 9. 2)

(86) 国際出願番号 PCT/US2003/000326

(87) 国際公開番号 W02003/057721

(87) 国際公開日 平成15年7月17日 (2003. 7. 17)

(31) 優先権主張番号 60/345, 316

(32) 優先日 平成14年1月4日 (2002. 1. 4)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 60/350, 419

(32) 優先日 平成14年1月18日 (2002. 1. 18)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503007313

イーラン ファーマスーティカルズ、イン
コーポレイテッドアメリカ合衆国、カリフォルニア、サウス
サンフランシスコ、ゲイトウェイブ
ールバード 800

(71) 出願人 504396379

ファルマシア・アンド・アップジョン・カ
ンパニー・エルエルシーアメリカ合衆国ミシガン州49007, カ
ラマズー, ヘンリエッタ・ストリート 3
01

(74) 代理人 100066692

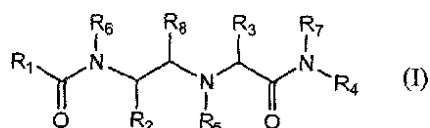
弁理士 浅村 皓

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病治療のための置換アミノカルボキサミド

(57) 【要約】

本発明は、アルツハイマー病及び他の類似した疾患の治療に有用な式 (I) の化合物に関する。この種の化合物には、哺乳動物におけるアルツハイマー病及びAβペプチドの沈着を特徴とする他の疾患の治療に有用な、βセクレターゼ酵素の阻害剤が含まれる。本発明の化合物は、薬剤組成物にするのに有用であり、またAβペプチドの生成を低減するための治療方法において有用である。

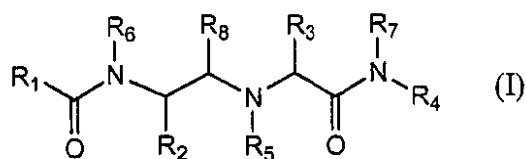


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 I の化合物

【化 1】



10

〔式中、

R_1 は、H、 R_{100} 、 $-(CRR')_{1\sim6}$ 、 R_{100} 、 $-(CRR')_{1\sim6}-O-R_{100}$ 、 $-(CRR')_{1\sim6}-S-R_{100}$ 、 $-(CRR')_{1\sim6}-C(=O)-R_{100}$ 、 $-(CRR')_{1\sim6}-SO_2-R_{100}$ 、又は $-(CRR')_{1\sim6}-NR_{100}-R_{100}$ であり；

R 及び R' は、それぞれ独立に、水素、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_1\sim C_{10}$ アルキルアリール、又は $C_1\sim C_{10}$ アルキルヘテロアリールであり；

R_{100} 及び R_{100} は、それぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-アリール-W-アリール$ 、 $-アリール-W-ヘテロアリール$ 、 $-アリール-W-ヘテロシクリル$ 、 $-ヘテロアリール-W-アリール$ 、 $-ヘテロアリール-W-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロアリール-W-ヘテロシクリル$ 、 $-ヘテロシクリル-W-アリール$ 、 $-ヘテロシクリル-W-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロシクリル-W-ヘテロシクリル$ 、 $-CH[(CH_2)_{0\sim2}-O-R_{150}]-(CH_2)_{0\sim2}-アリール$ 、 $-CH[(CH_2)_{0\sim2}-O-R_{150}]-(CH_2)_{0\sim2}-ヘテロシクリル$ 、又は $-CH[(CH_2)_{0\sim2}-O-R_{150}]-(CH_2)_{0\sim2}-ヘテロアリール$ を表し、それぞれの環部分は、

20

$-\text{OR}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル, ハロゲン, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})(\text{OR}')$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CONR}_{102}\text{R}'_{102}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2\text{-C}_{12}$ アルケニル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2\text{-C}_{12}$ アルキニル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{C}_3\text{-C}_7$ シクロアルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{110}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{120}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{130}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{110}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{120}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{130}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{140}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_8$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3\text{-C}_7$ シクロアルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{R}_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{140}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{O}-\text{R}_{110})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{150})$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{150}'-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{150})$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{SO}_2-\text{R}_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3\text{-C}_7$ シクロアルキル, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ アルケニル, 及び $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ アルキニル

10

20

からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであり、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によってそれぞれが任意選択で置換されている $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) 又は $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{S}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) であり、或いは

R_{100} は、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n8}-\text{R}_{4-5}$ (ここで、 n_8 は 0 から 2 であり、 R_{4-5} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又はアリールである) であり、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によって任意選択で置換されている $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルであり；

W は、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{135})-$ 、 $-\text{CR}(\text{OH})-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり；

R_{102} 及び R_{102}' は、それぞれ独立に、水素、又は

それぞれ独立にハロゲン、アリール、若しくは $-\text{R}_{110}$ である 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであり；

R_{105} 及び R_{105}' は、それぞれ独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}_{110}$ 、 $-\text{R}_{120}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル) $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル)、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、又は 1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル鎖、又は

$-\text{OH}$ 若しくは $-\text{NH}_2$ によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は

30

40

50

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し、或いは

R_{105} 及び R_{105} は、結合している原子と一緒に 3～7 員炭素環を形成し、一員は、任意選択で、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}-$ 、 $-N(R_{135})-$ から選択されたヘテロ原子であり、前記環は、独立に選択される 1、2、又は 3 個の R_{140} 基によって任意選択で置換されており；

R_{115} は、出現するごとに、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CO_2 R_{102}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $-CO_2$ -フェニル、 $-NR_{105} R_{135}$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-C(=O)R_{180}$ 、 R_{180} 、 $-CONR_{105} R_{105}$ 、 $-SO_2 NR_{105} R_{105}$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH-C(=O)-OH$ 、 $-NH-C(=O)-OR$ 、 $-NH-C(=O)-O$ -フェニル、 $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-O-C(=O)$ -アミノ、 $-O-C(=O)$ -モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-O-C(=O)$ -フェニル、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-CO_2 H$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{135} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-$ (アリール)、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-$ (ヘテロアリール)、又は $-(CH_2)_{0 \sim 2}-$ (ヘテロシクリル) であり；

R_{140} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、及び $=O$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；

R_{150} は、水素、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_2$ アルキル) $-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-R_{110}$ 、 $-R_{120}$ 、又は

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 R_{110} 、及びハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、若しくは 4 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{150}' は、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3$ アルキル) $-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-R_{110}$ 、 $-R_{120}$ 、又は

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 R_{110} 、及びハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、若しくは 4 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{180} は、それぞれが、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、及び $=O$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換されている、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S -オキシド、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルから選択されており；

R_{110} は、1 又は 2 個の R_{125} 基によって任意選択で置換されているアリールであり；

R_{125} は、出現するごとに、それぞれ独立に、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジ

アルキルアミノ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、又は $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、又は

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ及びジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、若しくは $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、又は

1 個、2 個、若しくは 3 個のハロゲンによって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシであり；

R_{120} は、1 又は 2 個の R_{125} 基によって任意選択で置換されているヘテロアリアルであり；

R_{130} は、1 又は 2 個の R_{125} 基によって任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；

R_2 は、

ハロゲン、 OH 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\sim\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{アミノ}$ 、及び $-\text{OC}(=\text{O})-\text{モノ}$ 若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、又は

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})$ からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim3}-(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキル、又は

それぞれの環部分が、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_{105}$ 、 R'_{105} 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{COR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_4) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{アミノ}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{モノアルキルアミノ}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{ジアルキルアミノ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{アミノ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{モノアルキルアミノ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{ジアルキルアミノ}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4) \text{ アルキル}$ 、

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、及び

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル若しくは $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換され

10

20

30

40

50

ている、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリル基は、任意選択でさらにオキソによって置換されており；

R_3 は、Hであるか、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-CO-N-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-OC(=O)-$ アミノ、及び $-OC(=O)-$ モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル又は $C_2 \sim C_6$ アルキニル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び $-CO-N-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(CH_2)_0 \sim 3-$ ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、又は

それぞれの環部分が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{105}$ 、 R_{105} 、 $-CO_2R$ 、 $-N(R)COR'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-C(=O)-$ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-SO_2-$ アミノ、 $-SO_2-$ モノアルキルアミノ、 $-SO_2-$ ジアルキルアミノ、 $-C(=O)-$ アミノ、 $-C(=O)-$ モノアルキルアミノ、 $-C(=O)-$ ジアルキルアミノ、 $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び $-C_1 \sim C_3$ アルキルからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される1、2、3、又は4個の基によって任意選択で置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリル基は、任意選択でさらにオキソによって置換されており；

R_4 は、水素、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ アリール-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ アリール-ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ アリール-アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ ヘテロアリール-アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ ヘテロアリール-ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ ヘテロアリール-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ ヘテロシクリル-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4-$ ヘテロシクリル-ヘテロシクリル、 $-($

10

20

30

40

50

$C R_{245} R_{250})_{0 \sim 4}$ -ヘテロシクリル-アリール、- $[C (R_{255}) (R_{260})]_{1 \sim 3}$ -CO-N- $(R_{255})_2$ 、-CH (アリール)₂、-CH (ヘテロアリール)₂、-CH (ヘテロシクリル)₂、-CH (アリール) (ヘテロアリール)、- $(CH_2)_{0 \sim 1}$ -CH $((CH_2)_{0 \sim 6} - OH)$ - $(CH_2)_{0 \sim 1}$ -アリール、- $(CH_2)_{0 \sim 1}$ -CH $((CH_2)_{0 \sim 6} - OH)$ - $(CH_2)_{0 \sim 1}$ -ヘテロアリール、-CH (アリール若しくはヘテロアリール) -CO-O $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、-CH $(-CH_2 - OH)$ -CH (OH) -フェニル-NO₂、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ -O- $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ -OH、-CH₂ -NH-CH₂ -CH $(-O - CH_2 - CH_3)_2$ 、- $(CH_2)_{0 \sim 6} - C (=NR_{235}) (NR_{235} R_{240})$ 、又は
 R_{205} 、-OC=ONR₂₃₅ R_{240} 、-S (=O)_{0 ~ 2} $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、-SH、-NR₂₃₅ C=ONR₂₃₅ R_{240} 、-C=ONR₂₃₅ R_{240} 、及び-S (=O)₂ NR₂₃₅ R_{240} からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されているC₁ ~ C₁₀ アルキル、又は
シクロアルキルが、 R_{205} 、-CO₂H、-CO₂ - $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、-CO-NH₂、-CO-NH $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び-CO-N- $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている、- $(CH_2)_{0 \sim 3} - (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、又は
アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環であって、前記のシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルの1個、2個、又は3個の炭素が、NH、NR₂₁₅、O、及びS (=O)_{0 ~ 2} からそれぞれ独立に選択されるヘテロ原子によって任意選択で置換され、前記のシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基が、それぞれ独立に R_{205} 、=O、-CO-NR₂₃₅ R_{240} 、又は-SO₂ - $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ である1個若しくは2個の基によって任意選択で置換されているもの、又は
独立に選択される1、2、又は3個の R_{205} 基によってそれぞれが任意選択で置換されているC₂ ~ C₁₀ アルケニル又はC₂ ~ C₁₀ アルキニルであり、
各アリール及びヘテロアリールは、1、2、又は3個の R_{200} によって任意選択で置換されており、各ヘテロシクリルは、
独立に選択される1、2、3、又は4個の R_{210} によって任意選択で置換されており；
 R_{200} は、出現するごとに、

10

20

30

-OH, -NO₂,

ハロゲン, -CO₂H, C≡N, -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルケニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルキニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-アリーール, -(CH₂)₀₋₄-CO-ヘテロアリーール, -(CH₂)₀₋₄-CO-ヘテロシクリル, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-CO-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(-H 若しくは R₂₁₅)-CO-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(OR₂₄₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-(R₂₁₅), -(CH₂)₀₋₄-O-(R₂₁₅)-COOH, -(CH₂)₀₋₄-S-(R₂₁₅), -(CH₂)₀₋₄-O-(1, 2, 3, 若しくは 5 個の -F によって任意選択で置換されている C₁-C₆ アルキル), C₃-C₇ シクロアルキル, -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-SO₂-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ シクロアルキル

10

20

から独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の R₂₀₅ 基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₁₀ アルキル、

独立に選択される 1 若しくは 2 個の R₂₀₅ 基によってそれぞれが任意選択で置換されている C₂ ~ C₁₀ アルケニル及び C₂ ~ C₁₀ アルキニル

からそれぞれ独立に選択され、

30

アリーール及びヘテロアリーール基は、出現するごとに、それぞれ独立に、R₂₀₅、R₂₁₀、又は

それぞれ独立に R₂₀₅ 若しくは R₂₁₀ である 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、

ヘテロシクリル基は、出現するごとに、それぞれ独立に R₂₁₀ である 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、

R₂₀₅ は、出現するごとに、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、-OH、-O-フェニル、-SH、-S-C₁ ~ C₆ アルキル、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NH₂、NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、又は N-(C₁ ~ C₆ アルキル)(C₁ ~ C₆ アルキル) からそれぞれ独立に選択されており、

40

R₂₁₀ は、出現するごとに、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、-NR₂₂₀R₂₂₅、OH、C≡N、-CO-(C₁ ~ C₄ アルキル)、-SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀、-CO-NR₂₃₅R₂₄₀、-SO₂-(C₁ ~ C₄ アルキル)、=O、又は

1、2、若しくは 3 個の R₂₀₅ 基によってそれぞれが任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、若しくは C₃ ~ C₇ シクロアルキル

からそれぞれ独立に選択されており、

R₂₁₅ は、出現するごとに、C₁ ~ C₆ アルキル、-(CH₂)_{0~2}-(アリー

50

ル)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び
 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-$ (ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-$ (ヘテロシクリル) か
 らそれぞれ独立に選択され、

アリール基は、出現するごとに、それぞれ独立に R_{205} 又は R_{210} である 1
 、2、又は3個の基によって任意選択で置換されており、

ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立に選択される 1
 、2、又は3個の R_{210} 基によって任意選択で置換されており；

R_{220} 及び R_{225} は、出現するごとに、 $-H$ 、 $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_2$ アルキル) $-$ ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-$
 $O-(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、1個 10
 の二重結合及び1個の三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ
 アリール、及び $-$ ヘテロシクリル、及び

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、若しくはハロゲンによって任意選択で置換されている $-C_1$
 $\sim C_{10}$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立に
 選択される 1、2、又は3個の R_{270} 基によって任意選択で置換されており；

R_{235} 及び R_{240} は、出現するごとに、それぞれ独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキ
 ルであり；

R_{245} 及び R_{250} は、出現するごとに、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$
 アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル 20
 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$
 シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及びフェニルからそれ
 ぞれ独立に選択されており；或いは

R_{245} 及び R_{250} は、結合している炭素と一緒にあって 3、4、5、6、又は7
 個の炭素原子からなる炭素環を形成し、1個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$
 、及び $-NR_{220}-$ から選択されたヘテロ原子によって任意選択で置換されており；

R_{255} 及び R_{260} は、出現するごとに、 $-H$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 2}-S(O)_{0$
 $\sim 2-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキル) $-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_4$
 アルキル) $-$ ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキル) $-$ ヘテロシクリル、 $-$ アリール
 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{265}-(CH_2)_{0$ 30
 $\sim 4-$ アリール、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{265}-(CH_2)_{0 \sim 4}-$ ヘテロアリール、
 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{265}-(CH_2)_{0 \sim 4}-$ ヘテロシクリル、及び

R_{205} 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-$
 $CO-NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-CO-N-(C_1 \sim C_6$ アルキル) ($C_1 \sim C_6$
 アルキル) からそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが
 任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アル
 キニル、及び $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル

からそれぞれ独立に選択され、

各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、 R_{205} 、 R_{210} 、又は

それぞれ独立に R_{205} 若しくは R_{210} である 1、2、若しくは3個の基 40
 によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである 1、2、又は3個の基によって任意選
 択で置換され、

各ヘテロシクリルは、1、2、3、又は4個の R_{210} によって任意選択で置換
 されており；

R_{265} は、出現するごとに、それぞれ独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(C_1 \sim$
 C_6 アルキル) $-$ であり；

R_{270} は、出現するごとに、それぞれ独立に、 R_{205} 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ア
 ルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 NR_{235} R_{240} 、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CO$
 $-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-NR_{235}$ R_{240} 、 $-CO-NR_{235}$ R_{24
 0 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $=O$ 、又は

1、2、若しくは3個の R_{205} 基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、若しくは $(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり；

R_5 、 R_6 、及び R_7 は、出現するごとに、それぞれ独立にH又は $-CO-O-(CH_2)_{n8}-R_{4 \sim 5}$ （ここで、 n_8 は0から2であり、 $R_{4 \sim 5}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル又はフェニルである）であり；

R_8 は、H；又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ （ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は、それぞれ独立に $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである）からなる群からそれぞれ独立に選択される1個、2個、又は3個の置換基によって任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。] 又は薬剤として許容されるその塩。

10

【請求項2】

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、及び R_9 がそれぞれ水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_2 は、それぞれの環部分が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{105}R_{105}$ 、 $-CO_2R$ 、 $-N(R)COR'$ 、若しくは $-N(R)SO_2R'$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-SO_2$ アミノ、 $-SO_2$ モノアルキルアミノ、 $-SO_2$ ジアルキルアミノ、 $-C(=O)$ アミノ、 $-C(=O)$ モノアルキルアミノ、 $-C(=O)$ ジアルキルアミノ、 $-SO_2-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、又は

20

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び $-C_1 \sim C_3$ アルキルからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は

30

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される1、2、3、又は4個の基によって任意選択で置換されている、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル

であり、或いは

R_2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-S-(C_1 \sim C_3)$ アルキル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-OC(=O)$ アミノ、及び $-OC(=O)$ モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は

40

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル又は $C_2 \sim C_6$ アルキニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R_1 は、 $-(CRR')_{0 \sim 6}R_{100}$ であり；

50

R_{100} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{アリール}-W-\text{アリール}$ 、 $-\text{アリール}-W-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{アリール}-W-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-W-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-W-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-W-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}-W-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}-W-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}-W-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_{0\sim 2}-\text{O}-R_{150}]-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}-\text{アリール}$ 、 $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_{0\sim 2}-\text{O}-R_{150}]-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}-\text{ヘテロシクリル}$ 、又は $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_{0\sim 2}-\text{O}-R_{150}]-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}-\text{ヘテロアリール}$ を表し、それぞれの環部分は、

$-\text{OR}$, $-\text{NO}_2$, C_1-C_6 アルキル, ハロゲン, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})(\text{OR}')$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CONR}_{102}\text{R}'_{102}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12}$ アルケニル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{110}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{120}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{130}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{110}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{120}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{130}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{140}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{R}_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{140}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{O}-\text{R}_{110})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{150})$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{150}'-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{150})$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{SO}_2-\text{R}_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ アルケニル, 又は $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであり、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によってそれぞれが任意選択で置換されている $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) 又は $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) であり、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によって任意選択で置換されている $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_3 は、H であるか、又は

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{CON}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{アミノ}$ 、及び $-\text{OC}(=\text{O})-\text{モノ}$ 若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、又は

10

20

30

40

50

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル又は $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、及び $-\text{CO}-\text{N}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 3}-$ ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R_4 は、水素、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ アリール-ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ アリール-ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ アリール-アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ ヘテロアリール-アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ ヘテロアリール-ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ ヘテロアリール-ヘテロシクリル-ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ ヘテロシクリル-ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}-$ ヘテロシクリル-アリール、 $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1 \sim 3}-\text{CO}-\text{N}-$ (R_{255})₂、 $-\text{CH}$ (アリール)₂、 $-\text{CH}$ (ヘテロアリール)₂、 $-\text{CH}$ (ヘテロシクリル)₂、 $-\text{CH}$ (アリール) (ヘテロアリール)、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 1}-\text{CH}$ ($(\text{CH}_2)_{0 \sim 6}-\text{OH}$) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 1}-$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 1}-\text{CH}$ ($(\text{CH}_2)_{0 \sim 6}-\text{OH}$) $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 1}-$ ヘテロアリール、 $-\text{CH}$ ($-\text{アリール}$ 若しくは $-\text{ヘテロアリール}$) $-\text{CO}-\text{O}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、 $-\text{CH}$ ($-\text{CH}_2-\text{OH}$) $-\text{CH}$ (OH) $-\text{フェニル}-\text{NO}_2$ 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)₂、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 6}-\text{C}(=\text{NR}_{235})(\text{NR}_{235}\text{R}_{240})$ 、又は

R_{205} 、 $-\text{OC}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{0 \sim 2}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{235}\text{C}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、 $-\text{C}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、及び $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_{235}\text{R}_{240}$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、及び $-\text{CO}-\text{N}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 3}-$ ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

$\text{N}-[(2\text{S})-2-(\{3-[(\text{ジプロピルアミノ})\text{カルボニル}]-\text{ベンゾイル}\}\text{アミノ})-3-\text{フェニルプロピル}]-\text{L}-\text{アラニル}-\text{N}^1-\text{イソブチル}-\text{L}-\text{バリンアミド}$ 、

$\text{N}-[(2\text{S})-3-(3,5-\text{ジフルオロフェニル})-2-(\{3-[(\text{ジプロピルアミノ})\text{カルボニル}]-5-\text{メチルベンゾイル}\}\text{アミノ})\text{プロピル}]-\text{L}-\text{アラニル}-\text{N}^1-\text{イソブチル}-\text{L}-\text{バリンアミド}$ 、

$\text{N}-[(2\text{S})-2-(\{3-[(\text{ジプロピルアミノ})\text{カルボニル}]-\text{ベンゾイル}\}\text{アミノ})-4-\text{メチルペンチル}]-\text{L}-\text{アラニル}-\text{N}^1-\text{イソブチル}-\text{L}-\text{バリンアミド}$ 、

$\text{N}^2-[(2\text{S})-3-(3,5-\text{ジフルオロフェニル})-2-(\{3-[(\text{ジプロピルアミノ})\text{カルボニル}]-5-\text{メチルベンゾイル}\}\text{アミノ})\text{プロピル}]-\text{N}^1-\text{イソブチル}-\text{L}-\text{アラニンアミド塩酸塩}$ 、

$\text{N}-[(2\text{S})-3-(3,5-\text{ジフルオロフェニル})-2-(\{3-[(\text{ジプロピルアミノ})\text{カルボニル}]-\text{ベンゾイル}\}\text{アミノ})\text{プロピル}]-\text{L}-\text{アラニル}-\text{L}-\text{バリンアミ}$

10

20

30

40

50

ド、

N-[(2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ) プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-{ (2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[({5-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ピリジン-3-イル} カルボニル) アミノ] プロピル}-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-[(2S)-3-シクロヘキシル-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ) プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N²-[(2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ) プロピル]-N¹-イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩、

N²-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ)-3-フェニルプロピル]-N¹-イソブチル-L-アラニンアミド、

N-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ)-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ)-4-メチルペンチル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-[2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ)-4-メチルペンチル]アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-[(2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-(3, 5-ジフルオロフェニル) プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-[(2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ) プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-{ (2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[({5-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ピリジン-3-イル} カルボニル) アミノ] プロピル}-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-[(2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル]-5-メチルベンゾイル} アミノ) プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、

N-[(2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ) プロピル]-L-アラニル-L-バリンアミド塩酸塩、

N²-[(2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル]-5-メチルベンゾイル} アミノ) プロピル]-N¹-イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩、

N²-[(2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ) プロピル]-N¹-イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩、

N-[(2S)-3-シクロヘキシル-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ) プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド、及び

N²-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} アミノ)-3-フェニルプロピル]-N¹-イソブチル-L-アラニンアミド

からなる群から選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

その必要のある患者に治療有効量の請求項1に記載の化合物又は塩を投与することを含む、アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症候群、オランダ型遺伝性アミロイド性脳

10

20

30

40

50

出血、脳アミロイド血管障害、他の変性痴呆、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療又は予防するための方法。

【請求項 9】

前記患者がヒトである、請求項 8 に記載の治療方法。

【請求項 10】

前記疾患が痴呆である、請求項 8 に記載の治療方法。

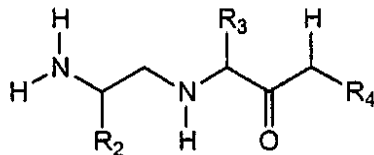
【請求項 11】

請求項 1 の化合物の生成方法。

【請求項 12】

次式 V の化合物

【化 2】



(V)

[式中、

R₂ は、

ハロゲン、OH、=O、-COOH、-COO(C₁~C₄ アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁~C₆ アルキル)、-CO-N-(C₁~C₆ アルキル)(C₁~C₆ アルキル)、-SH、-C≡N、-CF₃、-C₁~C₃ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、-N(R)C(O)R'、-OC(=O)-アミノ、及び-OC(=O)-モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている C₁~C₁₀ アルキル、又は

ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁~C₃ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている C₂~C₆ アルケニル又は C₂~C₆ アルキニル、又は

シクロアルキルが、R₂₀₅、-CO₂H、-CO₂-(C₁~C₄ アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁~C₆ アルキル)、及び-CO-N-(C₁~C₆ アルキル)(C₁~C₆ アルキル)からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている、-(CH₂)_{0~3}-(C₃~C₈)シクロアルキル、又は

それぞれの環部分が、ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-NO₂、-NR₁₀₅R₁₀₅、-CO₂R、-N(R)COR'、-N(R)SO₂R'、-C(=O)-(C₁~C₄)アルキル、-SO₂-アミノ、-SO₂-モノアルキルアミノ、-SO₂-ジアルキルアミノ、-C(=O)-アミノ、-C(=O)-モノアルキルアミノ、-C(=O)-ジアルキルアミノ、-SO₂-(C₁~C₄)アルキル、

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている C₁~C₆ アルコキシ、

ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁~C₃ アルコキシ、アミノ、-C₁~C₆ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている C₃~C₇ シクロアルキル、

ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、-C₁~C₃ アルコキシ

、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び $-C_1 \sim C_3$ アルキルからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される1、2、3、又は4個の基によって任意選択で置換されている、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル 10
であり、ヘテロシクリル基は、任意選択でさらにオキソによって置換されており；

R_3 は、Hであるか、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-CO-N-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-OC(=O)-$ アミノ、及び $-OC(=O)-$ モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個 20
の基によってそれぞれが任意選択で置換されている、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル又は $C_2 \sim C_6$ アルキニル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び $-CO-N-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(CH_2)_0 \sim 3-$ ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、又は

それぞれの環部分が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{105}$ R_{105} 、 $-CO_2R$ 、 $-N(R)COR'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-C(=O)-$ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-SO_2-$ アミノ、 $-SO_2-$ モノアルキルアミノ、 $-SO_2-$ ジアルキルアミノ、 $-C(=O)-$ アミノ、 $-C(=O)-$ モノアルキルアミノ、 $-C(=O)-$ ジアルキルアミノ、 $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 30

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び $-C_1 \sim C_3$ アルキルからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び 40

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される1、2、3、又は4個の基によって任意選択で置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリル 50
であり、ヘテロシクリル基は、任意選択でさらにオキソによって置換されており；

R_4 は、水素、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -アリール-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -アリール-ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -アリール-アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロアリール-アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロアリール-ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロシクリル-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロシクリル-ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロシクリル-アリール、 $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1\sim3}-CO-N-(R_{255})_2$ 、 $-CH$ (アリール) $_2$ 、 $-CH$ (ヘテロアリール) $_2$ 、 $-CH$ (ヘテロシクリル) $_2$ 、 $-CH$ (アリール) (ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_{0\sim1}-CH((CH_2)_{0\sim6}-OH)-(CH_2)_{0\sim1}$ -アリール、 $-(CH_2)_{0\sim1}-CH((CH_2)_{0\sim6}-OH)-(CH_2)_{0\sim1}$ -ヘテロアリール、 $-CH$ (-アリール若しくはヘテロアリール) $-CO-O(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-フェニル-NO_2$ 、 $(C_1\sim C_6$ アルキル) $-O-(C_1\sim C_6$ アルキル) $-OH$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$ 、又は

R_{205} 、 $-OC=ONR_{235}R_{240}$ 、 $-S(=O)_{0\sim2}(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$ 、 $-C=ONR_{235}R_{240}$ 、及び $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $C_1\sim C_{10}$ アルキル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1\sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、及び $-CO-N-(C_1\sim C_6$ アルキル) $(C_1\sim C_6$ アルキル) からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(CH_2)_{0\sim3}-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、又は

アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環であって、前記のシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルの1個、2個、又は3個の炭素が、 NH 、 NR_{215} 、 O 、及び $S(=O)_{0\sim2}$ からそれぞれ独立に選択されるヘテロ原子によって任意選択で置換され、前記のシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基が、それぞれ独立に R_{205} 、 $=O$ 、 $-CO-NR_{235}R_{240}$ 、又は $-SO_2-(C_1\sim C_4$ アルキル)である1個若しくは2個の基によって任意選択で置換されているもの、又は

独立に選択される1、2、又は3個の R_{205} 基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2\sim C_{10}$ アルケニル又は $C_2\sim C_{10}$ アルキニル

