

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5543353号
(P5543353)

(45) 発行日 平成26年7月9日 (2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日 (2014.5.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 233/81 (2006.01)

C O 7 C 233/81 C S P

A 6 1 K 31/196 (2006.01)

A 6 1 K 31/196

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 9 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2010-530057 (P2010-530057)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月14日 (2008.10.14)
 (65) 公表番号 特表2011-500699 (P2011-500699A)
 (43) 公表日 平成23年1月6日 (2011.1.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/079782
 (87) 国際公開番号 W02009/052079
 (87) 国際公開日 平成21年4月23日 (2009.4.23)
 審査請求日 平成23年8月11日 (2011.8.11)
 (31) 優先権主張番号 60/981, 170
 (32) 優先日 平成19年10月19日 (2007.10.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ホー, チー・ユン
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1944
 6ランズデイル・ドリノンウェイ600

審査官 前田 憲彦

最終頁に続く

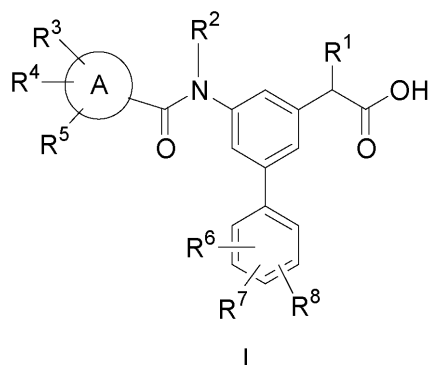
(54) 【発明の名称】 γ -セクレターゼのアミド結合調節物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



〔式中、

Aは、フェニル及びピリジルからなる群から選択され、

R¹は、H、CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、s e c-C₄H₉、t e r t-C₄H₉からなる群から選択され、R²は、H、ベンジル、CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、s e c-C₄H₉、t e r t-C₄H₉及びC H₂ C H₂ C H (C H₃) 2からなる群から

選択され、

R^3 及び R^6 は、H、F、Cl、Br、I 及びCNなる群から独立して選択され、

R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は、 CF_3 、H、F、Cl 及びCNからなる群から独立して選択される。]

で表される化合物、又は当該化合物の溶媒和物、水和物若しくは医薬上許容される塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物又は該化合物の溶媒和物、水和物若しくは医薬上許容される塩であって、 R^2 がHである、化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物又は該化合物の溶媒和物、水和物若しくは医薬上許容される塩であって、

Aが、フェニルであり、

R^1 が、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、又は $CH_2CH(CH_3)_2$ であり、

R^2 が、Hである、化合物。

【請求項4】

請求項3に記載の化合物又は該化合物の溶媒和物、水和物若しくは医薬上許容される塩であって、

R^3 が、 CF_3 、又はFであり、

R^4 が、H、F、又は CF_3 であり、

R^5 が、H又はFであり、

R^6 は、 CF_3 であり、

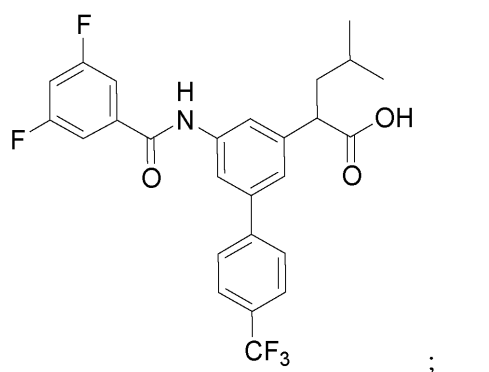
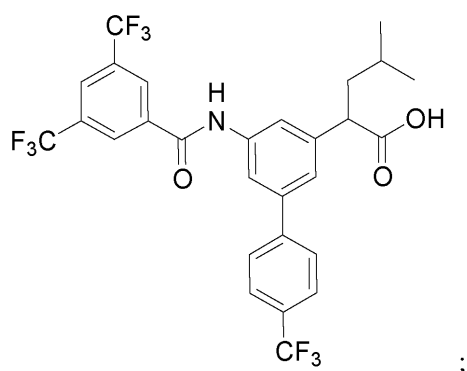
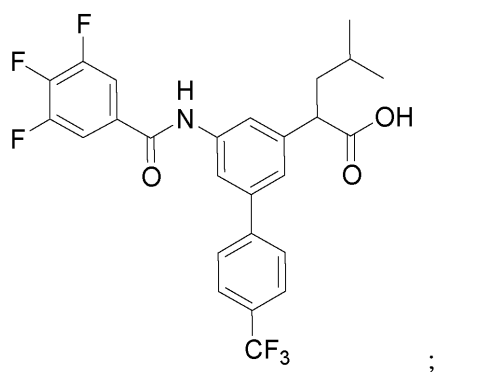
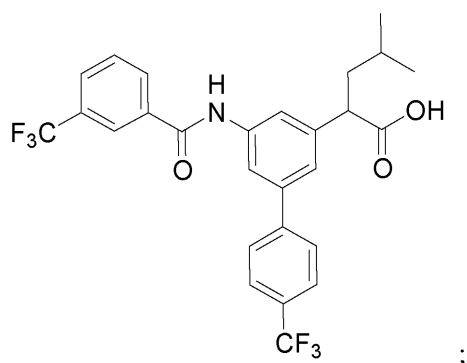
R^7 及び R^8 が、Hである、化合物。

【請求項5】

10

20

【化 2】



からなる群から選択される化合物又は該化合物の溶媒和物、水和物若しくは医薬上許容される塩。

【請求項 6】

請求項 4 又は 5 に記載の化合物を不活性の担体との混合物として含む医薬組成物。

【請求項 7】

有効成分として請求項 4 又は 5 に記載の化合物を含んでなる γ -セクレターゼの調節に関して哺乳動物を治療するための製薬学的製剤。

【請求項 8】

有効成分として請求項 4 又は 5 に記載の化合物を含んでなる哺乳動物において A β 4 2

の産生レベルの上昇を伴う疾患を治療するための製薬学的製剤。

【請求項 9】

前記疾患がアルツハイマー病である、請求項 8 に記載の製薬学的製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2007 年 10 月 19 日出願の米国仮特許出願第 60/981,170 号の出願に対する優先権の利益を主張するものである。上述の関連する米国特許出願の完全な開示内容を本明細書に援用するものである。

