

(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2012-505241

(P2012-505241A)

(43) 公表日 平成24年3月1日(2012.3.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 217/16 (2006.01)	C O 7 D 217/16	4 C O 3 4
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 6 3
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C O 7 D 241/08 (2006.01)	C O 7 D 241/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-531201 (P2011-531201)	(71) 出願人	598063203
(86) (22) 出願日	平成21年10月9日 (2009.10.9)		パーデュー・リサーチ・ファウンデーション
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月8日 (2011.6.8)		PURDUE RESEARCH FOUNDATION
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/060132		アメリカ合衆国・インディアナ州 479
(87) 国際公開番号	W02010/042796		06-4182・ウェスト ラファイエット・ウィン ヘンチェル ブルーヴァード 1281
(87) 国際公開日	平成22年4月15日 (2010.4.15)	(74) 代理人	110000176
(31) 優先権主張番号	61/104,434		一色国際特許業務法人
(32) 優先日	平成20年10月10日 (2008.10.10)	(72) 発明者	ゴシュ, アラン, ケー.
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国・インディアナ州 479
(31) 優先権主張番号	61/175,624		06・ウェスト ラファイエット・モーガン ストリート 3345
(32) 優先日	平成21年5月5日 (2009.5.5)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病の治療用組成物

(57) 【要約】

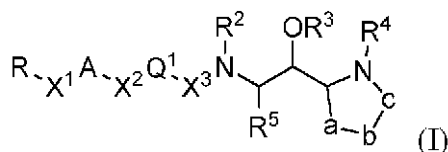
本明細書に記載されるものは、アルツハイマー病を治療する化合物、並びのその医薬組成物、方法及び使用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



〔式中、

a、b 及び c は、任意に置換されていても良いアルキレン、NR⁶、W、C(W)、S(O)、S(O)₂ 又はこれらの組み合わせからそれぞれ独立して選択され、ここで W は、O 又は S であり；或いは、a と b、b と c 又は a と c は、結合している原子と一緒にあって、任意に置換されていても良い二環式の環を形成し；但し、a - b - c は、W - W 又は C(W) - W - C(W) を含まず；

Q¹ は、二価炭素環、複素環、不飽和複素環、アリール又はヘテロアリール（それぞれ任意に置換されていても良い）であり；

X² は、NR¹、C(O)、S(O)、S(O)₂、NR¹ - C(O)、NR¹ - S(O)、NR¹ - S(O)₂、任意に置換されていても良いアルキレン又は任意に置換されていても良いアルキレンオキシであり；

X³ は、C(O)、S(O)、S(O)₂ 又は CHR¹ であり；

R は、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）であり；

X¹ は、任意に置換されていても良いアルキレンであり；

A は、O 又は NR¹ であり；或いは A は窒素原子であって、A 及び X¹ は一緒にあって、任意に置換されていても良い複素環を形成し；

R¹ は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれの場合に独立して選択され；

R²、R³ 及び R⁴ は、水素及びプロドラッグ形成基からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択され；

R⁵ は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）であり；

R⁶ は、水素、OR⁷、S(O)R⁷、S(O)₂R⁷、C(O)R⁸、C(O)OR⁷、C(O)NR⁹R¹⁰、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂NR⁹R¹⁰、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）であり；

R⁷ は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択され；

R⁸ は、水素から、又はアルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択され；そして

R⁹ 及び R¹⁰ は、水素から、又はアルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択され；或いは R⁹、R¹⁰

⁰ 及び結合している窒素原子は、任意に置換されていても良い複素環を形成する〕
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

a が、C (O) 又はアルキレン又は C (O) アルキレン (それぞれ任意に置換されていても良い) である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

b が、任意に置換されていても良いアルキレン、O、S (O)、S (O)₂ 又は N R⁶ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

c が、アルキレン又は C (O) アルキレン (それぞれ任意に置換されていても良い) であるか、或いは c が、C (O)、S (O)、S (O)₂ 又は N R⁶ である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

a が C (O) であり、b が N R⁶ であり、c が任意に置換されていても良いアルキレンであり、そして R⁶ が、アリーールアルキル又はアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

a、b 及び c が、結合している原子と一緒に、ピロリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、ピラゾリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピペラジノン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ホモピペリジン及びホモピペラジン (それぞれ任意に置換されていても良い) からなる群より選択される複素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 7】

a が C (O) であり、b が任意に置換されていても良いアルキレンであり、c が N R⁶ であり、そして R⁶ がアリーールアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

a 及び b と結合している原子とが、任意に置換されていても良い縮合二環式環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

b 及び c と結合している原子とが、任意に置換されていても良い縮合二環式環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

30

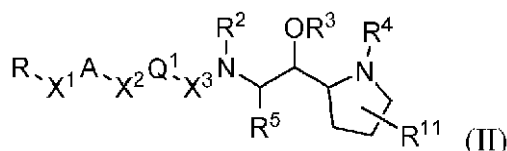
【請求項 10】

a 及び c と結合している原子とが、任意に置換されていても良い二環式環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 (I I) :

【化 2】



40

〔式中、

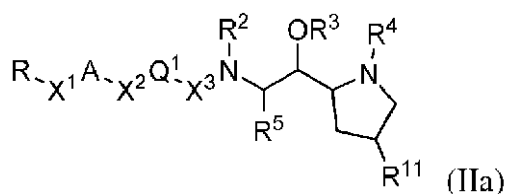
R¹¹ は水素であるか、或いは R¹¹ は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキル (それぞれ任意に置換されていても良い) である〕で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

式 (I I a) :

50

【化 3】



〔式中、

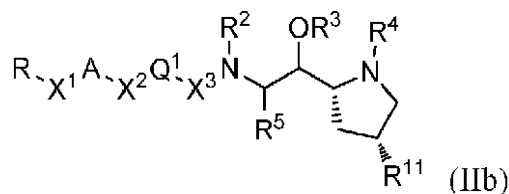
R¹¹ は水素であるか、或いは R¹¹ は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）である〕で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 13】

式 (IIb) :

【化 4】



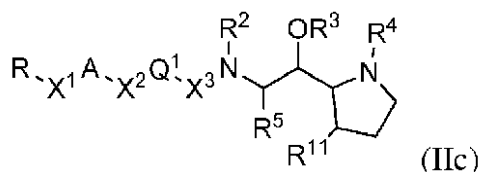
20

〔式中、R¹¹ は水素であるか、或いは R¹¹ は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）である〕で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

式 (IIc) :

【化 5】



30

〔式中、

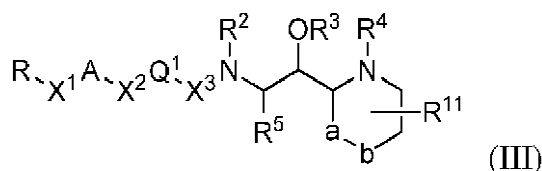
R¹¹ は水素であるか、或いは R¹¹ は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）である〕で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 15】

式 (III) :

【化 6】



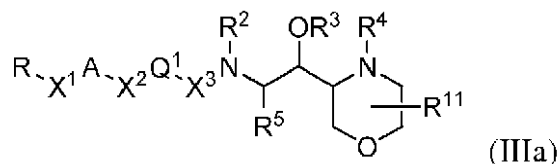
で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 16】

式 (IIIa) :

【化 7】



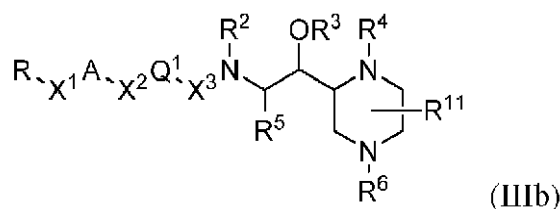
で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

10

式 (IIIb) :

【化 8】



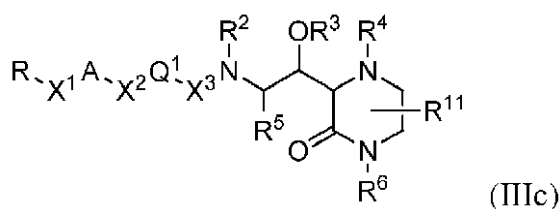
で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

20

式 (IIIc) :

【化 9】



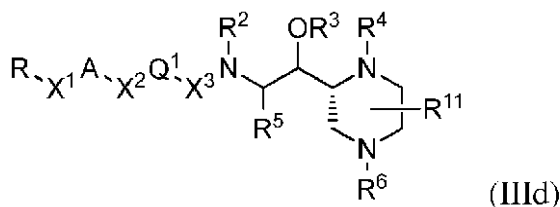
で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

30

式 (IIId) :

【化 10】



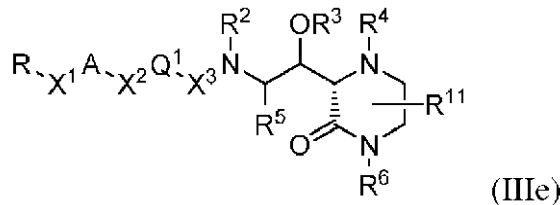
で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

40

式 (IIIe) :

【化 11】



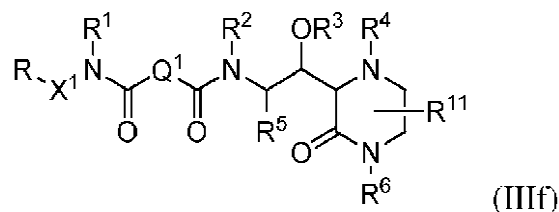
で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

50

式 (III f) :

【化 1 2】



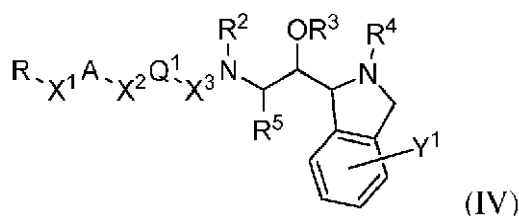
で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

10

式 (IV) :

【化 1 3】



〔式中、

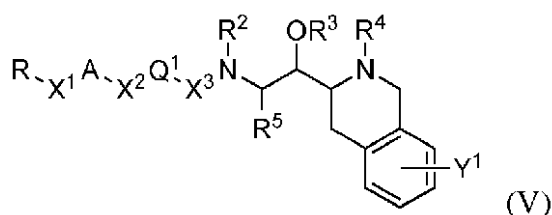
20

Y¹ は、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、C(O)-アルキル、C(O)-アリール、C(O)-アルコキシ、C(O)-アミノ、S(O)-アルキル、S(O)₂-アルキル、S(O)-アリール、S(O)₂-アリール、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アミノ、アルキレン-アミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル(それぞれ任意に置換されていても良い)からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択される 1~3 つの任意の置換基を表す〕で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

式 (V) :

【化 1 4】



30

〔式中、

40

Y¹ は、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、C(O)-アルキル、C(O)-アリール、C(O)-アルコキシ、C(O)-アミノ、S(O)-アルキル、S(O)₂-アルキル、S(O)-アリール、S(O)₂-アリール、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アミノ、アルキレン-アミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル(それぞれ任意に置換されていても良い)からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択される 1~3 つの任意の置換基を表す〕で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

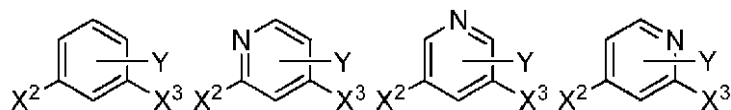
【請求項 2 4】

Q¹ が、1, 3-フェニレン、2, 6-ピリジニレン、2, 4-ピリジレン又は 3, 5-ピリジレン(それぞれ任意に置換されていても良い)である、請求項 1~2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

X²-Q¹-X³ が、以下の二価式 :

【化 1 5】



〔式中、

Y は、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、C (O) - アルキル、C (O) - アリール、C (O) - アルコキシ、C (O) - アミノ、S (O) - アルキル、S (O)₂ - アルキル、S (O) - アリール、S (O)₂ - アリール、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アミノ、アルキレン - アミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択される 1 ～ 3 つの任意の置換基を表す〕から選択される、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 2 6】

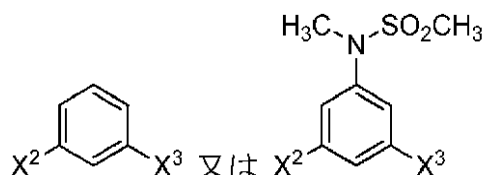
Q¹ が、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、C (O) - アルキル、C (O) - アリール、C (O) - アルコキシ、C (O) - アミノ、S (O) - アルキル、S (O)₂ - アルキル、S (O) - アリール、S (O)₂ - アリール、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アミノ、アルキレン - アミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）から選択される 1 ～ 3 つの置換基で任意に置換されていても良い 1, 3 - フェニレンである、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 2 7】

X² - Q¹ - X³ が、下記式：

【化 1 6】



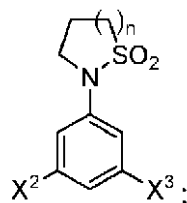
から選択される、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 2 8】

X² - Q¹ - X³ が、下記式：

【化 1 7】



であり、n が 1 又は 2 である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 2 9】

Q¹ が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダジリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群より選択されるヘテロアリールで任意に置換されていても良い、二価フェニルである、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

Q¹ が、テトラヒドロフラニル、ビステトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニル（それぞれ任意に置換されていても良い）の群から選択される複素環で任意に置換されていても良い、二価フェニルである、請求項

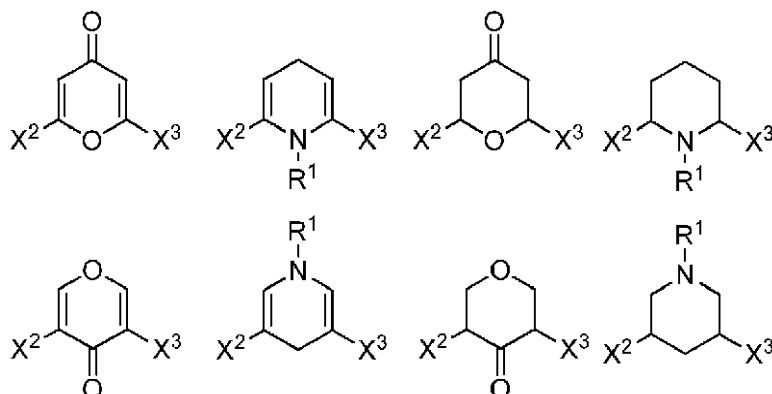
50

1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

$X^2 - Q^1 - X^3$ が、下記の二価ラジカル：

【化 1 8】



10

〔式中、 R^1 は、水素又はアルキルであり；そして X^2 及び X^3 は $C(O)$ である〕から選択される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

X^2 が、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 又は任意に置換されていても良いアルキレンである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 3 3】

X^2 が $C(O)$ である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

X^2 が $CHOH$ 、 $CHOCH_3$ である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

【請求項 3 5】

R^5 が任意に置換されていても良いアリールアルキルである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^5 が任意に置換されていても良いベンジルである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 3 7】

R^5 がハロアルキルである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^5 がフルオロアルキルである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R^5 が分枝鎖アルキルである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R^5 が、分枝鎖アルキル、ハロ置換分枝鎖アルキル、ベンジル又はハロ置換ベンジルである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 4 1】

R^5 が分枝鎖フルオロアルキルである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

【請求項 4 2】

R^5 が、ベンジル、フラニルメチル、チエニルメチル又はピラゾリルメチル（それぞれ任意に置換されていても良い）である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R^5 が、ベンジル又は置換ベンジルであり、前記置換基の少なくとも 1 つが、ハロ又はアルキルから選択される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

50

R⁵ が、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）であり、前記置換基の少なくとも1つが、フルオロ及びアルキルから選択される、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項45】

R が、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリールアルキル又はアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）である、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項46】

X¹ がCH₂であり、AがNR¹であり、R¹がアルキルであり、そしてRが任意に置換されていても良いヘテロアリールである、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項47】

Aが窒素原子であり、そしてA及びX¹が、一緒になって、任意に置換されていても良い複素環を形成する、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項48】

Rがアリールアルキルである、請求項47に記載の化合物。

【請求項49】

Rがヘテロアリールである、請求項47に記載の化合物。

【請求項50】

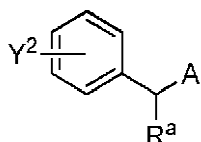
Aが、NH又はN-アルキルであり、そしてX¹-Rが、一緒になって、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）を形成する、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項51】

Aが、NH又はN-アルキルであり、そしてX¹-Rが、一緒になって、下記式：

【化19】



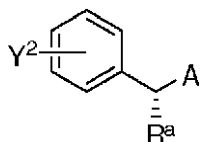
〔式中、Y²及びR^aは、アルキル又はヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕を形成する、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項52】

Aが、NH又はN-アルキルであり、そしてX¹-Rが、一緒になって、下記式：

【化20】



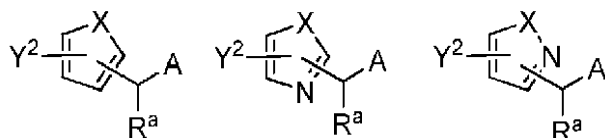
〔式中、Y²及びR^aは、アルキル又はヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕を形成する、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項53】

Aが、NH又はN-アルキルであり、そしてX¹-Rが、一緒になって、下記式：

【化21】



〔式中、Xは、NR¹、O又はSであり；そしてY²及びR^aは、H又はアルキル、ハロ

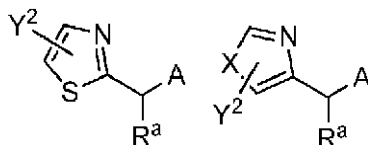
50

アルキル、アミノアルキル若しくはヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 54】

A が、NH 又は N - アルキルであり、そして $X^1 - R$ が、一緒になって、下記式：

【化 22】



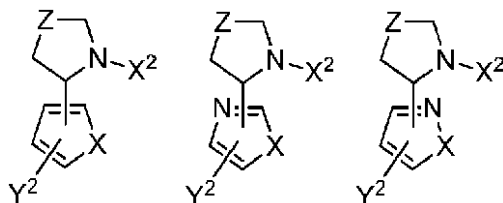
10

〔式中、X は、 NR^1 、O 又は S であり；そして Y^2 及び R^a は、H 又はアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル若しくはヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 55】

