

(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2005-505506

(P2005-505506A)

(43) 公表日 平成17年2月24日(2005.2.24)

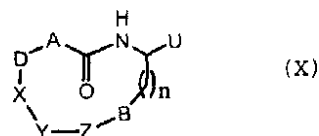
(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 273/02	C O 7 D 273/02	4 C O 5 6
A61K 31/395	A 6 1 K 31/395	4 C O 6 3
A61K 31/407	A 6 1 K 31/407	4 C O 7 2
A61K 31/422	A 6 1 K 31/422	4 C O 8 6
A61K 31/4427	A 6 1 K 31/4427	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 296 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-503220 (P2003-503220)	(71) 出願人	503007313
(86) (22) 出願日	平成14年6月12日 (2002.6.12)		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
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月11日 (2003.12.11)		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 プールバード 800
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/018719	(71) 出願人	502167267
(87) 国際公開番号	W02002/100399		ファルマシア アンド アップジョン カンパニー リミティド ライアビリティーカンパニー
(87) 国際公開日	平成14年12月19日 (2002.12.19)		アメリカ合衆国、ミシガン 49001, カラマズー, ヘンリエッタ ストリート 301
(31) 優先権主張番号	60/297, 505	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成13年6月12日 (2001.6.12)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/333, 082		
(32) 優先日	平成13年11月19日 (2001.11.19)		
(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に有用な大環状分子

(57) 【要約】

本発明は、アルツハイマー病及び他の類似疾患を治療するための式 (X) の大環状分子である。これらの化合物には、哺乳動物においてAベータペプチドの沈着を特徴とするアルツハイマー病及び他の類似疾患を治療するためのベータ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、Aベータペプチド生成を低減するための薬剤組成物及び治療の方法に有用である。



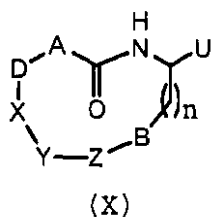
(X)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式の化合物及び薬剤として許容可能なその塩。

【化 1】

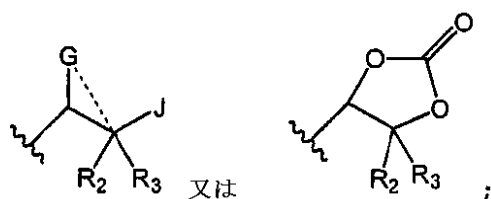


10

[式中、

Uは、下式であり；

【化 2】



20

——は、場合により結合であり；

Jは、——が結合でない場合には $-\text{CH}_2\text{OH}$ 若しくは $-\text{NH}-\text{R}_c$ であり、又は——が結合である場合には存在せず；

Gは、——が結合でない場合には OH であり、又は——が結合である場合には $-\text{O}-$ であり；

nは、0～6であり；

A、B、Yは、同一又は異なって、

$-(\text{CR}_4\text{R}_5)_m-$ ；又は

R_6 、 R_6 ・及び R_6 ・から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル；又は下式

30

【化 3】



(式中、

qは、0又は1であり；及び

「e」環は、

アリール若しくはヘテロアリール（各々は、 R_6 、 R_6 ・及び R_6 ・から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）；又は

3、4、5又は6個の原子を有する炭素環式環（そのような原子のうち1、2又は3個は、場合によりO、N、及びSから独立して選択されるヘテロ原子であり、炭素環式環は、 R_6 、 R_6 ・及び R_6 ・から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）である）を表し、

mは、1～6であり；

R_4 及び R_5 は独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$

40

50

アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

Dは、 $-CH_2-$ 、又は下式であり；

【化4】



10

Xは、存在しない、O、又は $-NR_7-$ であり；

Zは、存在しない、O、S、 $-NR_7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、又は $-C(=O)NH-$ であり；

R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキルであり；

R_6 、 $R_6 \cdot$ 及び $R_6 \cdot$ は独立して、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；又は

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）；又は

$-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ （アルキル部分は、ハロゲンから独立して選択される1、2、3、4、又は5個の基で場合により置換されている）；又は

$-OH$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{アリアル}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{ヘテロアリアル}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{ヘテロシクリル}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{アリアル}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{ヘテロアリアル}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{ヘテロシクリル}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{10}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-O-R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CS-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{10}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(O-R_{アリアル})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{11})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{11})-COOH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{11})$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 若しくは } R_{11})-SO_2-R_7$ 、又は $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり；

R_8 及び R_9 は、同一又は異なって、 $-H$ 、 $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキニル、又は1個の二重

50

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；又は
 $-OH$ 若しくは $-NH_2$ で場合により置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル；又は
 ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル；又は
 ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2 - NH_2$ 、 $-SO_2 - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2 - N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2 - (C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO - NH_2$ 、 $-CO - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $-CO - N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 $C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）、及び
 ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ
 から選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているヘテロシクリル；又は
 アリール若しくはヘテロアリール（各々は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2 - NH_2$ 、 $-SO_2 - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2 - N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2 - (C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO - NH_2$ 、 $-CO - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $-CO - N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 $C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）、及び
 1、2又は3個のハロゲンで場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）を表し；
 R_{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1、2、3又は4個の基で場合により置換されているヘテロシクリルであり；
 R_{11} 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、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} - R_{\text{アリール}}$ 、又は $-(CH_2)_{0 \sim 2} - R_{\text{ヘテロアリール}}$ であり；
 $R_{\text{アリール}}$ は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2 - NH_2$ 、 $-SO_2 - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2 - N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2 - (C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-CO - NH_2$ 、 $-CO - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CO - N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 $C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）、及び
 ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているアリールであり；

Rヘテロアリールは、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $-CO-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）、及び

ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているヘテロアリールであり；

Rヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $=O$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）、及び

ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているヘテロシクリルであり；

R_2 は、

$-H$ ；又は $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R$ アリール及び $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R$ ヘテロアリール；又は

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；又は

$C_2 \sim C_6$ 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（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）であり；

R_3 は、 $-H$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R$ アリール、若しくは $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R$ ヘテロアリール；又は

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；又は

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり；

R_2 及び R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3、4、5、6、又は7個の炭素原子の炭素環を形成し（1個の原子は、場合により $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、及び $-NR_8-$ からなる群から選択されるヘテロ原子である）；

10

20

30

40

50

R_c 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、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロアリール-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -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-NO₂、($C_1\sim C_6$ アルキル) - O - ($C_1\sim C_6$ アルキル) - OH; - CH_2 -NH- CH_2 -CH(-O- CH_2 -CH₃)₂、 $-(CH_2)_{0\sim6}$ -C(=NR₂₃₅)(NR₂₃₅R₂₄₀)、又は
 R_{205} 、-OC=ONR₂₃₅R₂₄₀、-S(=O)_{0\sim2}($C_1\sim C_6$ アルキル)、-SH、-NR₂₃₅C=ONR₂₃₅R₂₄₀、-C=ONR₂₃₅R₂₄₀、及び
 $-S(=O)_2$ NR₂₃₅R₂₄₀ からなる群から独立して選択される1、2、又は3個
 の基で場合により置換されている $C_1\sim C_{10}$ アルキル、又は
 $-(CH_2)_{0\sim3}$ - ($C_3\sim C_8$) シクロアルキル (シクロアルキルは、 R_{205} 、-CO₂H、及び-CO₂ - ($C_1\sim C_4$ アルキル) からなる群から独立して選択される1、2、又は3個の基で場合により置換されている)、又は
 アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルと縮合しているシクロペンチル、シクロヘキシル、若しくはシクロヘプチル環 (シクロペンチル、シクロヘキシル、若しくはシクロヘプチルの1、2又は3個の炭素は、NH、NR₂₁₅、O、又はS(=O)_{0\sim2} から独立して選択されるヘテロ原子で場合により置換されており、シクロペンチル、シクロヘキシル、若しくはシクロヘプチル基は、独立して R_{205} 、=O、-CO-NR₂₃₅R₂₄₀、若しくは-SO₂ - ($C_1\sim C_4$ アルキル) である1又は2個の基で場合
 により置換されていてもよい)、又は
 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2\sim C_{10}$ アルキニル (各々は、1、2、又は3個の R_{205} 基で場合により置換されている) 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} で場合により置換されており、各ヘテロシクリルは、1、2、3又は4個の R_{210} で場合により置換されており
 ;
 R_{200} は、出現するごとに、-OH、-NO₂、ハロゲン、-CO₂H、C≡N、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-NR₂₂₀R₂₂₅、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-($C_1\sim C_12$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-($C_2\sim C_{12}$ アルケニル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-($C_2\sim C_{12}$ アルキニル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-($C_3\sim C_7$ シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-アリール、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -CO-O-R₂₁₅、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -SO₂ -NR₂₂₀R₂₂₅、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -SO-($C_1\sim C_8$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -SO₂ - ($C_1\sim C_{12}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -SO₂ - ($C_3\sim C_7$ シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -N(H若しくはR₂₁₅) -CO-O-R₂₁₅、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -N(H若しくはR₂₁₅) -CO-N(R₂₁₅)₂、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -N(-H若しくはR₂₁₅) -CO-R₂₂₀、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -NR₂₂₀R₂₂₅、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -O-CO-($C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}$ -O-P(O) - (OR₂₄₀)₂、 $-(CH_2)_{0\sim4}$

10

20

30

40

50

$-O-CO-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-CS-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-(R_{215})$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-(R_{215})-COOH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-S-(R_{215})$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-(1, 2, 3, \text{又は} 5 \text{個の}-F \text{で場合により置換されている} C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{0\sim4}-N(H \text{若しくは} R_{215})-SO_2-R_{220}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は

1、2、又は3個の R_{205} 基で場合により置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（各々は、1又は2個の R_{205} 基で場合により置換されている）から独立して選択され、

アリール及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立して R_{205} 、 R_{210} 、又は独立して R_{205} 、 R_{210} である1、2、又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである1、2、又は3個の基で場合により置換されており、

ヘテロシクリル基は、出現するごとに、独立して R_{210} である1、2、又は3個の基で場合により置換されており、

R_{205} は、出現するごとに、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O$ -フェニル、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 又は $N-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ （ $C_1 \sim C_6$ アルキル）から独立して選択され；

R_{210} は、出現するごとに、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、 $-NR_{220}R_{225}$ 、 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから独立して選択され（各々は、1、2又は3個の R_{205} 基で場合により置換されている）；

R_{215} は、出現するごとに、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{0\sim2}-(\text{アリール})$ 、 $C_2 \sim C_6$ 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 $-(CH_2)_{0\sim2}-(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}-(\text{ヘテロシクリル})$ から独立して選択され（アリール基は、出現するごとに、独立して R_{205} 又は R_{210} である1、2、又は3個の基で場合により置換されており、

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、1、2、又は3個の R_{210} で場合により置換されている）；

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、又は

$-OH$ 、 $-NH_2$ 若しくはハロゲンで場合により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルから独立して選択され（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、1、2、又は3個の R_{270} 基で場合により置換されている）、

R_{235} 及び R_{240} は、出現するごとに、独立して 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、 $-(CH_2)_{0\sim4}-C_3 \sim C_7$ 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、及びフェニルから独立して選択され；又は

R_{245} 及び R_{250} は、それらが結合する炭素と一緒に、3、4、5、6、又は7個の炭素原子の炭素環を形成し（1個の炭素原子は、場合により $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、及び $-NR_{220}-$ から選択されるヘテロ原子によって場合により置換されている）；

R_{255} 及び R_{260} は、出現するごとに、 $-H$ 、 $-(CH_2)_{1\sim2}-S(O)_{0\sim2}-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アル$

10

20

30

40

50

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) $_0 \sim 4$ -
 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、又は
 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、若しくは - (CH_2) $_0 \sim 4$ -
 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル (各々は、1、2、又は3個の R_{205} 基で場合
 により置換されている) から独立して選択され (各アリール又はフェニルは、独立して R_{205} 、
 R_{210} 、又は
 独立して R_{205} 、 R_{210} である1、2、又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル
 である1、2、又は3個の基で場合により置換され、
 各ヘテロシクリルは、1、2、3又は4個の R_{210} で場合により置換されている) ;
 R_{265} は、出現するごとに、独立して -O-、-S-、又は -N ($C_1 \sim C_6$ アルキル)
) - であり ;

10

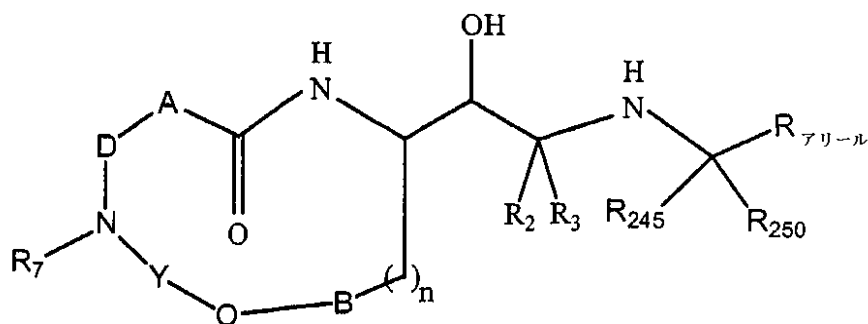
R_{270} は、出現するごとに、独立して R_{205} 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $NR_{235}R_{240}$ 、-OH、-C $\equiv$ N、-CO- ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、
 -SO $_2$ - $NR_{235}R_{240}$ 、-CO- $NR_{235}R_{240}$ 、-SO $_2$ - ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、=O、又は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル若しくは - (CH_2) $_0 \sim 4$ - $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル (各々は、
 1、2、又は3個の R_{205} 基で場合により置換されている) である]

20

【請求項2】

下式を有する請求項1に記載の化合物。

【化5】



30

【請求項3】

Y は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

B は、 R_6 で場合により置換されているアリールであり ;

n は、1 であり ;

R_2 及び R_3 は、水素であり ;

R_{245} 及び R_{250} は、水素であるか、それらが結合する炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成し ;

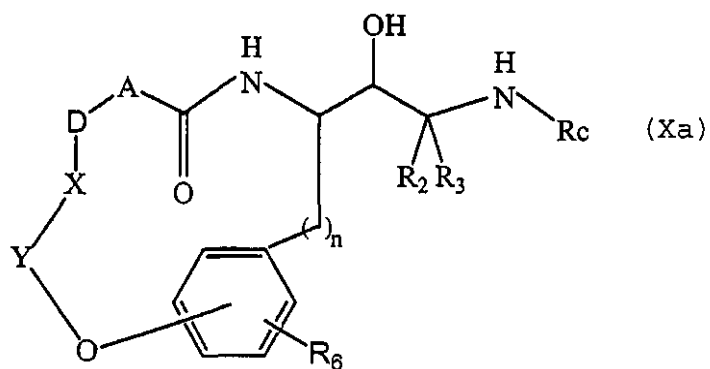
40

$R_{アリール}$ は、フェニル又はピリジン-3-イルである (各々は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、トリフルオロメチル、又はハロゲンで場合により置換されている) 請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

下式を有する請求項1に記載の化合物。

【化 6】

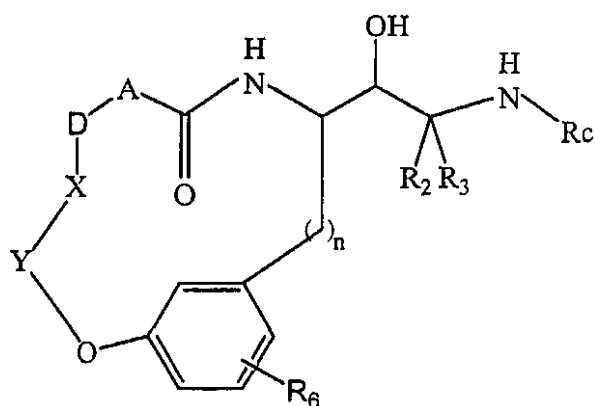


10

【請求項 5】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 7】



20

【請求項 6】

 R_6 は、ハロゲンであり； R_2 及び R_3 は、水素であり； Y は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；及び

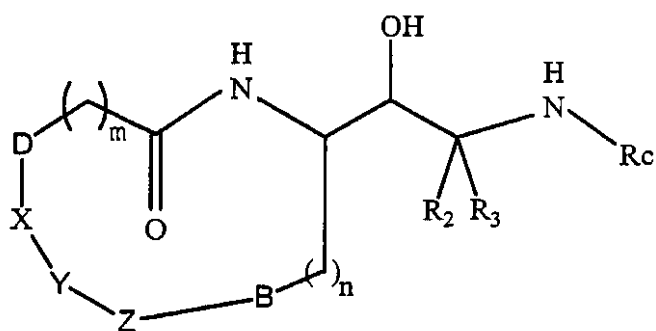
R_c は、 $-(C R_{245} R_{250})_{0 \sim 4}$ -アリール又は $-(C R_{245} R_{250})_{0 \sim 4}$ -ヘテロアリールである（各々は、1又は2個の R_{200} で場合により置換されている）請求項 5 に記載の化合物。

30

【請求項 7】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 8】



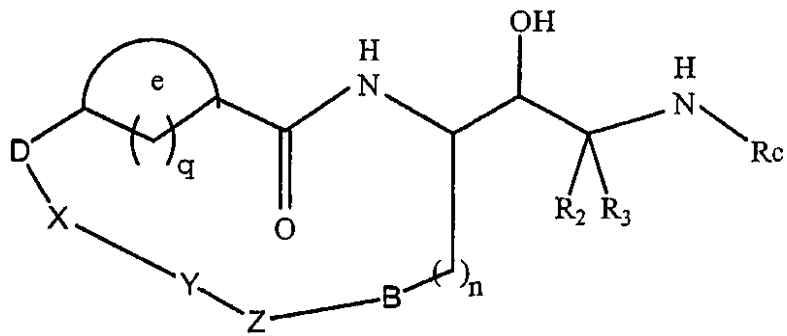
40

【請求項 8】

50

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 9】

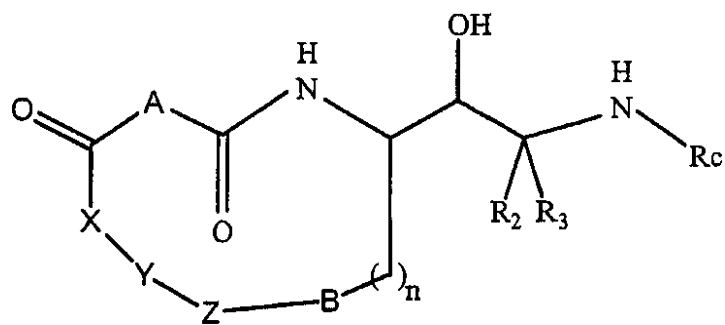


10

【請求項 9】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 10】



20

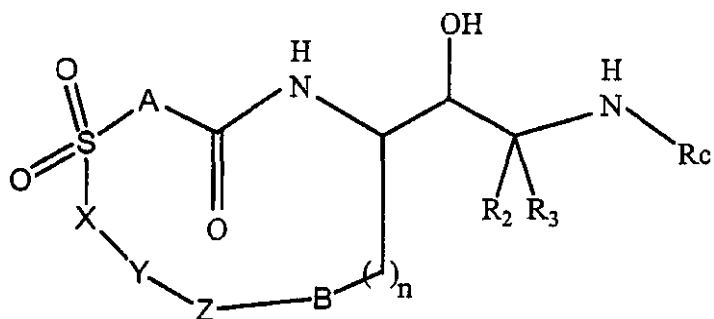
【請求項 10】

X は、NR₇ である請求項 9 に記載の化合物

【請求項 11】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 11】



40

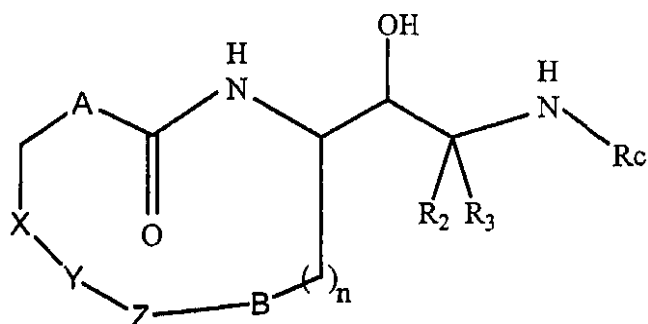
【請求項 12】

X は、NR₇ である請求項 11 に記載の化合物

【請求項 13】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 1 2】

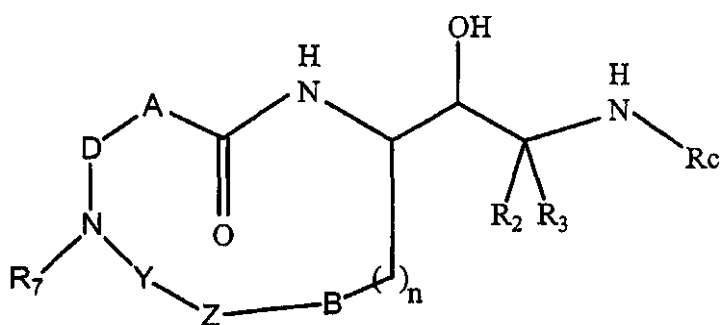


10

【請求項 1 4】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 1 3】



20

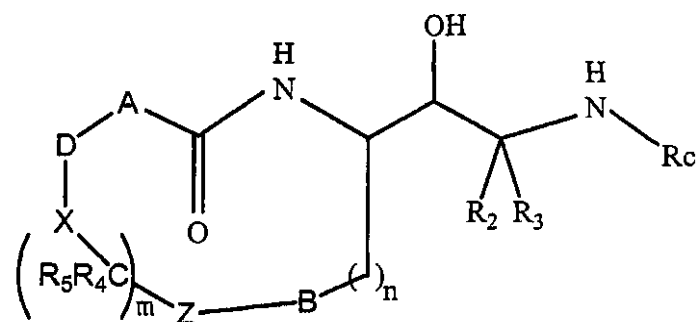
【請求項 1 5】

R₇ は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルである請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 1 4】



30

【請求項 1 7】

m は、3 ~ 5 である請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

m は、4 であり、各 R₄ 及び R₅ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₄ ~ C₁₂ シクロアルキルアルキル、及び C₃ ~ C₆ シクロアルキルから独立して選択される請求項 1 7 に記載の化合物

40

【請求項 1 9】

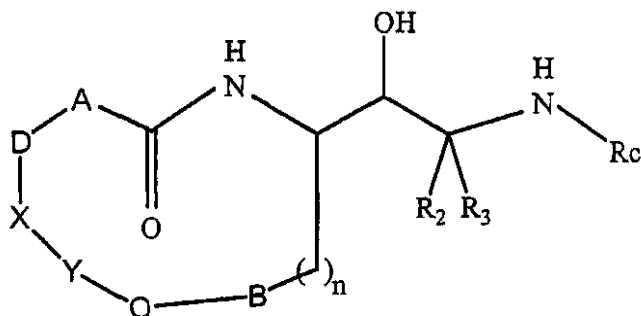
各 R₄ 及び R₅ は、水素であり、ただし、1 個の R₄ 又は R₅ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル及び C₁ ~ C₆ アルコキシ C₁ ~ C₆ アルキルから選択される請求項 1 8 に記載の化合物。

50

【請求項 20】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 15】



10

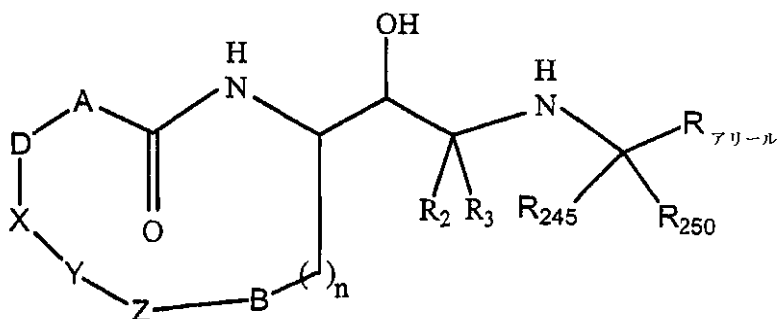
【請求項 21】

X は、 NR_7 であり、Y は、 $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_m-$ 又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ アルケニルである請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 16】



20

【請求項 23】

n は、1 であり；及び

Rアリール は、フェニル又はピリジン-3-イルである（各々は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、トリフルオロメチル、又はハロゲンで場合により置換されている）請求項 22 に記載の化合物。

30

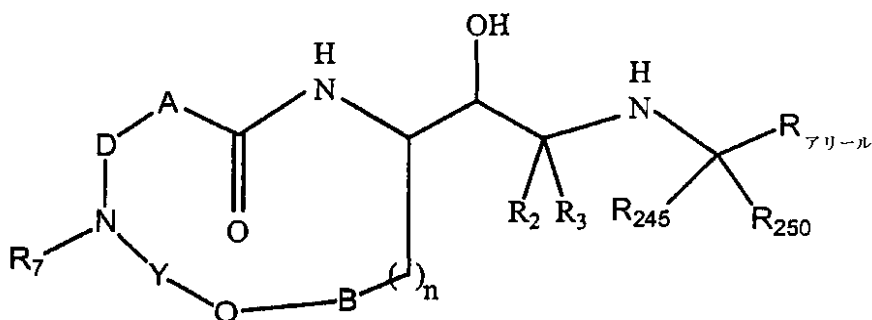
【請求項 24】

n は、1 であり、フェニルは、ハロゲン又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルで場合により置換されている請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

下式である請求項 1 に記載の化合物。

【化 17】



40

50

【請求項 26】

n は、1～3 であり、R₇ は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、
 -OH、-C≡N、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁～C₆ アルキル、-SO₂-N(C₁～C₆ アルキル)₂、
 -SO₂-(C₁～C₄ アルキル)、-CO-NH₂、
 -CO-NH-C₁～C₆ アルキル、-CO-N(C₁～C₆ アルキル)₂、
 C₁～C₃ アルキル、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独立して選択される 1、2 又は
 3 個の基で場合により置換されている C₁～C₆ アルキル、
 C₂～C₆ アルケニル若しくは C₂～C₆ アルキニル（各々は、C₁～C₃ アルキル、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独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置
 換されている）、及び
 ハロゲンから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている C₁～
 C₆ アルコキシ
 から独立して選択されるフェニルである請求項 25 に記載の化合物。

10

【請求項 27】

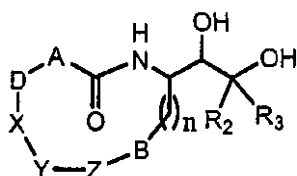
n は、1 であり、フェニルは、ハロゲン又は C₁～C₆ アルキルで場合により置換されて
 いる請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

20

【化 18】



【請求項 29】

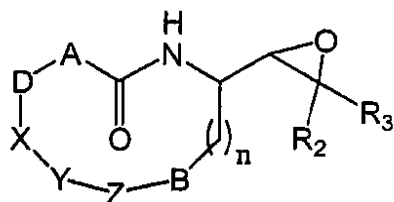
R₂ 及び R₃ は、水素であり、X は、NR₇ である請求項 28 に記載の化合物。

30

【請求項 30】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 19】



40

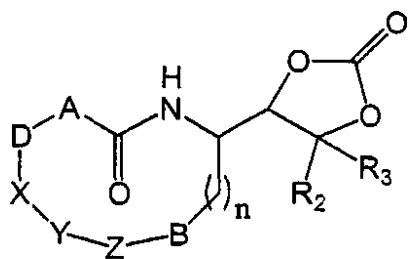
【請求項 31】

R₂ 及び R₃ は、水素であり、X は、NR₇ である請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

下式を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 20】



10

【請求項 33】

R₂ 及び R₃ は、水素であり、X は、N R₇ である請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

20

14- {2- [1- (3-エチニル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

30

14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-18-フルオロ-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [1- (3-エチニル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

40

18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-18-フルオロ-4, 7-ジプロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ

50

- シーエチル} - 18-フルオロ-4, 7-ジプロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-
 ビシクロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8,
 12-ジオン;
 14- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロ
 キシーエチル} - 18-フルオロ-4, 7-ジプロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-
 ビシクロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8
 , 12-ジオン;
 18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -4, 7-ジプロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビシクロ [1
 4. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン 10
 ;
 14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} - 18-フルオロ-4, 7-ジプロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビ
 シクロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 1
 2-ジオン;
 14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -18-フル
 オロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビシクロ [
 14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオ
 ン;
 14- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ 20
 シーエチル} - 18-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサー-7,
 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-
 トリエン-8, 12-ジオン;
 14- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロ
 キシーエチル} - 18-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサー-7
 , 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17
 -トリエン-8, 12-ジオン;
 18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-
 ビシクロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8 30
 , 12-ジオン;
 14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} - 18-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサー-7, 1
 3-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-ト
 リエン-8, 12-ジオン;
 14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -18-フル
 オロ-4-プロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコ
 サー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;
 14- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ 40
 シーエチル} - 18-フルオロ-4-プロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビシク
 ロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-
 ジオン;
 14- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロ
 キシーエチル} - 18-フルオロ-4-プロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビシ
 クロ [14. 3. 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12
 -ジオン;
 18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -4-プロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3
 . 1] エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;
 14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ 50

－エチル}－18－フルオロ－4－プロピル－2－オキサ－7，13－ジアザ－ビシクロ
[14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン－8，12－ジ
オン；

14－[2－(3－エチル－ベンジルアミノ)－1－ヒドロキシ－エチル]－18－フル
オロ－4－メトキシメチル－2－オキサ－7，13－ジアザ－ビシクロ [14. 3. 1]
エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン－8，12－ジオン；

14－{2－[1－(3－エチル－フェニル)－シクロプロピルアミノ]－1－ヒドロキ
シ－エチル}－18－フルオロ－4－メトキシメチル－2－オキサ－7，13－ジアザ－
ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン－8，
12－ジオン；

14－{2－[1－(3－エチニル－フェニル)－シクロプロピルアミノ]－1－ヒドロ
キシ－エチル}－18－フルオロ－4－メトキシメチル－2－オキサ－7，13－ジアザ－
ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン－8
，12－ジオン；

18－フルオロ－14－[1－ヒドロキシ－2－(3－トリフルオロメチル－ベンジルア
ミノ)－エチル]－4－メトキシメチル－2－オキサ－7，13－ジアザ－ビシクロ [1
4. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン－8，12－ジオン
；

14－{2－[(5－エチル－ピリジン－3－イルメチル)－アミノ]－1－ヒドロキシ
－エチル}－18－フルオロ－4－メトキシメチル－2－オキサ－7，13－ジアザ－ビ
シクロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン－8，1
2－ジオン；

14－[2－(3－エチル－ベンジルアミノ)－1－ヒドロキシ－エチル]－18－フル
オロ－7－プロピル－11－プロプ－2－イニル－2－オキサ－7，13－ジアザ－ビシ
クロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン－8，12
－ジオン；

14－{2－[1－(3－エチル－フェニル)－シクロプロピルアミノ]－1－ヒドロキ
シ－エチル}－18－フルオロ－7－プロピル－11－プロプ－2－イニル－2－オキサ
－7，13－ジアザ－ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，
17－トリエン－8，12－ジオン；

14－{2－[1－(3－エチニル－フェニル)－シクロプロピルアミノ]－1－ヒドロ
キシ－エチル}－18－フルオロ－7－プロピル－11－プロプ－2－イニル－2－オキ
サ－7，13－ジアザ－ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)
，17－トリエン－8，12－ジオン；

18－フルオロ－14－[1－ヒドロキシ－2－(3－トリフルオロメチル－ベンジルア
ミノ)－エチル]－7－プロピル－11－プロプ－2－イニル－2－オキサ－7，13－
ジアザ－ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエ
ン－8，12－ジオン；

14－{2－[(5－エチル－ピリジン－3－イルメチル)－アミノ]－1－ヒドロキシ
－エチル}－18－フルオロ－7－プロピル－11－プロプ－2－イニル－2－オキサ
－7，13－ジアザ－ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，1
7－トリエン－8，12－ジオン；

14－[2－(3－エチル－ベンジルアミノ)－1－ヒドロキシ－エチル]－18－フル
オロ－11－プロプ－2－イニル－2－オキサ－7，13－ジアザ－ビシクロ [14. 3
. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン－8，12－ジオン；

14－{2－[1－(3－エチル－フェニル)－シクロプロピルアミノ]－1－ヒドロキ
シ－エチル}－18－フルオロ－11－プロプ－2－イニル－2－オキサ－7，13－ジ
アザ－ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ－1 (19)，16 (20)，17－トリエン
－8，12－ジオン；

14－{2－[1－(3－エチニル－フェニル)－シクロプロピルアミノ]－1－ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ-エチル} - 18-フルオロ-11-プロプ-2-イニル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル] - 11-プロプ-2-イニル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル} - 18-フルオロ-11-プロプ-2-イニル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン; 10

14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) - 1-ヒドロキシ-エチル] - 18-フルオロ-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル} - 18-フルオロ-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [1- (3-エチニル-フェニル)-シクロプロピルアミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル} - 18-フルオロ-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン; 20

18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル] - 11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル} - 18-フルオロ-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン; 30

14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) - 1-ヒドロキシ-エチル] - 18-フルオロ-11-メトキシメチル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル} - 18-フルオロ-11-メトキシメチル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [1- (3-エチニル-フェニル)-シクロプロピルアミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル} - 18-フルオロ-11-メトキシメチル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン; 40

18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル] - 11-メトキシメチル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン;

14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ] - 1-ヒドロキシ-エチル} - 18-フルオロ-11-メトキシメチル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン; 50

4- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-フルオロ-20-メチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-メチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-メチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

8-フルオロ-4- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-20-メチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-メチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

8-フルオロ-4- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;

4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オ

10

20

30

40

50

キサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;
 8-フルオロ-4-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;
 4-{2-[(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;
 4-[2-(3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;
 4-{2-[1-(3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;
 4-{2-[1-(3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;
 8-フルオロ-4-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;
 4-{2-[(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2, 17-ジオン;
 14-[2-(3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-18-フルオロ-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7, 13-ジアザ-ビスシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-12-オン;
 14-{2-[1-(3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7, 13-ジアザ-ビスシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-12-オン;
 14-{2-[1-(3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7, 13-ジアザ-ビスシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-12-オン;
 18-フルオロ-14-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7, 13-ジアザ-ビスシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-12-オン;
 14-{2-[(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7, 13-ジアザ-ビスシクロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-12-オン;

10

20

30

40

50

13- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -17-フル
 オロ-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -チア-7, 12-ジアザ
 -ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-1
 1-オン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキ
 シ-エチル} -17-フルオロ-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -
 -チア-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (1
 9), 16-トリエン-11-オン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロ
 キシ-エチル} -17-フルオロ-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 10
 λ^6 -チア-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (1
 9), 16-トリエン-11-オン;

17-フルオロ-13- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -チア-7,
 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-
 トリエン-11-オン;

13- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} -17-フルオロ-8, 8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -
 -チア-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19)
), 16-トリエン-11-オン; 20

13- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -17-フル
 オロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデ
 カ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキ
 シ-エチル} -17-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシク
 ロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-
 ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロ
 キシ-エチル} -17-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシ
 クロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11 30
 -ジオン;

17-フルオロ-13- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3
 . 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} -17-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ
 [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジ
 オン;

13- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -17-フル
 オロ-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18) 40
 , 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキ
 シ-エチル} -17-フルオロ-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3.
 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロ
 キシ-エチル} -17-フルオロ-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3
 . 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

17-フルオロ-13- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ
 -1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン; 50

13- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-17-フルオロ-4, 7-ジプロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4, 7-ジプロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4, 7-ジプロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

17-フルオロ-13- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-4, 7-ジプロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4, 7-ジプロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-17-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

17-フルオロ-13- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル]-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-17-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン;

13- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロ

10

20

30

40

50

- キシ-エチル} - 17-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-
 ビシクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8
 , 11-ジオン ;
- 17-フルオロ-13- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -4-メトキシメチル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [1
 3. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン
 ;
- 13- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} -17-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビ
 シクロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン ; 10
- 13- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -17-フル
 オロ-4-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3. 1] ノナデ
 カ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン ;
- 13- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} -17-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシク
 ロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-
 ジオン ;
- 13- {2- [1- (3-エチニル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロ
 キシ-エチル} -17-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシ 20
 クロ [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11
 -ジオン ;
- 17-フルオロ-13- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -4-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ [13. 3
 . 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジオン ;
- 13- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} -17-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7, 12-ジアザ-ビシクロ
 [13. 3. 1] ノナデカ-1 (18), 15 (19), 16-トリエン-8, 11-ジ
 オン ;
- 14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -18-フル 30
 オロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3. 1] エイコ
 サ-1 (19), 4, 16 (20), 17-テトラエン-8, 12-ジオン ;
- 14- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} -18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシク
 ロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 4, 16 (20), 17-テトラエン-8,
 12-ジオン ;
- 14- {2- [1- (3-エチニル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロ
 キシ-エチル} -18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシ 40
 クロ [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 4, 16 (20), 17-テトラエン-8
 , 12-ジオン ;
- 18-フルオロ-14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルア
 ミノ) -エチル] -7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ [14. 3
 . 1] エイコサ-1 (19), 4, 16 (20), 17-テトラエン-8, 12-ジオン
 ;
- 14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ
 -エチル} -18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ
 [14. 3. 1] エイコサ-1 (19), 4, 16 (20), 17-テトラエン-8, 1
 2-ジオン ;
- 3- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -18-フルオ 50
 ロ-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4, 10-ジアザ-トリ

- シクロ [14. 3. 1. 0^{6, 8}] エイコサー 1 (20), 16, 18-トリエン-5, 9-ジオン;
- 3- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -18-フルオロ-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4, 10-ジアザ-トリシクロ [14. 3. 1. 0^{6, 8}] エイコサー 1 (20), 16, 18-トリエン-5, 9-ジオン;
- 3- {2- [1- (3-エチニル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -18-フルオロ-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4, 10-ジアザ-トリシクロ [14. 3. 1. 0^{6, 8}] エイコサー 1 (20), 16, 18-トリエン-5, 9-ジオン;
- 18-フルオロ-3- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -エチル] -10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4, 10-ジアザ-トリシクロ [14. 3. 1. 0^{6, 8}] エイコサー 1 (20), 16, 18-トリエン-5, 9-ジオン;
- 3- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -18-フルオロ-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4, 10-ジアザ-トリシクロ [14. 3. 1. 0^{6, 8}] エイコサー 1 (20), 16, 18-トリエン-5, 9-ジオン;
- 3- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -18-フルオロ-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4, 10-ジアザ-トリシクロ [14. 3. 1. 0^{6, 8}] エイコサー 1 (20), 16, 18-トリエン-5, 9-ジオン;
- 3- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -18-フルオロ-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4, 10-ジアザ-トリシクロ [14. 3. 1. 0^{6, 8}] エイコサー 1 (20), 16, 18-トリエン-5, 9-ジオン;
- 3- {2- [1- (3-エチニル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -18-フルオロ-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4, 10-ジアザ-トリシクロ [14. 3. 1. 0^{6, 8}] エイコサー 1 (20), 16, 18-トリエン-5, 9-ジオン;
- 14- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -7-プロピル-2-オキサ-7, 13, 20-トリアザ-トリシクロ [14. 6. 1. 0^{17, 21}] トリコサー 1 (22), 16 (23), 17 (21), 18-テトラエン-8, 12-ジオン;
- 14- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -7-プロピル-2-オキサ-7, 13, 20-トリアザ-トリシクロ [14. 6. 1. 0^{17, 21}] トリコサー 1 (22), 16 (23), 17 (21), 18-テトラエン-8, 12-ジオン;
- 14- {2- [1- (3-エチニル-フェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -7-プロピル-2-オキサ-7, 13, 20-トリアザ-トリシクロ [14. 6. 1. 0^{17, 21}] トリコサー 1 (22), 16 (23), 17 (21), 18-テトラエン-8, 12-ジオン;
- 14- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -エチル]

- 7-プロピル-2-オキサ-7, 13, 20-トリアザ-トリシクロ [14. 6. 1. 0¹⁷, 2¹] トリコサ-1 (22), 16 (23), 17 (21), 18-テトラエン-8, 12-ジオン;
- 14- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -7-プロピル-2-オキサ-7, 13, 20-トリアザ-トリシクロ [14. 6. 1. 0¹⁷, 2¹] トリコサ-1 (22), 16 (23), 17 (21), 18-テトラエン-8, 12-ジオン;
- 4- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -8-フルオロ-16, 20-ジメチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン; 10
- 4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-16, 20-ジメチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン;
- 4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-16, 20-ジメチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン;
- 8-フルオロ-4- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -エチル] -16, 20-ジメチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン; 20
- 4- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-16, 20-ジメチル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン;
- 4- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン; 30
- 4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン;
- 4- {2- [1- (3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン;
- 8-フルオロ-4- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -エチル] -20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン; 40
- 4- {2- [(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン;
- 4- [2- (3-エチル-ベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザ-トリシクロ [16. 3. 1. 1⁶, 1⁰] トリコサ-1 (22), 6 (23), 7, 9, 1 50

8, 20-ヘキサエン-2-オン;

4-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22), 6(23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン;

4-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22), 6(23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン;

8-フルオロ-4-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)エチル]-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22), 6(23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オン; 及び

4-{2-[(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3, 16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22), 6(23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2-オンである請求項1に記載の化合物。

【請求項35】

Yは、n-ブチレンであり; 及び

R_Cは、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルキニル又はトリフルオロメチルで場合により置換されたフェニル又はピリジン-3-イルである請求項6に記載の化合物。

【請求項36】

アルツハイマー病の発症の予防又は遅延を促進するため、軽度認知障害(MCI)の患者を治療するため、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を有するヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療するため、他の変性痴呆、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、アルツハイマー病からなる群から選択される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する方法、又は患者がそのような疾患若しくは状態にならないようにする際の方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物の投与を含む方法。

【請求項37】

治療有効量は、経口投与の場合には約0.1mg/日から約1,000mg/日、非経口、舌下、鼻腔内、くも膜下腔内投与の場合には約0.5から約100mg/日、デポ投与及び埋込錠の場合には約0.5mg/日から約50mg/日、局所投与の場合には約0.5mg/日から約200mg/日、直腸投与の場合には約0.5mgから約500mgである請求項1に記載の治療法。

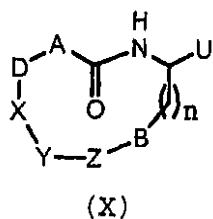
【請求項38】

アルツハイマー病の発症の予防又は遅延を促進するため、軽度認知障害(MCI)の患者を治療するため、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を有するヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療するため、他の変性痴呆、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、アルツハイマー病からなる群から選択される疾患若しくは状態を有する患者を治療する際、又は患者がそのような疾患若しくは状態にならないようにする際に使用する薬物を製造するための、請求項1に記載の化合物の使用。

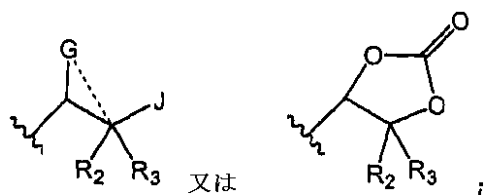
【請求項39】

下式の化合物及び薬剤として許容可能なその塩の製造方法。

【化 2 1】

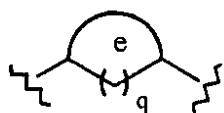


[式中、
Uは、下式であり；
【化 2 2】



— — — は、場合により結合であり；
Jは、— — — が結合でない場合には $-\text{CH}_2\text{OH}$ 若しくは $-\text{NH}-\text{R}_c$ であり、又は— — — が結合である場合には存在せず；
Gは、— — — が結合でない場合には OH であり、又は— — — が結合である場合には $-\text{O}-$ であり；
nは、0～6であり；
A、B、Yは、同一又は異なって、
 $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_m-$ ；又は
 R_6 、 R_6 ・及び R_6 ・から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル；又は下式

【化 2 3】



(式中、
qは、0又は1であり；及び
「e」環は、

アリール若しくはヘテロアリール（各々は、 R_6 、 R_6 ・及び R_6 ・から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）；又は
3、4、5又は6個の原子を有する炭素環式環（そのような原子のうち1、2又は3個は、場合によりO、N、及びSから独立して選択されるヘテロ原子であり、炭素環式環は、 R_6 、 R_6 ・及び R_6 ・から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）である）を表し、
mは、1～6であり；

R_4 及び R_5 は独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

Dは、 $-CH_2-$ 、又は下式であり；

【化 2 4】



10

Xは、存在しない、O、又は $-NR_7-$ であり；

Zは、存在しない、O、S、 $-NR_7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、又は $-C(=O)-NH-$ であり；

R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキルであり；

R_6 、 R_6' 及び R_6'' は独立して、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；又は

20

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）；又は

$-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ （アルキル部分は、ハロゲンから独立して選択される1、2、3、4、又は5個の基で場合により置換されている）；又は

$-OH$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{\text{アリール}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{\text{ヘテロアリール}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{\text{ヘテロシクリル}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{\text{アリール}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{\text{ヘテロアリール}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{\text{ヘテロシクリル}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{10}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-O-R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CS-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{10}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(O-R_{\text{アリール}})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{11})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{11})-COOH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{11})$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 若しくは } R_{11})-SO_2-R_7$ 、又は $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり；

30

R_8 及び R_9 は、同一又は異なって、 $-H$ 、 $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_1 \sim C_6$ 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 $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖；又は

40

50

-OH若しくは-NH₂で場合により置換されている-C₁~C₆アルキル；又は
 ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている-C₁
 ~C₆アルキル；又は
 ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、-OH、-C≡N、-SO₂-NH
 2、-SO₂-NH-C₁~C₆アルキル、-SO₂-N(C₁~C₆アルキル)₂、-
 SO₂-(C₁~C₄アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH-C₁~C₆アルキル
 、オキソ、-CO-N(C₁~C₆アルキル)₂、
 C₁~C₃アルキル、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独立して選択される1、2又は
 3個の基で場合により置換されているC₁~C₆アルキル、
 C₂~C₆アルケニル若しくはC₂~C₆アルキニル（各々は、C₁~C₃アルキル、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独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置
 換されている）、及び
 ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているC₁~
 C₆アルコキシ
 から選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているヘテロシクリル；又は
 アリール若しくはヘテロアリール（各々は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキル
 アミノ、-OH、-C≡N、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁~C₆アルキル、
 -SO₂-N(C₁~C₆アルキル)₂、-SO₂-(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)₂
 、
 C₁~C₃アルキル、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独立して選択される1、2又は
 3個の基で場合により置換されているC₁~C₆アルキル、
 C₂~C₆アルケニル若しくはC₂~C₆アルキニル（各々は、C₁~C₃アルキル、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独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置
 換されている）、及び
 1、2又は3個のハロゲンで場合により置換されているC₁~C₆アルコキシから独立し
 て選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）を表し；
 R₁₀は、C₁~C₆アルキルから独立して選択される1、2、3又は4個の基で場合
 により置換されているヘテロシクリルであり；
 R₁₁は、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~
 C₇シクロアルキル、-(CH₂)_{0~2}-R_{アリール}、又は-(CH₂)_{0~2}-R<sub>ヘ
 テロアリール</sub>であり；
 R_{アリール}は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、-OH、-C≡N、
 -SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁~C₆アルキル、-SO₂-N(C₁~C₆アル
 キル)₂、-SO₂-(C₁~C₄アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH-C₁
 ~C₆アルキル、-CO-N(C₁~C₆アルキル)₂、
 C₁~C₃アルキル、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独立して選択される1、2又は
 3個の基で場合により置換されているC₁~C₆アルキル、
 C₂~C₆アルケニル若しくはC₂~C₆アルキニル（各々は、C₁~C₃アルキル、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独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置
 換されている）、及び
 ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているC₁~
 C₆アルコキシから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている
 アリールであり；

10

20

30

40

50

Rヘテロアリールは、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $-CO-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）、及び

ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているヘテロアリールであり；

Rヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $=O$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）、及び

ハロゲンから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているヘテロシクリルであり；

R_2 は、

$-H$ ；又は $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R$ アリール及び $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R$ ヘテロアリール；又は

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；又は

$C_2 \sim C_6$ 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（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）であり；

R_3 は、 $-H$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R$ アリール、若しくは $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R$ ヘテロアリール；又は

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；又は

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり；

R_2 及び R_3 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3、4、5、6、又は7個の炭素原子の炭素環を形成し（1個の原子は、場合により $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、及び $-NR_8-$ からなる群から選択されるヘテロ原子である）；

10

20

30

40

50

R_c 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、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロアリール-ヘテロアリール、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -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-NO₂、($C_1\sim C_6$ 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
 $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$ からなる群から独立して選択される1、2、又は3個
 の基で場合により置換されている $C_1\sim C_{10}$ アルキル、又は
 $-(CH_2)_{0\sim3}-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル(シクロアルキルは、 R_{205} 、 $-CO_2H$ 、及び $-CO_2-(C_1\sim C_4$ アルキル) からなる群から独立して選択される1、2、又は3個の基で場合により置換されている)、又は
 アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルと縮合しているシクロペンチル、シクロヘキシル、若しくはシクロヘプチル環(シクロペンチル、シクロヘキシル、若しくはシクロヘプチルの1、2又は3個の炭素は、NH、 NR_{215} 、O、又は $S(=O)_{0\sim2}$ から独立して選択されるヘテロ原子で場合により置換されており、シクロペンチル、シクロヘキシル、若しくはシクロヘプチル基は、独立して R_{205} 、 $=O$ 、 $-CO-NR_{235}R_{240}$ 、若しくは $-SO_2(C_1\sim C_4$ アルキル)である1又は2個の基で場合により置換されていてもよい)、又は
 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2\sim C_{10}$ アルキニル(各々は、1、2、又は3個の R_{205} 基で場合により置換されている)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} で場合により置換されており、各ヘテロシクリルは、1、2、3又は4個の R_{210} で場合により置換されており；
 R_{200} は、出現するごとに、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 $C\equiv N$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO-NR_{220}R_{225}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO-(C_1\sim C_12$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO-(C_2\sim C_{12}$ アルケニル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO-(C_2\sim C_{12}$ アルキニル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO-(C_3\sim C_7$ シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO$ -アリール、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_{0\sim4}-CO-O-R_{215}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-SO-(C_1\sim C_8$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}-SO_2-(C_1\sim C_{12}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}-SO_2-(C_3\sim C_7$ シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}-N(H$ 若しくは $R_{215})-CO-O-R_{215}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-N(H$ 若しくは $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-N(-H$ 若しくは $R_{215})-CO-R_{220}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-NR_{220}R_{225}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-CO-(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}$

—O—CO—N(R_{2 1 5})₂、—(CH₂)_{0~4}—O—CS—N(R_{2 1 5})₂、—(CH₂)_{0~4}—O—(R_{2 1 5})、—(CH₂)_{0~4}—O—(R_{2 1 5})—COOH、—(CH₂)_{0~4}—S—(R_{2 1 5})、—(CH₂)_{0~4}—O—(1、2、3、又は5個の—Fで場合により置換されているC₁~C₆アルキル)、C₃~C₇シクロアルキル、—(CH₂)_{0~4}—N(H若しくはR_{2 1 5})—SO₂—R_{2 2 0}、—(CH₂)_{0~4}—C₃~C₇シクロアルキル、又は

1、2、又は3個のR_{2 0 5}基で場合により置換されているC₁~C_{1 0}アルキル、又はC₂~C_{1 0}アルケニル若しくはC₂~C_{1 0}アルキニル(各々は、1又は2個のR_{2 0 5}基で場合により置換されている)から独立して選択され、

アリール及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立してR_{2 0 5}、R_{2 1 0}、又は独立してR_{2 0 5}、R_{2 1 0}である1、2、又は3個の基で場合により置換されているC₁~C₆アルキルである1、2、又は3個の基で場合により置換されており、

ヘテロシクリル基は、出現するごとに、独立してR_{2 1 0}である1、2、又は3個の基で場合により置換されており、

R_{2 0 5}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、—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)から独立して選択され；

R_{2 1 0}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、—NR_{2 2 0}R_{2 2 5}、OH、C≡N、—CO—(C₁~C₄アルキル)、—SO₂—NR_{2 3 5}R_{2 4 0}、—CO—NR_{2 3 5}R_{2 4 0}、—SO₂—(C₁~C₄アルキル)、=O、又は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独立して選択され(各々は、1、2又は3個のR_{2 0 5}基で場合により置換されている)；

R_{2 1 5}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—(CH₂)_{0~2}—(ヘテロアリール)、—(CH₂)_{0~2}—(ヘテロシクリル)から独立して選択され(アリール基は、出現するごとに、独立してR_{2 0 5}又はR_{2 1 0}である1、2、又は3個の基で場合により置換されており、

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、1、2、又は3個のR_{2 1 0}で場合により置換されている)；

R_{2 2 0}及びR_{2 2 5}は、出現するごとに、—H、—C₃~C₇シクロアルキル、—(C₁~C₂アルキル)—(C₃~C₇シクロアルキル)、—(C₁~C₆アルキル)—O—(C₁~C₃アルキル)、—C₂~C₆アルケニル、—C₂~C₆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—C₁~C₆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、又は

—OH、—NH₂若しくはハロゲンで場合により置換されている—C₁~C_{1 0}アルキルから独立して選択され(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、1、2、又は3個のR_{2 7 0}基で場合により置換されている)；

R_{2 3 5}及びR_{2 4 0}は、出現するごとに、独立してH、又はC₁~C₆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、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルキルアリール、C₁~C₄アルキルヘテロアリール、C₁~C₄ヒドロキシアルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ハロアルコキシ、—(CH₂)_{0~4}—C₃~C₇シクロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、及びフェニルから独立して選択され；又は

R_{2 4 5}及びR_{2 5 0}は、それらが結合する炭素と一緒に、3、4、5、6、又は7個の炭素原子の炭素環を形成し(1個の炭素原子は、場合により—O—、—S—、—SO₂—、及び—NR_{2 2 0}—から選択されるヘテロ原子によって場合により置換されている)；

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}—(C₁~C₆アルキル)、—(C₁~C₄アルキル)—アリール、—(C₁~C₄アル

10

20

30

40

50

キル) -ヘテロアリール、- (C₁ ~ C₄ 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、又は C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、若しくは- (CH₂)₀ ~ 4 - C₃ ~ C₇ シクロアルキル (各々は、1、2、又は3個の R_{2 0 5} 基で場合により置換されている) から独立して選択され (各アリール又はフェニルは、独立して R_{2 0 5}、R_{2 1 0}、又は独立して R_{2 0 5}、R_{2 1 0} である1、2、又は3個の基で場合により置換されている C₁ ~ C₆ アルキルである1、2、又は3個の基で場合により置換され、
各ヘテロシクリルは、1、2、3又は4個の R_{2 1 0} で場合により置換されている) ;
R_{2 6 5} は、出現するごとに、独立して-O-、-S-、又は-N (C₁ ~ C₆ アルキル)-であり;

10

R_{2 7 0} は、出現するごとに、独立して R_{2 0 5}、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、NR_{2 3 5} R_{2 4 0}、-OH、-C≡N、-CO- (C₁ ~ C₄ アルキル)、-SO₂-NR_{2 3 5} R_{2 4 0}、-CO-NR_{2 3 5} R_{2 4 0}、-SO₂- (C₁ ~ C₄ アルキル)、=O、又は C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル若しくは- (CH₂)₀ ~ 4 - C₃ ~ C₇ シクロアルキル (各々は、1、2、又は3個の R_{2 0 5} 基で場合により置換されている) である]

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2001年6月12日に出願された米国仮出願番号第60/297, 505号及び2001年11月19日に出願された同第60/333, 082号に対し優先権を主張する。

【0002】

本発明は、置換環状アミド及びアルツハイマー病の治療に有用であるような化合物に関する。より具体的には、本発明は、アミロイド前駆体タンパク質を切断し、アルツハイマー患者の脳内に見いだされるアミロイド斑の主成分であるアミロイドベータペプチド (Aベータ) を産生する酵素であるベータセクレターゼを阻害することができるような化合物

30

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病 (AD) は、主に老化と関係のある脳の進行性変性疾患である。ADの臨床像の特徴は、記憶、認知、推理、判断、及び方向感覚の喪失である。疾患が進行するにつれ、複数の認知機能の全体的障害が認められるまで運動、感覚、及び言語能力も影響を受ける。これらの認知喪失は徐々に起きるが、通常は4年から12年の範囲で重篤な障害及び最終的な死亡につながる。