10

【0002】

(発明の分野)

本発明は、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、及び R⁸ の定義が本明細書中に与えられるものであるような、一般式 I を有する化合物の使用に関する。式 I の化合物は、アルツハイマー病などの γ -セクレターゼ活性に関連した疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病 (AD) は、記憶、認知、行動安定性の喪失を特徴とする進行性の神経変性疾患である。AD は 65 歳以上の人口の 6~10%、85 歳以上の人口では最大で 50% が発症する。AD は痴呆の最大の原因であり、心血管疾患及び癌に続く 3 番目の死因である。AD に対する有効な治療方法は現在のところ確立されていない。米国における AD に関連する全体の総費用は年間 1000 億ドルを上回る。

20

【0004】

AD には単純な原因があるわけではなく、(1) 年齢、(2) 家族歴、及び (3) 頭部外傷などの特定の危険因子が関係している。他の因子としては環境毒素及び低い教育水準などがある。具体的な大脳辺縁皮質及び大脳皮質の神経病理学的病変として、過剰リン酸化されたタウタンパク質からなる細胞内神経原線維変化、及びアミロイド β ペプチドの線維状凝集体の細胞外沈着 (アミロイドプラーク) がある。アミロイドプラークの主成分は長さの異なるアミロイドベータ (A-ベータ、A-ベータ又は A β) ペプチドである。その変異体の 1 つである A β 1-42 ペプチド (A-ベータ 42) は、アミロイド形成の主要な原因物質であると考えられている。別の変異体は、A β 1-40 ペプチド (A-ベータ 40) である。アミロイドベータは前駆体タンパク質であるベータアミロイド前駆体タンパク質 (ベータ APP 又は APP) のタンパク質分解産物である。

30

【0005】

AD の家族性の早発性常染色体優性型は、 β -アミロイド前駆体タンパク質 (β -APP 又は APP) 及びプレセニリンタンパク質 1 及び 2 におけるミスセンス変異との関連が示されている。一部の患者において、AD の遅発型がアポリポタンパク質 E (ApoE) 遺伝子の特定の対立遺伝子と関連していることが示されており、より最近になってアルファ 2-マクログロブリンの突然変異が見出され、AD 患者群の少なくとも 30% と関連している可能性が示唆されている。こうした異質性にも関わらず、AD のすべての型は同様の病理学的所見を示す。遺伝子解析により、AD に対する論理的な治療的アプローチの最もよい手掛かりが与えられている。これまでに発見されている突然変異はすべて、A-ベータペプチド (A β) として知られるアミロイド形成性ペプチド、具体的には A β 42 の質的又は量的産生に影響するものであり、AD の「アミロイドカスケード仮説」を強力に支持するものである (Tanzi and Bertram, 2005, Cell 120, 545)。A β ペプチド生成と AD の病理が関連している可能性が高いことは、A β 産生の機構のより深い理解の必要性を強調するものであり、A β 濃度を調節することによる治療的アプローチを強力に裏付けるものである。

40

【0006】

A β ペプチドの放出は、それぞれ A β ペプチドの N 末端 (Met-Asp 結合) 及び C

50

末端（37～42番目の残基）を開裂する、 β -及び γ -セクレターゼと呼ばれる少なくとも2種類のタンパク質分解活性によって調節されている。分泌経路では、 β -セクレターゼによる開裂が最初に行われることを示す証拠があり、これによりs-APP β （s β ）が分泌され、11kDaの膜結合カルボキシ末端フラグメント（CTF）が保持される。CTFは γ -セクレターゼによる開裂によってA β ペプチドを生ずるものと考えられる。より長いアイソフォームであるA β 42の量は、特定のタンパク質（プレセニリン）に特定の突然変異を有する患者において選択的に増大しており、これらの突然変異が早発型家族性アルツハイマー病と関連していることが示されている。したがって多くの研究者によってA β 42がアルツハイマー病の原因の主たるものであると考えられている。

【0007】

10

γ -セクレターゼ活性は、単一の特定のタンパク質に帰することができるとは異なる、実際には異なるタンパク質のアセンブリによるものであることが現在では明らかとなっている。

【0008】

γ -セクレターゼ活性は、プレセニリン（PS）ヘテロ2量体、ニカストリン、 α ph-1及びpen-2の少なくとも4つの成分を含む多タンパク質複合体によるものである。プレセニリン（PS）ヘテロ2量体は、前駆体タンパク質の細胞内タンパク質分解によって生ずるアミノ末端のPSフラグメントと、カルボキシ末端のPSフラグメントからなる。触媒部位の2個のアスパラギン酸はこのヘテロ2量体の境界面にある。ニカストリンが γ -セクレターゼ基質の受容体として機能することが最近になって示唆されている。 γ -セクレターゼの他の要素の機能は分かっていないが、活性を示すにはこれらはすべて必要である（Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3):175~181）。

20

【0009】

第2の開裂段階の分子機構は現在まで明らかとなっていないが、 γ -セクレターゼ複合体はアルツハイマー病の治療用の化合物の探索における主要なターゲットの1つとなっている。

【0010】

触媒部位を直接ターゲティングすることから、 γ -セクレターゼ活性の基質特異的な阻害物質及び調節物質を開発することに至る、アルツハイマー病における γ -セクレターゼをターゲティングするための様々な手法が提唱されている（Marjaux et al., 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 1, 1~6）。したがって、セクレターゼを標的とする各種の化合物が述べられている（ラーナー（Larner）、2004年、アルツハイマー病の治療ターゲットとしてのセクレターゼ（Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease）: patents 2000~2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403~1420）。

30

【0011】

実際、この知見は、 γ -セクレターゼに対する特定のNSAIDの作用が示された生化学的研究によって最近になって支持されている（Weggen等（2001）Nature 414, 6860, 212並びに国際特許出願公開第WO01/78721号、及び米国特許出願第2002/0128319号；Morihara et al（2002）J. Neurochem. 83, 1009；Eriksen（2003）J. Clin. Invest. 112, 440）。ADを防止又は治療する上でのNSAIDの使用における潜在的な制約は、不要な副作用を生じうるNSAIDのCox酵素に対する阻害活性、及びNSAIDのCNSへの低い浸透性である（Peretto et al., 2005, J. Med. Chem. 48, 5705~5720）。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