であり、

各アリール及びヘテロアリールは、1、2、又は3個の R_{200} によって任意選択で置換されており、各ヘテロシクリルは、

独立に選択される1、2、3、又は4個の R_{210} によって任意選択で置換されており；

R_{200} は、出現するごとに、

10

20

30

40

-OH, -NO₂,

ハロゲン, -CO₂H, C≡N, -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルケニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルキニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-アリーール, -(CH₂)₀₋₄-CO-ヘテロアリーール, -(CH₂)₀₋₄-CO-ヘテロシクリル, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-CO-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(-H 若しくは R₂₁₅)-CO-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(OR₂₄₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-(R₂₁₅), -(CH₂)₀₋₄-O-(R₂₁₅)-COOH, -(CH₂)₀₋₄-S-(R₂₁₅), -(CH₂)₀₋₄-O-(1, 2, 3, 若しくは 5 個の -F によって任意選択で置換されている C₁-C₆ アルキル), C₃-C₇ シクロアルキル, -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-SO₂-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ シクロアルキル,

10

20

独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の R₂₀₅ 基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₁₀ アルキル、

独立に選択される 1 若しくは 2 個の R₂₀₅ 基によってそれぞれが任意選択で置換されている C₂ ~ C₁₀ アルケニル及び C₂ ~ C₁₀ アルキニル

からそれぞれ独立に選択され、

アリーール及びヘテロアリーール基は、出現するごとに、それぞれ独立に、R₂₀₅、R₂₁₀、又は

30

それぞれ独立に R₂₀₅ 若しくは R₂₁₀ である 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、

ヘテロシクリル基は、出現するごとに、それぞれ独立に R₂₁₀ である 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、

R₂₀₅ は、出現するごとに、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、-OH、-O-フェニル、-SH、-S-C₁ ~ C₆ アルキル、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NH₂、NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、又は N-(C₁ ~ C₆ アルキル)(C₁ ~ C₆ アルキル) からそれぞれ独立に選択されており、

R₂₁₀ は、出現するごとに、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、-NR₂₂₀R₂₂₅、OH、C≡N、-CO-(C₁ ~ C₄ アルキル)、-SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀、-CO-NR₂₃₅R₂₄₀、-SO₂-(C₁ ~ C₄ アルキル)、=O、又は

40

1、2、若しくは 3 個の R₂₀₅ 基によってそれぞれが任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、若しくは C₃ ~ C₇ シクロアルキル

からそれぞれ独立に選択されており、

R₂₁₅ は、出現するごとに、C₁ ~ C₆ アルキル、-(CH₂)_{0~2}-(アリーール)、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、及び -(CH₂)_{0~2}-(ヘテロアリーール)、-(CH₂)_{0~2}-(ヘテロシクリル) か

50

らそれぞれ独立に選択され、

アリール基は、出現するごとに、それぞれ独立に R_{205} 又は R_{210} である 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、

ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立に選択される 1、2、又は 3 個の R_{210} 基によって任意選択で置換されており；

R_{220} 及び R_{225} は、出現するごとに、 $-H$ 、 $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、及び $-$ ヘテロシクリル、及び

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、若しくはハロゲンによって任意選択で置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立に選択される 1、2、又は 3 個の R_{270} 基によって任意選択で置換されており；

R_{235} 及び R_{240} は、出現するごとに、それぞれ独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{245} 及び R_{250} は、出現するごとに、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim C_4$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及びフェニルからそれぞれ独立に選択されており；或いは

R_{245} 及び R_{250} は、結合している炭素と一緒に 3、4、5、6、又は 7 個の炭素原子からなる炭素環を形成し、1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、及び $-NR_{220}$ から選択されたヘテロ原子によって任意選択で置換されており；

R_{255} 及び R_{260} は、出現するごとに、 $-H$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 2}-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-アリール$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-ヘテロアリール$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-ヘテロシクリル$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{265}-(CH_2)_{0 \sim 4}-アリール$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{265}-(CH_2)_{0 \sim 4}-ヘテロアリール$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{265}-(CH_2)_{0 \sim 4}-ヘテロシクリル$ 、及び

R_{205} 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル

からそれぞれ独立に選択され、

各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、 R_{205} 、 R_{210} 、又は

それぞれ独立に R_{205} 若しくは R_{210} である 1、2、若しくは 3 個の基によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換され、

各ヘテロシクリルは、1、2、3、又は 4 個の R_{210} によって任意選択で置換されており；

R_{265} は、出現するごとに、それぞれ独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ であり；

R_{270} は、出現するごとに、それぞれ独立に、 R_{205} 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 NR_{235} 、 R_{240} 、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NR_{235}$ 、 R_{240} 、 $-CO-NR_{235}$ 、 R_{240} 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $=O$ 、又は

1、2、若しくは 3 個の R_{205} 基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、若しくは $(CH$

10

20

30

40

50

2) $0 \sim 4 - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル

である。] 又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項 13】

N-[(2S)-2-アミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の化合物又は塩の、医薬の製造のための使用。

【請求項 15】

アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症候群、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性痴呆、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、又はびまん性レビー小体型アルツハイマー病の治療又は予防に使用する医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物又は塩の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2002年1月4日出願の米国特許仮出願第60/345, 316号、及び2002年1月18日出願の米国特許仮出願第60/350, 419号からの優先権を主張するものであり、これらそれぞれの開示の全体を参照により本明細書に援用する。

【0002】

本発明は、置換アミノカルボキサミド、並びにアルツハイマー病及び関連疾患の治療に有用な化合物に関する。より詳細には、本発明は、βセクレターゼ、すなわち、アミロイド前駆体タンパク質を切断して、アルツハイマー病患者の脳で見られるアミロイド斑の主成分であるアミロイドβペプチド(Aβ)を生成する酵素を阻害することのできる化合物に関する。

20

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病(AD)は、主に老化と関連した、進行性の脳の変性疾患である。ADの臨床上的症状は、記憶、認知能力、理性、判断力、及び見当識の喪失を特徴とする。疾患が進行するにつれて、運動、感覚、及び言語能力も影響を受け、複合的認知機能の全面的な機能障害がもたらされる。このような認知能力の喪失は徐々に生じるが、通常は重度の機能障害をもたらす、その結果4~12年で死に至る。

30

【0004】

アルツハイマー病は、脳の主な2つの病理学的所見、すなわち神経原線維変化と、大部分はAβとして知られているペプチド断片凝集体からなるβアミロイド(若しくは神経突起)斑を特徴とする。ADの個体は、特有の脳でのβアミロイド沈着(βアミロイド斑)及び脳血管でのβアミロイド沈着(βアミロイド血管障害)、並びに神経原線維変化を示す。神経原線維変化は、アルツハイマー病だけでなく、他の痴呆誘発疾患でも起こる。解剖すると、通常記憶及び認知にとって重要なヒトの脳領域にこのような病変が多数見出される。

40

【0005】

临床上ADでない高齢なヒトの大多数の脳内でも、解剖学的分布がより限定された形のこのような病変がそれよりも少数であるが見出される。アミロイド形成的な斑及び血管のアミロイド血管障害は、トリソミー21(ダウン症候群)、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血(HCHWA-D)、及び他の神経形成障害に罹患した個体の脳の特徴でもある。βアミロイドは、ADの定義をなす特徴であり、今や疾患発症の原因となる前駆体又は因子と考えられている。認知活動を担う脳領域でのAβ沈着は、AD発症の主要な要因である。βアミロイド斑は、大部分はアミロイドβペプチド(Aβ、βA4とされることもある)からなる。βペプチドは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)がタンパク質分解されることによって誘導され、39~42個のアミノ酸からなる。APPのプロセシ

50

グには、セクレターゼと呼ばれる数種のプロテアーゼが関与している。

【0006】

A P PのA β ペプチドN末端での β -セクレターゼによる切断、及びそのC末端での1種又は複数の γ -セクレターゼによる切断が β アミロイド形成経路、すなわちA β が形成される経路をなす。 α -セクレターゼによるA P Pの切断によって、 α -s A P P、すなわちA P Pの分泌型が生成するが、これは β アミロイド斑の形成をもたらさない。この代替性の経路が、A β ペプチドの形成を妨げる。A P Pのタンパク分解性プロセッシング断片についての記述は、例えば、米国特許第5, 441, 870号、同第5, 721, 130号、及び同第5, 942, 400号になされている。

【0007】

アスパルチルプロテアーゼは、 β -セクレターゼ切断部位でのA P Pのプロセッシングを担う酵素として特定されている。 β -セクレターゼ酵素は、BACE、Asp、及びMemapsinを含む様々な名称を用いて開示されている。例えば、Sinha等のNature第402巻：537～554 (p501)、1999年、及び公告されたPCT出願WO00/17369を参照されたい。

【0008】

何通りかの証拠は、進行性の脳 β アミロイドペプチド(A β)沈着がADの発生において種のような役割を担い、数年又は数十年後に認知に関する症状を発生させることが示唆する。例えば、SelkoeのNeuron第6巻：487ページ、1991年を参照されたい。正常な個体及びAD患者のどちらにおいても、培養液中で成長させた神経細胞からA β が遊離すること、及び脳脊髄液(CSF)中にA β が存在することが実証された。例えば、Seubert等のNature第359巻：325～327ページ、1992年を参照されたい。

【0009】

A β ペプチドは、 β -セクレターゼによるA P Pプロセッシングの結果として蓄積されるので、AD治療ではこの酵素の活性を阻害することが望ましいと提言されている。 β -セクレターゼ切断部位でのA P Pのin vivoプロセッシングは、A β 生成の律速ステップであるので、AD治療のための治療ターゲットになると考えられている。例えば、Sabbagh, M.等のAlz. Dis. Rev. 第3巻、1～19ページ1997年を参照されたい。

【0010】

BACE1ノックアウトマウスは、A β を産生せず、正常な表現型を示した。A P Pを過剰発現するトランスジェニックマウスと交雑させると、その子孫では、脳抽出物中のA β 量が対照動物に比べて減少する(Luo等のNature Neuroscience第4巻：231～232ページ、2001年)。この証拠も、脳において β -セクレターゼ活性を阻害し、A β を減少させることがAD及び他の β アミロイド障害を治療する治療方法になるという提言を支持する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

現在では、アルツハイマー病の進行を阻止し、予防し、又は後退させる有効な治療はない。したがって、アルツハイマー病の進行を遅らせ、且つ／又は第1にこれを予防できる薬剤が早急に求められている。

【0012】

β -セクレターゼの有効な阻害剤であり、 β -セクレターゼを媒介とするA P Pの切断を阻害し、A β 産生の有効な阻害剤であり、且つ／又はアミロイド β の沈着又はその斑を減少させるのに有効な、ADなど、アミロイド β の沈着又はその斑を特徴とする疾患を治療及び予防するための化合物が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

10

20

30

40

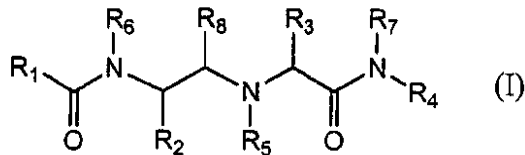
50

本発明は、以下に示す式 (I) の化合物、この化合物を含有する薬剤組成物、及びアルツハイマー病の治療にそのような化合物若しくは組成物を使用する方法を含み、より詳細には、 β セクレターゼ、すなわち、アミロイド前駆体タンパク質を切断して、アルツハイマー病患者の脳で見られるアミロイド斑の主成分である A β ペプチドを生成する酵素を阻害することのできる化合物を含む。

【0014】

一態様では、本発明は、次式 I の化合物及び薬剤として許容されるその塩を提供する：

【化 1】



10

[式中、

R₁ は、H、R₁₀₀、-(CRR')_{1~6}R₁₀₀、-(CRR')_{1~6}-O-R₁₀₀、-(CRR')_{1~6}-S-R₁₀₀、-(CRR')_{1~6}-C(=O)-R₁₀₀、-(CRR')_{1~6}-SO₂-R₁₀₀、又は-(CRR')_{1~6}-NR₁₀₀-R₁₀₀であり；

R及びR'は、それぞれ独立に、水素、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀アルキルアリール、又はC₁~C₁₀アルキルヘテロアリールであり；

R₁₀₀及びR₁₀₀は、それぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-アリール-W-アリール、-アリール-W-ヘテロアリール、-アリール-W-ヘテロシクリル、-ヘテロアリール-W-アリール、-ヘテロアリール-W-ヘテロアリール、-ヘテロアリール-W-ヘテロシクリル、-ヘテロシクリル-W-アリール、-ヘテロシクリル-W-ヘテロアリール、-ヘテロシクリル-W-ヘテロシクリル、-CH[(CH₂)_{0~2}-O-R₁₅₀]-[(CH₂)_{0~2}-アリール、-CH[(CH₂)_{0~2}-O-R₁₅₀]-[(CH₂)_{0~2}-ヘテロシクリル、又は-CH[(CH₂)_{0~2}-O-R₁₅₀]-[(CH₂)_{0~2}-ヘテロアリールを表し、それぞれの環部分は、

30

$-\text{OR}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル, ハロゲン, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})(\text{OR}')$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CONR}_{102}\text{R}'_{102}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2\text{-C}_{12}$ アルケニル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2\text{-C}_{12}$ アルキニル),
 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{C}_3\text{-C}_7$ シクロアルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{110}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{120}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{130}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{110}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-$
 $\text{CO}-\text{R}_{120}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{130}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{140}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-$
 $\text{O}-\text{R}_{150}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_8$
 アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{0-4}-$
 $(\text{C}_3\text{-C}_7$ シクロアルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-$
 $\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-$
 $\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{R}_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-$
 R_{140} , $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{O}-$
 $\text{R}_{110})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{150})$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{150}'-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-$
 (R_{150}) , $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{SO}_2-\text{R}_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3\text{-C}_7$
 シクロアルキル, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ アルケニル, 及び $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ アルキニル

10

20

からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであり、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によってそれぞれが任意選択で置換されている $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{O}-$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) 又は $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{S}-$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) であり、或いは

R_{100} は、 $-\text{O}-$ $(\text{CH}_2)_{n8} - \text{R}_{4-5}$ (ここで、 n_8 は 0 から 2 であり、 R_{4-5} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又はアリールである) であり、或いは

R_{100} は、1、2、又は 3 個の R_{115} 基によって任意選択で置換されている $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルであり；

W は、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{135})-$ 、 $-\text{CR}(\text{OH})-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり；

R_{102} 及び R_{102}' は、それぞれ独立に、水素、又は

それぞれ独立にハロゲン、アリール、若しくは $-\text{R}_{110}$ である 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであり；

R_{105} 及び R_{105}' は、それぞれ独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}_{110}$ 、 $-\text{R}_{120}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル) $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル)、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) $-\text{O}-$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、又は 1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル鎖、又は

$-\text{OH}$ 若しくは $-\text{NH}_2$ によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は

30

40

50

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し、或いは

R_{105} 及び R_{105} は、結合している原子と一緒に 3～7 員炭素環を形成し、一員は、任意選択で、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}-$ 、 $-N(R_{135})-$ から選択されたヘテロ原子であり、前記環は、独立に選択される 1、2、又は 3 個の R_{140} 基によって任意選択で置換されており；

R_{115} は、出現するごとに、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CO_2 R_{102}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $-CO_2$ フェニル、 $-NR_{105} R_{135}$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O) R_{180}$ 、 R_{180} 、 $-CONR_{105} R_{105}$ 、 $-SO_2 NR_{105} R_{105}$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-C(=O)-OH$ 、 $-NH-C(=O)-OR$ 、 $-NH-C(=O)-O$ フェニル、 $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-C(=O)$ アミノ、 $-O-C(=O)$ モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-O-C(=O)$ フェニル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-CO_2 H$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり；

R_{135} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-$ (アリール)、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-$ (ヘテロアリール)、又は $-(CH_2)_{0 \sim 2}-$ (ヘテロシクリル) であり；

R_{140} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、及び $=O$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；

R_{150} は、水素、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-R_{110}$ 、 $-R_{120}$ 、又は

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 R_{110} 、及びハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、若しくは 4 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{150}' は、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-R_{110}$ 、 $-R_{120}$ 、又は

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 R_{110} 、及びハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、若しくは 4 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_{180} は、それぞれが、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、及び $=O$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換されている、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S -オキシド、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピロリニル、及びピロリジニルから選択されており；

R_{110} は、1 又は 2 個の R_{125} 基によって任意選択で置換されているアリールであり；

R_{125} は、出現するごとに、それぞれ独立に、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジ

アルキルアミノ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、又は $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、又は

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ及びジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、若しくは $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、又は

1 個、2 個、若しくは 3 個のハロゲンによって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシであり；

R_{120} は、1 又は 2 個の R_{125} 基によって任意選択で置換されているヘテロアリアルであり；

R_{130} は、1 又は 2 個の R_{125} 基によって任意選択で置換されているヘテロシクリルであり；

R_2 は、

ハロゲン、 OH 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\sim\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{アミノ}$ 、及び $-\text{OC}(=\text{O})-\text{モノ}$ 若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、又は

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_6 \text{ アルキル})$ からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim3}-(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキル、又は

それぞれの環部分が、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_{105}$ 、 R'_{105} 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{COR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_4) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{アミノ}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{モノアルキルアミノ}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{ジアルキルアミノ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{アミノ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{モノアルキルアミノ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{ジアルキルアミノ}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4) \text{ アルキル}$ 、

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、及び

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル若しくは $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換され

10

20

30

40

50

ている、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリル基は、任意選択でさらにオキソによって置換されており；

R_3 は、Hであるか、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-CO-N-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-OC(=O)-$ アミノ、及び $-OC(=O)-$ モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル又は $C_2 \sim C_6$ アルキニル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び $-CO-N-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(CH_2)_0 \sim 3 - (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、又は

それぞれの環部分が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{105}$ 、 R_{105} 、 $-CO_2R$ 、 $-N(R)COR'$ 、 $-N(R)SO_2R'$ 、 $-C(=O)-$ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-SO_2-$ アミノ、 $-SO_2-$ モノアルキルアミノ、 $-SO_2-$ ジアルキルアミノ、 $-C(=O)-$ アミノ、 $-C(=O)-$ モノアルキルアミノ、 $-C(=O)-$ ジアルキルアミノ、 $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び $-C_1 \sim C_3$ アルキルからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される1、2、3、又は4個の基によって任意選択で置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリル基は、任意選択でさらにオキソによって置換されており；

R_4 は、水素、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -アリール-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -アリール-ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -アリール-アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -ヘテロアリール-アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -ヘテロアリール-ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -ヘテロアリール-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -ヘテロシクリル-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_0 \sim 4$ -ヘテロシクリル-ヘテロシクリル、 $-($

10

20

30

40

50

$C R_{245} R_{250})_{0 \sim 4}$ -ヘテロシクリル-アリール、 $- [C (R_{255}) (R_{260})]_{1 \sim 3} -CO-N-(R_{255})_2$ 、 $-CH$ (アリール)₂、 $-CH$ (ヘテロアリール)₂、 $-CH$ (ヘテロシクリル)₂、 $-CH$ (アリール) (ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_{0 \sim 1} -CH ((CH_2)_{0 \sim 6} -OH) - (CH_2)_{0 \sim 1} -$ アリール、 $-(CH_2)_{0 \sim 1} -CH ((CH_2)_{0 \sim 6} -OH) - (CH_2)_{0 \sim 1} -$ ヘテロアリール、 $-CH$ (-アリール若しくはヘテロアリール) $-CO-O (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CH (-CH_2 -OH) -CH (OH) -$ フェニル- NO_2 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) -O - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) -OH$ 、 $-CH_2 -NH -CH_2 -CH (-O -CH_2 -CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 6} -C (=NR_{235}) (NR_{235} R_{240})$ 、又は
 R_{205} 、 $-OC=ONR_{235} R_{240}$ 、 $-S (=O)_{0 \sim 2} (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{235} C=ONR_{235} R_{240}$ 、 $-C=ONR_{235} R_{240}$ 、及び $-S (=O)_2 NR_{235} R_{240}$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は
シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-CO-N - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(CH_2)_{0 \sim 3} - (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、又は
アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル環であって、前記のシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルの1個、2個、又は3個の炭素が、 NH 、 NR_{215} 、 O 、及び $S (=O)_{0 \sim 2}$ からそれぞれ独立に選択されるヘテロ原子によって任意選択で置換され、前記のシクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基が、それぞれ独立に R_{205} 、 $=O$ 、 $-CO-NR_{235} R_{240}$ 、又は $-SO_2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ である1個若しくは2個の基によって任意選択で置換されているもの、又は
独立に選択される1、2、又は3個の R_{205} 基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル又は $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル
であり、
各アリール及びヘテロアリールは、1、2、又は3個の R_{200} によって任意選択で置換されており、各ヘテロシクリルは、
独立に選択される1、2、3、又は4個の R_{210} によって任意選択で置換されており
；
 R_{200} は、出現するごとに、

10

20

30

-OH, -NO₂,

ハロゲン, -CO₂H, C≡N, -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルケニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルキニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-アリール, -(CH₂)₀₋₄-CO-ヘテロアリール, -(CH₂)₀₋₄-CO-ヘテロシクリル, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-CO-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(-H 若しくは R₂₁₅)-CO-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(OR₂₄₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-(R₂₁₅), -(CH₂)₀₋₄-O-(R₂₁₅)-COOH, -(CH₂)₀₋₄-S-(R₂₁₅), -(CH₂)₀₋₄-O-(1, 2, 3, 若しくは 5 個の-F によって任意選択で置換されている C₁-C₆ アルキル), C₃-C₇ シクロアルキル, -(CH₂)₀₋₄-N(H 若しくは R₂₁₅)-SO₂-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ シクロアルキル,

10

20

独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の R₂₀₅ 基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₁₀ アルキル、

独立に選択される 1 若しくは 2 個の R₂₀₅ 基によってそれぞれが任意選択で置換されている C₂ ~ C₁₀ アルケニル及び C₂ ~ C₁₀ アルキニル

からそれぞれ独立に選択され、

アリール及びヘテロアリール基は、出現するごとに、それぞれ独立に、R₂₀₅、R₂₁₀、又は

それぞれ独立に R₂₀₅ 若しくは R₂₁₀ である 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、

ヘテロシクリル基は、出現するごとに、それぞれ独立に R₂₁₀ である 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており；

R₂₀₅ は、出現するごとに、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロゲン、-OH、-O-フェニル、-SH、-S-C₁ ~ C₆ アルキル、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、NH₂、NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、又は N-(C₁ ~ C₆ アルキル)(C₁ ~ C₆ アルキル) からそれぞれ独立に選択されており；

40

R₂₁₀ は、出現するごとに、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、-NR₂₂₀R₂₂₅、OH、C≡N、-CO-(C₁ ~ C₄ アルキル)、-SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀、-CO-NR₂₃₅R₂₄₀、-SO₂-(C₁ ~ C₄ アルキル)、=O、又は

1、2、若しくは 3 個の R₂₀₅ 基によってそれぞれが任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、若しくは C₃ ~ C₇ シクロアルキル

からそれぞれ独立に選択されており；

R₂₁₅ は、出現するごとに、C₁ ~ C₆ アルキル、-(CH₂)_{0~2}-(アリール)、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、及び

50

—(CH₂)_{0~2}—(ヘテロアリール)、—(CH₂)_{0~2}—(ヘテロシクリル)からそれぞれ独立に選択され、

アリール基は、出現するごとに、それぞれ独立にR_{2 0 5}又はR_{2 1 0}である1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されており、

ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立に選択される1、2、又は3個のR_{2 1 0}基によって任意選択で置換されており；

R_{2 2 0}及びR_{2 2 5}は、出現するごとに、—H、—C_{3~7}シクロアルキル、—(C_{1~2}アルキル)—(C_{3~7}シクロアルキル)、—(C_{1~6}アルキル)—O—(C_{1~3}アルキル)、—C_{2~6}アルケニル、—C_{2~6}アルキニル、1個の二重結合及び1個の三重結合を有する—C_{1~6}アルキル鎖、—アリール、—ヘテロアリール、及び—ヘテロシクリル、及び

—OH、—NH₂、若しくはハロゲンによって任意選択で置換されている—C_{1~6}アルキルからそれぞれ独立に選択され、

アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立に選択される1、2、又は3個のR_{2 7 0}基によって任意選択で置換されており；

R_{2 3 5}及びR_{2 4 0}は、出現するごとに、それぞれ独立にH又はC_{1~6}アルキルであり；

R_{2 4 5}及びR_{2 5 0}は、出現するごとに、—H、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルキルアリール、C_{1~4}アルキルヘテロアリール、C_{1~4}ヒドロキシアルキル、C_{1~4}アルコキシ、C_{1~4}ハロアルコキシ、—(CH₂)_{0~4}—C_{3~7}シクロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、及びフェニルからそれぞれ独立に選択されており；或いは

R_{2 4 5}及びR_{2 5 0}は、結合している炭素と一緒に3、4、5、6、又は7個の炭素原子からなる炭素環を形成し、1個の炭素原子は、—O—、—S—、—SO₂—、及び—NR_{2 2 0}—から選択されたヘテロ原子によって任意選択で置換されており；

R_{2 5 5}及びR_{2 6 0}は、出現するごとに、—H、—(CH₂)_{1~2}—S(O)_{0~2}—(C_{1~6}アルキル)、—(C_{1~4}アルキル)—アリール、—(C_{1~4}アルキル)—ヘテロアリール、—(C_{1~4}アルキル)—ヘテロシクリル、—アリール、—ヘテロアリール、—ヘテロシクリル、—(CH₂)_{1~4}—R_{2 6 5}—(CH₂)_{0~4}—アリール、—(CH₂)_{1~4}—R_{2 6 5}—(CH₂)_{0~4}—ヘテロアリール、—(CH₂)_{1~4}—R_{2 6 5}—(CH₂)_{0~4}—ヘテロシクリル、及び

R_{2 0 5}、—COOH、—COO(C_{1~4}アルキル)、—CO—NH₂、—CO—NH(C_{1~6}アルキル)、—CO—N—(C_{1~6}アルキル)(C_{1~6}アルキル)からそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているC_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、及び—(CH₂)_{0~4}—C_{3~7}シクロアルキル

からそれぞれ独立に選択され、

各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{2 0 5}、R_{2 1 0}、又は

それぞれ独立にR_{2 0 5}若しくはR_{2 1 0}である1、2、若しくは3個の基によって置換されているC_{1~6}アルキルである1、2、又は3個の基によって任意選択で置換され、

各ヘテロシクリルは、1、2、3、又は4個のR_{2 1 0}によって任意選択で置換されており；

R_{2 6 5}は、出現するごとに、それぞれ独立に、—O—、—S—、又は—N(C_{1~6}アルキル)—であり；

R_{2 7 0}は、出現するごとに、それぞれ独立に、R_{2 0 5}、ハロゲン、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、NR_{2 3 5}R_{2 4 0}、—OH、—C≡N、—CO—(C_{1~4}アルキル)、—SO₂—NR_{2 3 5}R_{2 4 0}、—CO—NR_{2 3 5}R_{2 4 0}、—SO₂—(C_{1~4}アルキル)、=O、又は

1、2、若しくは3個のR_{2 0 5}基によってそれぞれが任意選択で置換されてい

る $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、若しくは $(CH_2)_{0 \sim 4} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり；

R_5 、 R_6 、及び R_7 は、出現するごとに、それぞれ独立に H 又は $-CO-O-(CH_2)_{n_8}-R_{4 \sim 5}$ （ここで、 n_8 は 0 から 2 であり、 $R_{4 \sim 5}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル又はフェニルである）であり；

R_8 は、H；又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ （ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は、それぞれ独立に $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである）からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基によって任意選択で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである]。 10

【0015】

本発明は、その必要のある患者に治療有効量の式 I の化合物又は塩を投与することを含む、アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症候群、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性痴呆、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療又は予防する方法も提供する。

【0016】

前記患者はヒトであることが好ましい。

【0017】

前記疾患はアルツハイマー病であることがより好ましい。 20

【0018】

前記疾患は痴呆であることがより好ましい。

【0019】

本発明は、式 I の化合物又はその塩と、少なくとも 1 種の薬剤として許容される担体、溶媒、佐剤、又は希釈剤とを含む薬剤組成物も提供する。

【0020】

本発明は、医薬の製造のための式 I の化合物又は塩の使用も提供する。

【0021】

本発明はまた、アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症候群、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性痴呆、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、又はびまん性レビー小体型アルツハイマー病の治療又は予防のための式 I の化合物又は塩の使用を提供する。 30

【0022】

本発明はまた、 β -セクレターゼ仲介のアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の切断を阻害するための、化合物、薬剤組成物、キット及び方法を提供する。より詳細には、本発明の化合物、組成物及び方法は、 $A\beta$ ペプチドの生成を阻害するため、及び病原形の $A\beta$ ペプチドと関連がある、任意のヒト又は獣の疾患又は状態を治療又は予防するために有効である。 40