【0004】

アルツハイマー病の特徴は、脳内の2つの主要な病理所見である神経原線維変化及びベータアミロイド (又は神経突起) 斑であり、これらは主にAベータとして知られているペプチド断片の凝集体で構成される。AD患者は、脳内 (ベータアミロイド斑) 及び脳血管内 (ベータアミロイド血管障害) の特徴的なベータアミロイド沈着、並びに神経原線維変化を示す。神経原線維変化は、アルツハイマー病ばかりでなく他の痴呆誘発性障害でも起きる。剖検により、多数のこれらの病変が、ヒト脳の記憶及び認知にとって重要な領域に一般的に見いだされる。

40

【0005】

臨床的にADでない大部分の老人の脳内には、より限られた解剖学的分布でより少数のこれらの病変が見いだされる。また、アミロイド生成性プラーク及び血管のアミロイド血管障害も、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 (HC

50

HWA-D)、及び他の神経変性障害の患者の脳を特徴づけている。ベータアミロイドは、ADを決定づける特徴であり、現在、疾患の発症における原因前駆体又は要因であると考えられている。認識活動を担う脳の領域におけるAベータの沈着は、ADの発症における主要因である。ベータアミロイド斑は、主にアミロイドベータペプチド(Aベータ、ベータA4と呼ばれることもある)からなる。Aベータペプチドは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)のタンパク質分解によって得られ、39~42個のアミノ酸からなる。セクレターゼと呼ばれるいくつかのプロテアーゼは、APPのプロセッシングに関与している。

【0006】

ベータセクレターゼによるAベータペプチドのN末端及び1つ又は複数のガンマセクレターゼによるC末端におけるAPPの切断は、ベータアミロイド生成経路、すなわち、Aベータが生成される経路を構成する。アルファセクレターゼによるAPPの切断は、ベータアミロイド斑生成をもたらさない分泌型のAPPであるアルファsAPPを生成する。この代替経路は、Aベータペプチドの生成を妨げる。APPのタンパク質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号に見いだされる。

【0007】

アスパルチルプロテアーゼは、ベータセクレターゼ切断部位におけるAPPのプロセッシングを担う酵素として同定されている。ベータセクレターゼ酵素は、様々な命名法を用いて開示されており、BACE、Asp、及びメマプシンが含まれる。例えば、Sindha他、Nature、402巻、537~554ページ(p501)、1999年及び公告されているPCT出願WO00/17369を参照されたい。

【0008】

幾通りかの証拠は、ベータアミロイドペプチド(Aベータ)の進行性脳沈着がADの病因において影響力の大きい役割を果たし、認知症状に数年又は数十年も先行することがあることを示している。例えば、Selkoe、Neuron、6巻、487ページ、1991年を参照されたい。培養で増殖させたニューロン細胞からのAベータの放出並びに正常人及びAD患者双方の脳脊髄液(CSF)中のAベータの存在が明らかにされた。例えば、Seubert他、Nature、359巻、325~327ページ、1992年を参照されたい。

【0009】

Aベータペプチドは、ベータセクレターゼによるAPPのプロセッシングの結果として蓄積するため、この酵素の活性を阻害することがADの治療にとって望ましいということが提案されている。ベータセクレターゼ切断部位におけるAPPのin vivoでのプロセッシングは、Aベータ生成における律速段階であると考えられているため、ADの治療にとっての治療上の標的である。例えば、Sabbagh、M.、他、Alz. Dis. Rev.、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ベータを産生せず、正常な表現型を示す。APPを過剰発現するトランスジェニックマウスと交配すると、その子孫は、対照動物に比べ、脳抽出物中のAベータの量の減少を示す(Luo他、Nature Neuroscience、4巻、231~232ページ、2001年)。さらに、この証拠は、脳におけるベータセクレターゼ活性の阻害及びAベータの減少がAD及び他のベータアミロイド障害を治療するための治療法を提供するという提案を裏付けている。

【0011】

現在のところは、アルツハイマー病の進行を停止させる、予防する、又は逆転させるために有効な治療は存在しない。したがって、アルツハイマー病の進行を遅らせる、及び/またはそもそもアルツハイマー病を予防することができる薬剤が早急に必要とされている。

【0012】

ベータセクレターゼの有効な阻害剤であり、APPのベータセクレターゼ媒介性切断を阻

害し、A ベータ生成の有効な阻害剤である、及び／又はアミロイドベータ沈着物又はプラークを減少させるのに有効である化合物が、ADなどの、アミロイドベータ沈着物又はプラークを特徴とする疾患の治療及び予防には必要である。

【発明の開示】

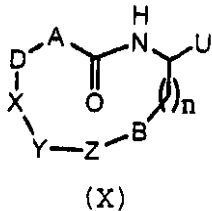
【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、式(X)の化合物及び薬剤として許容可能なその塩を提供する。

【0014】

【化1】



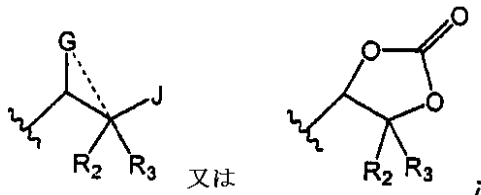
10

[式中、

Uは、下式であり；

【0015】

【化2】



20

——は、場合により結合であり；

Jは、——が結合でない場合には—CH₂OH若しくは—NH—R_cであり、又は——が結合である場合には存在せず；

30

Gは、——が結合でない場合にはOHであり、又は——が結合である場合には—O—であり；

nは、0～6であり；

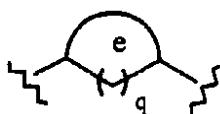
A、B、Yは、同一又は異なって、

—(CR₄R₅)_m—；又は

R₆、R₆、及びR₆から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されているC₂～C₆アルケニル；又は下式

【0016】

【化3】



40

(式中、

qは、0又は1であり；及び

「e」環は、

50

アリール若しくはヘテロアリール（各々は、 R_6 、 R_6' 、及び R_6'' から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）；又は

3、4、5又は6個の原子を有する炭素環式環（そのような原子のうち1、2又は3個は、場合によりO、N、及びSから独立して選択されるヘテロ原子であり、炭素環式環は、 R_6 、 R_6' 、及び R_6'' から独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）である）を表し、

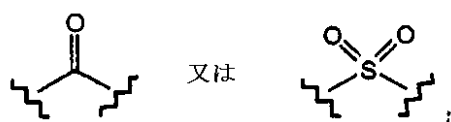
mは、1～6であり；

R_4 及び R_5 は独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

Dは、 $-CH_2-$ 、又は下式であり；

【0017】

【化4】



Xは、存在しない、O、又は $-NR_7-$ であり；

Zは、存在しない、O、S、 $-NR_7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、又は $C(=O)NH-$ であり；

R_7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキルであり；

R_6 、 R_6' 、及び R_6'' は独立して、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；又は

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される1、2又は3個の基で場合により置換されている）；又は

$-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ （アルキル部分は、ハロゲンから独立して選択される1、2、3、4、又は5個の基で場合により置換されている）；又は

$-OH$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CO_2H$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{\text{アリール}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{\text{ヘテロアリール}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{\text{ヘテロシクリル}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{\text{アリール}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{\text{ヘテロアリール}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{\text{ヘテロシクリル}}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-R_{10}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-O-R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{11})-CS-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 若しくは } R_{11})-CO-R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-R_{10}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O$

10

20

30

40

50

$-P(O)-(O-R_{アリアル})_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-CO-N(R_{11})_2$ 、
 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-CS-N(R_{11})_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-(R_{11})$ 、
 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-(R_{11})-COOH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}-S-(R_{11})$ 、
 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{0\sim4}-O-(H\text{若しくは}R_{11})-SO_2-R_7$ 、又は $(CH_2)_{0\sim4}-C_3\sim C_7$ シクロアルキルであり；
 R_8 及び R_9 は、同一又は異なって、 $-H$ 、 $-C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1\sim C_2\text{アルキル})-(C_3\sim C_7\text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{アルキル})-O-(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、 $-C_1\sim C_6\text{アルケニル}$ 、 $-C_1\sim C_6\text{アルキニル}$ 、又は 1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $-C_1\sim C_6\text{アルキル鎖}$ ；又は
 $-OH$ 若しくは $-NH_2$ で場合により置換されている $-C_1\sim C_6\text{アルキル}$ ；又は
ハロゲンから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $-C_1\sim C_6\text{アルキル}$ ；又は
ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、 $-SO_2-N(C_1\sim C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、オキソ、 $-CO-N(C_1\sim C_6\text{アルキル})_2$ 、
 $C_1\sim C_3\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1\sim C_3\text{アルコキシ}$ 、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、
 $C_2\sim C_6\text{アルケニル}$ 若しくは $C_2\sim C_6\text{アルキニル}$ （各々は、 $C_1\sim C_3\text{アルキル}$ 、ハ
ロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1\sim C_3\text{アルコキシ}$ 、アミノ、及びモノ
若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている）、及び
ハロゲンから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1\sim C_6\text{アルコキシ}$ から選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されているヘテロシクリル；又は
アリール若しくはヘテロアリール（各々は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、 $-SO_2-N(C_1\sim C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、及び $-CO-N(C_1\sim C_6\text{アルキル})_2$ 、
 $C_1\sim C_3\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1\sim C_3\text{アルコキシ}$ 、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、
 $C_2\sim C_6\text{アルケニル}$ 若しくは $C_2\sim C_6\text{アルキニル}$ （各々は、 $C_1\sim C_3\text{アルキル}$ 、ハ
ロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1\sim C_3\text{アルコキシ}$ 、アミノ、及びモノ
若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている）、及び
1、2 又は 3 個のハロゲンで場合により置換されている $C_1\sim C_6\text{アルコキシ}$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている）を表し；
 R_{10} は、 $C_1\sim C_6\text{アルキル}$ から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個の基で場合により置換されているヘテロシクリルであり；
 R_{11} は、 $C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3\sim C_7\text{シクロアルキル}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}-R_{アリアル}$ 、又は $-(CH_2)_{0\sim2}-R_{ヘテロアリール}$ であり；
 $R_{アリアル}$ は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、 $-SO_2-N(C_1\sim C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-C_1\sim C_6\text{アルキル}$ 、 $-CO-N(C_1\sim C_6\text{アルキル})_2$ 、
 $C_1\sim C_3\text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1\sim C_3\text{アル$

10

20

30

40

50

コキシ、アミノ、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている）、及び

ハロゲンから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されているアリールであり；

$R_{ヘテロアリール}$ は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2 - NH_2$ 、 $-SO_2 - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2 - N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO - NH_2$ 、 $-CO - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO - N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている）、及び

ハロゲンから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されているヘテロアリールであり；

$R_{ヘテロシクリル}$ は、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-SO_2 - NH_2$ 、 $-SO_2 - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2 - N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO - NH_2$ 、 $-CO - NH - C_1 \sim C_6$ アルキル、 $=O$ 、 $-CO - N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

$C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている）、及び

ハロゲンから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されているヘテロシクリルであり；

R_2 は、

$-H$ ；又は $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{アリール}$ 及び $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{ヘテロアリール}$ ；又は

$C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；又は

$C_2 \sim C_6$ 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（各々は、 $C_1 \sim C_3$ 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、及びモノ若しくはジアルキルアミノから独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で場合により置換されている）であり；

R_3 は、 $-H$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{アリール}$ 、若しくは $-(CH_2)_{0 \sim 4} - R_{ヘテロアリール}$ ；又は

$C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アル

10

20

30

40

50

R₂O₀ は、出現するごとに、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{NR}_{220}\text{R}_{225}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_1$
 $2\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-(\text{C}_2\sim\text{C}_{12}\text{アルケニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-(\text{C}_2\sim\text{C}_{12}\text{アルキニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-(\text{C}_3\sim\text{C}_7$
 $\text{シクロアルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-\text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 4}-\text{CO}-$ 50

ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-CO-O-R_{215}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{215})-CO-O-R_{215}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{215})-CO-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N-CS-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(-H \text{ 若しくは } R_{215})-CO-R_{220}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-NR_{220}R_{225}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CO-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-CS-N(R_{215})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{215})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(R_{215})-COOH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-S-(R_{215})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-O-(1, 2, 3, \text{ 又は } 5 \text{ 個の } -F \text{ で場合により置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-N(H \text{ 若しくは } R_{215})-SO_2-R_{220}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、又は
 1、2、又は3個の R_{205} 基で場合により置換されている $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（各々は、1又は2個の R_{205} 基で場合により置換されている）から独立して選択され、
 アリール及びヘテロアリール基は、出現するごとに、独立して R_{205} 、 R_{210} 、又は独立して R_{205} 、 R_{210} である1、2、又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである1、2、又は3個の基で場合により置換されており、
 ヘテロシクリル基は、出現するごとに、独立して R_{210} である1、2、又は3個の基で場合により置換されており、
 R_{205} は、出現するごとに、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O$ -フェニル、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 又は $N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ （ $C_1 \sim C_6$ アルキル）から独立して選択され；
 R_{210} は、出現するごとに、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、 $-NR_{220}R_{225}$ 、 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから独立して選択され（各々は、1、2又は3個の R_{205} 基で場合により置換されている）；
 R_{215} は、出現するごとに、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(\text{アリール})$ 、 $C_2 \sim C_6$ 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 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}-(\text{ヘテロシクリル})$ から独立して選択され（アリール基は、出現するごとに、独立して R_{205} 又は R_{210} である1、2、又は3個の基で場合により置換されており、
 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、1、2、又は3個の R_{210} で場合により置換されている）；
 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、又は
 $-OH$ 、 $-NH_2$ 若しくはハロゲンで場合により置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキルから独立して選択され（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、1、2、又は3個の R_{270} 基で場合により置換されている）、
 R_{235} 及び R_{240} は、出現するごとに、独立して 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、及びフェニルから独立して選択され；又は

$R_{2 \ 4 \ 5}$ 及び $R_{2 \ 5 \ 0}$ は、それらが結合する炭素と一緒に、3、4、5、6、又は7個の炭素原子の炭素環を形成し（1個の炭素原子は、場合により $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、及び $-NR_{2 \ 2 \ 0}-$ から選択されるヘテロ原子によって場合により置換されている）；

$R_{2 \ 5 \ 5}$ 及び $R_{2 \ 6 \ 0}$ 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、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{2 \ 6 \ 5}-$ ($CH_2)_{0 \sim 4}$ -アリール、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{2 \ 6 \ 5}-$ ($CH_2)_{0 \sim 4}$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}-R_{2 \ 6 \ 5}-$ ($CH_2)_{0 \sim 4}$ -ヘテロシクリル、又は

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、若しくは $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル（各々は、1、2、又は3個の $R_{2 \ 0 \ 5}$ 基で場合により置換されている）から独立して選択され（各アリール又はフェニルは、独立して $R_{2 \ 0 \ 5}$ 、 $R_{2 \ 1 \ 0}$ 、又は

独立して $R_{2 \ 0 \ 5}$ 、 $R_{2 \ 1 \ 0}$ である1、2、又は3個の基で場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである1、2、又は3個の基で場合により置換され、

各ヘテロシクリルは、1、2、3又は4個の $R_{2 \ 1 \ 0}$ で場合により置換されている）；

$R_{2 \ 6 \ 5}$ は、出現するごとに、独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル)-であり；

$R_{2 \ 7 \ 0}$ は、出現するごとに、独立して $R_{2 \ 0 \ 5}$ 、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、 $NR_{2 \ 3 \ 5} R_{2 \ 4 \ 0}$ 、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-NR_{2 \ 3 \ 5} R_{2 \ 4 \ 0}$ 、 $-CO-NR_{2 \ 3 \ 5} R_{2 \ 4 \ 0}$ 、 $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $=O$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル若しくは $-(CH_2)_{0 \sim 4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル（各々は、1、2、又は3個の $R_{2 \ 0 \ 5}$ 基で場合により置換されている）である]

【0018】

また、本発明は、式Xの化合物を調製するために有用な中間体及び方法も提供する。

【0019】

さらに、本発明は、式Xの化合物を含む薬剤組成物を提供する。

【0020】

また、本発明は、薬物を製造するための式(X)の化合物及び薬剤として許容可能なその塩の使用法も提供する。

【0021】

また、本発明は、ベータセクレターゼ活性を阻害することによって治療することができるアルツハイマー病又は他の疾患を有する患者を治療する方法も提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明に包含される化合物は、上記の一般式(X)によって描かれる化合物、並びに薬剤として許容可能なその塩及びプロドラッグである。

【0023】

ある実施形態では、式(X)の化合物はsynの立体化学を有する。

【0024】

ある実施形態では、式(X)の化合物はantiの立体化学を有する。

【0025】

ある実施形態では、式(X)の化合物には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、TFA、メタンスルホン酸、 $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ (n は、0から4である)、 $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ (n は、上記で定義したと

10

20

30

40

50

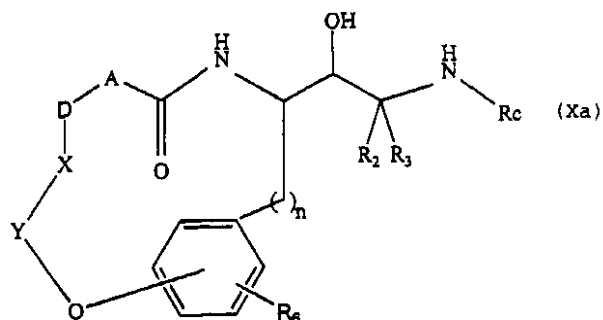
おりである)、 $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ 、及びフェニル- COOH の塩からなる群から選択される薬剤として許容可能な塩が含まれる。

【0026】

ある実施形態では、本発明の化合物は式(Xa)を有する。

【0027】

【化5】



10

[式中、D、A、X、Y、n、 R_2 、 R_3 、 R_6 及び R_c は、(X)について上記で定義したとおりである]

式(Xa)の好ましい化合物は、-O-は、-(アルキル) $_n$ 基に対し3位においてフェニル基と結合しており；Yは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_6 は、ハロゲンであり；nは、1であり； R_2 及び R_3 は、水素であり； R_c は、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}$ -アリール又は $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}$ -ヘテロアリールである(各々は、1又は2個の R_{200} で場合により置換されている)化合物である。

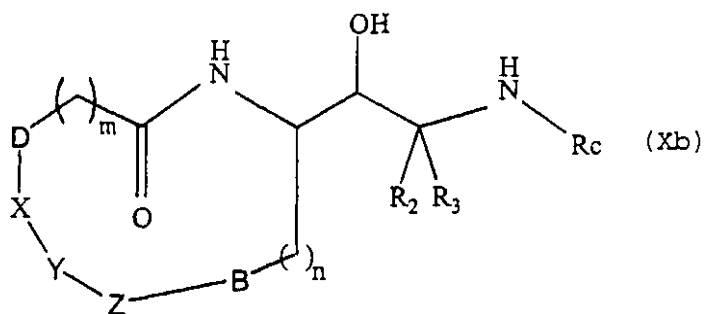
20

【0028】

別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xb)を有する。

【0029】

【化6】



30

[式中、D、X、Y、Z、B、m、n、 R_2 、 R_3 、 R_6 及び R_c は、(X)について上記で定義したとおりである]

式(Xb)の好ましい化合物は、Yは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；Bは、 R_6 で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり； R_2 及び R_3 は、水素であり； R_c は、 $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}$ -アリール又は $-(\text{CR}_{245}\text{R}_{250})_{0 \sim 4}$ -ヘテロアリールである(各々は、1又は2個の R_{200} で場合により置換されている)化合物である。

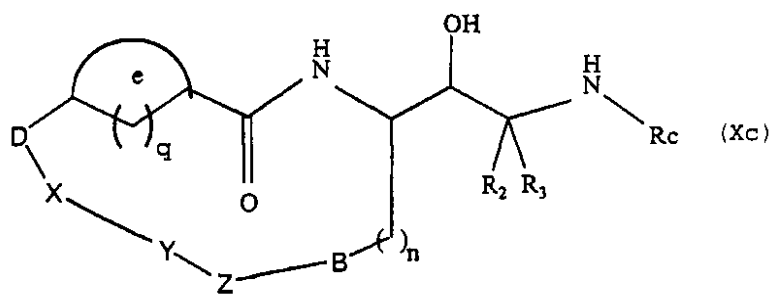
40

【0030】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xc)を有する。

【0031】

【化7】



10

[式中、D、X、Y、Z、B、n、e環、q、R₂、R₃、及びR_cは、(X)について上記で定義したとおりである]

式(Xc)の好ましい化合物は、Yは、C₁～C₆アルキルであり；Bは、R₆で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり；R₂及びR₃は、水素であり；R_cは、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -アリール又は $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロアリールである（各々は、1又は2個のR₂₀₀で場合により置換されている）化合物である。

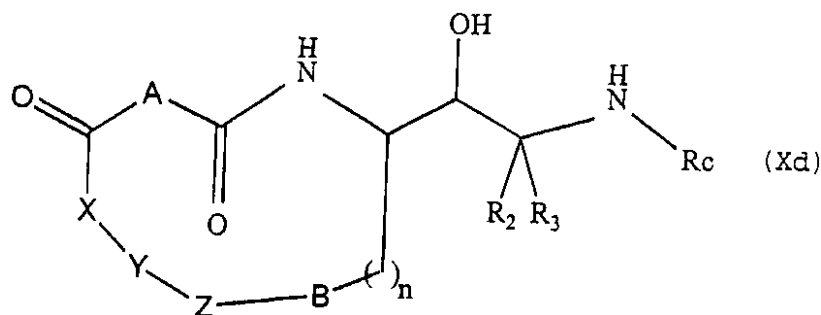
【0032】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xd)を有する。

【0033】

20

【化8】



30

[式中、A、X、Y、Z、B、n、R₂、R₃、及びR_cは、(X)について上記で定義したとおりである]

式(Xd)の好ましい化合物は、Yは、C₁～C₆アルキルであり；Bは、R₆で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり；R₂及びR₃は、水素であり；R_cは、 $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -アリール又は $-(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$ -ヘテロアリールであり（各々は、1又は2個のR₂₀₀で場合により置換されている）；Xは、NR₇である化合物である。

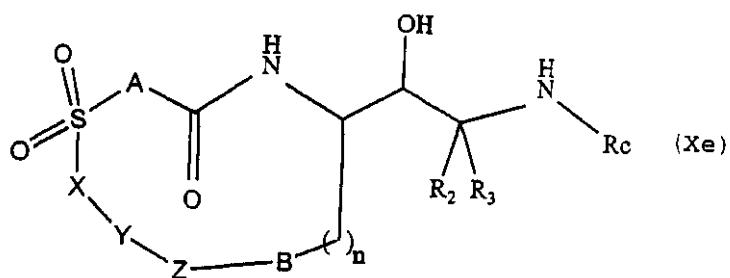
【0034】

別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xe)を有する。

40

【0035】

【化9】



〔式中、A、X、Y、Z、B、n、 R_2 、 R_3 、及び R_c は、(X)について上記で定義したとおりである〕 10

式(Xe)の好ましい化合物は、Yは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；Bは、 R_6 で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり； R_2 及び R_3 は、水素であり； R_c は、 $-(CR_{245}R_{250})_{0 \sim 4}$ -アリール又は $-(CR_{245}R_{250})_{0 \sim 4}$ -ヘテロアリールであり（各々は、1又は2個の R_{200} で場合により置換されている）；Xは、 NR_7 である化合物である。

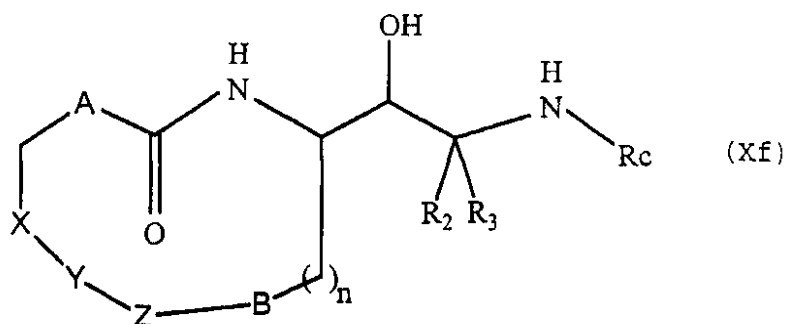
【0036】

別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xf)を有する。

【0037】

【化10】

20



30

〔式中、A、X、Y、Z、B、n、 R_2 、 R_3 、及び R_c は、(X)について上記で定義したとおりである〕

式(Xf)の好ましい化合物は、Yは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；Bは、 R_6 で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり； R_2 及び R_3 は、水素であり； R_c は、 $-(CR_{245}R_{250})_{0 \sim 4}$ -アリール又は $-(CR_{245}R_{250})_{0 \sim 4}$ -ヘテロアリールである（各々は、1又は2個の R_{200} で場合により置換されている）化合物である。

【0038】

別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xg)を有する。

【0039】

【化11】

40



【 0 0 4 0 】

20

【 0 0 4 1 】

【化 1 2】

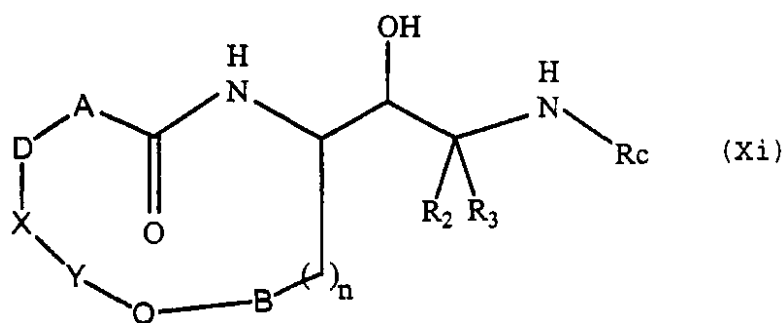


40

【 0 0 4 2 】

【 0 0 4 3 】

【化 1 3】



10

〔式中、A、D、X、Y、B、n、R₂、R₃、及びR_cは、(X)について上記で定義したとおりである〕

式(Xi)の好ましい化合物は、Yは、C₁～C₆アルキルであり；Bは、R₆で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり；R₂及びR₃は、水素であり；R_cは、-(CR₂₄₅R₂₅₀)_{0~4}-アリール又は-(CR₂₄₅R₂₅₀)_{0~4}-ヘテロアリールであり（各々は、1又は2個のR₂₀₀で場合により置換されている）；Xは、NR₇であり；Yは、-(CR₄R₅)_m-又はC₃～C₆アルケニルである化合物である。

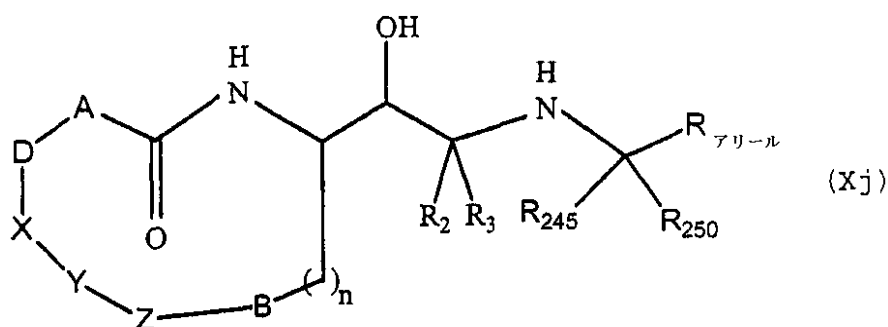
20

【0044】

別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xj)を有する。

【0045】

【化14】



30

〔式中、A、D、X、Y、Z、B、n、R₂、R₃、R₂₄₅、R₂₅₀及びR_{アリール}は、(X)について上記で定義したとおりである〕

式(Xj)の好ましい化合物は、Yは、C₁～C₆アルキルであり；Bは、R₆で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり；R₂及びR₃は、水素であるか、それらが結合する炭素と一緒に3、4、5又は6員炭素環を形成し；R_{アリール}は、1個のR₂₀₀で場合により置換されているフェニルであり；R₂₄₅及びR₂₅₀は、水素であるか、それらが結合する炭素と一緒にシクロプロピルを形成する化合物である。

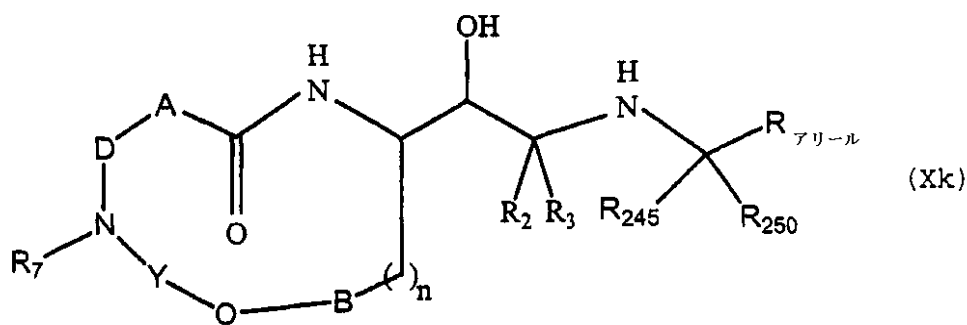
40

【0046】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xk)を有する。

【0047】

【化15】



10

〔式中、A、D、Y、B、n、R₂、R₃、R₂₄₅、R₂₅₀及びR_{アリール}は、(X)について上記で定義したとおりである〕

式(Xk)の好ましい化合物は、Yは、C₁～C₆アルキルであり；Bは、R₆で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり；R₂及びR₃は、水素であり；R_{アリール}は、1個のR₂₀₀で場合により置換されているフェニルであり；R₂₄₅及びR₂₅₀は、水素であるか、それらが結合する炭素と一緒にシクロプロピルを形成し；R₇は、水素又は低級アルキルである化合物である。

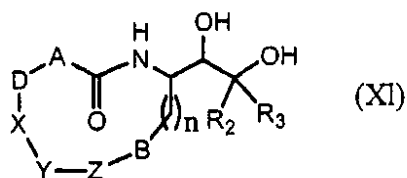
【0048】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は式(X1)を有する。

【0049】

20

【化16】



〔式中、A、D、Y、B、n、R₂及びR₃は、(X)について上記で定義したとおりである〕

30

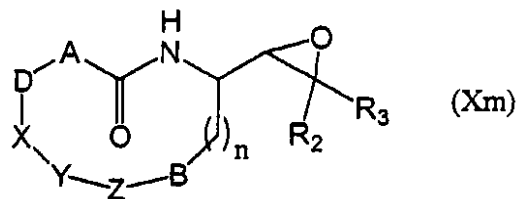
式(X1)の好ましい化合物は、Yは、C₁～C₆アルキルであり；Bは、R₆で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり；R₂及びR₃は、水素である化合物である。

【0050】

別の実施形態では、本発明の化合物は式(Xm)を有する。

【0051】

【化17】



40

〔式中、A、D、Y、B、n、R₂及びR₃は、(X)について上記で定義したとおりである〕

式(Xm)の好ましい化合物は、Yは、C₁～C₆アルキルであり；Bは、R₆で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり；R₂及びR₃は、水素である化合物である。

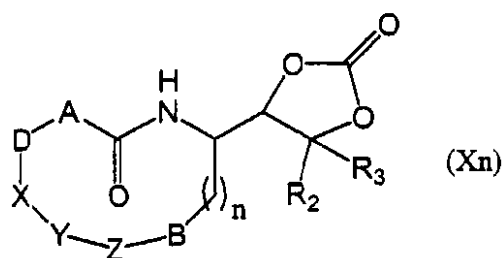
【0052】

50

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は式 (Xn) を有する。

【0053】

【化18】



10

[式中、A、D、Y、B、n、R₂ 及び R₃ は、(X) について上記で定義したとおりである]

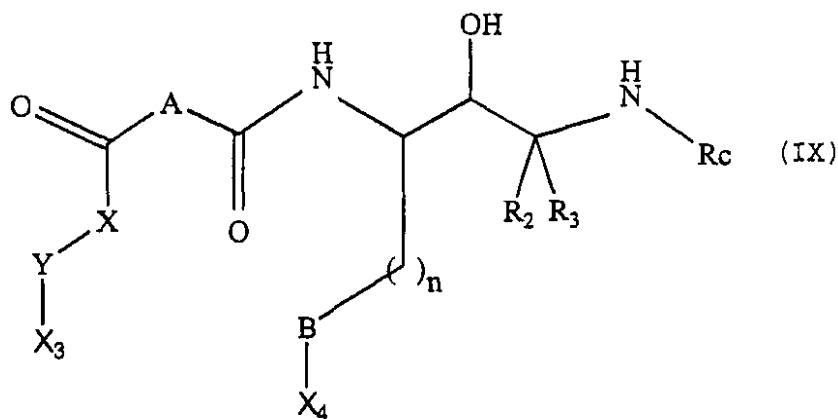
式 (Xn) の好ましい化合物は、Yは、C₁ ~ C₆ アルキルであり；Bは、R₆ で場合により置換されているアリールであり；nは、1であり；R₂ 及び R₃ は、水素である化合物である。

【0054】

また、本発明には、式 (IX) の化合物、又は化学的に許容可能なその塩も含まれる。

【0055】

【化19】



30

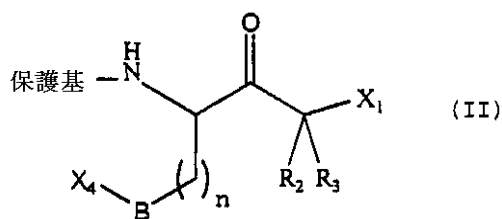
[式中、n、A、X、Y、R₂、R₃ 及び R_c は、上記で定義したとおりであり、X₃ 及び X₄ は、-OH、SH、NHR₇、ハロゲン、擬ハロゲン、-C=CH₂、-C(O)OH又は結合を形成してZを与える他の相補官能基である]

【0056】

また、本発明には、式 (II) の化合物、又は化学的に許容可能なその塩も含まれる。

【0057】

【化20】



40

[式中、n、B、R₂、R₃、及び X₄ は、上記で定義したとおりであり、X₁ は、-C 50

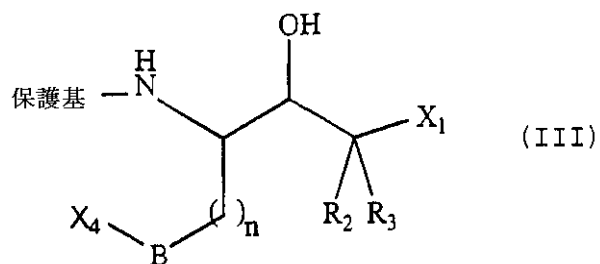
1、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-O$ ートシレート、 $-O$ ーメシレート、 $-O$ ーノシレートを含むが、それらに限定されない脱離基である]

【0058】

また、本発明には、式 (III) のアルコール、又は化学的に許容可能なその塩も含まれる。

【0059】

【化21】



10

[式中、 n 、 B 、 R_2 、 R_3 、 X_4 及び X_1 は、上記で定義したとおりである]

【0060】

ある実施形態では、このアルコールには、保護基として t -ブトキシカルボニルが含まれる。

20

【0061】

ある実施形態では、このアルコールには、保護基としてベンジルオキシカルボニルが含まれる。

【0062】

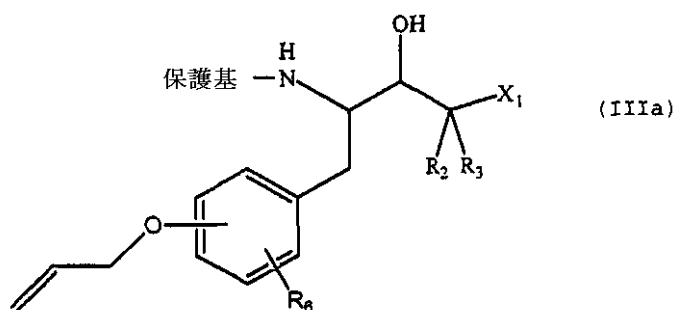
ある実施形態では、このアルコールには、 X_1 として $-Cl$ 又は $-Br$ が含まれる。

【0063】

ある実施形態では、このアルコールは、式 (IIIa) を有する。

【0064】

【化22】



30

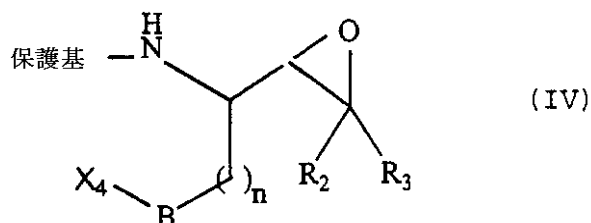
40

【0065】

また、本発明には、式 (IV) のエポキシド、又は化学的に許容可能なその塩も含まれる。

【0066】

【化23】



[式中、 n 、 B 、 R_2 、 R_3 、及び X_4 は、上記で定義したとおりである]

【0067】

10

ある実施形態では、このエポキシドには、保護基として t -ブトキシカルボニルが含まれる。

【0068】

ある実施形態では、このエポキシドには、保護基としてベンジルオキシカルボニルが含まれる。

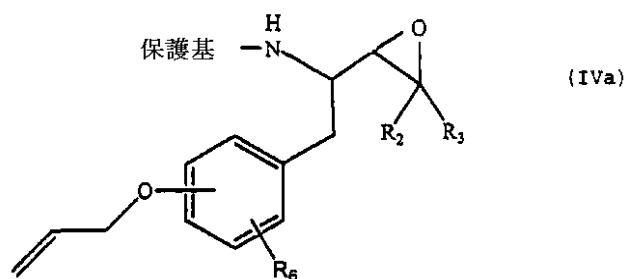
【0069】

ある実施形態では、このエポキシドは、式(IVa)を有する。

【0070】

【化24】

20

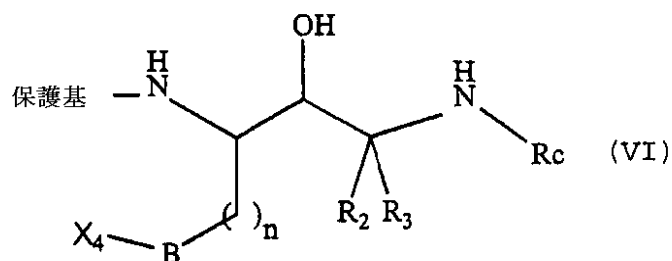


【0071】

また、本発明には、式(VI)の保護されたアルコール、又は化学的に許容可能なその塩 30
も含まれる。

【0072】

【化25】



40

[式中、 n 、 B 、 R_2 、 R_3 、 R_c 、及び X_4 は、上記で定義したとおりである]

【0073】

ある実施形態では、この保護されたアルコールには、保護基として t -ブトキシカルボニルが含まれる。

【0074】

ある実施形態では、この保護されたアルコールには、保護基としてベンジルオキシカルボニルが含まれる。

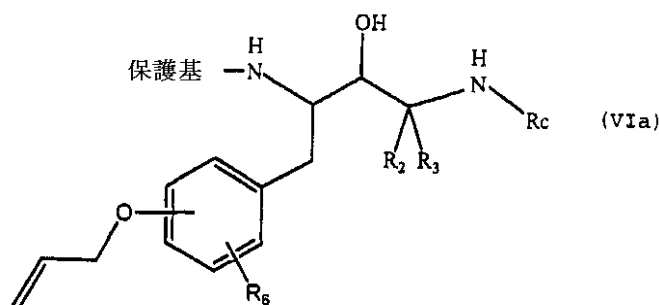
【0075】

50

ある実施形態では、この保護されたアルコールは、式 (V I a) を有する。

【0076】

【化26】



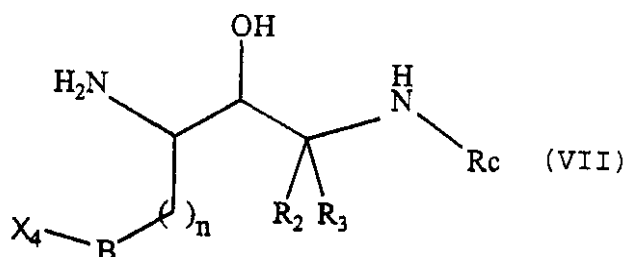
10

【0077】

また、本発明には、式 (V I I) の化合物、又は化学的に許容可能なその塩も含まれる。

【0078】

【化27】



20

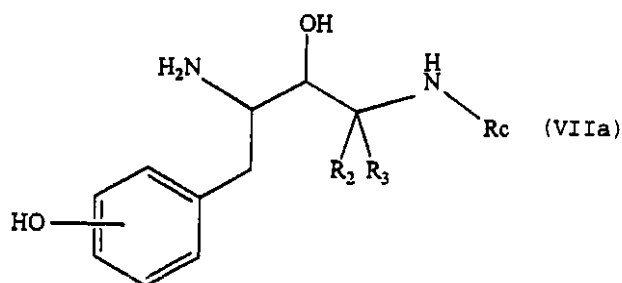
[式中、n、B、R₂、R₃、X₄ 及び R_c は、上記で定義したとおりである]

【0079】

ある実施形態では、式 (V I I) のこの化合物は、式 (V I I a) を有する。

【0080】

【化28】



40

【0081】

また、本発明には、アルツハイマー病の発症を予防する又は遅らせる手助けをするため、軽度認知障害 (M C I) の患者を治療し、M C I から A D に進行すると思われる患者においてアルツハイマー病の発症を予防する又は遅らせるため、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を有するヒトを治療するため、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予防するため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に伴う痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴呆、皮質基底核変性症に伴う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、アルツハイマー病からなる群から選択される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する方法、又は患者がそのよう

50

な疾患若しくは状態にならないようにする際の方法であって、治療有効量の式（X）の化合物及び薬剤として許容可能なその塩の投与が含まれる方法も含まれる。

【0082】

ある実施形態では、疾患がアルツハイマー病である場合に、この治療方法を用いることができる。

【0083】

ある実施形態では、この治療方法は、アルツハイマー病の発症を予防する又は遅らせる手助けをすることができる。

【0084】

ある実施形態では、疾患が軽度認知障害である場合に、この治療方法を用いることができる。 10

【0085】

ある実施形態では、疾患がダウン症候群である場合に、この治療方法を用いることができる。

【0086】

ある実施形態では、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、この治療方法を用いることができる。

【0087】

ある実施形態では、疾患が脳アミロイド血管障害である場合に、この治療方法を用いることができる。 20

【0088】

ある実施形態では、疾患が変性痴呆である場合に、この治療方法を用いることができる。

【0089】

ある実施形態では、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、この治療方法を用いることができる。

【0090】

ある実施形態では、この治療法は、現存する疾患を治療することができる。

【0091】

ある実施形態では、この治療法は、疾患が発症するのを予防することができる。

【0092】

ある実施形態では、この治療法は、経口投与の場合には約0.1 mg / 日から約1,000 mg / 日；非経口、舌下、鼻腔内、くも膜下腔内投与の場合には約0.5から約100 mg / 日；デポ投与及び埋込錠の場合には約0.5 mg / 日から約50 mg / 日；局所投与の場合には約0.5 mg / 日から約200 mg / 日；直腸投与の場合には約0.5 mg から約500 mg という治療有効量を用いることができる。 30

【0093】

ある実施形態では、この治療法は、経口投与の場合には約1 mg / 日から約100 mg / 日；及び非経口投与の場合には毎日約5から約50 mg という治療有効量を用いることができる。

【0094】

ある実施形態では、この治療法は、経口投与の場合には約5 mg / 日から約50 mg / 日の治療有効量を用いることができる。 40

【0095】

また、本発明には、式（X）の化合物及び薬剤として許容可能なその塩が含まれる薬剤組成物が含まれる。

【0096】

また、本発明には、アルツハイマー病の発症を予防する又は遅らせる手助けをするため、軽度認知障害（MCI）の患者を治療し、MCIからADに進行すると思われる患者においてアルツハイマー病の発症を予防する又は遅らせるため、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を有するヒトを治療するため、脳アミロイド血管 50

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予防するため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に伴う痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴呆、皮質基底核変性症に伴う痴呆、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、アルツハイマー病からなる群から選択される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する際、又は患者がそのような疾患若しくは状態にならないようにする際に用いる薬物を製造するための式 (X) の化合物及び薬剤として許容可能なその塩の使用法も含まれる。

【0097】

ある実施形態では、疾患がアルツハイマー病である場合に、式 (X) の化合物のこの使用法を用いることができる。

10

【0098】

ある実施形態では、式 (X) の化合物のこの使用法は、アルツハイマー病の発症を予防する又は遅らせる手助けをすることができる。

【0099】

ある実施形態では、疾患が軽度認知障害である場合に、式 (X) の化合物のこの使用法を用いることができる。

【0100】

ある実施形態では、疾患がダウン症候群である場合に、式 (X) の化合物のこの使用法を用いることができる。

【0101】

ある実施形態では、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 (X) の化合物のこの使用法を用いることができる。

20

【0102】

ある実施形態では、疾患が脳アミロイド血管障害である場合に、式 (X) の化合物のこの使用法を用いることができる。

【0103】

ある実施形態では、疾患が変性痴呆である場合に、式 (X) の化合物のこの使用法を用いることができる。

【0104】

ある実施形態では、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 (X) の化合物のこの使用法を用いることができる。

30

【0105】

ある実施形態では、ある化合物のこの使用法は、以下の塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、TFA、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、上記で定義したとおりである)、 $\text{HOOC} - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOH}$ 、及びフェニル- COOH の塩からなる群から選択される薬剤として許容可能な塩を用いる。

【0106】

また、本発明には、反応混合物中でベータセクレターゼ活性を阻害し、APP-695アミノ酸アイソタイプに番号付けされたMet596とAsp597の間の部位、又はアイソタイプ若しくはその突然変異体の対応する部位におけるアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の切断を阻害するため；細胞におけるアミロイドベータペプチド (Aベータ) の産生を阻害するため；動物におけるベータアミロイド斑の産生を阻害するため；及び脳におけるベータアミロイド沈着物を特徴とする疾患を治療又は予防するための、治療有効量の式 (X) の化合物及び薬剤として許容可能なその塩の投与が含まれる方法も含まれる。

40

【0107】

また、本発明には、ベータセクレターゼ活性を阻害する方法であって、有効阻害量の式 (X) の化合物又は薬剤として許容可能なその塩に前記ベータセクレターゼを曝露することを含む方法も含まれる。

【0108】

50

ある実施形態では、この方法は、50マイクロモル未満の濃度で酵素活性の50%を阻害する化合物を用いる。

【0109】

ある実施形態では、この方法は、10マイクロモル以下の濃度で酵素活性の50%を阻害する化合物を用いる。

【0110】

ある実施形態では、この方法は、1マイクロモル以下の濃度で酵素活性の50%を阻害する化合物を用いる。

【0111】

ある実施形態では、この方法は、10ナノモル以下の濃度で酵素活性の50%を阻害する化合物を用いる。 10

【0112】

ある実施形態では、この方法には、*in vitro*において前記化合物に前記ベータセクレターゼを曝露することが含まれる。

【0113】

ある実施形態では、この方法には、細胞において前記化合物に前記ベータセクレターゼを曝露することが含まれる。

【0114】

ある実施形態では、この方法には、動物の細胞において前記化合物に前記ベータセクレターゼを曝露することが含まれる。 20

【0115】

ある実施形態では、この方法には、ヒトにおいて前記化合物に前記ベータセクレターゼを曝露することが含まれる。

【0116】

また、本発明には、反応混合物中でAPP-695アミノ酸アイソタイプに番号付けされたMet596とAsp597の間の部位；又はアイソタイプ若しくはその変異体の対応する部位における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方法であって、有効阻害量の式（X）の化合物又は薬剤として許容可能なその塩に前記反応混合物を曝露することを含む方法も含まれる。

【0117】

ある実施形態では、この方法は、APP-751アイソタイプに番号付けされたMet652とAsp653の間；APP-770アイソタイプに番号付けされたMet671とAsp672の間；APP-695スウェーデン変異のLeu596とAsp597の間；APP-751スウェーデン変異のLeu652とAsp653の間；又はAPP-770スウェーデン変異のLeu671とAsp672の間の切断部位を用いる。 30

【0118】

ある実施形態では、この方法は、*in vitro*において前記反応混合物を曝露する。

【0119】

ある実施形態では、この方法は、細胞において前記反応混合物を曝露する。

【0120】

ある実施形態では、この方法は、動物細胞において前記反応混合物を曝露する。 40

【0121】

ある実施形態では、この方法は、ヒト細胞において前記反応混合物を曝露する。

【0122】

また、本発明には、細胞におけるアミロイドベータペプチド（Aベータ）の産生を阻害するための方法であって、前記細胞に有効阻害量の式（X）の化合物又は薬剤として許容可能なその塩を投与することを含む方法も含まれる。

【0123】

ある実施形態では、この方法には、動物に投与することが含まれる。

【0124】

ある実施形態では、この方法には、ヒトに投与することが含まれる。

【0125】

また、本発明には、動物におけるベータアミロイド斑の産生を阻害するための方法であって、前記動物に有効阻害量の式 (X) の化合物又は薬剤として許容可能なその塩を投与することを含む方法も含まれる。

【0126】

ある実施形態では、この方法には、ヒトに投与することが含まれる。

【0127】

また、本発明には、脳におけるベータアミロイド沈着物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 (X) の化合物又は薬剤として許容可能なその塩を投与することを含む方法も含まれる。 10

【0128】

この方法は、50 マイクロモル未満の濃度で酵素活性の50%を阻害する化合物を用いることが好ましい。

【0129】

この方法は、10 マイクロモル以下の濃度で酵素活性の50%を阻害する化合物を用いることが好ましい。

【0130】

この方法は、1 マイクロモル以下の濃度で酵素活性の50%を阻害する化合物を用いることが好ましい。 20

【0131】

この方法は、10 ナノモル以下の濃度で酵素活性の50%を阻害する化合物を用いることが好ましい。

【0132】

ある実施形態では、この方法は、約0.1 から約1000 mg / 日の範囲の治療量で化合物を用いる。

【0133】

ある実施形態では、この方法は、約15 から約1500 mg / 日の範囲の治療量で化合物を用いる。

【0134】

ある実施形態では、この方法は、約1 から約100 mg / 日の範囲の治療量で化合物を用いる。 30

【0135】

ある実施形態では、この方法は、約5 から約50 mg / 日の範囲の治療量で化合物を用いる。

【0136】

ある実施形態では、前記疾患がアルツハイマー病の場合にこの方法を用いることができる。

【0137】

ある実施形態では、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この方法を用いることができる。 40

【0138】

また、本発明には、式 (X) の化合物又は薬剤として許容可能なその塩と複合体を生成したベータセクレターゼを含む組成物も含まれる。

【0139】

また、本発明には、ベータセクレターゼ複合体を生成するための方法であって、前記複合体の生成に適している条件下、反応混合物中で式 (X) の化合物又は薬剤として許容可能なその塩にベータセクレターゼを曝露することを含む方法も含まれる。

【0140】

ある実施形態では、この方法は、*in vitro*において曝露することを用いる。 50

【0141】

ある実施形態では、この方法は、細胞である反応混合物を用いる。

【0142】

また、本発明には、組み立てることができる構成部品を含むコンポーネントキットであって、少なくとも1個の構成部品には、容器に封入された式Xaの化合物が含まれるキットも含まれる。

【0143】

ある実施形態では、このコンポーネントキットには、凍結乾燥された化合物が含まれ、少なくとも1個の構成部品にはさらに希釈剤が含まれる。

【0144】

また、本発明には、複数の容器を含む容器キットであって、各容器が1つ又は複数の単位用量の式(X)の化合物又は薬剤として許容可能なその塩を含むキットも含まれる。

【0145】

ある実施形態では、この容器キットには、経口送達に適合させた各容器が含まれ、錠剤、ゲル、又はカプセルが含まれる。

【0146】

ある実施形態では、この容器キットには、非経口送達に適合させた各容器が含まれ、デポ製品、注射器、アンプル、又はバイアルが含まれる。

【0147】

ある実施形態では、この容器キットには、局所送達に適合させた各容器が含まれ、パッチ、メディパッド、軟膏、又はクリームが含まれる。

【0148】

また、本発明には、式(X)の化合物又は薬剤として許容可能なその塩；抗酸化剤、抗炎症剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、向神経剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、スタチン、Aベータペプチド、及び抗Aベータ抗体からなる群から選択される1つ又は複数の治療剤を含む薬剤キットも含まれる。

【0149】

また、本発明には、式(X)の化合物又は薬剤として許容可能なその塩；及び不活性希釈剤又は食用担体を含む組成物も含まれる。

【0150】

ある実施形態では、この組成物には、油である担体が含まれる。

【0151】

また、本発明には、式(X)の化合物又は薬剤として許容可能なその塩；及び結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、又は流動促進剤(gilgant)を含む組成物も含まれる。

【0152】

また、本発明には、クリーム、軟膏、又はパッチ中に配置された式(X)の化合物又は薬剤として許容可能なその塩を含む組成物も含まれる。

【0153】

本発明は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)のベータセクレターゼ媒介性切断を阻害するための化合物、組成物、キット、及び方法を提供する。より具体的には、本発明の化合物、組成物、及び方法は、Aベータペプチドの産生を阻害し、病的形態のAベータペプチドに伴うあらゆるヒト又は動物の疾患又は状態を治療又は予防するのに有効である。

【0154】

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の発症を予防する又は遅らせるのを手助けするため、軽度認知障害(MCI)の患者を治療し、治療しないとMCIからADに進行すると予想される患者においてADの発症を予防する又は遅らせるため、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を治療するため、脳ベータアミロイド血管障害を治療し、単発性及び再発性皮質下出血などの可能性のあるその予後を予防するため、血管性変性混合型痴呆を含む他の変性痴呆を治療するため、パーキンソン病に伴う痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴

10

20

30

40

50

呆、皮質基底核変性症に伴う痴呆、びまん性レビー小体型ADを含む他の変性痴呆を治療するためである。

【0155】

本発明の化合物は、ベータ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、又は当技術分野で知られている1つ又は複数のアッセイを用いて容易に立証される。

【0156】

本発明では、「保護基」は、T. W. Green及びP. G. M. Wutsの「Protective Groups in Organic Chemistry」、John Wiley and Sons、1991年に開示されているような適切ないずれの有機保護基も意味する。本発明において好ましい保護基は、*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-エトキシ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-ブロモベンジルオキシカルボニル、3-ブ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(cyclo)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-(デシルオキシル)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-フルオレニルメチル、 $-CH=CH_2$ 、又はフェニル- $C(=N)-H$ である。

【0157】

本発明では、「アルキル」及び「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」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の1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。置換基(例えば、アルキル、アルコキシ又はアルケニル基の)アルキル鎖が6個の炭素より短い場合又は長い場合には、2番目の「C」に示すものとし、「 $C_1 \sim C_{10}$ 」は、最大10個の炭素を示す。

【0158】

本発明では、「アルコキシ」及び「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」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の、少なくとも1個の二価酸素原子を介して結合している1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。

【0159】

本発明では、用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素、及びヨウ素を意味する。

【0160】

「アルケニル」及び「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」は、2 から 6 個の炭素原子及び 1 から 3 個の二重結合を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素ラジカルを意味し、例えばエテニル、プロペニル、1-ブト-3-エニル、1-ペント-3-エニル、1-ヘキソ-5-エニルなどが含まれる。

【0161】

「アルキニル」及び「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」は、2 から 6 個の炭素原子及び 1 又は 2 個の三重結合を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素ラジカルを意味し、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどが含まれる。

【0162】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、3 から 12 個の炭素原子を有する飽和炭素環式ラジカルを指す。シクロアルキルは、単環式、又は多環式縮合系であってもよい。このようなラジカルの例には、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、無置換であるか、指定のとおり様々な基で置換可能な 1 つ又は複数の位置で置換されている。例えば、このようなシクロアルキル基は、 $C_1 \sim C_6$ 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($C_1 \sim C_6$) アルキル又はジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキルで場合により置換されていてもよい。

10

20

【0163】

「アリール」は、単一の環(例えば、フェニル)、複数の環(例えば、ビフェニル)、又は少なくとも 1 個が芳香族である複数の縮合環(例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、ナフチル)を有する芳香族炭素環式基を意味し、場合により一置換、二置換、又は三置換である。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、無置換であるか、指定のとおり様々な基で置換可能な 1 つ又は複数の位置で置換されている。例えば、このようなアリール基は、例えば $C_1 \sim C_6$ 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、 $-COOH$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N$ (モノ若しくはジ $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-C(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(=O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NH-C(=O)N$ (モノ若しくはジ $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(=O)-NH_2$ 、又は $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(=O)-N$ (モノ若しくはジ $C_1 \sim C_6$ アルキル)で場合により置換されていてもよい。

30

40

【0164】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、又はイオウから選択される少なくとも 1 個及び 4 個までのヘテロ原子を含む 9 ~ 11 個の原子からなる縮合環系が含まれる 5、6、又は 7 員環の 1 つ又は複数の芳香族環系を意味する。本発明の好ましいヘテロアリール基には、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、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベン

50

ゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、ベーターカルボリニル、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、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ブリニル、ベンゾジオキサソリル、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、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、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、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、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、ピラジニル-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、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-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、ベンゾチアゾリル-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、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-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、無置換であるか、指定のとおり様々な基で置換可能な1つ又は複数の位置で置換されている。例えば、このようなヘテロアリール基は、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) アルキル若しくはジ(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(モノ若しくはジ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)、-NH-C(=O)NH₂、-NH-C(=O)N(モノ若しくはジ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-(モノ若しくはジC₁ ~ C₆ アルキル)で場合により置換されていてもよい。

【0165】

「複素環」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、又はイオウから選択される少なくとも1個及び4個までのヘテロ原子を含む9~11個の原子からなる縮合環系が含まれる4、5、6、又は7員環の1つ又は複数の炭素環式環系を意味する。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、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

10

20

30

40

50

。本明細書の複素環基は、無置換であるか、指定のとおり様々な基で置換可能な1つ又は複数の位置で置換されている。例えば、このような複素環基は、 $C_1 \sim C_6$ 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 ($C_1 \sim C_6$) アルキル又は=Oで場合により置換されていてもよい。

【0166】

合成

本発明は、アルツハイマー病を治療及び予防するための化合物 (X) である。式 (X) の抗アルツハイマー化合物は、当業者に知られている出発化合物から当業者によく知られている方法によって製造される。プロセス化学は、当業者によく知られている。本発明の式 (X) の化合物を調製するための最も一般的なプロセスをチャートAに示す。化学反応はわかりやすく、要約すれば、保護されたアミノ酸 (I) をジアゾメタンと反応させるステップと、続いて記載のように処理して炭素原子を付加し、対応する保護された化合物 (I I) を生成するステップを含む。対応するアルコール (I I I) への還元と、続く対応するエポキシド (I V) の生成、C末端アミン、 R_c-NH_2 (V) によるエポキシド (I V) の開環により、対応する保護されたアルコール (V I) が生成する。窒素保護基を除去すると対応するアミン (V I I) が生成し、これを式 $X_3-Y-X-D-A-(CO)-X_2$ (V I I I) のアミド形成剤と反応させると、カップリングしたアミン (I X) が生成する。次いで、このカップリングしたアミンを環化すると抗アルツハイマー化合物 (X) が生成する。当業者は、これらすべてが有機化学においてよく知られている反応であることを理解されよう。本発明の生物活性化合物最終生成物 (X) の化学構造を知っている当技術分野の化学者は、これ以上の情報がなくとも、知られている出発材料から知られている方法によってそれらを調製できるであろう。したがって、本発明の化合物を製造することを望む当業者には以下の説明は必要ないが、手助けになると考えられる。

【0167】

式 (X) の化合物の $-NH-CH(R_2)(R_3)-CH(OH)-$ 部分は、文献に開示され当業者に知られている方法によって容易に調製することができる。例えば、J. Med. Chem.、36巻、288~291ページ、1993年、Tetrahedron Letters、28巻、5569~5572ページ、1987年、J. Med. Chem.、38巻、581~584ページ、1995年及びTetrahedron Letters、38巻、619~620ページ、1997年はすべて、ヒドロキシエチルアミン型化合物を調製するためのプロセスを開示している。

【0168】

式 (X) の化合物を調製するために本発明で用いる一般的方法をチャートAに示す。式 (X) の化合物は、対応するN保護アミノ酸 (I) から出発して調製する。N保護基は、 t -ブトキシカルボニル (BOC) 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。当業者は、 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好ましい方法を理解しているはずであるが、指針として、T. W. Green及びP. G. M. Wutsの「Protective Groups in Organic Chemistry」、John Wiley and Sons、1999年をさらに参考にしてもよい。 X_3 及び X_4 官能基は、結合形成によりZになるものとする。N保護アミノ酸 (I) は、当業者によく知られており、当業者によく知られている方法により知られている化合物から容易に調製することができる。本発明の式 (X) の化合物は、少なくとも2個のエナンチオ中心を有し、これが4種の鏡像異性体をもたらす。本発明は、すべての鏡像異性体に関する。

【0169】

プロセスの第一ステップは、 R_2 及び R_3 の性質に応じて2種の異なる方法により、N保護アミノ酸 (I) を対応する保護化合物 (II) に変換することである。 R_2 と R_3 が共に-Hであることが望ましい場合には、当業者によく知られているように保護アミノ酸 (I) をジアゾメタンと反応させ、続いて式 $H-X_1$ の化合物と反応させると保護化合物 (II) が生成する。 X_1 には、-Cl、-Br、-I、-オートシレート、-オーメシレート、-オーノシレートが含まれ、 $-X_1$ は、-Br 又は -Cl であることが好ましい。適している反応条件には、エーテル、テトラヒドロフランなどであるが、それらに限定されない不活性溶媒中で反応を行うことが含まれる。保護アミノ酸 (I) から保護化合物 (II) への反応は、10分から1日までの時間、 -78° から $20 \sim 25^\circ$ の温度で行う。1～4時間、 -30° から -10° の温度で反応を行うことが好ましい。このプロセスは1個のメチレン基を付加する。 10

【0170】

或いは、式 (II) の保護化合物は、当技術分野で十分に確立した方法に従って、まず保護アミノ酸 (I) を対応するメチル又はエチルエステルに変換し、続いて式 $X_1-C(R_2)(R_3)-X_1$ の試薬及び強い金属塩基で処理することにより調製することができる。塩基は、ハロゲン-金属交換に影響を及ぼす働きをし、交換を受ける $-X_1$ は塩素、臭素、又はヨウ素から選択されるハロゲンである。エステル誘導体への求核付加により、保護化合物 (II) が直接得られる。適している塩基には、例えば *sec*-ブチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、及び *t*-ブチルリチウムを含むアルキルリチウムが含まれるが、これらに限定されるものではない。反応は、 -78° などの低温で行うことが好ましい 20。適している反応条件には、エーテル、テトラヒドロフランなどであるが、それらに限定されない不活性溶媒中で反応を行うことが含まれる。 R_2 と R_3 が共に水素である場合、 $X_1-C(R_2)(R_3)-X_1$ の例には、ジプロモメタン、ジヨードメタン、クロロヨードメタン、プロモヨードメタン及びブロモクロロメタンが含まれる。当業者は、この反応を行うのに必要な好ましい条件を知っている。さらに、 R_2 及び/又は R_3 が-Hでない場合、保護アミノ酸 (I) のエステルに $-C(R_2)(R_3)-X_1$ を付加することにより保護化合物 (II) を生成し、生成物中に追加のキラル中心を組み込むが、ただし、 R_2 及び R_3 は同一ではない。

【0171】

次いで、ケトンの対応する第2級アルコールへの還元に関して当業者によく知られている 30 手段により保護化合物 (II) を還元すると、対応するアルコール (III) が得られる。保護化合物 (II) を対応するアルコール (III) に還元するための手段及び反応条件には、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム、及び水素化リチウムアルミニウムが含まれる。水素化ホウ素ナトリウムが好ましい還元剤である。反応は、1時間から3日間、 -78° から用いる溶媒の沸点までの高温までの温度で行う。 -78° から 0° で還元を行うことが好ましい。ボランを使用する場合、例えば、ボラン-メチルスルフィド錯体、ボラン-ピペリジン錯体、又はボラン-テトラヒドロフラン錯体のような錯体を用いてもよい。必要な還元剤及び反応条件の好ましい組合せは当業者に知られており、例えば、Larock、R. C. の *Comprehensive Organic Transformations*、Wiley 40 *-VCH Publishers*、1999年を参照されたい。保護化合物 (II) を対応するアルコール (III) に還元すると、第二のエナンチオ中心 (R_2 及び R_3 が同一でない場合には、第三の鏡像異性中心) が生じる。保護化合物 (II) を還元すると、アルコール (III) の第二の中心における鏡像異性体の混合物が生成する。次いで、この鏡像異性体及びジアステレオマー混合物を、選択的低温再結晶又はクロマトグラフ分離などの当業者に知られている手段により、最も好ましくは市販のキラルカラムを用いる HPLC により分離する。

【0172】

当業者に知られている手段により、アルコール (III) を対応するエポキシド (IV) に変換する。好ましい手段は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウ 50

ムなどから発生した水酸化イオンであるが、それらに限定されない塩基との反応による。反応条件には、 $C_1 \sim C_6$ アルコール溶媒の使用が含まれ、エタノールが好ましい。例えば、酢酸エチルなどの普通の共溶媒を用いてもよい。反応は、 -45° から用いるアルコールの還流温度までの温度で行い、好ましい温度範囲は、 -20° から $20 \sim 25^\circ$ である。或いは、式 I V の保護化合物は、当業者に知られている方法により調製された式 X V のグリニャールの付加によってアジリジン X I V (チャート C) から調製することができる。例えば、Bull. Korean Chem. Soc.、17 巻、219 ページ、1996 年。当業者に知られている方法を用い、得られた保護ジオール X V I をエポキシド I V に変換する。例えば、Tetrahedron、48 巻、10515 ページ、1992 年。

10

【0173】

次いで、当業者に知られている手段により、エポキシド (I V) を適切に置換された C 末端アミン $R_C - NH_2$ (V) と反応させ、エポキシドを開くと、所望の対応する鏡像異性的に純粋な保護アルコール (V I) が生成する。本発明の置換 C 末端アミン、 $R_C - NH_2$ (V) は市販されているか、当業者に知られており、知られている化合物から容易に調製することができる。

【0174】

エポキシド (I V) を開くのに適している反応条件には、広範囲な普通の不活性溶媒中で反応を行うことが含まれる。 $C_1 \sim C_6$ アルコール溶媒が好ましく、イソプロピルアルコールが最も好ましい。反応は、 $20 \sim 25^\circ$ から用いるアルコールの還流温度までの温度で行うことができる。反応を行うのに好ましい温度範囲は、 50° から用いるアルコールの還流温度までである。置換 C 末端アミン (V) がアミノメチル基であり、メチル基上の置換基がアリール基、例えば $NH_2 - CH_2 - R_C - \text{アリール}$ であって、 $NH_2 - CH_2 - R_C - \text{アリール}$ が市販されていない場合には、以下のとおり調製することが好ましい。適している出発材料は、(適切に置換された) アラルキル化合物である。第一ステップは、当業者に知られている方法によるアルキル置換基の臭素化であり、例えば、R. C. Larock の Comprehensive Organic Transformations、Wiley-VCH Publishers、1999 年、615 ページを参照されたい。次に、ハロゲン化アルキルをアジドと反応させるとアリールー (アルキル) - アジドが生成する。最後に、水素/触媒によってアジドを対応するアミンに還元すると、式 $NH_2 - CH_2 - R_C - \text{アリール}$ の C 末端アミン (V) が得られる。

20

30

【0175】

アミン保護基の除去に関して当業者に知られている手段により、保護アルコール (V I) を対応するアミン (V I I) に脱保護する。アミン保護基の除去に適している手段は、保護基の性質によって異なる。特定の保護基の性質を知っている当業者は、その除去にはどの試薬が適しているかを知っている。例えば、トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (1/1) 混合物に保護アルコール (V I) を溶かすことにより、好ましい保護基 BOC を除去することが好ましい。完結したら減圧下で溶媒を除去すると、対応するアミン (対応する塩、すなわちトリフルオロ酢酸塩として) が得られ、さらに精製することなく用いる。しかしながら、望ましい場合には、例えば、再結晶などの当業者によく知られている手段により、アミンをさらに精製することができる。さらに、塩の形でないことが望ましい場合には、例えば、穏和な塩基条件で塩を処理することにより遊離塩基アミンを調製するなどの当業者に知られている手段によって得ることができる。別の BOC 脱保護条件及び他の保護基に関する脱保護条件は、T. W. Green 及び P. G. M. Wuts の「Protective Groups in Organic Chemistry」、John Wiley and Sons、1999 年に見いだすことができる。

40

【0176】

次いで、当業者に知られている窒素アシル化手段により、適切に置換されたアミド形成剤 $X_3 - Y - X - D - A - (CO) - X_2$ (V I I I) とアミン (V I I) を反応させると、カップリングしたアミン (I X) が生成する。アミド形成剤 (V I I I) とアミン (V

50

I I) を反応させて対応する化合物 (I X) を生成するための窒素アシル化条件は、当業者によく知られており、R. C. Larock の Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、1989年、981、979、及び972ページに見いだすことができる。第2級アミドを生成するための第1級アミンの窒素アシル化は、最も古くから知られている反応の1つである。式 $X_3 - Y - X - (CO) - A - (CO) - X_2$ (V I I I) のアミド形成剤は、チャート B に従い、文献で知られている方法によって知られている出発原料から容易に調製される。X₂ は、-OH (カルボン酸)、又はハロゲン化物 (ハロゲン化アシル)、好ましくは塩素、又は混合酸無水物を生成するのに適している基を含む。

【0177】

カップリングしたアミン (I X) を当業者に知られている方法により環化すると表題化合物 (X) が得られる。X₃ は、-OH、SH、-NHR₇、ハロゲン又は擬ハロゲン、-C(O)OH を含み、結合を形成して Z を与える相補官能基からなる X₄ と反応させる。環化を行うための条件は、文献中に十分に記録されており、当業者にとって容易に利用可能である。他の指針は、Angew. Chem. Int. Ed.、38巻、2345ページ、1999年及びその中に引用された参考文献中に見いだすことができる。Organic Letters、1巻、953ページ、1999年。大環状化でこの反応を行うための条件は、一次文献中に十分に記録されている。

【0178】

一般的に式 $X_3 - Y - X - (CO) - A - (CO) - X_2$ (V I I I) のアミド形成剤を調製することができる経路をチャート B に示す。当業者に知られている方法によって修飾することができる *t*-ブチルエステル酸 (X I) により、穏和な加水分解でアミド形成剤 (X I I I) を与えるエステル (X I I) を得る経路を例示するが、この経路に限定することは意図していない。

【0179】

アルツハイマー病を治療及び予防するための化合物 (X) に至る代替経路をチャート D に示す。式 (X) の化合物は、当業者に知られている出発材料から当業者によく知られている方法によって製造される。プロセス化学は、当業者によく知られている。化学反応は分かりやすく、チャート A ~ C について記載した多くの一般化に従っている。チャート D では、当業者に知られている方法により、カップリングしたアミン (X V I I I) を環状炭酸エステル (X I X) に変換する。当業者は、環状炭酸エステル保護基を導入及び除去する好ましい方法を理解しているはずであるが、指針として、T. W. Green 及び P. G. M. Wuts の「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley and Sons、1999年をさらに参考にしてもよい。当業者に知られている方法により環状炭酸エステル (X I X) を環化すると、脱保護の後にジオール (X X) が得られる。X₃ 及び X₄ は、-OH、SH、NHR₇、ハロゲン、擬ハロゲン、-C=CH₂、-C(O)OH 又は結合を形成して Z を与える他の相補官能基からなる。環化に影響を及ぼす条件は、文献中に十分に記録されており、当業者にとって容易に利用可能である。他の指針は、Angew. Chem. Int. Ed.、38巻、2345ページ、1999年及びその中に引用された参考文献及び Organic Letters、1巻、253ページ、1999年に見いだすことができる。当業者に知られている手段により、ジオール (X X) を対応するエポキシド (X X I) に変換する。好ましい手段は、1-(*p*-トルエンスルホニル) イミダゾールと、続くカリウム *t*-ブトキシドとの反応による。Tetrahedron Asymmetry、10巻、837ページ、1999年を参照されたい。さらに、指針として、Tetrahedron、48巻、10515ページ、1992年及びその中の参考文献を参考にすることができる。当業者に知られている方法により R_c-NH₂ でエポキシド (X X I) を開くと表題アミン (X) が得られる。

【0180】

【化29】

10

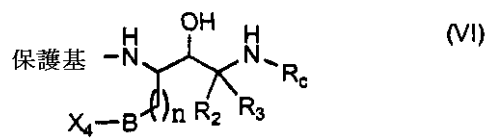
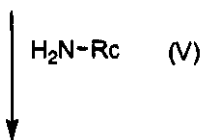
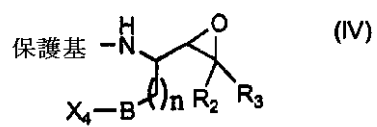
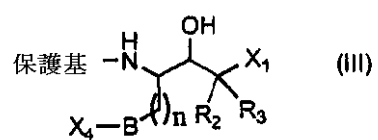
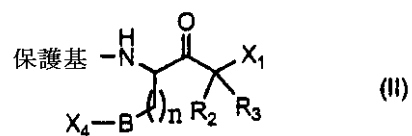
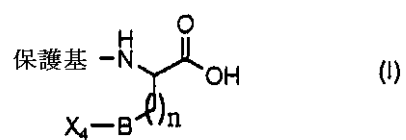
20

30

40

50

チャート A



10

20

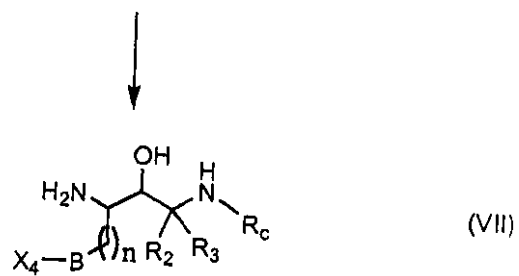
30

40

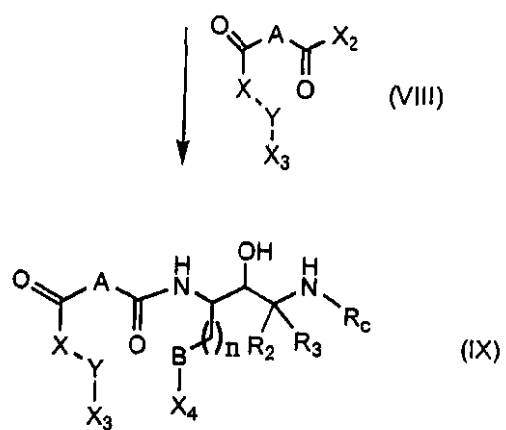
【 0 1 8 1 】

【 化 3 0 】

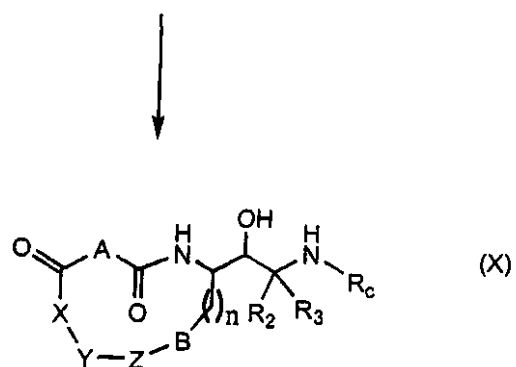
チャートA(つづき)



10



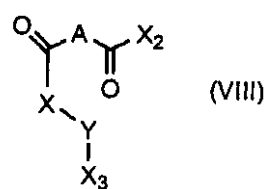
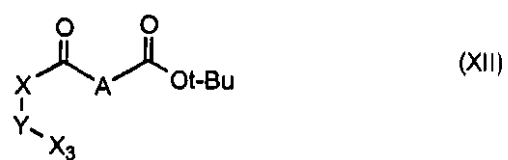
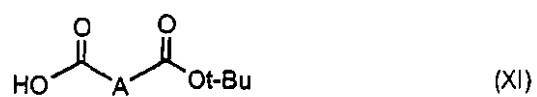
20



30

【 0 1 8 2 】
【 化 3 1 】

チャート B



【 0 1 8 3 】

【 化 3 2 】

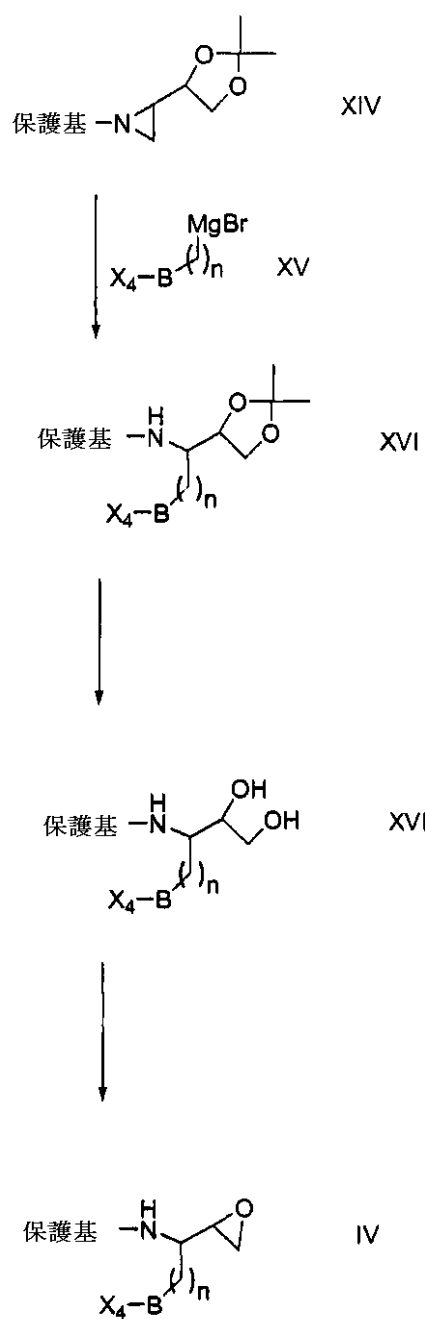
10

20

30

40

チャート C



10

20

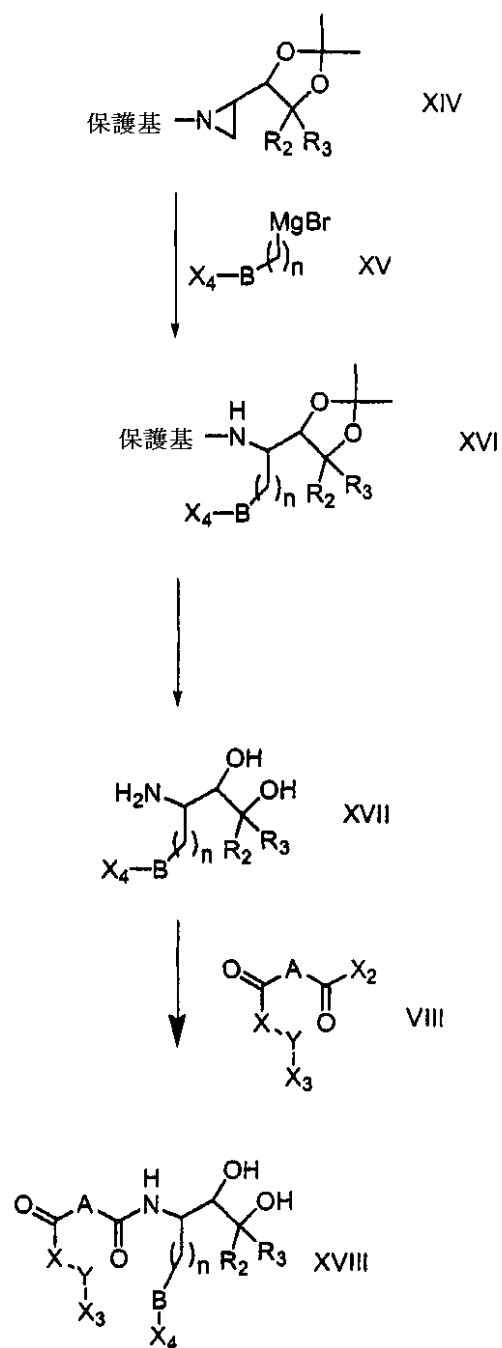
30

40

【 0 1 8 4 】

【 化 3 3 】

チャート D



10

20

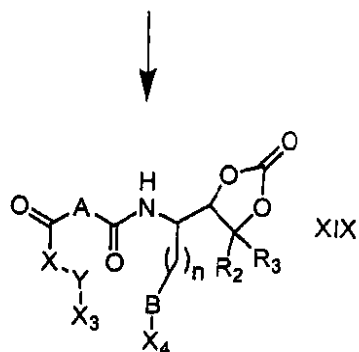
30

40

【 0 1 8 5 】

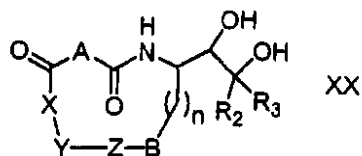
【 化 3 4 】

チャート D (つづき)

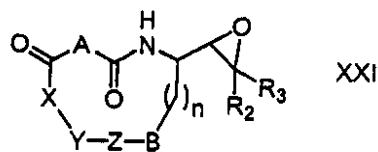


10

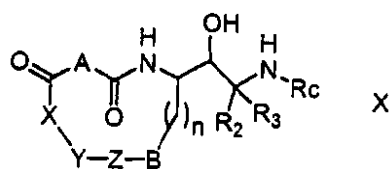
1. 環化
2. 脱保護



20



30



40

【0186】

本発明の方法

本発明の化合物、及び薬剤として許容可能なその塩は、ベータアミロイド斑などの病的形態のベータアミロイドペプチドを特徴とする状態に苦しむヒト及び／又は動物を治療する、及びそのような状態の発症を予防する又は遅らせる手助けをするのに適している。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症を予防する又は遅らせる手助けをするため、MCI（軽度認知障害）の患者を治療し、MCIからADへと進行すると思われる患者においてはアルツハイマー病の発症を予防する又は遅ら

50

せるため、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を有するヒトを治療するため、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予防するため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に伴う痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴呆、皮質基底核変性症に伴う痴呆、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である。特に、本発明の化合物及び組成物は、アルツハイマー病を治療又は予防するのに適している。これらの疾患を治療又は予防する場合、本発明の化合物は、患者にとって最適となるように、個別に又は組み合わせて使用することができる。

【0187】

本明細書で使用する用語「治療」は、少なくとも疾患が仮診断されたヒトにおいて本発明の化合物を使用できることを意味する。本発明の化合物は、疾患の進行を遅らせ、又は遅くし、それによって患者により有用な寿命をもたらす。

10

【0188】

用語「予防」は、本発明の化合物が、投与の時点で疾患を有する可能性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か、疾患のリスクが増加していると予想される患者に投与される場合に有用であることを意味する。本発明の化合物は、疾患症状の発現を遅くし、疾患の発症を遅らせ、又はヒトが疾患を発症するのを少なからず予防するはずである。また、予防には、年齢、家族歴、遺伝子若しくは染色体異常のため、及び／又は知られているAPPの遺伝子突然変異又は脳組織若しくは体液中のAPP切断産物などの疾患に関する1つ又は複数の生物学的マーカーの存在によって、疾患にかかりやすいと考えられるヒトに本発明の化合物を投与することも含まれる。

20

【0189】

上記の疾患を治療又は予防する際には、本発明の化合物を治療有効量で投与する。治療有効量は、当業者に知られているように、使用される特定の化合物及び投与の経路に応じて異なる。

【0190】

診断された上記の状態のいずれかを示す患者を治療する際、医師は、本発明の化合物を直ちに投与し、必要に応じて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十分にあると考えられる患者を治療する際、医師は、加齢に伴う記憶又は認知能力の問題など、初期の前アルツハイマー症状を患者が経験した場合に治療を開始することが好ましい。さらに、アルツハイマー病の前兆となるAPOE4又は他の生物学的指標などの遺伝子マーカーの検出によってアルツハイマー病を発症するリスクがあると判定される患者も一部存在する。そのような状況では、患者に疾患の症状がなくても、症状が現れる前に本発明の化合物の投与を開始し、疾患の発症を予防する又は遅らせるために治療を無期限に続けてもよい。

30

【0191】

剤形及び量

本発明の化合物は、経口、非経口、(IV、IM、デポIM、SQ、及びデポ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。当業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。

40

【0192】

治療有効量の本発明の化合物を含む組成物を提供する。化合物は、経口投与の場合錠剤、カプセル剤、若しくはエリキシル剤、又は非経口投与の場合には滅菌液剤若しくは懸濁剤などの適切な薬剤調製物に製剤化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法及び手順を用い、上述の化合物を薬剤組成物に製剤化する。

【0193】

一般に認められた医薬品業務によって要求される単位剤形で、本発明の化合物若しくは化合物の混合物又は生理学的に許容可能な塩若しくはエステル約1から500mgを、生理学的に許容可能な溶剤、担体、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、香料などと配合する。これらの組成物又は調製物中の活性物質の量は、指示された範囲の適切な用量が得られる

50

量である。組成物は、単位剤形で製剤化することが好ましく、各用量は、約 2 から約 100 mg、より好ましくは約 10 から約 30 mg の活性成分を含有する。用語「単位剤形」は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する統一された用量として適している物理的には個別の単位を指し、各単位は、適切な薬剤用賦形剤と併せ、所望の治療効果を生むために算出された所定量の活性物質を含有する。

【0194】

組成物を調製するため、本発明の 1 つ又は複数の化合物を、適切な薬剤として許容可能な担体と混合する。1 つ又は複数の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、乳濁液などであってもよい。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している。これらは、当業者に知られている方法に従って調製することができる。得られる混合物の形態は、所期の投与様式、及び選択された担体又は溶剤における化合物の溶解性を含む多くの要因に応じて異なる。有効濃度は、治療する疾患、障害、又は状態の少なくとも 1 つの症状を軽減又は改善するのに十分なものであり、経験的に決定することができる。

10

【0195】

本明細書で提供する化合物の投与に適している薬剤用担体又は溶剤には、特定の投与様式に適していることが当業者に知られているいかなる担体も含まれる。さらに、活性材料は、所望の作用を損なわない他の活性材料、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、組成物中の 1 つだけの薬剤として活性な成分として製剤化してもよく、又は他の活性材料と配合してもよい。

20

【0196】

化合物が不十分な溶解性を示す場合、可溶化するための方法を使用してもよい。そのような方法は知られており、ジメチルスルホキシド (DMSO) などの共溶媒を使用すること、Tween (登録商標) などの界面活性剤を使用すること、及び水性重炭酸ナトリウムに溶解させることが含まれるが、これらに限定されるものではない。また、有効な薬剤組成物を製剤化する際に、塩又はプロドラッグなどの化合物の誘導体を使用してもよい。

【0197】

化合物の濃度は、化合物が投与される障害の少なくとも 1 つの症状を軽減又は改善する投与量の送達に有効である。通常、組成物は単回投与用に製剤化される。

【0198】

本発明の化合物は、徐放性製剤又はコーティングなど、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することができる。そのような担体には、マイクロカプセル化送達系などの制御放出製剤が含まれるが、それらに限定されるものではない。活性化合物は、治療される患者に対する望ましくない副作用なしに治療に有用な効果を発揮するのに十分な量で薬剤として許容可能な担体中に含まれる。治療有効濃度は、治療する障害について、知られている *in vitro* 及び *in vivo* モデル系で化合物を試験することによって、経験的に決定することができる。

30

【0199】

本発明の化合物及び組成物は、複数回又は単回投与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、使用のために組み立てることができる構成部品を含むキットで提供することができる。例えば、凍結乾燥形態の化合物阻害剤及び適切な希釈剤を、使用前に配合するために別々の構成要素として提供してもよい。同時投与用の場合、あるキットには、化合物阻害剤及び第二の治療剤が含まれていてもよい。阻害剤及び第二の治療剤を別々の構成部品として提供してもよい。キットには、複数の容器が含まれていてもよく、各容器は、本発明の化合物の 1 つ又は複数の単位用量を保持する。容器は、経口投与の場合には錠剤、ゲルカプセル剤、徐放性カプセル剤など；非経口投与の場合にはデポ製品、プレフィルドシリンジ、アンプル、バイアルなど；及び局所投与の場合にはパッチ、メディパッド、クリームなどを含むがこれらに限定されない所望の投与様式に適合していることが好ましい。

40

【0200】

50

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活性化、及び排泄速度、投与計画、及び投与される量並びに当業者に知られている他の要因に応じて異なる。

【0201】

活性成分は、一度に投与しても、多くのより少ない投与量に分割し、時間間隔をおいて投与してもよい。正確な用量及び治療の期間は、治療している疾患の関数であり、知られている試験プロトコルを用いて経験的に、又は *in vivo* 若しくは *in vitro* の試験データからの外挿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、軽減すべき状態の重症度によって異なることがあることに注意すべきである。さらに、特定の対象すべてについて、組成物の投与を管理又は監督する者の個別の必要性及び専門的判断に従って経時的に具体的投与計画を調整すべきであること、並びに本明細書に記載の濃度範囲は例示に過ぎず、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ことを意図していないことを理解すべきである。

10

【0202】

経口投与が望ましい場合、化合物は、胃の酸性環境から化合物を守る組成物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製剤化することができる。組成物を制酸剤又はそのような他の成分と組み合わせさせて製剤化してもよい。

【0203】

経口組成物には、一般に不活性希釈剤又は食用担体が含まれ、錠剤に圧縮するか、ゼラチンカプセルに封入してもよい。経口で治療的に投与する目的では、1つ又は複数の活性化合物を賦形剤と合わせ、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。組成物の一部として、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。

20

【0204】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分又は類似した性質の化合物、すなわち、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプン、又はゼラチンなどであるがそれらに限定されない結合剤；微結晶性セルロース、デンプン、又はラクトースなどの賦形剤；アルギン酸及びトウモロコシデンプンなどであるがそれらに限定されない崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどであるがそれらに限定されない滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などであるがそれらに限定されない流動促進剤；スクロース又はサッカリンなどの甘味剤；及びペパーミント、サリチル酸メチル、又は果実香料などの矯味剤のいずれかを含有することができる。

30

【0205】

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体を含有することができる。さらに、単位剤形は、単位剤形の物理的形態を変える他の様々な材料、例えば、糖のコーティング及び他の腸溶剤を含有することができる。また、化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハー、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、及び香料を含んでいてもよい。

【0206】

また、活性材料は、所望の作用を損なわない他の活性材料、又は所望の作用を補う材料と混合することもできる。

40

【0207】

非経口、皮内、皮下、又は局所適用に使用される液剤又は懸濁剤には、以下の成分、すなわち、注射用の水、食塩水、不揮発性油などの滅菌希釈剤、ゴマ油、ヤシ油、ラッカセイ油、綿実油などの天然に存在する植物油、又はオレイン酸エチルなどの合成脂肪溶剤、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及びメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩などの緩衝剤；並びに塩化ナトリウム及びデキストロースなどの張力を調整するための試剤のいずれかが含まれていてもよい。非経口製剤は、ガラス状

50

物質、プラスチック又は他の適切な材料でできたアンプル、使い捨て注射器、又は多回用量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、抗酸化剤などを組み入れることができる。

【0208】

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、及びそれらの混合物などの粘稠剤及び可溶化剤を含有する溶液が含まれる。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している。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に、知られている方法に従って調製することができる。

10

【0209】

活性化合物は、徐放性製剤又はコーティングなどの、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することができる。そのような担体には、埋込錠及びマイクロカプセル化送達系、並びに及びコラーゲン、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、ポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーなどであって、それらに限定されない制御放出製剤が含まれる。このような製剤の調製方法は、当業者に知られている。

【0210】

本発明の化合物は、経口、非経口（IV、IM、デポIM、SQ、及びデポ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。当業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。

20

【0211】

本発明の化合物は、経腸的又は非経口的に投与してもよい。経口投与する場合、本発明の化合物は、当業者によく知られているような通常の間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、通常の間体単位剤形である錠剤及びカプセル剤、並びに液剤、懸濁剤、及びエリキシル剤などの液体剤形が含まれる。固体系剤形を使用する場合、本発明の化合物を1日に1回又は2回投与すれば済むように、徐放性タイプであることが好ましい。

【0212】

経口剤形は、1日1、2、3、又は4回患者に投与する。本発明の化合物は、1日3回以下の回数、より好ましくは1日1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、経口剤形で投与することが好ましい。どのような経口剤形を用いるにしても、本発明の化合物が胃の酸性環境から守られ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、当業者によく知られている。さらに、酸性の胃から守るためにそれぞれがコーティングされた小球を充填したカプセル剤も、当業者によく知られている。

30

【0213】

経口投与する場合、ベータセクレターゼ活性を阻害し、Aベータ産生を阻害し、Aベータ沈着を阻害し、又はADを治療若しくは予防するのに治療上有効な投与量は、約0.1mg/日から約1,000mg/日である。経口用量は、約1mg/日から約100mg/日であることが好ましい。経口用量は、約5mg/日から約50mg/日であることがより好ましい。患者は1つの投与量から始めてよいが、投与量は、患者の状態が変化することにつれて経時的に変動することがあることは理解されるであろう。

40

【0214】

また、本発明の化合物は、ナノ結晶分散製剤として有利に送達することができる。そのような製剤の調製は、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液及びその使用方法が記載されている。ナノ結晶製剤は、通常、薬物化合物の生物学的利用能をより大きくする。

【0215】

50

本発明の化合物は、非経口的に、例えば、I V、I M、デポ I M、S C、又はデポ S Cによって投与することができる。非経口投与する場合、約 0.5 から約 100 mg / 日、好ましくは約 5 から約 50 mg の治療有効量を毎日送達すべきである。デポ製剤が 1 月に 1 回又は 2 週間に 1 回注射に使用される場合、投与量は、約 0.5 mg / 日から約 50 mg / 日とするか、毎月の投与量を約 15 mg から約 1,500 mg とすべきである。一つにはアルツハイマー病患者が健忘性であるという理由で、非経口剤形がデポ製剤であることが好ましい。

【0216】

本発明の化合物は、舌下投与することができる。舌下で与える場合、本発明の化合物は、1 日に 1 から 4 回、I M 投与について上記に記載した量を与えるべきである。

10

【0217】

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、適切な剤形は、当業者に知られているように、鼻内噴霧又は乾燥粉末である。鼻腔内投与するための本発明の化合物の用量は、I M 投与について上記に記載した量である。

【0218】

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、適切な剤形は、当業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。くも膜下投与するための本発明の化合物の用量は、I M 投与について上記に記載した量である。

【0219】

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、適切な剤形は、クリーム、軟膏、又はパッチである。投与すべき本発明の化合物の量を考えると、パッチが好ましい。局所投与する場合、用量は、約 0.5 mg / 日から約 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もよい。当業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、重要なことは、治療有効量の本発明の化合物が送達されることである。本発明の化合物は、当業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、治療有効量は、約 0.5 mg から約 500 mg である。

20

【0220】

本発明の化合物は、当業者に知られているように、埋込錠によって投与することができる。本発明の化合物を埋込錠によって投与する場合、治療有効量は、デポ投与について上記に記載した量である。

30

【0221】

ここまでの本発明は、本発明の新たな化合物、及び本発明の化合物を用いる新たな方法である。本発明の特定の化合物及び所望の剤形を考えれば、当業者は、適切な剤形を調製及び投与する方法が分かるであろう。

【0222】

疾患を予防するか M C I（軽度認知障害）患者を治療し、M C I から A D へ進行すると思われる患者においてアルツハイマー病の発症を予防する又は遅らせるため、ダウン症候群を治療又は予防するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血を有するヒトを治療するため、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予防するため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に伴う痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴呆、皮質基底核変性症に伴う痴呆、びまん性レヴィ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、本発明の化合物は、上記と同様な方法で、同様な投与経路により、同様な薬剤剤形を用い、かつ同様な投与スケジュールで用いられる。

40

【0223】

本発明の化合物は、お互いに、又は上に列挙した状態を治療若しくは予防するために使用される他の治療剤又は手法と組み合わせて使用することができる。そのような薬剤又は手法には、タクリン（コグネックス（登録商標）として市販されているテトラヒドロアミノアクリジン）、（アリセプト（登録商標）として市販されている）塩酸ドネペジル、及び

50

(エクセロン (登録商標) として市販されている) リバスチグミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤; ガンマセクレターゼ阻害剤; シクロオキシゲナーゼ I I 阻害剤などの抗炎症剤; ビタミン E 及びギンコライドなどの抗酸化剤; 例えば、A ベータペプチドによる免疫化又は抗 A ベータペプチド抗体の投与などの免疫学的手法; スタチン; 並びにセレブロリジン (Cerebrolysin (登録商標))、A I T-082 (Emilieu、Arch. Neurol.、57 巻、454 ページ、2000 年)、及び他の将来の向神経剤などの直接又は間接的な向神経剤が含まれる。

【0224】

さらに、本発明の化合物は、P-グリコプロテン (glycoprotein) (P-gp) の阻害剤と共に用いることができる。P-gp 阻害剤の使用法は、当業者に知られている。例えば、Cancer Research、53 巻、4595~4602 ページ、1993 年; Clin. Cancer Res.、2 巻、7~12 ページ、1996 年; Cancer Research、56 巻、4171~4179 ページ、1996 年; 国際公告 WO99/64001 及び同 WO01/10387 を参照されたい。重要なことは、P-gp 阻害剤の血中レベルが、P-gp に本発明の化合物の脳血中レベルを低下させないようにする効果を発揮するようなレベルであるということである。そのために、P-gp 阻害剤及び本発明の化合物は、同時に、同一又は異なる投与経路により、又は異なった時間に投与することができる。重要なことは、投与の時間ではなく、有効な血中レベルの P-gp 阻害剤を有することである。

10

【0225】

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、酢酸メゲストロール、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、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、GF-102, 918 又は他のステロイドが含まれる。同一の機能をする薬剤がさらに見いだされるはずであることを理解すべきである。

20

【0226】

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

30

【0227】

P-gp 阻害剤の治療有効量は、約 0.1 から約 300 mg/kg/日、好ましくは 1 日に約 0.1 から約 150 mg/kg である。患者は 1 つの投与量から始めてよいが、投与量は、患者の状態が変化するにつれて経時的に変えなければならないことがあることは理解されるであろう。

【0228】

経口投与する場合、P-gp 阻害剤は、当業者によく知られているような通常の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、通常の固体単位剤形である錠剤及びカプセル剤、並びに液剤、懸濁剤、及びエリキシル剤などの液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合、P-gp 阻害剤を 1 日に 1 回又は 2 回投与すれば済むように、徐放性タイプであることが好ましい。経口剤形は、1 日 1 から 4 回患者に投与する。P-gp 阻害剤は、1 日 3 回以下の回数、より好ましくは 1 日に 1 又は 2 回投与することが好ましい。したがって、P-gp 阻害剤は、固体剤形で投与することが好ましく、さらに、固体剤形は、1 日 1 又は 2 回の投与が可能な徐放性形態であることが好ましい。どのような経口剤形を用いるにしても、P-gp 阻害剤が胃の酸性環境から守られ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、当業者によく知られている。さらに、酸性の胃から守るためにそれぞれがコーティングされた小球を充填したカプセル剤も、当業者によく知られている。

40

【0229】

さらに、P-gp 阻害剤は、非経口投与することができる。非経口投与する場合、IV、

50

I M、デポ I M、S Q、デポ S Qで投与することができる。

【0230】

P-gp阻害剤は、舌下投与することができる。舌下で与える場合、P-gp阻害剤は、1日に1から4回、I M投与と同様の量で与えるべきである。

【0231】

P-gp阻害剤は、鼻腔内投与することができる。この投与経路で与える場合、適切な剤形は、当業者に知られているように、鼻内噴霧又は乾燥粉末である。鼻腔内投与するためのP-gp阻害剤の用量は、I M投与の場合と同様である。

【0232】

P-gp阻害剤は、くも膜下投与することができる。この投与経路で与える場合、適切な剤形は、当業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。 10

【0233】

P-gp阻害剤は、局所投与することができる。この投与経路で与える場合、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阻害剤の量を考えると、パッチが好ましい。しかしながら、パッチによって送達できる量は限られる。したがって、2個以上のパッチが必要なことがある。当業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、重要なことは、治療有効量のP-gp阻害剤が送達されることである。

【0234】

P-gp阻害剤は、当業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。 20

【0235】

P-gp阻害剤は、当業者に知られているように、埋込錠によって投与することができる。

【0236】

P-gp阻害剤を投与するには、投与経路又は剤形に関して新規なことはない。特定のP-gp阻害剤及び所望の剤形を考えれば、当業者は、P-gp阻害剤についての適切な剤形を調製する方法が分かるであろう。

【0237】

投与を行う当技術分野の医師によく知られているように、正確な用量及び投与回数は、投与される本発明の特定の化合物、治療されている特定の状態、治療されている状態の重症度、特定の患者の年齢、体重、一般健康状態、及び患者が服用する可能性のある他の薬物に応じて異なることは当業者にとって明らかであろう。 30

【0238】

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に番号付けされたMe t 5 9 5とA s p 5 9 6の間、又はA P P 7 5 1若しくはA P P 7 7 0などの異なるアイソフォーム、それらの変異体の対応する部位（「ベータセクレターゼ部位」と呼ばれることもある）におけるA P Pの切断を阻害する。特定の理論に縛られたいとは思わないが、ベータセクレターゼ活性の阻害はベータアミロイドペプチド（Aベータ）の産生を阻害すると考えられている。ベータセクレターゼ切断部位における切断をもたらすのに通常は十分である条件下、ベータセクレターゼ酵素の存在下でのA P P基質の切断を阻害化合物の存在下で分析することによる様々な阻害アッセイの1つで阻害活性が立証される。未処置又は不活性対照と比較したベータセクレターゼ切断部位におけるA P P切断の減少は、阻害活性と相関関係がある。本発明の化合物の有効性を立証するのに用いることができるアッセイ系が知られている。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5, 7 4 4, 3 4 6号、並びに以下の実施例に記載されている。 40

【0239】

天然、変異、及び／又は合成A P P基質、天然、変異、及び／又は合成酵素、並びに試験化合物を用い、in v i t r o又はin v i v oにおいてベータセクレターゼの酵素 50

活性及びAベータの産生を分析することができる。この分析は、自然、変異、及び／又は合成APP並びに酵素を発現する一次細胞又は二次細胞、自然のAPP及び酵素を発現する動物モデルを必要とするか、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することができる。酵素活性は、例えば、イムノアッセイ、蛍光定量アッセイ又は色素原性アッセイ、HPLC、又は他の検出手段によって1つ又は複数の切断産物を分析することにより検出することができる。反応系におけるベータセクレターゼ媒介性切断が阻害化合物なしで観察及び測定される場合に、対照と比較して産生するベータセクレターゼ切断産物の量を低下させる能力を有する化合物として阻害化合物を判定する。

【0240】

ベータセクレターゼ

様々な形のベータセクレターゼ酵素が知られており、酵素活性のアッセイ及び酵素活性の阻害に利用可能かつ有用である。これらには、自然、組み換え、及び合成の形の酵素が含まれる。ヒトベータセクレターゼは、ベータ部位APP切断酵素(BACE)、Asp2、及びメマブシン2として知られており、例えば、米国特許第5,744,346号、公告されたPCT特許出願WO98/22597、WO00/03819、WO01/23533、及びWO00/17369、並びに文献出版物(Hussain他、Mol. Cell. Neurosci.、14巻、419~427ページ、1999年；Vassar他、Science、286巻、735~741ページ、1999年；Yan他、Nature、402巻、533~537ページ、1999年、；Sinha他、Nature、40巻、537~540ページ、1999年；及びLin他、PNAS USA、97巻、1456~1460ページ、2000年)において特徴が明らかにされている。合成の形の酵素も記載されている(WO98/22597及びWO00/17369)。ベータセクレターゼは、ヒト脳組織から抽出、精製することができ、細胞中、例えば、組み換え酵素を発現する哺乳類細胞中で製造することもできる。

【0241】

好ましい化合物は、50マイクロモル未満の濃度、好ましくは10マイクロモル以下、より好ましくは1マイクロモル以下、最も好ましくは10ナノモル以下の濃度においてベータセクレターゼ酵素活性の50%を阻害するのに有効である。

【0242】

APP基質

APPのベータセクレターゼ媒介性切断の阻害を立証するアッセイは、Kang他、Nature、325巻、733~6ページ、1987年に記載されている695個のアミノ酸の「正常」アイソタイプ、Kitaguchi他、Nature、331巻、530~532ページ、1981年に記載されている770個のアミノ酸のアイソタイプ、及びスウェーデン変異(KM670-1NL)(APP-SW)、ロンドン変異(V7176F)、及びその他などの変異体を含む、知られている形のAPPのいずれかを利用することができる。知られている様々な変異についての総説としては、例えば、米国特許第5,766,846号、またHardy、Nature Genet.、1巻、233~234ページ、1992年を参照されたい。その他の基質には、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の断片、及びベータ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に記載の変異型、例えばSWが含まれる。

【0243】

APP基質は、APPのベータ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、組み換え若しくは合成APP、又は融合ペプチドを含む。融合ペプチドには、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ベータセクレターゼ切断部位が含まれることが好ましい。このような部位には、例えば、抗体結合のための抗原性エpiteope、標識若しくは他の検出部分、結合基質などが含まれる。

【0244】

抗体

A P P切断に特有の産物は、例えば、P i r t t i l a他、N e u r o . L e t t . 、 2 4 9 巻、 2 1 ~ 4 ページ、 1 9 9 9 年、及び米国特許第 5 , 6 1 2 , 4 8 6 号に記載されている様々な抗体を用いるイムノアッセイによって測定することができる。A ベータを検出するのに使用される抗体には、例えば、A ベータペプチドのアミノ酸 1 ~ 1 6 上のエピトープを特異的に認識するモノクローナル抗体 6 E 1 0 (S e n e t e k , S t . L o u i s , M O) ; それぞれヒト A ベータ 1 ~ 4 0 及び 1 ~ 4 2 に特異的な抗体 1 6 2 及び 1 6 4 (N e w Y o r k S t a t e I n s t i t u t e f o r B a s i c R e s e a r c h , S t a t e n I s l a n d , N Y) ; 及び米国特許第 5 , 5 9 3 , 8 4 6 号に記載されているように、ベータアミロイドペプチドの結合領域、すなわち残基 1 6 と残基 1 7 の間の部位を認識する抗体が含まれる。米国特許第 5 , 6 0 4 , 1 0 2 号及び同第 5 , 7 2 1 , 1 3 0 号に記載されているように、A P P の残基 5 9 1 から 5 9 6 の合成ペプチドに対して産生される抗体及びスウェーデン変異の 5 9 0 ~ 5 9 6 に対して産生される S W 1 9 2 抗体も、A P P 及びその切断産物のイムノアッセイに有用である。

10

【0245】

アッセイ系

ベータセクレターゼ切断部位における A P P 切断を測定するアッセイは、当技術分野でよく知られている。例示的アッセイは、例えば、米国特許第 5 , 7 4 4 , 3 4 6 号及び同第 5 , 9 4 2 , 4 0 0 号に記載されており、以下の実施例でも述べる。

【0246】

無細胞アッセイ

本発明の化合物の阻害活性を立証するために用いることができる例示的アッセイは、例えば、W O 0 0 / 1 7 3 6 9 、 W O 0 0 / 0 3 8 1 9 、 及び米国特許第 5 , 9 4 2 , 4 0 0 号及び同第 5 , 7 4 4 , 3 4 6 号に記載されている。そのようなアッセイは、無細胞インキュベーション、又はベータセクレターゼを発現する細胞及びベータセクレターゼ切断部位を有する A P P 基質を用いる細胞インキュベーションで行うことができる。

20

【0247】

酵素の切断活性に適しているインキュベーション条件下、ベータセクレターゼ酵素、その断片、又はベータセクレターゼ活性を有し、A P P のベータセクレターゼ切断部位を切断するのに有効な合成若しくは組み換えポリペプチド変異体の存在下で、A P P のベータセクレターゼ切断部位を含む A P P 基質、例えば、完全 A P P 若しくは変異体、A P P 断片、又はアミノ酸配列：K M - D A 又は N L - D A を含む組み換え若しくは合成 A P P 基質をインキュベートする。適切な基質には、基質ペプチド及びペプチド又はそのベータセクレターゼ切断産物の精製又は検出を容易にするための修飾を含む融合タンパク質又はペプチドであってもよい誘導体が場合により含まれる。修飾には、抗体結合で知られている抗原性エピトープの挿入；標識又は検出可能部分の連結、結合基質の連結などが含まれる。

30

【0248】

無細胞 i n v i t r o アッセイに適しているインキュベーション条件には、例えば：約 2 0 0 ナノモルから 1 0 マイクロモルの基質、約 1 0 から 2 0 0 ピコモルの酵素、及び約 0 . 1 ナノモルから 1 0 マイクロモルの阻害化合物、水溶液中、p H 4 ~ 7 付近、約 3 7 ° C 、 約 1 0 分間から 3 時間が含まれる。これらのインキュベーション条件は例示に過ぎず、特定のアッセイ成分及び／又は所望の測定系の要求に応じて変更することができる。特定のアッセイ成分についてのインキュベーション条件の最適化は、使用する特定のベータセクレターゼ酵素及びその至適 p H 、アッセイで使用する可能性のある追加の酵素及び／又はマーカーなどについて説明すべきである。そのような最適化は、決まりきったものであり、必要以上の実験は必要ないはずである。

40

【0249】

アッセイの 1 つは、A P P - S W の C 末端にある 1 2 5 個のアミノ酸と融合したマルトース結合タンパク質 (M B P) を有する融合ペプチドを利用する。M B P 部分は、抗 M B P 捕捉抗体によってアッセイ基質上に捕捉される。ベータセクレターゼの存在下、捕捉され

50

た融合タンパク質をインキュベートすると、ベータセクレターゼ切断部位において基質が切断される。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することができる。このようなイムノアッセイの1つは、例えば、抗体SW192を用い、切断された融合タンパク質のカルボキシ末端において露出される独特なエピトープを検出する。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。

【0250】

細胞アッセイ

多くの細胞ベースのアッセイを用い、ベータセクレターゼ活性及び／又はAベータを遊離させるAPPのプロセッシングを分析することができる。細胞内及び本発明の化合物阻害剤の存在下又は非存在下におけるAPP基質のベータセクレターゼ酵素との接触を用い、化合物のベータセクレターゼ阻害活性を立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は、非阻害対照に比べ、酵素活性の少なくとも約30%、最も好ましくは少なくとも約50%の阻害をもたらすことが好ましい。

10

【0251】

一実施形態では、ベータセクレターゼを自然に発現する細胞を使用する。或いは、細胞を改変し、前述の組み換えベータ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、細胞内で発現させることが好ましい。APP、変異型若しくは突然変異型APPを自然に発現する細胞、又はAPP、突然変異型若しくは変異型APP、組み換え若しくは合成APP、APP断片、ベータセクレターゼ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された細胞を使用することができるが、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とする。

20

【0252】

APPからAベータへ正常にプロセッシングするヒト細胞系は、本発明の化合物の阻害活性をアッセイするための手段を提供する。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)などのイムノアッセイによって、Aベータ及び／又は他の切断産物の産生及び培地中への遊離を測定することができる。

【0253】

化合物阻害剤の存在下、APP基質及び活性ベータセクレターゼを発現する細胞をインキュベートし、対照と比較した酵素活性の阻害を立証することができる。ベータセクレターゼの活性は、APP基質の1又は複数の切断産物を分析することによって測定することができる。例えば、基質APPに対するベータセクレターゼ活性の阻害は、Aベータなどの特異的ベータセクレターゼ誘発性APP切断産物の遊離を減少させることが予想されるであろう。

30

【0254】

神経細胞と非神経細胞は共にAベータをプロセッシングし遊離させるが、内因性ベータセクレターゼ活性のレベルは低く、EIAによって検出することが困難なことが多い。したがって、ベータセクレターゼ活性が強化され、APPのAベータへのプロセッシングが強化され、かつ／又はAベータの産生が強化されていることが知られている細胞タイプの使用が好ましい。例えば、スウェーデン変異型のAPP(APP-SW)；APP-KK；又はAPP-SW-KKによる細胞の形質移入により、ベータセクレターゼ活性が強化され容易に測定することができる量のAベータを産生する細胞が得られる。

40

【0255】

そのようなアッセイでは、例えば、APP基質上の切断部位におけるベータセクレターゼ酵素活性に適している条件下、培地中でAPP及びベータセクレターゼを発現する細胞をインキュベートする。細胞を化合物阻害剤に曝露すると、培地中に遊離するAベータの量及び／又は細胞溶解物中のAPPのCTF99断片の量が対照に比べて減少する。APPの切断産物は、例えば、前述のように、特異的な抗体との免疫反応によって分析することができる。

【0256】

50

ベータセクレターゼ活性の分析に好ましい細胞には、一次ヒト神経細胞、導入遺伝子がAPPである一次トランスジェニック動物神経細胞、及びAPP、例えばAPP-SWを発現する安定な293細胞系などの他の細胞が含まれる。

【0257】

in vivo アッセイ：動物モデル

様々な動物モデルを用い、上述のように、ベータセクレターゼ活性及び／又はAベータを遊離させるAPPのプロセッシングを分析することができる。例えば、APP基質及びベータ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用い、本発明の化合物の阻害活性を立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、及び同第5,811,633号、並びにGaneshe、Nature、373巻、523ページ、1995年には、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。ADの病態生理学に関連する特徴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への本発明の化合物阻害剤の投与は、化合物の阻害活性を立証するための代替方法となる。また、薬剤として有効な担体中の化合物を、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することが好ましい。