50

したがって、 γ -セクレターゼ活性を調節することによって、アルツハイマー病の治療の新たな道筋を開く新規な化合物が強く求められている。

【0013】

本発明の目的はこうした化合物を提供することにある。

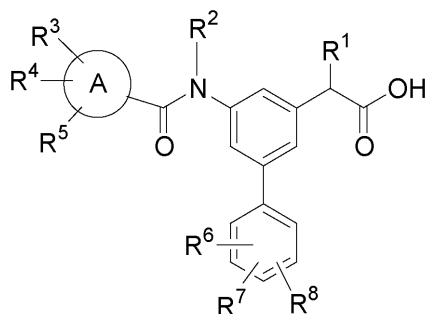
【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、一般式（I）を有する化合物：

【0015】

【化1】



I

〔式中、

Aは、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、
R¹は、H；CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、tert-C₄H₉からなる群から選択されるアルキル；C₂H₃、i-C₃H₅、n-C₃H₅、n-C₄H₇、i-C₄H₇、sec-C₄H₇から選択されるアルケニル；からなる群から選択され、前記アルキル基及びアルケニル基は、所望により、F、Cl、Br、I及びCF₃からなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基によって置換され、

R²は、H；ベンジル；CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、tert-C₄H₉、CH₂CH₂CH(CH₃)₂、Cからなる群から選択されるアルキル；C₂H₃、i-C₃H₅、n-C₃H₅、n-C₄H₇、i-C₄H₇、sec-C₄H₇から選択されるアルケニル；からなる群から選択され、前記アルキル基及びアルケニル基は、所望により、F、Cl、Br、I及びCF₃からなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基によって置換され、

R³及びR⁶は、H、F、Cl、Br、I、CN、OH、C(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、S(O)₂C(C_(1~4)アルキル)、SO₂N(C_(1~4)アルキル)₂、S(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、N(C_(1~4)アルキル)S(O)₂C(C_(1~4)アルキル)、N(C_(1~4)アルキル)S(O)C(C_(1~4)アルキル)、S(O)₂C(C_(1~4)アルキル)、N(C_(1~4)アルキル)S(O)₂N(C_(1~4)アルキル)₂、SC(C_(1~4)アルキル)、N(C_(1~4)アルキル)₂、N(C_(1~4)アルキル)C(O)C(C_(1~4)アルキル)、N(C_(1~4)アルキル)C(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、N(C_(1~4)アルキル)C(O)OC(C_(1~4)アルキル)、OC(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、C(O)C(C_(1~4)アルキル)、置換及び非置換のC₁~C₄-アルキル、並びに置換及び非置換のC₁~C₄-アルコキシからなる群から独立して選択され、C₁~C₄-アルキル及びC₁~C₄-アルコキシの両群の置換基は、F、Cl、Br、I、CF₃から選択され、

R⁴、R⁵、R⁷及びR⁸は、OCF₃、CF₃、H、F、Cl、OCH₃、C(C_(1~4)アルキル)、及びCNからなる群から独立して選択される。]

並びに、溶媒和物、水和物、エステル、及びそれらの医薬上許容される塩、を含む。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、一般式（I）を有する化合物：

10

20

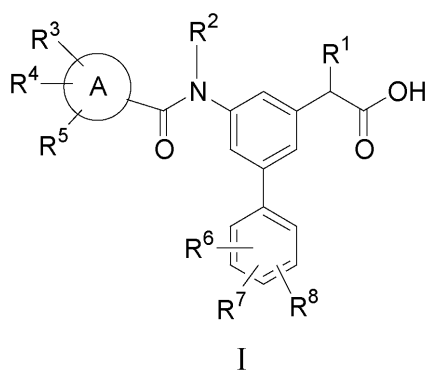
30

40

50

【0017】

【化2】



10

〔式中、

Aは、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

R¹は、H；CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、tert-C₄H₉からなる群から選択されるアルキル；C₂H₃、i-C₃H₅、n-C₃H₅、n-C₄H₇、i-C₄H₇、sec-C₄H₇から選択されるアルケニル；からなる群から選択され、前記アルキル基及びアルケニル基は、所望により、F、Cl、Br、I及びCF₃からなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基によって置換され、

20

R²は、H；ベンジル；CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、tert-C₄H₉、CH₂CH₂CH(CH₃)₂、Cからなる群から選択されるアルキル；C₂H₃、i-C₃H₅、n-C₃H₅、n-C₄H₇、i-C₄H₇、sec-C₄H₇から選択されるアルケニル；からなる群から選択され、前記アルキル基及びアルケニル基は、所望により、F、Cl、Br、I及びCF₃からなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基によって置換され、

R³及びR⁶は、H、F、Cl、Br、I、CN、OH、C(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、S(O)₂C(C_(1~4)アルキル)、SO₂N(C(C_(1~4)アルキル)₂、S(O)N(C(C_(1~4)アルキル)₂、N(C(C_(1~4)アルキル)S(O)₂C(C_(1~4)アルキル)、N(C(C_(1~4)アルキル)S(O)C(C_(1~4)アルキル)、S(O)₂C(C_(1~4)アルキル)、N(C(C_(1~4)アルキル)S(O)₂N(C(C_(1~4)アルキル)₂、SC(C_(1~4)アルキル)、N(C(C_(1~4)アルキル)₂、N(C(C_(1~4)アルキル)C(O)C(C_(1~4)アルキル)、N(C(C_(1~4)アルキル)C(O)N(C(C_(1~4)アルキル)₂、N(C(C_(1~4)アルキル)C(O)OC(C_(1~4)アルキル)、OC(O)N(C(C_(1~4)アルキル)₂、C(O)C(C_(1~4)アルキル)、置換及び非置換のC₁~C₄-アルキル、並びに置換及び非置換のC₁~C₄-アルコキシからなる群から独立して選択され、C₁~C₄-アルキル及びC₁~C₄-アルコキシの両群の置換基は、F、Cl、Br、I、CF₃から選択され、

30

R⁴、R⁵、R⁷及びR⁸は、OCF₃、CF₃、H、F、Cl、OCH₃、C(C_(1~4)アルキル)、及びCNからなる群から独立して選択される。]