【0023】

本発明の化合物、組成物、及び方法は、アルツハイマー病 (AD) を有するヒトを治療するため、AD の発症の予防又は遅延を助長するため、軽度認知障害 (MCI) を有する患者を治療するため、それ以外の場合 MCI から AD へと進行することが予想される患者の AD の発症を予防又は遅延するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型のアミロイドーシスを伴う遺伝性小脳出血を治療するため、脳アミロイド血管障害を治療して単発性及び再発性皮質下出血などのその結果生じる可能性のある障害を予防するため、血管性変性混合型痴呆を含めた、他の変性痴呆を治療するため、パーキンソン病と関連する痴呆、進行性核上麻痺と関連する痴呆、皮質基底核変性症と関連する痴呆、及びびまん性レビー小体病型 AD を治療するため及びパーキンソン症状 (FTDP) を伴う前頭側頭部の 50

痴呆を治療するために有用である。

【0024】

本発明の化合物は、 β -セクレターゼ阻害活性を有する。本発明の化合物の阻害活性は、例えば、本明細書に記載してあるか或いは当分野で知られている、1つ又は複数のアッセイを使用することによって容易に実証される。

【0025】

ある特定の式のためにその式の置換基が特に規定されていない限り、その特定の式は、それが言及する先行する式に関して述べられた定義を有すると理解される。

【0026】

本発明は、本発明の化合物の調製方法、及びその諸方法で使用する中間体も提供する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

上述のように、本発明は、式 I の化合物を提供する。

【0028】

好ましい式 I の化合物としては、式 I-1 の化合物、すなわち R_5 、 R_6 、及び R_7 がそれぞれ水素である式 I の化合物が挙げられる。

【0029】

式 I 及び式 I-1 の好ましい化合物としては、式 I-2 の化合物、すなわち R_8 が水素である式 I 又は式 I-1 の化合物が挙げられる。

【0030】

20

式 I、式 I-1、及び式 I-2 の好ましい化合物としては、式 I-3 の化合物、すなわち、

R_2 が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリルであり、それぞれの環部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{105}R_{105}$ 、 $-CO_2R$ 、 $-N(R)COR'$ 、又は $-N(R)SO_2R'$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-SO_2$ アミノ、 $-SO_2$ -モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-C(=O)$ -アミノ、 $-C(=O)$ -モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-SO_2-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、又は

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は

30

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び $-C_1 \sim C_3$ アルキルからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル

40

からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクリル基が、任意選択でさらにオキソによって置換されている、式 I、I-1、又は I-2 の化合物が挙げられる。

【0031】

式 I-3 の好ましい化合物には、

R_2 が、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロアリール、又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル-ヘテロシクリルであり、それぞれの環部分は、ハロゲン、

50

—OH、—SH、—C≡N、—NO₂、—NR₁₀₅R₁₀₅、—CO₂R、—N(R)COR' 若しくは—N(R)SO₂R'、—C(=O)—(C₁～C₄)アルキル、—SO₂—アミノ、—SO₂—モノ若しくはジアルキルアミノ、—C(=O)—アミノ、—C(=O)—モノ若しくはジアルキルアミノ、—SO₂—(C₁～C₄)アルキル、又は
ハロゲンからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意
選択で置換されているC₁～C₆アルコキシ、又は

ハロゲン、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃アルコキシ、アミ
ノ、—C₁～C₆アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択
される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されているC₃～C₇シクロア
ルキル、又は

ハロゲン、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、—C₁～C₃アルコキシ、ア
ミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び—C₁～C₃アルキルからそれぞれ独立に選
択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されているC₁～C₁₀アル
キル、又は

ハロゲン、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃アルコキシ、アミ
ノ、C₁～C₆アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択さ
れる1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているC₂～C₁₀
アルケニル若しくはC₂～C₁₀アルキニル

からそれぞれ独立に選択される1、2、3、又は4個の基によって任意選択で置換され

、
ヘテロシクリル基が、任意選択でさらにオキソによって置換されているものも含まれる

【0032】

式I-3の好ましい化合物には、

R₂が—(CH₂)—アリールであり、アリールが、ハロゲン、—OH、—SH、—
C≡N、—NO₂、—NR₁₀₅R₁₀₅、—CO₂R、—N(R)COR'、又は—
N(R)SO₂R'、—C(=O)—(C₁～C₄)アルキル、—SO₂—アミノ、—S
O₂—モノ若しくはジアルキルアミノ、—C(=O)—アミノ、—C(=O)—モノ若し
くはジアルキルアミノ、—SO₂—(C₁～C₄)アルキル、又は

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意
選択で置換されているC₁～C₆アルコキシ、

ハロゲン、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃アルコキシ、アミ
ノ、—C₁～C₆アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択
される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されているC₃～C₇シクロア
ルキル、又は

ハロゲン、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、—C₁～C₃アルコキシ、ア
ミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び—C₁～C₃アルキルからそれぞれ独立に選
択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されているC₁～C₁₀アル
キル、又は

ハロゲン、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁～C₃アルコキシ、アミ
ノ、C₁～C₆アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択さ
れる1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているC₂～C₁₀
アルケニル若しくはC₂～C₁₀アルキニル

からそれぞれ独立に選択される1、2、3、又は4個の基によって任意選択で置換され

、
ヘテロシクリル基が、任意選択で、さらにオキソによって置換されているものも含まれ
る。

【0033】

式I-3の好ましい化合物には、

R₂が—CH₂—フェニルであり、フェニル環が、ハロゲン、C₁～C₄アルコキシ

、ヒドロキシ、 $-\text{NO}_2$ 、及び

ハロゲン、 OH 、 SH 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$)、 $\text{C} \equiv \text{N}$ 、 CF_3 からそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換されているものも含まれる。

【0034】

式 I-3 の好ましい化合物には、

R_2 が $-\text{CH}_2$ -フェニルであり、フェニル環が、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-\text{CF}_3$ 、及び $-\text{NO}_2$ からそれぞれ独立に選択される 1 又は 2 個の基によって任意選択で置換されているものも含まれる。

10

【0035】

式 I-3 の好ましい化合物には、 R_2 がベンジル又は 3, 5-ジフルオロベンジルであるものも含まれる。

【0036】

式 I、式 I-1、及び式 I-2 の好ましい化合物としては、式 I-4 の化合物、すなわち、

R_2 が、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})$ -アミノ、及び $-\text{OC}(=\text{O})$ -モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、又は

20

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル若しくは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニルである、式 I、I-1、又は I-2 の化合物が挙げられる。

【0037】

式 I-4 の好ましい化合物には、

R_2 が、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})$ -アミノ、及び $-\text{OC}(=\text{O})$ -モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであるものも含まれる。

30

【0038】

式 I-4 の好ましい化合物には、

R_2 が、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C} \equiv \text{N}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルであるものも含まれる。

【0039】

式 I-4 の好ましい化合物には、

R_2 がエチル、*n*-プロピル、*i*s*o*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、又はイソブチルであるものも含まれる。

40

【0040】

式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、及び式 I-4 の好ましい化合物としては、式 I-5、すなわち

R_1 が $-(\text{CRR}')_0 \sim 6 \text{ R}_{100}$ であり、

R_{100} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{アリール}-\text{W}-\text{アリール}$ 、 $-\text{アリール}-\text{W}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{アリール}-\text{W}-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-\text{W}-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-\text{W}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-\text{W}-$

50

ヘテロシクリル、-ヘテロシクリル-W-アリール、-ヘテロシクリル-W-ヘテロアリー
 ル、-ヘテロシクリル-W-ヘテロシクリル、-CH[(CH₂)_{0~2}-O-R₁₅₀]
 - (CH₂)_{0~2}-アリール、-CH[(CH₂)_{0~2}-O-R₁₅₀]- (C
 H₂)_{0~2}-ヘテロシクリル、又は-CH[(CH₂)_{0~2}-O-R₁₅₀]- (C
 H₂)_{0~2}-ヘテロアリールを表し、それぞれの環部分は、

-OR, -NO₂, C₁-C₆ アルキル, ハロゲン, -C≡N, -OCF₃, -CF₃, -(CH₂)₀₋₄-
 -O-P(=O)(OR)(OR'), -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-O-
 (CH₂)₀₋₄-CONR₁₀₂R'₁₀₂, -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-
 CO-(C₂-C₁₂ アルケニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルキニル),
 -(CH₂)₀₋₄-CO-(CH₂)₀₋₄-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-R₁₁₀, -
 (CH₂)₀₋₄-R₁₂₀, -(CH₂)₀₋₄-R₁₃₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₁₀, -(CH₂)₀₋₄-
 CO-R₁₂₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₃₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₄₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-
 O-R₁₅₀, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₈
 アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(CH₂)₀₋₄-
 (C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-O-R₁₅₀, -(CH₂)₀₋₄-
 N(R₁₅₀)-CO-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CS-N(R₁₅₀)₂, -
 (CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-R₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-
 R₁₄₀, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(O-
 R₁₁₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R₁₅₀)₂, -
 (CH₂)₀₋₄-O-(R₁₅₀), -(CH₂)₀₋₄-O-R₁₅₀'-COOH, -(CH₂)₀₋₄-S-
 (R₁₅₀), -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-SO₂-R₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇
 シクロアルキル, (C₂-C₁₀)アルケニル, 又は (C₂-C₁₀)アルキニル

10

20

30

からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されてお
 り、或いは

R₁₀₀ は、1、2、又は 3 個の R₁₁₅ 基によって任意選択で置換されている C₁
 ~C₁₀ アルキルであり、或いは

R₁₀₀ は、1、2、又は 3 個の R₁₁₅ 基によってそれぞれが任意選択で置換され
 ている-(C₁~C₆ アルキル)-O-C₁~C₆ アルキル)又は-(C₁~C₆ アルキ
 ル)-S-(C₁~C₆ アルキル)であり、或いは

R₁₀₀ は、1、2、又は 3 個の R₁₁₅ 基によって任意選択で置換されている C₃
 ~C₈ シクロアルキルである、式 I、I-1、I-2、I-3、又は I-4 の化合物が挙
 げられる。

40

【0041】

式 I-5 の好ましい化合物には、

R₁ が-(CRR')_{0~6} R₁₀₀ であり、

R₁₀₀ は、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを表し、それぞれの環
 部分は、

$-\text{OR}$, $-\text{NO}_2$, C_1-C_6 アルキル, ハロゲン, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})(\text{OR}')$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CONR}_{102}\text{R}_{102}'$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12}$ アルケニル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12}$ アルキニル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{110}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{120}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{130}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{110}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{120}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{130}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{140}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{R}_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{140}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル), $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{O}-\text{R}_{110})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{150})$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{150}'-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{150})$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{SO}_2-\text{R}_{105}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ アルケニル, 又は $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ アルキニル.

10

20

からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている化合物も含まれる。

【0042】

式 I-5 の好ましい化合物には、

R_1 が $-\text{R}_{100}$ であり、

R_{100} は、アリール又はヘテロアリールを表し、それぞれの環部分は

30

-OR, -NO₂, C₁-C₆ アルキル, ハロゲン, -C≡N, -OCF₃, -CF₃, -(CH₂)₀₋₄-O-P(=O)(OR)(OR'), -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-O-(CH₂)₀₋₄-CONR₁₀₂R'₁₀₂', -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルケニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルキニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(CH₂)₀₋₄(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-R₁₁₀, -(CH₂)₀₋₄-R₁₂₀, -(CH₂)₀₋₄-R₁₃₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₁₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₂₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₃₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₄₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₁₅₀, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(CH₂)₀₋₄-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-O-R₁₅₀, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CS-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-R₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-R₁₄₀, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(O-R₁₁₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-(R₁₅₀), -(CH₂)₀₋₄-O-R₁₅₀'-COOH, -(CH₂)₀₋₄-S-(R₁₅₀), -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-SO₂-R₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ シクロアルキル, (C₂-C₁₀)アルケニル, 又は (C₂-C₁₀)アルキニル.

10

20

からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている化合物が含まれる。

【0043】

式 I-5 の好ましい化合物には、

R₁ が -アリール又は -ヘテロアリールであり、それぞれの環部分は、

30

-OR, -NO₂, C₁-C₆ アルキル, ハロゲン, -C≡N, -OCF₃, -CF₃, -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-O-(CH₂)₀₋₄-CONR₁₀₂R'₁₀₂', -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルケニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルキニル), -(CH₂)₀₋₄-R₁₁₀, -(CH₂)₀₋₄-R₁₂₀, -(CH₂)₀₋₄-R₁₃₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₁₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₂₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₃₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₄₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₁₅₀, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-O-R₁₅₀, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-R₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-R₁₄₀, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-(R₁₅₀), -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-SO₂-R₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ シクロアルキル, (C₂-C₁₀)アルケニル, 又は (C₂-C₁₀)アルキニル.

40

50

からそれぞれ独立に選択される

1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている化合物も含まれる。

【0044】

式I-5の好ましい化合物には、

R_1 がアリール又はヘテロアリールであり、それぞれの環部分は、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{105}R'_{105}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{105}R'_{105}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{150})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(R_{150})-SO_2-R_{105}$ からそれぞれ独立に選択される1又は2個の基によって任意選択で置換されている化合物も含まれる。

10

【0045】

式I-5の好ましい化合物には、

R_1 がフェニル又はピリジニルであり、それぞれの環部分は、

$C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{105}R'_{105}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{105}R'_{105}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{150})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(R_{150})-SO_2-R_{105}$ からそれぞれ独立に選択される1又は2個の基によって任意選択で置換されている化合物も含まれる。

【0046】

式I-5の好ましい化合物には、

R_1 がフェニル又はピリジニルであり、それぞれの環部分は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-SO_2-NR_{105}R'_{105}$ 、 $-CO-NR_{105}R'_{105}$ 、及び $-N(R_{150})-SO_2-R_{105}$ からそれぞれ独立に選択される1又は2個の基によって任意選択で置換され、 R_{105} 、 R'_{105} 、及び R_{150} は、それぞれ独立に、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、或いは R_{105} 及び R'_{105} は、結合している原子と一緒になって3～7員炭素環を形成している化合物も含まれる。

20

【0047】

式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4、及び式I-5の好ましい化合物としては、式I-6の化合物、すなわち、

R_3 がHであるか、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-OC(=O)-$ アミノ、及び $-OC(=O)-$ モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又はハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル、又は

30

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-CO-N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル

40

である、式I、I-1、I-2、I-3、I-4、又はI-5の化合物も含まれる。

【0048】

式I-6の好ましい化合物には、

R_3 がHであるか、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-$

50

NH_2 、 $-\text{CO}-\text{NH}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{CO}-\text{N}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})$ —アミノ、及び $-\text{OC}(=\text{O})$ —モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルである化合物も含まれる。

【0049】

式 I-6 の好ましい化合物には、 R_3 が H 又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである化合物も含まれる。

【0050】

式 I-6 の好ましい化合物には、 R_3 が H 又はメチルである化合物も含まれる。

【0051】

式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、及び式 I-6 の好ましい化合物としては、式 I-7 の化合物、すなわち、

R_4 が、水素、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —アリール—ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —アリール—ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —アリール—アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロアリール—アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロアリール—ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロアリール—ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロシクリル—ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロシクリル—アリール、 $-\text{[C(R}_{255}\text{)(R}_{260}\text{)]}_{1\sim3}-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_{255})_2$ 、 $-\text{CH(アリール)}_2$ 、 $-\text{CH(ヘテロアリール)}_2$ 、 $-\text{CH(ヘテロシクリル)}_2$ 、 $-\text{CH(アリール)(ヘテロアリール)}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim1}-\text{CH}((\text{CH}_2)_{0\sim6}-\text{OH})-(\text{CH}_2)_{0\sim1}$ —アリール、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim1}-\text{CH}((\text{CH}_2)_{0\sim6}-\text{OH})-(\text{CH}_2)_{0\sim1}$ —ヘテロアリール、 $-\text{CH}(-\text{アリール若しくは}-\text{ヘテロアリール})-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{フェニル}-\text{NO}_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim6}-\text{C}(=\text{NR}_{235})(\text{NR}_{235}\text{R}_{240})$ 、又は

R_{205} 、 $-\text{OC}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{0\sim2}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{235}\text{C}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、 $-\text{C}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、及び $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_{235}\text{R}_{240}$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim3}-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル

である式 I、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、又は I-6 の化合物が挙げられる。

【0052】

式 I-7 の好ましい化合物には、

R_4 が、水素、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0\sim4}$ —アリール—ヘテロアリール、 $-\text{[C(R}_{255}\text{)(R}_{260}\text{)]}_{1\sim3}-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_{255})_2$ 、 $-\text{CH(アリール)}_2$ 、 $-\text{CH(ヘテロアリール)}_2$ 、 $-\text{CH(ヘテロシクリル)}_2$ 、 $-\text{CH(アリール)(ヘテロアリール)}$ 、又は

R_{205} 、 $-\text{OC}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{0\sim2}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ ア$

10

20

30

40

50

ルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{2\ 3\ 5}\text{C}=\text{ONR}_{2\ 3\ 5}\text{R}_{2\ 4\ 0}$ 、 $-\text{C}=\text{ONR}_{2\ 3\ 5}\text{R}_{2\ 4\ 0}$ 、及び $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}_{2\ 3\ 5}\text{R}_{2\ 4\ 0}$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、又はシクロアルキルが、 $\text{R}_{2\ 0\ 5}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、及び $-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(\text{CH}_2)_0\sim 3-(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキルである化合物も含まれる。

【0053】

10

式1-7の好ましい化合物には、

R_4 が、水素、 $-(\text{CR}_{2\ 4\ 5}\text{R}_{2\ 5\ 0})_0\sim 4$ -アリール、 $-(\text{CR}_{2\ 4\ 5}\text{R}_{2\ 5\ 0})_0\sim 4$ -ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{2\ 4\ 5}\text{R}_{2\ 5\ 0})_0\sim 4$ -ヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{R}_{2\ 5\ 5})(\text{R}_{2\ 6\ 0})_1\sim 3-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_{2\ 5\ 5})_2$ 、 $-\text{CH}(\text{アリール})_2$ 、又は

$\text{R}_{2\ 0\ 5}$ 、 $-\text{OC}=\text{ONR}_{2\ 3\ 5}\text{R}_{2\ 4\ 0}$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_0\sim 2(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{2\ 3\ 5}\text{C}=\text{ONR}_{2\ 3\ 5}\text{R}_{2\ 4\ 0}$ 、 $-\text{C}=\text{ONR}_{2\ 3\ 5}\text{R}_{2\ 4\ 0}$ 、及び $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}_{2\ 3\ 5}\text{R}_{2\ 4\ 0}$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1又は2個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル

である化合物も含まれる。

20

【0054】

式1-7の好ましい化合物には、

R_4 が水素、 $-\text{C}(\text{R}_{2\ 5\ 5})(\text{R}_{2\ 6\ 0})_1\sim 3-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_{2\ 5\ 5})_2$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである化合物も含まれる。

【0055】

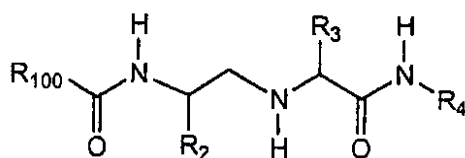
式1-7の好ましい化合物には、 $\text{R}_{2\ 5\ 5}$ 及び $\text{R}_{2\ 6\ 0}$ が、出現するごとに、それぞれ独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである化合物も含まれる。

【0056】

式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4、式I-5、式I-6、及び式I-7の好ましい化合物としては、次式I-8の化合物が挙げられる：

30

【化2】



(I-8)

40

[式中、

$\text{R}_{1\ 0\ 0}$ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{アリール}-\text{W}-\text{アリール}$ 、 $-\text{アリール}-\text{W}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{アリール}-\text{W}-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-\text{W}-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-\text{W}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}-\text{W}-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}-\text{W}-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}-\text{W}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}-\text{W}-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_0\sim 2-\text{O}-\text{R}_{1\ 5\ 0}](\text{CH}_2)_0\sim 2$ -アリール、 $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_0\sim 2-\text{O}-\text{R}_{1\ 5\ 0}](\text{CH}_2)_0\sim 2$ -ヘテロシクリル、又は $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_0\sim 2-\text{O}-\text{R}_{1\ 5\ 0}](\text{CH}_2)_0\sim 2$ -ヘテロアリールを表し、それぞれの環部分は、

-OR, -NO₂, C₁-C₆ アルキル, ハロゲン, -C≡N, -OCF₃, -CF₃, -(CH₂)₀₋₄-O-P(=O)(OR)(OR'), -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-O-(CH₂)₀₋₄-CONR₁₀₂R₁₀₂', -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルケニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ アルキニル), -(CH₂)₀₋₄-CO-(CH₂)₀₋₄-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-R₁₁₀, -(CH₂)₀₋₄-R₁₂₀, -(CH₂)₀₋₄-R₁₃₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₁₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₂₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₃₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₄₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₁₅₀, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(CH₂)₀₋₄-(C₃-C₇ シクロアルキル), -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-O-R₁₅₀, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CS-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-CO-R₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-NR₁₀₅R'₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-R₁₄₀, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ アルキル), -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(O-R₁₁₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R₁₅₀)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-(R₁₅₀), -(CH₂)₀₋₄-O-R₁₅₀'-COOH, -(CH₂)₀₋₄-S-(R₁₅₀), -(CH₂)₀₋₄-N(R₁₅₀)-SO₂-R₁₀₅, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ シクロアルキル, (C₂-C₁₀)アルケニル, 又は (C₂-C₁₀)アルキニル

10

20

からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、或いは

R₁₀₀ は、1、2、又は 3 個の R₁₁₅ 基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、或いは

R₁₀₀ は、1、2、又は 3 個の R₁₁₅ 基によってそれぞれが任意選択で置換されている -(C₁ ~ C₆ アルキル)-O-C₁ ~ C₆ アルキル) 又は -(C₁ ~ C₆ アルキル)-S-(C₁ ~ C₆ アルキル) であり、或いは

R₁₀₀ は、1、2、又は 3 個の R₁₁₅ 基によって任意選択で置換されている C₃ ~ C₈ シクロアルキルであり、

R₂ は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、-C₁ ~ C₆ アルキル-アリアル、-C₁ ~ C₆ アルキル-ヘテロアリアル、又は -C₁ ~ C₆ アルキル-ヘテロシクリルであり、それぞれの環部分は、ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-NO₂、-NR₁₀₅R'₁₀₅、-CO₂R、-N(R)COR' 若しくは -N(R)SO₂R'、-C(=O)-(C₁ ~ C₄) アルキル、-SO₂-アミノ、-SO₂-モノ若しくはジアルキルアミノ、-C(=O)-アミノ、-C(=O)-モノ若しくはジアルキルアミノ、-SO₂-(C₁ ~ C₄) アルキル、又は

ハロゲンからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルコキシ、又は

ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、アミノ、-C₁ ~ C₆ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている C₃ ~ C₇ シクロアルキル、又は

ハロゲン、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、-C₁ ~ C₃ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及び -C₁ ~ C₃ アルキルからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている C₁ ~ C₁₀ アル

30

40

50

キル、又は

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択されている1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル若しくは $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル

からそれぞれ独立に選択される1、2、3、又は4個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクリル基は、任意選択でさらにオキソによって置換されており；或いは

R_2 は、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{S}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_3$) アルキル、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、又は3個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルであり；

10

R_3 は、Hであるか、又は

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル)、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{CO}-\text{N}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})$ -アミノ、及び $-\text{OC}(=\text{O})$ -モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、又は

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル若しくは $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、又は

20

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル)、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、及び $-\text{CO}-\text{N}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている、 $-(\text{CH}_2)_0\sim 3-(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキル

であり；

R_4 は、水素、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -アリール-ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -アリール-ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -アリール-アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -ヘテロアリール-アリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -ヘテロアリール-ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -ヘテロアリール-ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -ヘテロシクリル-ヘテロアリール、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -ヘテロシクリル-ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_0\sim 4$ -ヘテロシクリル-アリール、 $-\text{[C(R}_{255}\text{)(R}_{260}\text{)]}_{1\sim 3}-\text{CO}-\text{N(R}_{255}\text{)}_2$ 、 $-\text{CH(アリール)}_2$ 、 $-\text{CH(ヘテロアリール)}_2$ 、 $-\text{CH(ヘテロシクリル)}_2$ 、 $-\text{CH(アリール)(ヘテロアリール)}$ 、 $-(\text{CH}_2)_0\sim 1-\text{CH}((\text{CH}_2)_0\sim 6-\text{OH})-(\text{CH}_2)_0\sim 1$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_0\sim 1-\text{CH}((\text{CH}_2)_0\sim 6-\text{OH})-(\text{CH}_2)_0\sim 1$ -ヘテロアリール、 $-\text{CH}(-\text{アリール若しくは}-\text{ヘテロアリール})-\text{CO}-\text{O}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル)、 $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})$ -フェニル- NO_2 、($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) - $\text{O}-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) - OH 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_0\sim 6-\text{C}(=\text{NR}_{235})(\text{NR}_{235}\text{R}_{240})$ 、又は

30

40

R_{205} 、 $-\text{OC}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_0\sim 2$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{235}\text{C}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、 $-\text{C}=\text{ONR}_{235}\text{R}_{240}$ 、及び $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_{235}\text{R}_{240}$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、若しくは3個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、又は

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル)

50

、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$) からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 3-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8) \text{ シクロアルキル}$ である]。

【0057】

式 I-8 の好ましい化合物には、

R_{100} が $-\text{アリール}$ 又は $-\text{ヘテロアリール}$ であり、それぞれの環部分は、

$-\text{OR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CONR}_{102}\text{R}_{102}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{110}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{120}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{130}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{110}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{120}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{130}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{140}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{150}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{CO}-\text{R}_{105}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{140}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{150})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{150})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{150})-\text{SO}_2-\text{R}_{105}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10}) \text{ アルケニル}$ 、又は $(\text{C}_2-\text{C}_{10}) \text{ アルキニル}$ ；

10

20

からそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されており、

R_2 が、 $-(\text{CH}_2)-\text{アリール}$ であり、アリールは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_{105}\text{R}'_{105}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{COR}'$ 若しくは $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{アミノ}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{モノ}$ 若しくは ジアルキルアミノ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{アミノ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{モノ}$ 若しくは ジアルキルアミノ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4) \text{ アルキル}$ 、又は

30

ハロゲンからそれぞれ独立に選択されている 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルコキシ}$ 、又は

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルコキシ}$ 、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、及びモノ若しくは ジアルキルアミノ からそれぞれ独立に選択されている 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_3 \sim \text{C}_7 \text{ シクロアルキル}$ 、又は

40

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルコキシ}$ 、アミノ、モノ若しくは ジアルキルアミノ 、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルキル}$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10} \text{ アルキル}$ 、又は

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{ アルコキシ}$ 、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、及びモノ若しくは ジアルキルアミノ からそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10} \text{ アルケニル}$ 若しくは $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10} \text{ アルキニル}$

からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、又は 4 個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクリル基が、任意選択でさらにオキソによって置換されており；或いは

50

R_2 は、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-S-(C_1 \sim C_3)$ アルキル、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり；

R_3 が、H であるか、又は

ハロゲン、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-N(R)C(O)R'$ 、 $-OC(=O)-$ アミノ、及び $-OC(=O)-$ モノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり；

10

R_4 が、水素、 $-(CR_{245}R_{250})_{0 \sim 4}$ アリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0 \sim 4}$ ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0 \sim 4}$ ヘテロシクリル、 $-(CR_{245}R_{250})_{0 \sim 4}$ アリール-ヘテロアリール、 $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1 \sim 3}-CO-N-(R_{255})_2$ 、 $-CH(\text{アリール})_2$ 、 $-CH(\text{ヘテロアリール})_2$ 、 $-CH(\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $-CH(\text{アリール})(\text{ヘテロアリール})$ 、又は

R_{205} 、 $-OC=ONR_{235}R_{240}$ 、 $-S(=O)_{0 \sim 2}(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$ 、 $-C=ONR_{235}R_{240}$ 、及び $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$ からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は

20

シクロアルキルが、 R_{205} 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-CO-N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の基によって任意選択で置換されている、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル

である化合物も含まれる。

【0058】

式 I-8 の別の好ましい化合物には、

R_{100} がアリール又はヘテロアリールであり、それぞれの環部分は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{105}R_{105}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_{105}R_{105}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{150})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(R_{150})-SO_2-R_{105}$ からそれぞれ独立に選択される 1 又は 2 個の基によって任意選択で置換されており；

30

R_2 が $-CH_2-$ フェニルであり、フェニル環は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、及び $-NO_2$ からそれぞれ独立に選択される 1 又は 2 個の基によって任意選択で置換されており；或いは

R_2 は、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-S-(C_1 \sim C_3)$ アルキル、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択される 1、2、又は 3 個の基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり；

R_3 が、H 又はメチルであり；

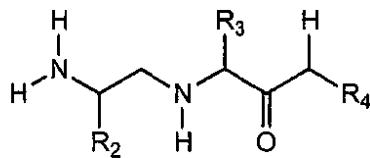
40

R_4 が、水素、 $-[C(R_{255})(R_{260})]-CO-N-(R_{255})_2$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである化合物も含まれる。

【0059】

もう 1 つの態様では、本発明は、次式 (V) の化合物も提供する：

【化 3】



(V)