10

【0258】

これらの動物では、ベータセクレターゼ切断部位におけるAPPのベータセクレターゼ媒介性切断及びAベータ遊離の阻害は、動物の脳脊髄液などの体液中又は組織中で切断断片を測定することによって分析することができる。Aベータ沈着物又はAベータ斑について脳組織を分析することが好ましい。

20

【0259】

本発明の阻害化合物の存在下、及びAPPの酵素媒介性切断及び／又は基質からのAベータの遊離を可能にするのに十分な条件下でAPP基質をベータセクレターゼ酵素に接触させると、本発明の化合物は、ベータセクレターゼ切断部位におけるAPPのベータセクレターゼ媒介性切断を軽減するのに有効であり、かつ／又は遊離するAベータの量を減少させるのに有効である。このような接触が、例えば上述のように、動物モデルへの本発明の阻害化合物の投与である場合、化合物は、動物の脳組織におけるAベータ沈着を軽減し、ベータアミロイド斑の数及び／又は大きさを低減するのに有効である。そのような投与がヒト対象に対する場合、化合物は、Aベータの量の増加を特徴とする疾患の進行を阻害する又は遅くする、ADの進行を遅くする、かつ／又は疾患のリスクのある患者においてADの発症又は発現を予防するのに有効である。

30

【0260】

定義／略語

以下の略語／定義は、本明細書では互換的に使用する。

【0261】

温度はすべて摂氏温度(°C)である。

【0262】

TLCは、薄層クロマトグラフィーを指す。

【0263】

psiは、ポンド／in²を指す(1psi=6.9kPa)。

40

【0264】

HPLCは、高圧液体クロマトグラフィーを指す。

【0265】

THFは、テオラヒドロフランを指す。

【0266】

DMFは、ジメチルホルムアミドを指す。

【0267】

EDCは、エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を指す。

50

【0268】

H O B t は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を指す。

【0269】

N M M は、N-メチルモルホリンを指す。

【0270】

N B S は、N-ブロモスクシンイミドを指す。

【0271】

T E A は、トリエチルアミンを指す。

【0272】

B O C は、1, 1-ジメチルエトキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニル、 $-CO-O-CH_3$ を指す。 10

【0273】

C B Z は、ベンジルオキシカルボニル、 $-CO-O-CH_2-$ フェニルを指す。

【0274】

F M O C は、炭酸9-フルオレニルメチルを指す。

【0275】

T F A は、トリフルオロ酢酸、 CF_3-COOH を指す。

【0276】

C D I は、1, 1'-カルボニルジイミダゾールを指す。

【0277】

食塩水は、飽和塩化ナトリウム水溶液を指す。 20

【0278】

クロマトグラフィー（カラム及びフラッシュクロマトグラフィー）は、化合物の精製／分離を指し、（支持体、溶離液）と表示する。適切な分画をプールして濃縮すると所望の化合物が得られることは理解されるであろう。

【0279】

C M R は、C-13磁気共鳴分光法を指し、化学シフトは、T M Sからの低磁場方向へのp p m (δ)で報告される。

【0280】

N M R は、核（プロトン）磁気共鳴分光法を指し、化学シフトは、T M Sからの低磁場方向へのp p m (δ)で報告される。 30

【0281】

I R は、赤外分光法を指す。

【0282】

-フェニルは、フェニル (C_6H_5) を指す。

【0283】

M S は、質量分析を指し、m/e、m/z、又は質量／電荷単位と表示する。M H⁺は、親陽イオンと水素原子である。E I は、電子衝撃を指す。C I は、化学イオン化を指す。F A B は、高速原子衝撃を指す。

【0284】

H R M S は、高分解能質量分析を指す。 40

【0285】

エーテルは、ジエチルエーテルを指す。

【0286】

薬剤として許容可能とは、組成物、製剤、安定性、患者の認容性、及び生物学的利用能に関して、患者には薬理学的／毒物学的な観点から許容され、製薬化学者には物理的／化学的観点から許容される特性及び／又は物質を指す。

【0287】

溶媒の組合せが使用される場合、使用される溶媒の比率は、体積／体積 (v/v) である。 50

【0288】

溶媒中の固体の溶解度を用いる場合、溶媒に対する固体の比率は、重量／体積（w t ／ v ）である。

【0289】

B O P は、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾルー 1 - イルオキシートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムを指す。

【0290】

T B D M S C I は、塩化 t - ブチルジメチルシリルを指す。

【0291】

T B D M S O T f は、t - ブチルジメチルシリルトリフルオロスルホン酸エステルを指す 10

【0292】

トリソミー 2 1 は、ダウン症候群を指す。

【0293】

A P P 、アミロイド前駆体タンパク質は、例えば米国特許第 5 , 7 6 6 , 8 4 6 号に開示されているような、A P P の変異体、突然変異体、及びアイソフォームを含むいずれかの A P P ポリペプチドと定義される。

【0294】

A ベータ、アミロイドベータペプチドは、A P P のベータセクレターゼ媒介性切断の結果として生じ、3 9 、4 0 、4 1 、4 2 、及び 4 3 個のアミノ酸からなるペプチドを含み、 20
かつベータセクレターゼ切断部位からアミノ酸 3 9 、4 0 、4 1 、4 2 、又は 4 3 まで伸びているいずれかのペプチドと定義される。

【0295】

ベータセクレターゼ（B A C E 1 、A s p 2 、メマプシン 2 ）は、A ベータのアミノ末端側の縁における A P P の切断を媒介するアスパルチルプロテアーゼである。ヒトベータセクレターゼは、例えば、W O 0 0 / 1 7 3 6 9 に記載されている。

【0296】

「薬剤として許容可能」とは、組成物、製剤、安定性、患者の認容性、及び生物学的利用能に関して、患者には薬理的／毒物学的な観点から許容され、製薬化学者には物理的／ 30
化学的観点から許容される特性及び／又は物質を指す。

【0297】

治療有効量は、治療されている疾患の少なくとも 1 つの症状を低減又は軽減する、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又は遅らせるのに有効な量と定義される。

【0298】

本発明は、ベータセクレターゼ酵素活性及び A ベータペプチド産生を阻害するための化合物、組成物、及び方法を提供する。ベータセクレターゼ酵素活性の阻害は、A P P からの A ベータの産生を阻止又は低減し、脳におけるベータアミロイド沈着物の生成を減少又は消失させる。

【0299】

別段の定義づけがない限り、本明細書で使用する科学用語及び技術用語はすべて、本発明が属する当業者に一般に理解されているものと同様の意味を有する。本出願、特許を含む 40
すべての論文及び参考文献における開示を参照により本明細書に組み込む。

【0300】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、実施例に記載される特定の手順に本発明の範囲又は精神を限定していると解釈すべきではない。

【0301】

出発材料及び様々な中間体は、商業ソースから入手し、市販の有機化合物から調製し、又はよく知られている合成方法を用いて調製することができる。

【実施例】

【0302】

合成

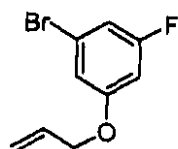
実施例 A

14-〔2-〔3-エチル-ベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザ-ビシクロ〔14. 3. 1〕エコーサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン (1)

ステップ1: 1-アリルオキシ-3-ブロモ-5-フルオロベンゼンの調製

【0303】

【化35】



10

アリルアルコール (8.9 g, 0.154 mol) の DMA (400 ml) 溶液に、室温 (r. t.) で NaH (60% 油分散) (6.4 g, 0.160 mol) を少量ずつ加える。混合物を r. t. で 1.5 時間攪拌し、続いて 3, 5-ジフルオロプロモベンゼン (17.9 ml, 30 g, 0.155 mol) をゆっくりと加える。反応混合物を r. t. で一夜攪拌する。水 1500 ml を加えることにより反応をクエンチし、エーテル (4 × 300 ml) で抽出する。有機層を MgSO₄ で乾燥し減圧で濃縮すると、フラッシュクロマトグラフィー (ペンタン、rf. = 0.3) 後に無色の油 24.6 g (69%) が得られる。

20

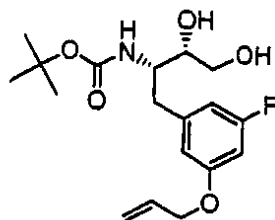
元素分析 C₉H₈BrFO としての計算値: C, 46.78; H, 3.49。実測値: C, 46.18; H, 3.45。C₉H₈O F Br としての計算質量: 229.97。C₉H₈O F Br としての実測質量: (OAMS) ES-: 189.0 (M-アリル)。

【0304】

ステップ2: [1-〔3-アリルオキシ-5-フルオロ-ベンジル〕-2, 3-ジヒドロキシ-プロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

【0305】

【化36】



30

N₂ 中、炎で乾燥したフラスコに Riecke (登録商標) Mg (5.35 mL, 5.5 mmol) を攪拌しながら加える。この懸濁液に、1-アリルオキシ-3-ブロモ-5-フルオロ-ベンゼン (1.21 g, 5.25 mmol) をゆっくりと加える。グリニャール試薬が完全に生成したら、注射器により、それを CuBr · Me₂S (33.7 mg, 0.163 mmol) の THF 懸濁液 (1 mL) に -30 °C において加える。30 分後、2-〔2, 2-ジメチル-〔1, 3〕ジオキソラン-4-イル〕-アジリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (XIV) (0.50 g, 2.10 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を注射器により加え、反応混合物を -10 °C までゆっくりと温め、2 時間攪拌する。NH₄Cl 100 mL で反応をクエンチし、EtOAc で抽出する。有機層を、NaHCO₃、次いで食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮すると、黄色の油 1.11 g (100%) が得られる。粗生成物を MeOH (50 mL) 40

50

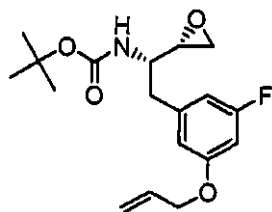
に溶かし、50℃においてDowex（登録商標）50WX2-400イオン交換樹脂（8当量）で処理する。2時間後、混合物を濾過し、MeOH及びDCMで交互に（3×）洗う。次いで、MeOHに溶かした7N NH₃で樹脂を処理し、濾液を真空中で濃縮すると、粗製のアミノジオールが得られる。アミノジオールをTHFに溶かし（0.2M）、続いてBoc₂O（0.99当量）を加える。反応後、フラッシュクロマトグラフィー（70% EtOAc/Hex）により無色の油としてBoc保護アミノジオールが得られる。C₁₈H₂₆FN₂O₅としての計算質量：355.18。C₁₈H₂₆FN₂O₅としての実測質量：（OAMS）ES+：256.2（M-Boc）。

【0306】

ステップ3：[2-（3-アリルオキシ-5-フルオロフェニル）-1-オキシラニル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製 10

【0307】

【化37】



20

Boc保護アミノジオール（4.60g、12.94mmol）のCH₂Cl₂（50mL）溶液に、オルト酢酸トリメチル（1.69mL、13.33mmol）及びp-トルエンスルホン酸ピリジニウム（32.67mg、0.13mmol）を加える。混合物をr.t.で45分間攪拌し、次いで真空中で濃縮すると、白色の固体が得られる。残渣をCH₂Cl₂（50mL）に溶かし、0℃まで冷却し、続いてTEA（180μL、1.29mmol）及び臭化アセチル（0.99mL、12.22mmol）を加える。45分後、NaHCO₃で反応をクエンチし、CH₂Cl₂で抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮する。得られる残渣を20%THF/MeOHに溶かし、続いて0℃においてKOH/MeOH溶液（2.25M）に加える。反応が完結したら 30
混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮すると、白色の固体としてエポキシドが得られる。C₁₈H₂₄FN₂O₄+H₁としての計算質量：338.1767。C₁₈H₂₆FN₂O₄+H₁としての正確な質量：338.1768。

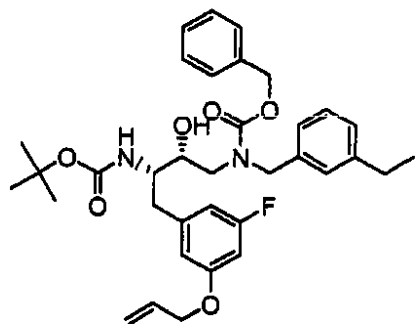
【0308】

ステップ4：[4-（3-アリルオキシ-5-フルオロフェニル）-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-ブチル]-（3-エチル-ベンジル）-カルバミン酸ベンジルエステルの調製

【0309】

【化38】

40



50

ステップ3からのエポキシド (1.79 g、5.31 mmol) のIPA (50 mL) 溶液に、N₂ 中、攪拌しながらm-エチルベンジルアミン (3.6 g、26.55 mmol) を加える。反応が完結したら混合物を真空中で濃縮し、EtOAcに再び溶かし、1 N HClで洗浄し、NaHCO₃で中和し、Na₂SO₄で乾燥する。有機層を濾過し、次いで真空中で濃縮すると、白色の固体 (2.55 g) が得られる。アミン残渣をTHF (25.0 mL) に溶かし、続いて0℃においてTEA (0.90 mL、6.43 mmol) 及びクロロギ酸ベンジル (0.80 mL、5.63 mmol) を加える。完了したら、反応物をEtOAcで希釈し、1 N HClで洗浄し、NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮すると、白色の固体 (3.05 g、収率93%) が得られる。C₃₅H₄₃FN₂O₆+H₁としての計算質量：607.3183。C₃₅H₄₃FN₂O₆+H₁としての正確な質量：607.3195。

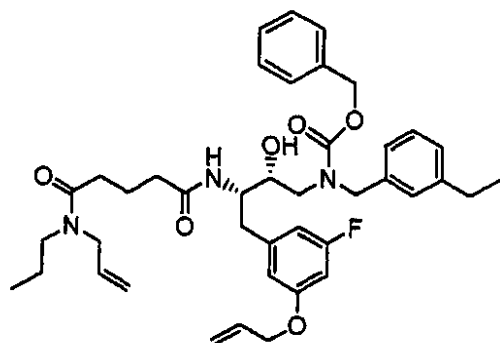
10

【0310】

ステップ5：{4-(3-アリルオキシ-5-フルオロフェニル)-3-[4-(アリルプロピルカルバモイル)-ブチルアミノ]}-2-ヒドロキシブチル}- (3-エチルベンジル)-カルバミン酸ベンジルエステルの調製

【0311】

【化39】



20

[4-(3-アリルオキシ-5-フルオロフェニル)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシブチル]- (3-エチルベンジル)-カルバミン酸ベンジルエステル (1.84 g、3.03 mmol) の20% TFA/DCM (30 mL) 溶液を調製し、1時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮すると、白色の固体 (2.12 g) が得られる。4-(アリルプロピルカルバモイル)-酪酸 (0.060 g、2.82 mmol) のCH₂Cl₂溶液を調製し、これにEDC (0.74 g、3.84 mmol) 及びHOBt (0.52 g、3.84 mmol) をN₂中、攪拌しながら加えることによってペプチドカップリングを行う。この溶液に、CH₂Cl₂ (15 mL) に溶かしたTEA (1.43 mL、10.24 mmol)、トリフルオロ酢酸1-(3-アリルオキシ-5-フルオロフェニル)-3-[ベンジルオキシカルボニル-(3-エチルベンジル)-アミノ]-2-ヒドロキシプロピルアンモニウム (1.59 g、2.56 mmol) を加える。反応が完結したら混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃、次いで1 N HClで洗浄する。次いで、混合物をNaHCO₃、次いで0.5 N NaOHで中和し、活性炭で処理し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮すると、黄色の油が得られる。75% EtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製を行う。C₄₁H₅₂FN₃O₆+H₁としての計算質量：702.3918。C₄₁H₅₂FN₃O₆+H₁としての正確な質量：702.3916。

30

40

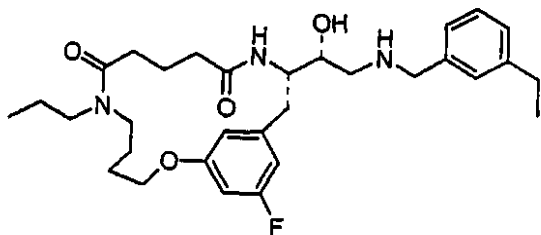
【0312】

ステップ6：14-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシーエチル]-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザビシクロ[14.3.1]エICOS-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオンの調製

【0313】

50

【化 4 0】



N₂ のグローブバッグ内で、トリシクロヘキシルホスフィン [1, 2-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾル-2-イリデン- [ベンジリデン] ルテニウム (IV) ジクロリド] (2.38 mg、0.003 mmol) を炎で乾燥したフラスコ中に量り取る。これに、注射器により CH₂Cl₂ (50 mL) 及び注射器により {4-(3-アリロキシ-5-フルオロフェニル)-3-[4-(アリルプロピルカルバモイル)-ブチルアミノ]-2-ヒドロキシブチル}-(3-エチルベンジル)-カルバミン酸ベンジルエステル (200 mg、0.285 mmol) の CH₂Cl₂ (7 mL) 溶液を加える。反応混合物を 45℃ において 1 時間還流し、真空中で濃縮し、75% EtOAc/ヘキサンによる円形クロマトグラフィーにより精製すると、白色の固体として生成物が得られる (136 mg、収率 70%)。アルケン材料 60 mg を MeOH (3 mL) に溶かし、続いて NH₄OAc (0.003 g、0.04 mmol) 及び 10 重量% Pd/C 10 mg を加える。混合物に H₂ をパージし、風船圧で 6 時間、H₂ 雰囲気中に維持する。反応物をセライトで濾過し、減圧で濃縮すると透明な油が得られる。残渣を MeOH に溶かし、DOWEX (登録商標) SBR (-OH) 樹脂で 20 分間処理する。濾過により樹脂を除き、濾液を減圧下に濃縮すると、灰色がかった白色の粉末が得られる。HRMS C₃₁H₄₄FN₃O₄+H⁺ としての計算値 542.3394、実測値 542.3393。

【0314】

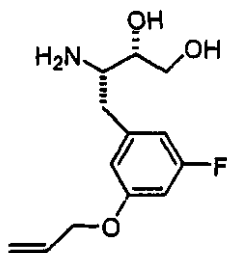
実施例 B

14-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシーエチル}-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7, 13-ジアザビシクロ [14.3.1] エイコサ-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン (2)

ステップ 1: 4-(3-アロキシ (alloxy)-5-フルオロペニ (phenyl))-3-アミノブタン-1, 2-ジオールの調製

【0315】

【化 4 1】



乾燥した 500 mL の 3 頸フラスコに Rieke (登録商標) マグネシウム (2.5 g、0.103 mol) を 115 mL の THF 懸濁液として加える。1-アロキシ-3-プロモ-5-フルオロベンゼン (23.2 g、0.101 mol) を 0.5 mL ずつ加え、反応混合物のわずかな温度上昇を維持する。臭化物の添加が終了したら、注射器により、-30℃ において CuBr·Me₂S (1.6 g、0.008 mol) の THF (15 mL

懸濁液にグリニャール試薬溶液を移す。混合物を30分間 -30°C に保ち、続いてBoc-アジリジンXIV (9.6 g、0.040 mol)を15 mlのTHF溶液として加える。LC/MSが完全な反応を示すまで、2.5時間にわたり反応混合物を自然に温める。水性 NH_4Cl で反応混合物をクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を、 MgSO_4 で乾燥し、減圧で濃縮すると、白色の固体9.6 g (61%)が得られる。所望のアミノジオールは、白色の固体 (3.0 g、0.008 mol)をMeOH (75 ml)に溶かし、Dowex (登録商標) 50X2-400イオン交換樹脂 (12.6 g、0.060 mol)を加え、懸濁液を 50°C まで加熱することによって得られる。3.5時間後、混合物をr. t.まで冷却し、濾過によって樹脂を集め、MeOH及び CH_2Cl_2 で洗浄する。次いで、MeOHに溶かした7N NH_3 で樹脂を処理する ($3 \times 40\text{ ml}$)。アンモニア濾液を集め、減圧で濃縮すると、無色のガラス状物質1.9 gが得られる。HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FNO}_3 + \text{H}^+$ としての計算値256.1349。実測値：256.1340。

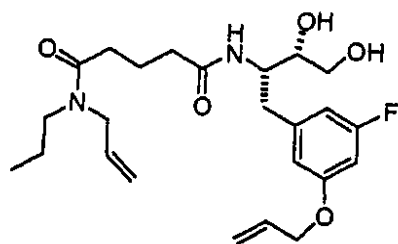
10

【0316】

ステップ2：ペンタン二酸 [1-(3-アリルオキシ-5-フルオロ-ベンジル)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル]-アミド アリル-プロピル-アミドの調製

【0317】

【化42】



20

4-(アリル-プロピル-カルバモイル)-酪酸 (0.55 g、2.58 mmol)のDMF (10 ml)溶液に、EDC (0.58 g、3.05 mmol)及びHOBt (0.41 g、3.05 mmol)をr. t.において加える。混合物をr. t.で30分間攪拌し、続いて4-(3-アロキシ-5-フルオロ-ペニ)-3-アミノ-ブタン-1,2-ジオール (0.60 g、2.35 mmol)及び Et_3N (1.3 ml、9.4 mmol)のDMF (10 ml)溶液を加える。反応混合物を一夜攪拌し、次いでEtOAc (100 ml)で希釈し、1N HCl ($2 \times 30\text{ ml}$)、0.5M NaOH ($1 \times 30\text{ ml}$)及び食塩水 ($1 \times 30\text{ ml}$)で洗浄する。 HCl 洗液をEtOAc 20 mlでさらに抽出する。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧で濃縮すると、僅かに黄色の油0.85 g (81%)が得られる。HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_5 + \text{H}^+$ としての計算値451.2608、実測値451.2618。

30

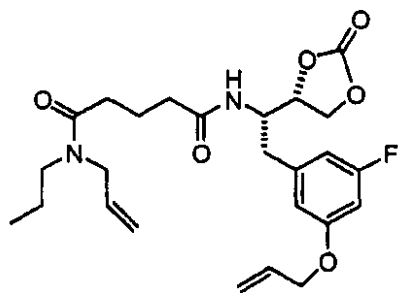
【0318】

ステップ3：ペンタン二酸 [2-(3-アリルオキシ-5-フルオロ-フェニル)-1-(2-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド アリル-プロピル-アミドの調製

40

【0319】

【化43】



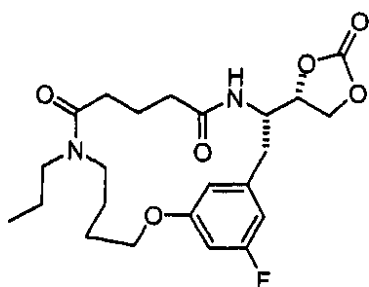
ジオール (0.85 g、1.9 mmol) 及び Et_3N (1.32 ml、9.5 mmol) の THF (15 ml) 溶液に、ホスゲン (1.5 ml、2.8 mmol) のトルエン溶液を r. t. において加える。反応混合物を r. t. で 64 時間攪拌し、次いで EtOAc (75 ml) で希釈し、1N HCl (2×25 ml)、 NaHCO_3 (1×25 ml) 及び食塩水 (1×25 ml) で洗浄する。有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧で濃縮すると、 EtOAc (rf=0.24) によるフラッシュクロマトグラフィー後に琥珀色の油 0.390 g (アミノジオールから全体で 43%) が得られる。HRMS $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_6 + \text{H}^+$ としての計算値 477.2401、実測値 477.2417。

【0320】

ステップ 4: 18-フルオロ-14-(2-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),17-トリエン-8,12-ジオンの調製

【0321】

【化44】



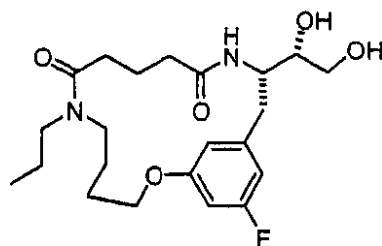
トリシクロヘキシルホスフィン [1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾル-2-イリデン] [ベンジリデン] ルテニウム (IV) ジクロリドの2つの別々な脱気 CH_2Cl_2 (70 ml) 溶液を、各々脱気 CH_2Cl_2 10 ml に溶かしたステップ 3 の上記ジ-アリル化合物 (各々 0.19 g、0.39 mmol) で処理する。各反応混合物を r. t. で 2.5 時間攪拌すると、LC/MS は、出発材料の完全な消費を示す。2つの反応物を合わせて減圧で濃縮すると、5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (rf=0.12) によるフラッシュクロマトグラフィー後に灰色の粉末 0.260 g が得られる。得られた材料を MeOH (5 ml) に溶かし、0℃まで冷却し、続いて Pd/C (0.060 g、10 重量% 炭素) を加える。反応混合物に H_2 をパージし、1.5 時間攪拌すると、LC/MS は、完全な反応を示す。反応混合物をセライトで濾過し、減圧で濃縮すると、円形クロマトグラフィー 5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (rf=0.15) 後に灰色がかった白色の泡 0.230 g (63%) が得られる。HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_6 + \text{H}^+$ としての計算値 451.2244、実測値 451.2240。

【0322】

ステップ 5: 14-(1,2-ジヒドロキシーエチル)-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオンの調製

【0323】

【化45】



10

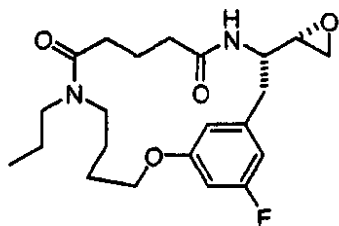
環状炭酸エステルのジオキサン／MeOH（3：1）溶液（4ml）に、0.5M NaOH 1.3mlを0℃において加える。混合物を0℃において25分間攪拌すると、LC／MSは、出発材料の完全な消費を示す。混合物をEtOAc（70ml）で希釈し、NH₄Cl（1×20ml）、NaHCO₃（1×20ml）及び食塩水（1×20ml）で洗浄する。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧で濃縮すると、白色の固体が得られる。HRMS C₂₂H₃₃FN₂O₅ + H⁺としての計算値425.2451、実測値425.2433。

【0324】

ステップ6：18-フルオロ-14-オキシラニル-7-プロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサー-1(19), 16(20), 17-トリエン-8, 12-ジオンの調製 20

【0325】

【化46】



30

ジオール（0.060g、0.14mmol）のTHF／DMF（1：1）溶液（1ml）に、1-（p-トルエンスルホニル）-イミダゾール（0.047g、0.21mmol）を0℃において加え、混合物を1時間かけてr.t.まで温める。次いで、反応物を0℃まで冷却し、続いてKOt-Bu（0.290ml、1M THF溶液）を加える。冷浴を取り外し、r.t.において1.5時間攪拌を続ける。20%クエン酸（15ml）で反応をクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧で濃縮すると、透明なガラス状物質が得られる。C₂₂H₃₁FN₂O₄としての式量計算値 406.49、実測イオン（ES⁺）407.0。粗製のエポキシドを別のロットと合わせ、2%MeOH／CHCl₃によるフラッシュクロマトグラフィーにより純度90%（HPLC）まで精製する。次いで、そのエポキシドを次のステップに進める。 40

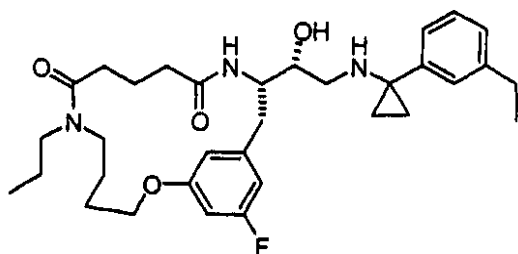
【0326】

ステップ7：14-〔2-〔1-（3-エチルフェニル）-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシーエチル〕-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサー-7, 13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサー-1(19), 16(20), 17-トリエン-8, 12-ジオンの調製

【0327】

【化47】

50



エポキシド (0.035 g、0.086 mmol)、1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミン・HCl (0.085 g、0.4 mmol)、及び K_2CO_3 (0.083 g、0.6 mmol) のイソプロピルアルコール (1 ml) 混合物を 15 時間、70 °C まで加熱する。反応混合物を EtOAc (15 ml) で希釈し、1 N HCl (2 × 5 ml)、NaHCO₃ (2 × 5 ml) 及び食塩水で洗浄する。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧で濃縮すると、フラッシュクロマトグラフィー (10 % MeOH / CHCl₃ ; rf = 0.5) 後に透明な油 0.015 g (43 %) が得られる。C₃₃H₄₆FN₃O₄ としての式量計算値 567.75、実測イオン (ES+) 568.0。

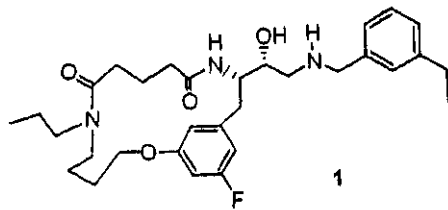
【0328】

上記の化合物 1 及び 2 を表 1 に示す。チャート A ~ D で概説し、実施例 A 及び B に記載した手順に基本的に従って調製される化合物 3 ~ 145 も以下の表 1 に示す。

【0329】

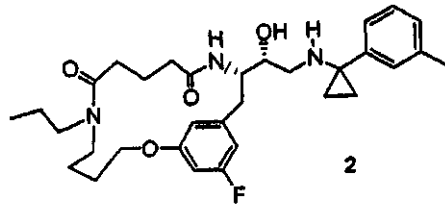
【表 1-1】

表 1



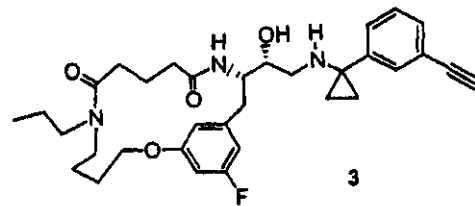
1

14-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサー7, 13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサー1(19), 16(20), 17-トリエン-8, 12-ジオン



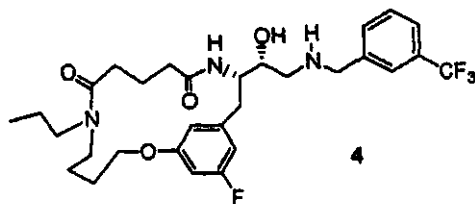
2

14-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサー7, 13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサー1(19), 16(20), 17-トリエン-8, 12-ジオン



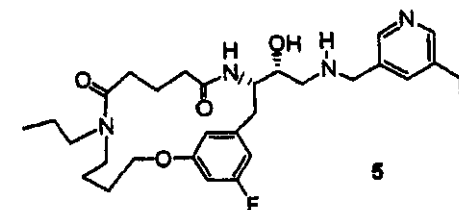
3

14-{2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサー7, 13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサー1(19), 16(20), 17-トリエン-8, 12-ジオン



4

18-フルオロ-14-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-7-プロピル-2-オキサー7, 13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサー1(19), 16(20), 17-トリエン-8, 12-ジオン



5

14-{2-[1-(5-エチルピリジン-3-イルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-7-プロピル-2-オキサー7, 13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサー1(19), 16(20), 17-トリエン-8, 12-ジオン

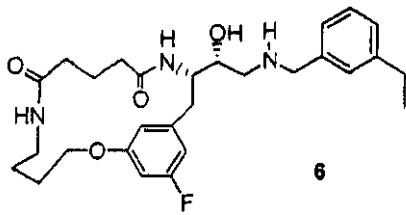
【表 1 - 2】

10

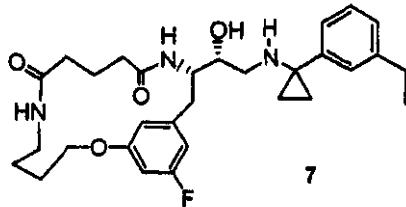
20

30

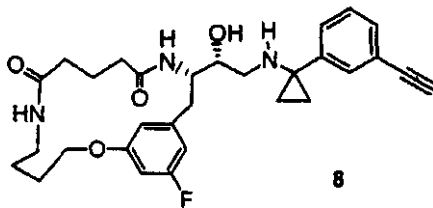
40



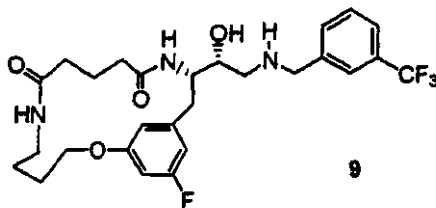
14-〔2-〔3-エチルベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



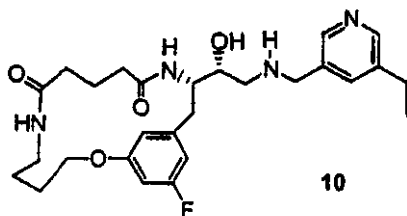
14-〔2-〔1-〔3-エチルフェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



14-〔2-〔1-〔3-エチニルフェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



18-フルオロ-14-〔1-ヒドロキシ-2-〔3-トリフルオロメチルベンジルアミノ〕-エチル〕-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



14-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

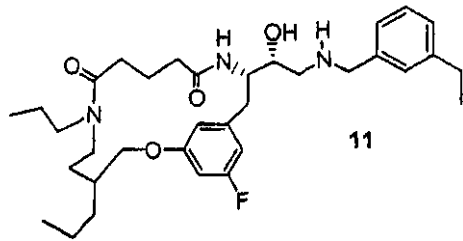
【表 1-3】

10

20

30

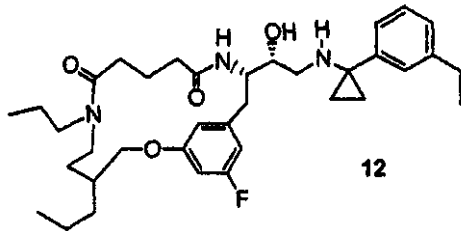
40



11

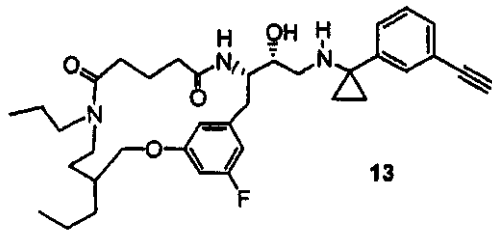
14-〔2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

10



12

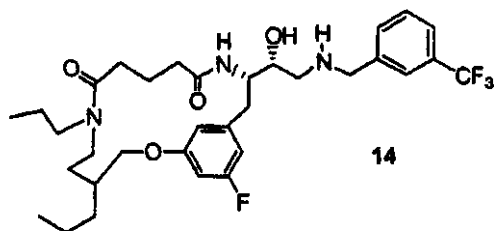
14-〔2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



13

14-〔2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

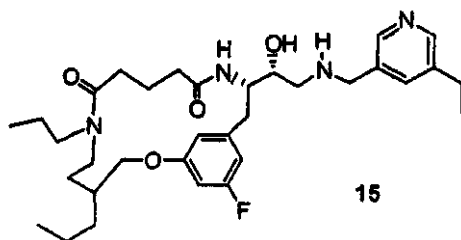
20



14

18-フルオロ-14-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル〕-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

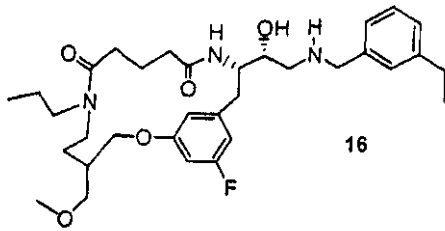
30



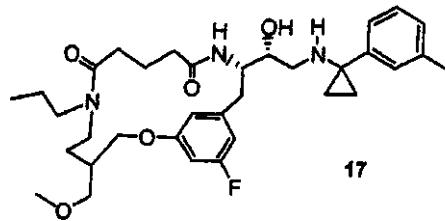
15

14-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

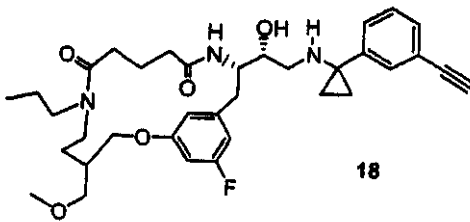
40



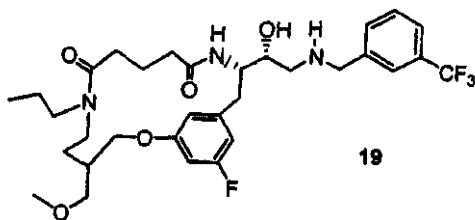
14-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-18-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



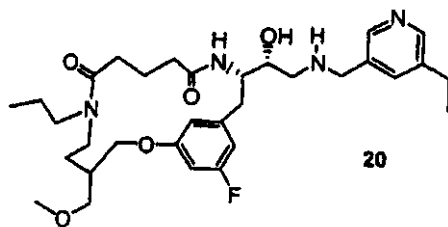
14-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



14-{2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



18-フルオロ-14-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



14-{2-[(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

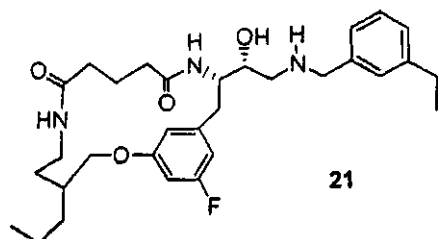
【表 1 - 5】

10

20

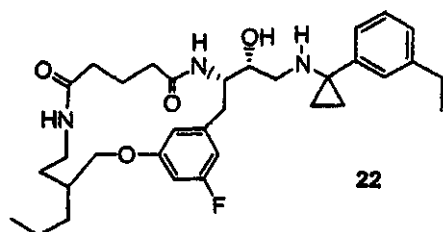
30

40



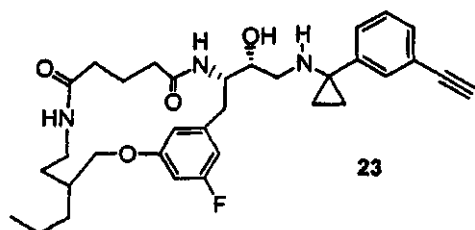
21

14-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-18-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



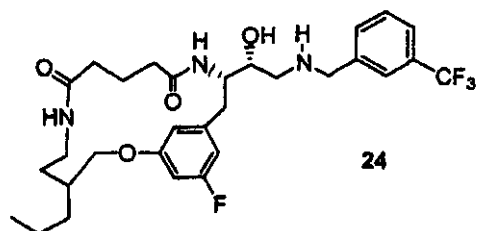
22

14-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



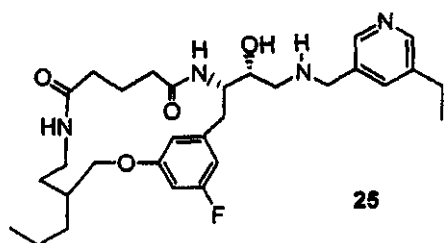
23

14-{2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



24

18-フルオロ-14-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-4-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



25

14-{2-[1-(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

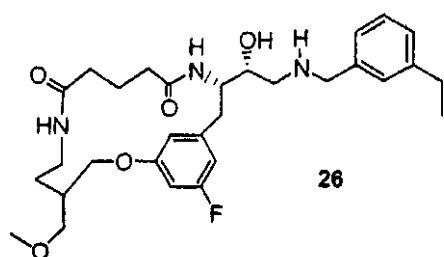
10

20

30

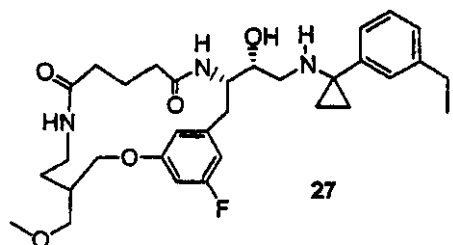
40

【表 1 - 6】



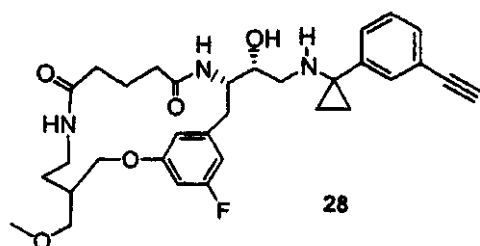
26

14-〔2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14,3,1〕エイコサー-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



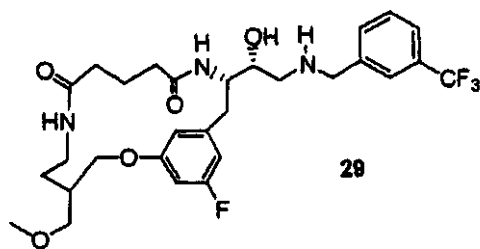
27

14-〔2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14,3,1〕エイコサー-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



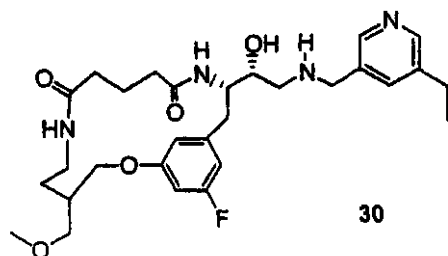
28

14-〔2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14,3,1〕エイコサー-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



29

18-フルオロ-14-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル〕-4-メトキシメチル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14,3,1〕エイコサー-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



30

14-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14,3,1〕エイコサー-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

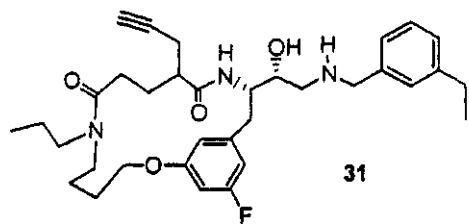
10

20

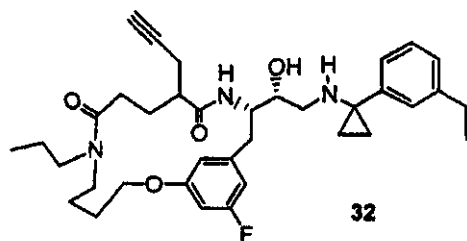
30

40

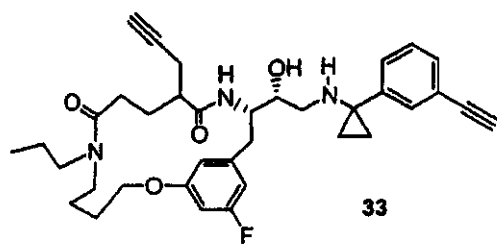
【表 1-7】



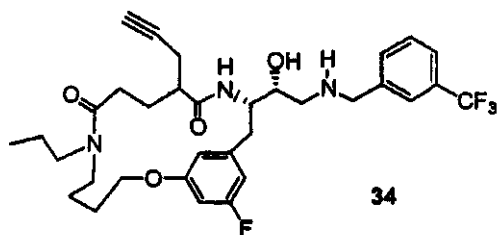
14-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-18-フルオロ-7-プロピル-11-プロブ-2-イニル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



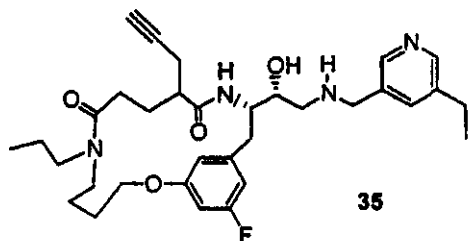
14-[2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-18-フルオロ-7-プロピル-11-プロブ-2-イニル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



14-[2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-18-フルオロ-7-プロピル-11-プロブ-2-イニル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



18-フルオロ-14-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-7-プロピル-11-プロブ-2-イニル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



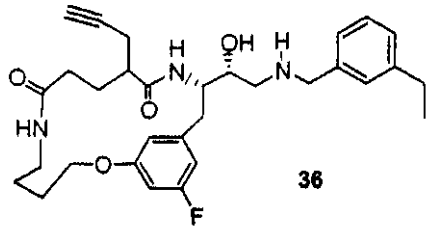
14-[2-[(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-18-フルオロ-7-プロピル-11-プロブ-2-イニル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

10

20

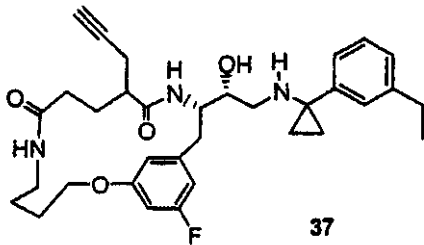
30

40



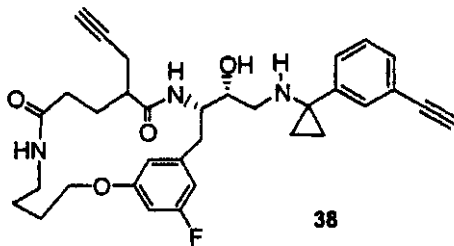
36

14-〔2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-プロプ-2-イニル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン



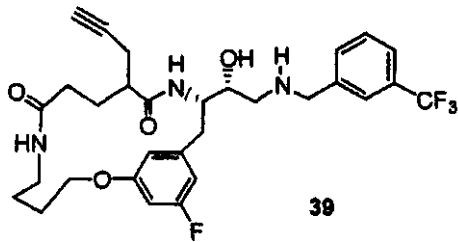
37

14-〔2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-プロプ-2-イニル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン



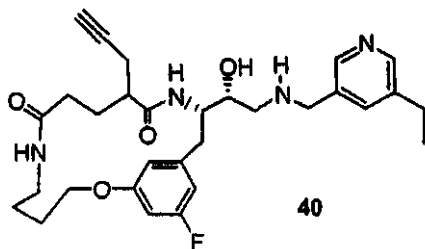
38

14-〔2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-プロプ-2-イニル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン



39

18-フルオロ-14-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル〕-11-プロプ-2-イニル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン



40

14-〔2-[〔5-エチルピリジン-3-イルメチル〕-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-プロプ-2-イニル-2-オキサー-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサー-1 (19), 16 (20), 17-トリエン-8, 12-ジオン

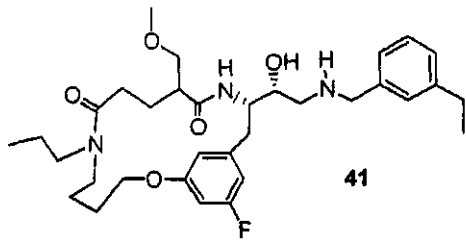
【表 1-9】

10

20

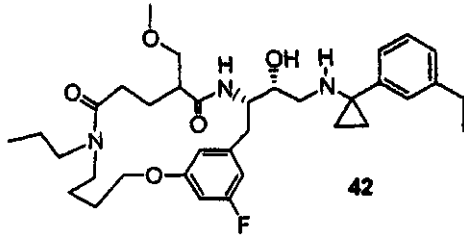
30

40

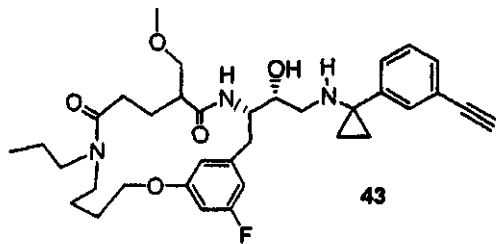


14-〔2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

10

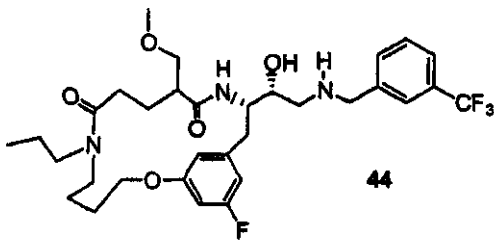


14-〔2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



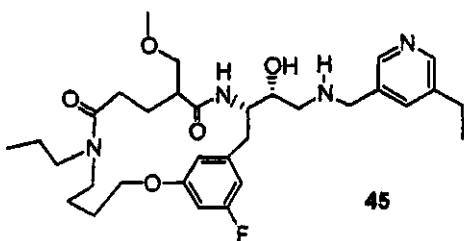
14-〔2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

20



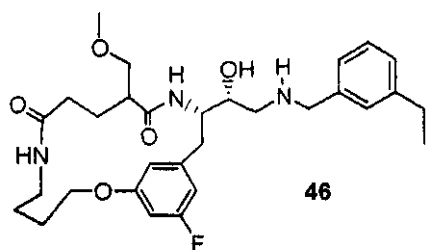
18-フルオロ-14-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル〕-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

30



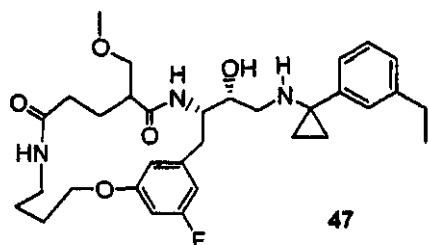
14-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビスクロ〔14.3.1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

40

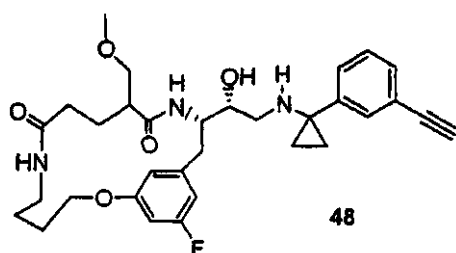


14-〔2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-メトキシメチル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14,3,1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

10

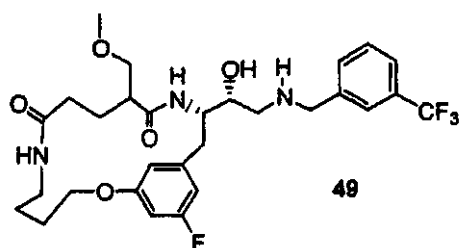


14-〔2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-メトキシメチル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14,3,1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン



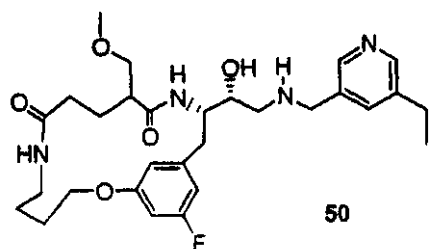
14-〔2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-メトキシメチル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14,3,1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

20



18-フルオロ-14-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル〕-11-メトキシメチル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14,3,1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

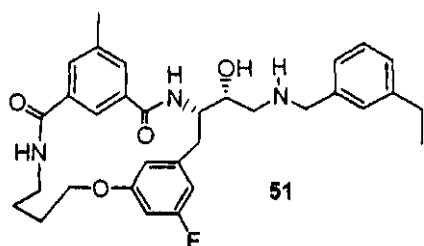
30



14-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-18-フルオロ-11-メトキシメチル-2-オキサ-7,13-ジアザ-ビシクロ〔14,3,1〕エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-8,12-ジオン

40

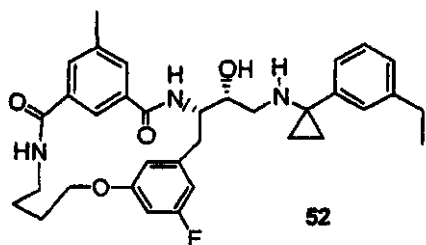
【表 1-11】



51

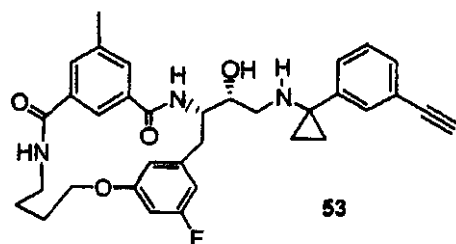
4-〔2-〔3-エチル-ベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-8-フルオロ-20-メチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサー1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン

10



52

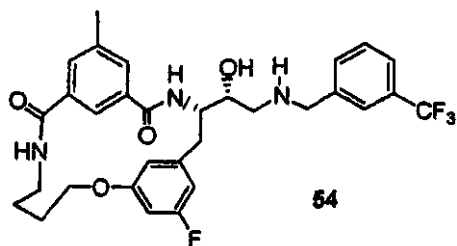
4-〔2-〔1-〔3-エチル-フェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-8-フルオロ-20-メチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサー1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



53

4-〔2-〔1-〔3-エチル-フェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-8-フルオロ-20-メチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサー1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン

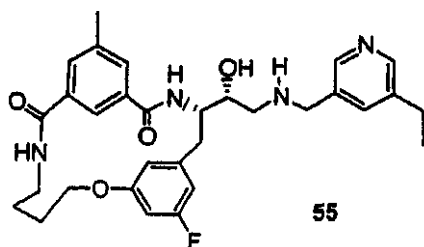
20



54

8-フルオロ-4-〔1-ヒドロキシ-2-〔3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ〕-エチル〕-20-メチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサー1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン

30

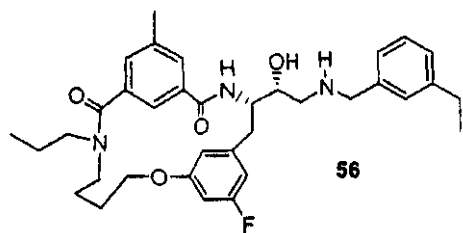


55

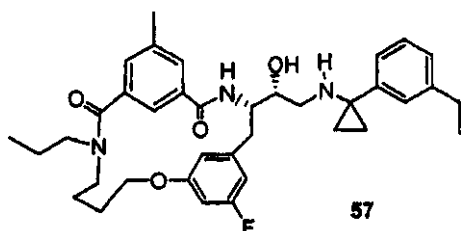
4-〔2-〔〔5-エチル-ピリジン-3-イルメチル〕-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-8-フルオロ-20-メチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサー1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン

40

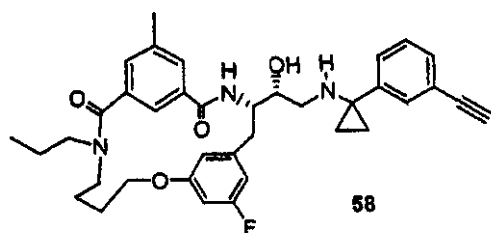
【表 1-12】



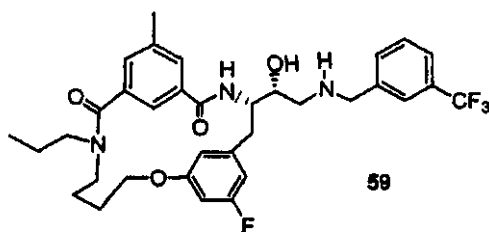
4-〔2-〔3-エチルベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔1.6.3.1.1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



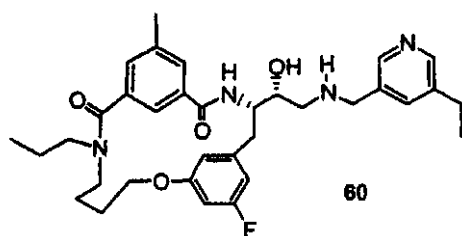
4-〔2-〔1-〔3-エチルフェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔1.6.3.1.1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



4-〔2-〔1-〔3-エチルフェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔1.6.3.1.1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



8-フルオロ-4-〔1-ヒドロキシ-2-〔3-トリフルオロメチルベンジルアミノ〕-エチル〕-20-メチル-16-プロピル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔1.6.3.1.1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



4-〔2-〔5-エチルピリジン-3-イルメチル〕-アミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔1.6.3.1.1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン

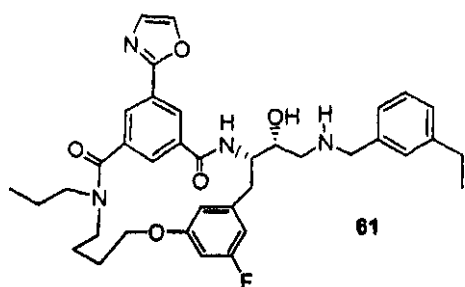
【表 1-13】

10

20

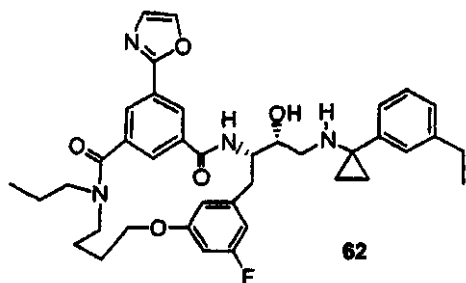
30

40



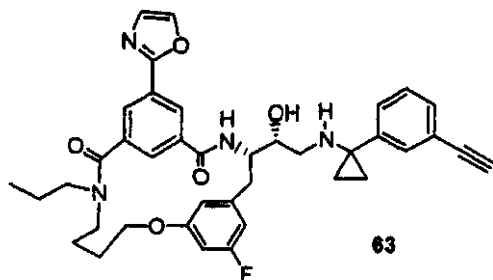
61

4- [2- (3-エチルベンジルアミノ) -1-ヒドロキシ-エチル] -8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ [16.3.1.1^{6,10}] トリコサー-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2,17-ジオン