並びに、溶媒和物、水和物、エステル、及びそれらの医薬上許容される塩を含む。

40

【0018】

本発明の別の実施形態では、

Aは、フェニル及びヘテロアリールからなる群から選択され、

R¹は、H；CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、tert-C₄H₉からなる群から選択されるアルキル；C₂H₃、i-C₃H₅、n-C₃H₅、n-C₄H₇、i-C₄H₇、sec-C₄H₇から選択されるアルケニル；からなる群から選択され、

R²は、H；ベンジル；CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、tert-C₄H₉、CH₂CH₂CH(CH₃)₂、Cからなる群から選択されるアルキル；C₂H₃、i-C₃H₅、n-C₃H₅、n-C₄H₇、i-C₄H₇、s

50

sec-C₄H₇から選択されるアルケニル；からなる群から選択され、

R³及びR⁶は、H、F、Cl、Br、I、CN、OH、C(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、S(O)₂C_(1~4)アルキル、SO₂N(C_(1~4)アルキル)₂、S(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、N(C_(1~4)アルキル)S(O)₂C_(1~4)アルキル、N(C_(1~4)アルキル)S(O)C_(1~4)アルキル、S(O)₂C_(1~4)アルキル、N(C_(1~4)アルキル)S(O)₂N(C_(1~4)アルキル)₂、SC_(1~4)アルキル、N(C_(1~4)アルキル)₂、N(C_(1~4)アルキル)C(O)C_(1~4)アルキル、N(C_(1~4)アルキル)C(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、N(C_(1~4)アルキル)C(O)OC_(1~4)アルキル、OC(O)N(C_(1~4)アルキル)₂、C(O)C_(1~4)アルキル、C₁~C₄-アルキル及びC₁~C₄-アルコキシからなる群から独立して選択され、

10

R⁴、R⁵、R⁷、及びR⁸は、CF₃、H、F、Cl、OCH₃、C_(1~4)アルキル、及びCNからなる群から独立して選択され、

並びに、溶媒和物、水和物、エステル、及びそれらの医薬上許容される塩である。

【0019】

本発明の別の実施形態では、

Aは、フェニル及びピリジルからなる群から選択され、

R¹は、H、CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、及びtert-C₄H₉からなる群から選択され、

R²は、H；ベンジル；CH₃、C₂H₅、i-C₃H₇、n-C₃H₇、i-C₄H₉、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、tert-C₄H₉、及びCH₂CH₂CH(CH₃)₂からなる群から選択されるアルキル；からなる群から選択され、

20

R³及びR⁶は、H、F、Cl、Br、I、CN、OH、C₁~C₄-アルキル、及びC₁~C₄-アルコキシからなる群から独立して選択され、

R⁴、R⁵、R⁷、及びR⁸は、CF₃、H、F、Cl、OCH₃、C_(1~4)アルキル、及びCNからなる群から独立して選択され、

並びに、溶媒和物、水和物、エステル、及びそれらの医薬上許容される塩である。

【0020】

本発明の別の実施形態では、

Aは、フェニルであり、

R¹は、H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、又はCH₂CH(CH₃)₂であり、

30

R²は、Hであり、

R³及びR⁶は、H、F、Cl、Br、I、CN、OH、C₁~C₄-アルキル、及びC₁~C₄-アルコキシからなる群から独立して選択され、

R⁴、R⁵、R⁷、及びR⁸は、CF₃、H、F、Cl、OCH₃、C_(1~4)アルキル、及びCNからなる群から独立して選択され、

並びに、溶媒和物、水和物、エステル、及びそれらの医薬上許容される塩である。

【0021】

本発明の別の実施形態では、

Aは、フェニルであり、

R¹は、CH₂CH(CH₃)₂であり、

40

R²は、Hであり、

R³は、CF₃、又はFであり、

R⁴は、H、F、又はCF₃であり、

R⁵は、H又はFであり、

R⁶は、CF₃であり、

R⁷及びR⁸は、Hであり

並びに、溶媒和物、水和物、エステル、及びそれらの医薬上許容される塩である。

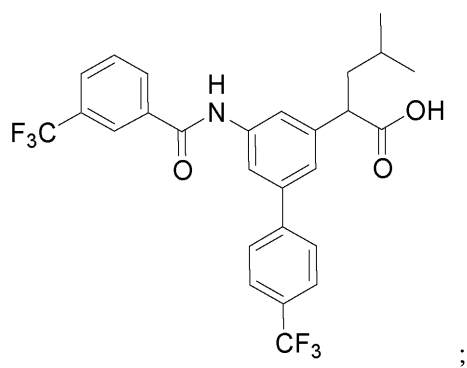
【0022】

本発明の別の実施形態は、

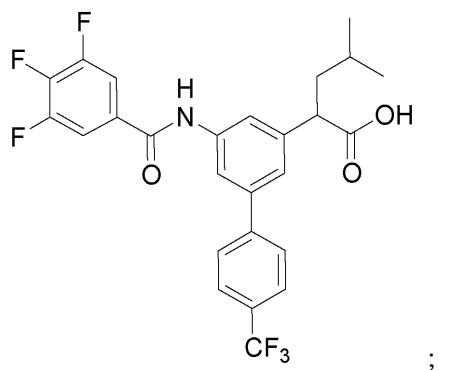
【0023】

50

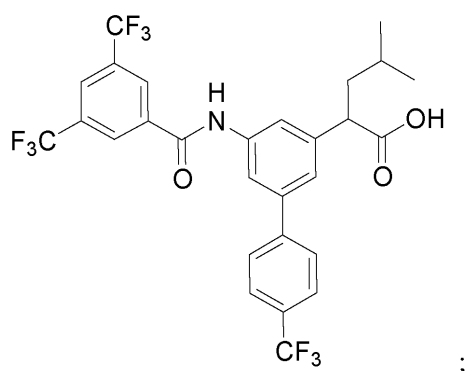
【化 3】



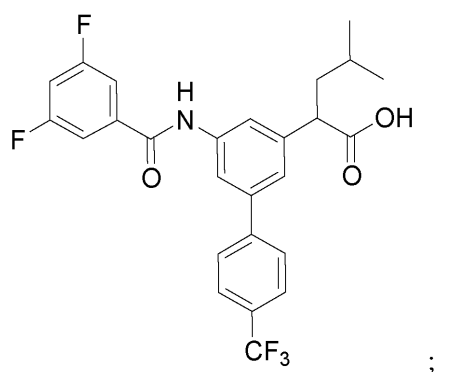
10



20



30



40

からなる群から選択される化合物、並びに、溶媒和物、水和物、エステル、及びそれらの医薬上許容される塩を含む。

【0024】

別の実施形態では、本発明は、薬剤として使用される上記の例又は式 I に記載の化合物に関する。

【0025】

別の実施形態では、本発明は、 γ -セクレターゼの調節のための薬剤の調製における上記の例又は式 I に記載の化合物の使用に関する。

【0026】

50

別の実施形態では、本発明は、 $A\beta 42$ の産生レベルの上昇に伴う疾患を治療するための薬剤の調製における上記の例又は式 I に記載の化合物の使用に関する。