〔式中、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、式 I の化合物について上記で規定したとおりである。〕。

【0060】

本発明はまた、アルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせるのを助長する、軽度認知障害（MCI）の患者を治療してMCIからADへと進行するおそれのある対象においてアルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせる、ダウン症候群を治療する、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療する、脳アミロイド血管障害を治療し、可能性のあるその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐ、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、又はびまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患若しくは状態を有する患者、及びそのような治療を必要とする患者を治療、又は患者におけるそのような疾患若しくは状態を予防する方法を提供する。この方法は、治療有効量の式（I）の化合物又は薬剤として許容されるその塩の投与を含む。

【0061】

一態様では、この治療方法は、疾患がアルツハイマー病である場合に用いることができる。

【0062】

一態様では、この治療方法は、アルツハイマー病の発症を防ぐ又は遅らせるのを助長し得る。

【0063】

一態様では、この治療方法は、疾患が軽度認知障害である場合に用いることができる。

【0064】

一態様では、この治療方法は、疾患がダウン症候群である場合に用いることができる。

【0065】

一態様では、この治療方法は、疾患がオランダ型遺伝性アミロイド性脳出血である場合に用いることができる。

【0066】

一態様では、この治療方法は、疾患が脳アミロイド血管障害である場合に用いることができる。

【0067】

一態様では、この治療方法は、疾患が変性痴呆である場合に用いることができる。

【0068】

一態様では、この治療方法は、疾患がびまん性レビー小体型アルツハイマー病である場合に用いることができる。

【0069】

一実施形態では、この治療方法は、既存の疾患を治療することができる。

【0070】

一実施形態では、この治療方法は、疾患の発生を予防することができる。

【0071】

10

20

30

40

50

一実施形態では、この治療方法は、経口投与では約 0.1 mg / 日 ~ 約 1,000 mg / 日；非経口、舌下、鼻腔内、くも膜下投与では約 0.5 ~ 約 100 mg / 日；デポー投与及び植込錠では約 0.5 mg / 日 ~ 約 50 mg / 日；局所投与では約 0.5 mg / 日 ~ 約 200 mg / 日；直腸投与では約 0.5 mg ~ 約 500 mg の治療有効量を使用することができる。

【0072】

一実施形態では、この治療方法は、経口投与では約 1 mg / 日 ~ 約 100 mg / 日、非経口投与では 1 日約 5 ~ 約 50 mg の治療有効量を使用することができる。

【0073】

一実施形態では、この治療方法は、経口投与で約 5 mg / 日 ~ 約 50 mg / 日の治療有効量を使用することができる。 10

【0074】

本発明は、式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む薬剤組成物も含む。

【0075】

本発明は、アルツハイマー病の発症の防止又は遅延を助長するため、軽度認知障害 (MCI) の患者を治療し、MCI から AD へと進行する恐れのある患者においてアルツハイマー病の発症を防止又は遅延するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療して起こり得るその予後、すなわち、単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患又は状態を有する患者、及びそのような治療を必要とする患者を治療し、又は患者がそうなるのを予防する際に使用する医薬の製造のための、式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩の使用も含む。 20

【0076】

一実施形態では、疾患がアルツハイマー病である場合に、式 (I) の化合物をそのように使用することができる。

【0077】

一実施形態では、式 (I) の化合物のそのような使用によって、アルツハイマー病発症の防止又は遅延を助長することができる。 30

【0078】

一実施形態では、疾患が軽度認知障害である場合に、式 (I) の化合物をそのように使用することができる。

【0079】

一実施形態では、疾患がダウン症候群である場合に、式 (I) の化合物をそのように使用することができる。

【0080】

一実施形態では、疾患がオランダ型遺伝性アミロイド性脳出血である場合に、式 (I) の化合物をそのように使用することができる。 40

【0081】

一実施形態では、疾患が脳アミロイド血管障害である場合に、式 (I) の化合物をそのように使用することができる。

【0082】

一実施形態では、疾患が変性痴呆である場合に、式 (I) の化合物をそのように使用することができる。

【0083】

一実施形態では、疾患がびまん性レビー小体型アルツハイマー病である場合に、式 (I) の化合物をそのように使用することができる。 50

【0084】

一実施形態では、化合物のそのような使用は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (n は0から4である)、 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (n は先に規定したとおりである)、 $\text{HOOC} - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOH}$ 、及びフェニル- COOH の塩からなる群から選択された薬剤として許容される塩を用いる。

【0085】

本発明は、 β セクレターゼ活性を阻害する方法、反応混合物中で、APP-695アミノ酸アイソタイプの番号のMet596とAsp597の間の部位、又はそのアイソタイプ若しくは突然変異体の対応する部位でのアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の切断を阻止する方法、細胞中でのアミロイド β ペプチド ($A\beta$) の産生を抑制する方法、動物において β アミロイド斑の生成を抑制する方法、並びに脳の β アミロイドの沈着を特徴とする疾患を治療又は予防する方法も含む。これらの方法はそれぞれ、治療有効量の式 (I) の化合物又はその薬剤として許容される塩の投与を含む。

【0086】

本発明は、 β セクレターゼ活性を阻害する方法であって、前記 β セクレターゼを、阻害に有効な量の式 (I) の化合物又は薬剤として許容される塩に曝すことを含む方法も含む。

【0087】

一実施形態では、この方法は、この酵素の活性を50マイクロモル未満の濃度で50%阻害する化合物を使用する。

【0088】

一実施形態では、この方法は、この酵素の活性を10マイクロモル以下の濃度で50%阻害する化合物を使用する。

【0089】

一実施形態では、この方法は、この酵素の活性を1マイクロモル以下の濃度で50%阻害する化合物を使用する。

【0090】

一実施形態では、この方法は、この酵素の活性を10ナノモル以下の濃度で50%阻害する化合物を使用する。

【0091】

一実施形態では、この方法は、前記 β セクレターゼを前記化合物に*in vitro*で曝すことを含む。

【0092】

一実施形態では、この方法は、細胞中で前記 β セクレターゼを前記化合物に曝すことを含む。

【0093】

一実施形態では、この方法は、哺乳動物細胞中で前記 β セクレターゼを前記化合物に曝すことを含む。

【0094】

一実施形態では、この方法は、ヒトにおいて前記 β セクレターゼを前記化合物に曝すことを含む。

【0095】

本発明は、反応混合物中で、APP-695アミノ酸アイソタイプの番号のMet596とAsp597の間の部位、又はそのアイソタイプ若しくは突然変異体の対応する部位でのアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の切断を阻止する方法であって、前記反応混合物を阻害に有効な量の式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩に曝すことを含む方法も含む。

【0096】

一実施形態では、この方法は、APP-751アイソタイプの番号のMet652とA

s p 6 5 3の間の切断部位、A P P-7 7 0アイソタイプのM e t 6 7 1とA s p 6 7 2の間の部位、A P P-6 9 5スウェーデン変異のL e u 5 9 6とA s p 5 9 7の間の部位、A P P-7 5 1スウェーデン変異のL e u 6 5 2とA s p 6 5 3の間の部位、又はA P P-7 7 0スウェーデン変異のL e u 6 7 1とA s p 6 7 2の間の部位を使用する。

【0097】

一実施形態では、この方法は、前記反応混合物を*in vitro*で曝す。

【0098】

一実施形態では、この方法は、細胞中で前記反応混合物を曝す。

【0099】

一実施形態では、この方法は、動物細胞中で前記反応混合物を曝す。

10

【0100】

一実施形態では、この方法は、ヒト細胞中で前記反応混合物を曝す。

【0101】

本発明は、細胞中でのアミロイドβペプチド(Aβ)の産生を抑制する方法であって、前記細胞に抑制に有効な量の式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を投与することを含む方法も含む。

【0102】

一実施形態では、この方法は、動物への投与を含む。

【0103】

一実施形態では、この方法は、ヒトへの投与を含む。

20

【0104】

本発明は、動物においてβアミロイド斑の生成を抑制する方法であって、前記動物に抑制に有効な量の式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を投与することを含む方法も含む。

【0105】

一実施形態では、この方法は、ヒトへの投与を含む。

【0106】

本発明は、脳のβアミロイドの沈着を特徴とする疾患を治療又は予防するための方法であって、患者に有効治療量の式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を投与することを含む方法も含む。

30

【0107】

一実施形態では、この方法は、酵素の活性を50マイクロモル未満の濃度で50%阻害する化合物を使用する。

【0108】

一実施形態では、この方法は、酵素の活性を10マイクロモル以下の濃度で50%阻害する化合物を使用する。

【0109】

一実施形態では、この方法は、酵素の活性を1マイクロモル以下の濃度で50%阻害する化合物を使用する。

【0110】

一実施形態では、この方法は、酵素の活性を10ナノモル以下の濃度で50%阻害する化合物を使用する。

40

【0111】

一実施形態では、この方法は、約0.1～約1000mg/日の範囲の治療量で化合物を使用する。

【0112】

一実施形態では、この方法は、約15～約1500mg/日の範囲の治療量で化合物を使用する。

【0113】

一実施形態では、この方法は、約1～約100mg/日の範囲の治療量で化合物を使用

50

する。

【0114】

一実施形態では、この方法は、約5～約50mg／日の範囲の治療量で化合物を使用する。

【0115】

一実施形態では、この方法は、前記疾患がアルツハイマー病である場合に使用できる。

【0116】

一実施形態では、この方法は、前記疾患が軽度認知障害、ダウン症候群、又はオランダ型遺伝性アミロイド性脳出血である場合に使用できる。

【0117】

本発明は、式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩との複合体にしたβセクレターゼを含む組成物も含む。

【0118】

本発明は、βセクレターゼ複合体を生成する方法であって、前記複合体の生成に適する条件下、反応混合物中でβセクレターゼを式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩に曝すことを含む方法も含む。

【0119】

一実施形態では、この方法は、*in vitro*で曝すものである。

【0120】

一実施形態では、この方法は、細胞である反応混合物を使用する。

【0121】

本発明は、少なくとも一の構成部分が容器に封入された式Iの化合物を含む、組み合わせ可能な構成部部分を含むコンポーネントキットも含む。

【0122】

一実施形態では、このコンポーネントキットは、凍結乾燥した化合物を含み、少なくとも1個の別の構成部分が希釈剤を含む。

【0123】

本発明は、複数の容器を含み、各容器が1回又は複数回分の単位用量の式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含んでいるコンテナキットも含む。

【0124】

一実施形態では、このコンテナキットは、経口送達に適合させた各容器を含み、このような容器としては、錠剤、ゲル、又はカプセル剤を含んでいる。

【0125】

一実施形態では、このコンテナキットは、非経口送達に適合させた各容器を含み、このような容器としては、デポー製品、シリンジ、アンプル、又はバイアルを含んでいる。

【0126】

一実施形態では、このコンテナキットは、局所送達に適合させた各容器を含み、このような容器としては、パッチ、メディパッド、軟膏、又はクリームを含んでいる。

【0127】

本発明は、式(I)の化合物若しくは薬剤として許容されるその塩と、抗酸化剤、抗炎症剤、γセクレターゼ阻害剤、神経栄養剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、スタチン、Aβペプチド、及び抗Aβ抗体からなる群から選択された1種又は複数の治療薬剤とを含む薬剤キットも含む。

【0128】

本発明は、式(I)の化合物若しくは薬剤として許容されるその塩と、不活性希釈剤若しくは可食担体とを含む組成物も含む。

【0129】

一実施形態では、この組成物は、油である担体を含む。

【0130】

本発明は、式(I)の化合物若しくは薬剤として許容されるその塩と、結合剤、賦形剤

10

20

30

40

50

、崩壊剤、滑沢剤、若しくはギルディング剤（g i l d a n t）とを含む組成物も含む。

【0131】

本発明は、式（I）の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む、クリーム、軟膏、又はパッチになった組成物も含む。

【0132】

本発明は、アルツハイマー病の治療及び予防に有用な式（I）の化合物を提供する。本発明の化合物は、当業者ならば、化合物の化学構造の知識のみに基づいて調製することができる。本発明の化合物を調製するための化学現象は、当業者に知られている。実際、本発明の化合物を調製する方法は1つに限らない。調製方法の具体的な例は、当業界で見受けられる。例えば、J. Org. Chem. 1998年、第63巻、4898～4906ページ；J. Org. Chem. 1997年、第62巻、9348～9353ページ；J. Org. Chem. 1996年、第61巻、5528～5531ページ；J. Med. Chem. 1993年、第36巻、320～330ページ；J. Am. Chem. Soc. 1999年、第121巻、1145～1155ページ；及びそこに引用されている参考文献を参照されたい。また、参照により本明細書に援用する米国特許第6,150,530号、同第5,892,052号、同第5,696,270号、及び同第5,362,912号、並びにそこに引用されている参考文献も参照されたい。

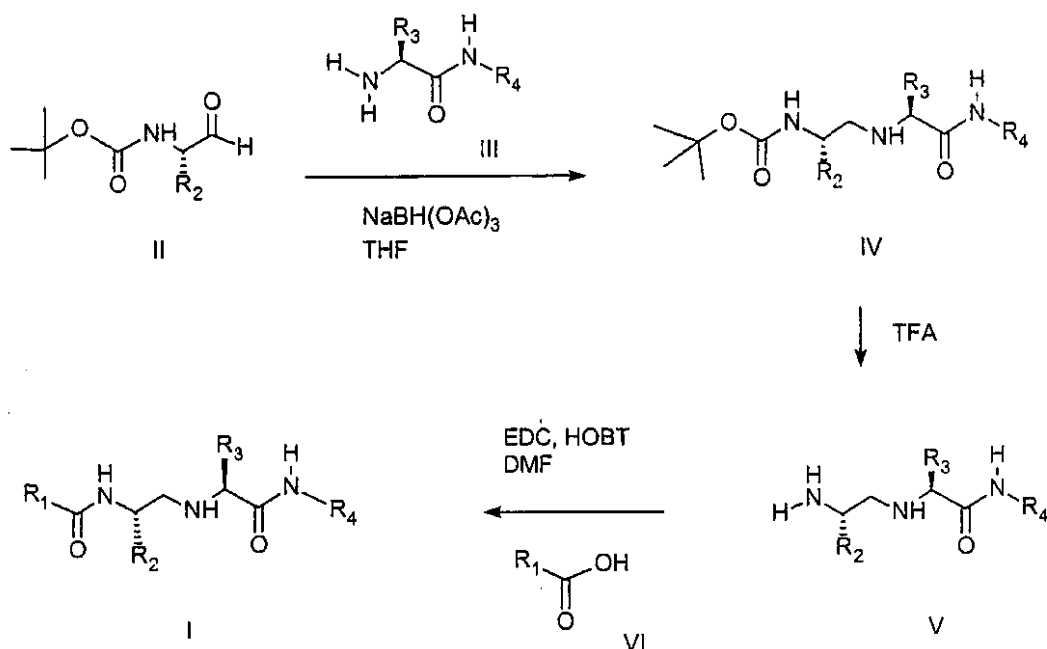
【0133】

本発明の化合物の調製に使用することができる様々なプロセスの例を、スキーム1～4に示す。

【0134】

【化4】

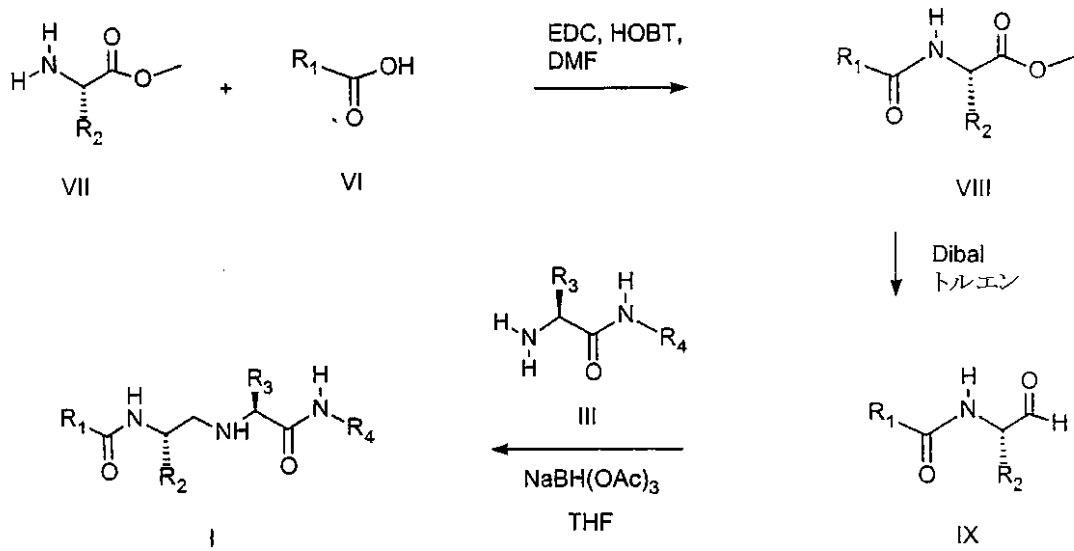
スキーム1



【0135】

【化5】

スキーム2



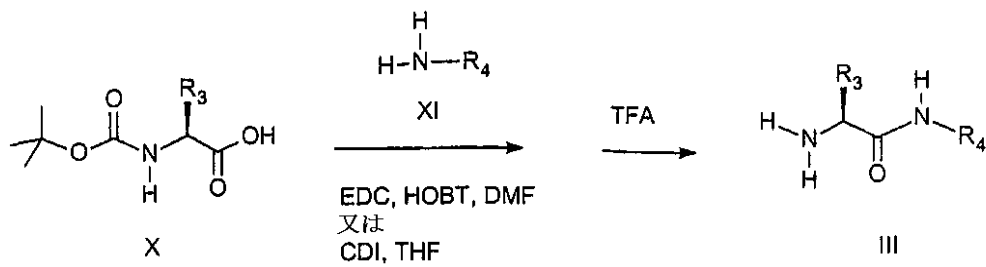
10

20

【0136】

【化6】

スキーム3

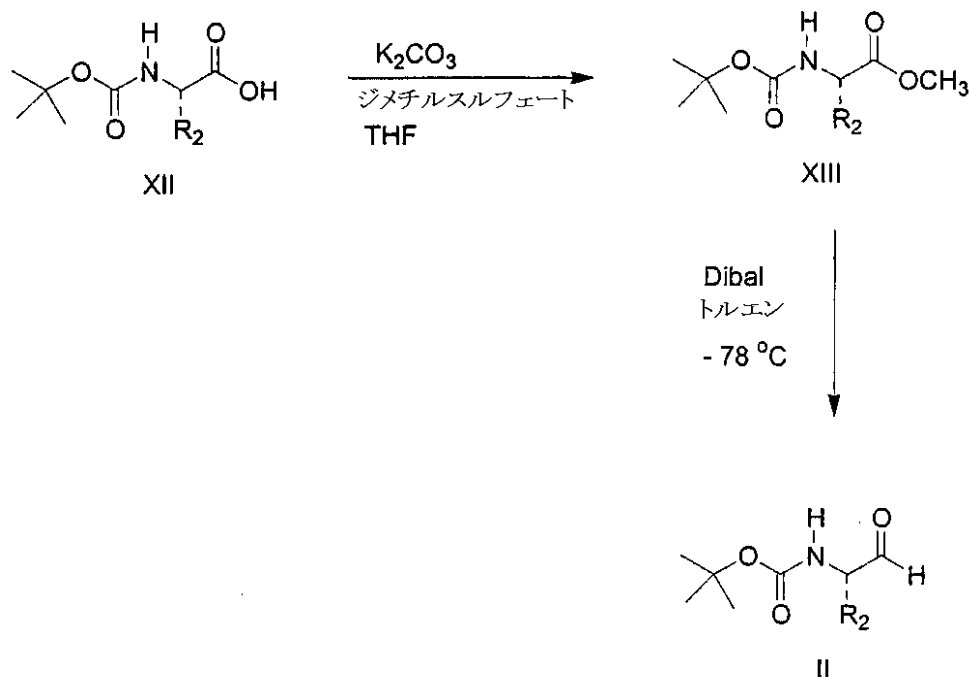


30

【0137】

【化 7】

スキーム4



10

20

【0138】

本発明の還元アミド（I）を調製する1つのプロセスを、スキーム1に示す。その化学的作用は単純であり、要約すると以下の通りである。式IIのアルデヒドを式IIIのアミンと縮合させ、周囲温度で還流して、THFやメタノール、二塩化エチレンなどの適切な溶媒中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムやシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で、第2級アミンIVに還元することができる。式IVのBoc保護化合物は、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの酸により、周囲温度で式Vのジアミンへと脱保護することができる。その他の保護基は、当技術分野で知られている方法（Cbz基の水素化など）によって除去することができる。式Vのジアミンを、第1級アミノ基で、選択的に、DMF又はその他の適切な溶媒中のEDCやHOBtなどの縮合試薬の存在下、式VIのカルボン酸と縮合させることにより、式Iの還元アミドを得ることができる。

30

40

【0139】

別法として、本発明の還元アミド（I）は、スキーム2に示すように調製することができる。式VIIのアミノ酸エステル及び式VIのカルボン酸から開始する。例としてメチルエステルを使用するが、その他の入手可能なエステルを使用してよい。これらの化合物を、DMF中のEDCやHOBtなどのアミドカップリング剤、又は当技術分野で周知のその他同様の試薬で縮合させることにより、式VIIIの化合物が得られる。式VIIIのエステルを、 $-60 \sim -78^\circ\text{C}$ の温度で、トルエン中の水素化ジイソブチルアルミニウム（Dibal）などの試薬で直接還元することにより、式IXのアルデヒドが得られる。或いは、例えば前掲の参考文献に記載されているように、当技術分野で知られている多段階経路を使用して、式VIIIの誘導体化アミノ酸エステルを式IXのアルデヒドに変換することができる。次いで式IXのアルデヒドを、THFやメタノール、二塩化エチレンなどの適切な溶媒中のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムやシアノホウ水素ナトリウムなどの還元剤の存在下、周囲温度で還流させて、式IIIのアミンと縮合させることにより、式Iのアミドが得られる。

【0140】

スキーム1に示す式IIの化合物は、例えばRich, D. H. 他、J. Org. Ch

50

em.、43、1978、第3624～3636頁；Thompson, W. J. 他、J. Med. Chem. 35、1992、第1685～1701頁；Jurczak, J. 他、Tetrahedron Letters、54、1998、第6051～6064頁などの文献に記載されている手順によって保護アミノ酸から調製される、アルデヒドである。t-ブロキシカルボニル (Boc) 保護基は例として使用する。カルボベンゾキシ (Cbz) など、当技術分野で知られているその他一般的なアミノ保護基を使用してもよい。

【0141】

スキーム4は、式XIIの市販されているN-保護アミノ酸から式IIのアルデヒドへの代替経路を示す。式XIIの酸を、当技術分野で周知の方法によって、例えばTHFなどの溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下でジメチルスルフェートと反応させることによって、式XIIIのエステルに変換する。式XIIIのエステルから式IIのアルデヒドへの変換は、Rich, D. H. 他、J. Org. Chem. 34、1978、第3624～3626頁に記載されているように行うことができる。

10

【0142】

式IIIのアミンは、スキーム3に示すように調製することができる。式Xの保護アミノ酸 (Boc 保護は、やはり例として使用する) を、DMF中のEDC又はHOBT、或いはTHF中のCDIなどの当技術分野で知られている縮合剤を用いて、式XIのアミンと縮合させることができる。トリフルオロ酢酸によるBoc保護により、式IIIのアミンが得られる。式XIのアミンそのものがアミノ酸誘導体である場合、そのようなアミンは、式XIのアミンが得られるように、これらの同じ手順によってN-保護アミノ酸と適切な利用可能なアミンとを縮合させ、その後、N-脱保護を行うことによって (例えば、Boc-保護誘導体とトリフルオロ酢酸との反応によって) 調製することができる。

20

【0143】

アミンの保護は、適切な場合には、当業者に知られている方法によって行う。アミノ保護基は当業者に知られている。例えば、「有機合成における保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)」、John Wiley and sons、New York、N. Y.、1981、第7章；「有機化学における保護基 (Protecting Groups in Organic Chemistry)」、Plenum Press、New York、N. Y.、1973、第2章を参照されたい。アミノ保護基がもはや必要ではない場合は、当業者に知られている方法によって除去する。定義上、アミノ保護基は容易に除去可能でなければならない。様々な、適切な方法が当業者に知られており、T. W. Green及びP. G. M. Wuts、「有機化学における保護基 (Protective Groups in Organic Chemistry)」、John Wiley and sons、1991も参照されたい。適切なアミノ保護基には、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ホルミル、トリチル、フタルイミド、トリクロロアセチル、クロロアセチル、プロモアセチル、ヨードアセチル、4-フェニルベンジルオキシカルボニル、2-メチルベンジルオキシカルボニル、4-エチルベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、3-プロモベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-シアノベンジルオキシカルボニル、2-(4-キセニル) イソプロポキシカルボニル、1, 1-ジフェニルエト-1-イルオキシカルボニル、1, 1-ジフェニルプロプ-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロプ-2-イルオキシカルボニル、2-(p-トルイル) プロプ-2-イルオキシカルボニル、シクロペンタニルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-トルイルスルホニル) エトキシカルボニル、2-(メチルスルホニル) -エトキシカルボニル、2-(トリフェ

30

40

50

ニルホスフィノ) エトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル) エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-(トリメチルシリルメチル) プロプ-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンズイソキサリルメトキシカルボニル、4-アセトキシベンジルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デシルオキシ) ベンジルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、1-ピペリジルオキシカルボニル、炭酸9-フルオロエニルメチル、 $-CH=CH_2$ 、及びフェニル- $C(=N)-H$ が含まれる。

【0144】

保護基は、*t*-ブトキシカルボニル (BOC) 及び／又はベンジルオキシカルボニル (CBZ) であることが好ましく、保護基は*t*-ブトキシカルボニルであることがより好ましい。当業者なら、*t*-ブトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニル保護基を導入する適切な方法が理解され、さらに、T. W. Green及びP. G. M. Wuts、「有機化学における保護基 (Protective Groups in Organic Chemistry)」、John Wiley and Sons、1991を参考のために調べることができる。

10

【0145】

本発明の化合物は、幾何異性体又は光学異性体、並びに互変異性体を含んでよい。したがって本発明は、すべての互変異性体、及び純粋な幾何異性体、例えばE及びZ幾何異性体、並びにこれらの混合物を含む。さらに本発明は、純粋な鏡像異性体及びジアステレオマー、並びにラセミ混合物を含むこれらの混合物を含む。個々の幾何異性体、鏡像異性体、又はジアステレオマーは、非限定的に、ジアステレオマーを調製し、ジアステレオマーを分離し、キラル分割剤の使用によりジアステレオマーを鏡像異性体へ変換する、キラルクロマトグラフィーを含む、当業者に知られている方法によって、調製し又は単離することができる。

20

【0146】

指定された立体配置を有する本発明の化合物は、ラセミ混合物を、その他の鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、又は互変異性体と共に含む混合物中に含めることができる。好ましい態様では、(S, R, R)、(S, S, S)、又は(S, R, S)立体配置を有する本発明の化合物は、典型的な場合、これらの混合物中に50パーセントを超えて存在する。指定された立体配置を有する本発明の化合物は、これらの混合物中に80パーセントを超えて存在することが好ましい。指定された立体配置を有する本発明の化合物は、これらの混合物中に90パーセントを超えて存在することがより好ましい。指定された立体配置を有する本発明の化合物は、これらの混合物中に99パーセントを超えて存在することがさらに好ましい。

30

【0147】

数種の式(I)の化合物はアミンであり、それ自体、酸との反応時に塩を形成する。薬剤として許容される塩は、より水溶性であり、安定であり、且つ／又はより結晶性の化合物を生じるので、対応する式(I)のアミンよりも好ましい。薬剤として許容される塩は、親化合物の活性を失っておらず、投与を行う患者に対し、またこれを投与する状況で、有害又は望ましくない作用を及ぼさない任意の塩である。薬剤として許容される塩には、無機酸及び有機酸の塩が含まれる。好ましい薬剤として許容される塩としては、酢酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、重硫酸、重酒石酸、酪酸、エデト酸カルシウム、カムシル酸、炭酸、クロロ安息香酸、クエン酸、エデト酸、エジシル酸、エストール酸、エシル(esyl)、エシル酸、ギ酸、フマル酸、グルセプト酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキササン酸、ヘキシルレソルシン酸、ヒドラブアミド酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンズルホン酸、メチル硝酸、メチル硫酸、粘液酸、ムコン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、*p*-ニトロメタンズルホン酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、リン酸一水素、リ

40

50

ン酸二水素、フタル酸、ポリガラクトウロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、スルホン酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、及びトルエンスルホン酸の塩が挙げられる。許容される他の塩については、Int. J. Pharm.、第33巻、201～217ページ（1986年）及びJ. Pharm. Sci.、第66巻（1）、1ページ（1977年）を参照されたい。