$R - X^1 - A - X^2$ が、一緒になって、下記式：

【化 23】



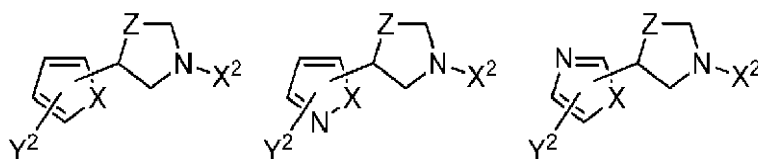
20

〔式中、Z は、 CH_2 、 NR^1 、O 又は S であり；X は、 NR^1 、O 又は S であり；そして Y^2 は、水素若しくはハロゲンであるか、又はアルキル、ハロアルキル若しくはヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）である〕で示されるラジカルを形成する、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 56】

$R - X^1 - A - X^2$ が、一緒になって、下記式：

【化 24】



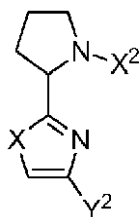
30

〔式中、Z は、 CH_2 、 NR^1 、O 又は S であり；X は、 NR^1 、O 又は S であり；そして Y^2 は、水素若しくはハロゲンであるか、又はアルキル、ハロアルキル若しくはヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）である〕で示されるラジカルを形成する、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 57】

$R - X^1 - A - X^2$ が、一緒になって、下記式：

【化 25】



〔式中、X は、O 又は S であり；そして Y^2 は、水素若しくはハロゲンであるか、又はアルキル、ハロアルキル及びヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）であ

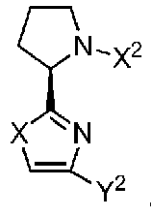
50

る〕で示されるラジカルを形成する、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 8】

下記の立体配置：

【化 2 6】



10

を有する、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

医薬組成物が請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物を含み、少なくとも 1 つの化合物が治療有効量である、アルツハイマー病を治療するための医薬組成物。

【請求項 6 0】

アルツハイマー病の緩和を必要とする患者を治療する方法であって、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物又はその医薬組成物を、治療有効量投与する工程を含む方法。

【請求項 6 1】

アルツハイマー病を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物又はその医薬組成物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本明細書に記載される発明は、アルツハイマー病の治療のための化合物及び組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

アルツハイマー病は、記憶の喪失、錯乱及び見当識障害、並びに不安のような行動の問題をもたらす、ヒトにおける進行性の精神機能低下である。アルツハイマー病は、老人性認知症の大部分を占め、成人の死亡の主な原因である（非特許文献 1 を参照）。前記の開示は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。加えて、本明細書に引用されるそれぞれの出版物の開示の全体が、参照として本明細書に組み込まれる。現行の治療は小さな対症的利益をもたらす、疾患の進行を遅延又は停止させる治療は、未だに利用可能ではない。

30

【0 0 0 3】

アルツハイマー病の原因及び進行は、十分に理解されていない。研究は、この疾患が脳における斑及び濃縮体に関連することを示している（非特許文献 2 を参照）。組織学的には、アルツハイマー病を罹患している個人の脳は、細胞内神経原線維の歪みにより及び主に脳における - アミロイドタンパク質（A β ）の蓄積に起因する、アミロイドタンパク質コアを有する顆粒状又は繊維状の好銀性塊から構成される老人斑の存在により特徴付けられる。A β 蓄積は、疾患の病因及び進行において役割を果たし（非特許文献 3 を参照）、アミロイド前駆体タンパク質（APP）のタンパク質分解フラグメントである。APP は、 - セレクターゼ（メムブシン 2 とも呼ばれる）により、続いて - セレクターゼにより切断されて、A β を生成する（非特許文献 4 および 5 を参照）。理論に束縛されることなく、アルツハイマー病の治療のための一つの手法は、A β の産生を阻害することであると考えられる。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0 0 0 4】

50

- 【非特許文献 1】Anderson, R. N., Natl. Vital Stat. Rep. 49:1-87 (2001)
 【非特許文献 2】Tiraboschi P., et al., 2004, Neurology 62 (11): 1984-9
 【非特許文献 3】Selkoe, D. J., Nature 399: 23-31 (1999)
 【非特許文献 4】Lin, X., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:1456-1460 (2000)
 【非特許文献 5】De Stropper, B., et al., Nature 391:387-390 (1998)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本明細書に記載される化合物はアルツハイマー病の治療に有用であることが、本明細書において発見された。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の一つの実施態様において、アルツハイマー病を治療する化合物が本明細書に記載される。本発明の別の実施態様において、アルツハイマー病を治療する医薬組成物が本明細書に記載され、ここで医薬組成物は、治療有効量の本明細書に記載される 1 つ以上の化合物を含む。本発明の別の実施態様において、緩和の必要な患者においてアルツハイマー病を治療する方法が本明細書に記載され、ここで方法は、本明細書に記載される 1 つ以上の化合物及び / 又は 1 つ以上の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を含む。本発明の別の実施態様において、アルツハイマー病を治療する薬剤の製造における本明細書に記載される 1 つ以上の化合物及び / 又は 1 つ以上の医薬組成物の使用が、本明細書に記載される。理論に束縛されることなく、本明細書に記載される化合物の効能は、酵素メマブシン 2 のタンパク質分解活性を阻害する効力に少なくとも部分的に起因しうることが考えられる。

20

【0007】

本明細書に記載される化合物を、単独で又は同一若しくは異なる作用様式で稼働しうる化合物を含む、アルツハイマー病の治療に有用な他の化合物と組み合わせて使用できることが理解されるべきである。本明細書に記載される化合物を他の化合物と組み合わせて使用して、行動を制御するために、認知特性、並びに抗不安薬及び抗精神病薬を改善できることも理解されるべきである。

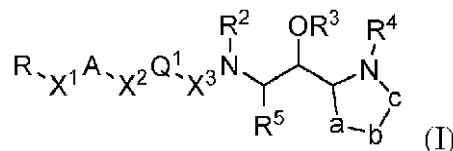
【発明を実施するための形態】

30

【0008】

本発明の一つの実施態様において、式 (I) :

【化 1】



〔式中、

a、b 及び c は、任意に置換されていても良いアルキレン、NR⁶、W、C(W)、S(O)、S(O)₂ 又はこれらの組み合わせからそれぞれ独立して選択され、ここで W は、O 又は S であるか、或いは a と b、b と c 又は a と c は、結合している原子と一緒にあって、任意に置換されていても良い二環式の環を形成し；但し、a - b - c は、W - W 又は C(W) - W - C(W) を含まず；

40

Q¹ は、二価炭素環、複素環、不飽和複素環、アリール又はヘテロアリール（それぞれ任意に置換されていても良い）であり；

X² は、NR¹、C(O)、S(O)、S(O)₂、NR¹-C(O)、NR¹-S(O)、NR¹-S(O)₂、任意に置換されていても良いアルキレン又は任意に置換されていても良いアルキレンオキシであり；

X³ は、C(O)、S(O)、S(O)₂ 又は CHR¹ であり；

50

R は、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル又はヘテロアリーールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）であり；

X¹ は、メチレン又は置換メチレンのような、任意に置換されていても良いアルキレンであり；

A は、O 又は NR¹ であるか、或いは A は窒素原子であり、A 及び X¹ は一緒になって、任意に置換されていても良い複素環を形成し；

R¹ は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれの場合に独立して選択され；

R²、R³ 及び R⁴ は、水素及びプロドラッグ形成基からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択され；

R⁵ は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）であり；

R⁶ は、水素、OR⁷、S(O)R⁷、S(O)₂R⁷、C(O)R⁸、C(O)OR⁷、C(O)NR⁹R¹⁰、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂NR⁹R¹⁰、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）であり；

R⁷ は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール及びヘテロアリーールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択され；

R⁸ は、水素から又はアルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール及びヘテロアリーールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択され；そして

R⁹ 及び R¹⁰ は、水素から又はアルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル及びヘテロアリーールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択され；或いは R⁹、R¹⁰ と結合している窒素原子は、任意に置換されていても良い複素環を形成する）で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。

【0009】

式(I)の別の実施態様において、a は、C(O)又はアルキレン又はC(O)アルキレン（それぞれ任意に置換されていても良い）である。式(I)の別の実施態様において、b は、任意に置換されていても良いアルキレン、O、S(O)、S(O)₂ 又は NR⁶ である。式(I)の別の実施態様において、c は、アルキレン又はC(O)アルキレン（それぞれ任意に置換されていても良い）であるか、或いは c は、C(O)、S(O)、S(O)₂ 又は NR⁶ である。

【0010】

式(I)の別の実施態様において、a はC(O)であり、b はNR⁶ であり、c は任意に置換されていても良いアルキレンであり、そしてR⁶ は、アリーールアルキル又はアルキルである。

【0011】

式(I)の別の実施態様において、a、b 及び c は、結合している原子と一緒にあって、ピロリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、ピラゾリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジノンなどのようなピペラジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ホモピペリジン又はホモピペラジン（それぞれ任意に置換されていても良い）を形成する。別の実施態様において、前記置換基には、置換ベンジル、任意に置換され

ていても良いフェニル、フルオロ、フルオロアルキルなどから選択される 1 つ以上の置換基が含まれる。

【0012】

式 (I) の別の実施態様において、a は C (O) であり、b は任意に置換されていても良いアルキレンであり、c は NR^6 であり、そして R^6 は、アリールアルキルであることが、記載される。

【0013】

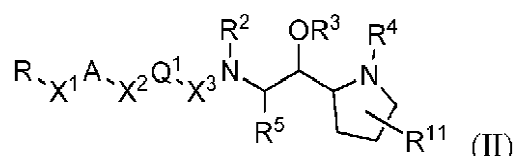
式 (I) の別の実施態様において、a 及び b と結合している原子とは、任意に置換されていても良い縮合二環式環を形成する。式 (I) の別の実施態様において、b 及び c と結合している原子とは、任意に置換されていても良い縮合二環式環を形成する。式 (I) の別の実施態様において、a 及び c と結合している原子とは、任意に置換されていても良い二環式環を形成する。

10

【0014】

別の実施態様において、式 (II) :

【化 2】



20

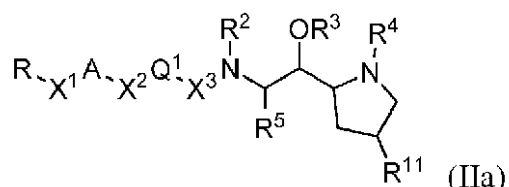
〔式中、 R^{11} は水素であるか、或いは R^{11} は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル (それぞれ任意に置換されていても良い) である〕で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。別の実施態様において、 R^{11} は、任意に置換されていても良いベンジルである。別の実施態様において、 R^{11} は、C - 3 に結合している任意に置換されていても良いベンジルである。別の実施態様において、 R^{11} は、C - 4 に結合している任意に置換されていても良いベンジルである。

【0015】

別の実施態様において、式 (IIa) :

30

【化 3】



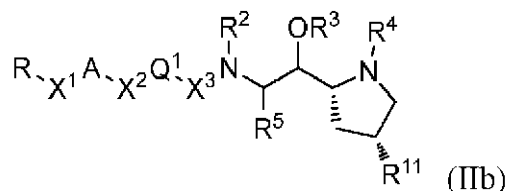
〔式中、 R^{11} は水素であるか、或いは R^{11} は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル (それぞれ任意に置換されていても良い) である〕で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。別の実施態様において、 R^{11} は、任意に置換されていても良いベンジルである。

40

【0016】

別の実施態様において、式 (IIb) :

【化 4】



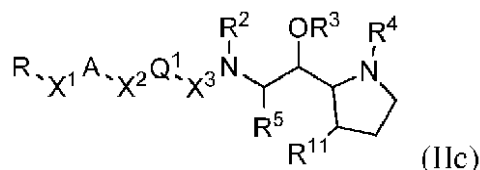
〔式中、 R^{11} は水素であるか、或いは R^{11} は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）である〕で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。別の実施態様において、 R^{11} は、任意に置換されていても良いベンジルである。

10

【0017】

別の実施態様において、式 (IIIc) :

【化 5】



20

〔式中、 R^{11} は水素であるか、或いは R^{11} は、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）である〕で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。別の実施態様において、 R^{11} は、任意に置換されていても良いベンジルである。

【0018】

それぞれの式 (III) において、それぞれの R 、 X^1 、 A 、 X^2 、 Q^1 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本明細書に記載されるそれぞれの実施態様において記載されているとおりである。例えば、 R を本明細書に記載される実施態様から独立して選択することができ、そして X^1 を同一又は異なる実施態様から独立して選択することができる。本発明の追加的な実施態様が記載されることが、理解されるべきである。そのような R 、 X^1 、 A 、 X^2 、 Q^1 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のいずれかの選択により確認されうるこれらの実施態様及びそれぞれの他の実施態様が、本明細書に記載されることが理解される。本明細書に記載される式 (III) 及び他の式及び / 又は実施態様のいずれかに記載されるそれぞれの R 、 X^1 、 A 、 X^2 、 Q^1 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 W 、 Y 、 Y^1 、 Y^2 、 Z 、 a 、 b 及び c は、本明細書に記載される同一又は異なる実施態様から独立して選択されることが、更に理解されるべきである。

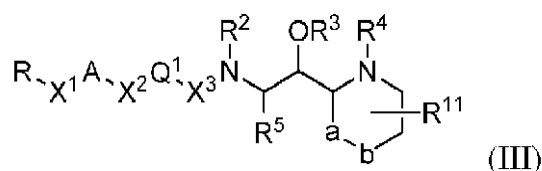
30

40

【0019】

別の実施態様において、式 (III) :

【化 6】



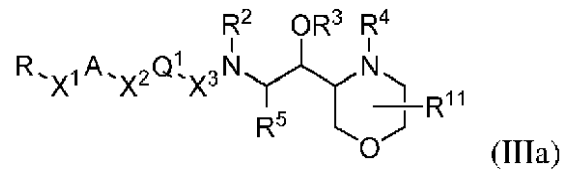
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される

【0020】

50

別の実施態様において、式 (I I I a) :

【化 7】



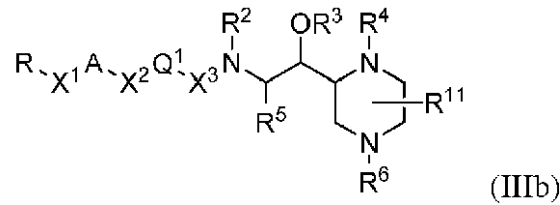
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される

【 0 0 2 1】

別の実施態様において、式 (I I I b) :

10

【化 8】



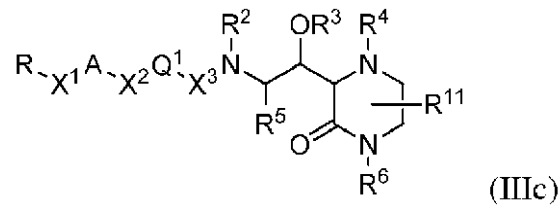
で示される化合物又は薬学的に許容される塩が記載される。別の実施態様において、R⁶はHである。

【 0 0 2 2】

20

別の実施態様において、式 (I I I c) :

【化 9】



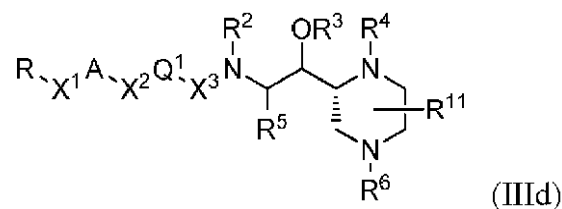
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。別の実施態様において、R⁶はHである。

【 0 0 2 3】

30

別の実施態様において、式 (I I I d) :

【化 1 0】



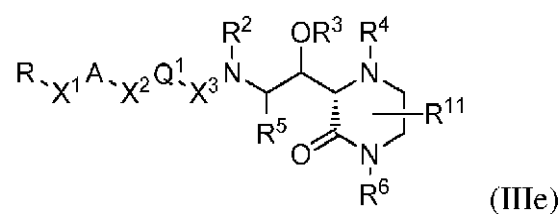
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。別の実施態様において、R⁶はHである。

【 0 0 2 4】

40

別の実施態様において、式 (I I I e) :

【化 1 1】



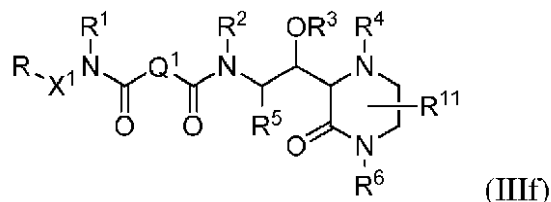
50

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。別の実施態様において、 R^6 はHである。

【0025】

別の実施態様において、式(III f)：

【化12】



10

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。

【0026】

それぞれの式(III)において、それぞれの R 、 X^1 、 A 、 X^2 、 Q^1 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 a 及び b は、本明細書に記載されるそれぞれの実施態様において記載されているとおりである。

【0027】

式(III)の別の実施態様において、 a は、任意に置換されていても良いアルキレン又は $C(O)$ であり、そして b は、 O 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 又は NR^6 である。別の実施態様において、 R^6 は、任意に置換されていても良いベンジルである。別の実施態様において、 R^6 は、任意に置換されていても良いベンジルであり、そして R^{11} はHである。別の実施態様において、 R^6 は、任意に置換されていても良いベンジルであり、そして R^{11} はアルキルである。別の実施態様において、 R^6 は、任意に置換されていても良いアルキルであり、そして R^{11} はHである。別の実施態様において、 R^6 は、任意に置換されていても良いアルキルであり、そして R^{11} はHである。別の実施態様において、 R^6 は、任意に置換されていても良い分枝鎖アルキルであり、そして R^{11} はHである。

20

【0028】

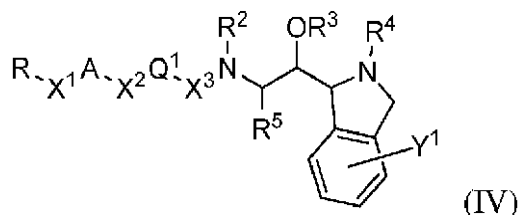
それぞれの前記式(II)及び/又は(III)の別の実施態様において、 R^{11} は、フルオロなどのようなハロ；フェニルオキシなどのようなアルコキシ；ベンジルオキシなどのようなアリアルアルキルオキシ；フェニルアミノなどのようなアリアルアミノ；ベンジルアミノなどのようなアリアルアルキルアミノ；メトキシなどのようなアルコキシ；メチルなどのようなアルキル；メトキシなどのようなアルコキシ；メチルアミノ、ジメチルアミノなどのようなアルキルアミノ；メチルスルホニルなどのようなアルキルスルホニル； H_2N-SO_2 などのようなアミノスルホニル；及びメトキシメチルなどのようなヘテロアルキル（フルオロアルキル、ヒドロキシアルキルなどのように、それぞれ任意に置換されていても良い）から選択される。