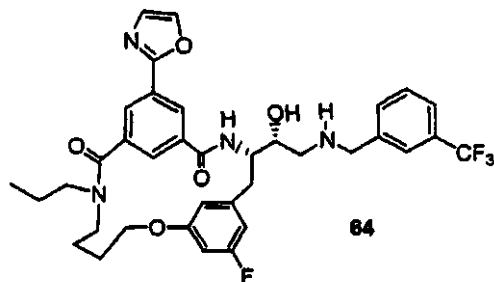
62

4- {2- [1- (3-エチルフェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ [16.3.1.1^{6,10}] トリコサー-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2,17-ジオン



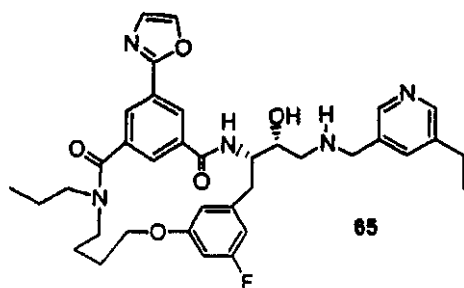
63

4- {2- [1- (3-エチルフェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ [16.3.1.1^{6,10}] トリコサー-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2,17-ジオン



64

8-フルオロ-4- [1-ヒドロキシ-2- (3-トリフルオロメチルベンジルアミノ) -エチル] -20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ [16.3.1.1^{6,10}] トリコサー-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2,17-ジオン



65

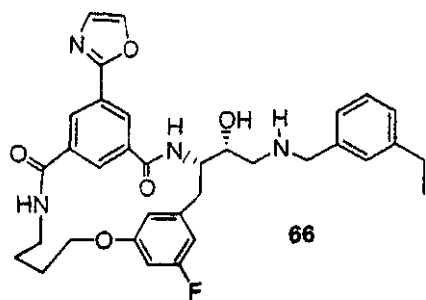
4- {2- [(5-エチルピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ [16.3.1.1^{6,10}] トリコサー-1 (22), 6 (23), 7, 9, 18, 20-ヘキサエン-2,17-ジオン

10

20

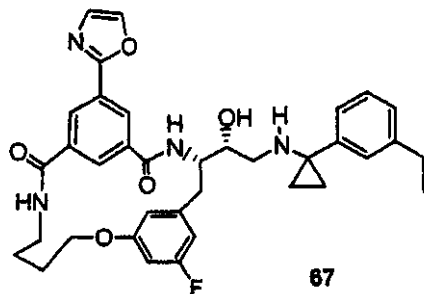
30

40



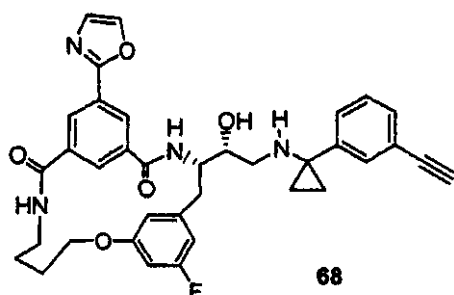
66

4-〔2-〔3-エチルベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



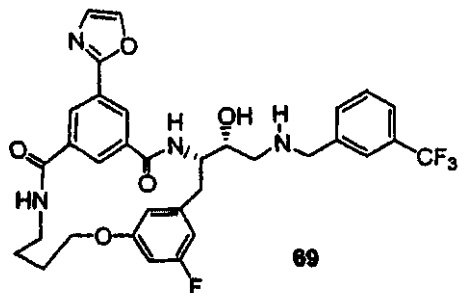
67

4-〔2-〔1-〔3-エチルフェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



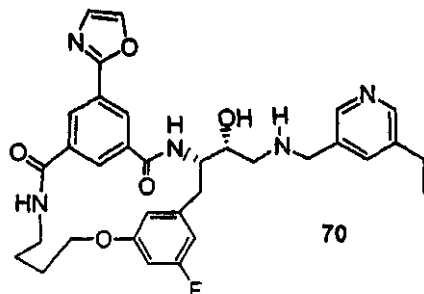
68

4-〔2-〔1-〔3-エチルフェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



69

8-フルオロ-4-〔1-ヒドロキシ-2-〔3-トリフルオロメチルベンジルアミノ〕-エチル〕-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン



70

4-〔2-〔5-エチルピリジン-3-イルメチル〕-アミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16.3.1.1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2,17-ジオン

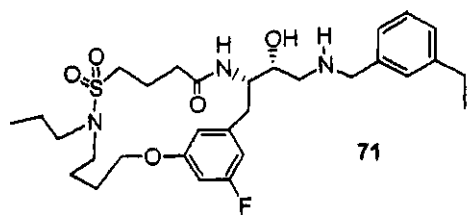
【表 1-15】

10

20

30

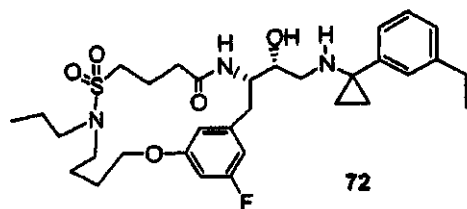
40



71

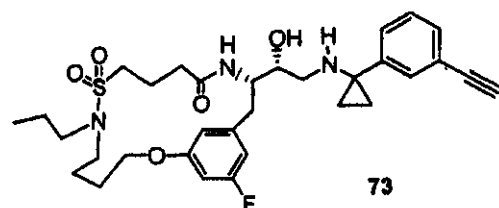
14-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-18-フルオロ-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -チア-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-12-オン

10



72

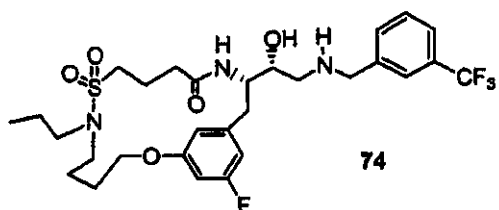
14-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -チア-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-12-オン



73

14-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -チア-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-12-オン

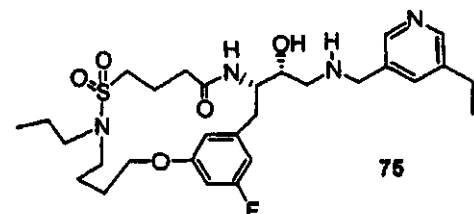
20



74

18-フルオロ-14-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -チア-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-12-オン

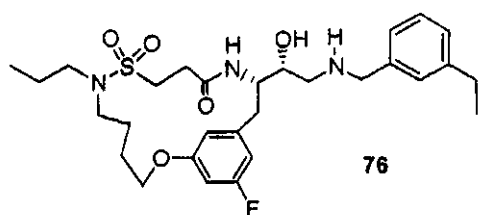
30



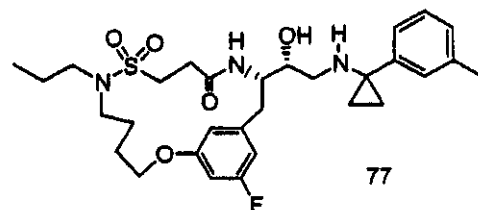
75

14-{2-[(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-18-フルオロ-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8 λ^6 -チア-7,13-ジアザ-ビシクロ[14.3.1]エイコサ-1(19),16(20),17-トリエン-12-オン

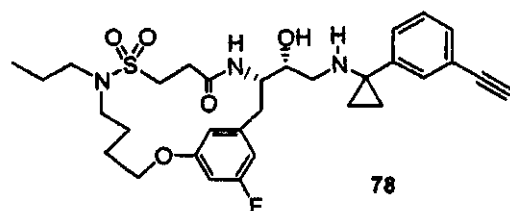
40



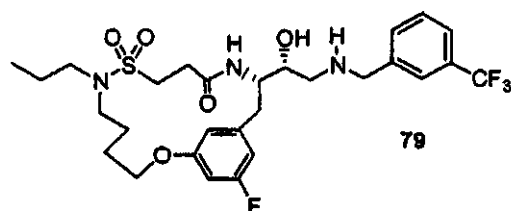
13-〔2-〔3-エチルベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-11-オン



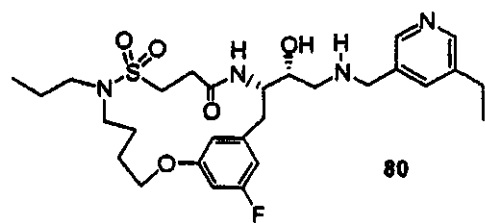
13-〔2-〔1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-11-オン



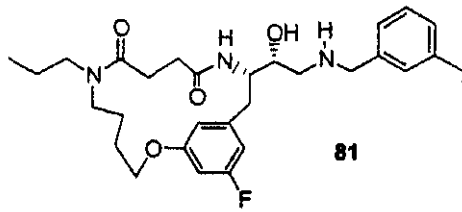
13-〔2-〔1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-11-オン



17-フルオロ-13-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル〕-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-11-オン

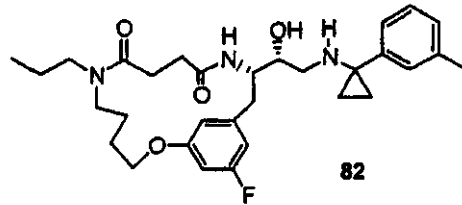


13-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-8,8-ジオキソ-7-プロピル-2-オキサ-8λ⁶-チア-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-11-オン



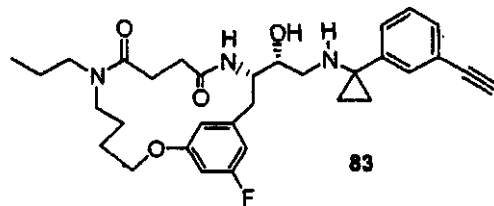
81

13-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-17-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



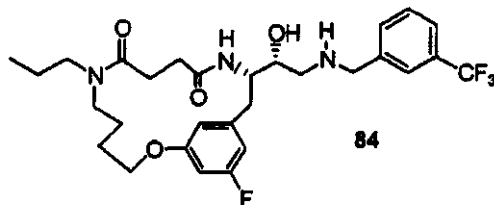
82

13-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-17-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



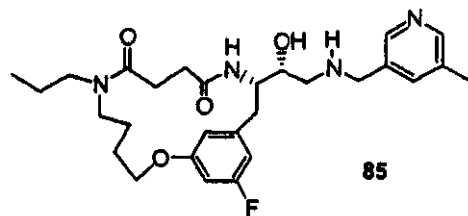
83

13-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-17-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



84

17-フルオロ-13-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



85

13-{2-[(5-エチルピリジン-3-イルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-17-フルオロ-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

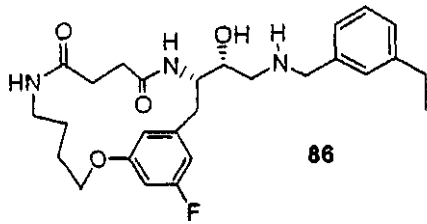
【表 1-18】

10

20

30

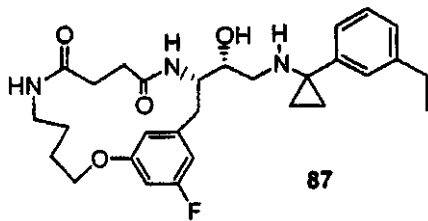
40



86

13-〔2-〔3-エチルベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

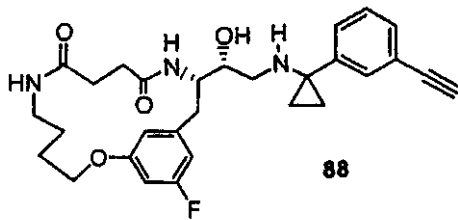
10



87

13-〔2-〔1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

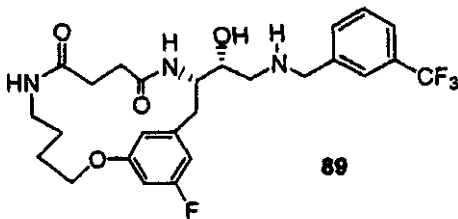
20



88

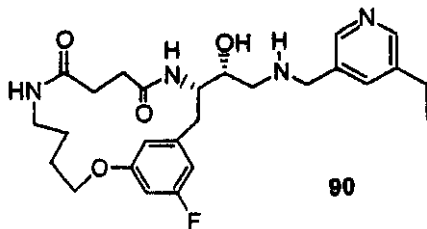
13-〔2-〔1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

30



89

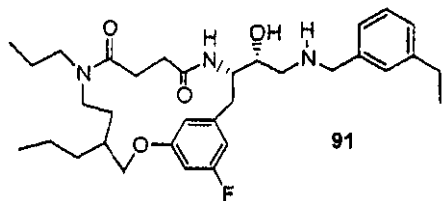
17-フルオロ-13-〔1-ヒドロキシ-2-〔3-トリフルオロメチルベンジルアミノ〕-エチル〕-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



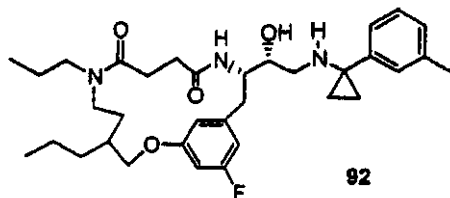
90

13-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

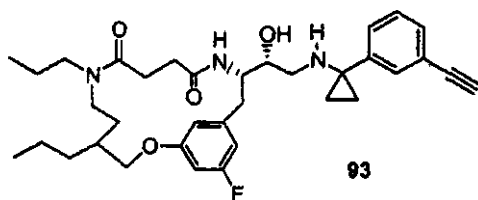
40



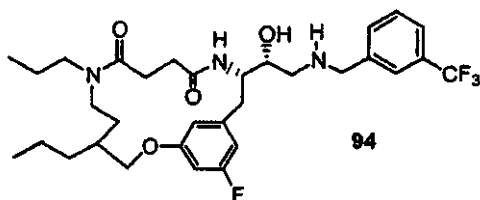
13-〔2-〔3-エチルベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-17-フルオロ-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



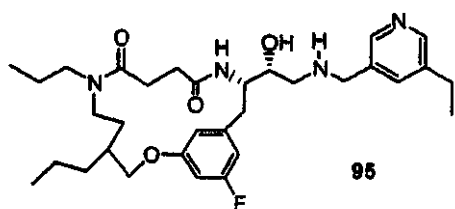
13-〔2-〔1-(3-エチルフェニル)シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-17-フルオロ-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



13-〔2-〔1-(3-エチニルフェニル)シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-17-フルオロ-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



17-フルオロ-13-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)エチル〕-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



13-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)アミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-17-フルオロ-4,7-ジプロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

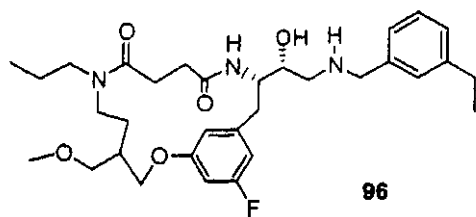
10

20

30

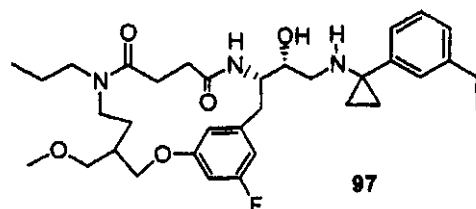
40

【表 1-20】



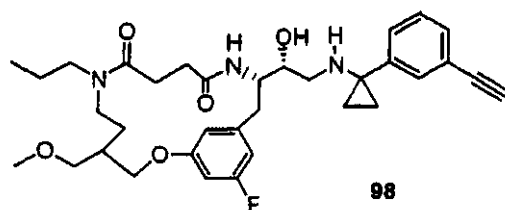
13-〔2-〔3-エチル-ベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

10



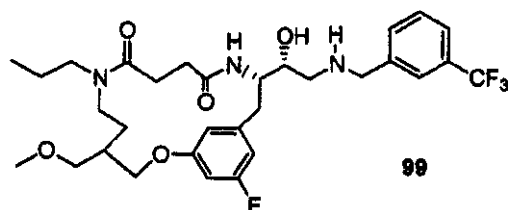
13-〔2-〔1-〔3-エチル-フェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

20



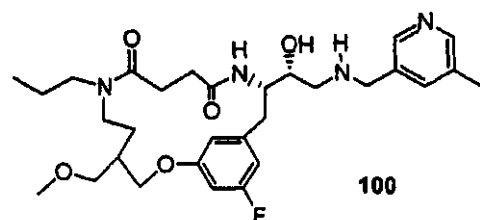
13-〔2-〔1-〔3-エチル-フェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

30

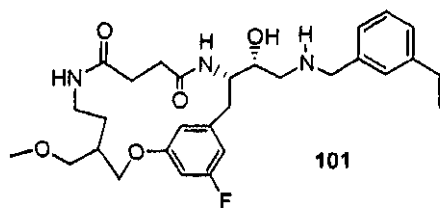


17-フルオロ-13-〔1-ヒドロキシ-2-〔3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ〕-エチル〕-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

40

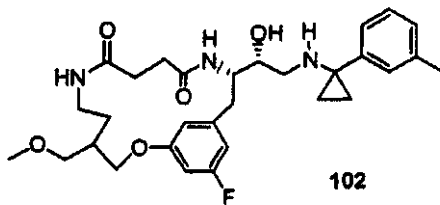


13-〔2-〔5-エチル-ピリジン-3-イルメチル〕-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-17-フルオロ-4-メトキシメチル-7-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビシクロ〔13.3.1〕ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



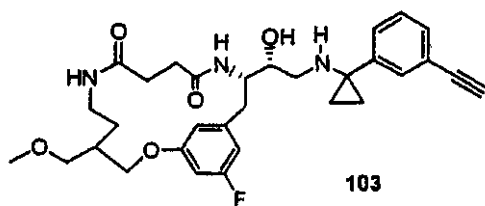
101

13-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-17-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサー7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



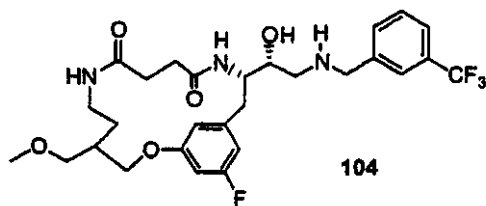
102

13-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサー7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



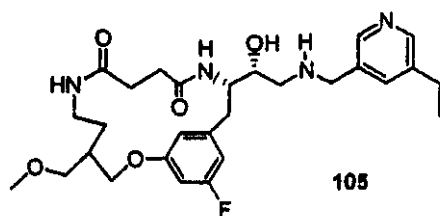
103

13-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサー7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



104

17-フルオロ-13-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-4-メトキシメチル-2-オキサー7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



105

13-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-17-フルオロ-4-メトキシメチル-2-オキサー7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

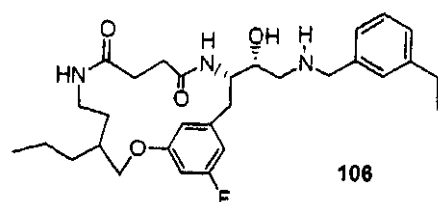
10

20

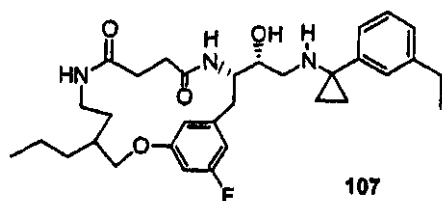
30

40

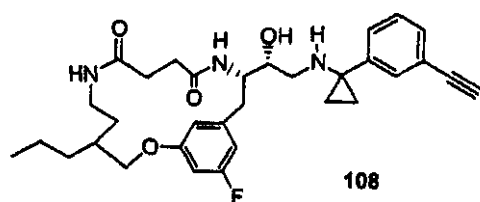
【表 1-22】



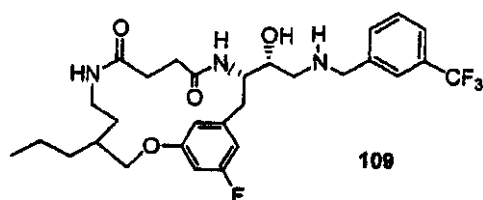
13-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-17-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



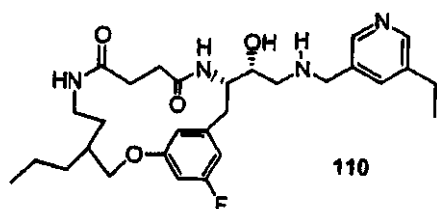
13-[2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-17-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



13-[2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-17-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



17-フルオロ-13-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-4-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン



13-[2-[5-エチルピリジン-3-イルメチル]-アミノ]-1-ヒドロキシエチル]-17-フルオロ-4-プロピル-2-オキサ-7,12-ジアザ-ビスクロ[13.3.1]ノナデカ-1(18),15(19),16-トリエン-8,11-ジオン

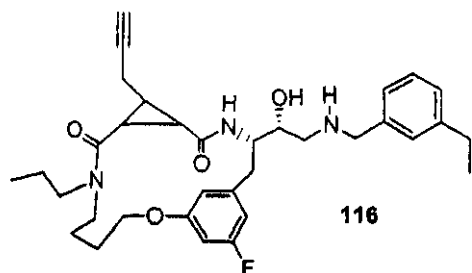
【表 1-23】

10

20

30

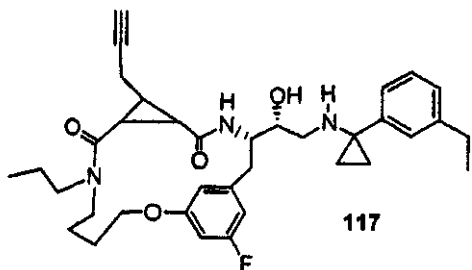
40



116

3-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-18-フルオロ-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサ-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン

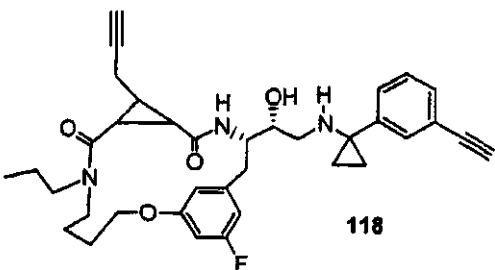
10



117

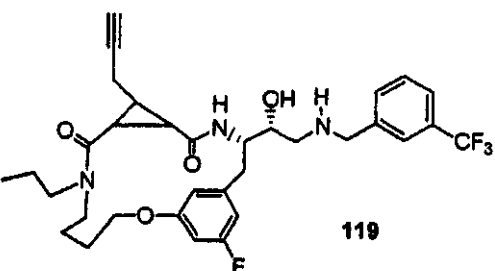
3-(2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル)-18-フルオロ-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサ-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン

20



118

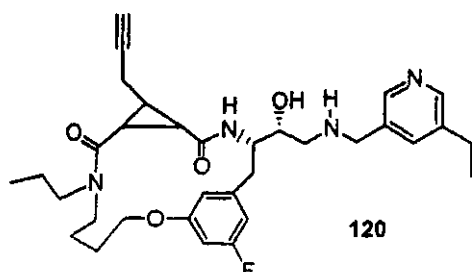
3-(2-[1-(3-エチニルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル)-18-フルオロ-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサ-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン



119

18-フルオロ-3-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサ-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン

30

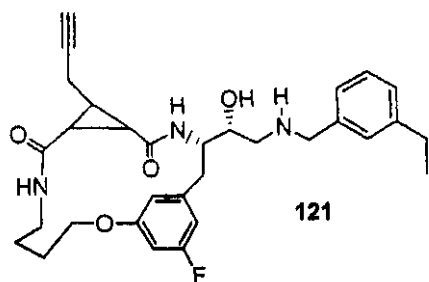


120

3-(2-[(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシエチル)-18-フルオロ-10-プロピル-7-プロプ-2-イニル-15-オキサ-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサ-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン

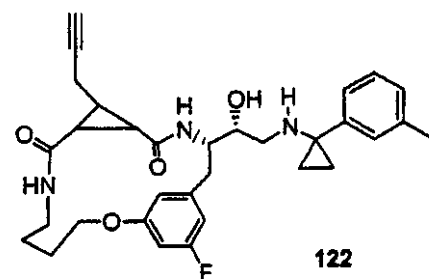
40

【表 1-24】



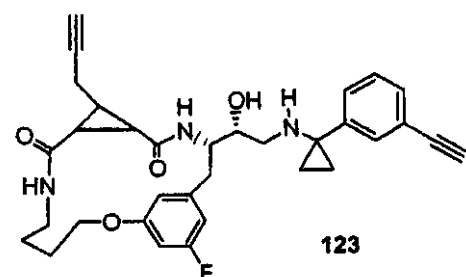
121

3-[2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-18-フルオロ-7-プロブ-2-イニル-15-オキサー-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサー-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン



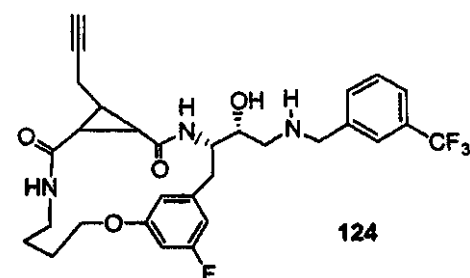
122

3-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-18-フルオロ-7-プロブ-2-イニル-15-オキサー-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサー-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン



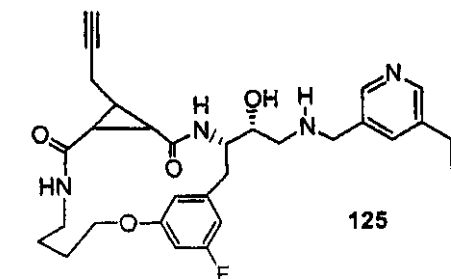
123

3-{2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-18-フルオロ-7-プロブ-2-イニル-15-オキサー-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサー-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン



124

18-フルオロ-3-[1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル]-7-プロブ-2-イニル-15-オキサー-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサー-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン



125

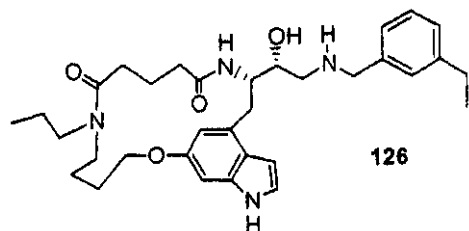
3-{2-[(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-18-フルオロ-7-プロブ-2-イニル-15-オキサー-4,10-ジアザトリシクロ[14.3.1.0^{6,8}]エイコサー-1(20),16,18-トリエン-5,9-ジオン

10

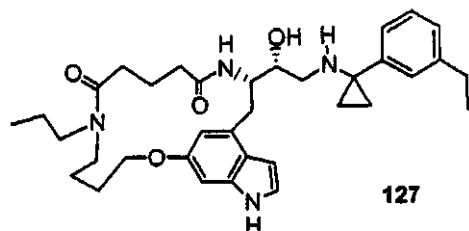
20

30

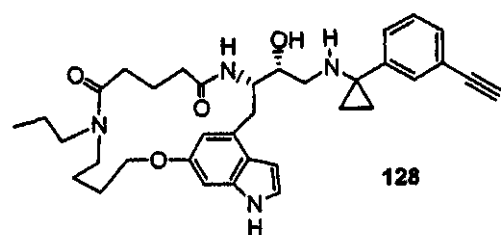
40



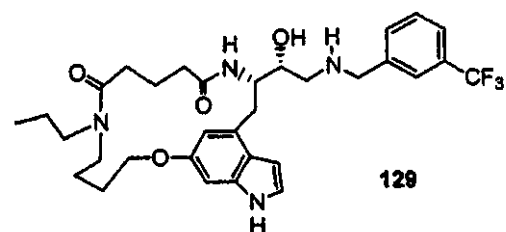
14-〔2-(3-エチル-ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル〕-7-プロピル-2-オキサ-7, 13, 20-トリアザ-トリシクロ〔14, 6, 1, 0^{17, 21}〕トリコサ-1 (22), 16 (23), 17 (21), 18-テトラエン-8, 12-ジオン



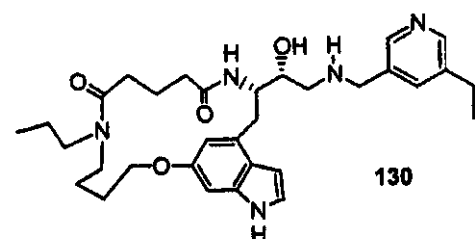
14- {2- [1- (3-エチル-フェニル) -シクロプロピル
アミノ] -1-ヒドロキシ-エチル} -7-プロピル-2-オキ
サ-7, 13, 20-トリアザ-トリシクロ [14.6.1.0^{1,7,2}
¹] トリコサ-1 (22), 16 (23), 17 (21), 18-テ
トラエン-8, 12-ジオン



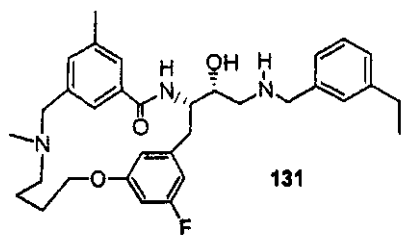
14- {2- [1- (3-エチルフェニル) -シクロプロピルアミノ] -1-ヒドロキシーエチル} -7-プロピル-2-オキサ-7, 13, 20-トリアザートリシクロ [14.6.1.0^{1,7}]¹ トリコサ-1 (22), 16 (23), 17 (21), 18-テトラエン-8, 12-ジオン



14-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル〕-7-プロピル-2-オキサ-7,13,20-トリアザ-トリシクロ〔14.6.1.0^{1,7}.0^{2,11}〕トリコサ-1(22),16(23),17(21),18-テトラエン-8,12-ジオン

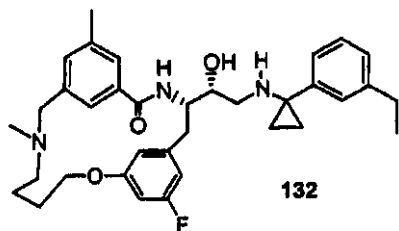


14- {2- [(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-ア
ミノ]-1-ヒドロキシエチル}-7-プロピル-2-オキサ
-7,13,20-トリアザートリシクロ[14.6.1.0^{1,2}]
トリコサ-1(22),16(23),17(21),18-テトラ
エン-8,12-ジオン



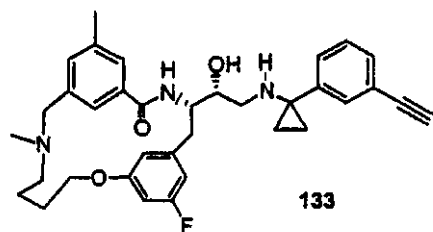
131

4-〔2-〔3-エチルベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-16,20-ジメチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



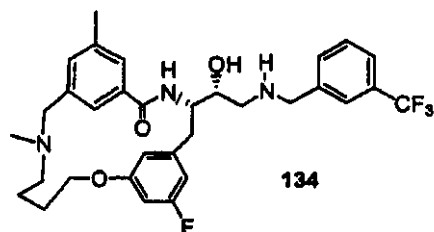
132

4-〔2-〔1-〔3-エチルフェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-16,20-ジメチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



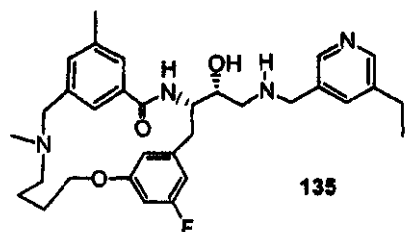
133

4-〔2-〔1-〔3-エチルフェニル〕-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-16,20-ジメチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



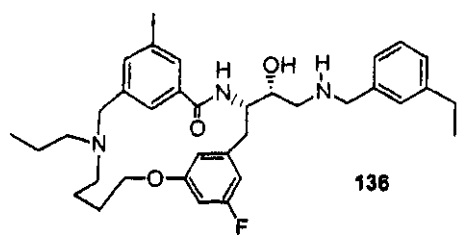
134

8-フルオロ-4-〔1-ヒドロキシ-2-〔3-トリフルオロメチルベンジルアミノ〕-エチル〕-16,20-ジメチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



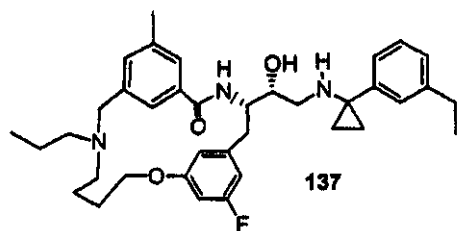
135

4-〔2-〔5-エチルピリジン-3-イルメチル〕-アミノ〕-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-16,20-ジメチル-11-オキサー-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサー-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



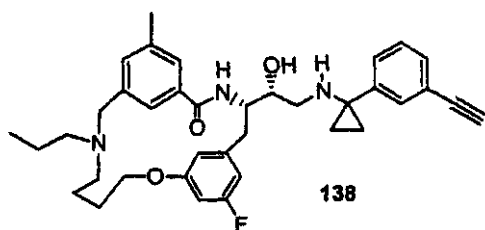
136

4-〔2-(3-エチルベンジルアミノ)-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



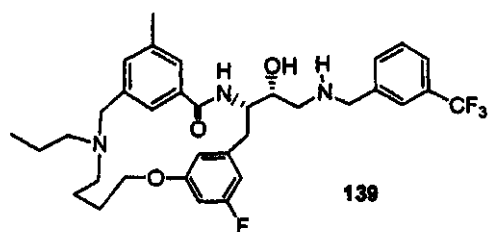
137

4-〔2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



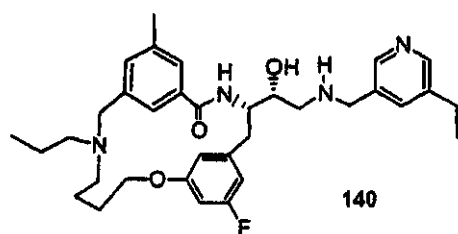
138

4-〔2-[1-(3-エチルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



139

8-フルオロ-4-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-エチル〕-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



140

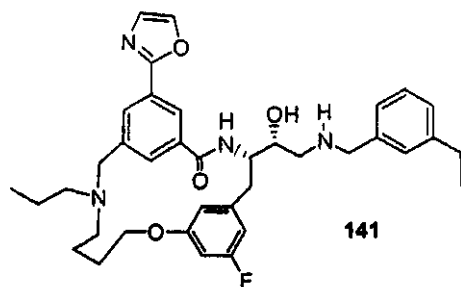
4-〔2-〔(5-エチルピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-ヒドロキシエチル〕-8-フルオロ-20-メチル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ[16.3.1.1^{6,10}]トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン

10

20

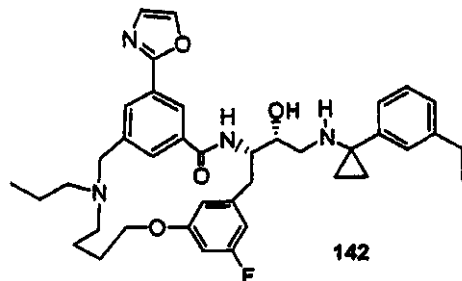
30

40



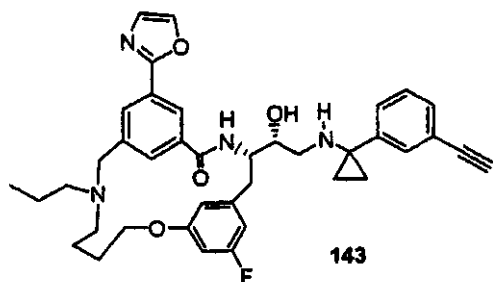
141

4-〔2-〔3-エチル-ベンジルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



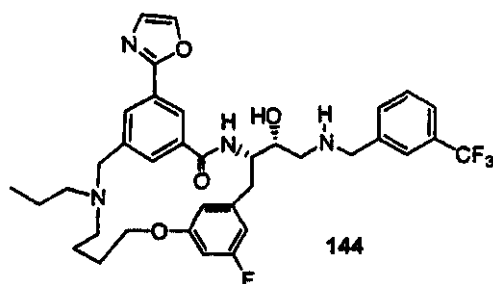
142

4-〔2-〔1-(3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



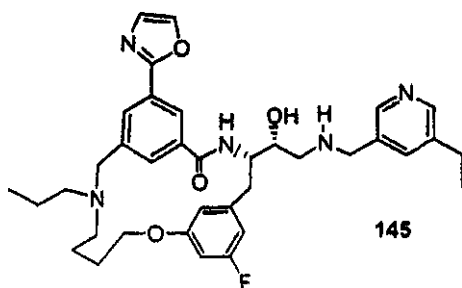
143

4-〔2-〔1-(3-エチル-フェニル)-シクロプロピルアミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



144

8-フルオロ-4-〔1-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-エチル〕-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン



145

4-〔2-〔(5-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ〕-1-ヒドロキシ-エチル〕-8-フルオロ-20-オキサゾル-2-イル-16-プロピル-11-オキサ-3,16-ジアザトリシクロ〔16,3,1,1^{6,10}〕トリコサ-1(22),6(23),7,9,18,20-ヘキサエン-2-オン

10

20

30

40

50

【0330】

生物学的実施例

実施例 A

酵素阻害アッセイ

MBP-C125アッセイを用いることにより、阻害活性について本発明の化合物を分析する。このアッセイは、未処置対照と比較して化合物をアッセイすることにより、モデルAPP基質であるMBP-C125SWのベータセクレターゼ切断の相対的阻害を測定す

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号に見いだすことができる。手短に言えば、基質は、マルトース結合タンパク質(MBP)及びスウェーデン変異APP-SWのカルボキシ末端にある125個のアミノ酸から形成される融合タンパク質である。ベータセクレターゼ酵素は、Sinha他、Nature、40巻、537~540ページ、1999年に記載されているヒト脳組織に由来するか、完全長酵素(アミノ酸1~501)として組み換えによって製造され、例えば、WO00/47618に記載されているように、組み換えcDNAを発現する293細胞から調製することができる。

【0331】

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。例示的ELISAの1つは、抗MBP捕捉抗体を用いており、この抗体を、予めコーティングされブロックされた96ウェルの高結合プレート上に沈着させ、続いて、希釈した酵素反応上清と共にインキュベートし、特異的なレポーター抗体、例えばビオチン化抗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たなSW-192抗体陽性エピトープを露出する。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変異部位におけるLeu596の次の切断を検出するに過ぎない。

【0332】

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列において、1:1希釈シリーズで6点濃度曲線(1濃度につき2ウェル)に化合物を希釈する。各々の試験化合物をDMSO中で調製し、10ミリモルの保存溶液を作製する。この保存溶液をDMSOで連続希釈し、6点希釈曲線の最高点における最終化合物濃度200mMを得る。52ミリモルのNaOAc、7.9%のDMSO、pH4.5の190マイクロリットルが予め添加されている対応するV底プレートの列C上の2つのウェルの各々に各希釈物(10)マイクロリットルを加える。NaOAcで希釈した化合物プレートを遠心沈殿させ、沈殿物をペレット化し、20マイクロリットル/ウェルを対応する平底プレートに移し、これに氷冷した酵素-基質混合物(30マイクロリットル当たりMBP-C125SW基質2.5マイクロリットル、酵素0.03マイクロリットル、及び氷冷した0.09%TX100 24.5マイクロリットル)30マイクロリットルを加える。曲線最高点における200マイクロモル化合物の最終反応混合物は、5%DMSO、20ミリモルのNaAc、0.06%TX100、pH4.5に溶けている。

【0333】

プレートを37℃に温めて、酵素反応を開始させる。37℃で90分後、200マイクロリットル/ウェルの冷試料希釈液を加えて反応を停止させ、80マイクロリットル/ウェルの試料希釈液を含む、対応する抗MBP抗体でコーティングされた捕捉用ELISAプレートに、20マイクロリットル/ウェルを移す。この反応物を4℃で一夜インキュベートし、翌日、抗192SW抗体、続いてストレプトアビジン-APコンジュゲート及び蛍光物質と共に2時間インキュベートした後にELISAを展開する。蛍光プレートリーダーでシグナルを読み取る。

【0334】

化合物を加えていない対照ウェルにおける酵素反応シグナルと比較して、検出されたシグナルの50%低下を示した化合物の濃度(IC₅₀)を算出することにより、化合物の相対的阻害能力を決定する。このアッセイでは、本発明の化合物は、50マイクロモル未満のIC₅₀を示した。

【0335】

実施例B

合成APP基質を利用する無細胞阻害アッセイ

10

20

30

40

50

ベータセクレターゼによって切断することができ、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ることによって蛍光を発する合成APP基質を用い、本発明の阻害化合物の存在下又は非存在下でベータセクレターゼ活性をアッセイする。有用な基質には、以下の基質が含まれる。

ビオチン-SEVNL-DAEFR C [オレゴングリーン] KK

[配列番号1]

ビオチン-SEVKM-DAEFR C [オレゴングリーン] KK

[配列番号2]

ビオチン-GLNIKTEEISEISY-EVEFR C [オレゴングリーン] KK

[配列番号3]

ビオチン-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEFR C [オレゴングリーン] KK

[配列番号4]

ビオチン-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKAC [オレゴングリーン] KK

[配列番号5]

【0336】

予めブロックされた低親和性の黒色プレート（384ウェル）中、37℃で30分間、酵素（0.1ナノモル）及び試験化合物（0.001～100マイクロモル）をインキュベートする。150ミリモルの基質を加えて1ウェル当たり30マイクロリットルの最終容積にすることによって反応を開始する。最終アッセイ条件は、0.001～100マイクロモルの化合物阻害剤、0.1モルの酢酸ナトリウム（pH4.5）、150ナノモルの基質、0.1ナノモルの可溶性ベータセクレターゼ、0.001% Tween 20、及び2% 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、飽和濃度のイムノピュア（immunopure）ストレプトアビジンを加えることにより反応を停止させる。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（Ex485nm/Em530nm）を用いて蛍光偏光を測定する。ベータ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場合に生じ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非存在下におけるインキュベーションは、合成APP基質のベータセクレターゼ酵素による切断の特異的阻害を明らかにする。このアッセイでは、本発明の化合物は、50マイクロモル未満のIC50を示した。

【0337】

実施例C

ベータセクレターゼ阻害：P26-P4' SWアッセイ

APPのベータセクレターゼ切断部位を含む合成基質を用い、例えば、公告されているPCT出願WO00/47618に記載されている方法を用いてベータセクレターゼ活性をアッセイする。P26-P4' SW基質は、配列（ビオチン）CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF [配列番号6] のペプチドである。P26-P1標準品は、配列（ビオチン）CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [配列番号7] を有する。

【0338】

手短に言うと、このアッセイでは、ビオチンがカップリングされた合成基質を約0から約200マイクロモル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マイクロモルの基質濃度が好ましい。DMSOで希釈した化合物を反応混合物に加え、5%の最終DMSO濃度とする。対照も、5%の最終DMSO濃度を含有している。反応物中のベータセクレターゼ酵素の濃度を変え、希釈後に、約125から2000ピコモルのELISAアッセイの直線範囲を有する生成物濃度を得る。

【0339】

また、反応混合物には、20ミリモルの酢酸ナトリウム、pH4.5、0.06%トリトンX100も含まれ、37℃で約1から3時間インキュベートする。次いで、試料をアッセイ緩衝液（例えば、145.4ナノモルの塩化ナトリウム、9.51ミリモルのリン酸ナトリウム、7.7ミリモルのアジ化ナトリウム、0.05%トリトンX405、6g/

10

20

30

40

50

リットルウシ血清アルブミン、pH 7.4)で希釈して反応をクエンチし、次いで切断産物のイムノアッセイのためさらに希釈する。

【0340】

切断産物は、ELISAによってアッセイすることができる。捕捉抗体、例えば、SW 192がコーティングされたアッセイプレート中、4℃において24時間、希釈した試料及び標準品をインキュベートする。TTBS緩衝液(150ミリモルの塩化ナトリウム、25ミリモルのトリス、0.05% Tween 20、pH 7.5)中で洗浄後、製造者の指示に従って、ストレプトアビジン-APと共に試料を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、試料をTTBS中で洗浄し、蛍光物質溶液A(31.2g/リットルの2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、30mg/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-アルカリリン酸との反応は、蛍光による検出を可能にする。ベータセクレターゼ活性の有効な阻害剤である化合物は、対照に比べて基質の切断の減少を示す。

10

【0341】

実施例D

合成オリゴペプチド基質を用いるアッセイ

知られているベータセクレターゼの切断部位、及び場合により検出可能な蛍光性又は色素原性部分などのタグを組み込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、並びにそれら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い、検出するべきペプチドに適している高速液体クロマトグラフィー又は蛍光若しくは色素原性検出法を用いて検出することができる。

20

【0342】

例えば、そのような1つのペプチドは、配列SEVNL-DAEF[配列番号8]を有し、切断部位は、残基5と6の間である。別の好ましい基質は、配列ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF[配列番号9]を有し、切断部位は、残基26と27の間である。

【0343】

基質のベータセクレターゼ媒介性切断をもたらすのに十分な条件下、ベータセクレターゼの存在下でこれらの合成APP基質をインキュベートする。化合物阻害剤の存在下における切断結果を対照の結果と比較すると、化合物の阻害活性の尺度が得られる。

30

【0344】

実施例E

ベータ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、ベータセクレターゼ活性の阻害を分析する例示的アッセイは、一般にスウェーデン変異と呼ばれ、Aベータを過剰產生することが示されている(Citron他、Nature、360巻、672~674ページ、1992年)自然発生の二重突然変異Lys651Met52からAsn651Leu652(APP751に番号付けされた)を含むAPP751を形質移入されたヒト胚性腎細胞系HEKp293(ATCC Accession No. CRL-1573)を利用している。

40

【0345】

所望の濃度、一般に10マイクログラム/mlまでの(DMSOで希釈した)阻害剤化合物の存在下/非存在下で、細胞をインキュベートする。処理時間の終わりに、例えば、切断断片の分析により、ベータセクレターゼ活性について馴化培地を分析する。Aベータは、特異的検出抗体を使用するイムノアッセイによって分析することができる。化合物阻害剤の存在下及び非存在下で酵素活性を測定し、APP基質のベータセクレターゼ媒介性切断の特異的阻害を立証する。

【0346】

実施例F

50

A Dの動物モデルにおけるベータセクレターゼの阻害

様々な動物モデルを用い、ベータセクレターゼ活性の阻害についてスクリーニングすることができる。本発明における動物モデルの例には、マウス、モルモット、イヌなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。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あってもよい。さらに、哺乳動物モデルも、本明細書に記載のA P P 6 9 5 - S WなどのA P Pで変異を発現することがある。非ヒトの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, 6 0 4, 1 0 2号、同第5, 9 1 2, 4 1 0号、及び同第5, 8 1 1, 6 3 3号に記載されている。

【0347】

推定上の阻害剤化合物の存在下、i n v i v oでAベータ遊離の抑制を分析するには、Games 他、Nature、373巻、523～527ページ、1995年に記載されているように調製されたPDAPPマウスが有用である。米国特許第6, 191, 166号に記載されているように、4月齢のPDAPPマウスに、トウモロコシ油などの溶剤中で製剤化した化合物を投与する。マウスに化合物(1～30mg/ml、好ましくは1～10mg/ml)を投与する。時間経過後、例えば3～10時間後、動物を致死せしめ、分析のために脳を摘出する。 10

【0348】

トランスジェニック動物には、選ばれた投与の様式に適している担体中で製剤化された、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、溶剤で処置する、又は不活性化化合物で処置する。投与は、急性的、すなわち1日に単回投与又は複数回投与、或いは、慢性的、すなわち数日間毎日投与を繰り返すこともできる。0時間目から始め、選択された動物から脳組織又は脳脊髄液を取得し、例えば、Aベータ検出に特異的な抗体を用いるイムノアッセイにより、Aベータを含むAPP切断ペプチドの存在について分析する。試験期間の終わりに動物を致死せしめ、Aベータ及び/又はベータアミロイド斑の存在について脳組織又は脳脊髄液を分析する。また、壊死について組織も分析する。 20

【0349】

本発明の化合物阻害剤を投与された動物は、未処置対照に比べ、脳組織又は脳脊髄液中におけるAベータの減少及び脳組織におけるベータアミロイド斑の減少を示すことが予想される。

【0350】

実施例G

ヒト患者におけるAベータ産生の阻害

アルツハイマー病(AD)に罹患した患者は、脳におけるAベータの量の増加を示す。AD患者に、選ばれた投与の様式に適している担体中で製剤化され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日目から始め、例えば1カ月に1回、認知及び記憶テストを行う。

【0351】

化合物阻害剤を投与された患者は、1つ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ベータ；脳又は海馬の容積；脳におけるAベータ沈着物；脳におけるアミロイド斑；並びに認知及び記憶機能に関するスコアの変化を分析すると、対照の未処置患者と比べ、疾患進行の緩徐化又は安定化を示すことが予想される。 40

【0352】

実施例H

ADのリスクのある患者におけるAベータ産生の予防

家族性遺伝パターン、例えば、スウェーデン変異の存在の認識、及び/又は診断パラメータをモニタすることにより、ADを発症しやすい又は発症するリスクのある患者を識別する。ADを発症しやすい又は発症するリスクがあると識別された患者に、選ばれた投与の様式に適している担体中で製剤化され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日目から始め、例えば1カ月に1回、認知及び記憶テストを行う。

【0353】

化合物阻害剤を投与された患者は、1つ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ペータ；脳又は海馬の容積；脳におけるアミロイド斑；並びに認知及び記憶機能に関するスコアの変化を分析した場合、対照の未処置患者と比べ、疾患進行の緩徐化又は安定化を示すことが予想される。

【0354】

次に、本発明並びに本発明を行いかつ使用する方法及びプロセスを、関係するいずれの当業者も本発明を行いかつ使用することができるような十分で、明瞭で、簡潔かつ正確な用語で記載する。上記は、本発明の好ましい実施形態について記載しており、特許請求の範囲に記載の本発明の精神又は範囲を逸脱しないかぎり、変更形態を実施できることは理解されるであろう。発明と見なされる主題を具体的に指摘しかつ明確に主張するため、以下の特許請求の範囲でこの明細書を締めくくる。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100399 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/395,
C07D 273/02, 291/08, 413/04, 413/12, A61P 25/28, C07D
413/14, 419/12, 498/08(US). JACOBS, Jon, S. [US/US]; 103 Merriweather Lane,
Kalamazoo, MI 49006 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/18719

(74) Agent: DOCTER, Stephen, H.; McDonnell Boehnen
Hulbert & Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200,
Chicago, IL 60606 (US).

(22) International Filing Date: 12 June 2002 (12.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 12 June 2001 (12.06.2001) US
60/297,505
19 November 2001 (19.11.2001) US
60/333,082(81) Designated States (national): 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, EG, ES, FI, GB, GD, GU, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(71) Applicants (for all designated States except US): ELAN
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 800 Gate-
way Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301
Henrietta, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PULLEY, Shon, R.
[US/US]; 13850 Kellogg School Road, Hickory Corners,
MI 49060 (US). BECK, James, P. [US/US]; 8351 Canary
Lane, Kalamazoo, MI 49990 (US). TENBRINK, Ruth, E.
[US/US]; 5725 DE Avenue, East, Kalamazoo, MI 49004

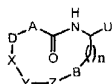
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/100399 A1

(54) Title: MACROCYCLES USEFUL IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE



(X)

(57) Abstract: The present invention is macrocycles of the formula (X) for treating Alzheimer's disease and other similar diseases. These compounds include inhibitors of the beta-secretase enzyme for the treatment of Alzheimer's disease and other diseases characterized by deposition of A beta peptide in a mammal. The compounds of the invention are useful in pharmaceutical compositions and methods of treatment to reduce A beta peptide formation.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

MACROCYCLES USEFUL IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

This application claims priority to U.S. Provisional
5 Application Ser. Nos. 60/297,505 filed June 12, 2001 and
60/333,082 filed November 19, 2001.

Background of the Invention

1. Field of the Invention

10 The invention relates to substituted cyclic amides and such
compounds that are useful for the treatment of Alzheimer's
disease. More specifically, the invention relates to such
compounds that are capable of inhibiting beta-secretase, an
enzyme that cleaves amyloid precursor protein to produce amyloid
15 beta peptide (A beta), a major component of the amyloid plaques
found in the brains of Alzheimer's sufferers.

2. Description of the Related Art

Alzheimer's disease (AD) is a progressive degenerative
20 disease of the brain primarily associated with aging. Clinical
presentation of AD is characterized by loss of memory,
cognition, reasoning, judgment, and orientation. As the disease
progresses, motor, sensory, and linguistic abilities are also
affected until there is global impairment of multiple cognitive
25 functions. These cognitive losses occur gradually, but
typically lead to severe impairment and eventual death in the
range of four to twelve years.

Alzheimer's disease is characterized by two major
pathologic observations in the brain: neurofibrillary tangles
30 and beta amyloid (or neuritic) plaques, comprised predominantly
of an aggregate of a peptide fragment known as A beta.
Individuals with AD exhibit characteristic beta-amyloid deposits
in the brain (beta amyloid plaques) and in cerebral blood
vessels (beta amyloid angiopathy) as well as neurofibrillary

WO 02/100399

PCT/US02/18719

tangles. Neurofibrillary tangles occur not only in Alzheimer's disease but also in other dementia-inducing disorders. On autopsy, large numbers of these lesions are generally found in areas of the human brain important for memory and cognition.

- 5 Smaller numbers of these lesions in a more restricted anatomical distribution are found in the brains of most aged humans who do not have clinical AD. Amyloidogenic plaques and vascular amyloid angiopathy also characterize the brains of individuals with Trisomy 21 (Down's Syndrome), Hereditary
10 Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type (HCHWA-D), and other neurodegenerative disorders. Beta-amyloid is a defining feature of AD, now believed to be a causative precursor or factor in the development of disease. Deposition of A beta in areas of the brain responsible for cognitive activities is a
15 major factor in the development of AD. Beta-amyloid plaques are predominantly composed of amyloid beta peptide (A beta, also sometimes designated betaA4). A beta peptide is derived by proteolysis of the amyloid precursor protein (APP) and is comprised of 39-42 amino acids. Several proteases called
20 secretases are involved in the processing of APP.

- Cleavage of APP at the N-terminus of the A beta peptide by beta-secretase and at the C-terminus by one or more gamma-secretases constitutes the beta-amyloidogenic pathway, i.e. the pathway by which A beta is formed. Cleavage of APP by alpha-
25 secretase produces alpha-sAPP, a secreted form of APP that does not result in beta-amyloid plaque formation. This alternate pathway precludes the formation of A beta peptide. A description of the proteolytic processing fragments of APP is found, for example, in U.S. Patent Nos. 5,441,870; 5,721,130;
30 and 5,942,400.

An aspartyl protease has been identified as the enzyme responsible for processing of APP at the beta-secretase cleavage site. The beta-secretase enzyme has been disclosed using varied nomenclature, including BACE, Asp, and Memapsin. See, for

WO 02/100399

PCT/US02/18719

example, Sindha et al., 1999, *Nature* 402:537-554 (p501) and published PCT application WO00/17369.

Several lines of evidence indicate that progressive cerebral deposition of beta-amyloid peptide (A beta) plays a seminal role in the pathogenesis of AD and can precede cognitive symptoms by years or decades. See, for example, Selkoe, 1991, *Neuron* 6:487. Release of A beta from neuronal cells grown in culture and the presence of A beta in cerebrospinal fluid (CSF) of both normal individuals and AD patients has been demonstrated. See, for example, Seubert et al., 1992, *Nature* 359:325-327.

It has been proposed that A beta peptide accumulates as a result of APP processing by beta-secretase, thus inhibition of this enzyme's activity is desirable for the treatment of AD. In vivo processing of APP at the beta-secretase cleavage site is thought to be a rate-limiting step in A beta production, and is thus a therapeutic target for the treatment of AD. See for example, Sabbagh, M., et al., 1997, *Alz. Dis. Rev.* 3, 1-19.

BACE1 knockout mice fail to produce A beta, and present a normal phenotype. When crossed with transgenic mice that over express APP, the progeny show reduced amounts of A beta in brain extracts as compared with control animals (Luo et al., 2001 *Nature Neuroscience* 4:231-232). This evidence further supports the proposal that inhibition of beta-secretase activity and reduction of A beta in the brain provides a therapeutic method for the treatment of AD and other beta amyloid disorders.

At present there are no effective treatments for halting, preventing, or reversing the progression of Alzheimer's disease. Therefore, there is an urgent need for pharmaceutical agents capable of slowing the progression of Alzheimer's disease and/or preventing it in the first place.