【0148】

本発明は、 β セクレターゼ酵素の活性を阻害し、 $A\beta$ ペプチドの生成を抑制するための化合物、組成物、キット及び方法を提供する。 β セクレターゼ酵素活性を阻害すると、APPからの $A\beta$ の生成が停止又は低減され、或いは脳の β アミロイド沈着物の生成が低減又は消失する。 10

【0149】

本発明の方法

本発明の化合物及び薬剤として許容されるその塩は、 β アミロイド斑など、 β アミロイドペプチドの病理形態を特徴とする状態に罹患しているヒト又は動物を治療し、このような状態の発生の防止又は遅延を助長するのに有用である。例えば、この化合物は、アルツハイマー病を治療するため、アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、MCI（軽度認知障害）の患者を治療し、MCIからADへと進行する恐れのある者においてアルツハイマー病の発生の防止又は遅延を実現するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得るその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性変性混合型痴呆を含む他の変性痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するために有用である。本発明の化合物及び組成物は、アルツハイマー病を治療し、又は予防するのに特に有用である。これらの疾患を治療又は予防する際、本発明の化合物は、患者にとって最適であるように、個々に使用することも、併用することもできる。 20

【0150】

本明細書の使用では、用語「治療する」とは、本発明の化合物が、少なくとも疾患を仮診断されたヒトにおいて使用できることを意味する。本発明の化合物は、疾患の進行の遅延若しくは緩慢化を実現し、それによって個人により有益な余生を与えることになる。 30

【0151】

「予防する」という用語は、本発明の化合物を投与する時点でおそらく疾患があるとは診断されていないが、通常なら疾患を発症することが予想され又は疾患を発症する危険性が大きな患者に対し、本発明の化合物を投与する場合に、本発明の化合物が有用であることを意味する。本発明の化合物は、疾患の症状の発症を減速させ、疾患の発症を遅延させ、又は個体を疾患の発症から完全に守る。予防には、年齢、家族歴、遺伝的又は染色体異常に起因して、且つ／或いは脳組織又は脳液中のAPP又はAPP切断産物の既知の遺伝的変異など、疾患に関する1つ又は複数の生物学的マーカーの存在に起因して、疾患に罹りやすい個体に対し、本発明の化合物を投与することも含まれる。 40

【0152】

上記の疾患の治療又は予防では、本発明の化合物を治療有効量投与する。治療有効量は、当分野の技術者に知られているように、使用するその化合物及び投与経路に応じてさまざまである。

【0153】

上記の状態のいずれかが診断されている患者の治療では、医師は、本発明の化合物を直ちに投与し、必要なだけ無期限に投与を続けてよい。アルツハイマー病であると診断されていないが、アルツハイマー病のリスクが有意にあると考えられる患者の治療では、医師は、好ましくは、患者が加齢に伴う記憶又は認知能力の問題など、初期のアルツハイマー予備症状を経験したときに治療を開始すべきである。さらに、アルツハイマー病を予言さ 50

せるAPOE4や他の生物学的指標など、遺伝的マーカーの検出によって、アルツハイマー病発症のリスクがあると確定される患者も存在する。そのような状況では、患者に疾患の症状がなくても、本発明の化合物の投与を症状が現れる前に開始してよく、疾患の発生を予防又は延引するために投与を無期限に続けてよい。

【0154】

剤形及び量

本発明の化合物は、経口、非経口、（IV、IM、デポーIM、SQ、及びデポーSQ）、舌下、鼻腔内（吸入）、くも膜下、局所、又は直腸投与することができる。当分野の技術者に知られている剤形は、本発明の化合物の送達に適している。

【0155】

本発明の化合物を治療有効量含む組成物を提供する。化合物は、経口投与用の錠剤、カプセル剤、若しくはエリキシル剤、又は非経口投与用の無菌溶液若しくは懸濁液など、適切な医薬製剤に処方することが好ましい。通常、当技術分野でよく知られている技術及び手順を使用して、上記で述べた化合物を薬剤組成物へと処方する。

【0156】

容認されている製薬の慣行によって、本発明の化合物若しくは化合物の混合物又は生理的に許容される塩若しくはエステル約1～500mgを、生理的に許容される溶剤、担体、添加剤、賦形剤、保存剤、安定剤、着香剤などと共に、求められる剤形単位の形で配合する。このような組成物又は製剤中の活性物質量は、指示範囲内の適切な用量が得られる量である。組成物は、剤形単位中に処方され、各用量が活性成分を約2～約100mg、より好ましくは約10～約30mg含有していることが好ましい。用語「単位剤形」とは、ヒトの対象者及び他の哺乳動物に適する投与単位として物理的に分離した単位であって、各単位が適切な薬剤用賦形剤と共同して所望の治療効果を生じるように計算された予め決定された量の活性物質を含有するものを指す。

【0157】

組成物を調製するには、本発明の1種又は複数の化合物と薬剤として許容可能で適切な担体を混合する。化合物を混合又は添加する際、得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液などとしてよい。リポソーム懸濁液も薬剤として許容可能な担体として適切であるといえる。これらは、当分野の技術者に知られている方法に従って調製してよい。得られる混合物の形状は、目的の投与方式、及び選択された担体又は溶剤中での化合物の溶解性を含みいくつかの要因に応じて決める。有効濃度は、治療する疾患、障害、又は状態の少なくとも1種の症状を軽減又は改善するのに十分なものであり、経験的に決定してよい。

【0158】

本明細書で提示する化合物の投与に適する薬剤用担体又は溶剤には、ある投与方式に適することが当分野の技術者に知られている何らかの担体が含まれる。活性材料はその上、所望の作用を弱めない他の活性材料、又は所望の作用を補う若しくは別の作用を有する材料と混合することもできる。化合物は、組成物中に1種だけの薬剤活性成分として処方してもよく、他の活性材料と合わせてもよい。

【0159】

化合物の溶解性が不十分である場合、可溶化する方法を利用してよい。そのような方法は知られており、これには、それだけに限らないが、ジメチルスルホキシド（DMSO）など、共溶媒を使用すること、Tween（登録商標）など、界面活性剤を使用すること、及び水性重炭酸塩ナトリウムに溶解させることが含まれる。有効な薬剤組成物を処方するために、塩やプロドラッグなど、化合物の誘導体を使用してもよい。

【0160】

化合物濃度は、化合物の投与目的である障害の少なくとも1種の症状を軽減又は改善する投与量の送達に有効なものである。通常、組成物は1回投与用に処方される。

【0161】

本発明の化合物は、徐放性の処方やコーティングなど、体からの急速な排泄を防ぐ担体と共に調製してよい。そのような担体には、それだけに限らないが、マイクロカプセル化

10

20

30

40

50

送達系など、徐放製剤が含まれる。活性化合物は、治療する患者への望ましくない副作用がない状態で治療上有用な作用を発揮するのに十分な量の薬剤として許容可能な担体中に含まれる。治療上有効な濃度は、知られている *in vitro* 及び *in vivo* モデル系で、治療する障害について化合物を試験することによって、経験的に決定してよい。

【0162】

本発明の化合物及び組成物は、複数回又は1回分の容器に封入することができる。封入された化合物及び組成物は、例えば、組み立てて使用できる構成要素を含むキットの形で提供できる。例えば、凍結乾燥した形の化合物阻害剤と適切な希釈剤を、使用前に合わせるために別々の成分として提供してよい。同時投与用のキットは、化合物阻害剤及び第2の治療薬を含んでいてよい。阻害剤及び第2の治療薬を別々の構成要素として提供してもよい。キットは、複数の容器を含み、各容器が本発明の化合物の1又は複数単位分を収容してよい。容器は、それだけに限らないが、経口投与では錠剤、ゲルカプセル剤、徐放カプセル剤など、非経口投与ではデポー製品、充填済シリンジ、アンプル、バイアルなど、局所投与ではパッチ、メディパッド、クリームなどを含む所望の投与方式に適合していることが好ましい。

10

【0163】

薬物組成物中の活性化合物濃度は、活性化合物の吸収率、不活性化率、排泄率、投与スケジュール、及び投与量、並びに当分野の技術者に知られている他の要因に応じて決まる。

【0164】

活性成分は、一度に投与しても、数回分に小分けして、時間間隔をおいて投与してもよい。厳密な用量及び治療期間は、治療する疾患に応じて変わるものであり、知られている試験プロトコルを使用して経験的に、或いは *in vivo* 又は *in vitro* 試験データからの補外によって決定してよいことは理解されよう。濃度及び用量の値は、緩和すべき状態の重症度によっても変わり得ることを留意されたい。さらに、時間の経過と共に、各個の必要度、及びこの組成物の投与を管理又は監督する者による専門的判断に従い、特定の投与レジメンを、あるいずれかの対象向けに調整すべきであること、並びに本明細書で述べる濃度範囲は例に過ぎず、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲又は実施を限定するものでないことも理解されたい。

20

【0165】

経口投与が望ましい場合、化合物は、それを胃の酸性環境から守る組成物の形で提供すべきである。例えば、胃ではその完全性を維持し、腸で活性化合物を放出する腸溶コーティング中に組成物を処方することができる。組成物を制酸剤又はそのような他の成分と組み合わせて処方してもよい。

30

【0166】

経口組成物は、一般に不活性希釈剤又は可食担体を含んでおり、錠剤に圧縮し、又はゼラチンカプセルに封入してよい。経口で治療的に投与する目的では、活性化合物に添加剤を混ぜ、錠剤、カプセル剤、又はトローチ剤の形で使用することができる。組成物の成分として、薬剤として適合する結合剤及び補助材料を含んでいてもよい。

【0167】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の材料、すなわち、それだけに限らないが、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプン、ゼラチンなど、結合剤；微結晶性セルロース、デンプン、ラクトースなど、賦形剤；それだけに限らないが、アルギン酸やトウモロコシデンプンなど、崩壊剤；それだけに限らないが、ステアリン酸マグネシウムなど、滑沢剤；それだけに限らないが、コロイド状二酸化ケイ素など、流動促進剤 (*glidant*)；スクロースやサッカリンなど、甘味剤；及びペパーミント、サリチル酸メチル、果実香料など、着香剤；並びに性質が類似の化合物のいずれかを含有してよい。

40

【0168】

単位剤形がカプセル剤である場合、上記のタイプの材料に加えて、脂肪油などの液体担

50

体も含有してよい。さらに、剤形単位は、剤形の物理的形状を改変する他の様々な材料、例えば、糖衣及び他の腸溶性薬品類も含んでよい。化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、カシェ剤、チューインガムなどの成分として投与することもできる。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味剤及びある種の保存剤としてのスクロース、色素及び着色剤、着香剤を含んでよい。

【0169】

活性材料は、所望の作用を弱めない他の活性材料又は所望の作用を補う材料と混合することもできる。

【0170】

非経口、皮内、皮下、又は局所投与に使用する溶液又は懸濁液は、以下の成分、すなわち、注射用水、食塩水、不揮発性油など、無菌希釈剤、ゴマ油、ヤシ油、ラッカセイ油、綿実油など、天然の植物油、又はオレイン酸エチルなど、合成脂肪溶剤；ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒；ベンジルアルコールやメチルパラベンなど、抗菌剤；アスコルビン酸や亜硫酸水素ナトリウムなど、抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）など、キレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩など、緩衝剤；及び塩化ナトリウムやデキストロースなど、浸透圧調整剤のいずれかを含んでよい。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製又は他の適切な材料製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回分のバイアルに封入することができる。必要に応じて、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤などを混ぜてよい。

【0171】

静脈内投与する場合、適切な担体には、生理食塩水、リン酸緩衝食塩水（PBS）、並びにグルコース、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、これらの混合物など、増粘剤及び可溶化剤を含む溶液が含まれる。組織を標的とするリポソームを含むリポソーム懸濁液も薬剤として許容可能な担体として適切であるといえる。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されているような知られている方法に従って調製してよい。

【0172】

活性化化合物は、徐放性の処方やコーティングなど、化合物が体から急速に排泄されるのを防ぐ担体と共に調製してよい。そのような担体には、それだけに限らないが、植込剤やマイクロカプセル化送達系などの徐放製剤、及びコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸など、生分解性、生体適合性ポリマーが含まれる。このような処方の調製方法は、当分野の技術者に知られている。

【0173】

本発明の化合物は、経口、非経口（IV、IM、デポーIM、SQ、及びデポーSQ）、舌下、鼻腔内（吸入）、くも膜下、局所、又は直腸投与することができる。当分野の技術者に知られている剤形は、本発明の化合物の送達に適している。

【0174】

本発明の化合物は、経腸的又は非経口的に投与してよい。本発明の化合物は、経口投与する場合、当分野の技術者によく知られているような通常経口投与用剤形で投与することができる。このような剤形には、通常固体単位剤形である錠剤及びカプセル剤、並びに溶液、懸濁液、エリキシルなど、液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合、本発明の化合物の投与が1日1回又は2回だけで済むように、徐放タイプのものにすることが好ましい。

【0175】

患者への経口用剤形の投与は、1日に1回、2回、3回、又は4回である。本発明の化合物は、1日に3回又はより少ない回数、より好ましくは1日に1回又は2回投与することが好ましい。したがって、本発明の化合物は、経口用剤形で投与することが好ましい。どんな経口用剤形を使用するにしても、それが本発明の化合物を胃の酸性環境から守るように設計されていることが好ましい。腸溶コーティングされた錠剤は、当分野の技術者によく知られている。さらに、それぞれをコーティングして胃の酸から保護した小球を充填

したカプセル剤も、当分野の技術者によく知られている。

【0176】

一実施形態では、この治療方法は、次の治療有効量、すなわち、経口投与では約0.1 mg/日～約3,000、好ましくは約1,000 mg/日；非経口、舌下、鼻腔内、くも膜下投与では約0.5～約500 mg/日、好ましくは約100 mg/日；デポー投与及び植込錠では約0.5 mg/日～約50 mg/日、局所投与では約0.5 mg/日～約200 mg/日、直腸投与では約0.5 mg～約500 mgを使用することができる。患者は同じ用量から始めてよいが、その用量は、患者の状態が変化するにつれて時間の経過と共に変動することが理解されよう。

【0177】

また本発明の化合物は、ナノ結晶分散処方の形で送達すると有利である。そのような処方の調製は、例えば、米国特許第5,145,684号に記載されている。米国特許第6,045,829号には、HIVプロテアーゼ阻害剤のナノ結晶分散系及びその使用方法が記載されている。ナノ結晶性処方は、通常、薬物化合物の生物学的利用能をより高くする。

【0178】

本発明の化合物は、非経口的に、例えば、IV、IM、デポーIM、SC、又はデポーSCによって投与できる。非経口投与する場合、約0.5～約100 mg/日、好ましくは約5～約50 mgの治療有効量を毎日送達すべきである。デポー製剤が1カ月に1度又は2週間に1度注射に使用される場合、投与量は、約0.5 mg/日～約50 mg/日とする、又は毎月の投与量を約15 mg～約1,500 mgとすべきである。アルツハイマー病の患者は、ある程度健忘症であるので、非経口剤形がデポー製剤であることが好ましい。

【0179】

本発明の化合物は、舌下投与することができる。本発明の化合物は、舌下で与える場合、1日に1～4回、IM投与について上記で述べた量を与えるべきである。

【0180】

本発明の化合物は、鼻腔内投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、鼻内噴霧器又は乾燥粉末である。本発明の化合物の鼻腔内投与向け投与量は、上記でIM投与について述べた量である。

【0181】

本発明の化合物は、くも膜下投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、非経口剤形とすることができる。本発明の化合物のくも膜下投与向け投与量は、上記でIM投与について述べた量である。

【0182】

本発明の化合物は、局所投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、クリーム、軟膏、又はパッチである。本発明の化合物の投与すべき量を考慮すると、パッチが好ましい。局所投与する場合の投与量は、約0.5 mg/日～約200 mg/日である。パッチによって送達できる量は限られるので、2個以上のパッチを使用してよい。当分野の技術者に知られているように、パッチの数及び大きさは重要でなく、重要なのは本発明の化合物が治療有効量だけ送達されることである。本発明の化合物は、当分野の技術者に知られているように、坐剤によって直腸投与することができる。坐剤によって投与する場合の治療有効量は、約0.5 mg～約500 mgである。

【0183】

本発明の化合物は、当分野の技術者に知られているように、植込錠によって投与することができる。本発明の化合物を植込錠によって投与する場合の治療有効量は、上記でデポー投与について述べた量である。

【0184】

当分野の技術者には、本発明の特定の化合物及び所望の剤形を考えて、当該の剤形を調製し、投与する方法がわかるはずである。

10

20

30

40

50

【0185】

MCI（軽度認知障害）を伴う疾患を予防し、又はそれに罹患した患者を治療し、MCIからADへと進行するはずの対象においてはアルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせる、ダウン症候群を治療する又は予防する、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療する、脳アミロイド血管障害を治療し、可能性のあるその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐ、血管と変性に由来する混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するためにも、本発明の各化合物は、上記と同じ投与スケジュールで、同じ製薬上の剤形を使用して、且つ同じ投与経路によって同じ方式で使用する。

10

【0186】

本発明の諸化合物は、互いに組み合わせて、又は前掲の状態を治療又は予防するのに使用される他の治療薬又は手法と併用することができる。そのような薬品又は手法には、タクリン（テトラヒドロアミノアクリジン、COGNEX（登録商標）として市販されている）、塩酸ドネペジル（Aricept（登録商標）として市販されている）及びリバスチグミン（Exelon（登録商標）として市販されている）などのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬； γ セクレターゼ阻害薬；シクロオキシゲナーゼII阻害薬などの抗炎症薬；ビタミンEやギンコリドなどの抗酸化剤；例えば、 $A\beta$ ペプチドでの免疫化や抗 $A\beta$ ペプチド抗体の投与などの免疫学的手法；スタチン；及びCerebrolysin（登録商標）、AIT-082（EmillieuのArch. Neurol. 第57巻454ページ、2000年）、他の将来の向神経薬などの直接又は間接的な向神経薬が含まれる。

20

【0187】

さらに、式（I）の化合物は、P-gp阻害剤と併用することもできる。P-gp阻害剤及びその種の化合物の使用は、当分野の技術者に知られている。例えば、Cancer Research、第53巻、4595～4602ページ（1993年）；Clin. Cancer Res.、第2巻、7～12ページ（1996年）；Cancer Research、第56巻、4171～4179ページ（1996年）；国際公開WO99/64001；及びWO01/10387を参照されたい。重要なのは、P-gp阻害剤の血中濃度が、P-gpによる式（A）の化合物の脳血中濃度の低下を阻止する際にその効果が発揮される程度であることである。そのため、P-gp阻害剤及び式（A）の化合物は、同じ若しくは異なる投与経路によって同時に投与することも、又は別の時間に投与することもできる。投与の時間ではなく、P-gp阻害剤の血中濃度が有効であることが重要である。

30

【0188】

適切なP-gp阻害剤には、シクロスポリンA、ベラパミル、タモキシフェン、キニジン、ビタミンE-TGPS、リトナビル、酢酸メゲステロール、プロゲステロン、ラパマイシン、10, 11-メタノジベンゾスベラン（10, 11-methanodibenzosuberane）、フェノチアジン、GF120918などのアクリジン誘導体、FK506、VX-710、LY335979、PSC-833、GF102, 918及び他のステロイドが含まれる。同じ機能を有し、したがって同じ結果をもたらす追加の薬品が見つければその種の化合物も有用であるとみなされることを理解されたい。

40

【0189】

P-gp阻害剤は、経口、非経口、（IV、IM、IM-デポー、SQ、SQ-デポー）、局所、舌下、直腸、鼻腔内、及びくも膜下投与、及び植込錠によって投与することができる。

【0190】

治療有効量のP-gp阻害剤は、約0.1～約300mg/kg/日、好ましくは1日約0.1～約150mg/kgである。患者はある用量から開始されるにしても、その用量は、患者の状態が変化するにつれて時間と共に様々に変えなければならないであろうと

50

理解される。

【0191】

P-gp阻害剤は、経口投与する場合には、当分野の技術者に知られているように、経口投与向けの通常の剤形にして投与することができる。そのような剤形には、錠剤及びカプセル剤の通常の固体単位剤形、並びに溶液、懸濁液、エリキシルなどの液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合には、P-gp阻害剤を1日1回又は2回しか投与しなくて済むように徐放型の剤形とすることが好ましい。経口用剤形は、患者に1日1回から4回投与する。P-gp阻害剤は、1日に3回又はそれよりも少なく投与することが好ましく、1日に1回又は2回がより好ましい。したがって、P-gp阻害剤は、固体剤形にして投与することが好ましく、さらに、固体剤形は、1日1回又は2回の投与を可能にする徐放形態とすることが好ましい。胃の酸性環境からP-gp阻害剤を保護するように設計された剤形ならどんなものを使用することも好ましい。腸溶コーティングを施された錠剤は、当分野の技術者によく知られている。さらに、酸性の胃から保護されるように各々がコーティングされた小球を充填したカプセル剤も、当分野の技術者によく知られている。

10

【0192】

さらに、P-gp阻害剤は、非経口的に投与することもできる。非経口的に投与する場合には、この阻害剤は、IV、IM、デポーIM、SQ、又はデポーSQ投与することができる。

【0193】

P-gp阻害剤は、舌下投与することもできる。舌下投与する場合には、P-gp阻害剤は、IM投与と同じ量を1日に1回から4回投与すべきである。

20

【0194】

P-gp阻害剤は、鼻腔内投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、点鼻用のスプレー又は乾燥粉末である。P-gp阻害剤を鼻腔内投与するための投与量は、IM投与と同じである。

【0195】

P-gp阻害剤は、くも膜下投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、非経口剤形とすることができる。

【0196】

P-gp阻害剤は、局所投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、クリーム、軟膏、又はパッチである。投与する必要のあるP-gp阻害剤量を理由としてパッチが好ましい。しかし、パッチによって送達できる量は限られている。したがって、2個以上のパッチが必要になることもある。当分野の技術者に知られているように、パッチの数及び大きさは重要でなく、治療有効量のP-gp阻害剤が送達されることが重要である。

30

【0197】

P-gp阻害剤は、当分野の技術者に知られているように、座薬によって直腸投与することもできる。

【0198】

P-gp阻害剤は、当分野の技術者に知られているように、植込錠によって投与することもできる。

40

【0199】

P-gp阻害剤を投与する投与経路についても剤形についても新規性はない。特定のP-gp阻害剤及び所望の剤形の場合について、当分野の技術者ならば、P-gp阻害剤に適する剤形をどのように製剤するかがわかるはずである。

【0200】

当分野の技術者には、厳密な投与量及び投与頻度が、投与する本発明の具体的な化合物、治療するその状態、治療する状態の重症度、その患者の年齢、体重、体調全般、及び個体が受け得る他の投薬に応じて変わることがわかるはずであり、同様に、投与を行う当分

50

野に通じた医師にもよく知られているはずである。

【0201】

A P P切断の阻害

本発明の化合物は、A P P 6 9 5アイソフォーム若しくはその変異体の番号のM e t 5 9 5とA s p 5 9 6の間、又はA P P 7 5 1やA P P 7 7 0など、異なるアイソフォーム若しくはその変異体の対応する部位（「 β -セクレターゼ部位」と呼ぶこともある）でのA P Pの切断を阻害する。特定の理論に拘泥しないが、 β -セクレターゼ活性の抑制によって β アミロイドペプチド（A β ）の産生が抑制されると考えられている。 β -セクレターゼ切断部位での切断をもたらすのに通常は十分である条件下、 β -セクレターゼ酵素存在下でのA P P基質の切断を阻害化合物の存在下で分析する、様々な阻害アッセイの1つで阻害活性が実証されている。未処理又は不活性対照と比較した、A P Pの β -セクレターゼ切断部位での切断の減少は、阻害活性と関連している。本発明の化合物阻害剤の効力を証明するのに使用できるアッセイ系は、知られている。代表的なアッセイ系は、例えば、米国特許第5, 9 4 2, 4 0 0号、同第7 4 4, 3 4 6号、並びに以下の実施例に記載されている。

【0202】

天然、変異、且つ／又は合成A P P基質、天然、変異、且つ／又は合成酵素、及び試験化合物を使用して、*in vitro*又は*in vivo*での β -セクレターゼ酵素活性及びA β 産生を分析できる。この分析では、天然、変異、且つ／又は合成A P P及び酵素を発現する一次細胞又は二次細胞、天然のA P P及び酵素を発現する動物モデルを要件としてもよく、この基質及び酵素を発現するトランスジェニック動物モデルを利用してもよい。酵素活性は、例えば、イムノアッセイ、蛍光定量アッセイ、色素生産性アッセイ、H P L C、又は他の検出手段によって1種又は複数の切断産物を分析して検出できる。反応系中の β -セクレターゼを媒介とする切断が阻害化合物なしで観察され、測定される対照と比較したときに、生成する β -セクレターゼ切断産物量を低減させる能力のあったものを、阻害化合物として判定する。

【0203】

β -セクレターゼ

様々な形の β -セクレターゼ酵素が知られており、酵素活性アッセイ及び酵素活性阻害に利用可能且つ有用である。これらには、天然、組換え型、及び合成の形の酵素が含まれる。ヒト β -セクレターゼは、 β 部位A P P切断酵素（B A C E）、A s p 2、及びマメプシン2として知られており、例えば、米国特許第5, 7 4 4, 3 4 6号、公告されたP C T特許出願W O 9 8 / 2 2 5 9 7、W O 0 0 / 0 3 8 1 9、W O 0 1 / 2 3 5 3 3、及びW O 0 0 / 1 7 3 6 9、並びに文献での公告（H u s s a i n等のM o l . C e l l . N e u r o s c i . 第1 4 卷4 1 9～4 2 7ページ、1 9 9 9年；V a s s a r等のS c i e n c e 第2 8 6 卷7 3 5～7 4 1ページ、1 9 9 9年；Y a n等のN a t u r e 第4 0 2 卷5 3 3～5 3 7ページ、1 9 9 9年；S i n h a等のN a t u r e 第4 0 卷5 3 7～5 4 0ページ、1 9 9 9年；及びL i n等のP N A S U S A 第9 7 卷1 4 5 6～1 4 6 0ページ、2 0 0 0年）で特性が述べられている。合成の形の酵素も記載されている（W O 9 8 / 2 2 5 9 7及びW O 0 0 / 1 7 3 6 9）。 β -セクレターゼは、ヒト脳組織から抽出、精製することができ、細胞中、例えば、組換え型酵素を発現する哺乳類細胞中で製造することもできる。

【0204】

好ましい化合物は、5 0 マイクロモルより低い濃度、好ましくは1 0 マイクロモル未満、より好ましくは1 マイクロモル未満、最も好ましくは1 0 ナノモル未満の濃度で β -セクレターゼ酵素活性を5 0 %阻害するのに有効である。

【0205】

A P P基質

β -セクレターゼを媒介とするA P P切断の阻害を証明するアッセイでは、K a n g等のN a t u r e 第3 2 5 卷7 3 3～6 ページ、1 9 8 7年に記載されている6 9 5アミノ

酸「正常」アイソタイプ、Kitaguchi等のNature第331巻530～532ページ、1981年に記載されている770アミノ酸アイソタイプ、及びスウェーデン変異体(KM670-1NL)(APP-SW)、ロンドン変異体(V7176F)、その他などの変異体を含む、知られている形のAPPのいずれかを利用できる。知られている種々の突然変異体の検討には、例えば、米国特許第5,766,846号、またHardyのNature Genet.第1巻233～234ページ、1992年を参照されたい。それ以外の有用な基質には、例えばWO00/17369に開示されている二塩基性アミノ酸修飾体のAPP-KK、APP断片及びβ-セクレターゼ切断部位を含む合成ペプチド、野生型(WT)又は、例えば米国特許第5,942,400号及びWO00/03819に記載の突然変異型、例えばSWが含まれる。

10

【0206】

APP基質は、APPのβ-セクレターゼ切断部位(KM-DA又はNL-DA)、例えば、完全なAPPペプチド若しくは変異体、APP断片、組換え型若しくは合成APP、又は融合ペプチドを含む。融合ペプチドは、酵素アッセイに有用な部分を有する、例えば、単離及び/又は検出特性を有するペプチドと融合したβ-セクレターゼ切断部位を含むことが好ましい。有用な部位は、抗原結合用抗体エピトープ、標識部分、若しくは他の検出部分、結合基質などであるといえる。

【0207】

抗体

産物のAPP切断特性は、例えば、Pirttila等のNeuro. Lett.第249巻21～4ページ、1999年、及び米国特許第5,612,486号に記載されている様々な抗体を使用するイムノアッセイによって測定できる。Aβの検出に有用な抗体には、例えば、Aβペプチドのアミノ酸1～16上のエピトープを特異的に認識する単クローン性抗体6E10(Senetek、ミズーリ州セントルイス)；それぞれヒトAβ1～40及び1～42に特異的な抗体162及び164(New York State Institute for Basic Research、ニューヨーク市スタテンアイランド)；及びβアミロイドペプチドの接合区域、すなわち残基16と残基17の間の部位を認識する、米国特許第5,593,846号に記載の抗体が含まれる。米国特許第5,604,102号及び同第5,721,130号に記載されているように、APP残基591～596の合成ペプチドに対して出現した抗体、及びスウェーデン変異体の590～596に対して出現したSW192抗体も、APP及びその切断産物のイムノアッセイに有用である。