30

【0029】

別の実施態様において、式(IV)：

【化13】



40

〔式中、 Y^1 は、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、 $C(O)$ -アルキル、 $C(O)$ -アリアル、 $C(O)$ -アルコキシ、 $C(O)$ -アミノ、 $S(O)$ -アルキル、 $S(O)_2$ -アルキル、 $S(O)$ -アリアル、 $S(O)_2$ -アリアル、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アミノ、アルキレン-アミノ、アリアル、アリアルアルキル、

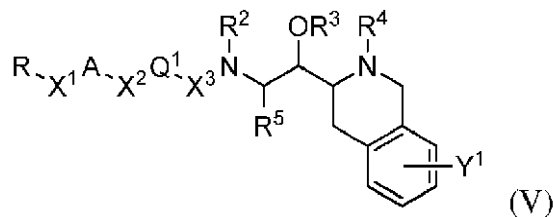
50

ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択される 1 ～ 3 つの任意の置換基を表す〕で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。

【 0 0 3 0 】

一つの実施態様において、式（ V ）：

【 化 1 4 】



10

〔式中、Y¹は、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、C（O）-アルキル、C（O）-アリール、C（O）-アルコキシ、C（O）-アミノ、S（O）-アルキル、S（O）₂-アルキル、S（O）-アリール、S（O）₂-アリール、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アミノ、アルキレン-アミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択される 1 ～ 3 つの任意の置換基を表す〕で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が記載される。

【 0 0 3 1 】

20

別の実施態様において、Q¹が、1, 3 - フェニレン、2, 6 - ピリジニレン、2, 4 - ピリジレン又は 3, 5 - ピリジレン（それぞれ任意に置換されていても良い）である、式（ I ）～（ V ）のいずれかの化合物が記載される。

【 0 0 3 2 】

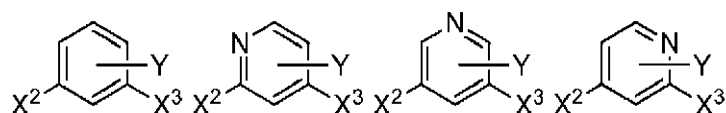
別の実施態様において、Q¹が、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、C（O）-アルキル、C（O）-アリール、C（O）-アルコキシ、C（O）-アミノ、S（O）-アルキル、S（O）₂-アルキル、S（O）-アリール、S（O）₂-アリール、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アミノ、アルキレン-アミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）から選択される 1 ～ 3 つの置換基で任意に置換されていても良い 1, 3 -

30

【 0 0 3 3 】

別の実施態様において、X² - Q¹ - X³が、以下の二価式：

【 化 1 5 】



〔式中、Yは、ヒドロキシ、ハロ又はアルコキシ、C（O）-アルキル、C（O）-アリール、C（O）-アルコキシ、C（O）-アミノ、S（O）-アルキル、S（O）₂-アルキル、S（O）-アリール、S（O）₂-アリール、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アミノ、アルキレン-アミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択される 1 ～ 3 つの任意の置換基を表す〕から選択される、式（ I ）～（ V ）のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、Yは、ハロ、OR⁸、C（O）R⁸、C（O）NR⁹R¹⁰、C（O）OR⁸、S（O）R⁸、S（O）₂R⁸、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、NR⁹R¹⁰、アルキレン-NR⁹R¹⁰、アルキレン-OR⁸、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルからなる群よりそれぞれの場合に独立して選択される 1 ～ 3 つの任意の置換基を表す。

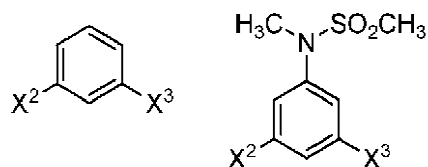
40

50

【 0 0 3 4 】

別の実施態様において、 $X^2 - Q^1 - X^3$ が、下記式：

【 化 1 6 】



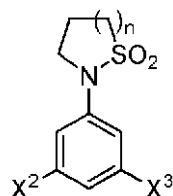
〔式中、 X^1 及び X^2 は、それぞれの前記実施態様において定義されたとおりである〕で示される、式 (I) ~ (V) のいずれかの化合物が記載される。

10

【 0 0 3 5 】

別の実施態様において、 $X^2 - Q^1 - X^3$ が、下記式：

【 化 1 7 】



〔式中、 X^1 及び X^2 は、それぞれの前記実施態様において定義されたとおりであり、そして n は、1 又は 2 である〕で示される、式 (I) ~ (V) のいずれかの化合物が記載される。

20

【 0 0 3 6 】

別の実施態様において、 Q^1 が任意に置換されていても良い二価フェニルである、式 (I) ~ (V) のいずれかの化合物が記載される。一つの変形において、前記置換基は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダジリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニル（それぞれ任意に置換されていても良い）から選択される。

【 0 0 3 7 】

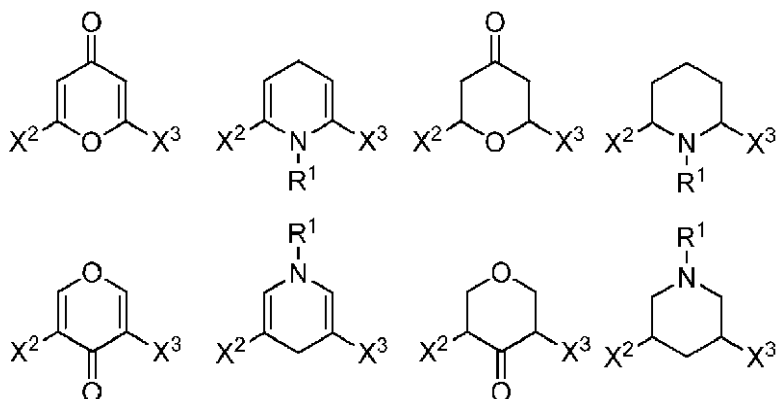
別の実施態様において、 Q^1 が任意に置換されていても良い二価フェニルである、式 (I) ~ (V) のいずれかの化合物が記載される。一つの変形において、前記置換基は、テトラヒドロフラニル、ビステトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニル（それぞれ任意に置換されていても良い）から選択される。

30

【 0 0 3 8 】

別の実施態様において、 $X^2 - Q^1 - X^3$ が、以下の二価ラジカル：

【 化 1 8 】



40

〔ここで、 R^1 は本明細書において定義されたとおりであり；そして X^2 及び X^3 は、それぞれ C (O) である〕から選択される、式 (I) ~ (V) のいずれかの化合物が記載さ

50

れる。別の実施態様において、 R^1 は、水素又はアルキルである。

【0039】

別の実施態様において、 X^2 が $C(O)$ である、式 (I) ~ (V) のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 X^2 は、 $CHOH$ 、 $CHOCH_3$ である。別の実施態様において、 X^2 は、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 又は任意に置換されていても良いアルキレンである。

【0040】

別の実施態様において、 R^5 が任意に置換されていても良いアリールアルキルである、式 (I) ~ (V) のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 R^5 は、任意に置換されていても良いベンジルである。別の実施態様において、 R^5 はハロアルキルである。別の実施態様において、 R^5 はフルオロアルキルである。別の実施態様において、 R^5 は分枝鎖アルキルである。別の実施態様において、 R^5 は、イソブチル又はネオペンチルである。別の実施態様において、 R^5 は分枝鎖フルオロアルキルである。別の実施態様において、 R^5 は 2 - トリフルオロメチルプロピルである。別の実施態様において、 R^5 は、ベンジル、フラニルメチル、チエニルメチル又はピラゾリルメチル (それぞれ任意に置換されていても良い) である。別の実施態様において、 R^5 は、ベンジル又は置換ベンジルであり、前記置換基の少なくとも 1 つは、フルオロのようなハロ、メチルのようなアルキル又はこれらの組み合わせから選択される。別の実施態様において、 R^5 は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル (それぞれ任意に置換されていても良い) であり、前記置換基の少なくとも 1 つは、フルオロ及びアルキルから選択される。

10

20

【0041】

別の実施態様において、アルキルがメチルである、式 (I) ~ (V) のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。

【0042】

別の実施態様において、 R が、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリールアルキル又はアリールアルキル (それぞれ任意に置換されていても良い) である、式 (I) ~ (V) のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。

【0043】

別の実施態様において、 X^1 が CH_2 であり、 A が NR^1 であり、 R^1 がアルキルであり、そして R が任意に置換されていても良いヘテロアリールである、式 (I) ~ (V) のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 R はヘテロアリールであり、 A は窒素原子であり、そして A 及び X^1 は、一緒になって、任意に置換されていても良い複素環を形成する。別の実施態様において、 R はアリールアルキルであり、 A は窒素原子であり、そして A 及び X^1 は、一緒になって、任意に置換されていても良い複素環を形成する。別の実施態様において、 A は、 NH 又は N - アルキルであり、そして $X^1 - R$ は、一緒になって、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキル (それぞれ任意に置換されていても良い) を形成する。

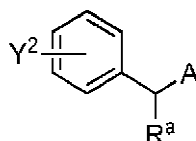
30

【0044】

別の実施態様において、 A が、 NH 又は N - アルキルであり、そして $X^1 - R$ が、一緒になって、下記式：

40

【化19】



〔式中、 Y^2 及び R^a は、アルキル又はヘテロアルキル (それぞれ任意に置換されていても良い) からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、式 (I) ~ (V) のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 Y^2 及び R^a は、メチル、エチルなどのようなアルキル；フルオロメチル、クロロ

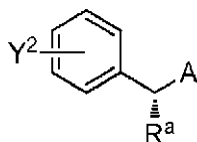
50

メチルなどのようなハロアルキル；メトキシメチルなどのようなアルコキシアルキル；及び H_2N-CH_2 、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルなどのようなアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。別の実施態様において、 R^a はメチルである。別の実施態様において、 Y^2 はHである。

【0045】

別の実施態様において、A が、NH又はN - アルキルであり、そして $X^1 - R$ が、一緒になって、下記式：

【化20】



10

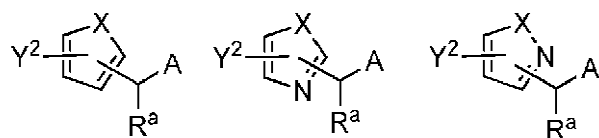
〔式中、 Y^2 及び R^a は、H、並びにアルキル及びヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、式（I）～（V）のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 Y^2 及び R^a は、メチル、エチルなどのようなアルキル；フルオロメチル、クロロメチルなどのようなハロアルキル；メトキシメチルなどのようなアルコキシアルキル；及び H_2N-CH_2 、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルなどのようなアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。別の実施態様において、 R^a はメチルである。別の実施態様において、 Y^2 はHである。

20

【0046】

別の実施態様において、A が、NH又はN - アルキルであり、そして $X^1 - R$ が、一緒になって、下記式：

【化21】



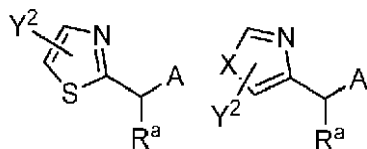
〔式中、X は、 NR^1 、O又はSであり；そして Y^2 及び R^a は、H、並びにアルキル及びヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、式（I）～（V）のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 Y^2 及び R^a は、メチル、エチルなどのようなアルキル；フルオロメチル、クロロメチルなどのようなハロアルキル；メトキシメチルなどのようなアルコキシアルキル；及び H_2N-CH_2 、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルなどのようなアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。

30

【0047】

別の実施態様において、A が、NH又はN - アルキルであり、そして $X^1 - R$ が、一緒になって、下記式：

【化22】



〔式中、X は、O又はSであり；そして Y^2 及び R^a は、H、並びにアルキル及びヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、式（I）～（V）のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 Y^2 及び R^a は、メチル、エチルなどのようなアルキル；フルオロメチル、クロロメチルなどのようなハロアルキル；メトキシメ

40

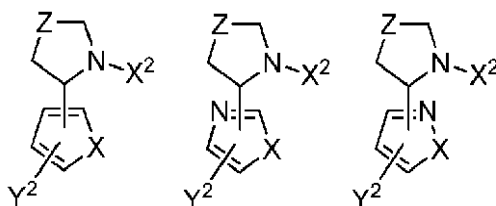
50

チルなどのようなアルコシアルキル；及び H_2N-CH_2 、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルなどのようなアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。

【0048】

別の実施態様において、 $R-X^1-A-X^2$ が、一緒になって、下記式：

【化23】



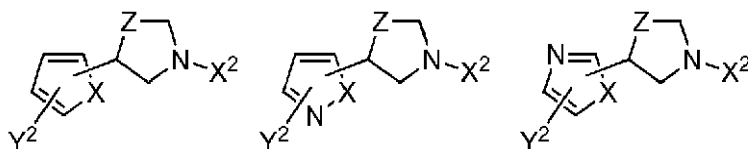
10

〔式中、Zは、 CH_2 、 NR^1 、O又はSであり；Xは、 NR^1 、O又はSであり；そして Y^2 及び R^a は、H、並びにアルキル及びヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、式（I）～（V）のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 Y^2 及び R^a は、メチル、エチルなどのようなアルキル；フルオロメチル、クロロメチルなどのようなハロアルキル；メトキシメチルなどのようなアルコシアルキル；及び H_2N-CH_2 、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルなどのようなアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。

【0049】

別の実施態様において、 $R-X^1-A-X^2$ が、一緒になって、下記式：

【化24】



20

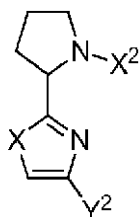
〔式中、Zは、 CH_2 、 NR 、O又はSであり；Xは、 NR^1 、O又はSであり；そして Y^2 及び R^a は、H、並びにアルキル及びヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、式（I）～（V）のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 Y^2 及び R^a は、メチル、エチルなどのようなアルキル；フルオロメチル、クロロメチルなどのようなハロアルキル；メトキシメチルなどのようなアルコシアルキル；及び H_2N-CH_2 、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルなどのようなアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。

30

【0050】

別の実施態様において、 $R-X^1-A-X^2$ が、一緒になって、下記式：

【化25】



40

〔式中、Xは、O又はSであり；そして Y^2 及び R^a は、H、並びにアルキル及びヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、式（I）～（V）のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 Y^2 及び R^a は、メチル、エチルなどのようなアルキル；フルオロメチル、クロロメチルなどのようなハロアルキル；メトキシメチルなどのようなアルコシアルキル；及び H_2N-CH_2 、メチルアミノメチル、ジメ

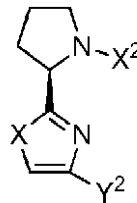
50

チルアミノメチルなどのようなアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。

【 0 0 5 1 】

別の実施態様において、 $R - X^1 - A - X^2$ が、一緒になって、下記式：

【 化 2 6 】



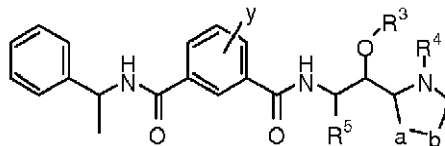
10

〔式中、Xは、O又はSであり；そして Y^2 及び R^a は、H、並びにアルキル及びヘテロアルキル（それぞれ任意に置換されていても良い）からそれぞれ独立して選択される〕で示されるラジカルを形成する、式（I）～（V）のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、 Y^2 及び R^a は、メチル、エチルなどのようなアルキル；フルオロメチル、クロロメチルなどのようなハロアルキル；メトキシメチルなどのようなアルコキシアルキル；及び $H_2N - CH_2$ 、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルなどのようなアミノアルキルからそれぞれ独立して選択される。

【 0 0 5 2 】

別の実施態様において、下記式：

【 化 2 7 】



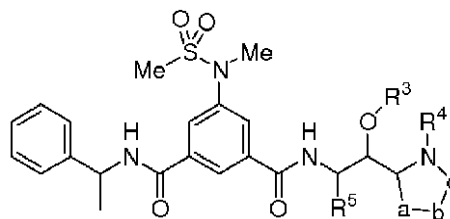
20

〔式中、a、b、c、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、前記実施態様のいずれかにおいて記載されたとおりである〕で示される化合物が記載される。

【 0 0 5 3 】

別の実施態様において、下記式：

【 化 2 8 】



30

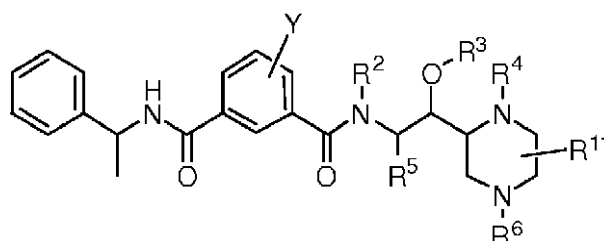
〔式中、a、b、c、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、前記実施態様のいずれかにおいて記載されたとおりである〕で示される化合物が記載される。

【 0 0 5 4 】

別の実施態様において、下記式：

【 0 0 5 5 】

【 化 2 9 】



40

〔式中、Y、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^{11} は、前記実施態様のいずれかにお

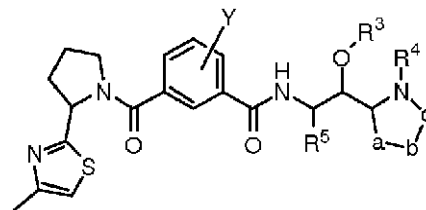
50

いて記載されたとおりである〕で示される化合物が記載される。

【0056】

別の実施態様において、下記式：

【化30】



10

〔式中、a、b、c、y、R³、R⁴及びR⁵は、前記実施態様のいずれかにおいて記載されたとおりである〕で示される化合物が記載される。

【0057】

別の実施態様において、R¹¹が、ベンジル、フェニルエチル、並びにメトキシのようなアルコキシが含まれるがこれに限定されない電子供与基で置換されているベンジル及びフェニルエチルのようなその置換変形を含む、任意に置換されていても良いアリールアルキルである、式(I)～(V)のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。

【0058】

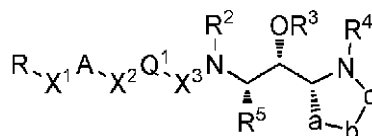
別の実施態様において、aがC(O)であり、そしてbがNR⁶である、式(I)～(V)のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。別の実施態様において、aはC(O)であり、bはNR⁶であり、そしてcは、任意に置換されていても良いC₂～C₃アルキレンである。別の実施態様において、R⁶は、ベンジル及びその置換変形が含まれるがこれらに限定されない、任意に置換されていても良いアリールアルキルである。別の実施態様において、R⁶は、イソブチル及びその置換変形が含まれるがこれらに限定されない、任意に置換されていても良いアルキルである。