【0027】

別の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病を治療するための薬剤の調製における上記の例又は式 I に記載の化合物の使用に関する。

【0028】

別の実施形態では、本発明は、 γ -セクレターゼの調節に関して哺乳動物を治療する方法であって、哺乳動物に治療上の有効量の式 I の化合物を投与する工程を含む前記方法に関する。

【0029】

別の実施形態では、本発明は、哺乳動物における $A\beta 42$ の産生レベルの上昇に伴う疾患を治療する方法であって、前記哺乳動物に治療上の有効量の式 I の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

【0030】

当業者であれば、式 I の化合物は 1 以上の不斉炭素原子をその構造中に有しうるのは認識されるであろう。本発明はその範囲内に、化合物の単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、及びエナンチオマー過剰が存在するエナンチオマーの混合物を含むものとする。

【0031】

本発明の化合物、及び／又はその塩若しくはエステルの一部のものは、異なる光学異性体として存在する。これらの形態はすべて本発明の対象である。

【0032】

本明細書に含まれる本発明に基づく化合物の例示的な塩について下記に述べる。下記に述べる異なる塩の一覧は、完全なもの及び限定することを意図したものではない。

【0033】

1 以上の酸性基を有する本発明に基づく化合物は、例えば化合物のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、又はアンモニウム塩として、本発明に基づいて使用することができる。これらの塩のより正確な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、又は、アンモニア若しくはエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン若しくはアミノ酸などの有機アミン類との塩が挙げられる。

【0034】

「医薬上許容される」なる用語は、EMEA（欧州）及び／又はFDA（米国）などの監督官庁、及び／又は他の任意の国内監督官庁によって動物、好ましくはヒトにおける使用が認可されていることを意味する。

【0035】

本発明に基づく化合物のそれぞれの塩は、例えば溶媒又は分散媒中でこれらの塩を有機又は無機塩基と接触させる、あるいは他の塩とカチオン交換するなどの当業者には周知の従来の方法によって得ることができる。

【0036】

更に、本発明は、生理学的適合性が低いことにより医薬品での使用には直接適していないが、例えば化学反応の中間体として、若しくは医薬上許容される塩の調製に使用することができるか、又は、任意の適当なインビトロアッセイなどの任意の適当な方法によって本発明に基づく化合物の γ -セクレターゼ調節活性を研究するのに適した、本発明に基づく化合物のすべての塩を含むものである。

【0037】

本発明には、プロドラッグ、すなわち、作用薬の誘導体であって作用薬と比較して優れた送達能力及び薬効を有するものが含まれると考えられる。プロドラッグは、インビボの酵素的又は化学的プロセスにより、作用薬に変換される。

【0038】

本発明は更に、本発明に基づく化合物のすべての溶媒和物を含む。

【0039】

本発明は更に、生理学的に許容される開裂可能な基を有し、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトにおいて本発明に基づく化合物に代謝される、本発明に基づく化合物の誘導体／プロドラッグ（それらの塩を含む）を含む。

【0040】

本発明は更に、本発明に基づく化合物の代謝産物を含む。

【0041】

「代謝産物」なる用語は、細胞又は生物、好ましくは哺乳動物によって本発明に基づく化合物の任意のものから誘導されるすべての分子を指す。

【0042】

好ましくは、「代謝産物」なる用語は、生理学的条件下で任意のこうした細胞又は生物に存在するあらゆる分子とは異なる分子に関連する。

10

【0043】

本発明に基づく化合物の代謝産物の構造は、各種の適当な方法を用いることにより当業者には明らかとなろう。

【0044】

本発明は更に、薬剤として使用される本発明の化合物にも関する。化合物は上記に定義したものであり、更に薬剤に関しては、本発明の使用に関して下記に述べる、例えば製剤、用途、及び組み合わせなどの実施形態もまた本発明のこの態様に該当する。

【0045】

詳細には、本発明に基づく化合物はアルツハイマー病の治療に適している。

20

【0046】

前記使用に関する詳細については更に後述する。

【0047】

本化合物は γ -セクレターゼ活性を調節するために使用することができる。

【0048】

本明細書で用いる「 γ -セクレターゼ活性の調節」なる用語は、 γ -セクレターゼ複合体によるAPPのプロセシングに対する作用のことを指す。好ましくは、この用語は、APPの全体のプロセシング速度が本化合物を用いない場合とほぼ同じに保たれるが、プロセシングされた産物の相対量が変化する作用、より好ましくは、生成されるA β 42ペプチドの量が減少するように変化するような作用のことを指す。例えば、異なるAベータ種が生成されるか（例、Aベータ-42の代わりにAベータ-38又はより短いアミノ酸配列の他のAベータペプチド種）、あるいは各生成物の相対量が異なる（例、Aベータ-42に対するAベータ-40の比が変化する、好ましくは大きくなる）。

30

【0049】

γ -セクレターゼ活性は、例えば生成するAベータペプチド種の濃度、最も重要なものとしてAベータ42の濃度（下記実施例の項を参照）を求めることで、例えば、APPプロセシングを求めることによって測定することができる。

【0050】

γ -セクレターゼ複合体はノッチ（Notch）タンパク質のプロセシングにも関与していることがこれまでに示されている。ノッチは、発生過程において重要な役割を担うシグナル伝達タンパク質である（Schweisguth F（2004）Curr. Biol. 14, R129にまとめられている）。治療法において γ -セクレターゼ活性を調節するための前記化合物の使用に関し、想定される望ましくない副作用を防止するには γ -セクレターゼ活性のノッチプロセシング活性を阻害しないことが特に有利であると考えられる。