Compounds that are effective inhibitors of beta-secretase, that inhibit beta-secretase-mediated cleavage of APP, that are effective inhibitors of A beta production, and/or are effective

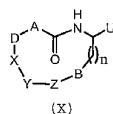
WO 02/100399

PCT/US02/18719

to reduce amyloid beta deposits or plaques, are needed for the treatment and prevention of disease characterized by amyloid beta deposits or plaques, such as AD.

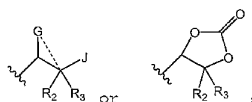
5 Summary of the Invention

The invention provides compounds of formula (X):



wherein

10 U is



--- is an optional bond;

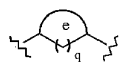
J is -CH₂OH or -NH-R_e when --- is not a bond, or absent when --- is a bond;

15 G is OH when --- is not a bond or -O- when --- is a bond;
n is 0-6;

A, B and Y are the same or different and represent

-(CR₄R₅)_m-; or

20 C₂-C₆ alkenyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from R₆, R₆', and R₆''; or



, where

q is 0 or 1; and

the "e" ring is

aryl or heteroaryl, each of which is optionally

25 substituted with one, two or three groups

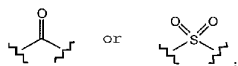
WO 02/100399

PCT/US02/18719

independently selected from R_6 , R_6' and R_6'' ;
 or
 a carbocyclic ring having three, four, five or
 six atoms in which one, two or three of such
 5 atoms are optionally hetero atoms
 independently selected from O, N, and S and
 where the carbocyclic ring is optionally
 substituted with one, two or three groups
 independently selected from R_6 , R_6' and R_6'' ;

10 m is 1-6;

R_4 and R_5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6
 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl,
 C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_{12}
 cycloalkylalkyl, or C_3 - C_6 cycloalkyl;

15 D is $-\text{CH}_2-$, or

X is absent, O, or $-\text{NR}_7-$;

Z is absent, O, S, $-\text{NR}_7-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$,
 20 $-\text{NHC}(=\text{O})-$, or $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;

R_7 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6
 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl or C_1 - C_6
 alkoxyalkyl;

R_6 , R_6' and R_6'' independently are

25 C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three
 groups independently selected from C_1 - C_3 alkyl,
 halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1 - C_3 alkoxy, amino,
 and mono- or dialkylamino; or

30 C_2 - C_6 alkenyl or C_2 - C_6 alkynyl, each of which is optionally
 substituted with one, two or three groups
 independently selected from C_1 - C_3 alkyl, halogen, $-\text{OH}$,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or
- 5 -(CH₂)₀₋₄-O-(C₁-C₆ alkyl), where the alkyl portion is optionally substituted with one, two, three, four, or five groups independently selected from halogen; or
- OH, -NO₂, halogen, -CO₂H, -C≡N, -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₈R₉, -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkenyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkynyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(CH₂)₀₋₄-R_{aryl}, -(CH₂)₀₋₄-R_{heteroaryl}, -(CH₂)₀₋₄-R_{heterocyclyl}, -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{aryl}, -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{heteroaryl}, -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{heterocyclyl}, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₁₁, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₈R₉, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₁₁)-CO-O-R₁₁, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₁₁)-CO-N(R₁₁)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₁₁)-CS-N(R₁₁)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₁₁)-CO-R₈, -(CH₂)₀₋₄-NR₈R₉, -(CH₂)₀₋₄-R₁₀, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(O-R_{aryl})₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₁₁)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R₁₁)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-(R₁₁), -(CH₂)₀₋₄-O-(R₁₁)-COOH, -(CH₂)₀₋₄-S-(R₁₁), C₃-C₇ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₁₁)-SO₂-R₇, or -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl;
- 10 R₈ and R₉ are the same or different and represent -H, -C₁-C₇ cycloalkyl, -(C₁-C₂ alkyl)-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₃ alkyl), -C₁-C₆ alkenyl, -C₁-C₆ alkynyl, or -C₁-C₆ alkyl chain with one double bond and one triple bond; or
- 15 -C₁-C₆ alkyl optionally substituted with -OH or -NH₂; or -C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or
- heterocyclyl optionally substituted with one, two or three groups selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, oxo, -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- 20
- 25
- 30

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
- 5 C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
- 10 C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or
- aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected
- 15 from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, and -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
- 20 C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
- 25 C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;
- 30 R₁₀ is heterocyclyl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from C₁-C₆ alkyl;
- R₁₁ is C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₇ cycloalkyl, - (CH₂)₀₋₂-R_{ary1}, or - (CH₂)₀₋₂-R_{heteroaryl};

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- R_{aryl} is aryl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- 5 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
- 10 C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
- 15 C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen;
- $R_{\text{heteroaryl}}$ is heteroaryl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- 20 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
- 25 C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
- 30 C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- $R_{\text{heterocyclyl}}$ is heterocyclyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, =O, -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- 5 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
- 10 C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
- 15 C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen;
- R_2 is
- H; or -(CH₂)₀₋₄-R_{aryl} and -(CH₂)₀₋₄-R_{heteroaryl}; or
- 20 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or
- C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl or -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl, each of which is optionally substituted with one, two
- 25 or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino;
- R_3 is -H, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -(CH₂)₀₋₄-R_{aryl}, or -(CH₂)₀₋₄-R_{heteroaryl}; or
- 30 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or
- 5 R_2 and R_3 taken together with the carbon atom to which they are attached form a carbocycle of three, four, five, six, or seven carbon atoms, where one atom is optionally a heteroatom selected from the group consisting of $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, and $-NR_6-$;
- 10 R_C is hydrogen, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -aryl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -aryl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -aryl-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -heteroaryl-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -heteroaryl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -heteroaryl-heteroaryl,
- 15 $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -heterocyclyl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -heterocyclyl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$ -heterocyclyl-aryl, $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}-CO-N-(R_{255})_2$, $-CH(aryl)_2$, $-CH(heteroaryl)_2$, $-CH(heterocyclyl)_2$, $-CH(aryl)(heteroaryl)$, $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$ -aryl, $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$ -heteroaryl, $-CH(-aryl \text{ or } -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2$, $(C_1-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-OH$; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$, or
- 20 C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205} , $-OC=ONR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-SH$, $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$, $-C=ONR_{235}R_{240}$, and $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$, or
- 25 $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$ cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205} , $-CO_2H$, and $-CO_2-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, or
- 30 cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocyclyl wherein one, two or three

WO 02/100399

PCT/US02/18719

carbons of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with a heteroatom independently selected from NH, NR₂₁₅, O, or S(=O)₀₋₂, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with one or two groups that are independently R₂₀₅, =O, -CO-NR₂₃₅R₂₄₀, or -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), or

C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₅ groups, wherein

each aryl and heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₀, and wherein each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R₂₁₀;

R₂₀₀ at each occurrence is independently selected from -OH, -NO₂, halogen, -CO₂H, C≡N, -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkenyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkynyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-aryl, -(CH₂)₀₋₄-CO-heteroaryl, -(CH₂)₀₋₄-CO-heterocyclyl, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₂₁₅)-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₂₁₅)-CO-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(-H or R₂₁₅)-CO-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ alkyl), -(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-(C₁-C₆ alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F), C₃-C₇ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₂₁₅)-SO₂-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl, or

C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₅ groups, or

C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 R₂₀₅ groups, wherein

WO 02/100399

PCT/US02/18719

the aryl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} , R_{210} , or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210} , and wherein the heterocyclyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210} ;

R_{205} at each occurrence is independently selected from C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_6 alkoxy, NH₂, NH(C_1-C_6 alkyl) or N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, -NR₂₂₀R₂₂₅, OH, C≡N, -CO-(C_1-C_4 alkyl), -SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀, -CO-NR₂₃₅R₂₄₀, -SO₂-(C_1-C_4 alkyl), =O, or C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups;

R_{215} at each occurrence is independently selected from C_1-C_6 alkyl, -(CH₂)₀₋₂-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and -(CH₂)₀₋₂-(heteroaryl), -(CH₂)₀₋₂-(heterocyclyl), wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210} , and wherein the heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210} ;

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from -H, - C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), - C_2-C_6 alkenyl, - C_2-C_6 alkynyl, - C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocyclyl, or - C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with -OH, -NH₂ or halogen, wherein

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- the aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{270} groups
- R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;
- R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from -H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or
- R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a heteroatom selected from -O-, -S-, -SO₂-, and -NR₂₂₀-;
- R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from -H, $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})\text{-heteroaryl}$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})\text{-heterocyclyl}$, -aryl , -heteroaryl , -heterocyclyl , $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}\text{-aryl}$, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}\text{-heteroaryl}$, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}\text{-heterocyclyl}$, or
- C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein
- each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} , R_{210} , or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210} , and wherein
- each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210} ;
- R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;
- R_{270} at each occurrence is independently R_{205} , halogen C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, NR₂₃₅R₂₄₀, -OH, -C≡N, -CO-(C_1-C_4 alkyl), -SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀, -CO-NR₂₃₅R₂₄₀, -SO₂-(C_1-C_4 alkyl), =O, or

WO 02/100399

PCT/US02/18719

C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl or -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₅ groups;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 The invention also provides intermediates and methods useful for preparing the compounds of formula X.

The invention further provides pharmaceutical compositions comprising a compound of formula X.

10 The present invention also provides the use of a compound of formula (X) and pharmaceutically acceptable salts thereof for the manufacture of a medicament.

The present invention also provides a method of treating a patient who has Alzheimer's Disease or other diseases that can be treated by inhibiting beta-secretase activity.

15

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Detailed Description of the Invention

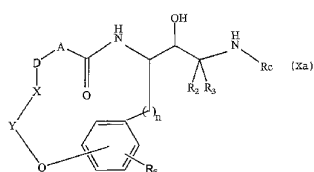
The compounds encompassed by the instant invention are those described by the general formula (X) set forth above, and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

5 In an embodiment, the compounds of formula (X) have syn stereochemistry.

In an embodiment, the compounds of formula (X) have anti stereochemistry.

In an embodiment, the compound of formula (X) includes a
10 pharmaceutically acceptable salt selected from the group consisting of salts of the following acids: hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, sulfuric, phosphoric, citric, TFA, methanesulfonic, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ where n is 0 thru 4, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ where n is as defined above, $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, and
15 phenyl-COOH.

In an embodiment, the compounds of the invention have formula (Xa):

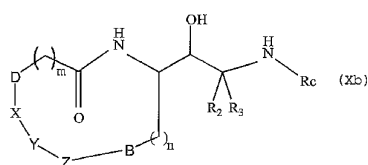


20 where D, A, X, Y, n, R₂, R₃, R₆ and R₅ are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xa) are those in which the -O- is bonded to the phenyl group at the 3-position relative to the -(alkyl)_n group; Y is C₁-C₆ alkyl; R₆ is halogen; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; and R₅ is -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-
25 heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀.

In another embodiment, the compounds of the invention have formula (Xb):

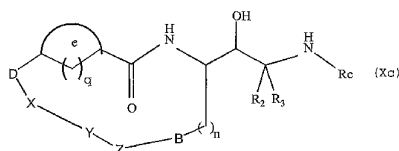
WO 02/100399

PCT/US02/18719



where D, X, Y, Z, B, m, n, R₂, R₃, R₆ and R_c are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xb) are those in which
 5 Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; and R_c is -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀.

In yet another embodiment, the compounds of the invention
 10 have formula (Xc):

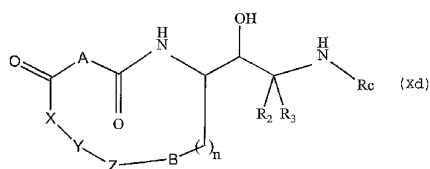


where D, X, Y, Z, B, n, the e ring, q, R₂, R₃, and R_c are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xc) are
 15 those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; and R_c is -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀.

In still another embodiment, the compounds of the invention
 20 have formula (Xd):

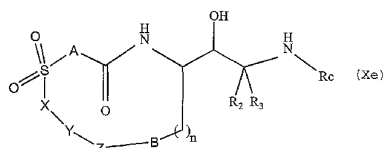
WO 02/100399

PCT/US02/18719



where A, X, Y, Z, B, n, R₂, R₃, and R_c are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xd) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; R_c is -(CR₂₄₈R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₈R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀; and X is NR₇.

In another embodiment, the compounds of the invention have formula (Xe):

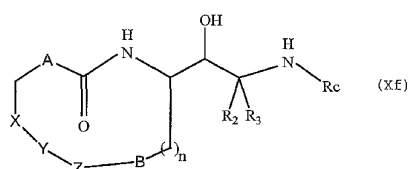


where A, X, Y, Z, B, n, R₂, R₃, and R_c are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xe) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; R_c is -(CR₂₄₈R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₈R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀; and X is NR₇.

In another embodiment, the compounds of the invention have formula (Xf):

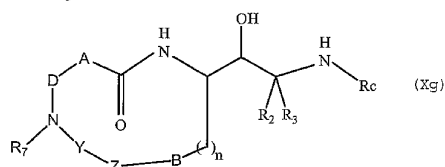
WO 02/100399

PCT/US02/18719



where A, X, Y, Z, B, n, R₂, R₃, and R_c are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xf) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; and R_c is -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀.

In still another embodiment, the compounds of the invention have formula (Xg):

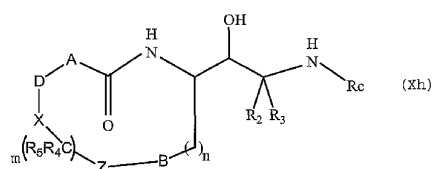


where A, D, Y, Z, B, n, R₂, R₃, R₇, and R_c are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xg) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; R_c is -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀; and R₇ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl.

In yet another embodiment, the compounds of the invention have formula (Xh):

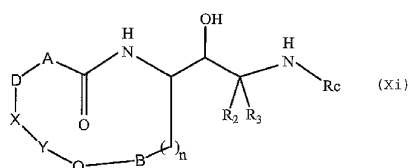
WO 02/100399

PCT/US02/18719



where A, D, X, Z, B, m, n, R₂, R₃, R₄, R₅ and R_c are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xh) are those in which B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; R_c is -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀; m is 3-5; and R₄ and R₅ independently are selected from H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloC₁-C₆ alkyl, hydroxyC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxyC₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₄-C₁₂ cycloalkylalkyl, and C₃-C₆ cycloalkyl. More preferred compounds of formula (Xh) are where each R₄ and R₅ is hydrogen, except that one R₄ or R₅ is selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl and C₁-C₆ alkoxyC₁-C₆ alkyl.

In another embodiment, the compounds of the invention have formula (Xi):

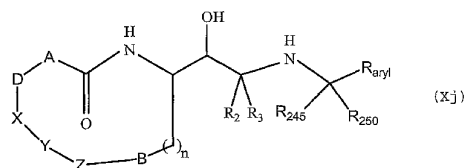


where A, D, X, Y, B, n, R₂, R₃, and R_c are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xi) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; R_c is -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀; X is NR₇; and Y is -(CR₄R₅)_m- or C₃-C₆ alkenyl.

WO 02/100399

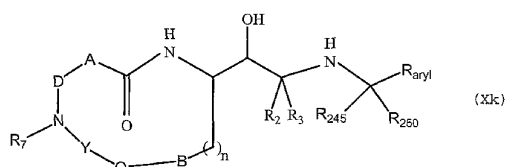
PCT/US02/18719

In another embodiment, the compounds of the invention have the formula (Xj):



where A, D, X, Y, Z, B, n, R₂, R₃, R₂₄₅, R₂₅₀ and R_{aryl} are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xj) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen or together with the carbon to which they are attached form a three, four, five or six membered carbocycle; R_{aryl} is phenyl optionally substituted with one R₂₀₀; and R₂₄₅ and R₂₅₀ are hydrogen or together with the carbon to which they are attached form a cyclopropyl.

In still another embodiment, the compounds of the invention have the formula (Xk):

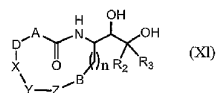


where A, D, Y, B, n, R₂, R₃, R₂₄₅, R₂₅₀ and R_{aryl} are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xk) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; R₂ and R₃ are hydrogen; R_{aryl} is phenyl optionally substituted with one R₂₀₀; R₂₄₅ and R₂₅₀ are hydrogen or together with the carbon to which they are attached form a cyclopropyl; and R₇ is hydrogen or lower alkyl.

WO 02/100399

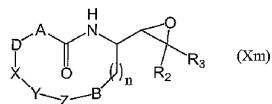
PCT/US02/18719

In yet another embodiment, the compounds of the invention have the formula (XI):



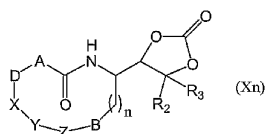
5 where A, D, Y, B, n, R₂ and R₃ are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (XI) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; and R₂ and R₃ are hydrogen.

10 In another embodiment, the compounds of the invention have the formula (Xm):



where A, D, Y, B, n, R₂ and R₃ are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xm) are those in which Y is C₁-C₆ alkyl; B is aryl optionally substituted with R₆; n is 1; and R₂ and R₃ are hydrogen.

In another embodiment, the compounds of the invention have the formula (Xn):



20 where A, D, Y, B, n, R₂ and R₃ are as defined above for (X). Preferred compounds of formula (Xn) are those in which Y is C₁-C₆

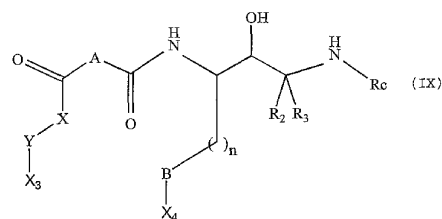
WO 02/100399

PCT/US02/18719

alkyl; B is aryl optionally substituted with R_6 ; n is 1; and R_2 and R_3 are hydrogen.

The present invention also includes compounds of the formula (IX):

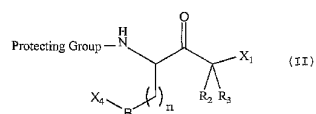
5



where n, A, X, Y, R_2 , R_3 , and R_c are as defined above and X_3 and X_4 are comprised of -OH, SH, NHR₇, halogen, pseudohalogen, -C=CH₂, -C(O)OH or other complimentary functionality that will result in bond formation to give Z; or a chemically acceptable salt thereof.

The present invention also includes compounds of the formula (II):

15

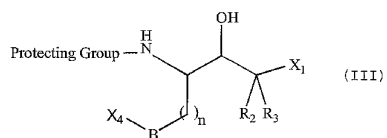


where n, B, R_2 , R_3 , and X_4 are as defined above and X_1 is a leaving group including, but not limited to, -Cl, -Br, -I, -O-tosylate, -O-mesylate, -O-nosylate; or a chemically acceptable salt thereof.

The present invention also includes an alcohol of formula (III):

WO 02/100399

PCT/US02/18719



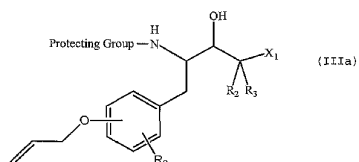
where n , B , R_2 , R_3 , X_4 and X_1 are as defined above; or a
 5 chemically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this alcohol includes as Protecting Group
 t-butoxycarbonyl.

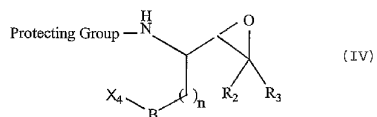
In an embodiment, this alcohol includes as Protecting Group
 benzyloxycarbonyl.

10 In an embodiment, this alcohol includes as X_1 -Cl or -Br.

In an embodiment, this alcohol has formula (IIIa):



The present invention also includes an epoxide of the
 15 formula (IV):



where n , B , R_2 , R_3 , and X_4 are as defined above; or a chemically
 20 acceptable salt thereof.

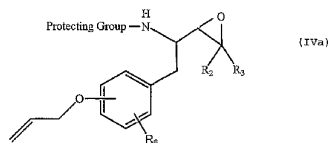
WO 02/100399

PCT/US02/18719

In an embodiment, this epoxide includes as Protecting Group *t*-butoxycarbonyl.

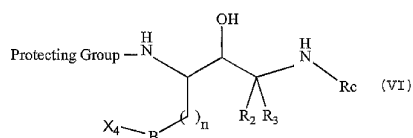
In an embodiment, this epoxide includes as Protecting Group benzyloxycarbonyl.

5 In an embodiment, this epoxide has formula (IVa):



The present invention also includes a protected alcohol of formula (VI):

10



where *n*, *B*, *R*₂, *R*₃, *R*₄, and *X*₄ are as defined above; or a chemically acceptable salt thereof.

15 In an embodiment, this protected alcohol includes as Protecting Group *t*-butoxycarbonyl.

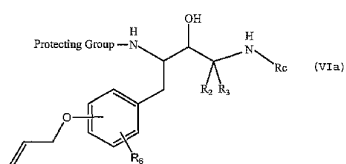
In an embodiment, this protected alcohol includes as Protecting Group benzyloxycarbonyl.

In an embodiment, this protected alcohol has formula (Via):

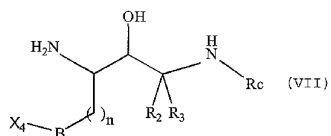
20

WO 02/100399

PCT/US02/18719



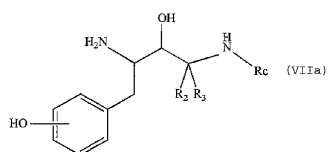
The present invention also includes compounds of the formula (VII):



5

where n, B, R₂, R₃, X₄ and R_c are as defined above; or a chemically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this compound of formula (VII) has formula (VIIa):



The present invention also includes a method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and preventing or delaying the onset of

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, or diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which includes administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (X) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

15 In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

20 In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is mild cognitive impairment.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Down's syndrome.

25 In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is cerebral amyloid angiopathy.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is degenerative dementias.

30 In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can treat an existing disease.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

In an embodiment, this method of treatment can prevent a disease from developing.

In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts: for oral administration from
5 about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day; for parenteral, sublingual, intranasal, intrathecal administration from about 0.5 to about 100 mg/day; for depo administration and implants from about 0.5 mg/day to about 50 mg/day; for topical administration from about 0.5 mg/day to about 200 mg/day; for
10 rectal administration from about 0.5 mg to about 500 mg.

In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts: for oral administration from about 1 mg/day to about 100 mg/day; and for parenteral administration from about 5 to about 50 mg daily.

15 In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts for oral administration from about 5 mg/day to about 50 mg/day.

The present invention also includes a pharmaceutical composition which includes a compound of the formula (X) and
20 pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also includes the use of a compound of formula (X) and pharmaceutically acceptable salts thereof for the manufacture of a medicament for use in treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or
25 condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating
30 Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment.

In an embodiment, this use of a compound of formula (X) can be employed where the disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a compound of formula (X) can help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a compound of formula (X) can be employed where the disease is mild cognitive impairment.

In an embodiment, this use of a compound of formula (X) can be employed where the disease is Down's syndrome.

In an embodiment, this use of a compound of formula (X) can be employed where the disease is Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type.

In an embodiment, this use of a compound of formula (X) can be employed where the disease is cerebral amyloid angiopathy.

In an embodiment, this use of a compound of formula (X) can be employed where the disease is degenerative dementias.

In an embodiment, this use of a compound of formula (X) can be employed where the disease is diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a compound employs a pharmaceutically acceptable salt selected from the group consisting of salts of the following acids hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, sulfuric, phosphoric, citric, TFA, methanesulfonic, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ where n is 0 thru 4, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ where n is as defined above, $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, and phenyl-COOH.

The present invention also includes methods for inhibiting beta-secretase activity, for inhibiting cleavage of amyloid precursor protein (APP), in a reaction mixture, at a site

WO 02/100399

PCT/US02/18719

between Met596 and Asp597, numbered for the APP-695 amino acid isotype, or at a corresponding site of an isotype or mutant thereof; for inhibiting production of amyloid beta peptide (A beta) in a cell; for inhibiting the production of beta-amyloid
5 plaque in an animal; and for treating or preventing a disease characterized by beta-amyloid deposits in the brain which include administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (X) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 The present invention also includes a method for inhibiting beta-secretase activity, including exposing said beta-secretase to an effective inhibitory amount of a compound of the formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this method employs a compound that
15 inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of less than 50 micromolar.

In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 micromolar or less.

20 In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 1 micromolar or less.

In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10
25 nanomolar or less.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound *in vitro*.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a cell.

30 In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a cell in an animal.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a human.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

The present invention also includes a method for inhibiting cleavage of amyloid precursor protein (APP), in a reaction mixture, at a site between Met596 and Asp597, numbered for the APP-695 amino acid isotype; or at a corresponding site of an isotype or mutant thereof, including exposing said reaction mixture to an effective inhibitory amount of a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this method employs a cleavage site: between Met652 and Asp653, numbered for the APP-751 isotype; between Met 671 and Asp 672, numbered for the APP-770 isotype; between Leu596 and Asp597 of the APP-695 Swedish Mutation; between Leu652 and Asp653 of the APP-751 Swedish Mutation; or between Leu671 and Asp672 of the APP-770 Swedish Mutation.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture *in vitro*.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in a cell.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in an animal cell.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in a human cell.

The present invention also includes a method for inhibiting production of amyloid beta peptide (A beta) in a cell, including administering to said cell an effective inhibitory amount of a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this method includes administering to an animal.

In an embodiment, this method includes administering to a human.

The present invention also includes a method for inhibiting the production of beta-amyloid plaque in an animal, including administering to said animal an effective inhibitory amount of a

WO 02/100399

PCT/US02/18719

compound of the formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this method includes administering to a human.

5 The present invention also includes a method for treating or preventing a disease characterized by beta-amyloid deposits in the brain including administering to a patient an effective therapeutic amount of a compound of the formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 Preferably, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of less than 50 micromolar.

Preferably, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 micromolar or less.

15 This method even more preferably employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 1 micromolar or less.

In a particular preferred embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 nanomolar or less.

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 0.1 to about 1000 mg/day.

25 In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 15 to about 1500 mg/day.

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 1 to about 100 mg/day.

30 In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 5 to about 50 mg/day.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

In an embodiment, this method can be used where said disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method can be used where said disease is Mild Cognitive Impairment, Down's Syndrome, or
5 Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type.

The present invention also includes a composition including beta-secretase complexed with a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 The present invention also includes a method for producing a beta-secretase complex including exposing beta-secretase to a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a reaction mixture under conditions suitable for the production of said complex.

15 In an embodiment, this method employs exposing *in vitro*.

In an embodiment, this method employs a reaction mixture that is a cell.

The present invention also includes a component kit including component parts capable of being assembled, in which
20 at least one component part includes a compound of formula Xa enclosed in a container.

In an embodiment, this component kit includes lyophilized compound, and at least one further component part includes a diluent.

25 The present invention also includes a container kit including a plurality of containers, each container including one or more unit dose of a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this container kit includes each
30 container adapted for oral delivery and includes a tablet, gel, or capsule.

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for parenteral delivery and includes a depot product, syringe, ampoule, or vial.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for topical delivery and includes a patch, medipad, ointment, or cream.

5 The present invention also includes an agent kit including a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and one or more therapeutic agent selected from the group consisting of an antioxidant, an anti-inflammatory, a gamma secretase inhibitor, a neurotrophic agent, an acetyl cholinesterase inhibitor, a statin, an A beta peptide, and an
10 anti-A beta antibody.

The present invention also includes a composition including a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an inert diluent or edible carrier.

15 In an embodiment, this composition includes a carrier that is an oil.

The present invention also includes a composition including a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a binder, excipient, disintegrating agent, lubricant, or gildant.

20 The present invention also includes a composition including a compound of formula (X) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; disposed in a cream, ointment, or patch.

The present invention provides compounds, compositions, kits, and methods for inhibiting beta-secretase-mediated
25 cleavage of amyloid precursor protein (APP). More particularly, the compounds, compositions, and methods of the invention are effective to inhibit the production of A beta peptide and to treat or prevent any human or veterinary disease or condition associated with a pathological form of A beta peptide.

30 The compounds, compositions, and methods of the invention are for treating humans who have Alzheimer's Disease (AD), for helping prevent or delay the onset of AD, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI), and preventing or delaying the onset of AD in those patients who would otherwise be

WO 02/100399

PCT/US02/18719

expected to progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type, for treating cerebral beta-amyloid angiopathy and preventing its potential consequences such as single and recurrent lobar hemorrhages, for treating
 5 other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, for treating dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with
 10 cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type AD.

The compounds of the invention possess beta-secretase inhibitory activity. The inhibitory activities of the compounds of the invention are readily demonstrated, for example, using one or more of the assays described herein or known in the art.

15 By "Protecting Group" in the present invention is meant any suitable organic protecting group such as disclosed in T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991. Preferred protecting groups in the present invention are t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl,
 20 formyl, trityl, phthalimido, trichloroacetyl, chloroacetyl, bromoacetyl, iodoacetyl, 4-phenylbenzyloxycarbonyl, 2-methylbenzyloxycarbonyl, 4-ethoxybenzyloxycarbonyl, 4-fluorobenzyloxycarbonyl, 4-chlorobenzyloxycarbonyl, 3-chlorobenzyloxycarbonyl, 2-chlorobenzyloxycarbonyl, 2,4-
 25 dichlorobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 3-bromobenzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-cyanobenzyloxycarbonyl, 2-(4-xenyl)isopropoxycarbonyl, 1,1-diphenyleth-1-yloxycarbonyl, 1,1-diphenylprop-1-yloxycarbonyl, 2-phenylprop-2-yloxycarbonyl, 2-(p-toluy)prop-2-yloxycarbonyl,
 30 cyclopentanyloxycarbonyl, 1-methylcyclopentanyloxycarbonyl, cyclohexanyloxycarbonyl, 1-methylcyclohexanyloxycabonyl, 2-methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-(4-toluylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(methylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(triphenylphosphino)ethoxycarbonyl, fluorenylmethoxycarbonyl,
 -34-

WO 02/100399

PCT/US02/18719

2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, 1-
 (trimethylsilylmethyl)prop-1-enyloxycarbonyl, 5-
 benzisoxalylmethoxycarbonyl, 4-acetoxybenzyloxycarbonyl, 2,2,2-
 trichloroethoxycarbonyl, 2-ethynyl-2-propoxycarbonyl,
 5 cyclopropylmethoxycarbonyl, 4-(decyloxy)benzyloxycarbonyl,
 isobromnyloxycarbonyl, 1-piperidyloxycarbonyl, 9-
 fluoroenylmethyl carbonate, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, or phenyl- $\text{C}(=\text{N})-\text{H}$.

By "alkyl" and "C₁-C₆ alkyl" in the present invention is
 meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon
 10 atoms, such as, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-
 butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl,
 hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, and 3-methylpentyl. It is understood
 that in cases where an alkyl chain of a substituent (e.g. of an
 alkyl, alkoxy or alkenyl group) is shorter or longer than 6
 15 carbons, it will be so indicated in the second "C" as, for
 example, "C₁-C₁₀" indicates a maximum of 10 carbons.

By "alkoxy" and "C₁-C₆ alkoxy" in the present invention is
 meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon
 atoms, attached through at least one divalent oxygen atom, such
 20 as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy,
 sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy,
 hexoxy, and 3-methylpentoxy.

By the term "halogen" in the present invention is meant
 fluorine, bromine, chlorine, and iodine.

25 "Alkenyl" and "C₂-C₆ alkenyl" means straight and branched
 hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and from
 one to three double bonds and includes, for example, ethenyl,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

propenyl, 1-but-3-enyl, 1-pent-3-enyl, 1-hex-5-enyl and the like.

"Alkynyl" and "C₂-C₆ alkynyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one or two triple bonds and includes ethynyl, propynyl, butynyl, pentyn-2-yl and the like.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated carbocyclic radicals having three to twelve carbon atoms. The cycloalkyl can be monocyclic, or a polycyclic fused system. Examples of such radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. The cycloalkyl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such cycloalkyl groups may be optionally substituted with C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, amino(C₁-C₆)alkyl, mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl or di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl.

By "aryl" is meant an aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., phenyl), multiple rings (e.g., biphenyl), or multiple condensed rings in which at least one is aromatic, (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, naphthyl), which is optionally mono-, di-, or trisubstituted. Preferred aryl groups of the present invention are phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetralinyl or 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl. The aryl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such

5 aryl groups may be optionally substituted with, for example, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, amino(C₁-C₆)alkyl, mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-

10 C₆)alkyl, -COOH, -C(=O)O(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(mono- or di-C₁-C₆ alkyl), -S(C₁-C₆ alkyl), -SO₂(C₁-C₆ alkyl), -O-C(=O)(C₁-C₆ alkyl), -NH-C(=O)-(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)-C(=O)-(C₁-C₆ alkyl), -NH-SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)-SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NH-C(=O)NH₂, -NH-C(=O)N(mono- or di-C₁-C₆ alkyl),

15 -NH(C₁-C₆ alkyl)-C(=O)-NH₂ or -NH(C₁-C₆ alkyl)-C(=O)-N-(mono- or di-C₁-C₆ alkyl).

By "heteroaryl" is meant one or more aromatic ring systems of 5-, 6-, or 7-membered rings which includes fused ring systems of 9-11 atoms containing at least one and up to four heteroatoms

20 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Preferred heteroaryl groups of the present invention include pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl,

25 thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl,
 oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl,
 oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl,
 cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl,
 5 chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl,
 isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl,
 isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl,
 benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl,
 benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,
 10 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,
 dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,
 dihydrobenzisoiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-
 oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,
 15 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl,
 benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide,, pyrimidinyl N-oxide,
 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide,
 indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide,
 20 quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-oxide,
 imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide,
 thiazolyl N-oxide, indoliziny N-oxide, indazolyl N-oxide,
 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-oxide,
 oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide,
 25 tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, benzothiopyranyl

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- S,S-dioxide. The heteroaryl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such heteroaryl groups may be optionally substituted with C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, amino(C₁-C₆)alkyl, mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl or di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, -COOH, -C(=O)O(C₁-C₆ alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(mono- or di-C₁-C₆ alkyl), -S(C₁-C₆ alkyl), -SO₂(C₁-C₆ alkyl), -O-C(=O)(C₁-C₆ alkyl), -NH-C(=O)-(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)-C(=O)-(C₁-C₆ alkyl), -NH-SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -N(C₁-C₆ alkyl)-SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NH-C(=O)NH₂, -NH-C(=O)N(mono- or di-C₁-C₆ alkyl), -NH(C₁-C₆ alkyl)-C(=O)-NH₂ or -NH(C₁-C₆ alkyl)-C(=O)-N-(mono- or di-C₁-C₆ alkyl).
- By "heterocycle", "heterocycloalkyl" or "heterocyclyl" is meant one or more carbocyclic ring systems of 4-, 5-, 6-, or 7-membered rings which includes fused ring systems of 9-11 atoms containing at least one and up to four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Preferred heterocycles of the present invention include morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide and homothiomorpholinyl S-oxide.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

The heterocycle groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such heterocycle groups may be optionally substituted with C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, amino(C₁-C₆)alkyl, mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl or =O.

10 Synthesis

The present invention is the compounds (X) for treating and preventing Alzheimer's disease. The anti-Alzheimer's compounds of formula (X) are made by methods well known to those skilled in the art from starting compounds known to those skilled in the art. The process chemistry is well known to those skilled in the art. The most general process to prepare the compounds of formula (X) of the present invention is set forth in CHART A. The chemistry is straight forward and in summary involves the steps of reacting the protected amino acid (I) with diazomethane followed by work-up as described to add a carbon atom and produce the corresponding protected compound (II). Reduction to the corresponding alcohol (III), followed by formation of the corresponding epoxide (IV), ring opening of the epoxide (IV) with a C-terminal amine, R_c-NH₂ (V) produces the corresponding protected alcohol (VI). The nitrogen protecting group is removed to produce the corresponding amine (VII), which is reacted with an amide forming agent of the formula X₃-Y-X-D-A- (CO)-X₂ (VIII) to produce the coupled amines (IX). The coupled amines are then cyclized to produce the anti-Alzheimer compounds (X). One skilled in the art will appreciate that these are all well known reactions in organic chemistry. A chemist skilled in the art, knowing the chemical structure of the biologically active compound end product (X) of the invention would be able to prepare them by known methods from

WO 02/100399

PCT/US02/18719

known starting materials without any additional information. The explanation below therefore is not necessary but is deemed helpful to those skilled in the art who desire to make the compounds of the present invention.

- 5 The -NH-CH(R₂)(R₃)-CH(OH)- portion of the compounds of formula (X) can be readily prepared by methods disclosed in the literature and known to those skilled in the art. For example, *J. Med. Chem.*, 36, 288-291 (1993), *Tetrahedron Letters*, 28, 5569-5572 (1987), *J. Med. Chem.*, 38, 581-584 (1995) and
10 *Tetrahedron Letters*, 38, 619-620 (1997) all disclose processes to prepare hydroxyethylamine type compounds.

- CHART A sets forth a general method used in the present invention to prepare the compounds of formula (X). The compounds of formula (X) are prepared by starting with the
15 corresponding N-protected amino acid (I). It is preferred that the N-protecting group be t-butoxycarbonyl (BOC) or benzyloxycarbonyl (CBZ), it is more preferred that the protecting group be t-butoxycarbonyl. One skilled in the art will understand the preferred methods of introducing a t-
20 butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl protecting group and may additionally consult T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1999 for guidance. The X₃ and X₄ functional groups will result in Z upon bond formation. The N-protected amino acids (I) are well known
25 to those skilled in the art or can be readily prepared from known compounds by methods well known to those skilled in the art. The compounds of formula (X) of the present invention have at least two enantiomeric centers which give four enantiomers. The present invention relates to all enantiomers.

- 30 The first step of the process is to transform the N-protected amino acid (I) to the cooresponding protected compound (II) by two different methods depending on nature of R₂ and R₃. If it is desired that both R₂ and R₃ are -H, then the protected amino acid (I) is reacted with diazomethane, as is well known to

WO 02/100399

PCT/US02/18719

those skilled in the art, followed by reaction with a compound of the formula $H-X_1$ to produce the protected compound (II). X_1 includes -Cl, -Br, -I, -O-tosylate, -O-mesylate, -O-nosylate; it is preferred that $-X_1$ be -Br or -Cl. Suitable reaction conditions include running the reaction in inert solvents; such as but not limited to ether, tetrahydrofuran and the like. The reactions from the protected amino acid (I) to the protected compound (II) are carried out for a period of time between 10 minutes and 1 day and at temperatures ranging from -78° to $20-25^\circ$. It is preferred to conduct the reactions for a period of time between 1-4 hours and at temperatures between -30° to -10° . This process adds one methylene group.

Alternatively, the protected compounds of formula (II) can be prepared by first converting the protected amino acid (I) to a corresponding methyl or ethyl ester, according to methods well established in the art, followed by treatment with a reagent of formula $X_1-C(R_2)(R_3)-X_1$ and a strong metal base. The base serves to affect a halogen-metal exchange, where the $-X_1$ undergoing exchange is a halogen selected from chlorine, bromine or iodine. The nucleophilic addition to the ester derivative gives directly the protected compound (II). Suitable bases include, but are not limited to the alkylolithiums including, for example, *sec*-butyllithium, *n*-butyllithium, and *t*-butyllithium. The reactions are preferably conducted at low temperature, such as -78° . Suitable reaction conditions include running the reaction in inert solvents; such as but not limited to, ether, tetrahydrofuran and the like. Where R_2 and R_3 are both hydrogen, then examples of $X_1-C(R_2)(R_3)-X_1$ include dibromomethane, diiodomethane, chloriodomethane, bromiodomethane and bromochloromethane. One skilled in the art knows the preferred conditions required to conduct this reaction. Furthermore, if R_2 and/or R_3 are not -H, then by the addition of $-C(R_2)(R_3)-X_1$ to esters of the protected amino acid (I) to produce the protected

WO 02/100399

PCT/US02/18719

compound (II), an additional chiral center will be incorporated into the product, provided that R_2 and R_3 are not the same.

The protected compound (II) is then reduced by means well known to those skilled in the art for reduction of a ketone to the corresponding secondary alcohol affording the corresponding alcohol (III). The means and reaction conditions for reducing the protected compound (II) to the corresponding alcohol (III) include, for example, sodium borohydride, lithium borohydride, borane, diisobutylaluminum hydride, and lithium aluminium hydride. Sodium borohydride is the preferred reducing agent. The reductions are carried out for a period of time between 1 hour and 3 days at temperatures ranging from -78° to elevated temperature up to the reflux point of the solvent employed. It is preferred to conduct the reduction between -78° and 0° . If borane is used, it may be employed as a complex, for example, borane-methyl sulfide complex, borane-piperidine complex, or borane-tetrahydrofuran complex. The preferred combination of reducing agents and reaction conditions needed are known to those skilled in the art, see for example, Larock, R.C. in Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, 1999. The reduction of the protected compound (II) to the corresponding alcohol (III) produces the second enantiomeric center (third enantiomeric center if R_2 and R_3 are not the same). The reduction of the protected compound (II) produces a mixture of enantiomers at the second center of alcohol (III). This enantiomeric and diastereomeric mixture is then separated by means known to those skilled in the art such as selective low-temperature recrystallization or chromatographic separation, most preferably by HPLC, employing commercially available chiral columns.

The alcohol (III) is transformed to the corresponding epoxide (IV) by means known to those skilled in the art. A preferred means is by reaction with base, for example, but not

WO 02/100399

PCT/US02/18719

limited to, hydroxide ion generated from sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and the like. Reaction conditions include the use of C₁-C₆ alcohol solvents; ethanol is preferred. A common co-solvent, such as for example, ethyl acetate may also be employed. Reactions are conducted at temperatures ranging from -45° up to the reflux temperature of the alcohol employed; preferred temperature ranges are between -20° and 20-25°. Alternatively, the protected compounds of formula IV can be prepared from aziridine XIV (Chart C) by addition of a Grignard of the formula XV prepared by methods known to those skilled in the art. For Example, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1996**, 17, 219. The resulting protected diol XVI is converted to the epoxide IV using methods known to those skilled in the art. For Example, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10515.

The epoxide (IV) is then reacted with the appropriately substituted C-terminal amine; R_C-NH₂ (V) by means known to those skilled in the art which opens the epoxide to produce the desired corresponding enantiomerically pure protected alcohol (VI). The substituted C-terminal amines, R_C-NH₂ (V) of this invention are commercially available or are known to those skilled in the art and can be readily prepared from known compounds.

Suitable reaction conditions for opening the epoxide (IV) include running the reaction in a wide range of common and inert solvents. C₁-C₆ alcohol solvents are preferred and isopropyl alcohol most preferred. The reactions can be run at temperatures ranging from 20-25° up to the reflux temperature of the alcohol employed. The preferred temperature range for conducting the reaction is between 50° up to the reflux temperature of the alcohol employed. When the substituted C-terminal amine (V) is an aminomethyl group where the substituent on the methyl group is an aryl group, for example NH₂-CH₂-R_{C-aryl}, and NH₂-CH₂-R_{C-aryl} is not commercially available it is preferably

WO 02/100399

PCT/US02/18719

prepared as follows. A suitable starting material is the (appropriately substituted) aralkyl compound. The first step is bromination of the alkyl substituent via methods known to those skilled in the art, see for example R.C. Larock in Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, 1999, p. 615. Next the alkyl halide is reacted with azide to produce the aryl-(alkyl)-azide. Last the azide is reduced to the corresponding amine by hydrogen/catalyst to give the C-terminal amine (V) of formula $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-R}_{\text{C-aryl}}$.

10 The protected alcohol (VI) is deprotected to the corresponding amine (VII) by means known to those skilled in the art for removal of amine protecting group. Suitable means for removal of the amine protecting group depends on the nature of the protecting group. Those skilled in the art, knowing the nature of a specific protecting group, know which reagent is preferable for its removal. For example, it is preferred to remove the preferred protecting group, BOC, by dissolving the protected alcohol (VI) in a trifluoroacetic acid/dichloromethane (1/1) mixture. When complete, the solvents are removed under reduced pressure to give the corresponding amine (as the corresponding salt, i.e. trifluoroacetic acid salt) which is used without further purification. However, if desired, the amine can be purified further by means well known to those skilled in the art, such as for example, recrystallization. Further, if the non-salt form is desired that also can be obtained by means known to those skilled in the art, such as for example, preparing the free base amine via treatment of the salt with mild basic conditions. Additional BOC deprotection conditions and deprotection conditions for other protecting groups can be found in T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1999.

The amine (VII) is then reacted with an appropriately substituted amide forming agent $\text{X}_3\text{-Y-X-D-A-(CO)-X}_2$ (VIII) to produce coupled amines (IX) by nitrogen-acylation means known to

WO 02/100399

PCT/US02/18719

those skilled in the art. Nitrogen acylation conditions for reaction of the amine (VII) with an amide forming agent (VIII) to produce the corresponding compound (IX) are known to those skilled in the art and can be found in R.C. Larock in
5 Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, p. 981, 979, and 972. The nitrogen-acylation of primary amines to produce secondary amides is one of the oldest known reactions. The amide forming agents of the formula $X_3-Y-X-(CO)-A-(CO)-X_2$ (VIII) are readily prepared according to CHART B from known
10 starting materials by methods known in the literature. X_2 comprises -OH (carboxylic acid) or halide (acyl halide), preferably chlorine, or a suitable group to produce a mixed anhydride.

The coupled amine (IX) is cyclized by methods known to those skilled in the art to provide the title compound (X). X_3
15 comprises -OH, SH, -NHR₂, halogen or pseudohalogen, -C(O)OH to react with X_1 comprising of complimentary functionality that will result in bond formation to give Z. Conditions for effecting the cyclization are amply documented in the literature
20 and readily accessible to those skilled in the art. Further guidance may be found in *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2345 and references cited therein. *Organic Letters*, **1999**, *1* 953. Conditions for effecting this reaction with macrocyclization are amply documented in the primary literature.

CHART B sets forth a route whereby one may prepare the amide forming agent of the formula $X_3-Y-X-(CO)-A-(CO)-X_2$ (VIII). The route is exemplified, without the intent of
25 limitation, by the t-butyl ester acid (XI) that can be modified by methods known to those skilled in the art to provide the ester (XII) that upon mild hydrolysis provides the amide forming
30 agent (XIII).

CHART D sets forth an alternative route to compounds (X) for treating and preventing Alzheimer's disease. The compounds of formula (X) are made by methods well known to those skilled

WO 02/100399

PCT/US02/18719

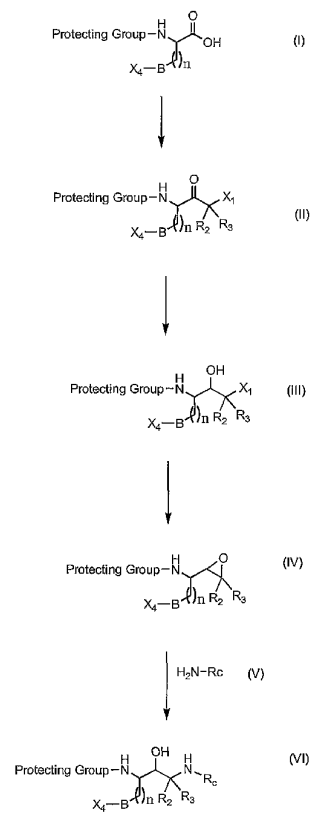
in the art from starting materials known to those skilled in the art. The process chemistry is well known to those skilled in the art. The chemistry is straight forward and follows many of the generalizations described for CHARTS A-C. In CHART D the
5 coupled amine (XVIII) is transformed to the cyclic carbonate (XIX) by methods known to those skilled in the art. One skilled in the art will understand the preferred methods of introducing and removing cyclic carbonate protecting groups and may additionally consult T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective
10 Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1999 for guidance. The cyclic carbonate (XIX) is cyclized by methods known to those skilled in the art to provide the diol (XX) after deprotection. X₃ and X₄ are comprised of -OH, SH, NHR₂, halogen, pseudohalogen, -C=CH₂, -C(O)OH or other complimentary
15 functionality that will result in bond formation to give Z. Conditions for affecting the cyclization are amply documented in the literature and readily accessible to those skilled in the art. Further guidance may be found in *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *39*, 2345 and references cited therein and *Organic Letters*,
20 **1999**, *1*, 253. The diol (XX) is transformed to the corresponding epoxide (XXI) by means known to those skilled in the art. A preferred means is by reaction with 1-(p-toluenesulfonyl)imidazole followed by potassium t-butoxide. See *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *10*, 837. Additionally, one can
25 consult *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515 and references therein for further guidance. Opening of the epoxide (XXI) with R₂-NH₂ by methods known to those skilled in the art provides the title amine (X).

30

WO 02/100399

PCT/US02/18719

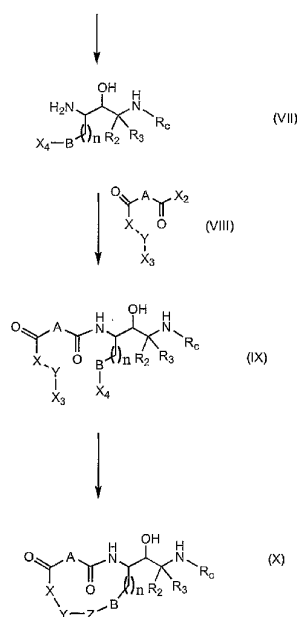
Chart A



WO 02/100399

PCT/US02/18719

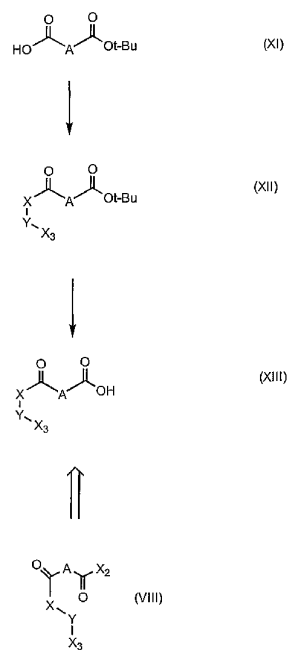
Chart A (cont.)



WO 02/100399

PCT/US02/18719

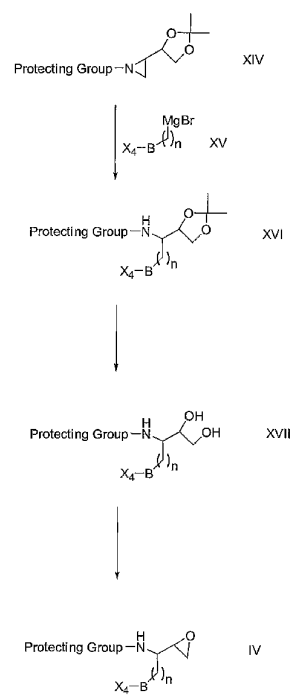
Chart B



WO 02/100399

PCT/US02/18719

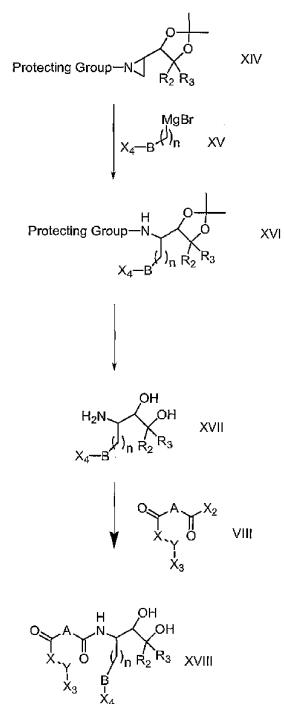
Chart C



WO 02/100399

PCT/US02/18719

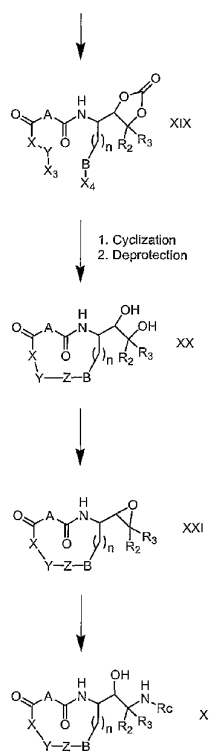
Chart D



WO 02/100399

PCT/US02/18719

Chart D (Continued)



WO 02/100399

PCT/US02/18719

Methods of the Invention

The compounds of the invention, and pharmaceutically acceptable salts thereof, are suitable for treating humans and/or animals suffering from a condition characterized by a pathological form of beta-amyloid peptide, such as beta-amyloid plaques, and for helping to prevent or delay the onset of such a condition. For example, the compounds are for treating Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with MCI (mild cognitive impairment) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type Alzheimer's disease. In particular, the compounds and compositions of the invention are suitable for treating or preventing Alzheimer's disease. When treating or preventing these diseases, the compounds of the invention can either be used individually or in combination, as is best for the patient.

As used herein, the term "treating" means that the compounds of the invention can be used in humans with at least a tentative diagnosis of disease. The compounds of the invention will delay or slow the progression of the disease thereby giving the individual a more useful life span.

The term "preventing" means that the compounds of the present invention are useful when administered to a patient who has not been diagnosed as possibly having the disease at the time of administration, but who would normally be expected to

WO 02/100399

PCT/US02/18719

develop the disease or be at increased risk for the disease. The compounds of the invention will slow the development of disease symptoms, delay the onset of the disease, or prevent the individual from developing the disease at all. Preventing also
5 includes administration of the compounds of the invention to those individuals thought to be predisposed to the disease due to age, familial history, genetic or chromosomal abnormalities, and/or due to the presence of one or more biological markers for the disease, such as a known genetic mutation of APP or APP
10 cleavage products in brain tissues or fluids.

In treating or preventing the above diseases, the compounds of the invention are administered in a therapeutically effective amount. The therapeutically effective amount will vary depending on the particular compound used and the route of
15 administration, as is known to those skilled in the art.

In treating a patient displaying any of the diagnosed above conditions a physician may administer a compound of the invention immediately and continue administration indefinitely, as needed. In treating patients who are not diagnosed as having
20 Alzheimer's disease, but who are believed to be at substantial risk for Alzheimer's disease, the physician should preferably start treatment when the patient first experiences early pre-Alzheimer's symptoms such as, memory or cognitive problems associated with aging. In addition, there are some patients who
25 may be determined to be at risk for developing Alzheimer's through the detection of a genetic marker such as APOE4 or other biological indicators that are predictive for Alzheimer's disease. In these situations, even though the patient does not have symptoms of the disease, administration of the compounds of
30 the invention may be started before symptoms appear, and treatment may be continued indefinitely to prevent or delay the onset of the disease.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Dosage forms and amounts

The compounds of the invention can be administered orally, parenterally, (IV, IM, depo-IM, SQ, and depo SQ), sublingually, intranasally (inhalation), intrathecally, topically, or
5 rectally. Dosage forms known to those of skill in the art are suitable for delivery of the compounds of the invention.

Compositions are provided that contain therapeutically effective amounts of the compounds of the invention. The compounds are preferably formulated into suitable pharmaceutical
10 preparations such as tablets, capsules, or elixirs for oral administration or in sterile solutions or suspensions for parenteral administration. Typically the compounds described above are formulated into pharmaceutical compositions using techniques and procedures well known in the art.

About 1 to 500 mg of a compound or mixture of compounds of the invention or a physiologically acceptable salt or ester is compounded with a physiologically acceptable vehicle, carrier, excipient, binder, preservative, stabilizer, flavor, etc., in a unit dosage form as called for by accepted pharmaceutical
20 practice. The amount of active substance in those compositions or preparations is such that a suitable dosage in the range indicated is obtained. The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 2 to about 100 mg, more preferably about 10 to about 30 mg
25 of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable
30 pharmaceutical excipient.

To prepare compositions, one or more compounds of the invention are mixed with a suitable pharmaceutically acceptable carrier. Upon mixing or addition of the compound(s), the resulting mixture may be a solution, suspension, emulsion, or

WO 02/100399

PCT/US02/18719

the like. Liposomal suspensions may also be suitable as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art. The form of the resulting mixture depends upon a number of factors, including the intended mode of administration and the solubility of the compound in the selected carrier or vehicle. The effective concentration is sufficient for lessening or ameliorating at least one symptom of the disease, disorder, or condition treated and may be empirically determined.

Pharmaceutical carriers or vehicles suitable for administration of the compounds provided herein include any such carriers known to those skilled in the art to be suitable for the particular mode of administration. In addition, the active materials can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, or have another action. The compounds may be formulated as the sole pharmaceutically active ingredient in the composition or may be combined with other active ingredients.

Where the compounds exhibit insufficient solubility, methods for solubilizing may be used. Such methods are known and include, but are not limited to, using cosolvents such as dimethylsulfoxide (DMSO), using surfactants such as Tween®, and dissolution in aqueous sodium bicarbonate. Derivatives of the compounds, such as salts or prodrugs may also be used in formulating effective pharmaceutical compositions.