20

【0059】

別の実施態様において、先行実施態様のいずれか1つに記載されたいずれかの化合物は、以下の立体配置を有する：

【化31】



30

【0060】

別の実施態様において、X²及びX³がC(O)である、式(I)～(V)のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。

【0061】

別の実施態様において、R⁵が、分枝鎖アルキル、ハロ置換分枝鎖アルキル、ベンジル又はハロ置換ベンジルである、式(I)～(V)のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。

40

【0062】

別の実施態様において、R²、R³及びR⁴のそれぞれが水素である、式(I)～(V)のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。

【0063】

別の実施態様において、Q¹が、二価ベンゼン又は4置換二価ベンゼンである、式(I)～(V)のいずれか又は前記実施態様のいずれかの化合物が記載される。

【0064】

前記実施態様において、R、X¹、A、X²、Q¹、X³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、W、Y、Y¹、Y²、Z、a、b及び

50

cのいずれかの1つ以上の選択肢のような、特定の態様の化合物が代替的に表されることも理解される。したがって、本発明の多様な代替的实施態様は、これらのリストの個別のメンバー、並びにこれらのリストの多様なサブセットを含むことが理解されるべきである。これらの実施態様は、それぞれ、リストによって本明細書に記載されているように理解されるべきである。

【0065】

本明細書に記載される化合物は、水和形態を含む溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態として存在できることが理解される。したがって、溶媒和形態及び非溶媒和形態は、本明細書に記載される発明の多様なそれぞれの例示的实施態様の範囲内に包含されることが、理解されるべきである。本明細書に記載される化合物は、非晶質形態又は任意の多様な多重結晶質若しくは他の形態学的形態で存在できることが更に理解される。したがって、全ての物理学的形態が、本明細書に記載される発明の多様なそれぞれの例示的实施態様の範囲内に包含されることが理解されるべきである。

10

【0066】

任意の対応する薬学的に許容される塩も、本明細書に記載されるそれぞれの例示的な実施態様に含まれることも理解されるべきである。加えて、本明細書に記載される化合物のプロドラッグ誘導体が、本明細書に記載されるそれぞれの例示的な実施態様に含まれることも理解されるべきである。

【0067】

前記化合物がそれぞれの位置において全ての同位体を表すことも、理解されるべきである。例えば、それぞれの場合において、水素は、それぞれ、 ^1H 、 ^2H 又は ^3H から独立して選択され、炭素は、それぞれ、 ^{12}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C から独立して選択される、などである。

20

【0068】

本明細書で使用されるとき、用語「アリール」には、単環式及び多環式の芳香族炭素環基及び芳香族複素環基が含まれ、それぞれ任意に置換されていることができる。本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」には、芳香族複素環基が含まれ、それぞれ任意に置換されていることができる。本明細書に記載される例示的な炭素環式芳香族基には、フェニル、ナフチルなどが含まれるが、これらに限定されない。例示的な複素環式芳香族基には、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリルなどが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0069】

用語「アルキレン」には、本明細書で使用されるとき、炭素原子の直鎖又は分枝鎖から形成される二価基を含む分子フラグメントが含まれる。例示的な例には、メチレン、1, 2 - エチレン、1 - メチル - 1, 2 - エチレン、1, 4 - ブチレン、2, 3 - ジメチル - 1, 4 - ブチレン、2 - メチル - 2 - エチル - 1, 5 - ペンチレンなどが挙げられる。

40

【0070】

用語「ヘテロアルキル」及び「ヘテロアルキレン」には、本明細書で使用されるとき、炭素原子及びヘテロ原子（ここでヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄から選択される）の直鎖又は分枝鎖から形成される一価及び二価基をそれぞれ含む分子フラグメント又はラジカルが含まれ、例えば、アルコキシアルキル、アルキレンオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキレンアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アルキレンチオアルキル、アルコキシアルキルアミノアルキル、アルキルアミノアルコキシアルキル、アルキレンオキシアルキルアミノアルキルなどである。ヘテロアルキルもヘテロアルキレンも酸素 - 酸素フラグメントを含まないことが、理解されるべきである。ヘテロアルキルもヘテロアルキレンも、硫黄が $\text{S}(\text{O})$ 又は $\text{S}(\text{O})_2$ のように酸化されてい

50

い限り、酸素 - 硫黄フラグメントを含まないことも、理解されるべきである。

【0071】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、その一部が環を形成する、炭素原子の一価鎖を意味する。用語「シクロアルケニル」は、本明細書で使用されるとき、少なくともその一部が環を形成する、1つ以上の不飽和結合を含有する炭素原子の一価鎖を意味する。

【0072】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、少なくともその一部が環を形成する、炭素原子及びヘテロ原子の一価鎖を意味する。用語「ヘテロシクロアルケニル」は、本明細書で使用されるとき、その一部が環を形成する、1つ以上の不飽和結合を含有する炭素原子及びヘテロ原子の一価鎖を意味し、ここでヘテロ原子は、窒素、酸素又は硫黄から選択される。

10

【0073】

本明細書で使用されるとき、ハロアルキルは、1個以上の水素原子が、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素からなる群よりそれぞれの場合に独立して選択されるハロゲン原子に代えられているアルキル基を一般に意味する。非限定的で例示的な例には、ジフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - クロロブチル、2 - クロロ - 2 - プロピル、トリフルオロメチル、プロモジフルオロメチルなどが挙げられる。

【0074】

用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用されるとき、生体系に投与された場合、1つ以上の自発的化学反应、酵素触媒化学反应及び/若しくは代謝化学反应など又はこれらの組み合わせの結果として生物学的に活性な化合物を生じる任意の化合物を一般に意味する。インビボでは、プロドラッグは、酵素（例えば、エラストラゼ、アミダーゼ、ホスファターゼなど）、単純な生化学又はより薬理的に活性な薬剤を遊離若しくは再生する他のインビボプロセスによって典型的に作用する。この活性化は、内在性宿主酵素又はプロドラッグの投与の前、後又は間に宿主に投与された非内在性酵素の作用を介して生じることができる。プロドラッグの使用についての追加的な詳細は、米国特許第5, 627, 165号及びPathalk et al., Stereoselect. Biocatal. 775-797 (2000)に記載されている。プロドラッグは、標的送達、安全性、安定性などのような目標が達成されると直ぐに元の薬剤に有利に変換され、続いて、プロドラッグを形成する放出された残りの基を直ぐ後で急速に排除することが理解される。

20

30

【0075】

プロドラッグは、インビボで最終的に切断される基を、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NR_2$ のような化合物に存在する1つ以上の官能基に結合することによって、本明細書に記載される化合物から調製することができる。例示的なプロドラッグには、基がアルキル、アリール、アリールアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキルであるカルボン酸エステル、並びに結合した基がアシル基、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ホスフェート又はスルフェートであるヒドロキシル、チオール及びアミンのエステルが含まれるが、これらに限定されない。更なる例示的なプロドラッグは、本明細書に記載される化合物の可溶性及び/又は安定性を増加するように機能するアミド又はリン基のような化学部分を含有する。アミノ基の更なる例示的なプロドラッグには、 $(C_3 \sim C_{20})$ アルカノイル；ハロ - $(C_3 \sim C_{20})$ アルカノイル； $(C_3 \sim C_{20})$ アルケノイル； $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルカノイル； $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_{16})$ アルカノイル；任意に置換されていても良いアロイル、例えば、非置換アロイル又はハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル及び $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ（それぞれ1～3個のハロゲン原子の1個以上で任意に更に置換されていても良い）からなる群より選択される1～3つの置換基で置換されているアロイル；任意に置換されていても良いアリール $(C_2 \sim C_{16})$ アルカノイル、例えば、非置換であるか又はハロゲン、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル及び $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ（それぞれ1～3個のハロゲン原子で任意に置換されていても良い）からな

40

50

る群より選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されているアリーラジカル；並びに、ヘテロアリール部分に O、S 及び N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子及びアルカノイル部分に 2 ~ 10 個の炭素原子を有する任意に置換されていても良いヘテロアリールアルカノイル、例えば、非置換であるか又はハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁ ~ C₃) アルキル及び (C₁ ~ C₃) アルコキシ（それぞれ 1 ~ 3 個のハロゲン原子で任意に更に置換されていても良い）からなる群より選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換されているヘテロアリーラジカルが含まれるが、これらに限定されない。例示された基は、例示的であって、網羅的ではなく、従来の方法により調製することができる。

【0076】

プロドラッグそれ自体は、投与された量で治療有効的な生物学的活性を有さない場合があるが、代わりに、インビボでの投与の後、1 つの以上の自発的な化学反応、酵素触媒化学反応及び/若しくは代謝化学反応など又はこれらの組み合わせを受けて、生物学的に活性であるか又は生物学的に活性な化合物の前駆体である本明細書に記載されている化合物を生成しうることが理解される。しかし、幾つかの場合において、プロドラッグは生物学的に活性であることが理解される。プロドラッグは、多くの場合に、改善された経口生物学的利用能、薬力学的半減期などを介して薬剤効能又は安定性を改善するために役立つことも理解される。プロドラッグは、望ましくない薬剤特性を単に遮蔽する又は薬剤送達を改善する基を含む本明細書に記載される化合物の誘導体も意味する。例えば、有利に阻止される又は最小限に抑えられる望ましくない特性を示しうる本明細書に記載される 1 つ以上の化合物は、低い経口薬剤吸収、部位特異性の欠如、化学的不安定性、毒性及び不十分な患者許容性（嫌な味、臭気、注射部位の疼痛など）他のように、臨床薬物適用において薬理学的、薬学的又は薬物動態的な障壁になりうる。プロドラッグ又は可逆的誘導体を使用する他の療法は、薬剤の臨床適用の最適化に有用でありうることも、本明細書において理解される。

【0077】

本明細書で使用されるとき、用語「任意に置換される」には、炭素、窒素、酸素又は硫黄原子上の 1 個以上の水素を代える、一価及び二価基を含む多種多様な基が含まれる。例示的には、炭素における任意の置換には、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、アシル、アシルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。一つの態様において、アリール炭素における任意の置換には、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、アルキレンジオキシ、アミノアルキル、が含まれるが、これらに限定されず、ここでアミノ基は、1 又は 2 つのアルキル基、アリールアルキル基及び/又はアシル基、ニトロ、アシル及びオキシム、ヒドラゾンなどのようなその誘導体、シアノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノなどで置換されていることもできる。例示的に、窒素、酸素及び硫黄における任意の置換には、アルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、アシルなど、またアルキル、エーテル、エステル及びアシル保護基のような保護基、並びにプロドラッグ基が含まれるが、これらに限定されない。本明細書において考慮される例示的な保護基は、Greene & Wuts "Greene's protective groups in organic synthesis," 4th Ed., John Wiley & Sons, (NY, 2006) に記載されている。それぞれの前記の任意の置換基は、それ自体、例えばハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシなどにより追加的に任意に置換されることが更に理解される。

【0078】

治療上許容される塩への参照には、酸付加塩が含まれる。例示的な酸付加塩には、非毒性塩を形成する塩から形成されるものが含まれるが、これらに限定されない。例示的な例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシレート、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸

10

20

30

40

50

塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチレート、2-ナブシレート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシレート及び、トリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

【0079】

治療上許容される塩への参照には、塩基塩が含まれる。例示的な塩基塩には、非毒性塩を形成する塩基から形成されるものが含まれるが、これらに限定されない。例示的な例には、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチニン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチル

10

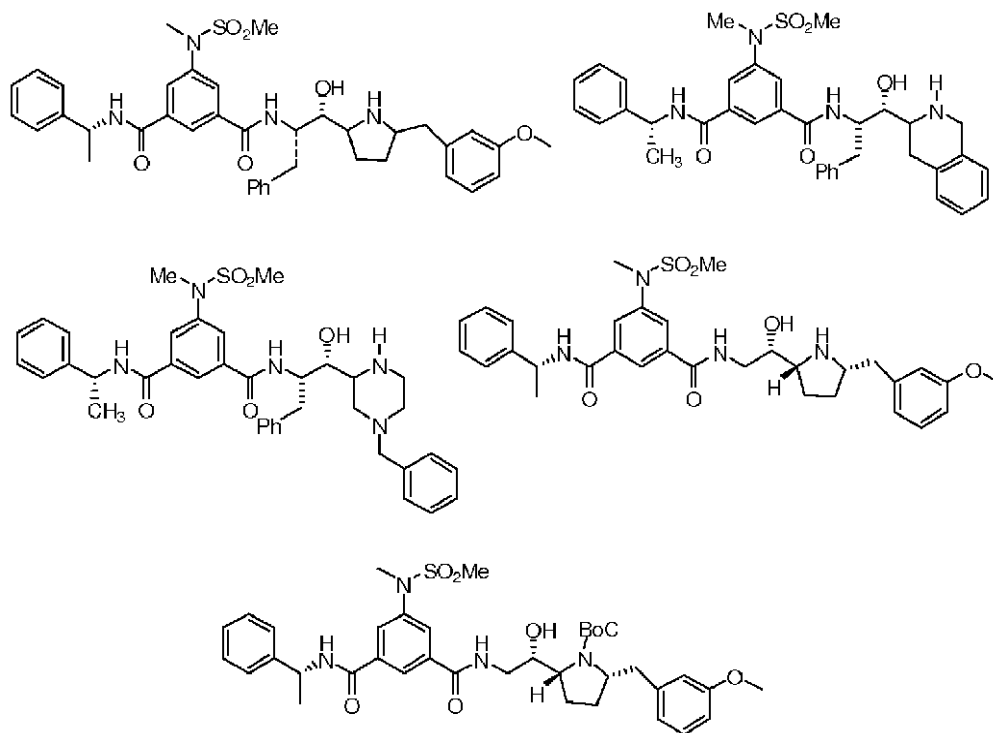
【0080】

酸付加塩と塩基酸の両方の場合において、そのような塩はヘミ塩であることができる。酸及び塩基の例示的なヘミ塩には、例えばヘミ硫酸塩及びヘミカルシウム塩から形成されるものが含まれるが、これらに限定されない。

【0081】

以下の例示的な化合物の例が記載される：

【化32】



20

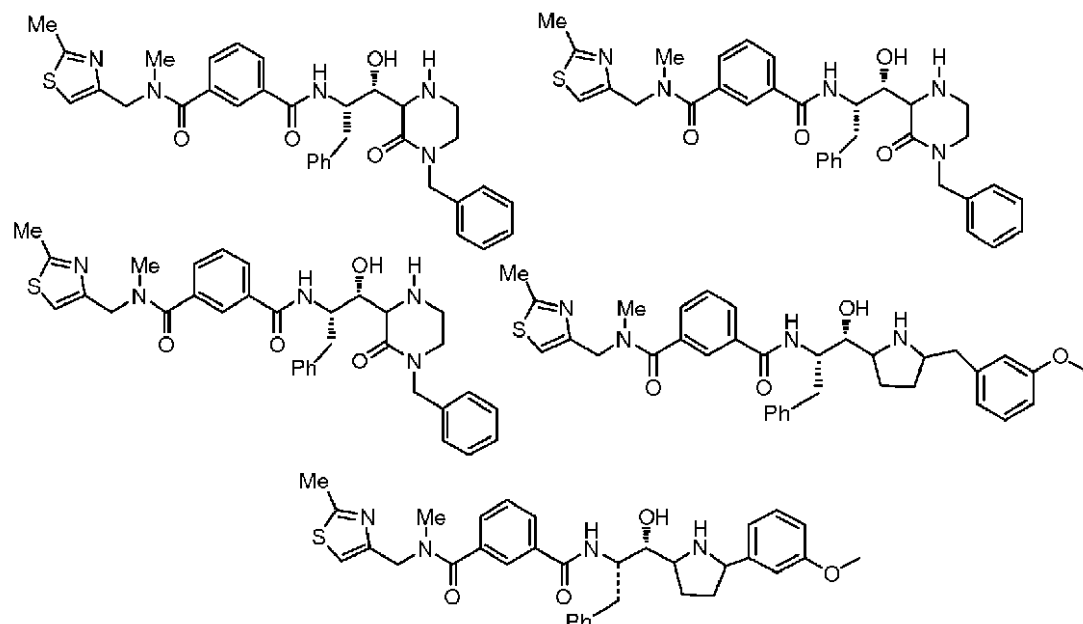
30

【0082】

別の例示的な実施態様において、以下の例示的な化合物の例が記載される：

40

【化 3 3】



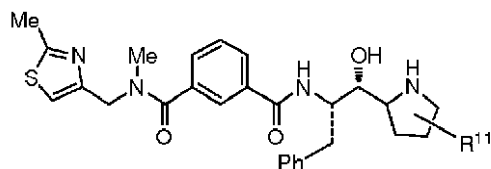
10

【 0 0 8 3】

別の例示的な実施態様において、以下の例示的な化合物の例が記載される：

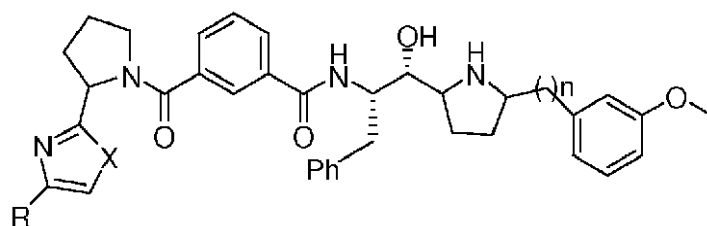
20

【化 3 4】



〔式中、 R^{11} = アルキル、ヘテロアルキル、任意に置換されていても良いアリール、オキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキルである〕；