40

【0051】

したがって、 γ -セクレターゼ複合体のノッチプロセシング活性に作用を及ぼさない化合物が好ましい。

【0052】

本発明の意味の範囲内では、「ノッチプロセシング活性への作用」とは、特定の因子に

50

よるノッチプロセッシング活性の阻害又は活性化の両者を含む。

【0053】

ある化合物は、Shimizu et al (2000) Mol. Cell. Biol., 20:6913 に述べられる対応するアッセイにおいて30 μ Mの濃度における前記因子が20未満、好ましくは10未満、より好ましくは5未満、最も好ましくは2未満である場合にノッチプロセッシング活性に対する作用を有さないものと定義される。

【0054】

このような γ -セクレターゼの調節は例えば哺乳動物などの動物において行うことができる。哺乳動物の例としては、マウス、ラット、モルモット、サル、イヌ、ネコがある。この調節はヒトで行うこともできる。本発明の特定の実施形態では、前記調節はインビトロ又は細胞培養中で行われる。当業者には周知であるように、複数のインビトロ及び細胞培養アッセイが利用可能である。

10

【0055】

特定の細胞株又は形質転換動物によるC末端APPフラグメントの産生をウェスタンブロット分析によって測定するうえで有用なアッセイの例としては、これに限定されるものではないがYan et al., 1999, Nature 402, 533~537に述べられるようなものがある。

【0056】

インビトロでの γ -セクレターゼアッセイの一例が国際特許出願公開第WO 03/008635号に述べられている。このアッセイでは、適当なペプチド基質に γ -セクレターゼ調製物を接触させ、基質を開裂する能力を測定する。

20

【0057】

γ -セクレターゼによる開裂の異なる産物(A β ペプチド)の濃度を当業者には周知の様々な方法によって求めることが可能である。こうした方法の例としては、質量分析又は抗体による検出によるペプチドの判定法が挙げられる。

【0058】

培養細胞培地又は生物学的液体中の可溶性A β ペプチドのプロファイルの特徴付けに有用なアッセイの例としては、これに限定されるものではないが、Wang et al., 1996, J. Biol. Chem. 271, 31894~31902に述べられるものがある。このアッセイでは、特定の抗体によるAベータペプチドの免疫沈降と、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析法によるペプチド種の検出及び定量化の組み合わせを用いる。

30

【0059】

ELISAによってAベータ40及びAベータ42ペプチドの産生を測定するうえで有用なアッセイの例としては、これに限定されるものではないが、Vassar et al., 1999, Science 286, 735~741に述べられるものがある。更なる情報が例えば、N. Ida et al. (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908及びM. Jensen et al. (2000) Mol. Med. 6, 291に開示されている。好適な抗体は例えばザ・ジェネティクス・カンパニー社(The Genetics Company, Inc.) (スイス) から販売されている。抗体を用いたキットがイノジェネティクス社(Innogenetics) (ベルギー) から販売されている。

40

【0060】

こうしたアッセイで利用できる細胞としては、 γ -セクレターゼ複合体を内因性に発現する細胞、及び γ -セクレターゼ複合体の相互作用因子の一部又はすべてのものを一過性又は安定的に発現するトランスフェクト細胞が挙げられる。こうしたアッセイに適した多くの入手可能な細胞株が当業者に知られている。神経細胞及びグリア細胞由来の細胞及び細胞株が特に好適である。更に、脳の細胞及び組織、並びに脳のホモジネート及び膜調製物を使用することもできる(Xia et al., 1998, Biochemistry 37, 16465~16471)。

【0061】

50

こうしたアッセイは、例えば、異なる実験条件及び構成における本発明に基づく化合物の作用を調べる目的で行うことができる。

【0062】

更に、こうしたアッセイは γ -セクレターゼ複合体についての機能的研究の一部として行うこともできる。

【0063】

例えば、動物、好ましくは哺乳動物、好ましくはヒトの γ -セクレターゼ複合体の1以上の相互作用因子（野生型、又は特定の突然変異及び／又は改変を有するもの）を特定の細胞株で発現させ、本発明に基づく化合物の作用を調べることができる。

【0064】

用いる相互作用因子の突然変異型は、特定の動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトにおいてこれまでに述べられているものであってもよく、これらの動物においてこれまでに述べられていないものであってもよい。

【0065】

γ -セクレターゼの相互作用因子の改変には、相互作用因子のあらゆる生理学的改変、及び生物学的システムにおけるタンパク質の改変としてこれまでに述べられている他の改変の両方が含まれる。

【0066】

こうした改変の例としてはこれらに限定されるものではないが、グリコシル化、リン酸化、プレニル化、ミリスチル化、及びファルネシル化が挙げられる。

【0067】

更に、本発明に基づく化合物は γ -セクレターゼ活性を調節するための薬剤の調製に使用することができる。

【0068】

γ -セクレターゼの活性は異なる方法で調節することが可能であり、これにより異なるA β ペプチドが異なるプロファイルで得られる。

【0069】

それぞれの用量、投与経路、処方などについて下記に更に開示する。

【0070】

本発明は、A β 42産生レベルの上昇に伴う疾患の治療における式Iの化合物の使用に更に関する。Aベータ産生レベルの上昇及び脳への沈着に伴う疾患は、一般的にはアルツハイマー病（AD）、脳アミロイド血管症、多発脳梗塞性認知症、ボクサー認知症又はダウン症候群であり、好ましくはADである。

【0071】

本明細書で用いる「治療」なる用語は、必ずしもすべての症状の完全な消失を示すものではないが疾患の進行を遅延、妨害、阻止、又は停止させうるすべてのプロセスを指すものである。

【0072】

本明細書で用いる「A β 42産生レベルの上昇」なる用語は、APPのプロセシングの全体的な増大によりA β 42ペプチド産生の速度が増大する状態を指し、好ましくは、野生型APP及び非病原性の状況と比較してAPPのプロセシングプロファイルの改変によってA β 42ペプチド産生の速度が増大する状態を指す。