20

30

【0208】

アッセイ系

β-セクレターゼ切断部位でのAPP切断を定量するアッセイは、当技術分野でよく知られている。アッセイの例は、例えば、米国特許第5,744,346号及び同第5,942,400号に記載されており、以下の実施例でも述べる。

【0209】

細胞未使用アッセイ

本発明の化合物の阻害活性を証明するために使用できるアッセイの例は、例えば、WO00/17369、WO00/03819、及び米国特許第5,942,400号及び同第5,744,346号に記載されている。そのようなアッセイは、細胞未使用でインキュベートする形で、或いはβ-セクレターゼ発現細胞及びβ-セクレターゼ切断部位含有APP基質を使用して、細胞をインキュベートする形で実施できる。

40

【0210】

酵素の切断活性に適するインキュベート条件下、β-セクレターゼ酵素、その断片、又はβ-セクレターゼ活性を有し、APPのβ-セクレターゼ切断部位の切断に有効な合成若しくは組換え型ポリペプチド変異体の存在下、APPβ-セクレターゼ切断部位含有APP基質、例えば、完全APP若しくは変異体、APP断片、又はアミノ酸配列KM-DA又はNL-DAを含む組換え型若しくは合成APP基質をインキュベートする。適切な

50

基質は、任意選択で、誘導体を含むが、これらは基質ペプチドとペプチド若しくはそのβ-セクレターゼ切断産物を精製若しくは検出しやすくするのに有用な修飾物とを含む融合タンパク質又は融合ペプチドとされる。有用な修飾には、抗体結合のための知られている抗原エピトープの挿入、標識又は検出可能部分の結合、結合性基質の結合などが含まれる。

【0211】

細胞未使用 *in vitro* アッセイのための適切なインキュベート条件には、例えば、pH 4～7 付近且つ約 37℃ の水溶液中、基質を約 200 ナノモル～10 マイクロモル、酵素を 10～200 ピコモル、及び阻害化合物を約 0.1 ナノモル～10 マイクロモルとし、時間を約 10 分間～3 時間とすることが含まれる。このようなインキュベート条件は単に例に過ぎず、特定のアッセイ成分及び／又は所望の測定系の要件に応じて変更できる。特定のアッセイ成分向けにインキュベート条件を最適化するなら、使用する特定のβ-セクレターゼ酵素及びその最適 pH、アッセイで使用するかもしれない追加の酵素及び／又は標識などについて考えるべきである。そのような最適化は、決まりきったものであり、大袈裟な実験は必要ない。

10

【0212】

有用なアッセイの 1 つでは、マルトース結合タンパク質 (MBP) と APP-SW の C 末端 125 アミノ酸が融合した融合ペプチドが利用される。MBP タンパク質は、抗 MBP 捕捉抗体によってアッセイ基質上で捕捉される。β-セクレターゼの存在下、捕捉された融合タンパク質をインキュベートすると、基質のβ-セクレターゼ切断部位が切断される。切断活性は、例えば、切断産物のイムノアッセイによって分析できる。このようなイムノアッセイの 1 つでは、例えば、抗体 SW192 を使用して、切断された融合タンパク質のカルボキシ末端を露出した独特なエピトープが検出される。このアッセイは、例えば、米国特許第 5,942,400 号に記載されている。

20

【0213】

細胞アッセイ

β-セクレターゼ活性及び／又は Aβ を遊離させる APP プロセシングの分析には、非常に多くの細胞系アッセイが使用できる。細胞内、且つ本発明の化合物阻害剤の存在下又は不在下、APP 基質にβ-セクレターゼ酵素を接触させることによって、この化合物のβ-セクレターゼ阻害活性を実証することができる。有用な阻害化合物の存在下でのアッセイによって、酵素活性が非阻害対照の少なくとも約 30%、最も好ましくは少なくとも約 50% 阻害されることが好ましい。

30

【0214】

一実施形態では、β-セクレターゼを天然に発現する細胞を使用する。或いは、細胞に手を加えて、上記で論じた組換え型β-セクレターゼ又は合成変異体酵素を発現させる。APP 基質は、培地に加えてもよいが、細胞中に発現させることが好ましい。APP、APP の変異体若しくは突然変異体を天然に発現する細胞、又は APP、突然変異体若しくは変異体の APP、組換え型若しくは合成 APP、APP 断片、β-セクレターゼ APP 切断部位を含む合成 APP ペプチド若しくは融合タンパク質のアイソフォームを発現するように形質転換した細胞を使用するが、ただし、発現した APP は、酵素との接触が可能であり、酵素による切断活性が分析できるものである。

40

【0215】

APP を Aβ へと正常にプロセシングするヒト細胞系が、本発明の化合物の阻害活性を検定するための有用な手段となる。例えば、ウエスタンブロット又は ELISA などの酵素結合イムノアッセイ (EIA) など、イムノアッセイによって、Aβ 及び／又は他の切断産物の産生及び培地への遊離を測定する。

【0216】

化合物阻害剤の存在下、APP 基質及び活性β-セクレターゼを発現する細胞をインキュベートすると、対照と比較した酵素活性の阻害が実証できる。β-セクレターゼ活性は、APP 基質の 1 種又は複数の切断産物を分析することによって測定できる。例えば、基

50

質 A P P に対する β -セクレターゼ活性の阻害によって、A β など、特定の β -セクレターゼ誘発 A P P 切断産物の遊離が減少することが予想されるはずである。

【0217】

神経細胞と非神経細胞のどちらもが A β をプロセシングし、遊離させるが、内在する β -セクレターゼ活性が低レベルであり、E L A で検出するのは難しい。したがって、 β -セクレターゼ活性がより高く、A P P の A β へのプロセシングがより顕著であり、且つ／又は A β の産生もより顕著であると知られている細胞型の使用が好ましい。例えば、細胞にスウェーデン変異体の形の A P P (A P P-SW)、A P P-KK、又は A P P-SW-KK を形質移入すると、 β -セクレターゼ活性及び A β 産生量が容易に測定できるまでに向上した細胞が得られる。

10

【0218】

そのようなアッセイでは、例えば、A P P 基質の β -セクレターゼ切断部位での β -セクレターゼ酵素活性に適する条件下の培地で、A P P 及び β -セクレターゼを発現する細胞がインキュベートされる。細胞に化合物阻害剤を作用させると、培地中に遊離する A β 量及び／又は細胞可溶化液中の A P P C T F 99 断片量が対照よりも減少する。A P P の切断産物は、例えば、上記で論じた特異的な抗体との免疫反応によって分析できる。

【0219】

β -セクレターゼ活性の分析に好ましい細胞には、初代ヒト神経細胞、導入遺伝子が A P P である初代トランスジェニック動物神経細胞、及び A P P を発現する安定な 293 細胞系、例えば A P P-SW など、他の細胞が含まれる。

20

【0220】

i n v i v o アッセイ：動物モデル

上述のとおり、 β -セクレターゼ活性及び／又は A β を遊離させる A P P プロセシングの分析には、様々な動物モデルが使用できる。例えば、A P P 基質及び β -セクレターゼ酵素を発現するトランスジェニック動物を利用して、本発明の化合物の阻害剤活性を実証することができる。例えば、米国特許第 5,877,399 号、同第 5,612,486 号、同第 5,387,742 号、同第 5,720,936 号、同第 5,850,003 号、同第 5,877,015 号、同第 5,811,633 号、及び G a n e s 等の N a t u r e 第 373 巻 523 ページ、1995 年に、ある種のトランスジェニック動物モデルが記載されている。A D の病態生理に随伴する特性を示す動物が好ましい。本明細書に記載のトランスジェニックマウスに本発明の化合物阻害剤を投与すれば、その化合物の阻害活性を実証する代替法となる。また、化合物が薬剤として有効な担体中に含まれ、且つ標的組織に適切な治療量が到達する投与経路によって投与されることが好ましい。

30

【0221】

このような動物では、 β -セクレターゼを媒介とする、A P P の β -セクレターゼ切断部位での切断の阻害、及び A β 遊離の抑制が、動物の脳脊髄液などの体液中又は組織中の切断断片を測定することによって分析できる。脳組織の A β 沈着又は A β 斑を分析することが好ましい。

【0222】

酵素によって媒介される A P P の切断及び／又は基質からの A β の遊離が十分可能である条件下、本発明の阻害化合物の存在下で A P P 基質に β -セクレターゼ酵素を接触させる場合、本発明の化合物は、 β -セクレターゼを媒介とする、 β -セクレターゼ切断部位での A P P 切断を低減するのに有効であり、且つ／又は A β が遊離する量を減少させるのにも有効である。このような接触として、例えば上述のような動物モデルに、本発明の阻害化合物を投与すれば、この化合物は、動物脳組織での A β 沈着を低減し、 β アミロイド斑の数を減少させ、且つ／又はその大きさを縮小するのに有効である。その投与をヒトの対象に行えば、A β 量の増加を特徴とする疾患の進行を抑制又は緩慢化する、A D の進行を緩慢化する、且つ／又は A D の恐れのある患者においてこの疾患の発生又は発症を予防するのに有効である。

40

【0223】

50

別段の定義づけがない限り、本明細書で使用する科学技術用語はすべて、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているものと同じ意味である。本明細書で参考文献とした特許及び刊行物はすべて、いかなる目的でも参照により本明細書に組み込む。

【0224】

定義

以下の定義及び説明は、明細書及び特許請求の範囲を含めたこの文書全体を通して使用される用語に関するものである。

【0225】

この明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、その文脈が他に明らかに指示しない限り、複数対象を含むことに留意されたい。したがって例えば、「a compound（化合物）」を含有する組成物という場合には、2種以上の化合物の混合物が含まれる。「又は」という用語は、その文脈が他に明らかに指示しない限り、一般に「及び／又は」を含めた意味で使用されることにも留意されたい。

【0226】

記号「-」は、一般に、鎖の中の2個の原子間の結合を表す。したがって $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_i)-\text{CH}_3$ は、2置換-1-メトキシプロパン化合物を表す。さらに、記号「-」は、化合物への置換基の結合点を表す。したがって例えば、アリール($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル-は、アルキル部分でこの化合物に結合した、ベンジルなどのアルキルアリール基を示す。

【0227】

多数の置換基が1つの構造に結合していることが示される場合、これらの置換基を同じにすることができ、又は異ならせることができることを、理解すべきである。したがって例えば、「 R_m は、1、2、又は3個の R_q 置換基によって任意選択で置換される」とは、 R_m が、同じか又は異なるものにすることができる1、2、又は3個の R_q 基で置換されることを示す。

【0228】

APP、アミロイド前駆体タンパク質は、例えば米国特許第5,766,846号に開示されているように、APPの変種、変異体、及びアイソフォームを含めた任意のAPPポリペプチドと定義される。

【0229】

A β 、アミロイド β ペプチドは、39、40、41、42、及び43アミノ酸のペプチドを含み、 β -セクレターゼ切断部位からアミノ酸39、40、41、42、又は43まで伸長する、 β -セクレターゼで媒介されたAPP切断から得られた任意のペプチドと定義される。

【0230】

β -セクレターゼ(BACE1、Asp2、メマプチン2)は、A β のアミノ末端側の縁でAPPの切断を媒介するアスパルチルプロテアーゼである。ヒト β -セクレターゼは、例えばWO00/17369に記載されている。

【0231】

薬剤として許容されとは、組成物、製剤、安定性、患者の許容度、及び生物学的利用能に関し、薬理的／毒物学的な観点から患者に許容され、且つ物理的／化学的な観点から製薬化学者に許容される、特性及び／又は物質を指す。

【0232】

治療有効量は、治療する疾患の少なくとも1つの症状を低減し又は軽減するのに有効であり、或いは疾患の1つ又は複数の臨床マーカー又は症状の発症を低減し又は遅延させるのに有効な量と定義される。

【0233】

本発明での「アルキル」及び「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペン

10

20

30

40

50

チル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、及び3-メチルペンチルなど、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味する。置換基（例えばアルキル基、アルコキシ基、又はアルケニル基）のアルキル鎖が炭素6個よりも短く又は長い場合、第2の「C」は、例えば「C₁~C₁₀」が最大10個の炭素を示すように、示される。

【0234】

本発明の「アルコキシ」及び「C₁~C₆アルコキシ」とは、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、及び3-メチルペントキシなど、少なくとも1個の2価の酸素原子を介して結合された、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味する。

10

【0235】

本発明の「ハロゲン」という用語は、フッ素、臭素、塩素、及びヨウ素を意味する。

【0236】

「アルケニル」及び「C₂~C₆アルケニル」は、2~6個の炭素原子及び1~3個の二重結合を有する直鎖及び分枝鎖炭化水素基を意味し、例えばエチニル、プロペニル、1-ブト-3-エニル、1-ペント-3-エニル、1-ヘキス-5-エニルなどを含む。

【0237】

「アルキニル」及び「C₂~C₆アルキニル」は、2~6個の炭素原子及び1つ又は2つの三重結合を有する直鎖及び分枝鎖炭化水素基を意味し、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどを含む。

20

【0238】

本明細書で使用する「シクロアルキル」という用語は、3~12個の炭素原子を有する飽和炭素環基を指す。シクロアルキルは単環式でよく、又は多環式縮合系でよい。そのような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが含まれる。本明細書のシクロアルキル基は、非置換のものであり、或いは明示されるように、1つ又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されているものである。例えば、そのようなシクロアルキル基は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、アミノ(C₁~C₆)アルキル、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキル、又はジ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキルによって、任意選択で置換することができる。

30

【0239】

「アリール」とは、1つの環（例えばフェニル）や複数の環（例えばビフェニル）、又は複数の縮合環であって、その少なくとも1つが芳香族（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルやナフチル）であり、任意選択で一置換、二置換、又は三置換されているものを有する芳香族炭素環基を意味する。本発明の好ましいアリール基は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラリニル、又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルである。本明細書のアリール基は、非置換のものであり、或いは明示されるように、1つ又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されているものである。例えば、そのようなアリール基は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、アミノ(C₁~C₆)アルキル、モノ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキル、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキル、-COOH、-C(=O)O(C₁~C₆アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(モノ又はジ-C₁~C₆アルキル)、-S(C₁~C₆アルキル)、-SO₂(C₁~C₆アルキル)、-O-C(=O)(C₁~C₆アルキル)、-NH-C(=O)-(C₁~

40

50

C₆ アルキル)、-N (C₁ ~ C₆ アルキル) -C (=O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
 -NH-SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、-N (C₁ ~ C₆ アルキル) -SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
 -NH-C (=O) NH₂、-NH-C (=O) N (モノー又はジ-C₁ ~ C₆ アルキル)、
 -NH (C₁ ~ C₆ アルキル) -C (=O) -NH₂ 又は -NH (C₁ ~ C₆ アルキル) -C (=O) -N- (モノー又はジ-C₁ ~ C₆ アルキル) によって、任意選択で置換することができる。

【0240】

「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素、又はイオウから選択された少なくとも1個から最大4個のヘテロ原子を含有する9~11個の原子の縮合環系を含んだ5、6、又は7員環である1つ又は複数の芳香環系を意味する。本発明の好ましいヘテロアリール基には、
 10
 ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、
 ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリ
 ニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チア
 ズリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアズリル、ベンズイミダゾリル、ベン
 ズフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアズリル、チアジアズリル、トリ
 アズリル、テトラズリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアズリル
 、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、イソクロマニル、
 クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロ
 フラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、
 20
 プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリ
 ジニル、ベンゾチアズリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアズリル、ジヒドロベンズ
 イソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジ
 ニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル
 、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリ
 ニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒド
 ロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンズジオキサニル、ベンゾキサゾリノニル、
 ピロリル N-オキシド、ピリミジニル N-オキシド、ピリダジニル N-オキシド、
 30
 ピラニル N-オキシド、キノリニル N-オキシド、インドリル N-オキシド、イン
 ドリニル N-オキシド、イソキノリル N-オキシド、キナゾリニル N-オキシド
 、キノキサリニル N-オキシド、フタラジニル N-オキシド、イミダゾリル N-オ
 キシド、イソキサゾリル N-オキシド、オキサゾリル N-オキシド、チアズリル N
 -オキシド、インドリジニル N-オキシド、インダゾリル N-オキシド、ベンゾチア
 ズリル N-オキシド、ベンズイミダゾリル N-オキシド、ピロリル N-オキシド、
 オキサジアズリル N-オキシド、チアジアズリル N-オキシド、トリアズリル N
 -オキシド、テトラズリル N-オキシド、ベンゾチオピラニル S-オキシド、ベンゾチ
 オピラニル S、S-ジオキシドが含まれる。本明細書のヘテロアリール基は、非置換の
 ものであり、或いは明示されるように、1つ又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換
 されているものである。例えば、そのようなヘテロアリール基は、C₁ ~ C₆ アルキル、
 40
 C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ (C₁ ~
 C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂
 ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、アミノ (C₁
 ~ C₆) アルキル、モノ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル又はジ (C₁
 ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、-COOH、-C (=O) O (C₁ ~ C₆
 アルキル)、-C (=O) NH₂、-C (=O) N (モノー又はジ-C₁ ~ C₆
 アルキル)、-S (C₁ ~ C₆ アルキル)、-SO₂ (C₁ ~ C₆ アルキル)、-O-C
 (=O) (C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH-C (=O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、-N
 (C₁ ~ C₆ アルキル) -C (=O) - (C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH-SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
 -N (C₁ ~ C₆ アルキル) -SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、
 50
 -NH-C (=O) NH₂、-NH-C (=O) N (モノー又はジ-C₁ ~ C₆ アルキル

）、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$ (モノー又はジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$)によって、任意選択で置換することができる。

【0241】

「複素環」、「ヘテロシクロアルキル」、又は「ヘテロシクリル」とは、窒素、酸素、又はイオウから選択された少なくとも1個から最大4個のヘテロ原子を含有する9～11個の原子の縮合環系を含んだ3、4、5、6、又は7員環である1つ又は複数の炭素環系を意味する。本発明の好ましい複素環には、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S, S-ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル、S, S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロチエニル S-オキシド、テトラヒドロチエニル S, S-ジオキシド、及びホモチオモルホリニル S-オキシドが含まれる。本明細書の複素環基は、非置換のものであり、或いは明示されるように、1つ又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されているものである。例えば、そのような複素環基は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキルアミノ、ジ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキルアミノ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、アミノ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、モノ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキルアミノ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、ジ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキルアミノ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、又は $=\text{O}$ によって任意選択で置換することができる。

10

20

【0242】

本明細書で言及されるすべての特許及び文献は、あらゆる目的で、参照により本明細書に援用する。

【0243】

構造は、Advanced Chemical Development Inc. (90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9、カナダ) から入手可能な Name Pro IUPAC Naming Software、バージョン5.09を使用して命名した。

30

【0244】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より良く理解することができる。これらの実施例は、本発明の特定の実施形態を表すものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0245】

[化学的实施例]

以下の略称を実施例で 사용할 ことができる。

EDC (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、又は塩酸塩)；

40

DEA (ジイソプロピルエチルアミン)；

PyBOP (ベンゾトリアゾル-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)；

HATU (O-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)；

DCM (ジクロロメタン)

【0246】

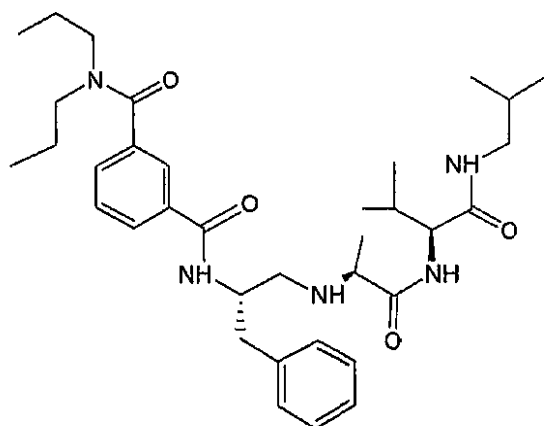
(実施例1)

N-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ) カルボニル] -ベンゾイル} ア

50

ミノ) - 3 - フェニルプロピル] - L - アラニル - N¹ - イソブチル - L - バリンアミド
の調製

【化 8】



10

【0247】

N - t - ブトキシカルボニルフェニルアラナルの調製

N - t - ブトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステル (1.0 g、3.6 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、その溶液を窒素中に置き、-78℃に冷却する。攪拌した溶液に、Dibal (水素化ジイソブチルアルミニウム) の 1 M トルエン溶液 9.0 mL を、5 分間にわたり 1 滴ずつ添加する。1 時間後、メタノール 1 mL を 1 滴ずつ添加し、その溶液を、氷浴で冷却したロシエル塩 (酒石酸カリウムナトリウム) の水溶液に注ぐ。この混合物を 2 時間攪拌し、有機物質をエチルエーテルに抽出する。有機相を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して無色の油にする。これを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン中 20% の酢酸エチルで溶出することにより、標題の化合物 0.8 g (3.2 mmol、88%) が白色固体として得られる。

30

NMR (CDCl₃) δ 9.6 (s, 1H),

7.33-7.16 (m, 5H), 5.03 (bd, 1H), 4.43 (q, J = 7 Hz, 1H),

3.12 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0248】

N² - (tert - ブトキシカルボニル) - N¹ - イソブチル - L - バリンアミドの調製

N - t - ブトキシカルボニルバリン (2.2 g、10 mmol) を、窒素中で乾燥 THF に溶解し、そこにカルボニルジイミダゾール 2.0 g (12 mmol) を添加する。この混合物を 50 分間攪拌した後、イソブチルアミン 2.0 mL (20 mmol) を添加する。1 週間後、この混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水性硫酸水素カリウム、水、及び食塩水で逐次洗浄する。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することによって、標題の化合物 2.27 g (8.3 mmol、83%) が白色固体として得られる。

40

NMR (CDCl₃) δ 6.0 (br, 1H), 5.07 (br d, 1H), 3.83

(m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.44 (s,

9H), 1.01-0.90 (overlapping d, 12H). HRMS (ESI) calcd for

C₁₄H₂₈N₂O₃+H₁ 273.2178, found 273.2180

【0249】

50

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-イソブチル-L-バリンアミド (1.62 g、5.95 mmol) を、ジクロロメタン 10 mL 中トリフルオロ酢酸 6 mL と共に 1 時間攪拌し、次いでロータリーエバポレータで濃縮する。一方、N-tert-ブトキシカルボニルアラニン (1.23 g、6.5 mmol) を、DMF 10 mL 中、EDC (1.25 g、6.5 mmol) 及び HOBt (0.88 g、6.5 mmol) と合わせ、この混合物を窒素中で 1 時間攪拌する。次いで濃縮したアミンを DMF 5 mL に溶解し、N-メチルモルホリン 2.0 mL (18 mmol) を添加する。次いで N-tert-ブトキシカルボニルアラニン、EDC、及び HOBt から得られた DMF 溶液をアミン溶液に添加し、この混合物を窒素中で 3 日間攪拌する。水性硫酸水素カリウムで反応を停止させ、酢酸エチルで希釈する。有機相を、水、水性重炭酸ナトリウム、及び食塩水で逐次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濃縮によって白色固体が得られ、これをエチルエーテルで粉砕して残留する DMF を除去し、次いで蒸発させることによって、標題の化合物が 1.5 g (4.37 mmol、73%) 得られる。

NMR (CDCl₃) δ 6.70 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.32 (br, 1H), 5.0 (br d, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.96-0.89 (overlapping d, 12H). MS (CI) m/z 344 (MH⁺)

【0250】

L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド (247 mg、0.72 mmol) を、トリフルオロ酢酸 1 mL 及びジクロロメタン 3 mL と共に窒素中で 30 分間攪拌する。これをロータリーエバポレータで濃縮する。残留物に、飽和重炭酸ナトリウム (pH = 8) を 2 mL 添加する。生成物をエチルエーテル 100 mL で希釈する。その塩水溶液をサイホンで吸い出し、無水硫酸ナトリウムを添加する。溶液をガラスウールに通して濾過し、濃縮することによって、標題の化合物 136 mg がオフホワイトの固体として得られる。

NMR (MeOD)-d₃ δ 4.66 (bs) 4.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7 Hz, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7 Hz, 6H) 0.93 (d, J = 7 Hz, 6H). HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₂₅N₃O₂+H₁ 244.2025, found 244.2023.

40

【0251】

N-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニル (105 mg、0.42 mmol) 及び L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド (102 mg、0.42 mmol) を、1, 2-ジクロロエタン 4 mL、及び酢酸 0.04 mL (0.66 mmol) を含有する THF 4 mL 中、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (140 mg、0.66 mmol) と合わせる。メタノール数 mL を導入し、その混合物を一晩攪拌する。水性重炭酸ナトリウムで反応を停止させ、生成物を酢酸エチル 70 mL 及びメタノール数 mL に吸収させる。有機相を、さらに重炭酸塩で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ

50

ウムで乾燥する。これを濃縮して無色の油にし、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中2%～5%のメタノールで溶出する。生成物含有画分を濃縮することにより、標題の生成物84mg (0.176mmol、42%)が白色固体として得られる。

NMR

(CDCl₃) δ 7.76 (br d, 1H), 7.3-7.17 (m, 5 H), 6.40 (br m, 1H), 4.8 (br d, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.9-2.7 (m, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.96-0.89 (overlapping d, 12H).

10

【0252】

N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

N-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド(84mg、0.176mmol)を、トリフルオロ酢酸1mL及びジクロロメタン3mLと共に30分間攪拌する。次いでこれをロータリーエバポレータで濃縮し、次いで水性飽和重炭酸ナトリウム数mLで中和する。生成物をエチルエーテル70mLに吸収させ、さらに数mLの重炭酸塩溶液で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥する。エチルエーテルから濃縮し、次いで無水エタノールから濃縮することによって、そのNMRスペクトルが標題の化合物と一致したやや黄色の油75mgが、少量の残留エタノールと共に得られた。

20

NMR (CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.3-7.17 (m, 5 H), 6.88 (br t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.83 (m, 2 H), 2.7 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.93-0.86 (overlapping d, 12H).

30

【0253】

N-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-ベンゾイル} アミノ)-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸(52mg、0.21mmol)を、DMF 2.5mLに溶かしたEDC(40mg、0.21mmol)及びHOBT(30mg、0.22mmol)と合わせ、窒素中で1時間攪拌する。次いでこの溶液を、N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド(0.17mmol)をDMF 1mLに溶かした溶液に添加する。反応を、周囲温度で3日間続ける。次いで1N KH₂PO₄で反応を停止させ、酢酸エチルで希釈する。有機相を、水、1N NaHCO₃、及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。濃縮し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーを行って、ジクロロメタン中5%のメタノールで溶出することにより、標題の化合物53mg(0.087mmol、51%)が得られる。数滴の重水素化メタノールを重水素化クロロホルム中の化合物に添加することが必要である。

40

NMR

(CDCl₃+MeOD) δ 7.79 (br d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (m, 2 H), 7.30 (m, 4H), 7.26 (m, obscured by CHCl₃), 7.19 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.5-3.4 (m, 3H), 3.13- 3.0 (m, 6H), 2.90 (m, 1 H), 2.68 (dd, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.7 (m, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.93-0.86 (overlapping d, 12H), 0.72 (t, J = 7 Hz, 3H). MS (FAB) m/z 608 (MH⁺).

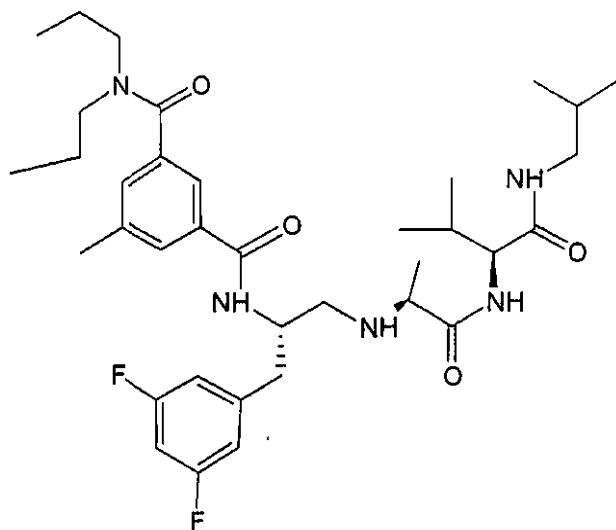
10

【0254】

(実施例2)

N-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

【化9】



20

30

【0255】

N-tert-ブトキシカルボニル(3,5-ジフルオロフェニル)アラニンメチルエステルの調製

窒素中、乾燥THF 35 mLに加えたN-tert-ブトキシカルボニル(3,5-ジフルオロフェニル)アラニン(2.6 g、8.6 mmol)を、粉末化K₂CO₃ 2.0 g(14.5 mmol)及びジメチルスルフェート1.0 mL(10.5 mmol)と共に、40℃で17時間攪拌する。この混合物を酢酸エチルで希釈し、1N KH₂PO₄で2回、1N NaHCO₃で1回、水で2回、最後に食塩水で洗浄する。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粘着性の固体にする。ヘプタンで粉砕することにより、N-tert-ブトキシカルボニル(3,5-ジフルオロフェニル)アラニンメチルエステル2.32 g(7.4 mmol、85%)が白色固体として得られる。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.72-6.56 (m, 3 H), 5.04 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.57 (q, $J = 6$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.14 (dd, $J = 6, 14$ Hz, 1 H), 3.01 (dd, $J = 6, 14$ Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H).