The concentration of the compound is effective for delivery of an amount upon administration that lessens or ameliorates at least one symptom of the disorder for which the compound is administered. Typically, the compositions are formulated for single dosage administration.

The compounds of the invention may be prepared with carriers that protect them against rapid elimination from the body, such as time-release formulations or coatings. Such

WO 02/100399

PCT/US02/18719

carriers include controlled release formulations, such as, but not limited to, microencapsulated delivery systems. The active compound is included in the pharmaceutically acceptable carrier in an amount sufficient to exert a therapeutically useful effect
5 in the absence of undesirable side effects on the patient treated. The therapeutically effective concentration may be determined empirically by testing the compounds in known *in vitro* and *in vivo* model systems for the treated disorder.

The compounds and compositions of the invention can be enclosed in multiple or single dose containers. The enclosed
10 compounds and compositions can be provided in kits, for example, including component parts that can be assembled for use. For example, a compound inhibitor in lyophilized form and a suitable diluent may be provided as separated components for combination
15 prior to use. A kit may include a compound inhibitor and a second therapeutic agent for co-administration. The inhibitor and second therapeutic agent may be provided as separate component parts. A kit may include a plurality of containers, each container holding one or more unit dose of the compound of
20 the invention. The containers are preferably adapted for the desired mode of administration, including, but not limited to tablets, gel capsules, sustained-release capsules, and the like for oral administration; depot products, pre-filled syringes, ampules, vials, and the like for parenteral administration; and
25 patches, medipads, creams, and the like for topical administration.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, inactivation, and excretion rates of the active compound, the dosage schedule, and
30 amount administered as well as other factors known to those of skill in the art.

The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at intervals of time. It is understood that the precise dosage and

WO 02/100399

PCT/US02/18719

duration of treatment is a function of the disease being treated and may be determined empirically using known testing protocols or by extrapolation from *in vivo* or *in vitro* test data. It is to be noted that concentrations and dosage values may also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed compositions.

If oral administration is desired, the compound should be provided in a composition that protects it from the acidic environment of the stomach. For example, the composition can be formulated in an enteric coating that maintains its integrity in the stomach and releases the active compound in the intestine. The composition may also be formulated in combination with an antacid or other such ingredient.

Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier and may be compressed into tablets or enclosed in gelatin capsules. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound or compounds can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, capsules, or troches. Pharmaceutically compatible binding agents and adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like can contain any of the following ingredients or compounds of a similar nature: a binder such as, but not limited to, gum tragacanth, acacia, corn starch, or gelatin; an excipient such as microcrystalline cellulose, starch, or lactose; a disintegrating agent such as, but not limited to, alginic acid and corn starch; a lubricant such as, but not limited to,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

magnesium stearate; a gildant, such as, but not limited to, colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; and a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or fruit flavoring.

5 When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials, which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar and other enteric agents.

10 The compounds can also be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings, and flavors.

15 The active materials can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action.

 Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include any of the
20 following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oil, a naturally occurring vegetable oil such as sesame oil, coconut oil, peanut oil, cottonseed oil, and the like, or a synthetic fatty vehicle such as ethyl oleate, and the like, polyethylene glycol, glycerine,
25 propylene glycol, or other synthetic solvent; antimicrobial agents such as benzyl alcohol and methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid and sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA); buffers such as acetates, citrates, and phosphates; and agents for the
30 adjustment of tonicity such as sodium chloride and dextrose. Parenteral preparations can be enclosed in ampoules, disposable syringes, or multiple dose vials made of glass, plastic, or other suitable material. Buffers, preservatives, antioxidants, and the like can be incorporated as required.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Where administered intravenously, suitable carriers include physiological saline, phosphate buffered saline (PBS), and solutions containing thickening and solubilizing agents such as glucose, polyethylene glycol, polypropyleneglycol, and mixtures thereof. Liposomal suspensions including tissue-targeted liposomes may also be suitable as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known for example, as described in U.S. Patent No. 4,522,811.

The active compounds may be prepared with carriers that protect the compound against rapid elimination from the body, such as time-release formulations or coatings. Such carriers include controlled release formulations, such as, but not limited to, implants and microencapsulated delivery systems, and biodegradable, biocompatible polymers such as collagen, ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, polyorthoesters, polylactic acid, and the like. Methods for preparation of such formulations are known to those skilled in the art.

The compounds of the invention can be administered orally, parenterally (IV, IM, depo-IM, SQ, and depo-SQ), sublingually, intranasally (inhalation), intrathecally, topically, or rectally. Dosage forms known to those skilled in the art are suitable for delivery of the compounds of the invention.

Compounds of the invention may be administered enterally or parenterally. When administered orally, compounds of the invention can be administered in usual dosage forms for oral administration as is well known to those skilled in the art. These dosage forms include the usual solid unit dosage forms of tablets and capsules as well as liquid dosage forms such as solutions, suspensions, and elixirs. When the solid dosage forms are used, it is preferred that they be of the sustained release type so that the compounds of the invention need to be administered only once or twice daily.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

The oral dosage forms are administered to the patient 1, 2, 3, or 4 times daily. It is preferred that the compounds of the invention be administered either three or fewer times, more preferably once or twice daily. Hence, it is preferred that the compounds of the invention be administered in oral dosage form. It is preferred that whatever oral dosage form is used, that it be designed so as to protect the compounds of the invention from the acidic environment of the stomach. Enteric coated tablets are well known to those skilled in the art. In addition, capsules filled with small spheres each coated to protect from the acidic stomach, are also well known to those skilled in the art.

When administered orally, an administered amount therapeutically effective to inhibit beta-secretase activity, to inhibit A beta production, to inhibit A beta deposition, or to treat or prevent AD is from about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day. It is preferred that the oral dosage is from about 1 mg/day to about 100 mg/day. It is more preferred that the oral dosage is from about 5 mg/day to about 50 mg/day. It is understood that while a patient may be started at one dose, that dose may be varied over time as the patient's condition changes.

Compounds of the invention may also be advantageously delivered in a nano crystal dispersion formulation. Preparation of such formulations is described, for example, in U.S. Patent 5,145,684. Nano crystalline dispersions of HIV protease inhibitors and their method of use are described in US 6,045,829. The nano crystalline formulations typically afford greater bioavailability of drug compounds.

The compounds of the invention can be administered parenterally, for example, by IV, IM, depo-IM, SC, or depo-SC. When administered parenterally, a therapeutically effective amount of about 0.5 to about 100 mg/day, preferably from about 5 to about 50 mg daily should be delivered. When a depot formulation is used for injection once a month or once every two

WO 02/100399

PCT/US02/18719

weeks, the dose should be about 0.5 mg/day to about 50 mg/day, or a monthly dose of from about 15 mg to about 1,500 mg. In part because of the forgetfulness of the patients with Alzheimer's disease, it is preferred that the parenteral dosage form be a depo formulation.

The compounds of the invention can be administered sublingually. When given sublingually, the compounds of the invention should be given one to four times daily in the amounts described above for IM administration.

The compounds of the invention can be administered intranasally. When given by this route, the appropriate dosage forms are a nasal spray or dry powder, as is known to those skilled in the art. The dosage of the compounds of the invention for intranasal administration is the amount described above for IM administration.

The compounds of the invention can be administered intrathecally. When given by this route the appropriate dosage form can be a parenteral dosage form as is known to those skilled in the art. The dosage of the compounds of the invention for intrathecal administration is the amount described above for IM administration.

The compounds of the invention can be administered topically. When given by this route, the appropriate dosage form is a cream, ointment, or patch. Because of the amount of the compounds of the invention to be administered, the patch is preferred. When administered topically, the dosage is from about 0.5 mg/day to about 200 mg/day. Because the amount that can be delivered by a patch is limited, two or more patches may be used. The number and size of the patch is not important, what is important is that a therapeutically effective amount of the compounds of the invention be delivered as is known to those skilled in the art. The compounds of the invention can be administered rectally by suppository as is known to those skilled in the art. When administered by suppository, the

WO 02/100399

PCT/US02/18719

therapeutically effective amount is from about 0.5 mg to about 500 mg.

The compounds of the invention can be administered by implants as is known to those skilled in the art. When
5 administering a compound of the invention by implant, the therapeutically effective amount is the amount described above for depot administration.

The invention here is the new compounds of the invention and new methods of using the compounds of the invention. Given
10 a particular compound of the invention and a desired dosage form, one skilled in the art would know how to prepare and administer the appropriate dosage form.

The compounds of the invention are used in the same manner, by the same routes of administration, using the same
15 pharmaceutical dosage forms, and at the same dosing schedule as described above, for preventing disease or treating patients with MCI (mild cognitive impairment) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating or preventing Down's syndrome, for
20 treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular
25 and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

The compounds of the invention can be used in combination,
30 with each other or with other therapeutic agents or approaches used to treat or prevent the conditions listed above. Such agents or approaches include: acetylcholine esterase inhibitors such as tacrine (tetrahydroaminoacridine, marketed as COGNEX®), donepezil hydrochloride, (marketed as Aricept® and rivastigmine

WO 02/100399

PCT/US02/18719

(marketed as Exelon®); gamma-secretase inhibitors; anti-inflammatory agents such as cyclooxygenase II inhibitors; anti-oxidants such as Vitamin E and ginkgolides; immunological approaches, such as, for example, immunization with A beta peptide or administration of anti-A beta peptide antibodies; 5 statins; and direct or indirect neurotropic agents such as Cerebrolysin®, AIT-082 (Emilieu, 2000, Arch. Neurol. 57:454), and other neurotropic agents of the future.

In addition, the compounds of the present invention can also be used with inhibitors of P-glycoprotein (P-gp). The use of P-gp inhibitors is known to those skilled in the art. See for example, *Cancer Research*, 53, 4595-4602 (1993), *Clin. Cancer Res.*, 2, 7-12 (1996), *Cancer Research*, 56, 4171-4179 (1996), International Publications WO99/64001 and WO01/10387. The 15 important thing is that the blood level of the P-gp inhibitor be such that it exerts its effect in inhibiting P-gp from decreasing brain blood levels of the compounds of the present invention. To that end the P-gp inhibitor and the compounds of the present invention can be administered at the same time, by 20 the same or different route of administration, or at different times. The important thing is not the time of administration but having an effective blood level of the P-gp inhibitor.

Suitable P-gp inhibitors include cyclosporin A, verapamil, tamoxifen, quinidine, Vitamin E-TGPS, ritonavir, megestrol 25 acetate, progesterone, rapamycin, 10,11-methanodibenzosuberane, phenothiazines, acridine derivatives such as GF120918, FK506, VX-710, LY335979, PSC-833, GF-102,918 and other steroids. It is to be understood that additional agents will be found that do the same function.

30 The P-gp inhibitors can be administered orally, parenterally, (IV, IM, IM-depo, SQ, SQ-depo), topically, sublingually, rectally, intranasally, intrathecally and by implant.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

The therapeutically effective amount of the P-gp inhibitors is from about 0.1 to about 300 mg/kg/day, preferably about 0.1 to about 150 mg/kg daily. It is understood that while a patient may be started on one dose, that dose may have to be varied over
5 time as the patient's condition changes.

When administered orally, the P-gp inhibitors can be administered in usual dosage forms for oral administration as is known to those skilled in the art. These dosage forms include the usual solid unit dosage forms of tablets and capsules as
10 well as liquid dosage forms such as solutions, suspensions and elixirs. When the solid dosage forms are used, it is preferred that they be of the sustained release type so that the P-gp inhibitors need to be administered only once or twice daily. The oral dosage forms are administered to the patient one thru
15 four times daily. It is preferred that the P-gp inhibitors be administered either three or fewer times a day, more preferably once or twice daily. Hence, it is preferred that the P-gp inhibitors be administered in solid dosage form and further it is preferred that the solid dosage form be a sustained release
20 form which permits once or twice daily dosing. It is preferred that what ever dosage form is used, that it be designed so as to protect the P-gp inhibitors from the acidic environment of the stomach. Enteric coated tablets are well known to those skilled in the art. In addition, capsules filled with small spheres
25 each coated to protect from the acidic stomach, are also well known to those skilled in the art.

In addition, the P-gp inhibitors can be administered parenterally. When administered parenterally they can be administered IV, IM, depo-IM, SQ or depo-SQ.

30 The P-gp inhibitors can be given sublingually. When given sublingually, the P-gp inhibitors should be given one thru four times daily in the same amount as for IM administration.

The P-gp inhibitors can be given intranasally. When given by this route of administration, the appropriate dosage forms

WO 02/100399

PCT/US02/18719

are a nasal spray or dry powder as is known to those skilled in the art. The dosage of the P-gp inhibitors for intranasal administration is the same as for IM administration.

5 The P-gp inhibitors can be given intrathecally. When given by this route of administration the appropriate dosage form can be a parenteral dosage form as is known to those skilled in the art.

10 The P-gp inhibitors can be given topically. When given by this route of administration, the appropriate dosage form is a cream, ointment or patch. Because of the amount of the P-gp inhibitors needed to be administered the patch is preferred. However, the amount that can be delivered by a patch is limited. Therefore, two or more patches may be required. The number and size of the patch is not important, what is important is that a therapeutically effective amount of the P-gp inhibitors be delivered as is known to those skilled in the art.

The P-gp inhibitors can be administered rectally by suppository as is known to those skilled in the art.

20 The P-gp inhibitors can be administered by implants as is known to those skilled in the art.

There is nothing novel about the route of administration or the dosage forms for administering the P-gp inhibitors. Given a particular P-gp inhibitor, and a desired dosage form, one skilled in the art would know how to prepare the appropriate dosage form for the P-gp inhibitor.

25 It should be apparent to one skilled in the art that the exact dosage and frequency of administration will depend on the particular compounds of the invention administered, the particular condition being treated, the severity of the condition being treated, the age, weight, general physical condition of the particular patient, and other medication the individual may be taking as is well known to administering physicians who are skilled in this art.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Inhibition of APP Cleavage

The compounds of the invention inhibit cleavage of APP between Met595 and Asp596 numbered for the APP695 isoform, or a mutant thereof, or at a corresponding site of a different isoform, such as APP751 or APP770, or a mutant thereof (sometimes referred to as the "beta secretase site"). While not wishing to be bound by a particular theory, inhibition of beta-secretase activity is thought to inhibit production of beta amyloid peptide (A beta). Inhibitory activity is demonstrated in one of a variety of inhibition assays, whereby cleavage of an APP substrate in the presence of a beta-secretase enzyme is analyzed in the presence of the inhibitory compound, under conditions normally sufficient to result in cleavage at the beta-secretase cleavage site. Reduction of APP cleavage at the beta-secretase cleavage site compared with an untreated or inactive control is correlated with inhibitory activity. Assay systems that can be used to demonstrate efficacy of the compound inhibitors of the invention are known. Representative assay systems are described, for example, in U.S. Patents No. 5,942,400, 5,744,346, as well as in the Examples below.

The enzymatic activity of beta-secretase and the production of A beta can be analyzed in vitro or in vivo, using natural, mutated, and/or synthetic APP substrates, natural, mutated, and/or synthetic enzyme, and the test compound. The analysis may involve primary or secondary cells expressing native, mutant, and/or synthetic APP and enzyme, animal models expressing native APP and enzyme, or may utilize transgenic animal models expressing the substrate and enzyme. Detection of enzymatic activity can be by analysis of one or more of the cleavage products, for example, by immunoassay, flurometric or chromogenic assay, HPLC, or other means of detection. Inhibitory compounds are determined as those having the ability to decrease the amount of beta-secretase cleavage product produced in comparison to a control, where beta-secretase

WO 02/100399

PCT/US02/18719

mediated cleavage in the reaction system is observed and measured in the absence of inhibitory compounds.

Beta-secretase

5 Various forms of beta-secretase enzyme are known, and are available and useful for assay of enzyme activity and inhibition of enzyme activity. These include native, recombinant, and synthetic forms of the enzyme. Human beta-secretase is known as Beta Site APP Cleaving Enzyme (BACE), Asp2, and memapsin 2,
10 and has been characterized, for example, in U.S. Patent No. 5,744,346 and published PCT patent applications WO98/22597, WO00/03819, WO01/23533, and WO00/17369, as well as in literature publications (Russain et.al., 1999, *Mol.Cell.Neurosci.* 14:419-427; Vassar et.al., 1999, *Science*
15 286:735-741; Yan et.al., 1999, *Nature* 402:533-537; Sinha et.al., 1999, *Nature* 40:537-540; and Lin et.al., 2000, *PNAS USA* 97:1456-1460). Synthetic forms of the enzyme have also been described (WO98/22597 and WO00/17369). Beta-secretase can be extracted and purified from human brain tissue and can be
20 produced in cells, for example mammalian cells expressing recombinant enzyme.

Preferred compounds are effective to inhibit 50% of beta-secretase enzymatic activity at a concentration of less than 50 micromolar, preferably at a concentration of 10 micromolar or less,
25 less, more preferably 1 micromolar or less, and most preferably 10 nanomolar or less.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

APP substrate

Assays that demonstrate inhibition of beta-secretase-mediated cleavage of APP can utilize any of the known forms of APP, including the 695 amino acid "normal" isotype described by Kang et.al., 1987, *Nature* 325:733-6, the 770 amino acid isotype described by Kitaguchi et. al., 1981, *Nature* 331:530-532, and variants such as the Swedish Mutation (KM670-1NL) (APP-SW), the London Mutation (V7176F), and others. See, for example, U.S. Patent No. 5,766,846 and also Hardy, 1992, *Nature Genet.* 1:233-234, for a review of known variant mutations. Additional substrates include the dibasic amino acid modification, APP-KK disclosed, for example, in WO 00/17369, fragments of APP, and synthetic peptides containing the beta-secretase cleavage site, wild type (WT) or mutated form, e.g., SW, as described, for example, in U.S. Patent No 5,942,400 and WO00/03819.

The APP substrate contains the beta-secretase cleavage site of APP (KM-DA or NL-DA) for example, a complete APP peptide or variant, an APP fragment, a recombinant or synthetic APP, or a fusion peptide. Preferably, the fusion peptide includes the beta-secretase cleavage site fused to a peptide having a moiety useful for enzymatic assay, for example, having isolation and/or detection properties. Such moieties, include for example, an antigenic epitope for antibody binding, a label or other detection moiety, a binding substrate, and the like.

Antibodies

Products characteristic of APP cleavage can be measured by immunoassay using various antibodies, as described, for example, in Pirttila et.al., 1999, *Neuro.Lett.* 249:21-4, and in U.S. Patent No. 5,612,486. Antibodies used to detect A beta include, for example, the monoclonal antibody 6E10 (Senetek, St. Louis, MO) that specifically recognizes an epitope on amino acids 1-16 of the A beta peptide; antibodies 162 and 164 (New York State Institute for Basic Research, Staten Island, NY) that

WO 02/100399

PCT/US02/18719

are specific for human A beta 1-40 and 1-42, respectively; and antibodies that recognize the junction region of beta-amyloid peptide, the site between residues 16 and 17, as described in U.S. Patent No. 5,593,846. Antibodies raised against a synthetic peptide of residues 591 to 596 of APP and SW192 antibody raised against 590-596 of the Swedish mutation are also useful in immunoassay of APP and its cleavage products, as described in U.S. Patent Nos. 5,604,102 and 5,721,130.

10 Assay Systems

Assays for determining APP cleavage at the beta-secretase cleavage site are well known in the art. Exemplary assays, are described, for example, in U.S. Patent Nos. 5,744,346 and 5,942,400, and described in the Examples below.

15

Cell free assays

Exemplary assays that can be used to demonstrate the inhibitory activity of the compounds of the invention are described, for example, in WO00/17369, WO 00/03819, and U.S. Patents No. 5,942,400 and 5,744,346. Such assays can be performed in cell-free incubations or in cellular incubations using cells expressing a beta-secretase and an APP substrate having a beta-secretase cleavage site.

An APP substrate containing the beta-secretase cleavage site of APP, for example, a complete APP or variant, an APP fragment, or a recombinant or synthetic APP substrate containing the amino acid sequence: KM-DA or NL-DA, is incubated in the presence of beta-secretase enzyme, a fragment thereof, or a synthetic or recombinant polypeptide variant having beta-secretase activity and effective to cleave the beta-secretase cleavage site of APP, under incubation conditions suitable for the cleavage activity of the enzyme. Suitable substrates optionally include derivatives that may be fusion proteins or peptides that contain the substrate peptide and a modification

WO 02/100399

PCT/US02/18719

to facilitate the purification or detection of the peptide or its beta-secretase cleavage products. Modifications include the insertion of a known antigenic epitope for antibody binding; the linking of a label or detectable moiety, the linking of a binding substrate, and the like.

Suitable incubation conditions for a cell-free *in vitro* assay include, for example: approximately 200 nanomolar to 10 micromolar substrate, approximately 10 to 200 picomolar enzyme, and approximately 0.1 nanomolar to 10 micromolar inhibitor compound, in aqueous solution, at an approximate pH of 4 -7, at approximately 37 degrees C, for a time period of approximately 10 minutes to 3 hours. These incubation conditions are exemplary only, and can be varied as required for the particular assay components and/or desired measurement system. Optimization of the incubation conditions for the particular assay components should account for the specific beta-secretase enzyme used and its pH optimum, any additional enzymes and/or markers that might be used in the assay, and the like. Such optimization is routine and will not require undue experimentation.

One assay utilizes a fusion peptide having maltose binding protein (MBP) fused to the C-terminal 125 amino acids of APP-SW. The MBP portion is captured on an assay substrate by anti-MBP capture antibody. Incubation of the captured fusion protein in the presence of beta-secretase results in cleavage of the substrate at the beta-secretase cleavage site. Analysis of the cleavage activity can be, for example, by immunoassay of cleavage products. One such immunoassay detects a unique epitope exposed at the carboxy terminus of the cleaved fusion protein, for example, using the antibody SW192. This assay is described, for example, in U.S. Patent No 5,942,400.

Cellular assay

Numerous cell-based assays can be used to analyze beta-secretase activity and/or processing of APP to release A beta.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Contact of an APP substrate with a beta-secretase enzyme within the cell and in the presence or absence of a compound inhibitor of the invention can be used to demonstrate beta-secretase inhibitory activity of the compound. Preferably, assay in the presence of a useful inhibitory compound provides at least about 30%, most preferably at least about 50% inhibition of the enzymatic activity, as compared with a non-inhibited control.

In one embodiment, cells that naturally express beta-secretase are used. Alternatively, cells are modified to express a recombinant beta-secretase or synthetic variant enzyme as discussed above. The APP substrate may be added to the culture medium and is preferably expressed in the cells. Cells that naturally express APP, variant or mutant forms of APP, or cells transformed to express an isoform of APP, mutant or variant APP, recombinant or synthetic APP, APP fragment, or synthetic APP peptide or fusion protein containing the beta-secretase APP cleavage site can be used, provided that the expressed APP is permitted to contact the enzyme and enzymatic cleavage activity can be analyzed.

Human cell lines that normally process A beta from APP provide a means to assay inhibitory activities of the compounds of the invention. Production and release of A beta and/or other cleavage products into the culture medium can be measured, for example by immunoassay, such as Western blot or enzyme-linked immunoassay (EIA) such as by ELISA.

Cells expressing an APP substrate and an active beta-secretase can be incubated in the presence of a compound inhibitor to demonstrate inhibition of enzymatic activity as compared with a control. Activity of beta-secretase can be measured by analysis of one or more cleavage products of the APP substrate. For example, inhibition of beta-secretase activity against the substrate APP would be expected to decrease release of specific beta-secretase induced APP cleavage products such as A beta.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Although both neural and non-neural cells process and release A beta, levels of endogenous beta-secretase activity are low and often difficult to detect by EIA. The use of cell types known to have enhanced beta-secretase activity, enhanced processing of APP to A beta, and/or enhanced production of A beta are therefore preferred. For example, transfection of cells with the Swedish Mutant form of APP (APP-SW); with APP-KK; or with APP-SW-KK provides cells having enhanced beta-secretase activity and producing amounts of A beta that can be readily measured.

In such assays, for example, the cells expressing APP and beta-secretase are incubated in a culture medium under conditions suitable for beta-secretase enzymatic activity at its cleavage site on the APP substrate. On exposure of the cells to the compound inhibitor, the amount of A beta released into the medium and/or the amount of CTF99 fragments of APP in the cell lysates is reduced as compared with the control. The cleavage products of APP can be analyzed, for example, by immune reactions with specific antibodies, as discussed above.

Preferred cells for analysis of beta-secretase activity include primary human neuronal cells, primary transgenic animal neuronal cells where the transgene is APP, and other cells such as those of a stable 293 cell line expressing APP, for example, APP-SW.

In vivo assays: animal models

Various animal models can be used to analyze beta-secretase activity and /or processing of APP to release A beta, as described above. For example, transgenic animals expressing APP substrate and beta-secretase enzyme can be used to demonstrate inhibitory activity of the compounds of the invention. Certain transgenic animal models have been described, for example, in U.S. Patent Nos: 5,877,399; 5,612,486; 5,387,742; 5,720,936; 5,850,003; 5,877,015,, and

WO 02/100399

PCT/US02/18719

5,811,633, and in Ganes et.al., 1995, *Nature* 373:523. Preferred are animals that exhibit characteristics associated with the pathophysiology of AD. Administration of the compound inhibitors of the invention to the transgenic mice described
5 herein provides an alternative method for demonstrating the inhibitory activity of the compounds. Administration of the compounds in a pharmaceutically effective carrier and via an administrative route that reaches the target tissue in an appropriate therapeutic amount is also preferred.

10 Inhibition of beta-secretase mediated cleavage of APP at the beta-secretase cleavage site and of A beta release can be analyzed in these animals by measure of cleavage fragments in the animal's body fluids such as cerebral fluid or tissues. Analysis of brain tissues for A beta deposits or plaques is
15 preferred.

On contacting an APP substrate with a beta-secretase enzyme in the presence of an inhibitory compound of the invention and under conditions sufficient to permit enzymatic mediated cleavage of APP and/or release of A beta from the substrate, the
20 compounds of the invention are effective to reduce beta-secretase-mediated cleavage of APP at the beta-secretase cleavage site and/or effective to reduce released amounts of A beta. Where such contacting is the administration of the inhibitory compounds of the invention to an animal model, for
25 example, as described above, the compounds are effective to reduce A beta deposition in brain tissues of the animal, and to reduce the number and/or size of beta amyloid plaques. Where such administration is to a human subject, the compounds are effective to inhibit or slow the progression of disease
30 characterized by enhanced amounts of A beta, to slow the progression of AD in the, and/or to prevent onset or development of AD in a patient at risk for the disease.

Definitions/Abbreviations

WO 02/100399

PCT/US02/18719

The following abbreviations/definitions are used interchangeably herein:

- All temperatures are in degrees Celsius (°C).
TLC refers to thin-layer chromatography.
5 psi refers to pounds/in².
HPLC refers to high pressure liquid chromatography.
THF refers to tetrahydrofuran.
DMF refers to dimethylformamide.
EDC refers to ethyl-1-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
10 or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride.
HOBT refers to 1-hydroxy benzotriazole hydrate.
NMM refers to N-methylmorpholine.
NBS refers to N-bromosuccinimide.
TEA refers to triethylamine.
15 BOC refers to 1,1-dimethylethoxy carbonyl or t-butoxycarbonyl, -CO-O-C(CH₃)₃.
CBZ refers to benzyloxycarbonyl, -CO-O-CH₂-phenyl.
Fmoc refers to 9-fluorenylmethyl carbonate.
TFA refers to trifluoroacetic acid, CF₃-COOH.
20 CDI refers to 1,1'-carbonyldiimidazole.
Saline refers to an aqueous saturated sodium chloride solution.
Chromatography (column and flash chromatography) refers to purification/separation of compounds expressed as (support,
25 eluent). It is understood that the appropriate fractions are pooled and concentrated to give the desired compound(s).
CMR refers to C-13 magnetic resonance spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (δ) downfield from TMS.
NMR refers to nuclear (proton) magnetic resonance
30 spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (δ) downfield from TMS.
IR refers to infrared spectroscopy.
-phenyl refers to phenyl (C₆H₅).

WO 02/100399

PCT/US02/18719

MS refers to mass spectrometry expressed as m/e, m/z or mass/charge unit. MH⁺ refers to the positive ion of a parent plus a hydrogen atom. EI refers to electron impact. CI refers to chemical ionization. FAB refers to fast atom bombardment.

5 HRMS refers to high resolution mass spectrometry.

Ether refers to diethyl ether.

Pharmaceutically acceptable refers to those properties and/or substances which are acceptable to the patient from a pharmacological/toxicological point of view and to the
10 manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance and bioavailability.

When solvent pairs are used, the ratios of solvents used are volume/volume (v/v).

15 When the solubility of a solid in a solvent is used the ratio of the solid to the solvent is weight/volume (wt/v).

BOP refers to benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate.

TBDMSCl refers to *t*-butyldimethylsilyl chloride.

20 TBDMSOTf refers to *t*-butyldimethylsilyl trifluosulfonic acid ester.

Trisomy 21 refers to Down's Syndrome.

APP, amyloid precursor protein, is defined as any APP polypeptide, including APP variants, mutations, and isoforms,
25 for example, as disclosed in U.S. Patent No. 5,766,846.

A beta, amyloid beta peptide, is defined as any peptide resulting from beta-secretase mediated cleavage of APP, including peptides of 39, 40, 41, 42, and 43 amino acids, and
30 extending from the beta-secretase cleavage site to amino acids 39, 40, 41, 42, or 43.

Beta-secretase (BACE1, Asp2, Memapsin 2) is an aspartyl protease that mediates cleavage of APP at the amino-terminal edge of A beta. Human beta-secretase is described, for example, in WO00/17369.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

"Pharmaceutically acceptable" refers to those properties and/or substances that are acceptable to the patient from a pharmacological/toxicological point of view and to the manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance and bioavailability.

A therapeutically effective amount is defined as an amount effective to reduce or lessen at least one symptom of the disease being treated or to reduce or delay onset of one or more clinical markers or symptoms of the disease.

The present invention provides compounds, compositions, and methods for inhibiting beta-secretase enzyme activity and A beta peptide production. Inhibition of beta-secretase enzyme activity halts or reduces the production of A beta from APP and reduces or eliminates the formation of beta-amyloid deposits in the brain.

Unless defined otherwise, all scientific and technical terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of skill in the art to which this invention belongs. The disclosures in this application of all articles and references, including patents, are incorporated herein by reference.

The invention is illustrated further by the following examples which are not to be construed as limiting the invention in scope or spirit to the specific procedures described in them.

The starting materials and various intermediates may be obtained from commercial sources, prepared from commercially available organic compounds, or prepared using well known synthetic methods.

Examples

Synthesis

Example A

WO 02/100399

PCT/US02/18719

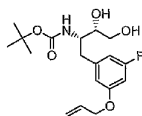
14-[2-(3-ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19), 16(20), 17-triene-8,12-dione (1)

5 Step One: Preparation of 1-allyloxy-3-bromo-5-fluorobenzene



To a DMA (400 ml) solution of allyl alcohol (8.9g, 0.154 mol), at room temperature (r.t.) is added NaH (60% oil dispersion) (6.4 g, 0.160 mol) in portions. The mixture is stirred at r.t. for 1.5 h followed by the slow addition of 3,5-difluoro bromobenzene (17.9 ml, 30 g, 0.155 mol). The reaction mixture is stirred at r.t. overnight. The reaction is quenched by the addition of 1500 ml of water and extracted with ether (4 x 300 ml). The organic layer is dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure to yield 24.6 g (69%) of a colorless oil after flash chromatography (pentane, rf. = 0.3). Anal. Calc. for C₉H₈BrFO: C, 46.78; H, 3.49. Found: C, 46.18, H, 3.45. Calculated mass for C₉H₈OFBr: 229.97. Mass found for C₉H₈OFBr: (OAMS) ES-: 189.0 (M- allyl).

Step Two: Preparation of [1-(3-Allyloxy-5-fluoro-benzyl)-2,3-dihydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

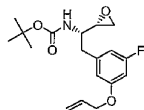


WO 02/100399

PCT/US02/18719

To a flame-dried flask is added Rieke® Mg (5.35 mL, 5.5 mmol) under N₂, with stirring. To this suspension is slowly added 1-allyloxy-3-bromo-5-fluoro-benzene (1.21 g, 5.25 mmol). Once the Grignard reagent is fully formed, it is added via syringe to a THF suspension (1 mL) of CuBr•Me₂S (33.7 mg, 0.163 mmol) at -30°C. After 30 min., a THF (1.0 mL) solution of 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-aziridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (XIV) (0.50 g, 2.10 mmol) is added via syringe and the reaction mixture slowly warmed to -10°C and stirred for 2 hours. The reaction is quenched with 100 mL NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer is washed with NaHCO₃, then with brine, and dried with MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo, yielding 1.11 g of a yellow oil (100%). The crude product is dissolved in MeOH (50 mL) and treated with Dowex® 50WX2-400 ion-exchange resin (8 eq.) at 50° C. After 2 hours, the mixture is filtered and rinsed alternately with MeOH and DCM (3x). The resin is then treated with 7N NH₃ in MeOH and the filtrate concentrated in vacuo to yield crude amino-diol. The amino-diol is dissolved in THF (0.2M) followed by the addition of Boc₂O (0.99 eq.). After work up, flash chromatography (70% EtOAc/Hex) affords the Boc-protected amino-diol as a colorless oil. Calculated mass for C₁₈H₂₆FNO₅: 355.18. Mass found for C₁₈H₂₆FNO₅: (OAMS) ES+: 256.2 (M- Boc).

25 Step Three: Preparation of [2-(3-Allyloxy-5-Fluoro-phenyl)-1-oxiranyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

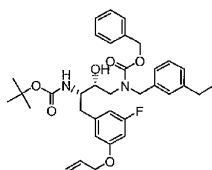


WO 02/100399

PCT/US02/18719

To a CH₂Cl₂ (50 mL) solution of the Boc-protected amino-diol (4.60 g, 12.94 mmol) is added trimethyl orthoacetate (1.69 mL, 13.33 mmol) and *p*-pyridinium toluenesulfonate (32.67 mg, 0.13 mmol). The mixture is stirred at r.t. for 45 minutes, then concentrated *in vacuo* to yield a white solid. The residue is dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL), chilled to 0°C, and followed by the addition of TEA (180 µL, 1.29 mmol) and acetyl bromide (0.99 mL, 12.22 mmol). After 45 minutes, the reaction is quenched with NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂, and the organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue is dissolved in 20% THF/MeOH, followed by the addition of a KOH/MeOH solution (2.25 M) at 0°C. Upon complete reaction, the mixture is diluted with water, extracted into EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield epoxide as a white solid. Calculated mass for C₁₈H₂₄FNO₄ + H₁: 338.1767. Accurate mass found for C₁₈H₂₄FNO₄ + H₁: 338.1768.

Step Four: Preparation of [4-(3-Allyloxy-5-fluoro-phenyl)-3-
tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-butyl]-(3-ethyl-benzyl)-
carbamic acid benzyl ester



To an IPA (50 mL) solution of the epoxide from step three (1.79 g, 5.31 mmol) is added *m*-ethyl benzylamine (3.6 g, 26.55 mmol) with stirring, under N₂. Upon complete reaction, the mixture is concentrated *in vacuo*, redissolved in EtOAc, and

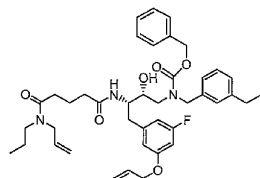
WO 02/100399

PCT/US02/18719

washed with 1N HCl, neutralized with NaHCO₃, and dried over Na₂SO₄. The organic layer is filtered, then concentrated in vacuo, yielding a white solid (2.55 g). The amine residue is dissolved in THF (25.0 mL), followed by the addition of TEA (0.90 mL, 6.43 mmol) and benzyl chloroformate (0.80 mL, 5.63 mmol) at 0° C. Upon completion the reaction is diluted with EtOAc, washed w/ 1N HCl, washed with NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo, yielding a white solid (3.05 g, 93% yield). Calculated mass for C₃₅H₄₃FN₂O₆ + H₁: 607.3183. Accurate mass found for C₃₅H₄₃FN₂O₆ + H₁: 607.3195.

Step Five: Preparation of {4-(3-Allyloxy-5-fluoro-phenyl)-3-[4-(allyl-propyl-carbamoyl)-butyrylamino]-2-hydroxy-butyl}-(3-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester

15



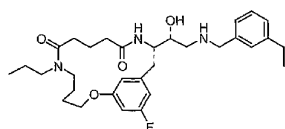
A solution of [4-(3-Allyloxy-5-fluoro-phenyl)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-butyl]-(3-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester (1.84 g, 3.03 mmol) in 20% TFA/DCM (30 mL) is prepared and stirred for 1 hour. The reaction mixture is concentrated in vacuo yielding a white solid (2.12 g). Peptide coupling is performed by preparing a solution of 4-(allyl-propyl-carbamoyl)-butyric acid (0.060 g, 2.82 mmol) in CH₂Cl₂ to which is added EDC (0.74 g, 3.84 mmol) and HOBT (0.52 g, 3.84 mmol) under N₂, with stirring. To this solution is added a solution of TEA (1.43 mL, 10.24 mmol), 1-(3-Allyloxy-5-fluoro-

WO 02/100399

PCT/US02/18719

benzyl)-3-[benzyloxycarbonyl-(3-ethyl-benzyl)-amino]-2-hydroxy-propyl-ammonium trifluoro-acetate (1.59 g, 2.56 mmol) dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL). Upon complete reaction the mixture is diluted with EtOAc, washed with NaHCO_3 , and then 1N HCl. The mixture is then neutralized with NaHCO_3 , and then 0.5N NaOH, treated with activated charcoal, dried with MgSO_4 , filtered, concentrated in vacuo, yielding a yellow oil. Purification is achieved via flash chromatography using 75% EtOAc/Hexanes. Calculated mass for $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{FN}_3\text{O}_6 + \text{H}_1$: 702.3918. Accurate mass found for $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{FN}_3\text{O}_6 + \text{H}_1$: 702.3916.

Step Six: Preparation of 14-[2-(3-ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19), 16(20), 17-triene-8,12-dione



In a glove bag under N_2 , is measured tricyclohexylphosphine[1,2-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene-[benzylidene]ruthenium(IV) dichloride] (2.38 mg, 0.003 mmol) into a flame-dried flask. To this is added CH_2Cl_2 (50 mL) via syringe and a solution of {4-(3-Allyloxy-5-fluoro-phenyl)-3-[4-(allyl-propyl-carbamoyl)-butyrylamino]-2-hydroxy-butyl}-(3-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester (200 mg, 0.285 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) via syringe. The reaction mixture is refluxed at 45° C for 1 hour, concentrated in vacuo, and purified via radial chromatography with 75% EtOAc/Hexanes, yielding the product as a white solid (136 mg, 70% yield.). 60 mg of the alkene material is dissolved

WO 02/100399

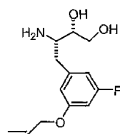
PCT/US02/18719

in MeOH (3 ml) followed by the addition of NH_4OAc (0.003 g, 0.04 mmol) and 10 mg of 10% by wt. Pd/C. The mixture is purged with H_2 and maintained under an atmosphere of H_2 at balloon pressure for 6 hours. The reaction is filtered through Celite and concentrated at reduced pressure to yield a clear oil. The residue is dissolved in MeOH and treated with DOWEX® SBR(-OH) resin for 20 minutes. The resin is removed by filtration and the filtrate concentrated under reduced pressure to yield an off white powder. HRMS calc. for $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$ 542.3394, found 542.3393.

Example B

14-{2-[1-(3-ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione (2)

Step One: Preparation of 4-(3-allyloxy-5-fluoro-phenyl)-3-amino-butane-1,2-diol



To dry 500 ml three neck flask is added Rieke® magnesium (2.5 g, 0.103 mol) as a 115 ml THF suspension. 1-allyloxy-3-bromo-5-fluorobenzene (23.2 g, 0.101 mol) is added in 0.5 ml portions to maintain a slight warming of the reaction mixture. Upon complete addition of the bromide, the Grignard solution is transferred via syringe to a THF (15 ml) suspension of $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.6 g, 0.008 mol), at -30°C . The mixture is maintained at -30°C

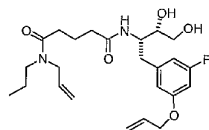
WO 02/100399

PCT/US02/18719

for 30 min. followed by the addition of Boc-aziridine XIV (9.6 g, 0.040 mol) as a 15 ml solution in THF. The reaction mixture is allowed to warm spontaneously over a 2.5 hour period until LC/MS indicates complete reaction. The reaction mixture is
 5 quenched with aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers are dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure to yield 9.6 g (61%) of a white solid. The desired amino diol is obtained by dissolving the white solid (3.0 g, 0.008 mol) in MeOH (75 ml) followed by the addition of
 10 DOWEX® 50X2-400 ion exchange resin (12.6 g, 0.060 mol) and heating the suspension to 50°C . After 3.5 hours, the mixture is cooled to r.t. and the resin collected by filtration and washed with MeOH and CH_2Cl_2 . The resin is then treated with 7N NH_3 in MeOH (3 x 40 ml). The ammonia filtrate is collected and
 15 concentrated at reduced pressure to yield 1.9 g of a colorless glass. HRMS calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FNO}_3 + \text{H}^+$ 256.1349. Found: 256.1340.

Step Two: Preparation of pentanedioic acid [1-(3-allyloxy-5-fluoro-benzyl)-2,3-dihydroxy-propyl]-amide allyl-propyl-amide

20



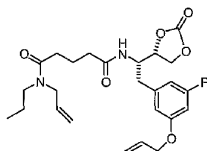
To a DMF (10 ml) solution of 4-(allyl-propyl-carbamoyl)-butyric acid (0.55 g, 2.58 mmol) at r.t. is added EDC (0.58 g, 3.05 mmol) and HOBt (0.41 g, 3.05 mmol). The mixture is stirred
 25 at r.t. for 30 minutes followed by the addition of a DMF (10 ml) solution of 4-(3-allyloxy-5-fluoro-phenyl)-3-amino-butane-1,2-diol (0.60 g, 2.35 mmol) and Et_3N (1.3 ml, 9.4 mmol). The reaction mixture is stirred overnight, then diluted with EtOAc (100 ml)

WO 02/100399

PCT/US02/18719

and washed with 1N HCl (2 x 30 ml), 0.5 M NaOH (1 x 30 ml) and brine (1 x 30 ml). The HCl washings are extracted with an additional 20 ml of EtOAc. The combined organic layers are dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure to give
 5 0.85 g (81%) of a slightly yellow oil. HRMS calc. for C₂₄H₂₅FN₂O₅ + H⁺ 451.2608, found 451.2618.

10 Step Three: Preparation of pentanedioic acid [2-(3-allyloxy-5-fluoro-phenyl)-1-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyl]-amide allyl-propyl-amide



15

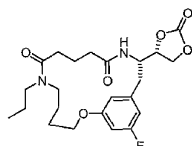
To a THF (15 ml) solution of the diol (0.85 g, 1.9 mmol) and Et₃N (1.32 ml, 9.5 mmol) at r.t. is added a toluene solution of phosgene (1.5 ml, 2.8 mmol). The reaction mixture is stirred at r.t. for 64 hours, then diluted with EtOAc (75 ml), washed
 20 with 1N HCl (2 x 25 ml), NaHCO₃ (1 x 25 ml) and brine (1 x 25 ml). The organic layer is dried over MgSO₄ and concentrate at reduced pressure to yield 0.390 g (43% overall from amino diol) of an amber oil after flash chromatography with EtOAc (rf = 0.24). HRMS calc. for C₂₅H₂₃FN₂O₅ + H⁺ 477.2401, found 477.2417.

25

Step Four: Preparation of 18-fluoro-14-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

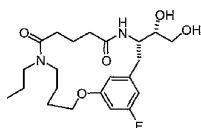


Two separate degassed CH_2Cl_2 (70 ml) solutions of
 5 tricyclohexylphosphine[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-
 dihydroimidazol-2-ylidene][benzylidene]ruthenium(IV) dichloride
 are each treated with the above di-allyl compound (0.19 g, 0.39
 mmol each) of step three in 10 ml of degassed CH_2Cl_2 . Each
 reaction mixture is stirred at r.t. for 2.5 hours at which time
 10 LC/MS indicates complete consumption of the starting material.
 The two reactions are combined and concentrated at reduced
 pressure to yield 0.260 g of a gray powder after flash
 chromatography with 5% MeOH/ CHCl_3 (rf = 0.12). The resulting
 material is dissolved in MeOH (5 ml) and chilled to 0°C followed
 15 by the addition of Pd/C (0.060 g, 10% by wt. carbon). The
 reaction mixture is purged with H_2 and stirred for 1.5 hours at
 which time LC/MS indicates complete reaction. The reaction
 mixture is filtered through Celite and concentrated at reduced
 pressure to yield 0.230 g (63%) of an off-white foam after
 20 radial chromatography 5% MeOH/ CHCl_3 (rf = 0.15). HRMS calc. for
 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_6 + \text{H}^+$ 451.2244, found 451.2240.

Step Five: Preparation of 14-(1,2-dihydroxy-ethyl)-18-fluoro-7-
propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-
 25 triene-8,12-dione

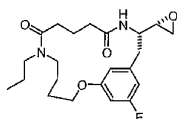
WO 02/100399

PCT/US02/18719



To a dioxane/MeOH (3:1) solution (4 ml) of the cyclic carbonate, at 0°C is added 1.3 ml of 0.5M NaOH. The mixture is stirred at 0°C for 25 minutes at which time LC/MS shows complete consumption of starting material. The mixture is diluted with EtOAc (70 ml) and washed with NH₄Cl (1 x 20 ml), NaHCO₃ (1 x 20 ml) and brine (1 x 20 ml). The organic layer is dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure to yield a white solid. HRMS calc. for C₂₂H₃₃FN₂O₃ + H⁺ 425.2451, found 425.2433.

Step Six: Preparation of 18-fluoro-14-oxiranyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione



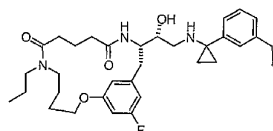
To a THF/DMF (1:1) solution (1 ml) of the diol (0.060 g, 0.14 mmol) at 0°C is added 1-(p-toluenesulfonyl)-imidazole (0.047 g, 0.21 mmol), and the mixture warmed to r.t. over 1 hour. The reaction is then chilled to 0°C followed by the addition of KOt-Bu (0.290 ml, 1M in THF). The cold bath is removed and stirring continued at r.t. for 1.5 hours. The reaction is quenched with 20% citric acid (15 ml) and extracted with EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and

WO 02/100399

PCT/US02/18719

concentrated under reduced pressure to yield a clear glass.
 Formula wt calc. for $C_{22}H_{31}FNO_4$ 406.49, Ion found (ES+) 407.0. The
 crude epoxide is combined with another lot and purified to 90%
 purity (HPLC) by flash chromatography with 2% MeOH/ $CHCl_3$. The
 5 epoxide is then taken to the next step.

Step Seven: Preparation of 14-{2-[1-(3-ethyl-phenyl)-
 cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-
 7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19), 16(20), 17-triene-8,12-
 10 dione



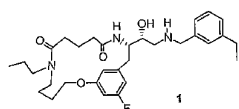
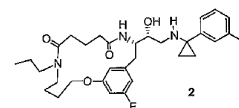
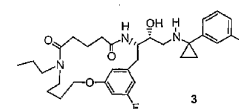
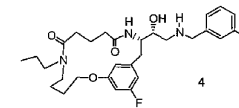
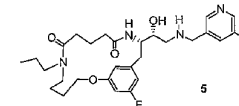
A mixture of the epoxide (0.035 g, 0.086 mmol), 1-(3-ethyl-
 15 phenyl)-cyclopropylamine•HCl (0.085 g, 0.4 mmol), and K_2CO_3
 (0.083 g, 0.6 mmol) in isopropyl alcohol (1 ml) is heated to
 70°C for 15 hours. The reaction mixture is diluted with EtOAc
 (15 ml) and washed with 1N HCl (2 x 5 ml), $NaHCO_3$ (2 x 5 ml) and
 brine. The organic layer is dried over Na_2SO_4 and concentrated
 20 at reduced pressure to yield 0.015 g (43%) of a clear oil after
 flash chromatography (10% MeOH/ $CHCl_3$; r_f = 0.5). Formula weight
 calc for $C_{33}H_{46}FN_3O_4$ 567.75, Ion found ES+ 568.0.

Compounds 1 and 2 above are depicted in Table 1. Also shown
 25 below in Table 1 are compounds 3-145, prepared essentially
 according to the procedures outlined in CHARTS A-D and set forth
 in Examples A and B.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

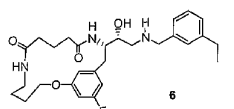
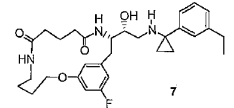
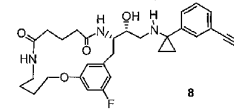
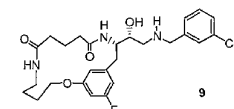
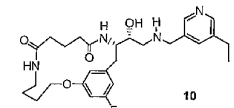
Table 1

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]- 18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]jello sa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-at hyl]-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bio ydo[14.3.1]jello-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hy droxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bio cyclo[14.3.1]jello-1(19),16(20),17-triene-8,12-dio ne
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzyl amino)-ethyl]-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[1 4.3.1]jello-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[(6-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]- 18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bio cyclo[14.3.1]jello-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

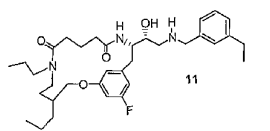
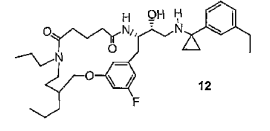
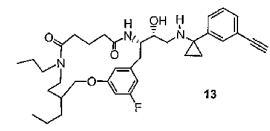
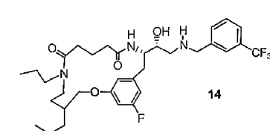
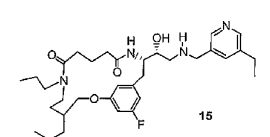
Table 1 - continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-19-fluoro-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-{1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino}-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-{1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino}-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-yl(methyl)-amino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

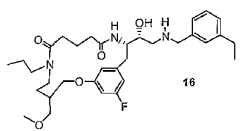
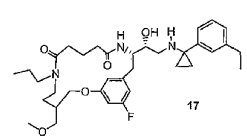
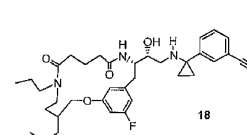
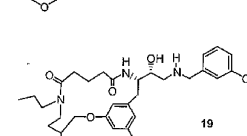
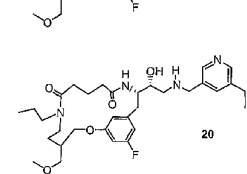
Table 1 - continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[(6-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

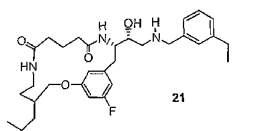
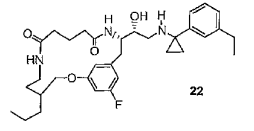
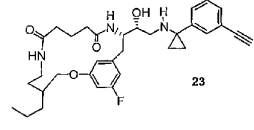
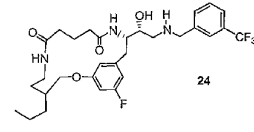
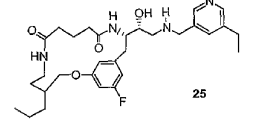
Table 1 - Continued

	16 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	17 14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	18 14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	19 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	20 14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

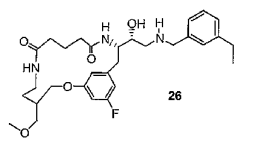
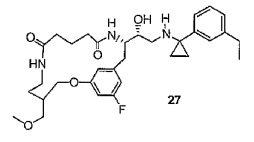
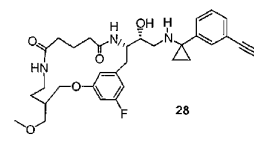
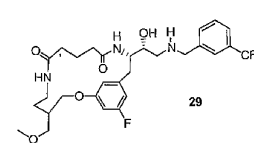
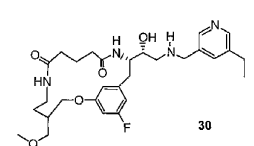
Table 1 -- Continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

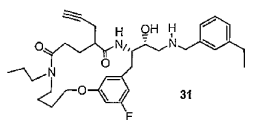
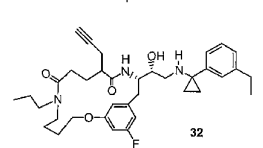
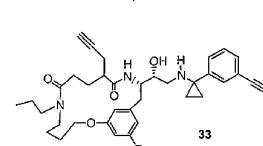
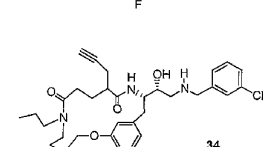
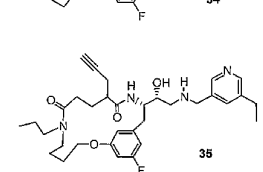
Table 1 - Continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-yl(methyl) amino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

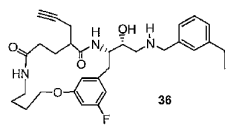
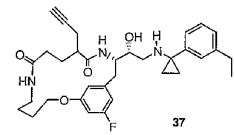
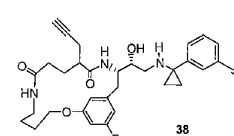
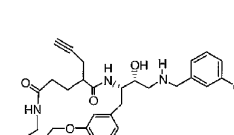
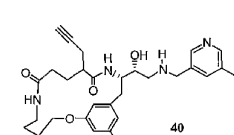
Table 1 - Continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

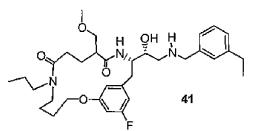
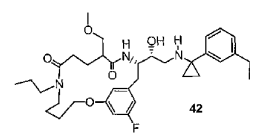
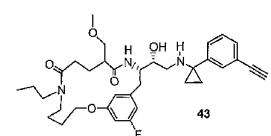
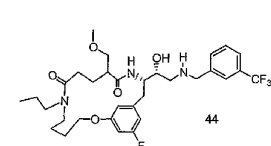
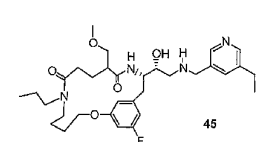
Table 1 - Continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]jicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]jicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]jicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]jicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione
	14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]jicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione 46
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione 47
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione 48
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-(trifluoromethyl)-benzylamino)ethyl]-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione 49
	14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]heptosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione 50

WO 02/100399

PCT/US02/18719

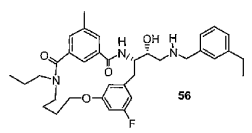
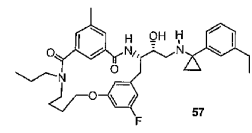
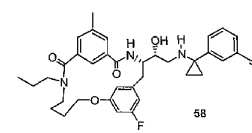
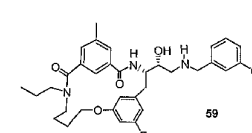
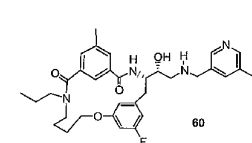
Table 1 - continued

	4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluor o-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1⁶ tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dion e
	4-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy- ethyl]-8-fluoro-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tri cyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexae ne-2,17-dione
	4-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-e thyl]-8-fluoro-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-t ricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene -2,17-dione
	8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-e thyl]-8-fluoro-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-di one
	4-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tric yclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene- 2,17-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	56 4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	57 4-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	58 4-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	59 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-(trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	60 4-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-yl)methyl]-amino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{5,10}]tricoso-1(22),6(23),7,8,18,20-hexaene-2,17-dione
	4-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{5,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	4-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{5,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{5,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	4-[2-[6-Ethyl-pyridin-3-yl(methyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{5,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

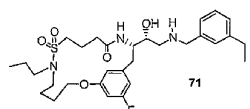
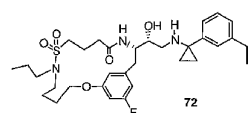
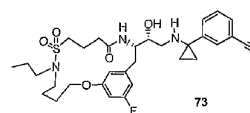
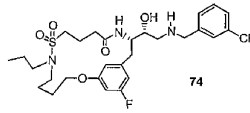
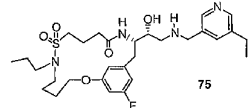
Table 1 - Continued

	4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.^{1,6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	4-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.^{1,6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	4-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.^{1,6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.^{1,6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione
	4-[2-[(6-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.^{1,6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

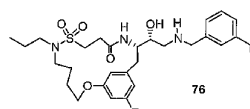
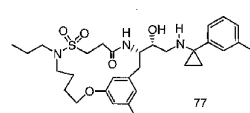
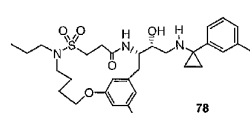
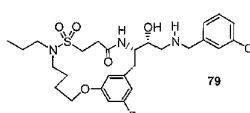
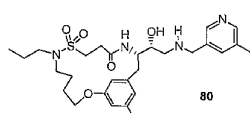
Table 1 - Continued

	14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ⁶-thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one
	14-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ⁶-thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one
	14-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ⁶-thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one
	18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ⁶-thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one
	14-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ⁶-thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one

WO 02/100399

PCT/US02/18719

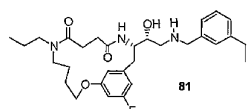
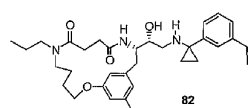
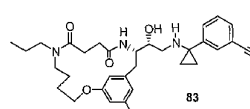
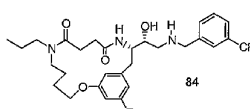
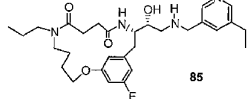
Table 1 - Continued

	13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ^6-thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one
	13-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ^6-thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one
	13-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ^6-thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one
	17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ^6-thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one
	13-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8λ^6-thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

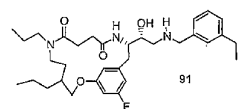
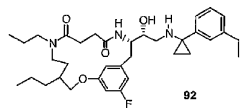
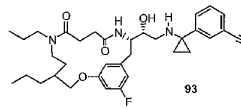
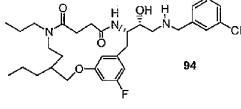
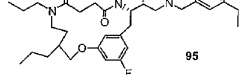
Table 1 - Continued

	13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-{1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino}-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-{1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino}-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	17-Fluoro-13-(1-hydroxy-2-{3-(trifluoromethyl)benzylamino}ethyl)-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-((5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

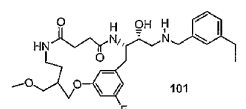
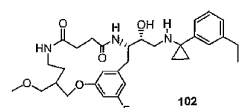
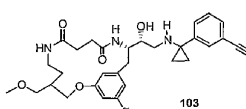
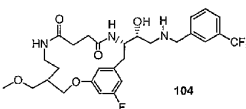
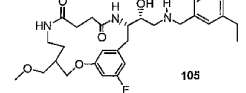
Table 1 - Continued

	13-ethyl-17-hydroxy-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-ethyl-17-hydroxy-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-ethyl-17-hydroxy-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	17-fluoro-13-ethyl-17-hydroxy-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-ethyl-17-hydroxy-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17- fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[1 3.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-e thyl]-17-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-di aza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8, 11-dione
	13-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydr oxy-ethyl]-17-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-di aza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien e-8,11-dione
	17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)- ethyl]-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-diaza-bi cyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione
	13-[2-[1-(6-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy -ethyl]-17-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-dia za-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene- 8,11-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione 106
	13-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione 107
	13-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione 108
	17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3,4-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione 109
	13-[2-[5-Ethyl-pyridin-3-ylmethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione 110

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	3-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione
	3-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione
	3-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione
	18-Fluoro-3-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione
	3-[2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

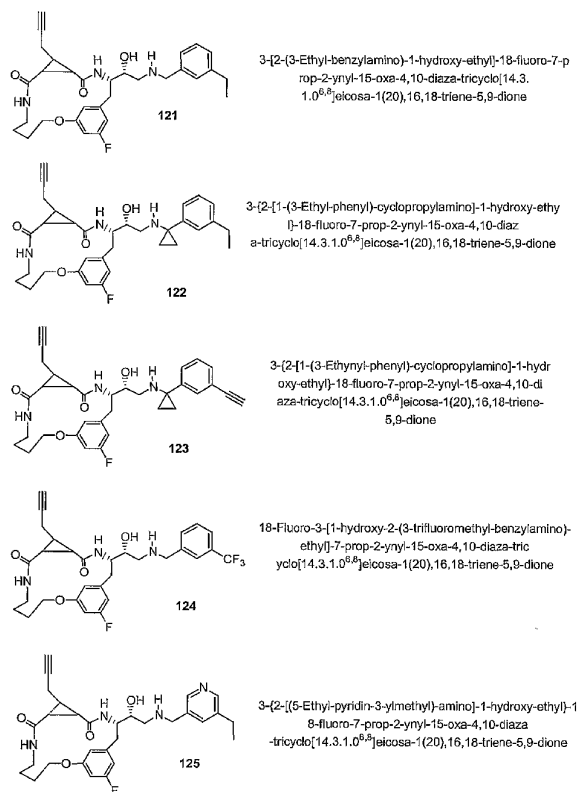
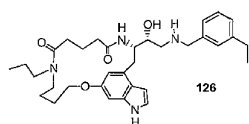
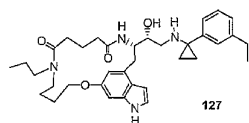


Table 1 - Continued

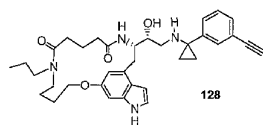
PCT/US02/18719



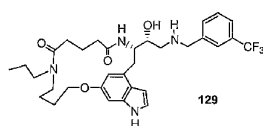
14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[14.6.1.0^{17,21}]tricoso-1(22),16(23),17(21),18-tetraene-8,12-dione



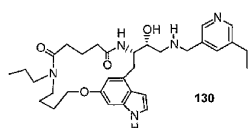
14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[14.6.1.0^{17,21}]tricos-1(22),16(23),17(21),18-tetraene-8,12-dione



14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[4.6.1.0^{17,21}]trica-1(22),16(23),17(21),18-tetraene-8,12-dione



14-[1-Hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[14.6.1.0^{17,21}]tricos-1(22),16(23),17(21),18-tetraene-8,12-dione

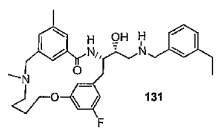
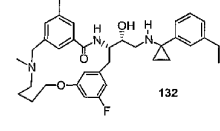
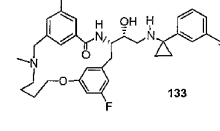
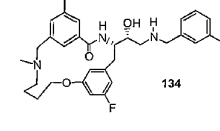
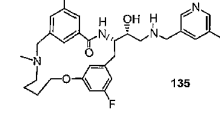


14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[4.6.1.0^{17,21}]tricosane-1,16(23),17(21),18-tetraene-8,12-dione

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	4-[2-{1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino}-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1.^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	4-[2-{1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino}-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1.^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-(trifluoromethyl)-benzylamino)-ethyl]-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1.^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	4-[2-[(6-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1.^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	4-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	4-[2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	4-[2-[5-Ethyl-pyridin-3-ylmethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Table 1 - Continued

	141 4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]triosa-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	142 4-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]triosa-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	143 4-[2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]triosa-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	144 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]triosa-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
	145 4-[2-[5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl]-amino]-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]triosa-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one

WO 02/100399

PCT/US02/18719

BIOLOGICAL EXAMPLES

Example A

5 Enzyme Inhibition Assay

The compounds of the invention are analyzed for inhibitory activity by use of the MBP-C125 assay. This assay determines the relative inhibition of beta-secretase cleavage of a model APP substrate, MBP-C125SW, by the compounds assayed as compared with an untreated control. A detailed description of the assay parameters can be found, for example, in U.S. Patent No. 5,942,400. Briefly, the substrate is a fusion peptide formed of maltose binding protein (MBP) and the carboxy terminal 125 amino acids of APP-SW, the Swedish mutation. The beta-secretase enzyme is derived from human brain tissue as described in Sinha et.al, 1999, Nature 40:537-540) or recombinantly produced as the full-length enzyme (amino acids 1-501), and can be prepared, for example, from 293 cells expressing the recombinant cDNA, as described in WO00/47618.