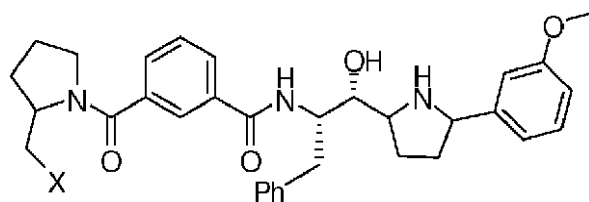
【化 3 5】



30

〔式中、 $X = O, S, NMe$ であり； $R =$ アルキル、ヘテロアルキルであり； $n = 0 \sim 4$ である〕；及び

【化 3 6】



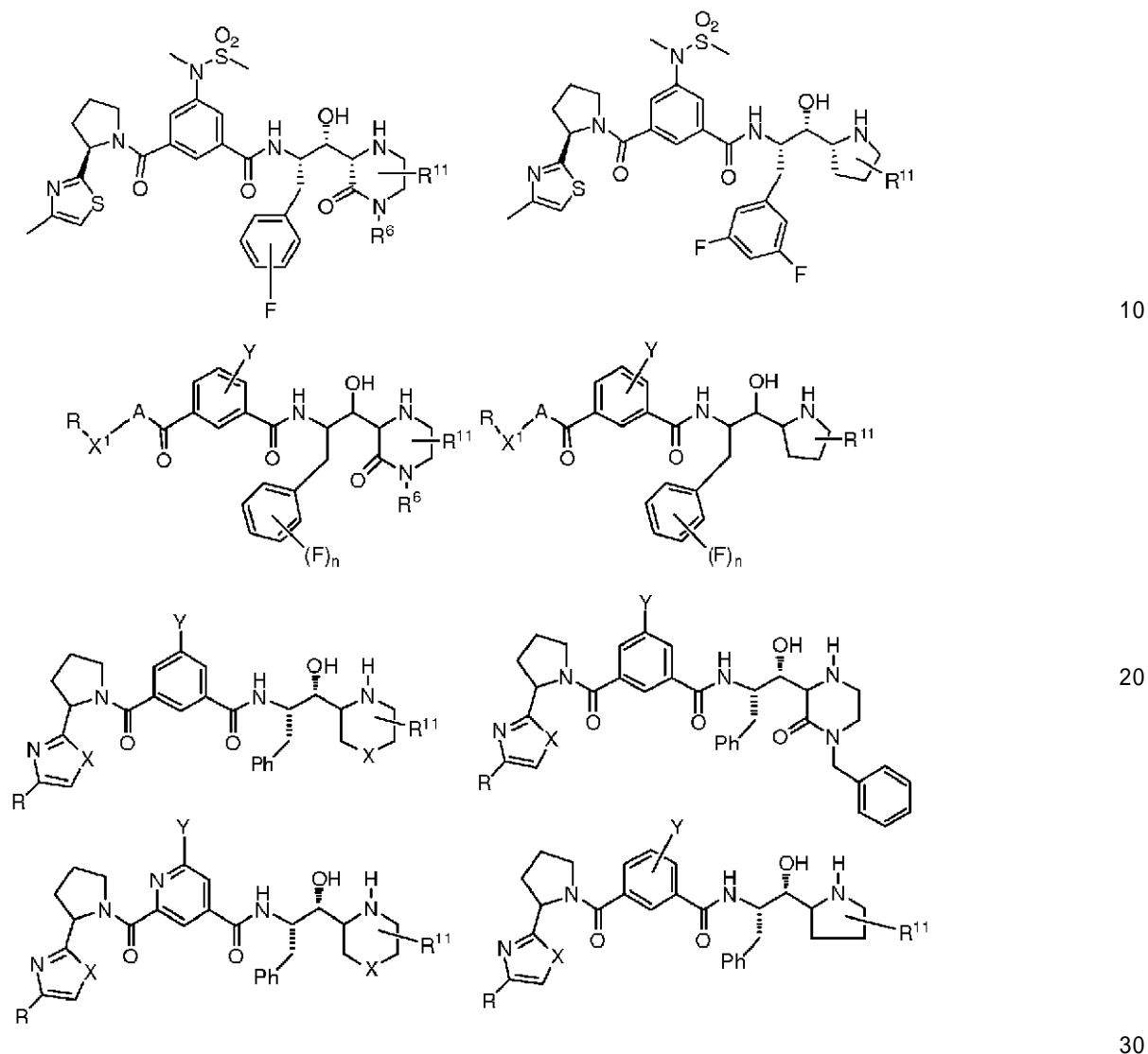
40

〔式中、 $X = OR, NHR,$ アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルである〕。

【 0 0 8 4】

別の例示的な実施態様において、以下の例示的な化合物の例が記載される：

【化 3 7】

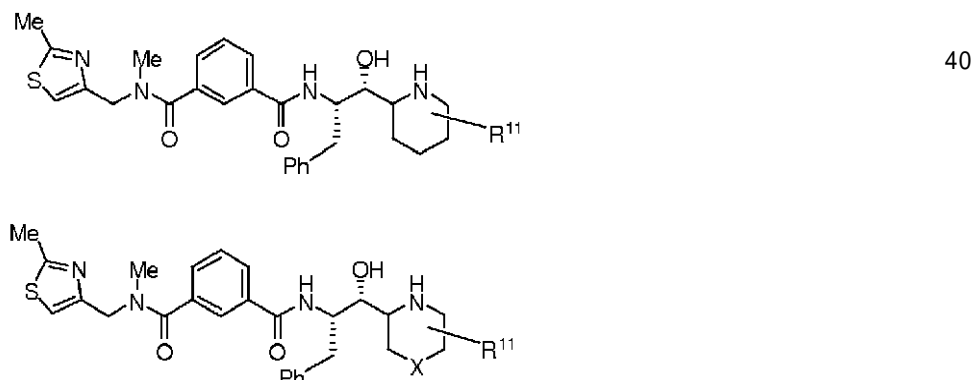


〔式中、X = O、S、NMe、N - アルキルであり；R = アルキル、ヘテロアルキルであり；Y = 水素、アルキル、オキシアルキル、アミノアルキル、 NRSO_2R 、 NRCOR 、 NRCO_2R であり；そして R^{11} は、それぞれの場合に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(ヘテロ)アリールアルキル、オキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキルである〕。

【0085】

別の例示的な実施態様において、以下の例示的な化合物の例が記載される：

【化 3 8】



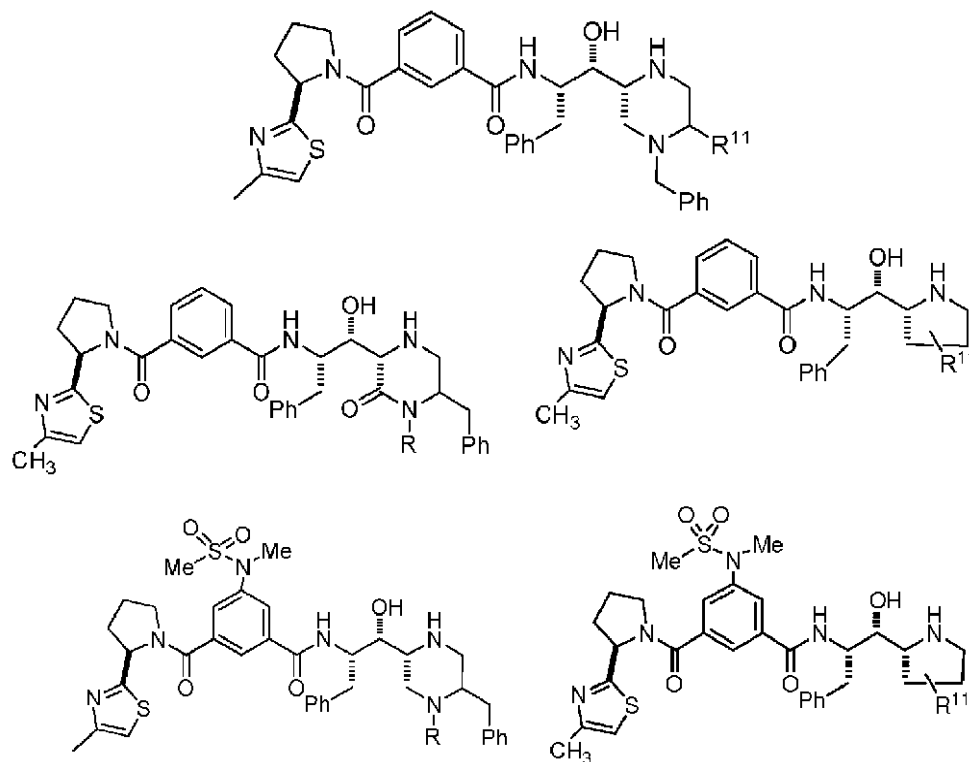
〔式中、 R^{11} = アルキル、ヘテロアルキル、任意に置換されていても良いアリール、オキシアルキル、アミノアルキル、チオアルキルであり；そして X = O、S、NMe、N -

アルキル又はN - アリールアルキルである〕。

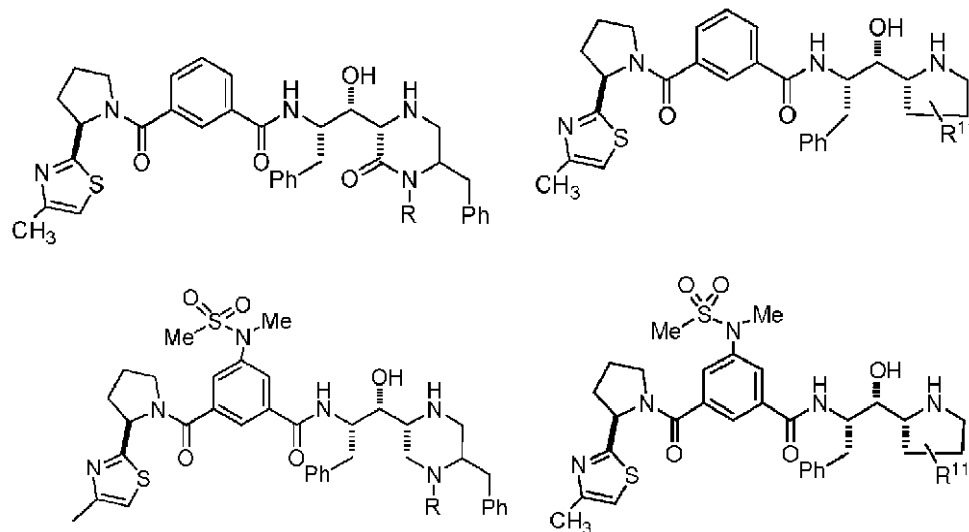
【 0 0 8 6 】

別の例示的な実施態様において、以下の非限定例が記載される：

【 化 3 9 】



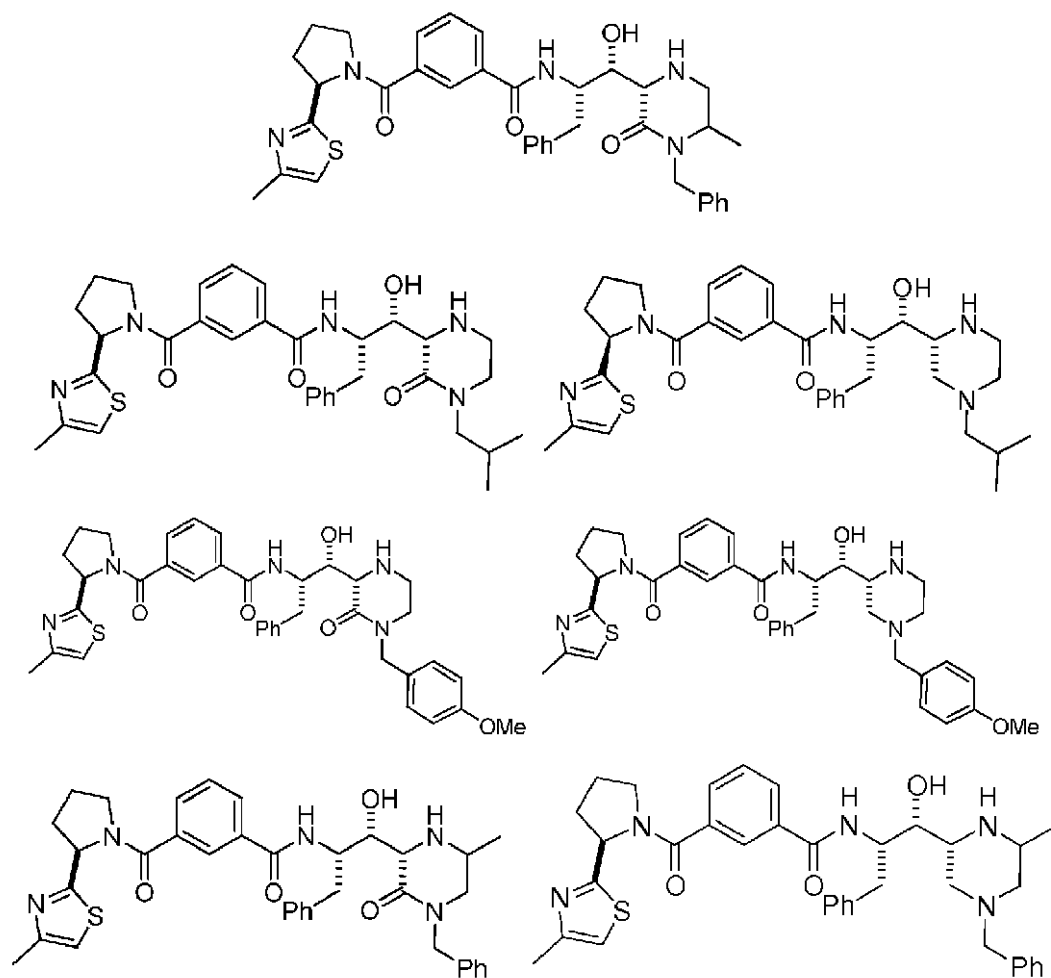
10



20

〔式中、Rは、H又はアルキルであり；そしてR¹¹は、水素、アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールである〕。別の実施態様において、R¹¹は、水素、アルキル、アリールアルキル、下記：

【化 4 0】



10

20

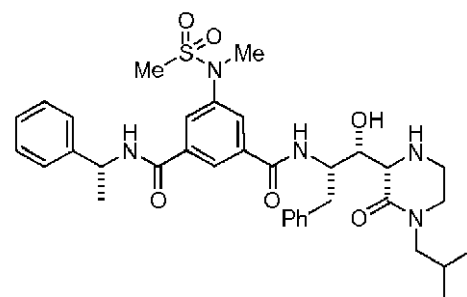
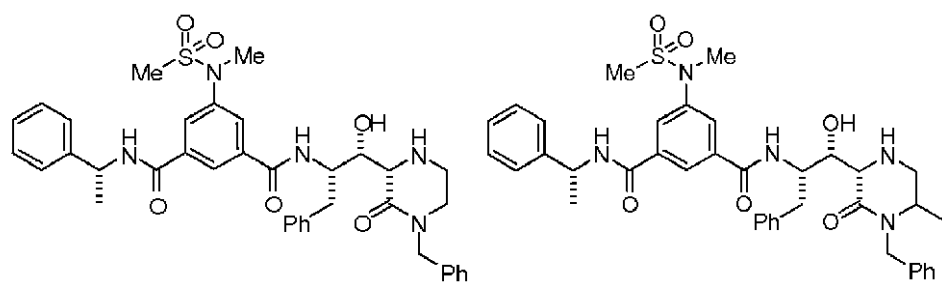
である。

【 0 0 8 7】

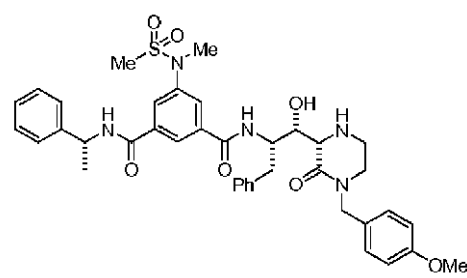
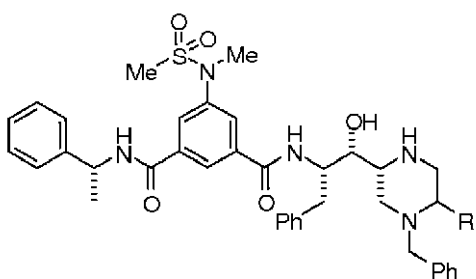
別の例示的な実施態様において、以下の非限定例が記載される：

30

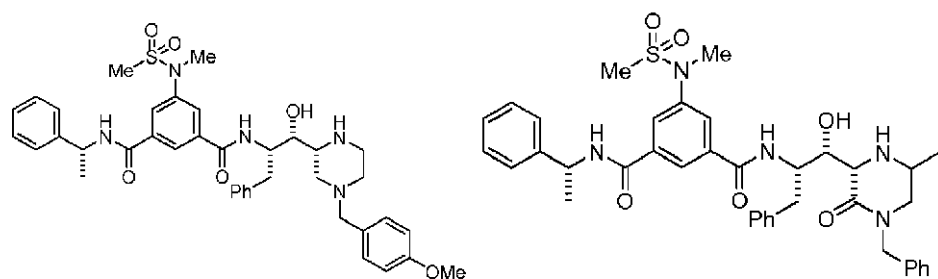
【化 4 1】



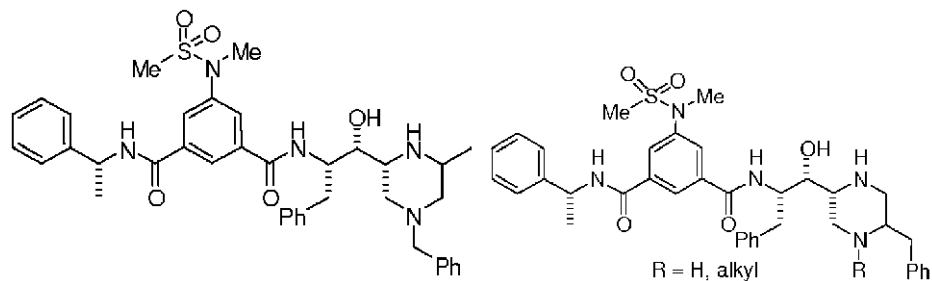
10



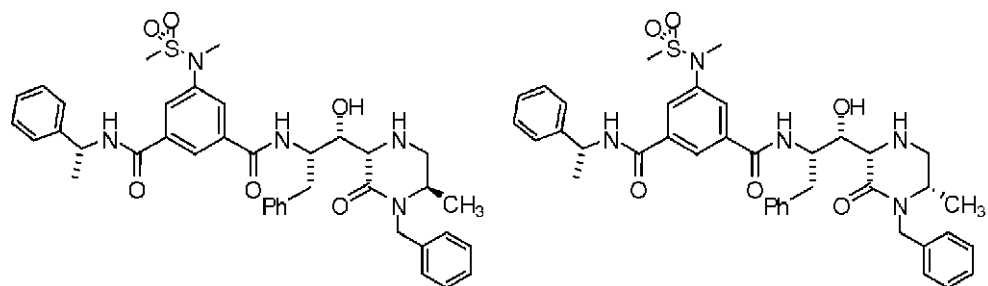
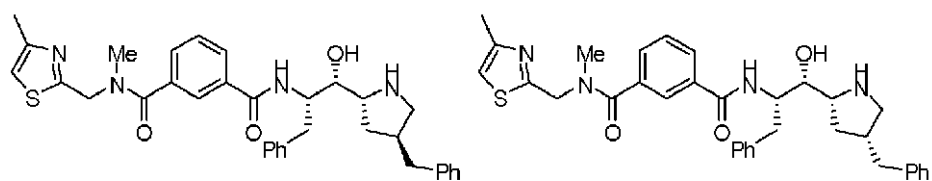
20