【0256】

N-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

トルエン (20 mL) 中の N-tert-ブトキシカルボニル (3,5-ジフルオロフェニル) アラニンメチルエステル (1.3 g, 4.1 mmol) を、窒素中に置き、 -78°C に冷却する。この攪拌溶液に、Dibal の 1 M トルエン溶液 12.0 mL を 1 滴ずつ、10 分間にわたり添加する。1 時間後、メタノール 2 mL を 1 滴ずつ添加し、その溶液を、氷浴で冷却したロシエル塩の水溶液に注ぐ。この混合物を攪拌し、有機物質をエチルエーテルに抽出する。有機相を水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、白色固体として N-tert-ブトキシカルボニル (3,5-ジフルオロフェニル) アラナルが 1.2 g (定量的) 得られる。N-tert-ブトキシカルボニル (3,5-ジフルオロフェニル) アラナル (700 mg, 2.45 mmol) 及び L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド (実施例 1, 700 mg, 2.87 mmol) を、酢酸 0.3 mL (5.0 mmol) を含有する THF 14 mL 中のトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1.0 g, 4.7 mmol) と合わせる。この混合物を 18 時間攪拌する。1 N NaHCO_3 で反応を停止させ、生成物を、酢酸エチル 200 mL 及びメタノール数 mL に吸収させる。有機相を、さらに重炭酸塩で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。これを濃縮して固体にし、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中 25%~30% のアセトンで溶出する。生成物含有画分を濃縮することにより、標題の化合物 432 mg (0.84 mmol, 34%) が白色固体として得られる。HRMS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}_1$ に関する計算値 513.3252、実測値 513.3259。

【0257】

N-[(2S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

N-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド (377 mg, 0.735 mmol) を、トリフルオロ酢酸 1.5 mL 及びジクロロメタン 3 mL と共に 25 分間攪拌する。次いでロータリーエバポレータで濃縮し、次いで水性飽和重炭酸ナトリウム 数 mL で中和する。生成物を、約 1% のメタノールを含有するエチルエーテルに吸収させ、さらに数 mL の重炭酸塩溶液及び食塩水で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥する。濃縮により、定量的収量の標題化合物が黄色固体として得られる。HRMS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}_1$ に関する計算値 413.2728、実測値 413.2730。

【0258】

N-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチル安息香酸 (90 mg, 0.34 mmol) を、EDC (65 mg, 0.34 mmol) 及び HOBt (46 mg, 0.34 mmol) を DMF 3 mL に溶かしたものと合わせ、窒素中で 1 時間攪拌する。次いでこの溶液を、DMF 1 mL に N-[(2S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド (88 m

g、0.21 mmol)を加えた溶液に添加する。反応を、周囲温度で3日間続ける。次いで1N KH_2PO_4 で反応を停止させ、約1%のメタノールを含有する酢酸エチルで希釈する。有機相を、水、1N NaHCO_3 、及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。濃縮し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて、ジクロロメタン中4%~6%のメタノールで溶出することにより、標題の化合物96 mg (0.146 mmol、69%)が薄い黄褐色の固体として得られる。

^1H NMR (CDCl_3)

δ 7.75 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 6.70 (m, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 4.19 (dd, $J = 7, 9$ Hz, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.5-3.4 (m, 2 H), 3.33 (dd, $J = 6, 14$ Hz, 1 H), 3.19-3.02 (m, 5 H), 2.88 (dd, $J = 6, 14$ Hz, 1 H), 2.68 (dd, $J = 4, 13.5$ Hz, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.96 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 4 H), 1.50 (m, 2 H), 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 0.99 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 0.91 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 0.86 (m, 9 H), 0.71 (t, $J = 7$ Hz, 3 H).

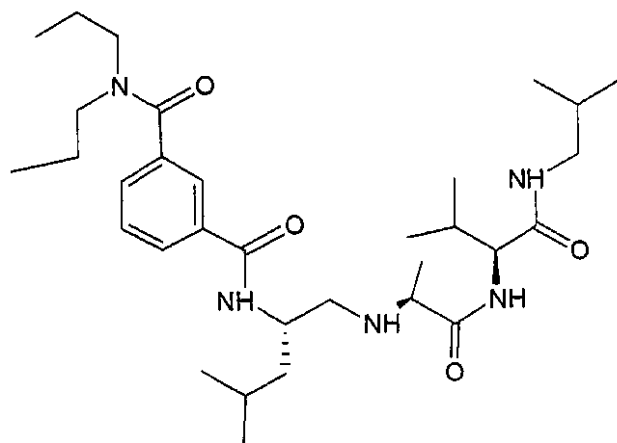
MS (CI) m/z 658 (MH+).

【0259】

(実施例3)

N-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-4-メチルペンチル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

【化10】



【0260】

(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-4-メチルペンタン酸メチルの調製

3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸(1.24 g、5 mmol)を、EDC(0.95 g、5 mmol)及びHOBt(0.69 g、5.1 mmol)をDMF 10 mLに溶かしたものと合わせ、窒素中で1時間攪拌する。次いでこの溶液を、L-ロ

イシンメチルエステル塩酸塩 (0.9 g、5 mmol) 及び 4-メチルモルホリン 0.5 mL (5 mmol) を DMF 5 mL に溶かした溶液に添加する。反応を、周囲温度で 3 日間続ける。次いで 1 N KH_2PO_4 で反応を停止させ、酢酸エチルで希釈する。有機相を、水、1 N NaHCO_3 、及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。濃縮し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて、ヘプタン中 50 % の酢酸エチルで溶出することにより、標題の化合物 1.65 g (4.4 mmol、88 %) が無色の油として得られるが、これは放置すると結晶化するものである。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.82 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.51-

7.44 (m, 2 H), 6.65 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 3.77 (s, 10
3 H), 3.46 (br t, 2 H), 3.14 (br t, 2 H), 1.78-1.65 (m, 5 H),
1.53 (m, 2 H), 0.99 (m, 9 H), 0.75 (br t, 3 H).

【0261】

(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-4-メチルペンタナルの調製

窒素中、トルエン 20 mL に (2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-4-メチルペンタン酸メチル (1.65 g、4.4 mmol) 20
) を加えたものを、 -78°C に冷却する。これに、Dibal の 1 M トルエン溶液 11 mL を 1 滴ずつ、5 分にわたり添加する。混合物をさらに 6 分間攪拌し、次いでメタノールを 2 mL 添加することによって、反応を停止させる。冷水浴を除去し、ロシエル塩溶液 20 mL を添加し、勢いよく攪拌し、それと同時にこの混合物を周囲温度に温める。生成物をエーテルに抽出し、有機相を、ロシエル塩溶液、水、及び食塩水で逐次洗浄する。これを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて、ヘプタン中 50 % の酢酸エチルで溶出することにより、標題の化合物が無色の油として得られる (0.79 g、2.3 mmol、52 %)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.7 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 6.81 (d, $J =$ 30
7 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 3.46 (br t, 2 H), 3.15 (br t, 2 H),
1.82 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.62-1.53 (m, 3 H), 1.01 (m, 9
H), 0.75 (br t, 3 H).

【0262】

N-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-4-メチルペンチル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-4-メチルペンタナル (290 mg、0.84 mmol) を乾燥 THF 6 mL に加えた溶液を、窒素中、L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド (実施例 1、20 5 mg、0.84 mmol) に添加する。これに酢酸 0.12 mL 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (300 mg、1.41 mmol) を添加し、その混合物を 3 日間攪拌する。メタノール (1 mL) を添加する。混合物をさらに 3 時間攪拌する。酢酸エチル 150 mL 及びメタノール 5 mL で希釈し、有機相を、1 N NaHCO_3 15 mL、水、食塩水で逐次洗浄する。溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかける。ジクロロメタン中 4 % のメタノールで溶出し、その後ジクロロメタン中 8 % のメタノールで溶出することによって、標題の化合物が白色固体として得られる (154 mg、0.27 mmol、32 %)。 40

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (m, 1 H), 7.78 (m, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.00 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.69 (br t, $J = 6$ Hz, 1 H), 4.14 (dd, $J = 7, 9$ Hz, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.16-3.04 (m, 5 H), 2.87 (m, 1 H), 2.64 (dd, $J = 4, 13$ Hz, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 1.75-1.63 (m, 5 H), 1.53 (m, 2 H), 1.39 (m, 1 H), 1.30 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.0-0.83 (m, 21 H), 0.74 (br t, $J = 7$ Hz, 3 H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4 + \text{H}_1$ 574.4332, found 574.4332.

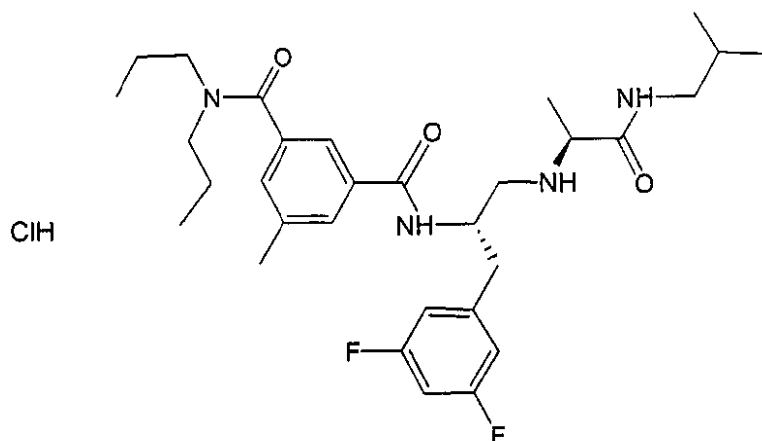
10

【0263】

(実施例4)

N^2 - [(2S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5-メチルベンゾイル } アミノ) プロピル] - N^1 - イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩の調製

【化11】



20

30

【0264】

N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - イソブチル-L-アラニンアミドの調製

N -tert-ブトキシカルボニルアラニン (2.8 g, 15 mmol) 及びカルボニルジイミダゾール (2.75 g, 17 mmol) を、窒素下の乾燥 THF 30 mL 中で一緒に1時間攪拌する。これに、イソブチルアミン 3 mL (30 mmol) を添加し、その混合物を1週間攪拌する。次いで濃縮し、酢酸エチルに溶解し、1N KHSO_4 、水、及び食塩水で逐次洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。濃縮することにより、標題の化合物が白色固体として得られる (2.25 g, 9.2 mmol, 62%)。

40

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.27 (m, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.08 (m, 2 H), 1.77 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J = 7$ Hz, 6 H).

【0265】

N^1 - イソブチル-L-アラニンアミドの調製

N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N^1 - イソブチル-L-アラニンアミド (50

300 mg、1.23 mmol)を、ジクロロメタン4 mL中TFA 2 mLと共に1時間攪拌する。この混合物を濃縮し、1N NaHCO₃ 2 mL及び1N Na₂CO₃ 2 mLで中和し、メタノール2 mLを含有するエチルエーテル50 mLに抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濃縮することにより、標題の化合物が無色の被膜として得られた(90 mg、0.62 mmol、51%)。

¹H NMR (CD₃OD) δ 4.9 (s, 3 H, includes water), 3.52 (q, J = 7 Hz, 1 H), 3.07-2.96 (m, 2 H), 1.78 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.90 (m, 6 H).

10

【0266】

N² - [(2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロピル] - N¹ - イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩の調製

N-tert-ブトキシカルボニル(3, 5-ジフルオロフェニル)アラナル(実施例2、300 mg、1.05 mmol)とN¹-イソブチル-L-アラニンアミド(170 mg、1.18 mmol)を、窒素下の乾燥THF 10 mL中で合わせる。トリアセトキシシアノホウ水素化ナトリウム(320 mg、1.5 mmol)を添加し、その後メタノール5 mLを添加する。この混合物を4日間攪拌し、濃縮し、酢酸エチルとメタノール5 mLに溶解する。有機相を、1N NaHCO₃で、さらに食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮する。残留物をエチルエーテルに溶解し、エーテル性HClで酸性化する。得られた固体を少量のメタノールに溶解し、エチルエーテルで沈殿させることにより、標題の化合物が黄褐色の固体として得られる(205 mg、0.46 mmol、43%)。

20

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.4 (m, 1 H), 6.77 (m, 2 H), 6.69 (m, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 3.19 (t, J = 12 Hz, 1 H), 3.06 (m, 3 H), 2.88 (dd, 1 H), 2.77 (d, J = 7 Hz, 2 H), 1.77 (m, 1 H), 1.52 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 0.92 (m, 6 H).

30

【0267】

N² - [(2S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} アミノ) プロピル] - N¹ - イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩の調製

N² - [(2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロピル] - N¹ - イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩(238 mg、0.53 mmol)を、TFA 2 mL及びジクロロメタン3 mLと共に1時間攪拌する。この混合物を濃縮し、1N NaHCO₃ 3 mLで中和し、2%のメタノールを含有する酢酸エチルに抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することによって、TFAを含む黄色の油(400 mg)が得られる。残留物をDMF 2 mLに溶解する。得られた溶液1 mLに、3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5-メチル安息香酸(80 mg、0.3 mmol)、EDC(58 mg、0.3 mmol)、及びHOBT(40 mg、0.3 mmol)をDMF 3 mLに溶かして窒素中で一緒に1時間攪拌した溶液を添加する。合わせた混合物を5日間攪拌し、次いで水20 mLで反応を停止させ、メタノール5 mLを含有する酢酸エチル120 mLに溶解する。有機相を、水、1N NaHCO₃、及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。これを濃縮し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけて、クロロホルム中3%~5%のメタノールで溶出することにより、標題化合物の遊離塩基が粘着性の固体として得られる(65 mg、0.12 mmol、45%)。この物質の一部に、エーテル及びエー

40

50

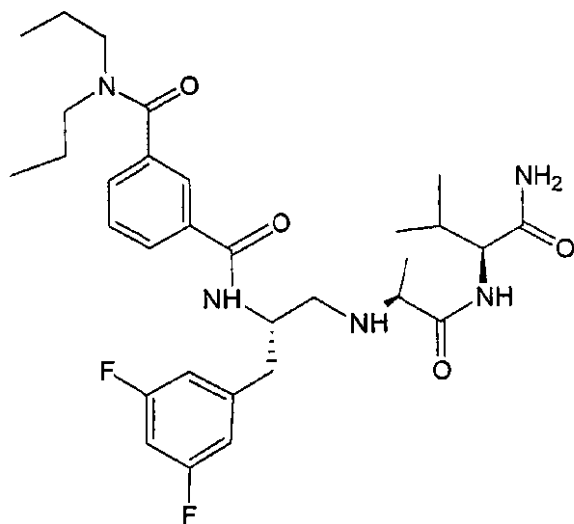
テル性HClを添加することによって、標題の化合物がオフホワイトの固体として得られる。MS (CI) m/z 559 (MH⁺) HRMS (ESI) C₃₁H₄₄F₂N₄O₃ + H₁ に関する計算値 559.3459、実測値 559.3455

【0268】

(実施例5)

N-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-L-バリンアミドの調製

【化12】



10

20

【0269】

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニル-L-バリンアミドの調製

N-tert-ブトキシアラニン(0.95g、5.0mmol)、EDC(1.0g、5.2mmol)、及びHOBT(0.70g、5.2mmol)を、窒素下の乾燥DMF 10mL中で1時間攪拌する。N-メチルモルホリン(1.6mL、14.5mmol)を、DMF 7mLに塩酸L-バリンアミド(0.76g、5.0mmol)を加えたものに添加し、得られた懸濁液を5~10分間攪拌し、次いでEDC混合物に添加する。反応混合物を3日間攪拌する。1N KHSO₄で反応を停止させ、酢酸エチルに抽出する。有機相を、1N KHSO₄、1N NaHCO₃、水、及び食塩水で逐次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。濃縮し、ペンタンで粉碎することによって、標題の化合物が白色固体として得られる(1.07g、3.7mmol、74%)。MS (CI) m/z 288 (MH⁺) HRMS (ESI) C₁₃H₂₅N₃O₄ + H₁ に関する計算値 288.1923、実測値 288.1922。

30

【0270】

L-アラニル-L-バリンアミドの調製

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニル-L-バリンアミド(0.5g、1.74mmol)を、ジクロロメタン6mL中TFA 3mLと共に1時間攪拌する。次いで濃縮し、1N NaHCO₃ 3.5mL及び1N Na₂CO₃ 3.5mLで中和し、メタノールを数mL含有するエチルエーテル60mLに抽出する。水相を、ジクロロメタン100mL及びメタノール10mLで抽出する。水層を蒸発させ、固形分をメタノールで抽出する。これを濃縮することにより、標題の化合物と少量のジアステレオマーとの85:15の混合物が180mg(0.96mmol、55%)得られる。合わせた有機相を濃縮することにより、標題の化合物74mg(0.4mmol、23%)が白色固体として得られる。HRMS (ESI) C₈H₁₇N₃O₂ + H₁ に関する計算値 188.1399、実測値 188.1408

40

50

【0271】

N-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-L-バリンアミドの調製

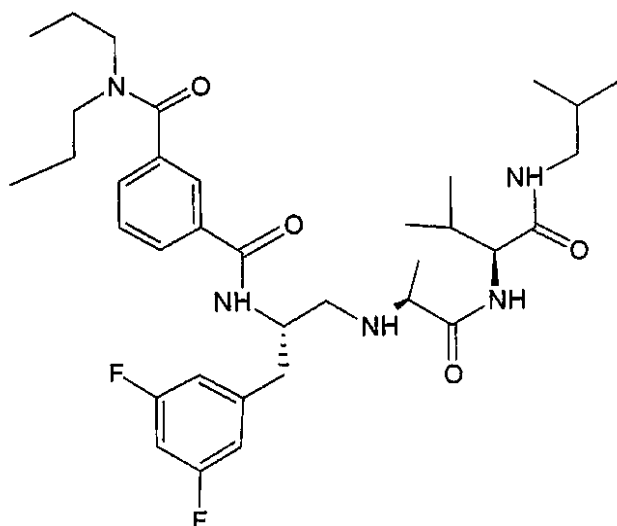
N-tert-ブトキシカルボニル(3,5-ジフルオロフェニル)アラナル(実施例2、265mg、0.91mmol)とL-アラニル-L-バリンアミド(180mg、0.96mmol)を、窒素下の乾燥THF 10mL中で合わせる。トリアセトキシシアノホウ水素化ナトリウム(300mg、1.4mmol)を添加し、その後メタノール3mLを添加する。混合物を3日間攪拌し、濃縮し、酢酸エチル及びメタノール5mLに溶解する。有機相を、1N NaHCO₃、水、及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮する。残留物275mgをエチルエーテルに溶解し、エーテル性HClを添加する。母液を除去し、残留物をエーテルで洗浄することによって、蠟様の固体70mgが得られる。この固体を、TFA 1mL及びジクロロメタン2mLと共に1時間攪拌する。これを濃縮し、1N NaHCO₃ 数mLで中和し、メタノール 数mLを含有する酢酸エチルに抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することによって、TFAを含む被膜100mgが得られる。これを乾燥DMF 1mLに溶解し、3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸(38mg、0.15mmol)、EDC(29mg、0.15mmol)、及びHOBT(20mg、0.15mmol)をDMF 2mLに溶かした溶液であって事前に一緒に2時間攪拌した溶液と合わせる。得られた混合物を、窒素中で6日間攪拌する。水及び1N KH₂PO₄で反応を停止させ、7%のメタノールを含有する大量の酢酸エチルに抽出する。有機相を、1N NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮する。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーを行って、ジクロロメタン中5%~7%のメタノールで溶出することにより、エーテル性HClを生成物含有画分に添加して濃縮した後に、標題の化合物が黄褐色の脆いガラスとして得られる(15mg、0.025mmol、18%)。HRMS(ESI) C₃₁H₄₃F₂N₅O₄+H₁に関する計算値588.3361、実測値588.3364。

【0272】

(実施例6)

N-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

【化13】



40

50

【0273】

3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチル安息香酸の代わりに3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-安息香酸を使用する他は、実施例2で述べた手順に本質的に従うことにより、N-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドが得られる。HRMS (ESI) C₃₅H₅₁F₂N₅O₄ + H₁ に関する計算値 644.3987、実測値 644.3997。

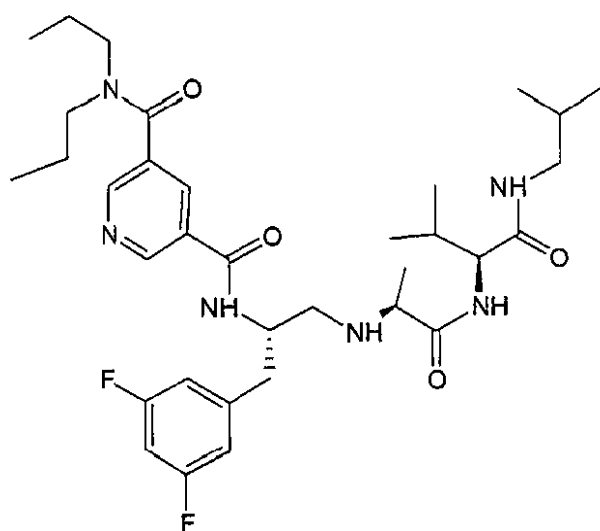
【0274】

(実施例7)

N-{(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-[(5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}プロピル}-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

10

【化14】



20

30

【0275】

3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチル安息香酸の代わりに5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-ニコチン酸を使用する他は、実施例2で述べた手順に本質的に従うことにより、N-{(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-[(5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}プロピル}-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドが得られる。HRMS (ESI) C₃₄H₅₀F₂N₆O₄ + H₁ に関する計算値 645.3939、実測値 645.3939。

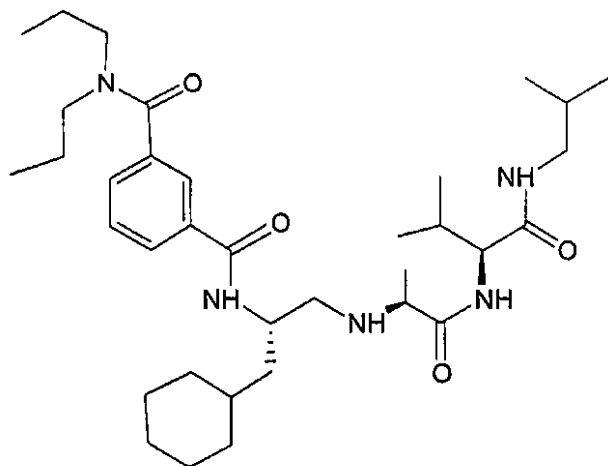
【0276】

(実施例8)

N-[(2S)-3-シクロヘキシル-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドの調製

40

【化 15】



10

【0277】

N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルの代わりにN-tert-ブトキシカルボニルシクロヘキシルアラニンメチルエステルを使用する他は、実施例1で述べた手順に本質的に従うことによって、N-[(2S)-3-シクロヘキシル-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミドが得られる。HRMS (ESI) C₃₅H₅₉N₅O₄ + H₁ に関する計算値 614.4645、実測値 614.4633。

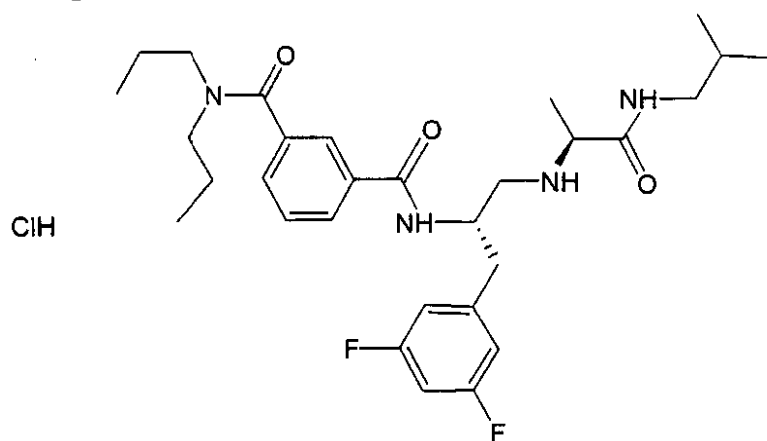
20

【0278】

(実施例9)

N²-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)プロピル]-N¹-イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩の調製

【化 16】



30

40

【0279】

3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチル安息香酸の代わりに3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-安息香酸を使用する他は、実施例4で述べた手順に本質的に従うことにより、N²-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)プロピル]-N¹-イソブチル-L-アラニンアミド塩酸塩が得られる。MS (CI) m/z 545 (MH⁺) HRMS (ESI) C₃₀H₄₂F₂N₄O₃ + H₁ に関する計算値 545.3303、実測値 545.3292。

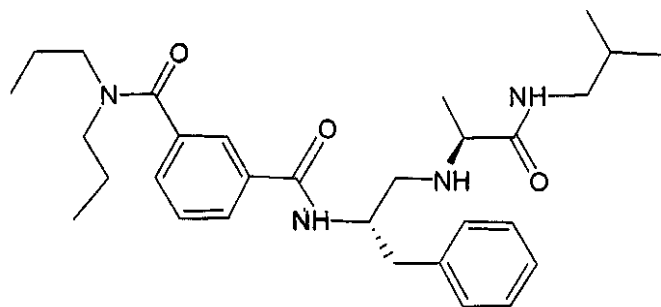
50

【0280】

(実施例10)

N^2 - [(2S) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } アミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N^1 - イソブチル - L - アラニンアミドの調製

【化17】



10

【0281】

3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - メチル安息香酸の代わりに 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 安息香酸を使用し、且つ N - t - ブトキシカルボニル (3, 5 - ジフルオロフェニル) アラニンメチルエステルの代わりに N - t - ブトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルを使用すること及び HCl 塩を形成しないこと
 他は、実施例4で述べた手順に本質的に従うことにより、 N^2 - [(2S) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } アミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N^1 - イソブチル - L - アラニンアミドが得られる。 $MS(CI)m/z$ 509 (MH⁺) $HRMS(ESI)C_{30}H_{44}N_4O_3 + H_1$ に関する計算値 509.3491、実測値 509.3488。

20

【0282】

本発明の化合物には、下記のもの、すなわち本質的に本明細書で述べたチャート、スキーム、実施例、及び調製に記載されている手順によって調製されたものが含まれる。

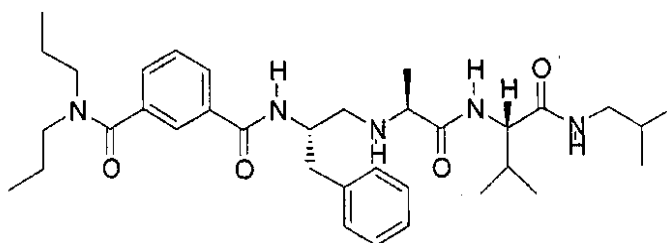
【0283】

実施例

構造／名称

30

【化18】

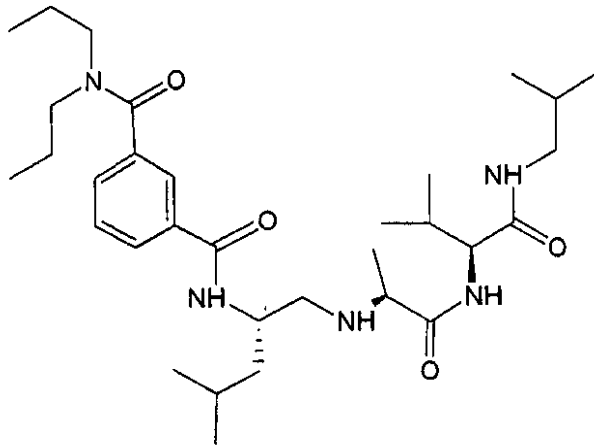


N - [(2S) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } アミノ) - 3 - フェニルプロピル] - L - アラニル - N^1 - イソブチル - L - バリンアミド

40

【0284】

【化 1 9】



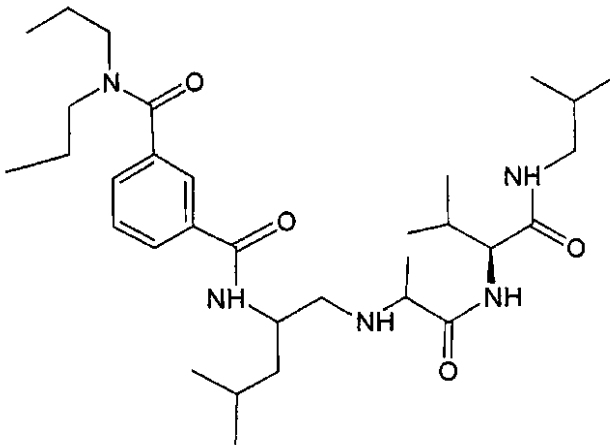
10

N-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-4-メチルペンチル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド

【0285】

20

【化 2 0】

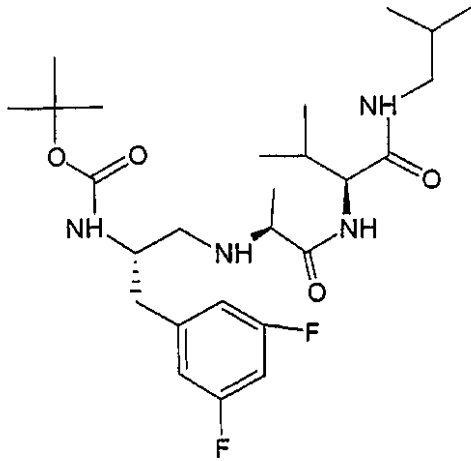


30

N-[2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-4-メチルペンチル]アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド

【0286】

【化 2 1】



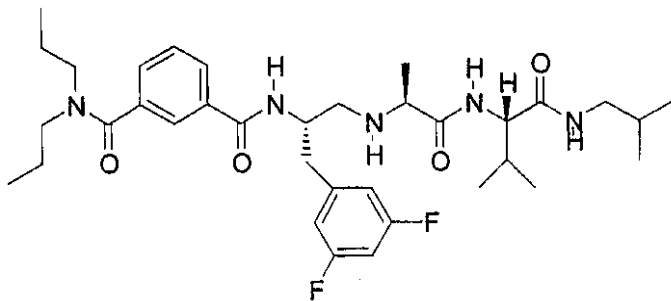
10

N-[(2S)-2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(3,5-ジフル
 オロフェニル)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド

【0287】

【化 2 2】

20

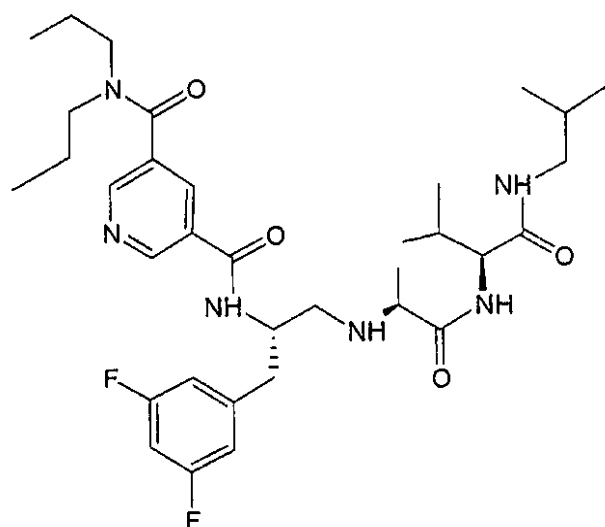


30

N-[(2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピル
 アミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-N¹-イソブチ
 ル-L-バリンアミド

【0288】

【化 2 3】

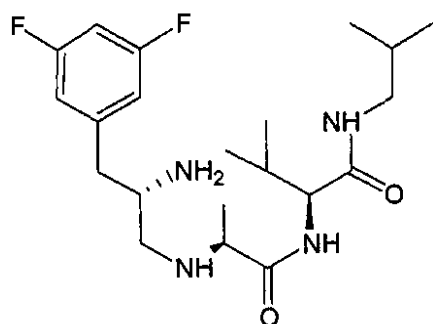


10

$$\begin{aligned} & \text{N} - \{ (2\text{S}) - 3 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 2 - [(\{ 5 - [(\text{ジプロピルアミノ}) \text{カルボニル}] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} \text{カルボニル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - \text{L} - \text{アラニル} - \text{N}^1 - \text{イソブチル} - \text{L} - \text{バリンアミド} \end{aligned} \quad 20$$

【 0 2 8 9 】

【化 2 4】

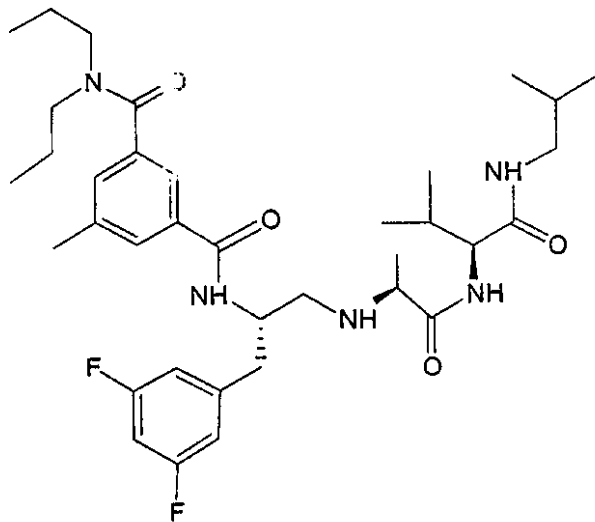


30

N-[(2S)-2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)propyl]-L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド

【 0 2 9 0 】

【化 2 5】

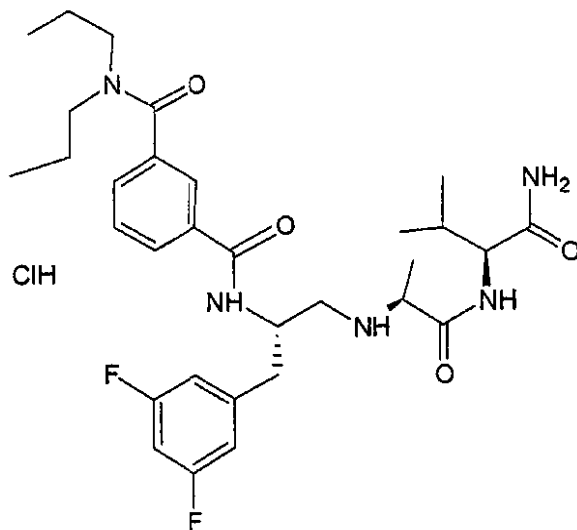


10

N-[(2S)-3-((3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピル
アミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-N
1-イソブチル-L-バリンアミド 20

【0291】

【化 2 6】

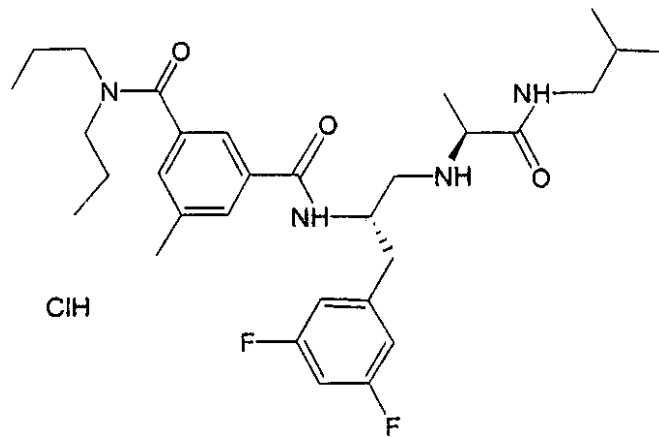


30

N-[(2S)-3-((3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピル
アミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル]-L-アラニル-L-バリンアミ
ド塩酸塩 40

【0292】

【化 2 7】



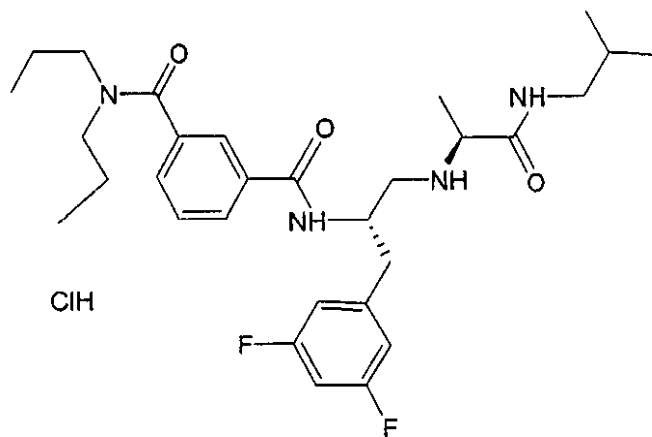
10

$N^2 - [(2S) - 3 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 2 - (\{ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5\text{-メチルベンゾイル} \} アミノ) プロピル] - N^1 - イソブチル-L\text{-アラニンアミド塩酸塩}$

【 0 2 9 3 】

20

【化 2 8】

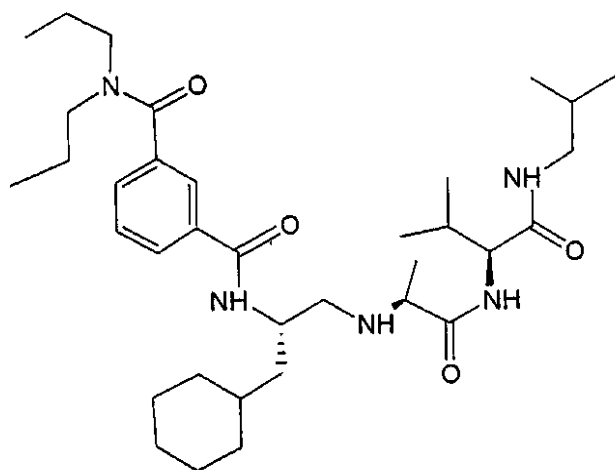


30

$N^2 - [(2S) - 3 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 2 - (\{ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル \} アミノ) プロピル] - N^1 - イソブチル-L\text{-アラニンアミド塩酸塩}$

【 0 2 9 4 】

【化 2 9】



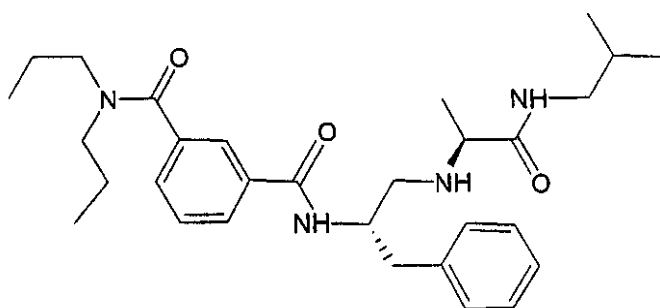
10

N-[(2S)-3-シクロヘキシル-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ) プロピル] -L-アラニル-N¹-イソブチル-L-バリンアミド

【0295】

20

【化 3 0】



30

N²-[(2S)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ) -3-フェニルプロピル] -N¹-イソブチル-L-アラニンアミド

【0296】

[生物学の実施例]

(実施例 A)

酵素阻害アッセイ

MBP-C125アッセイを利用して、本発明の化合物の阻害活性を分析する。このアッセイでは、β-セクレターゼによるモデルAPP基質MBP-C125SWの切断について、未処理対照と比べ、化合物による相対的阻害を決定する。アッセイパラメータの詳細な説明は、例えば、米国特許第5,942,400号に出ている。簡単に述べれば、基質は、マルトース結合タンパク質(MBP)とスウェーデン変異体APP-SWのカルボキシ末端側アミノ酸125個とから形成される融合タンパク質である。β-セクレターゼ酵素は、Sinha等の1999年Nature第40巻537~540ページで記載されているように、ヒト脳組織から取り出す、或いは全長酵素(アミノ酸1~501)として組換えによって作製され、例えば、WO00/47618に記載されているように、組換え型cDNAを発現する293細胞から調製できる。

40

【0297】

酵素の阻害は、例えば酵素切断産物のイムノアッセイによって分析する。ELISAの一例では、抗MBP捕捉抗体が使用され、予めコートし、ブロックした96ウェルの高結

50

合プレートにこの抗体を付着させてから、希釈した酵素を、反応上清と共にインキュベートし、特定のレポーター抗体、例えばビオチン標識抗SW192レポーター抗体と共にインキュベートし、さらにストレプトアビジン／アルカリホスファターゼと共にインキュベートする。このアッセイでは、無傷のMBP-C125SW融合タンパク質が切断されると、切断されたアミノ末端断片が生じ、カルボキシ末端に新しいSW-192抗体陽性エピトープが露出する。ホスファターゼによる切断の蛍光基質シグナルによって検出を行う。ELISAは、基質のAPP-SW751変異部位のLeu596に続く切断だけを検出する。

【0298】

具体的なアッセイ手順

1 試験化合物につき96プレートの1列として、6段階濃度曲線（1濃度につき2ウェル）に対して1：1で化合物を連続希釈した。各々の試験化合物をDMSO中に調製して、10ミリモルの保存溶液を作製した。この保存溶液をDMSOで連続的に希釈して、最終化合物濃度を6段階希釈曲線の高位置にある200mMにする。52mMのNaOAc、7.9%のDMSO、pH4.5各190マイクロリットルを予め加えておいた対応するV底プレートの列C上の、各々の2ウェルに各希釈物10マイクロリットルを加える。NaOAcで希釈した化合物を遠心沈殿させて、沈殿物をペレット状にし、20マイクロリットル／ウェルを平底プレートに移し、これに30マイクロリットルの氷冷酵素－基質混合物（30マイクロリットル当たり2.5マイクロリットルのMBP-C125SW基質、0.03マイクロリットルの酵素、及び24.5マイクロリットルの氷冷0.09%TX100）を加える。曲線最高点である200mMの化合物の最終反応混合物は、5%のDMSO、20mMのNaOAc、0.06%のTX100、pH4.5に含まれる。

【0299】

プレートを37℃に温めて、酵素反応を開始させた。90分後、37℃で、200マイクロリットル／ウェルの冷試料希釈物を加えて、反応を停止し、80マイクロリットル／ウェルの試料希釈物を含む、対応する抗MBP抗体でコートした捕捉用のELISAプレートに、20マイクロリットル／ウェルを移した。この反応物を終夜4℃でインキュベートし、翌日、抗192SW抗体、次いでストレプトアビジン－AP接合物及び蛍光物質と共に2時間インキュベートした後ELISAを展開する。信号を蛍光プレートリーダーで読み取る。

【0300】

化合物を加えていない対照ウェルでの酵素反応シグナルと比べ、検出されたシグナルが50%低下した化合物濃度（IC₅₀）を算出することによって、化合物の相対的阻害効力を決定する。このアッセイでは、本発明の好ましい化合物は50マイクロモル未満のIC₅₀を示す。

【0301】

（実施例B）

合成APP基質を使用する細胞未使用の阻害アッセイ

β－セクレターゼによって切断でき、N末端ビオチンを有し、Cys残基にオレゴングリーンを共有結合させたために蛍光を発することのできる、合成APP基質を使用して、本発明の阻害化合物の存在下又は不在下でのβ－セクレターゼ活性を検定した。有用な基質には、以下のもの、すなわち、

ビオチン－SEVNLD AEFRC [オレゴングリーン] KK

[配列番号1]

ビオチン－SEVKM－DAEFRC [オレゴングリーン] KK

[配列番号2]

ビオチン－GLN I K T E E I S E I S Y－E V E F R C [オレゴングリーン] KK

[配列番号3]

ビオチン－A D R G L T T R P G S G L T N I K T E E I S E V N L－D A E F R C [オレゴングリーン] KK

[配列番号4]

10

20

30

40

50

ビオチン-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPK
AC [オレゴングリーン] KK [配列番号5]

が含まれる。

【0302】

予めブロックした、融和性の低い、黒色プレート（384ウェル）中、37°で、酵素（0.1 nM）及び試験化合物（0.001～100 mM）を30分間インキュベートする。150 mMの基質を加えてウェル当たり30マイクロリットルの最終体積にすることによって、反応を開始する。最終のアッセイ条件は、0.001～100 mMの化合物阻害剤、0.1 Mの酢酸ナトリウム（pH 4.5）、150 nMの基質、0.1 nMの可溶性β-セクレターゼ、0.001%のTween 20、及び2%のDMSOである。アッセイ混合物を37℃で3時間インキュベートし、飽和濃度の免疫的に純粋な（immunopure）ストレプトアビジンを加えて反応を停止した。ストレプトアビジンと共に室温で15分間インキュベートした後、例えば、LJL Acquest（Ex 485 nm/Em 530 nm）を使用して、蛍光偏光を測定する。β-セクレターゼ酵素の活性は、酵素によって基質が切断されたときに起こる蛍光偏光の変化によって検出する。化合物阻害剤の存在下又は不在下でインキュベートすることによって、合成APP基質のβ-セクレターゼ酵素による切断が特異的に阻害されることが実証される。このアッセイでは、本発明の好ましい化合物は50マイクロモル未満のIC₅₀を示す。

10

【0303】

（実施例C）

20

β-セクレターゼ阻害：P26-P4' SWアッセイ

APPのβ-セクレターゼ切断部位を含む合成基質を使用して、例えば、公告されたPCT出願WO00/47618に記載されている方法を用いる、β-セクレターゼ活性のアッセイを行う。P26-P4' SW基質は、配列（ビオチン）CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLD AEF [配列番号6] のペプチドである。P26-P1標準体は、配列（ビオチン）CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLD [配列番号7] を有する。

【0304】

簡潔に述べれば、このアッセイでは、ビオチン結合合成基質を約0～約200 mMの濃度でインキュベートする。阻害化合物を試験する場合、約1.0 mMの濃度の基質が好ましい。5%の最終DMSO濃度の反応混合物に、DMSOで希釈した化合物を加える。対照も、最終DMSO濃度の5%を含有している。反応物中のβ-セクレターゼ酵素の濃度を変えて、ELISAアッセイの段階的な範囲、すなわち希釈後約125～2000ピコモルを有する生成物濃度を得る。

30

【0305】

反応混合物は、20 mMの酢酸ナトリウム、pH 4.5、0.06%のトリトンX100も含んでおり、37℃で約1～3時間インキュベートされる。次いで、試料をアッセイ緩衝液（例えば、145.4 nMの塩化ナトリウム、9.51 mMのリン酸ナトリウム、7.7 mMのアジ化ナトリウム、0.05%のトリトンX405、6 g/リットルのウシ血清アルブミン、pH 7.4）で希釈して、反応を失活させ、次いで切断産物のイムノアッセイに向けてさらに希釈する。

40

【0306】

切断産物は、ELISAによって検定できる。捕捉抗体、例えば、SW192をコートしたアッセイプレート中で、希釈した試料及び標準物質を4℃で24時間インキュベートする。TTBS緩衝液（150 mMの塩化ナトリウム、25 mMのトリス、0.05%のTween 20、pH 7.5）で洗浄後、製造者の指示に従って、試料をストレプトアビジンAPと共にインキュベートする。室温で1時間インキュベートした後、サンプルをTTBSで洗浄し、蛍光物質溶液A（31.2 g/リットルの2-アミノ-2-メチルー1-プロパノール、30 mg/リットル、pH 9.5）と共にインキュベートする。ストレプトアビジンアルカリリン酸と反応させると、蛍光法での検出が可能になる。β-セクレ

50

ターゼ活性の有効な阻害剤である化合物では、基質の切断が対照に比べて減少している。

【0307】

(実施例D)

合成オリゴペプチド基質を使用するアッセイ

知られているβ-セクレターゼ切断部位、及び任意選択で、蛍光性若しくは色素生産性部分など、検出可能なタグを含む合成オリゴペプチドを調製する。このようなペプチドの例、並びにその製造方法及び検出方法は、米国特許第5,942,400号に記載されており、これを参照により本明細書に組み込む。切断産物は、当技術分野でよく知られている方法に従って、検出するペプチドに適する高速液体クロマトグラフィー又は蛍光若しくは色素生産検出法を使用して検出できる。

10

【0308】

例として、あるそのようなペプチドは、配列SEVNL-DAEF [配列番号8]を有し、切断部位が残基5と6の間にある。別の好ましい基質は、配列ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [配列番号9]を有し、切断部位が残基26と27の間にある。

【0309】

β-セクレターゼを媒介とする基質の切断をもたらすのに十分な条件下、β-セクレターゼの存在下でこのような合成APP基質をインキュベートする。化合物阻害剤が存在下での切断結果を対照の結果と比較すると、その化合物の阻害活性の大きさが明らかとなる。

20

【0310】

(実施例E)

β-セクレターゼ活性の阻害-細胞アッセイ

米国特許第5,604,102号に記載されているように、β-セクレターゼ活性の阻害を分析するアッセイの例は、天然発生の二重突然変異体Lys651Met52~Asn651Leu652 (APP751の番号)を含むAPP751を形質移入した、ヒト胎児腎細胞系HEKp293 (ATCC受入れ番号CRL-1573)を利用しているが、これは一般にスウェーデン変異体と呼ばれ、Aβを過剰産生することが示されている (Citron等のNature第360巻672~674ページ、1992年)。

【0311】

所望の濃度、一般に最高で10マイクログラム/mlの(DMSOで希釈した)阻害剤化合物の存在下/不在下で、細胞をインキュベートする。処理の終わりに、例えば、切断断片の分析によって、条件を整えた培地のβ-セクレターゼ活性を分析する。Aβは、特定の検出抗体を使用するイムノアッセイによって分析できる。化合物阻害剤の存在下及び不在下で酵素活性を測定すると、β-セクレターゼを媒介とするAPP基質の切断が特異的に阻害されることが実証される。

30

【0312】

(実施例F)

AD動物モデルでのβ-セクレターゼの阻害

β-セクレターゼ活性のスクリーニングには、様々な動物モデルが使用できる。本発明で使用する動物モデルの例には、それだけに限らないが、マウス、モルモット、イヌなどが含まれる。使用する動物は、野生型モデル、トランスジェニックモデル、又はノックアウトモデルでよい。さらに、哺乳動物モデルも、本明細書に記載のAPP695-SWなど、APPの変異体を発現できる。ヒトでない哺乳動物のトランスジェニックモデルの例は、米国特許第5,604,102号、同第5,912,410号、及び同第5,811,633号に記載されている。

40

【0313】

推定上の阻害剤化合物の存在下、in vivoでAβ遊離の抑制を分析するには、Games等のNature第373巻523~527ページ、1995年に記載されているとおりに準備したPDAPPマウスが有用である。米国特許第6,191,166号に

50

記載されているように、生後4カ月のPDAPPマウスに、トウモロコシ油などの溶剤中に処方した化合物を投与する。マウスは化合物（1～30mg/ml、好ましくは1～10mg/ml）を投与される。時間経過後、例えば3～10時間後、動物を屠殺し、分析用に脳を取り出す。

【0314】

トランスジェニック動物には、選択した投与方式に適する担体中に処方された、ある量の化合物阻害剤を投与する。対照動物は、未処置とする、担体で処置する、又は不活性化化合物で処置する。投与は、急性向け、すなわち1回投与又は複数回投与を1日で行うことも、或いは、慢性向け、すなわち数日間毎日投与を繰り返すこともできる。0時間から始め、選択した動物から脳組織又は脳脊髄液を得、例えば、A β 検出用の特定の抗体を使用するイムノアッセイを利用して、A β を含む、APP切断ペプチドの存在を分析する。試験期間の終わりに動物を屠殺し、脳組織又は脳脊髄液のA β 及び／又は β アミロイド斑の存在を分析する。組織の壊死についても分析する。

10

【0315】

本発明の化合物阻害剤を投与した動物では、未処置対象に比べ、脳組織又は脳脊髄液中のA β が減少し、脳組織中の β アミロイド斑が縮小することが予想される。

【0316】

（実施例G）

ヒト患者でのA β 産生の阻害

アルツハイマー病（AD）に罹患した患者は、脳のA β 量の増加を示す。AD患者に、選択した投与方式に適する担体中に処方した、ある量の阻害剤を投与する。試験期間中、投与を毎日繰り返す。0日から始め、例えば1カ月に1度、認知及び記憶能力の試験を実施する。

20

【0317】

化合物阻害剤を投与した患者では、1種又は複数の以下の疾患パラメータ、すなわち、CSF又は血漿中に存在するA β 、脳又は海馬の体積、脳でのA β 沈着、脳のアミロイド斑、認知及び記憶機能についての成績の変化を分析した場合、対照の未処置の患者と比べ、疾患の進行が緩慢化又は安定化することが予想される。

【0318】

（実施例H）

ADのリスクのある患者でのA β 産生の予防

家族性の遺伝パターン、例えば、スウェーデン変異の存在を見分ける、且つ／又は診断パラメータをモニタすることによって、AD発生の素因又はリスクのある患者を識別する。AD発生の素因又はリスクがあると識別された患者に、選択した投与方式に適する担体中に処方した、ある量の化合物阻害剤を投与する。試験期間中、投与を毎日繰り返す。0日から始め、例えば1カ月に1度、認知及び記憶能力の試験を実施する。

30

【0319】

化合物阻害剤を投与した患者では、1種又は複数の以下の疾患パラメータ、すなわち、CSF又は血漿中に存在するA β 、脳又は海馬の体積、脳のアミロイド斑、認知及び記憶機能についての成績の変化を分析した場合、対照の未処置の患者と比べ、疾患の進行が緩慢化又は安定化することが予想される。

40

【0320】

本発明を、様々な特定の且つ好ましい実施形態と、技法に関して述べてきた。しかし、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、数多くの変形及び変更を加えることができることを理解されたい。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Warpehoski, Martha A.
Jagodziniska, Barbara

<120> Substituted Amino Carboxamides for the Treatment of Alzheimer's Disease

<130> 01-1795-D

<150> 60/345,316

<151> 2002-01-04

<150> 60/350,419

<151> 2002-01-18

<160> 9

10

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal biotin

20

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> covalent attachment of oregon green

<400> 1

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Arg Cys Lys Lys
1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> synthetic peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal biotin

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> covalent attachment of oregon green

<400> 2

Ser Glu Val Lys Met Asp Ala Glu Phe Arg Cys Lys Lys
1 5 10

<210> 3
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic peptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

10

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> covalent attachment of oregon green

<400> 3

Gly Leu Asn Ile Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Ile Ser Tyr Glu Val
1 5 10 15

Glu Phe Arg Cys Lys Lys
20

20

<210> 4
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic peptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

30

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> covalent attachment of oregon green

<400> 4

Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser Gly Leu Thr Asn Ile
1 5 10 15

Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Arg Cys
20 25 30

40

Lys Lys

<210> 5
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic peptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

10

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> oxidized cysteine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> oxidized cysteine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> covalent attachment of oregon green

20

<400> 5

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Ala Cys Lys
20 25 30

Lys

30

<210> 6
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic peptide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

<400> 6

Cys Gly Gly Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser Gly Leu
 1 5 10 15

Thr Asn Ile Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu
 20 25 30

Phe

<210> 7

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal biotin

<400> 7

Cys Gly Gly Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser Gly Leu
 1 5 10 15

Thr Asn Ile Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Asn Leu
 20 25

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal biotin

<400> 8

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe
 1 5

<210> 9

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic peptide

<400> 9

Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser Gly Leu Thr Asn Ile
 1 5 10 15

Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe
 20 25 30

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/00326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/062 C07C237/06 A61K38/05 A61K31/198 A61P25/28

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C07C A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 77030 A (ELAN PHARM INC) 21 December 2000 (2000-12-21) the whole document	7-10, 13-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2003

Date of mailing of the international search report

05/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Groenendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/00326

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8-10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-6,11,12; 8-10,14,15(partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 00326

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-6,11,12; 8-10,14,15(partially)

The scope of the claims 1-6,12 and the related claims 8-11,14 and 15 is very broad and speculative. A formula consisting virtually of cascading variables which are moreover in at least part of the claims ill-defined (e.g. the use of "aryl" and "heteroaryl") cannot be considered to be a clear and concise definition of patentable subject-matter (Art.6 PCT). Furthermore the available experimental data actually only comprise a very small part of the compounds claimed, which part is moreover not evenly distributed over the whole claimed area and even lacking any data as to the activity of the comprised compounds. Therefore the claims can also not be considered to represent a permissible generalisation which is fairly based on experimental evidence, that is, they are also not adequately supported by the description (Art.6 PCT). Finally claim 11 lacks any technical feature or even process step which would allow a search.

Therefore it is considered that a lack of clarity, conciseness and support within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear, concise and supported, namely the compounds defined in claim 7 and their use and the compound of claim 13.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/00326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0077030 A	21-12-2000	AU 5619400 A	02-01-2001
		CA 2376420 A1	21-12-2000
		EP 1192177 A1	03-04-2002
		JP 2003502342 T	21-01-2003
		WO 0077030 A1	21-12-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 237/06	C O 7 K 1/08	
C O 7 K 1/08	C O 7 K 5/062	Z N A
C O 7 K 5/062	A 6 1 K 37/02	
// C 1 2 N 9/99	C 1 2 N 9/99	
C O 7 M 7:00	C O 7 M 7:00	

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

(74)代理人 100072040
弁理士 浅村 肇

(74)代理人 100088926
弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897
弁理士 池田 幸弘

(72)発明者 ジャゴジンスカ、バーバラ
アメリカ合衆国、カリフォルニア、レッドウッド シティ、 ケントフィールド アベニュー 1
4 8 5

(72)発明者 ワルペホスキー、マーサ、エイ.
アメリカ合衆国、ミシガン、ポルティージ、 カリー レーン 7 6 0 0

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA08 BA14 BA23 CA59 MA17 MA23
MA35 MA37 MA52 MA55 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14
ZA022 ZA152 ZA162
4C206 AA01 AA02 AA03 GA01 GA07 GA22 GA23 KA01 KA17 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16
4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BM30 BM71 BV72
4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 BA50 DA56 EA21 FA30 FA41 FA58