【0073】

上記に概略を述べたように、こうしたA β 42レベルの上昇は、アルツハイマー病を発症又は罹患している患者の特徴である。

【0074】

本発明の化合物又は化合物の一部の利点の1つは、CNSへの浸透性が高いことにある。

【0075】

更に、本発明は、式Iの化合物を不活性担体との混合物中に含む医薬組成物に関する。

10

20

30

40

50

【0076】

式 I の化合物から誘導された γ -セクレターゼの調節物質を、式 I の化合物を不活性担体との混合物中に含む医薬組成物として、製剤化することができる。その場合、前記不活性担体は医薬用担体である。

【0077】

「担体」なる用語は、本化合物と一緒に投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又は溶媒を指す。こうした医薬用担体は、落花生油、大豆油、鉱物油、ゴマ油などを含むがこれらに限定されない、石油、動物油、植物油又は合成油由来の油及び水などの滅菌液であってよい。医薬組成物が経口投与される場合には水が好ましい担体である。医薬組成物が静脈内投与される場合には生理食塩水及び D-グルコース水溶液が好ましい担体である。生理食塩水及び D-グルコース水溶液及びグリセリン溶液が、注射溶液用の液体担体として好ましく用いられる。好適な医薬用賦形剤としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョコレート、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセリン、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。必要に応じ、組成物は少量の湿潤剤若しくは乳化剤、又は pH 緩衝剤を更に含んでもよい。これらの組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放製剤などの形を取りうる。組成物は、従来の結合剤及びトリグリセリドなどの担体とともに坐剤として処方することもできる。経口製剤は、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準的な担体を含みうる。好適な医薬用担体の例は、E. W. マーティン (Martin) による「レミントンの医薬品科学」(Remington's Pharmaceutical Sciences) に述べられている。こうした組成物は、治療上の有効量の本化合物を、好ましくは精製された形態で、適量の担体とともに含むことによって患者に適切に投与される形態を与えるものである。その配合は、投与方法に適したものである必要がある。

【0078】

場合に応じて他の医薬的に活性な化合物と組み合わせられる本発明に基づく化合物及び医薬上許容されるその塩は、アルツハイマー病又はその症状を治療又は防止する上で適している。こうした更なる化合物としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (例、ドネペジル、タクリン、ガランタミン、リバスチグミン)、NMDA アンタゴニスト (例、メマンチン)、PDE 4 阻害剤 (例、アリフロ) などの認知能力向上薬、又はアルツハイマー病の治療又は防止に適した当業者には周知の他の任意の薬剤が挙げられる。こうした化合物には、スタチン (例、シンバスタチン) などのコレステロール低下薬も含まれる。これらの化合物は、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに、それ自体で薬剤として、互いの混合物として、又は医薬製剤の形態で投与することが可能である。

【0079】

防腐剤、及び抗微生物剤、抗酸化剤、キレート化剤、不活性ガスなどの他の添加剤を添加してもよい。必要に応じてすべての担体を、当該技術分野では周知の従来の方法を用いて崩壊剤、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤などと混合することができる。

【0080】

本発明は更に、 γ -セクレターゼ活性の調節によって改善される状態を有する患者を治療する方法であって、前記患者に治療上有効な用量の本発明の医薬組成物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0081】

ここで用いる「患者」なる用語は、 γ -セクレターゼ活性の調節によって改善される疾患を有するあらゆる動物又は人工的に改変された動物をこれらに限定することなく含む。好ましい一実施形態では、患者はヒトである。

【0082】

ここで用いる医薬組成物の「治療上有効な用量」とは、疾患の進行を停止、逆転、又は低減するうえで十分な量である。医薬組成物の「予防上有効な用量」とは、疾患を防止、

10

20

30

40

50

すなわち、疾患の発症を防止、改善、及び／又は遅延させるうえで十分な量である。本発明の医薬組成物の治療上及び予防上有効な用量を決定するための方法は当該技術分野では周知である。医薬組成物を例えばヒトに投与するための有効な用量は、動物実験の結果から数学的に求めることができる。

【0083】

例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルへの封入などの各種の送達システムが知られており、アルツハイマー病の治療又は γ -セクレターゼ活性の調節のために本発明の化合物を投与する目的で 사용할 ことができる。

【0084】

医薬化合物が中枢神経系、好ましくは脳に直接送達されない場合には、医薬化合物が血液脳関門を通過できるように投与方法を選択及び／又は改変することが有利である。

10

【0085】

導入方法としてはこれらに限定されるものではないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、及び経口経路が挙げられる。

【0086】

本化合物は、例えば輸液、ボラス注入、上皮又は皮膚粘膜ライニングを通じた吸収などの任意の便宜よい経路によって投与することができ、他の生物学的に活性な物質と共に投与することができる。

【0087】

投与は全身性又は局所的であってよい。更に、本発明の医薬組成物は、脳室内注射及びくも膜下腔内注射などの任意の適当な経路によって中枢神経系に導入することが望ましい場合がある。脳室内注射は、例えばオンマイヤリザーバなどのリザーバに取り付けられた脳室内カテーテルによって容易に行うことができる。例えば、吸入器又はネブライザー、及びエアロゾル化剤の配合による経肺投与を用いることもできる。

20

【0088】

式 I の化合物から誘導される γ -セクレターゼの調節物質は、小胞、特にリポソームにより投与することができる (Langer (1990) Science 249, 1527)。

【0089】

式 I の化合物から誘導される γ -セクレターゼの調節物質は、制御放出システムによって投与することができる。一実施形態では、ポンプを使用することができる (Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14, 201; Buchwald et al. (1980) Surgery 88, 507; Saudek et al. (1989) N. Engl. J. Med. 321, 574)。別の実施形態では、高分子材料を使用することができる (Ranger and Peppas (1983) Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23, 61; Levy et al. (1985) Science 228, 190; During et al. (1989) Ann. Neurol. 25, 351; Howard et al. (1989) J. Neurosurg. 71, 858)。更に別の実施形態では、放出制御システムを治療ターゲット、すなわち脳の近傍に配置することによって全身投与用の用量の何分の1かの量のみを要するだけとなる (例、Goodson, 1984, In: Medical Applications of Controlled Release, 前出、Vol. 2, 115)。他の放出制御システムがLangerによる概説において考察されている (1990, Science 249, 1527)。