20 Inhibition of the enzyme is analyzed, for example, by immunoassay of the enzyme's cleavage products. One exemplary ELISA uses an anti-MBP capture antibody that is deposited on precoated and blocked 96-well high binding plates, followed by incubation with diluted enzyme reaction supernatant, incubation with a specific reporter antibody, for example, biotinylated anti-SW192 reporter antibody, and further incubation with streptavidin/alkaline phosphatase. In the assay, cleavage of the intact MBP-C125SW fusion protein results in the generation of a truncated amino-terminal fragment, exposing a new SW-192 antibody-positive epitope at the carboxy terminus. Detection is effected by a fluorescent substrate signal on cleavage by the phosphatase. ELISA only detects cleavage following Leu 596 at the substrate's APP-SW 751 mutation site.

30

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Specific Assay Procedure:

Compounds are diluted in a 1:1 dilution series to a six-point concentration curve (two wells per concentration) in one 96-plate row per compound tested. Each of the test compounds is prepared in DMSO to make up a 10 millimolar stock solution. The stock solution is serially diluted in DMSO to obtain a final compound concentration of 200 micromolar at the high point of a 6-point dilution curve. Ten (10) microliters of each dilution is added to each of two wells on row C of a corresponding V-bottom plate to which 190 microliters of 52 millimolar NaOAc, 7.9% DMSO, pH 4.5 are pre-added. The NaOAc diluted compound plate is spun down to pellet precipitant and 20 microliters/well is transferred to a corresponding flat-bottom plate to which 30 microliters of ice-cold enzyme-substrate mixture (2.5 microliters MBP-C125SW substrate, 0.03 microliters enzyme and 24.5 microliters ice cold 0.09% TX100 per 30 microliters) is added. The final reaction mixture of 200 micromolar compound at the highest curve point is in 5% DMSO, 20 millimolar NaAc, 0.06% TX100, at pH 4.5.

Warming the plates to 37 degrees C starts the enzyme reaction. After 90 minutes at 37 degrees C, 200 microliters/well cold specimen diluent is added to stop the reaction and 20 microliters/well is transferred to a corresponding anti-MBP antibody coated ELISA plate for capture, containing 80 microliters/well specimen diluent. This reaction is incubated overnight at 4 degrees C and the ELISA is developed the next day after a 2 hours incubation with anti-192SW antibody, followed by Streptavidin-AP conjugate and fluorescent substrate. The signal is read on a fluorescent plate reader.

Relative compound inhibition potency is determined by calculating the concentration of compound that showed a fifty percent reduction in detected signal (IC_{50}) compared to the enzyme reaction signal in the control wells with no added

WO 02/100399

PCT/US02/18719

compound. In this assay, the compounds of the invention exhibited an IC_{50} of less than 50 micromolar.

Example B

5 Cell Free Inhibition Assay Utilizing a Synthetic APP Substrate

A synthetic APP substrate that can be cleaved by beta-secretase and having N-terminal biotin and made fluorescent by the covalent attachment of oregon green at the Cys residue is used to assay beta-secretase activity in the presence or absence of the inhibitory compounds of the invention. Substrates include the following:

Biotin-SEVNL-DAEFR[oregon green]KK [SEQ ID NO: 1]
 Biotin-SEVKK-DAEFR[oregon green]KK [SEQ ID NO: 2]
 15 Biotin-GLNIKTEEISEISY-EVEFR[oregon green]KK [SEQ ID NO: 3]
 Biotin-ADRGLTTPGSLTNIKTEEISEVNL-DAEFR[oregon green]KK [SEQ ID NO: 4]
 Biotin-FVNOHLCoGSHLVEALY-LVCoGERGFFYTPKAC[oregon green]KK [SEQ ID NO: 5]

20 The enzyme (0.1 nanomolar) and test compounds (0.001 - 100 micromolar) are incubated in pre-blocked, low affinity, black plates (384 well) at 37 degrees C for 30 minutes. The reaction is initiated by addition of 150 millimolar substrate to a final volume of 30 microliter per well. The final assay conditions are: 0.001 - 100 micromolar compound inhibitor; 0.1 molar sodium acetate (pH 4.5); 150 nanomolar substrate; 0.1 nanomolar soluble beta-secretase; 0.001% Tween 20, and 2% DMSO. The assay mixture is incubated for 3 hours at 37 degrees C, and the reaction is terminated by the addition of a saturating concentration of immunopure streptavidin. After incubation with streptavidin at room temperature for 15 minutes, fluorescence polarization is measured, for example, using a LJI Acquest (Ex485 nm/ Em530 nm). The activity of the beta-secretase enzyme is detected by changes in the fluorescence polarization that

WO 02/100399

PCT/US02/18719

occur when the substrate is cleaved by the enzyme. Incubation in the presence or absence of compound inhibitor demonstrates specific inhibition of beta-secretase enzymatic cleavage of its synthetic APP substrate. In this assay, compounds of the invention exhibited an IC50 of less than 50 micromolar.

Example CBeta-secretase inhibition: P26-P4'SW assay

Synthetic substrates containing the beta-secretase cleavage site of APP are used to assay beta-secretase activity, using the methods described, for example, in published PCT application WO00/47618. The P26-P4'SW substrate is a peptide of the sequence: (biotin)CGGADRGLTTRFGSGLTNIKTEISEVNLDAEF [SEQ ID NO: 6]

The P26-P1 standard has the sequence: (biotin)CGGADRGLTTRFGSGLTNIKTEISEVNL [SEQ ID NO: 7]

Briefly, the biotin-coupled synthetic substrates are incubated at a concentration of from about 0 to about 200 micromolar in this assay. When testing inhibitory compounds, a substrate concentration of about 1.0 micromolar is preferred. Test compounds diluted in DMSO are added to the reaction mixture, with a final DMSO concentration of 5%. Controls also contain a final DMSO concentration of 5%. The concentration of beta secretase enzyme in the reaction is varied, to give product concentrations with the linear range of the ELISA assay, about 125 to 2000 picomolar, after dilution.

The reaction mixture also includes 20 millimolar sodium acetate, pH 4.5, 0.06% Triton X100, and is incubated at 37 degrees C for about 1 to 3 hours. Samples are then diluted in assay buffer (for example, 145.4 nanomolar sodium chloride, 9.51 millimolar sodium phosphate, 7.7 millimolar sodium azide, 0.05% Triton X405, 6g/liter bovine serum albumin, pH 7.4) to quench the reaction, then diluted further for immunoassay of the cleavage products.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

Cleavage products can be assayed by ELISA. Diluted samples and standards are incubated in assay plates coated with capture antibody, for example, SW192, for about 24 hours at 4 degrees C. After washing in TTBS buffer (150 millimolar sodium chloride, 25 millimolar Tris, 0.05% Tween 20, pH 7.5), the samples are incubated with strepavidin-AP according to the manufacturer's instructions. After a one hour incubation at room temperature, the samples are washed in TTBS and incubated with fluorescent substrate solution A (31.2 g/liter 2-amino-2-methyl-1-propanol, 30 mg/liter, pH 9.5). Reaction with streptavidin-alkaline phosphate permits detection by fluorescence. Compounds that are effective inhibitors of beta-secretase activity demonstrate reduced cleavage of the substrate as compared to a control.

15 **Example D**

Assays using Synthetic Oligopeptide-Substrates

Synthetic oligopeptides are prepared that incorporate the known cleavage site of beta-secretase, and optionally detectable tags, such as fluorescent or chromogenic moieties. Examples of such peptides, as well as their production and detection methods are described in U.S. Patent No: 5,942,400, herein incorporated by reference. Cleavage products can be detected using high performance liquid chromatography, or fluorescent or chromogenic detection methods appropriate to the peptide to be detected, according to methods well known in the art.

By way of example, one such peptide has the sequence SEVNLD-DAEF [SEQ ID NO: 8], and the cleavage site is between residues 5 and 6. Another preferred substrate has the sequence ADRLTTRPGSGLTNKTEEISEVNLD-DAEF [SEQ ID NO: 9], and the cleavage site is between residues 26 and 27.

These synthetic APP substrates are incubated in the presence of beta-secretase under conditions sufficient to result in beta-secretase mediated cleavage of the substrate. Comparison of the cleavage results in the presence of the

WO 02/100399

PCT/US02/18719

compound inhibitor to control results provides a measure of the compound's inhibitory activity.

Example E5 Inhibition of beta-secretase activity - cellular assay

An exemplary assay for the analysis of inhibition of beta-secretase activity utilizes the human embryonic kidney cell line HEKp293 (ATCC Accession No. CRL-1573) transfected with APP751 containing the naturally occurring double mutation Lys651Met52
10 to Asn651Leu652 (numbered for APP751), commonly called the Swedish mutation and shown to overproduce A beta (Citron et.al., 1992, Nature 360:672-674), as described in USPN 5,604,102.

The cells are incubated in the presence/absence of the inhibitory compound (diluted in DMSO) at the desired
15 concentration, generally up to 10 micrograms/ml. At the end of the treatment period, conditioned media is analyzed for beta-secretase activity, for example, by analysis of cleavage fragments. A beta can be analyzed by immunoassay, using specific detection antibodies. The enzymatic activity is
20 measured in the presence and absence of the compound inhibitors to demonstrate specific inhibition of beta-secretase mediated cleavage of APP substrate.

Example F25 Inhibition of Beta-Secretase in Animal Models of AD

Various animal models can be used to screen for inhibition of beta-secretase activity. Examples of animal models in the invention include, but are not limited to, mouse, guinea pig, dog, and the like. The animals used can be wild type,
30 transgenic, or knockout models. In addition, mammalian models can express mutations in APP, such as APP695-SW and the like described herein. Examples of transgenic non-human mammalian models are described in U.S. Patent Nos. 5,604,102, 5,912,410 and 5,811,633.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

PDAPP mice, prepared as described in Games et.al., 1995, Nature 373:523-527. are useful to analyze in vivo suppression of A beta release in the presence of putative inhibitory compounds. As described in USPN 6,191,166, 4 month old PDAPP mice are administered compound formulated in vehicle, such as corn oil. The mice are dosed with compound (1-30 mg/ml; preferably 1-10 mg/ml). After time, e.g., 3-10 hours, the animals are sacrificed, and brains removed for analysis.

Transgenic animals are administered an amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Control animals are untreated, treated with vehicle, or treated with an inactive compound. Administration can be acute, i.e., single dose or multiple doses in one day, or can be chronic, i.e., dosing is repeated daily for a period of days. Beginning at time 0, brain tissue or cerebral fluid is obtained from selected animals and analyzed for the presence of APP cleavage peptides, including A beta, for example, by immunoassay using specific antibodies for A beta detection. At the end of the test period, animals are sacrificed and brain tissue or cerebral fluid is analyzed for the presence of A beta and/or beta-amyloid plaques. The tissue is also analyzed for necrosis.

Animals administered the compound inhibitors of the invention are expected to demonstrate reduced A beta in brain tissues or cerebral fluids and reduced beta amyloid plaques in brain tissue, as compared with non-treated controls.

Example G

Inhibition of A beta production in human patients

Patients suffering from Alzheimer's Disease (AD) demonstrate an increased amount of A beta in the brain. AD patients are administered an amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Administration is repeated daily for the

WO 02/100399

PCT/US02/18719

duration of the test period. Beginning on day 0, cognitive and memory tests are performed, for example, once per month.

Patients administered the compound inhibitors are expected to demonstrate slowing or stabilization of disease progression as analyzed by changes in one or more of the following disease parameters: A beta present in CSF or plasma; brain or hippocampal volume; A beta deposits in the brain; amyloid plaque in the brain; and scores for cognitive and memory function, as compared with control, non-treated patients.

10

Example HPrevention of A beta production in patients at risk for AD

Patients predisposed or at risk for developing AD are identified either by recognition of a familial inheritance pattern, for example, presence of the Swedish Mutation, and/or by monitoring diagnostic parameters. Patients identified as predisposed or at risk for developing AD are administered an amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Administration is repeated daily for the duration of the test period. Beginning on day 0, cognitive and memory tests are performed, for example, once per month.

Patients administered the compound inhibitors are expected to demonstrate slowing or stabilization of disease progression as analyzed by changes in one or more of the following disease parameters: A beta present in CSF or plasma; brain or hippocampal volume; amyloid plaque in the brain; and scores for cognitive and memory function, as compared with control, non-treated patients.

30

The invention and the manner and process of making and using it, are now described in such full, clear, concise and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, to make and use the same. It is to be understood

WO 02/100399

PCT/US02/18719

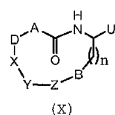
that the foregoing describes preferred embodiments of the present invention and that modifications may be made therein without departing from the spirit or scope of the present invention as set forth in the claims. To particularly point out
5 and distinctly claim the subject matter regarded as invention, the following claims conclude this specification.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

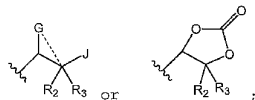
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula:



5

and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein
U is



10

--- is an optional bond;

J is $-\text{CH}_2\text{OH}$ or $-\text{NH}-\text{R}_c$ when --- is not a bond, or absent when ---
is a bond;

G is OH when --- is not a bond or $-\text{O}-$ when --- is a bond;

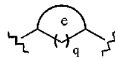
n is 0-6;

15

A, B and Y are the same or different and represent

$-(\text{CR}_4\text{R}_5)_m-$; or

C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with one, two or three
groups independently selected from R_6 , R_6' and R_6'' ; or



, where

20

q is 0 or 1; and

the "e" ring is

aryl or heteroaryl, each of which is optionally
substituted with one, two or three groups
independently selected from R_6 , R_6' and R_6'' ;

25

or

WO 02/100399

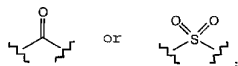
PCT/US02/18719

a carbocyclic ring having three, four, five or six atoms in which one, two or three of such atoms are optionally hetero atoms independently selected from O, N, and S and where the carbocyclic ring is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from R_6 , R_6' and R_6'' ;

m is 1-6;

R_4 and R_5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, or C_3 - C_6 cycloalkyl;

D is $-\text{CH}_2-$, or



15

X is absent, O, or $-\text{NR}_7-$;

Z is absent, O, S, $-\text{NR}_7-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, or $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;

R_7 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl;

R_6 , R_6' and R_6'' independently are C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1 - C_3 alkyl, halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1 - C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2 - C_6 alkenyl or C_2 - C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1 - C_3 alkyl, halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1 - C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, where the alkyl portion is optionally substituted with one, two, three, four, or five groups independently selected from halogen; or
 $-OH$, $-NO_2$, halogen, $-CO_2H$, $-C\equiv N$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_8R_9$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkenyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkynyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{ary1}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{ary1}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_8R_9$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{11})-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{11})-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{11})-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{11})-CO-R_8$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_8R_9$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(O-R_{ary1})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$, $C_3-C_7 \text{ cycloalkyl}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{11})-SO_2-R_7$, or $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7 \text{ cycloalkyl}$;
- R_8 and R_9 are the same or different and represent $-H$, $-C_3-C_7 \text{ cycloalkyl}$, $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-C_1-C_6 \text{ alkenyl}$, $-C_1-C_6 \text{ alkynyl}$, or $-C_1-C_6 \text{ alkyl chain with one double bond and one triple bond}$; or
 $-C_1-C_6 \text{ alkyl optionally substituted with } -OH \text{ or } -NH_2$; or
 $-C_1-C_6 \text{ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or heterocyclyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, } -OH, -C\equiv N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH-C_1-C_6 \text{ alkyl, } -SO_2-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2, -SO_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl}), -CO-NH_2, -CO-NH-C_1-C_6 \text{ alkyl, oxo, } -CO-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2, C_1-C_6 \text{ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from } C_1-C_3$

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or
- aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, and -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;
- R₁₀ is heterocyclyl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from C₁-C₆ alkyl;
- R₁₁ is C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₇ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₂-R_{aryl}, or -(CH₂)₀₋₂-R_{heteroaryl};
- R_{aryl} is aryl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- 5 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
- C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups
- 10 independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
- C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen;
- 15 ^{R_{heteroaryl}} is heteroaryl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, or -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- 20 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
- C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups
- 25 independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
- C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen;
- 30 ^{R_{heterocyclyl}} is heterocyclyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- alkyl, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})_2$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$, $=\text{O}$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})_2$,
 $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ optionally substituted with one, two or three
 groups independently selected from $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$,
 5 halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$, amino,
 and mono- or dialkylamino,
 $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$ or $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$, each of which is optionally
 substituted with one, two or three groups
 independently selected from $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$, halogen, $-\text{OH}$,
 10 $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$, amino, and mono- or
 dialkylamino, and
 $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$ optionally substituted with one, two or three
 groups independently selected from halogen;
 R_2 is
 15 $-\text{H}$; or $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{aryl}}$ and $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{heteroaryl}}$; or
 $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ optionally substituted with one, two or three
 groups independently selected from $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$,
 halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$, amino,
 and mono- or dialkylamino; or
 20 $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$, $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$ or $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl}$,
 each of which is optionally substituted with one, two
 or three groups independently selected from C_1-C_3
 alkyl , halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$,
 amino, and mono- or dialkylamino;
 25 R_3 is $-\text{H}$, $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$, $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{aryl}}$, or $-(\text{CH}_2)_{0-4}-$
 $\text{R}_{\text{heteroaryl}}$; or
 $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ optionally substituted with one, two or three
 groups independently selected from $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$,
 halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$, amino,
 and mono- or dialkylamino; or
 30 $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl}$ optionally substituted with one,
 two or three groups independently selected from C_1-C_3

WO 02/100399

PCT/US02/18719

alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

R₂ and R₃ taken together with the carbon atom to which they are attached form a carbocycle of three, four, five, six, or seven carbon atoms, where one atom is optionally a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO₂-, and -NR₈-;

R_c is hydrogen, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heterocyclyl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl-heteroaryl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl-heterocyclyl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl-aryl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl-aryl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl-heterocyclyl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl-heteroaryl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heterocyclyl-heteroaryl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heterocyclyl-heterocyclyl, -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heterocyclyl-aryl, -[C(R₂₅₅)(R₂₆₀)₁₋₃]-CO-N-(R₂₅₅)₂, -CH(aryl)₂, -CH(heteroaryl)₂, -CH(heterocyclyl)₂, -CH(aryl)(heteroaryl), -(CH₂)₀₋₁-CH((CH₂)₀₋₆-OH)-(CH₂)₀₋₁-aryl, -(CH₂)₀₋₁-CH((CH₂)₀₋₆-OH)-(CH₂)₀₋₁-heteroaryl, -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C₁-C₄ alkyl), -CH(-CH₂-OH)-CH(OH)-phenyl-NO₂, (C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl)-OH; -CH₂-NH-CH₂-CH(-O-CH₂-CH₃)₂, -(CH₂)₀₋₆-C(=NR₂₃₅)(NR₂₃₅R₂₄₀), or C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R₂₀₅, -OC=ONR₂₃₅R₂₄₀, -S(=O)₀₋₂(C₁-C₆ alkyl), -SH, -NR₂₃₅C=ONR₂₃₅R₂₄₀, -C=ONR₂₃₅R₂₄₀, and -S(=O)₂NR₂₃₅R₂₄₀, or -(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₈) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R₂₀₅, -CO₂H, and -CO₂-(C₁-C₄ alkyl), or cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocyclyl wherein one, two or three carbons of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with a heteroatom independently

WO 02/100399

PCT/US02/18719

selected from NH, NR₂₁₅, O, or S(=O)₀₋₂, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with one or two groups that are independently R₂₀₅, =O, -CO-NR₂₃₅R₂₄₀, or -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), or

5 C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₅ groups, wherein each aryl and heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₀, and wherein each heterocyclyl is

10 optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R₂₁₀;

R₂₀₀ at each occurrence is independently selected from -OH, -NO₂, halogen, -CO₂H, C≡N, -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkenyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkynyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-aryl,

15 -(CH₂)₀₋₄-CO-heteroaryl, -(CH₂)₀₋₄-CO-heterocyclyl, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₂₁₅)-CO-O-R₂₁₅, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₂₁₅)-CO-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R₂₁₅)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(-H or R₂₁₅)-CO-R₂₂₀, -(CH₂)₀₋₄-NR₂₂₀R₂₂₅, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ alkyl), -(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-(C₁-C₆ alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F), C₃-C₇ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₂₁₅)-SO₂-R₂₂₀, -

20 -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl, or

25 C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₅ groups, or

C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 R₂₀₅ groups, wherein

30 the aryl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R₂₀₅, R₂₁₀, or

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- C₁-C₆ alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R₂₀₅ or R₂₁₀, and wherein the heterocyclyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R₂₁₀;
- 5 R₂₀₅ at each occurrence is independently selected from C₁-C₆ alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, NH₂, NH(C₁-C₆ alkyl) or N-(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl);
- 10 R₂₁₀ at each occurrence is independently selected from halogen, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, -NR₂₂₀R₂₂₅, OH, C≡N, -CO-(C₁-C₄ alkyl), -SO₂NR₂₃₅R₂₄₀, -CO-NR₂₃₅R₂₄₀, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), =O, or C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl or C₃-C₇ cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₅ groups;
- 15 R₂₁₅ at each occurrence is independently selected from C₁-C₆ alkyl, -(CH₂)₀₋₂-(aryl), C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₇ cycloalkyl, and -(CH₂)₀₋₂-(heteroaryl), -(CH₂)₀₋₂-(heterocyclyl), wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted
- 20 with 1, 2, or 3 groups that are independently R₂₀₅ or R₂₁₀, and wherein the heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₁₀;
- R₂₂₀ and R₂₂₅ at each occurrence are independently selected from -
- 25 H, -C₃-C₇ cycloalkyl, -(C₁-C₂ alkyl)-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₃ alkyl), -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆ alkynyl, -C₁-C₆ alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocyclyl, or
- 30 -C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with -OH, -NH₂ or halogen, wherein the aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₇₀ groups

WO 02/100399

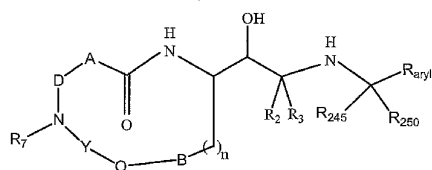
PCT/US02/18719

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;
 R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from -
 H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4
 5 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$
 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or
 R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are
 attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon
 10 atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a
 heteroatom selected from -O-, -S-, -SO₂-, and -NR₂₂₀-;
 R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from -
 H, $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ -aryl, $-(C_1-$
 $C_4 \text{ alkyl})$ -heteroaryl, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ -heterocyclyl, -aryl, -
 heteroaryl, -heterocyclyl, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$ -aryl,
 15 $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$ -heteroaryl, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$ -
 heterocyclyl, or
 C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$
 cycloalkyl, each of which is optionally substituted
 with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein
 20 each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or
 3 groups that are independently R_{205} , R_{210} , or
 C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are
 independently R_{205} or R_{210} , and wherein
 each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3,
 25 or 4 R_{210} ;
 R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6
 alkyl)-; and
 R_{270} at each occurrence is independently R_{205} , halogen C_1-C_6
 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, NR₂₃₅R₂₄₀, -OH, -C≡N, -CO-(C_1-C_4
 30 alkyl), -SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀, -CO-NR₂₃₅R₂₄₀, -SO₂-(C_1-C_4 alkyl), =O, or
 C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$
 cycloalkyl, each of which is optionally substituted
 with 1, 2, or 3 R_{205} groups.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

2. A compound according to claim 1 having the formula



5

3. A compound according to claim 2 wherein

Y is C₁-C₆ alkyl;

B is aryl optionally substituted with R₆;

n is 1;

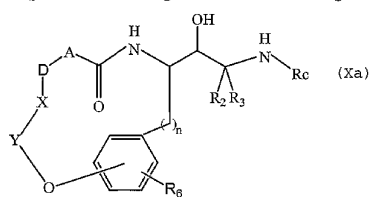
10 R₂ and R₃ are hydrogen;

R₂₄₅ and R₂₅₀ are hydrogen or together with the carbon atom to which they are attached form cyclopropyl;

R_{aryl} is phenyl or pyridin-3-yl, each of which is optionally substituted with C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkenyl,

15 trifluoromethyl, or halogen.

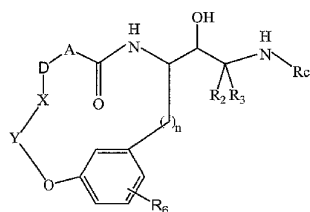
4. A compound according to claim 1 having the formula



WO 02/100399

PCT/US02/18719

5. A compound according to claim 1 having the formula



6. A compound according to claim 5 wherein

5 R₆ is halogen;

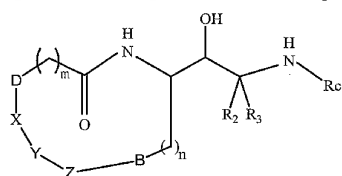
R₂ and R₃ are hydrogen;

Y is C₁-C₆ alkyl; and

R₄ is -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-aryl or -(CR₂₄₅R₂₅₀)₀₋₄-heteroaryl, each of which is optionally substituted with one or two R₂₀₀.

10

7. A compound according to claim 1 having the formula

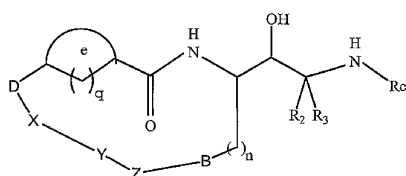


15

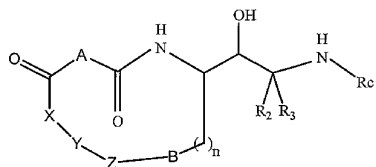
8. A compound according to claim 1 having the formula

WO 02/100399

PCT/US02/18719



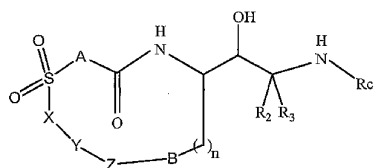
9. A compound according to claim 1 having the formula



5

10. A compound according to claim 9 wherein X is NR₇.

11. A compound according to claim 1 having the formula



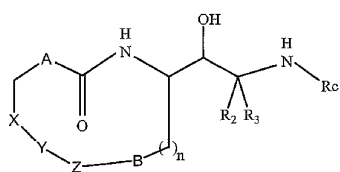
10

12. A compound according to claim 11 wherein X is NR₇.

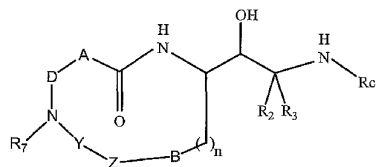
13. A compound according to claim 1 having the formula

WO 02/100399

PCT/US02/18719



14. A compound according to claim 1 having the formula

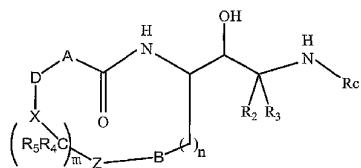


5

15. A compound according to claim 14 wherein R_7 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

10

16. A compound according to claim 1 having the formula



15

17. A compound according to claim 16 wherein m is 3-5.

WO 02/100399

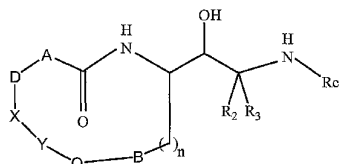
PCT/US02/18719

18. A compound according to claim 17 wherein m is 4, and each R_4 and R_5 independently is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, and C_3 - C_6 cycloalkyl.

19. A compound according to claim 18 wherein each R_4 and R_5 is hydrogen, except that one R_4 or R_5 is selected from hydrogen, C_1 - C_6 alkyl and C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl.

10

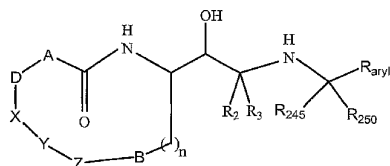
20. A compound according to claim 1 having the formula



15

21. A compound according to claim 20 wherein X is NR_7 , and Y is $-(CH_2R_8)_m-$ or C_3 - C_6 alkenyl.

22. A compound according to claim 1 having the formula



20

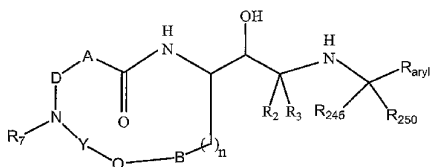
WO 02/100399

PCT/US02/18719

23. A compound according to claim 22 wherein
 n is 1; and
 R_{aryl} is phenyl or pyridin-3-yl, each of which is optionally
 substituted with C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl,
 5 trifluoromethyl, or halogen.

24. A compound according to claim 23 wherein n is 1 and
 phenyl is optionally substituted with halogen or C₁-C₆ alkyl.

10 25. A compound according to claim 1 which is



26. A compound according to claim 25 wherein n is 1-3 and
 15 R_{aryl} is phenyl independently selected from halogen, amino, mono-
 or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -
 SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆
 alkyl, -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
 20 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three
 groups independently selected from C₁-C₃ alkyl,
 halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino,
 and mono- or dialkylamino,
 C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally
 substituted with one, two or three groups
 25 independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH,
 -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or
 dialkylamino, and

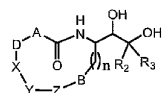
WO 02/100399

PCT/US02/18719

C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen.

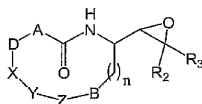
27. A compound according to claim 26 wherein n is 1 and
5 phenyl is optionally substituted with halogen or C₁-C₆ alkyl.

28. A compound according to claim 1 having the formula



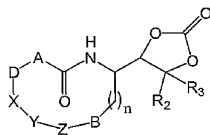
29. A compound according to claim 28 wherein R₂ and R₃ are
10 hydrogen and X is NR₇.

30. A compound according to claim 1 having the formula



31. A compound according to claim 30 wherein R₂ and R₃ are
15 hydrogen and X is NR₇.

32. A compound according to claim 1 having the formula



20

WO 02/100399

PCT/US02/18719

33. A compound according to claim 32 wherein R₂ and R₃ are hydrogen and X is NR₇.

34. A compound according to claim 1 which is
- 5 14-[2-(3-ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-
- 10 bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-
- 15 1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 20 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-
- 25 1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-
- 30 triene-8,12-dione;
- 14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl]-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl]-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-prop-2-ynyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diazabicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[{(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,13-diazabicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diazabicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diazabicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diazabicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diazabicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 14-{2-[{(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-11-methoxymethyl-2-oxa-7,13-diazabicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-triene-8,12-dione;
- 4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-methyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 4-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 4-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 5 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 10 4-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 15 4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 20 4-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 25 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;
- 30 4-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaene-2,17-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 14- [2- (3-Ethyl-benzylamino) -1-hydroxy-ethyl] -18-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one;
- 5 14-{2- [1- (3-Ethyl-phenyl) -cyclopropylamino] -1-hydroxy-ethyl} -18-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one;
- 14-{2- [1- (3-Ethynyl-phenyl) -cyclopropylamino] -1-hydroxy-ethyl} -18-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one;
- 10 18-Fluoro-14- [1-hydroxy-2- (3-trifluoromethyl-benzylamino) -ethyl] -8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one;
- 14-{2- [(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl) -amino] -1-hydroxy-ethyl} -18-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),16(20),17-trien-12-one;
- 15 13- [2- (3-Ethyl-benzylamino) -1-hydroxy-ethyl] -17-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one;
- 13-{2- [1- (3-Ethyl-phenyl) -cyclopropylamino] -1-hydroxy-ethyl} -17-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one;
- 20 13-{2- [1- (3-Ethynyl-phenyl) -cyclopropylamino] -1-hydroxy-ethyl} -17-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one;
- 25 17-Fluoro-13- [1-hydroxy-2- (3-trifluoromethyl-benzylamino) -ethyl] -8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one;
- 13-{2- [(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl) -amino] -1-hydroxy-ethyl} -17-fluoro-8,8-dioxo-7-propyl-2-oxa-8 λ^6 -thia-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-11-one;
- 30

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 13-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4,7-dipropyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-methoxymethyl-7-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-17-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
- 13-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 13-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
13-{2-[5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-methoxymethyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
13-{2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
13-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
13-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
17-Fluoro-13-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
13-{2-[5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-1-hydroxy-ethyl}-17-fluoro-4-propyl-2-oxa-7,12-diaza-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-triene-8,11-dione;
14-{2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),4,16(20),17-tetraene-8,12-dione;
14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),4,16(20),17-tetraene-8,12-dione;
14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),4,16(20),17-tetraene-8,12-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 18-Fluoro-14-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),4,16(20),17-tetraene-8,12-dione;
- 14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-propyl-2-oxa-7,13-diaza-bicyclo[14.3.1]eicosa-1(19),4,16(20),17-tetraene-8,12-dione;
- 3-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 3-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 3-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 18-Fluoro-3-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 3-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-10-propyl-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 3-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-18-fluoro-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 3-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 3-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 18-Fluoro-3-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- 3-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-18-fluoro-7-prop-2-ynyl-15-oxa-4,10-diaza-tricyclo[14.3.1.0^{6,8}]eicosa-1(20),16,18-triene-5,9-dione;
- 14-{2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl}-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[14.6.1.0^{17,21}]tricoso-
- 1 (22),16(23),17(21),18-tetraene-8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[14.6.1.0^{17,21}]tricoso-1(22),16(23),17(21),18-tetraene-
- 10 8,12-dione;
- 14-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[14.6.1.0^{17,21}]tricoso-1(22),16(23),17(21),18-tetraene-8,12-dione;
- 15 14-{1-Hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl}-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[14.6.1.0^{17,21}]tricoso-1(22),16(23),17(21),18-tetraene-8,12-dione;
- 14-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-7-propyl-2-oxa-7,13,20-triaza-tricyclo[14.6.1.0^{17,21}]tricoso-1(22),16(23),17(21),18-tetraene-
- 20 8,12-dione;
- 4-{2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;
- 25 4-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;
- 4-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-fluoro-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;
- 30 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-ethyl]-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricoso-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

4-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-
 8-fluoro-16,20-dimethyl-11-oxa-3,16-diaza-
 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;
 4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-
 5 methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-tricyclo[
 16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one
 4-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-
 ethyl}-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;
 10 4-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-
 ethyl}-8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;
 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-
 ethyl]-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
 15 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;
 4-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-
 8-fluoro-20-methyl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-one;
 4-[2-(3-Ethyl-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-fluoro-20-
 20 oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-
 one;
 4-{2-[1-(3-Ethyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-
 ethyl}-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
 25 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-
 one;
 4-{2-[1-(3-Ethynyl-phenyl)-cyclopropylamino]-1-hydroxy-
 ethyl}-8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-
 30 one;
 8-Fluoro-4-[1-hydroxy-2-(3-trifluoromethyl-benzylamino)-
 ethyl]-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
 tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-
 one; and

WO 02/100399

PCT/US02/18719

4-{2-[(5-Ethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-1-hydroxy-ethyl}-
8-fluoro-20-oxazol-2-yl-16-propyl-11-oxa-3,16-diaza-
tricyclo[16.3.1.1^{6,10}]tricos-1(22),6(23),7,9,18,20-hexaen-2-
one.

5

35. A compound according to claim 6 wherein
Y is n-butylene; and
R_e is phenyl or pyridin-3-yl optionally substituted with C₁-C₆
alkyl, C₂-C₆ alkynyl or trifluoromethyl.

10

36. A method of treating a patient who has, or in
preventing a patient from getting, a disease or condition
selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for
15 helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for
treating patients with mild cognitive impairment (MCI), for
treating Down's syndrome, for treating humans who have
Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-
Type, for treating cerebral amyloid angiopathy, for treating
20 other degenerative dementias, diffuse Lewy body type of
Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which
comprises administration of a therapeutically effective amount
of a compound of claim 1.

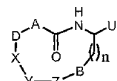
25 37. A method of treatment according to claim 1 where the
therapeutically effective amount for oral administration is from
about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day; for parenteral,
sublingual, intranasal, intrathecal administration is from about
0.5 to about 100 mg/day; for depo administration and implants is
30 from about 0.5 mg/day to about 50 mg/day; for topical
administration is from about 0.5 mg/day to about 200 mg/day; for
rectal administration is from about 0.5 mg to about 500 mg.

WO 02/100399

PCT/US02/18719

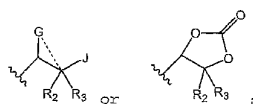
38. Use of a compound of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI), for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy, for treating other degenerative dementias, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

39. A method for making a compound of the formula:



(X)

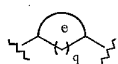
and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein U is



- is an optional bond;
 J is $-\text{CH}_2\text{OH}$ or $-\text{NH}-\text{R}_6$ when --- is not a bond, or absent when --- is a bond;
 G is OH when --- is not a bond or $-\text{O}-$ when --- is a bond;
 n is 0-6;
 A, B and Y are the same or different and represent
 $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_m$; or
 $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from R_6 , R_6' and R_6'' ; or

WO 02/100399

PCT/US02/18719



, where

q is 0 or 1; and

the "e" ring is

aryl or heteroaryl, each of which is optionally

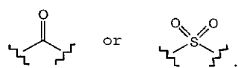
5 substituted with one, two or three groups
independently selected from R_6 , R_6' and R_6'' ;
or

10 a carbocyclic ring having three, four, five or
six atoms in which one, two or three of such
atoms are optionally hetero atoms
independently selected from O, N, and S and
where the carbocyclic ring is optionally
substituted with one, two or three groups
independently selected from R_6 , R_6' and R_6'' ;

15 m is 1-6;

R_4 and R_5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6
alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halo C_1 - C_6 alkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl,
 C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_{12}
cycloalkylalkyl, or C_3 - C_6 cycloalkyl;

20 D is $-\text{CH}_2-$, or



X is absent, O, or $-\text{NR}_7-$;

Z is absent, O, S, $-\text{NR}_7-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$,

25 $-\text{NHC}(=\text{O})-$, or $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;

R_7 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6
haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, C_1 - C_6
alkoxyalkyl;

R_6 , R_6' and R_6'' independently are

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or
- 5 C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or
- 10 -(CH₂)₀₋₄-O-(C₁-C₆ alkyl), where the alkyl portion is optionally substituted with one, two, three, four, or five groups independently selected from halogen; or -OH, -NO₂, halogen, -CO₂H, -C≡N, -(CH₂)₀₋₄-CO-NR₈R₉, -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkenyl),
- 15 -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkynyl), -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(CH₂)₀₋₄-R_{aryl}, -(CH₂)₀₋₄-R_{heteroaryl}, -(CH₂)₀₋₄-R_{heterocyclyl}, -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{aryl}, -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{heteroaryl}, -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{heterocyclyl}, -(CH₂)₀₋₄-CO-R₁₀, -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R₁₁, -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₈R₉, -(CH₂)₀₋₄-SO-(C₁-C₈ alkyl),
- 20 -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₁₁)-CO-O-R₁₁, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₁₁)-CO-N(R₁₁)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₁₁)-CS-N(R₁₁)₂, -(CH₂)₀₋₄-N(-H or R₁₁)-CO-R₈, -(CH₂)₀₋₄-NR₈R₉, -(CH₂)₀₋₄-R₁₀, -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ alkyl), -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(O-R_{aryl})₂,
- 25 -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R₁₁)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R₁₁)₂, -(CH₂)₀₋₄-O-(R₁₁), -(CH₂)₀₋₄-O-(R₁₁)-COOH, -(CH₂)₀₋₄-S-(R₁₁), C₃-C₇ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₄-N(-H or R₁₁)-SO₂-R₇, or -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl;
- R₈ and R₉ are the same or different and represent -H, -C₃-C₇ cycloalkyl, -(C₁-C₃ alkyl)-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₃ alkyl), -C₁-C₆ alkenyl, -C₁-C₆ alkynyl, or -C₁-C₆ alkyl chain with one double bond and one triple bond; or
- C₁-C₆ alkyl optionally substituted with -OH or -NH₂; or;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or heterocyclyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, oxo, -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or
- aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, and -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;
- 5 R₁₀ is heterocyclyl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from C₁-C₆ alkyl;
- R₁₁ is C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₇ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₂-R_{aryl}, or -(CH₂)₀₋₂-R_{heteroaryl};
- R_{aryl} is aryl optionally substituted with one, two or three
- 10 groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- 15 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
- C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups
- 20 independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
- C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen;
- 25 R_{heteroaryl} is heteroaryl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-C₆ alkyl, -SO₂-N(C₁-C₆ alkyl)₂, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH-C₁-C₆ alkyl, or -CO-N(C₁-C₆ alkyl)₂,
- 30 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
 C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen;
 $R_{heterocyclyl}$ is heterocyclyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH- C_1-C_6 alkyl, -SO₂-N(C_1-C_6 alkyl)₂, -SO₂-(C_1-C_4 alkyl), -CO-NH₂, -CO-NH- C_1-C_6 alkyl, =O, -CO-N(C_1-C_6 alkyl)₂,
 C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino,
 C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, and
 C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen;
 R_2 is
-H; or -(CH₂)₀₋₄- R_{aryl} and -(CH₂)₀₋₄- $R_{heteroaryl}$; or
 C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or
 C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or -(CH₂)₀₋₄- C_3-C_6 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3

PCT/US02/18719

-165-

WO 02/100399

PCT/US02/18719

R_{205} , $-OC=ONR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-SH$,
 $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$, $-C=ONR_{235}R_{240}$, and $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$, or
 $-(CH_2)_{0-3}(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ wherein the cycloalkyl is
optionally substituted with 1, 2, or 3 groups
independently selected from the group consisting of
 R_{205} , $-CO_2H$, and $-CO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, or
cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl,
heteroaryl, or heterocyclyl wherein one, two or three
carbons of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl
is optionally replaced with a heteroatom independently
selected from NH, NR_{215} , O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the
cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be
optionally substituted with one or two groups that are
independently R_{205} , $=O$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, or $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, or
 C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl, each of which is optionally
substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein
each aryl and heteroaryl is optionally substituted with 1,
2, or 3 R_{200} , and wherein each heterocyclyl is
optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210} ;
 R_{200} at each occurrence is independently selected from $-OH$, $-NO_2$,
halogen, $-CO_2H$, $C\equiv N$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$,
 $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkenyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkynyl})$,
 $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-CO\text{-aryl}$,
 $-(CH_2)_{0-4}-CO\text{-heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO\text{-heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$,
 $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,
 $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$,
 $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{215})-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{215})-CO-N(R_{215})_2$,
 $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{215})-CO-R_{220}$,
 $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)(OR_{240})_2$,
 $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$,
 $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$,
 $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ optionally substituted with 1, 2, 3,

WO 02/100399

PCT/US02/18719

- or 5 -F), C₃-C₇ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₄-N(H or R₂₁₅)-SO₂-R₂₂₀, -
 (CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl, or
 C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₀₅
 groups, or
 5 C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl, each of which is optionally
 substituted with 1 or 2 R₂₀₅ groups, wherein
 the aryl and heteroaryl groups at each occurrence are
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are
 independently R₂₀₅, R₂₁₀, or
 10 C₁-C₆ alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are
 independently R₂₀₅ or R₂₁₀, and wherein
 the heterocyclyl group at each occurrence is optionally
 substituted with 1, 2, or 3 groups that are
 independently R₂₁₀;
 15 R₂₀₅ at each occurrence is independently selected from C₁-C₆
 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆
 alkoxy, NH₂, NH(C₁-C₆ alkyl) or N-(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl);
 R₂₁₀ at each occurrence is independently selected from halogen,
 C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, -NR₂₂₀R₂₂₅, OH, C≡N, -CO-(C₁-C₄
 20 alkyl), -SO₂-NR₂₃₅R₂₄₀, -CO-NR₂₃₅R₂₄₀, -SO₂-(C₁-C₄ alkyl), =O, or
 C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl or C₃-C₇ cycloalkyl,
 each of which is optionally substituted with 1, 2, or
 3 R₂₀₅ groups;
 R₂₁₅ at each occurrence is independently selected from C₁-C₆
 25 alkyl, -(CH₂)₀₋₂-(aryl), C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₇
 cycloalkyl, and -(CH₂)₀₋₂-(heteroaryl), -(CH₂)₀₋₂-
 (heterocyclyl), wherein
 the aryl group at each occurrence is optionally substituted
 with 1, 2, or 3 groups that are independently R₂₀₅ or
 30 R₂₁₀, and wherein
 the heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence
 are optionally substituted with 1, 2, or 3 R₂₁₀;

WO 02/100399

PCT/US02/18719

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from -
 H, -C₃-C₇ cycloalkyl, -(C₁-C₂ alkyl)-(C₃-C₇ cycloalkyl), -(C₁-
 C₆ alkyl)-O-(C₁-C₃ alkyl), -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆ alkynyl, -
 C₁-C₆ alkyl chain with one double bond and one triple bond,
 5 -aryl, -heteroaryl, and -heterocyclyl, or
 -C₁-C₁₀ alkyl optionally substituted with -OH, -NH₂ or
 halogen, wherein
 the aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups at each
 occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3
 10 R_{270} groups
 R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C₁-C₆
 alkyl;
 R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from -
 H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkylaryl, C₁-C₄ alkylheteroaryl, C₁-C₄
 15 hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇
 cycloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, and phenyl; or
 R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are
 attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon
 atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a
 20 heteroatom selected from -O-, -S-, -SO₂-, and -NR₂₂₀-;
 R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from -
 H, -(CH₂)₁₋₂-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆ alkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, -(C₁-
 C₄ alkyl)-heteroaryl, -(C₁-C₄ alkyl)-heterocyclyl, -aryl, -
 heteroaryl, -heterocyclyl, -(CH₂)₁₋₄-R₂₆₅-(CH₂)₀₋₄-aryl,
 25 -(CH₂)₁₋₄-R₂₆₅-(CH₂)₀₋₄-heteroaryl, -(CH₂)₁₋₄-R₂₆₅-(CH₂)₀₋₄-
 heterocyclyl, or
 C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl or -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇
 cycloalkyl, each of which is optionally substituted
 with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein
 30 each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or
 3 groups that are independently R_{205} , R_{210} , or
 C₁-C₆ alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are
 independently R_{205} or R_{210} , and wherein

WO 02/100399

PCT/US02/18719

each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210} ;

R_{255} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1 - C_6 alkyl)-; and

5 R_{270} at each occurrence is independently R_{205} , halogen C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, $NR_{235}R_{240}$, -OH, -C≡N, -CO-(C_1 - C_4 alkyl), $SO_2NR_{235}R_{240}$, -CO- $NR_{235}R_{240}$, -SO₂-(C_1 - C_4 alkyl), =O, or C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl or -(CH₂)₀₋₄- C_3 - C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted

10 with 1, 2, or 3 R_{205} groups.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/18719
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/395 C07D273/02 C07D291/08 C07D413/04 C07D413/12 A61P25/28 C07D413/14 C07D419/12 C07D498/08		
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 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FAIRLIE D P ET AL: "CONFORMATIONAL SELECTION OF INHIBITORS AND SUBSTRATES BY PROTEOLYTIC ENZYMES: IMPLICATIONS FOR DRUG DESIGN AND POLYPEPTIDE PROCESSING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 7, no. 43, 2000, pages 1271-1281, XP002950831 ISSN: 0022-2623 compounds 1 and 3 abstract	1-39
A	WO 96 16950 A (FAIRLIE DAVID ; REID ROBERT (AU); ABBENANTE JOHN (AU); BERGMAN DOUG) 6 June 1996 (1996-06-06) claims 1,2	1-39
☐ 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 "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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. "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 September 2002		10/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 540-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 540-3316		Authorized officer Seymour, L

Form PCT/ISA/E10 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/18719**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 36 and 37 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.:
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 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 SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				Pub. No. US 02/18719	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 9616950	A	06-06-1996	AU 4111896 A	19-06-1996	
			WO 9616950 A1	06-06-1996	
			US 6043357 A	28-03-2000	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 291/02	C 0 7 D 291/02	
C 0 7 D 413/04	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 419/12	C 0 7 D 419/12	
C 0 7 D 498/08	C 0 7 D 498/08	

(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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,SI,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 プーリー、ション、アール

アメリカ合衆国 インディアナ、カーメル、ワン ハンドレッド アンド フィフティ ファースト ストリート イースト 2 2 4 3

(72)発明者 ベック、ジェイムズ、ピー

アメリカ合衆国 インディアナ、ザイオンズビル、 ロバート コート 1 3 7 2

(72)発明者 テンブリンク、ルース、イー

アメリカ合衆国 ミズーリ、ラバディー、スカイビュー レーン 1 2 5

(72)発明者 ヤコブズ、ジョン、エス

アメリカ合衆国 ミシガン、カラマズー、メリーウェザー レーン 1 0 3

F ターム(参考) 4C056 AA10 AB02 AB10 AD08 AE04 AE10 FA14 FB05 FC01 FC02

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC59 CC68 DD12 DD52 EE01

4C072 AA03 AA07 BB02 BB06 CC03 CC11 EE09 FF03 GG07 HH02
HH07

4C086 BC76 BC94 CB22 GA08 GA09 GA11 MA01 MA04 NA14 ZA15

ZA16 ZA36 ZC20