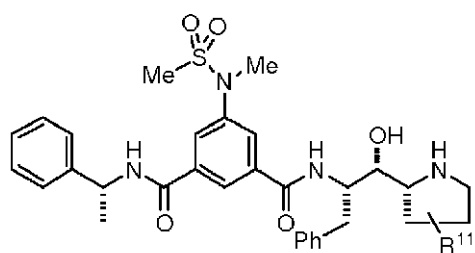
10



20



30



〔ここで、 R^{11} は、H、アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアルキル又はヘテロアリールである〕。

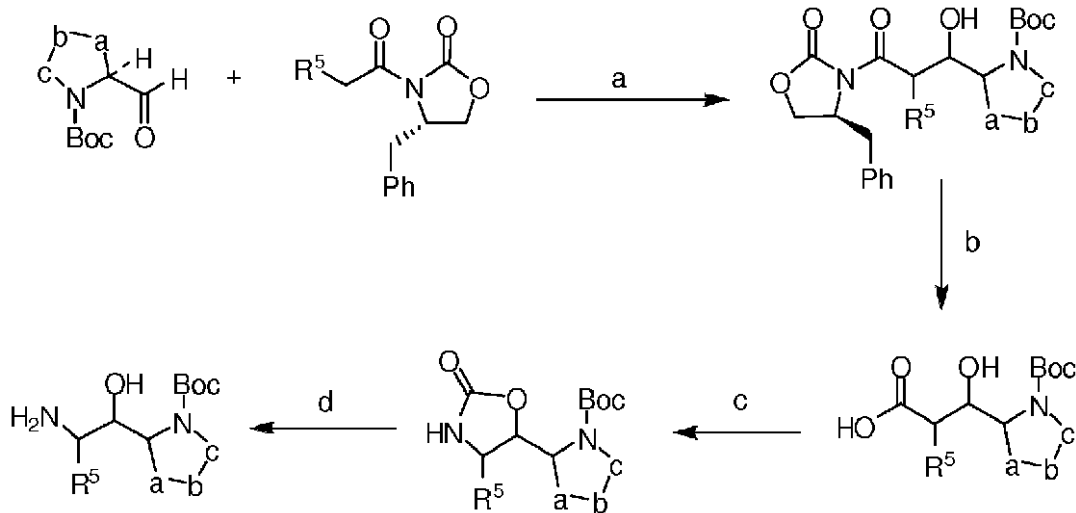
【0088】

それぞれの前期実施態様において、化合物は、従来の合成方法及び／又は本明細書に記載される方法を使用して調製することができる。一つの実施態様において、本明細書に記載される化合物を、以下のスキームに示されている方法により調製することができる。

40

【0089】

【化 4 2】



10

a) n -Bu₂BOTf、 i -Pr₂NEt、CH₂Cl₂、-78 から室温；b) LiOH・H₂O、H₂O₂、THF/H₂O、0 ；c) DPPA、Et₃N、トルエン、80 、室温；d) 1N水溶液のLiOH、EtOH、85 。

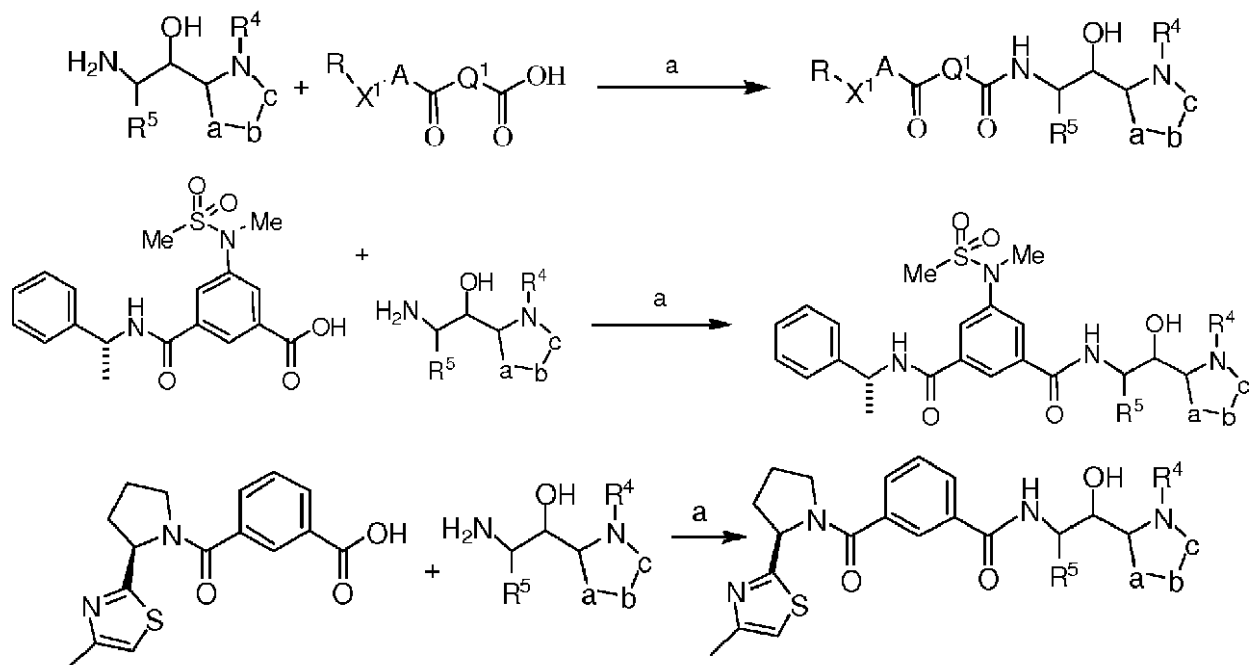
【0090】

別の実施態様において、本明細書に記載される化合物を、以下のスキームの1つに示される方法により調製することができる(a)EDC、HOBT、DIPEA、DMF-CH₂Cl₂)。

20

【0091】

【化 4 3】



30

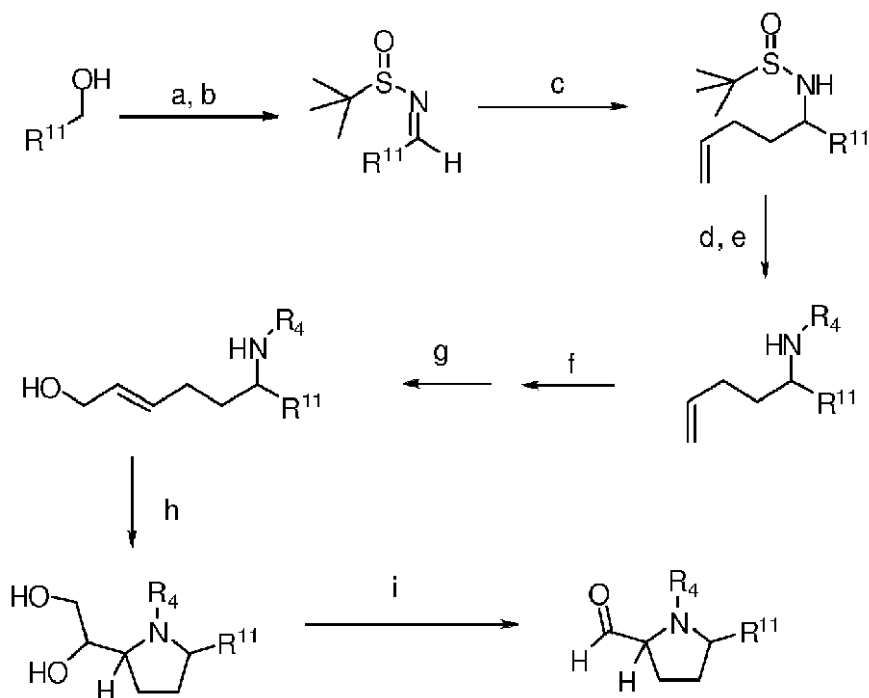
40

【0092】

別の実施態様において、本明細書に記載される化合物を、以下のスキームに示されている方法により調製された中間体化合物から調製することができる。

【0093】

【化 4 4】



10

20

a) Dess-Martin、 NaHCO_3 ; b) tert - ブチルスルフィンアミド、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$; c) 4 - ペンテニルマグネシウムブロミド、DCM、0 ; d) 6N HCl (水溶液)、 MeOH 、40 ; e) R^4 - LG ; f) 酢酸アリール、Grubbs触媒 (II)、DCM、還流 ; g) K_2CO_3 、 MeOH 、室温 ; h) $\text{Ti}(\text{CM-Pr})_4$ 、(L) - (+) - DIPT、4 モレキュラーシーブ、- 20 ; i) NaIO_4 、 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2 / 1)、室温。

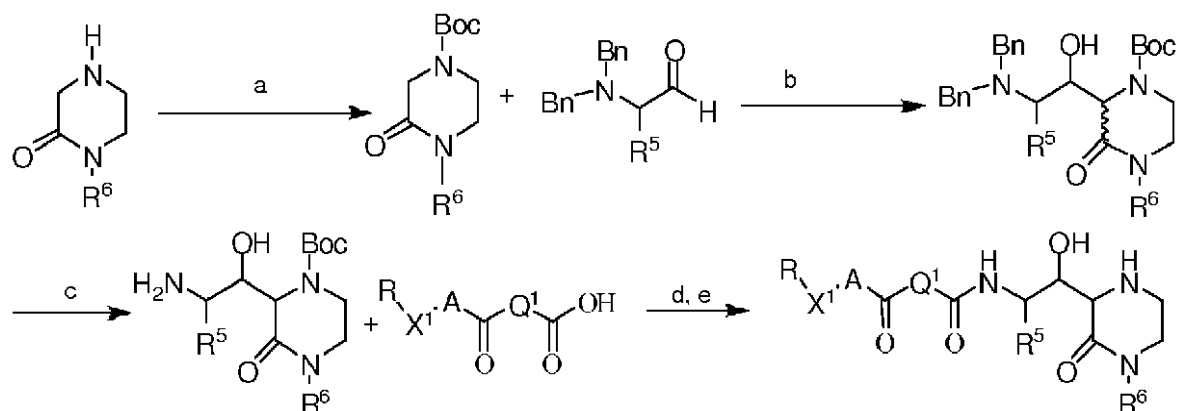
【0094】

別の実施態様において、本明細書に記載される化合物を、以下のスキームに示されている方法により調製することができる。

【0095】

30

【化 4 5】



40

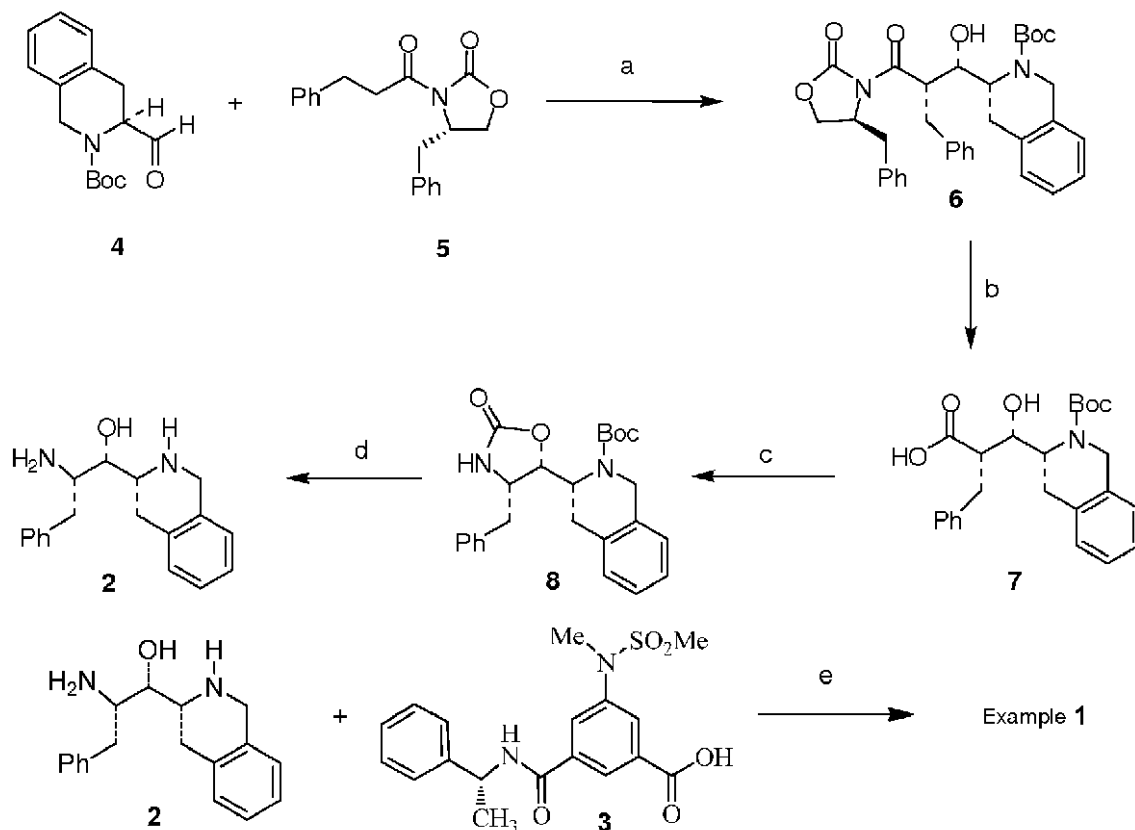
a) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 、室温 ; b) LDA、THF、- 78 から室温 ; c) H_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、AcOH (触媒)、 EtOH ; d) EDC、HOBt、DIPEA、DMF - DCM ; e) TFA、DCM。

【0096】

本明細書に記載される別の例示的な例の化合物は、以下のスキームに示されるように調製される。

【0097】

【化 4 6】



10

20

a) $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ 、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_2Cl_2 、 -78°C から室温；b) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、 H_2O_2 、 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 、 0°C ；c) DPPA 、 Et_3N 、トルエン、 80°C 、室温；d) 1N水溶液の LiOH 、 EtOH 、 85°C ；e) EDC 、 HOBt 、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 $\text{DMF}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、室温。

【0098】

上記に示されているように、アミン 2 を、報告された手順 (WO 2005/016876 及び Ghosh, A. K.; Hussain, K. A.; Fidanze, S. J. Org. Chem. 1997, 62, 6080-6082) に基づいて N-Boc-L-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシアリド 4 から合成した。本明細書に記載されるものは、以前に記載された (S)-()-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノンの使用の代わりに、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンの使用である。

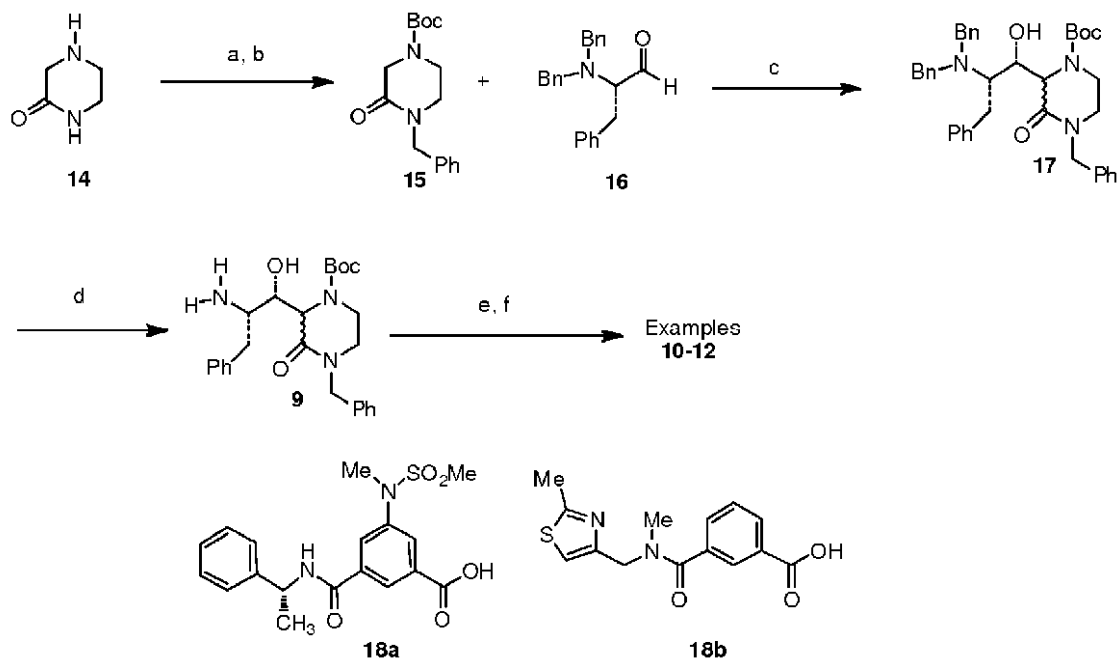
30

【0099】

本明細書に記載される別の例示的な例の化合物は、以下のスキームに示されるように調製される。

【0100】

【化 4 7】



10

a) $(\text{Boc})_2 / \text{Et}_3\text{N}$ 、 CH_2Cl_2 、室温；b) NaH 、 BnBr 、 DMF 、90；c) LDA 、 THF 、 -78 から室温；d) H_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、 AcOH (触媒)、 EtOH ；e) 酸 (18a ~ c)、 EDC/HOBt 、 DIPEA 、 $\text{DMF}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、酸 18a 又は 18b；f) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

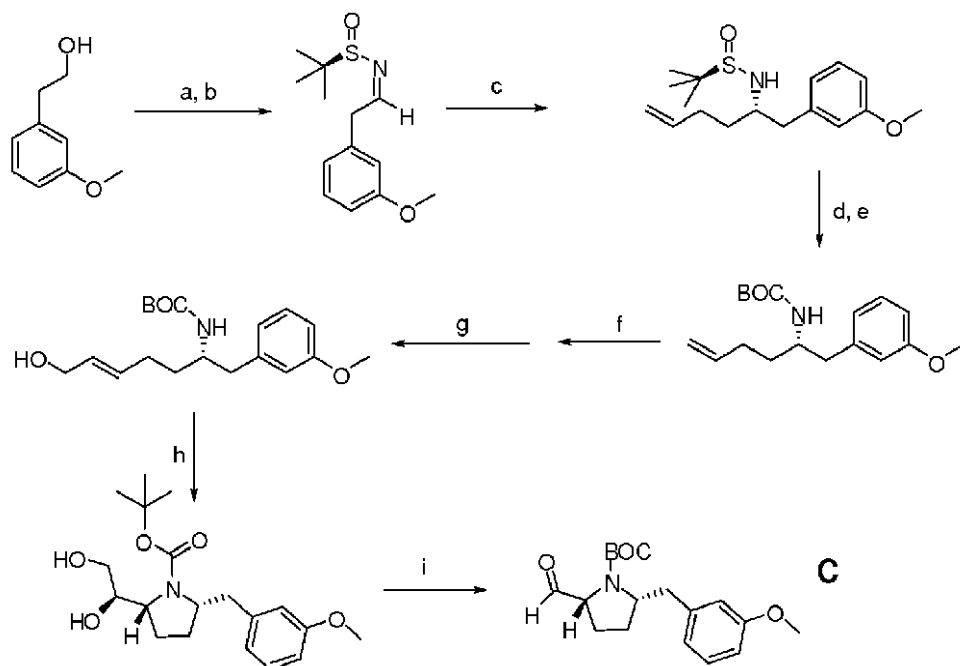
20

【0101】

本明細書に記載される別の例示的な例の化合物は、以下のスキームに示されるように調製される。

【0102】

【化 4 8】



30

40

a) Dess-Martin、 NaHCO_3 ；b) tert-ブチルスルフィンアミド、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ ；c) 4-ペンテニルマグネシウムブロミド、 DCM 、0；d) 6N HCl (水溶液)、 MeOH 、40；e) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 THF 、室温；f) 酢酸アリール、Grubbs触媒 (II)、 DCM 、還流；g) K_2CO_3 、 MeOH 、室温；h) $\text{Ti}(\text{O}-i-$

50

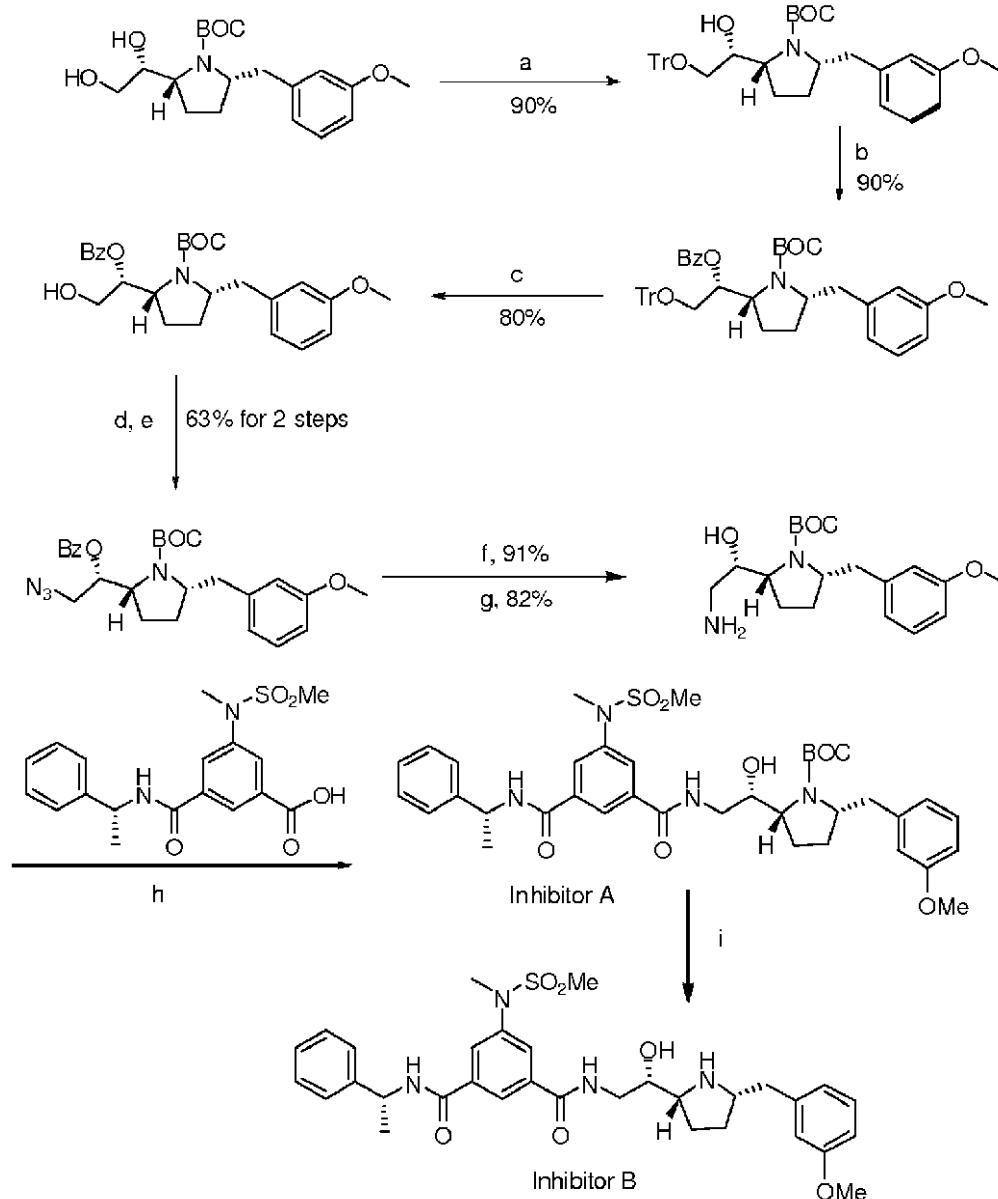
Pr)₄、(L)-(+) - DIPT、4 モレキュラーシーブ、-20 ; i) NaIO₄、MeOH/H₂O (2/1)、室温。

【0103】

本明細書に記載される別の例示的な例の化合物は、以下のスキームに示されるように調製される。

【0104】

【化49】



10

20

30

40

50

a) トリチルCl、DMAP、Et₃N、DCM、室温；b) PhCOCl、DMAP、Et₃N、DCM、室温；c) TsOH、MeOH、室温；d) MsCl、DMAP、Et₃N、DCM、室温；e) NaN₃、18-クラウン-6-エーテル、DMF、80；f) Cs₂CO₃、MeOH、室温；g) 10% Pd-C、H₂、EtOAc、室温；h) EDC、HOBT、THF、室温；i) TFA、DCM。

【0105】

特定の実施態様において、出発物質又は中間体化合物は、追加の官能基を含有することができる。そのような官能基の保護基が、上記に示されたスキームの1つ以上の工程において必要でありうるということが理解される。保護基の例示的な例は、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 2006に載っている。

【0106】

別の実施態様において、アルツハイマー病の緩和を必要とする患者を治療する方法であって、先行実施態様のいずれか1つの化合物を含む組成物の治療有効量を患者に投与する工程を含む方法が記載される。

【0107】

本明細書で使用されるとき、治療は、認知機能不全、記憶機能不全及び行動障害が含まれるが、これらに限定されない、アルツハイマー病の1つ以上の症状の予防、改善、緩和又は排除を含むことが意図される。

【0108】

他の実施態様において、本明細書に記載される化合物を、多種多様な経口、非経口及び局所投与形態で調製及び投与することができる。一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21st ed., 2005)を参照すること。したがって、本明細書に記載される化合物を、注射により（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内）投与することができる。また、本明細書に記載される化合物を、例えば鼻腔内への吸入により投与することができる。加えて、本明細書に記載される化合物を経皮投与することができる。複数経路の投与（例えば、筋肉内、経口、経皮）を使用して、本明細書に記載される化合物を投与することも考慮される。したがって、多様な実施態様において、薬学的に許容される担体又は賦形剤と、1つ以上の本発明の化合物とを含む医薬組成物が記載される。

10

【0109】

本明細書に記載される1つ以上の化合物を含有する医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性若しくは油性懸濁剤、分散性粉末剤若しくは顆粒剤、乳剤、硬質若しくは軟質カプセル剤又はシロップ剤若しくはエリキシル剤のような経口使用に適した剤形であることができる。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造における当該技術で既知のあらゆる方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬学的に洗練された口当たりのよい調合剤を提供するため、甘味剤、風味剤、着色剤及び防腐剤からなる群より選択される1種以上の作用物質を含有することができる。

20

【0110】

経口使用の製剤には、非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合される活性成分を含有する錠剤が含まれる。これらの賦形剤は、例えば炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアカシア；並びに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであることができる。錠剤は被覆されていなくてもよいが、又はこれらは、胃腸管での崩壊及び吸収を遅延させ、それにより長期間にわたって持続的作用を提供するために、既知の技術で被覆されていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンのような時間遅延物質を用いることができる。

30

【0111】

経口使用の製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤と、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合している硬質ゼラチンカプセル剤として又は活性成分が水若しくは油媒質と、例えばピーナッツ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合している軟質ゼラチンカプセル剤として存在することもできる。

40

【0112】

水性懸濁剤は、懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム；天然に生じるホスファチド、例えばレシチン又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばポリオキシエチレンステアレート又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール類との縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート又はエチレンオキシドと

50

脂肪酸及びヘキシトール無水物の部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートのような分散剤又は湿潤剤のような、薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。水性懸濁剤は、また、1種以上の防腐剤、例えばエチル又はn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、1種以上の着色剤、1種以上の風味剤及び1種以上のスクロース、サッカリン又はシクラミン酸ナトリウム若しくはカルシウムのような甘味剤を含有することができる。

【0113】

油状懸濁剤は、活性成分を植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナツ油に又は流動パラフィンのような鉱油中に懸濁することにより処方することができる。油状懸濁剤は、増粘剤、例えば蜜ロウ、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有することができる。甘味剤、例えば上記で記載されたようなもの及び風味剤を添加して、口当たりのよい経口調合剤を提供することができる。これらの組成物を、アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加により保存することができる。

10

【0114】

水の添加による水性懸濁剤の調製に適切な分散性粉末及び顆粒は、活性成分を、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1種以上の防腐剤と混合して提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、上記で既に記載されているものにより例示されている。追加の賦形剤、例えば甘味剤、風味剤及び着色剤が存在することもできる。

【0115】

本明細書に記載される化合物の医薬組成物は、水中油型乳剤の形態であることもできる。油相は、植物油、例えばオリーブ油若しくはラッカセイ油又は鉱油、例えば流動パラフィン、或いはこれらの混合物であることができる。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えばアラビアゴム又はトラガカントゴム；天然ホスファチド、例えば大豆レシチン；並びに脂肪酸及びヘキシトール無水物由来のエステルを含むエステル、例えばソルビタンモノオレエート及び前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる。乳剤は、甘味剤及び風味剤を含有することもできる。

20

【0116】

シロップ剤及びエリキシル剤を、甘味剤、例えばグリセロール、ソルビトール又はスクロースで処方することができる。そのような製剤は、粘滑剤、防腐剤、風味剤及び着色剤を含有することもできる。医薬組成物は、滅菌の注射用水性又は油性懸濁剤の剤形であることができる。この懸濁剤は、上記に記載されたこれらの適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って処方することができる。滅菌注射用調合剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用液剤又は懸濁剤であることができる。許容されるビヒクル及び溶媒のうち用いることができるものは、水、1,3-ブタンジオール、リンゲル液及び塩化ナトリウム等張液である。加えて、滅菌の固定油が溶媒又は懸濁媒質として慣用的に用いられる。このために、合成モノ-又はジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を用いることができる。オレイン酸のような脂肪酸には、注射可能医薬品の調製における用途も見出される。

30

【0117】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心を含有することができるか、そうでなければ複数の立体異性体として存在することができる。本発明の範囲には、純粋な立体異性体、並びに鏡像異性体、ジアステレオマーのような立体異性体の混合物及び鏡像異性的又はジアステレオ異性的に豊富化した混合物が含まれる。本明細書に記載される化合物は、幾何異性体として存在することができる。本発明の範囲には、純粋な幾何異性体又は幾何異性体の混合物が含まれる。

40

【0118】

別の実施態様において、本明細書に記載される化合物は、
- セクレターゼインヒビター
の不在下で、メマブシン2活性を減少する、メマブシン2基質の
- セクレターゼ部位
の加水分解を減少する、並びに/又はメマブシン2活性の量に対する
- アミロイドタン

50

パク質の蓄積、 - セクレターゼ部位の加水分解及び - アミロイドタンパク質の蓄積をそれぞれ減少する方法において有用である。

【0119】

本発明の追加的な特徴は、本発明を実施するために例示的に例証されている実施態様の以下の記載を考慮すると、当業者には明白となる。本発明の特定の実施態様が本明細書において記載及び/又は例証されてきたが、相当数の変形又は変更が可能であることが考慮される。したがって、本発明は本明細書に記載及び/又は例証されている特定の実施態様に限定されない。

【実施例】

【0120】

化合物例

(S) - 2 - (ジベンジルアミノ) - 3 - フェニルプロパノールを、文献の手順 (O'Brien, P., et al., J. Org. Chem. 2002, 67, 304) に従って、対応するアルコールからSwern酸化反応を介して合成した。

【0121】

インヒビター GRL - 0849ALの合成。工程 A - tert - ブチル - 4 - イソブチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート。tert - ブチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、1.49 mmol) を無水 DMF (5.00 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中 60% - 120 mg、3.00 mmol) を溶液に加え、それを 0 で 5 分間攪拌し、2 時間かけて室温に温めた。1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (0.35 mL、3 mmol) を溶液に加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応を 0 に冷却し、冷水で停止させた。溶液を EtOAc で希釈し、H₂O で 2 又は 3 回洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物を、ヘキサンからヘキサン : EtOAc (5 : 1) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、3 を白色の綿毛状固体 (180 mg、収率 46%) として得た。

【0122】

工程 2 - (S) - tert - ブチル - 2 - ((1S, 2S) - 2 - (ジベンジルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - イソブチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート。tert - ブチル - 4 - イソブチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート (155 mg、0.6 mmol) を無水 DMF (3 mL) に溶解し、溶液を - 78 に冷却した。LHMDS (THF 中 1.0 M - 1.21 mL、1.21 mmol) を滴加し、混合物を - 78 で 2 時間攪拌した。2 mL の THF 中の (S) - 2 - (ジベンジルアミノ) - 3 - フェニルプロパノール (200 mg、0.61 mmol) の溶液を反応に滴加し、混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。反応を、H₂O のゆっくりした添加により停止させ、室温に温めた。溶液を EtOAc で希釈し、H₂O で 2 又は 3 回洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、rotovap で濃縮した。粗混合物を、ヘキサンからヘキサン : EtOAc (20 : 1) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、4 をオフホワイトの固体 (102 mg、収率 29%) として得た。

【0123】

工程 3 - (S) - tert - ブチル - 2 - ((1S, 2S) - 2 - (ジベンジルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - イソブチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート (98.8 mg、0.17 mmol) を無水エタノール (10 mL) に溶解した。Pearlman 触媒 (20% w/w、35 mg) 及び氷酢酸 (0.02 mL、0.34 mmol) を溶液に加え、混合物を 1 atm の水素流下で 12 時間攪拌した。溶液をセライトパッドで濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗混合物を、DCM から DCM : MeOH (19 : 1) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、二脱ベンジル化アミンを明褐色の固体 (62 mg、収率 94%) として得た。

【0124】

工程 4 - 5 - (N - メチルメチルスルホンアミド) - イソフタル酸のモノ N - (R) - フェネタ - 1 - イルアミド (Ghosh, A. K. et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 2399) (6

10

20

30

40

50

0 mg、0.16 mmol) 及び工程 3 で誘導されたアミン (64.6 mg、0.16 mmol) を、無水 CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却した。HOBt・ H_2O (36.6 mg、0.24 mmol)、EDC・HCl (45.8 mg、0.24 mmol) 及び DIPEA (0.167 mL、0.96 mmol) を連続して加え、反応混合物を室温で 36 時間撹拌した。溶液を EtOAc で希釈し、 H_2O で 2 ~ 3 回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、rotovap で濃縮した。粗混合物を、ヘキサンからヘキサン : EtOAc (1 : 3) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、ジアミドを白色の固体 (73 mg、収率 60%) として得た。

【0125】

工程 5 - 工程 4 で調製された Boc 保護ジアミド (70 mg、0.09 mmol) を、EtOAc 中の HCl の 3N 溶液 (4 mL) に溶解し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗混合物を THF と飽和 NaHCO_3 の 1 : 1 混合物 (2 mL) に溶解し、1 時間撹拌した後、THF を除去し、生成物を EtOAc (4 x 2 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、rotovap で濃縮した。粗混合物を、DCM から DCM : MeOH (19 : 1) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、インヒビター GRL-0849AL を白色の固体 (54.7 mg、収率 90%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.39 - 7.15 (m, 10H), 6.82 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 5.29 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.47 (d, 1H, $J = 7.00 \text{ Hz}$), 3.34 (bs, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.07 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.59 (d, 3H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 0.85 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 0.82 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)。

【0126】

インヒビター (GRL-0889AL) の合成。工程 1 - tert - ブチル - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキシレート。tert - ブチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキシレート (320 mg、1.6 mmol) を無水 DMF (5 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中 60% - 141 mg、3.5 mmol) を溶液に加え、それを 0 で 5 分間撹拌し、2 時間かけて室温に温めた。p - メトキシベンジルクロリド (0.43 mL、2.93 mmol) を溶液に加え、混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応を 0 に冷却し、冷水で停止させた。溶液を EtOAc で希釈し、 H_2O で 2 ~ 3 回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、rotovap で濃縮した。粗混合物を、ヘキサンからヘキサン : EtOAc (5 : 1) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、9 を白色の綿毛状固体 (385 mg、収率 75%) として得た。

【0127】

工程 2 - (S) - tert - ブチル - 2 - ((1S, 2S) - 2 - (ジベンジルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキシレート。tert - ブチル - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキシレート 9 (385 mg、1.2 mmol) を無水 DMF (5 mL) に溶解し、溶液を -78 に冷却した。LHMDs (THF 中 1.0 M、2.4 mL、2.4 mmol) を滴加し、混合物を -78 で 2 時間撹拌した。2 mL の THF 中の (S) - 2 - (ジベンジルアミノ) - 3 - フェニルプロパノール 1 (396 mg、1.2 mmol) の溶液を反応に滴加し、混合物を -78 で 1 時間撹拌した。反応を、 H_2O のゆっくりした添加により停止させ、室温に温めた。溶液を EtOAc で希釈し、 H_2O で 2 ~ 3 回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、rotovap で濃縮した。粗混合物を、ヘキサンからヘキサン : EtOAc (20 : 1) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、10 を白色の綿毛状固体 (234 mg、収率 30%) として得た。

【0128】

工程 3 - (S) - tert - ブチル - 2 - ((1S, 2S) - 2 - (ジベンジルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - オキシ

10

20

30

40

50

ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 6 3 mg、0 . 2 5 mmol) を無水エタノール (1 0 mL) に溶解した。Pearlman 触媒 (2 0 % w/w、5 7 mg) 及び氷酢酸 (0 . 0 3 mL、0 . 5 0 mmol) を溶液に加え、混合物を 1 atm の水素流下で 1 2 時間撹拌した。溶液をセライトパッドで濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗混合物を、DCM から DCM : MeOH (1 9 : 1) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、アミンをオフホワイトの固体 (9 3 mg、0 . 1 9 8 mmol) として得た。収率 : 7 9 % 。

【 0 1 2 9 】

工程 4 - 5 - (N - メチルメチルスルホンアミド) - イソフタル酸のモノ N - (R) - フェネタ - 1 - イルアミド (4 0 mg、0 . 1 1 mmol) 及び工程 3 の遊離アミン (5 0 mg、0 . 1 1 mmol) を、無水 CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却した。HOBT・ H_2O (2 5 mg、0 . 1 6 mmol)、EDC・HCl (3 1 mg、0 . 1 6 mol) 及び DIPEA (0 . 1 1 mL、0 . 6 4 mmol) を連続して加え、反応混合物を室温で 3 6 時間撹拌した。溶液を EtOAc で希釈し、 H_2O で 2 ~ 3 回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、rotovap で濃縮した。粗混合物を、ヘキサンからヘキサン : EtOAc (1 : 3) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、ジアミドを白色の固体 (3 9 . 7 mg、収率 4 5 %) として得た。

【 0 1 3 0 】

工程 5 - GRL - 0 8 8 9 AL。工程 4 の Boc 保護ジアミド (2 7 mg、0 . 0 3 mmol) を、EtOAc 中の HCl の 3 N 溶液 (4 mL) に溶解し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗混合物を THF と飽和 NaHCO_3 の 1 : 1 混合物 (2 mL) に溶解し、1 時間撹拌した後、THF を除去し、生成物を EtOAc (4 x 2 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、rotovap で濃縮した。粗混合物を、DCM から DCM : MeOH (1 9 : 1) の勾配を使用するシリカゲルにより精製して、インヒビター GRL - 0 8 8 9 AL を白色の固体 (1 8 . 6 mg、収率 8 1 %) として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, CDCl_3) 8 . 0 0 (s, 1 H), 7 . 9 5 (s, 1 H), 7 . 8 9 (s, 1 H), 7 . 5 5 (d, 1 H, $J = 8 . 8 \text{ Hz}$), 7 . 3 7 - 7 . 2 3 (m, 1 0 H), 7 . 1 8 (d, 1 H, $J = 7 . 3 \text{ Hz}$), 7 . 1 1 (d, 2 H, $J = 8 . 5 \text{ Hz}$), 6 . 8 1 (d, 2 H, $J = 8 . 5 \text{ Hz}$), 5 . 2 9 (m, 1 H), 4 . 6 7 (m, 1 H), 4 . 5 3 (d, 1 H, $J = 1 4 . 4 \text{ Hz}$), 4 . 1 3 (m, 2 H), 3 . 7 7 (s, 3 H), 3 . 5 3 (d, 1 H, $J = 6 . 5 \text{ Hz}$), 3 . 3 0 (s, 3 H), 3 . 2 5 (m, 1 H), 3 . 0 5 (m, 4 H), 2 . 8 1 (s, 3 H), 2 . 7 8 (m, 1 H), 1 . 8 6 (bs, 1 H), 1 . 5 9 (d, 3 H, $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) 。

【 0 1 3 1 】

方法例

メマプシン 1、メマプシン 2 及びカテプシン D 触媒活性の阻害。基質ペプチド $\text{H}_3\text{N} - \text{ELDLAVEFWHDR} - \text{CO}_2$ (配列番号 1) (メマプシン 2、メマプシン 1 及びカテプシン D の阻害アッセイに使用される) を、2 mg/mL で DMSO に溶解し、アッセイの直前に、0 . 1 M の酢酸ナトリウム、pH 4 で 1 : 1 0 0 に希釈した。DMSO に溶解したインヒビターを、0 . 1 M の酢酸ナトリウム、pH 4 で希釈した (1 : 1 0 0 の希釈) 。pH 4 の緩衝剤中のインヒビター溶液の 5 0 μL のアリコート、1 0 0 ~ 2 0 0 nM のメマプシン 1、メマプシン 2 又はカテプシン D を含有する 0 . 1 M の酢酸ナトリウムの 1 5 0 μL と合わせた。3 7 でのプレインキュベーションの後、タンパク質分解アッセイを、pH 4 緩衝剤で希釈した基質の 5 0 μL の添加により開始し、インキュベーションを 3 7 で続けた。アリコートを時間間隔で取り出し、MALDI - TOF マトリックス (アセトン中の 酸、2 0 mg/mL) の等容量と合わせ、直後にステンレススチール MALDI 試料プレートに二重にスポットした。MALDI - TOF 質量分析は、大学構内の Molecular Biology Resource Center において PE Biosystems Voyager DE 装置により実施した。装置は、1 5 0 ナノ秒の遅延の陽性モードで 2 5 , 0 0 0 の加速電圧により操作した。イオンの質量電荷比 (m/z) を 6 5 0 ~ 2 0 0 0 原子質量単位の範囲で検出した。データを Voyager Data Explorer モジュールにより分析して、所定の混合物における基質及び対応

10

20

30

40

50

する産物の種の質量についてのイオン強度データを得た。関連産物の形成を、産物のシグナル強度と産物及び対応する基質の両方のシグナル強度との比として計算した。単位時間当たりの形成された関連産物は、下記のモデル：

$$1 - e^{-kT}$$

〔ここで、 k は、相対的加水分解率定数であり、そして T は、秒の時間である〕を使用して、産物の最初の 15 % 形成を表すデータの非線形回帰分析によって得た。あるいは、相対的加水分解率は、蛍光切断アッセイ (Ermoloeff, J. et al., Biochemistry, 39: 12450-12456 (2000)) を使用して決定した。どちらかの方法の初期率は、非阻害対照に対して表され、阻害定数 K_i は、競合的阻害のタイトバインディングモデルへの非線形適合度により決定した (Bieth, J., Bayer - Symposium V. Proteinase Inhibitors, pp 463-469, Springer-Varlag, Berlin (1994))。結果を示す。

10

【0132】

細胞 A_{40} の IC_{50} の決定。メマブシン 2 触媒活性に対する化合物の抗力を、 A_{40} 産生の細胞アッセイにより決定した。細胞膜を成功裏に浸透する化合物は、エンドソーム区画においてメマブシン 2 触媒活性を阻害する能力を実証し、したがって A_{40} の産生を阻止した。ロンドン及びスエーデン突然変異を有するヒト APP 695 を過剰発現するチャニーズハムスター卵巣細胞を、10 % コンフルエントでマルチウエルプレートに接種した。化合物を DM SO に溶解してほぼ 1 mM の濃度にし、培地で希釈してほぼ 4 μ M の最終濃度 (最終 0.4 % DM SO) にした。化合物を連続的に希釈し、接種の 48 時間後に、マルチウエルプレート中の細胞に適用した。インキュベーションを、5 % の CO_2 により 37

20

で 24 時間続けた。アリコートを取り出し、サンドイッチ ELISA (BioSource International) を使用して、 A_{40} 含有量についてアッセイした。対照インキュベーションに対する、一連の濃度の化合物における A_{40} の量を、4 パラメーター IC_{50} モデルに適合した。

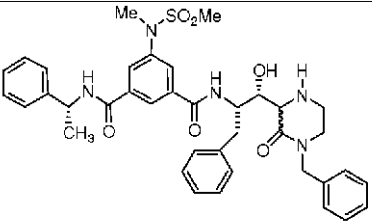
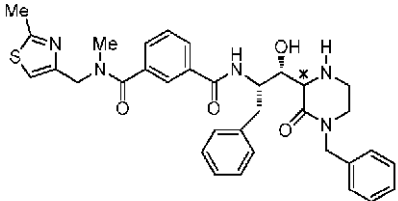
【0133】

メマブシン 2 の阻害。化合物の効力は、蛍光基質に対するメマブシン 2 の触媒活性の阻害を測定することにより決定した。動的阻害実験は、Ermoloeff, et al. Biochemistry 39:12450-12456 (2000) (この教示はその全体が参照として本明細書に組み込まれる) に記載されている手順を使用して実施した。簡潔には、アッセイは、メマブシン 2 酵素と化合物の 20 分間のプレインキュベーションにより、pH 4、37 で実施した。活性測定は、蛍光原基質 FS-2 (Bachem Americas, Torrance, Calif.) の添加により開始した。経時的な蛍光シグナルの増加を、ペプチド基質の加水分解の率として測定した。加水分解率の阻害は、非阻害対照に対して表し、タイトバインディングインヒビターのモデル (J. Bieth, in "Proteinase Inhibitors," Bayer Symposium V, 463-469, 1974) に適合した。例示的な阻害定数を表 1 に示す。

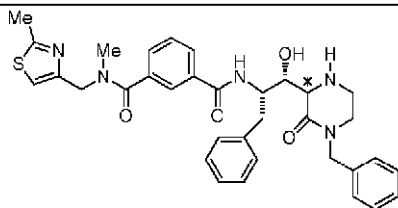
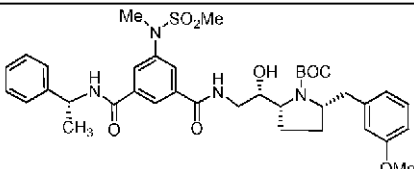
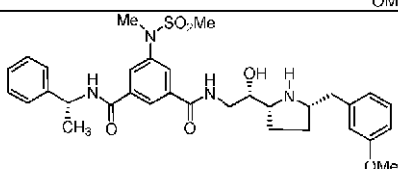
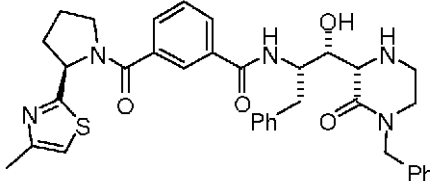
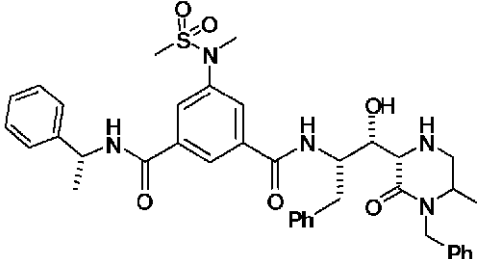
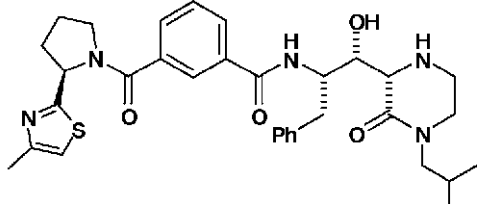
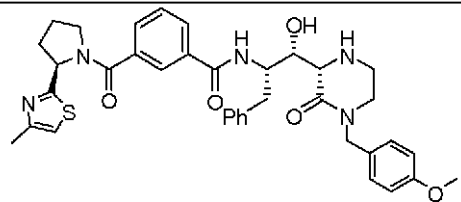
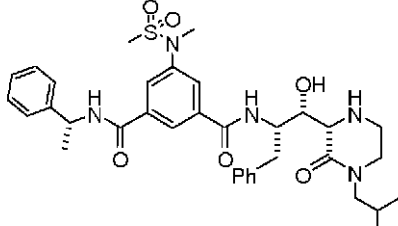
30

【0134】

表 1

例	構造	MW	活性 K _i	活性 IC ₅₀
10	 <p>エピマー混合物</p>	697.84	<10 μM	NT
11a	 <p>純粋なジアステレオマー1 *における絶体立体配置は不明</p>	611.75	< 1 μM	< 10 μM

20

例	構造	MW	活性 K _i	活性 IC ₅₀
11b	 <p>純粋なジアステレオマー2 *における絶対立体配置は不明</p>	611.75	> 10 μM	NT
比較化合物 A		709.0	> 1 μM	NT
比較化合物 B		608.9	> 10 μM	NT
GRL-0299		637.79	< 1 μM	NT
GRL-0619AL		711.87	NT	NT
GRL-0669AL		603.77	< 1 μM	NT
GRL-0819AL		667.82	< 1 μM	NT
GRL-0849AL		663.82	< 1 μM	NT

10

20

30

40

例	構造	MW	活性 K _i	活性 IC ₅₀
GRL-0889AL		727.87	< 1 μM	NT
GRL-1009AL		596.74	NA	NT
GRL-1069AL		667.82	< 1 μM	NT
GRL-1079AL		727.87	< 1 μM	NT
GRL-0196-AL		640.79	> 10 μM	NT

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

T g 2 5 7 6 トランスジェニックマウスモデル。本明細書に記載されている化合物を、T g 2 5 7 6 マウスに腹腔内注射し (Hsiao, K.; et al., Science 1996, 274, 99)、血漿を投与の直前及び3時間後に採取する。本明細書に記載されている化合物による処置は、例えば単回投与の3時間後に、血漿中のA b 4 0の低減をもたらすことができる。用量は、約0.01 mg/kg～約100 mg/kg、約0.1 mg/kg～約100 mg/kg、約0.1 mg/kg～約10 mg/kg、約1 mg/kg～約100 mg/kg又は約1 mg/kg～約10 mg/kgの範囲である。理論に束縛されることなく、本明細書において、若年T g 2 5 7 6 マウスにおけるA bはほぼ完全に脳において産生され (Kawarabayashi, T., et al., Neurosci. 2001, 21, 372)、次に血漿に移動するので、幾つかの減少は脳におけるA bの低減に由来しうる可能性があると考えられる。また、血漿A bは、T g 2 5 7 6 マウスを使用したメマブシン2の阻害において、脳A bと十分に相関することが示されている (Chang, W. P., et al., Neurochem., 2004, 89, 1409; Chang, W. P., et al., FASEB J. 2007, 21, 3184)。前記の出版物のそれぞれの開示は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

【 0 1 3 6 】

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国仮出願第61/104,434号、2008年10月10日出願及び同第61/175,624号、2009年5月5日出願 (これらの全開示は、参照として本明細書に組み込まれる) の優先権を主張する。

【 配列表 】

2012505241000001.xml

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/60132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/00; A61K 38/04 (2009.01) USPC - 514/18; 530/330 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) USPC- 514/18; 530/330 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 530/333 (text search) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Google Patents: alzheimer's, secretase, aspartyl protease, pyrrolidine, cabocycle, diamine		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7,348,356 B2 (Coburn et al.) 25 March 2008 (25.03.2008) col 2, ln 25-35; col 3, ln 30, 64-65; col 9, ln 45-55; col 15, ln 40-62; col 16, ln 9-38	1-4, 11-14, 35-44, 59-61
Y	US 2007/0213331 A1 (Dally et al.) 13 September 2007 (13.09.2007) para [0004]-[0005], [0009], [0020]-[0021], [0048], [0159]	1-4, 11-14, 35-44, 59-61
Y	US 2006/0229309 A1 (Thompson, et al.) 12 October 2006 (12.10.2006) para [0006], [0011], [0019], [0031], [0035]	37-38, 41
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 February 2010 (21.02.2010)		Date of mailing of the international search report 04 MAR 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT CSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/60132

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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:

2. ☐ Claims Nos.:
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:

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

Group I+: claims 1-61, drawn to a compound of formula (I), and a method of using said compound. The first invention encompasses a compound of formula (I), wherein a, b, c are each independently an optionally substituted alkylene, Q1 is a divalent carbocycle, X2 is NR1; X3 is C(O); R is alkyl, X1 is an optionally substituted alkylene, R1 is hydrogen; R2, R3, R4 are independently hydrogen. Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect a specific compound(s) to be searched. The exact claims searched will depend on the specifically elected compound(s).

[NOTE: Claims 5-10, 15-34, 45-58 were excluded from Group I, because they are drawn to a non-elected subject matter.]

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

- Please see extra sheet for continuation -

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.: 1-4, 11-14, 35-44, 59-61, restricted to formula (I), wherein X1, a, b, c each is alkylene, Q1 is a divalent carbocycle, X2 is NR1; X3 is C(O); R is alkyl, R1-R4 each is H

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/60132

*****SUPPLEMENTAL BOX*****

Continuation of: Box NO III. Observations where unity of invention is lacking

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound of Formula (I). However, this shared technical feature does not represent a contribution over the prior art of US 2007/0213331 A1 to Dally et al. (hereinafter 'Dally') that discloses a compound of the formula (I) (para [0004]) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (para [0004]) as follows:

Applicant's a, b, and c, are each independently selected from optionally substituted alkylene (para [0004]);

Applicant's X3 is C(O) (para [0004]);

Applicant's R-X1-A-X2-Q1 is Dally's R1 ([para [0005], left formula) as follows:

Applicant's Q1 is a divalent carbocycle, heterocycle, unsaturated heterocycle, aryl, or heteroaryl, each of which is optionally substituted (para [0005]-[0008], formula of 6-membered cyclic structure comprising X, Y and Q);

X2 is Dally's >C(O) (para [0005]);

Applicant's A=NR1, wherein R1=alkyl corresponds to Dally's NR11, wherein R11 is methyl, ethyl, propyl (para [0019]);

Applicant's R-X1, wherein X1 is an optionally substituted alkylene, specifically, -CH2-, and R is alkyl, specifically -CH3, corresponds to Dally's R12 defined as ethyl (para [0019]);

Applicant's R1 is independently in each instance alkyl (para [0019]);

Applicant's R2, R3, and R4 are in each instance independently selected from the group consisting of hydrogen (para [0004]);

Applicant's R5, defined as alkyl, corresponds to Dally's R2 (para [0009], alkyl).

As said compound was known at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/495

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

A 6 1 K 31/472

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

F ターム (参考) 4C034 AH01

4C063 AA01 AA03 BB09 CC62 DD03 DD34 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC50 BC82 GA07 GA10 MA01 MA04

NA14 ZA16