30

40

【0090】

適切な投与方法を選択するため、当業者であれば他の公知の抗アルツハイマー薬に対して選択されている投与経路も考慮されよう。

【0091】

例えば、アリセプト／ドネペジル及びコグネクス／タクリン (いずれもアセチルコリンエステラーゼ阻害剤) は経口で服用されており、アクスラ／メマンチン (Axura/Memantin

50

e) (NMDA受容体アンタゴニスト) はいずれも錠剤/液剤及びIV溶液として発売されている。

【0092】

更に、当業者であれば、臨床治験及びアルツハイマー病に対するその効果を調べた他の研究におけるNSAIDファミリーのメンバーの投与経路に関して入手可能なデータが考慮されるであろう。

【0093】

適切な用量を選択するため、当業者であれば、前臨床及び/又は臨床研究において毒性のないことが示され、かつ事前に与えられた値に基づいた用量、あるいはこれらとは異なる用量を選択するであろう。

【0094】

製剤において使用される正確な用量は、投与経路、及び病気又は疾患の重篤度にも依存し、医師の判断及び各患者の状況に基づいて決定されなければならない。しかしながら、静脈内投与に適した用量の範囲は一般的に体重1kg当たり活性化合物が約20~500µgである。鼻腔内投与に適した用量の範囲は一般的に約0.01mg/kg体重~1mg/kg体重である。有効用量は、インビトロ又は動物モデル試験系から導出される用量反応曲線から外挿することができる。

【0095】

動物モデルの一例として、2重突然変異KM670/671NLを有するAPP695型を有する形質転換マウス系統「Tg2576」がある。参考として、米国特許第5877399号、及びHsiao et al. (1996) Science 274, 99、更にKawarabayashi T (2001) J. Neurosci. 21, 372; Frautschy et al. (1998) Am. J. Pathol. 152, 307; Irizarry et al. (1997) J. Neuropathol. Exp. Neurol. 56, 965; Lehman et al. (2003) Neurobiol. Aging 24, 645を参照されたい。

【0096】

複数の研究からの相当のデータが当業者に利用可能であり、当業者が選択された治療レジメンに対する適切な用量を選択するうえで有益である。

【0097】

γ-セクレターゼ活性に対する分子の作用について述べた多くの研究が発表されている。こうした研究の例としては以下のものがある: Lim et al. (2001) Neurobiol. Aging 22, 983; Lim et al. (2000) J. Neurosci. 20, 5709; Weggen et al. (2001) Nature 414, 212; Eriksen et al. (2003) J. Clin. Invest. 112, 440; Yan et al. (2003) J. Neurosci. 23, 7504。

【0098】

用語の定義

単独で用いられるか置換基の一部として用いられるかによらず、「アルケニル」なる用語、例えば「C_{1~4}アルケニル(アリール)」は、少なくとも1つの炭素-炭素間の2重結合を有する、部分的に不飽和の分枝又は直鎖の1価の炭化水素ラジカルを指すものであり、ここで、2重結合は親アルキル分子の2個の隣り合った炭素原子のそれぞれから1個の水素原子を除去することによって誘導され、ラジカルは1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される。各原子は、2重結合の周りにシス(Z)又はトランス(E)立体配置のいずれかで配置され得る。一般的なアルケニルラジカルとしては、これらに限定されるものではないが、エテニル、プロペニル、アリル(2-プロペニル)、ブテニルなどが挙げられる。例として、C_{2~8}アルケニル、又はC_{2~4}アルケニル基が挙げられる。

【0099】

「 $C_{a \sim b}$ 」なる用語（ a 及び b は、炭素原子の指定された数を示す整数である）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はシクロアルキルラジカルを指すか、又は、アルキルが $a \sim b$ 個の炭素原子を包括的に有する接頭語根として示されるラジカル of アルキル部分を指す。例えば、 $C_{1 \sim 4}$ は1、2、3又は4個の炭素原子を有するラジカルを表わす。

【0100】

「アルキル」なる用語は、特に断らないかぎり最大で12個の炭素原子、好ましくは最大で6個の炭素原子を有する直鎖又は分子鎖のラジカルを指し、これらに限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル及びドデシルを含む。

10

【0101】

「ヘテロアリアル」なる用語は、いずれかの環が、N、O又はSから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、窒素及び硫黄原子が任意の可能な酸化状態で存在しうる、5～7員の単環式又は8～10員の2環式芳香族環系を指す。その例としては、ベンジルイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリニル、チアゾリル及びチエニルが挙げられる。

20

【0102】

「ヘテロシクリル」なる用語は、1個の炭素又は窒素環原子から1個の水素原子が除去されることによって誘導される飽和又は部分的に不飽和の単環式環ラジカルを指す。一般的なヘテロシクリルラジカルとしては、2H-ピロリル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1,3-ジオキサニル、2-イミダゾリニル（4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリルとも呼ばれる）、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、テトラゾリル、ピペリジニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピニルなどが挙げられる。

【0103】

一般的な合成法の説明

30

以下の一般的説明はあくまで説明を目的としたものであって決して発明を限定するためのものではない。

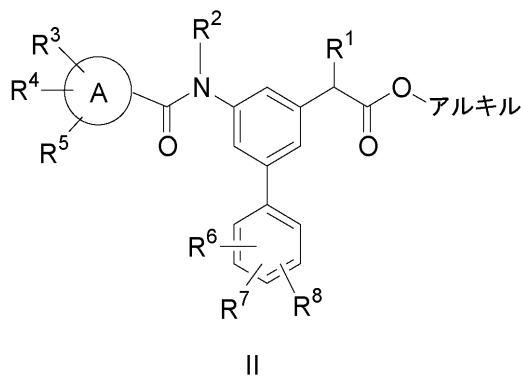
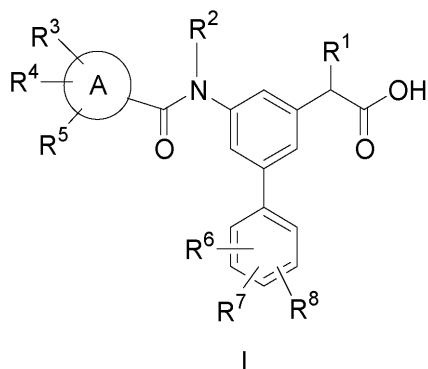
【0104】

A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が式Iに定義されるような式Iの化合物は、室温で数時間、水、テトラヒドロフラン（THF）及びメタノール又はエタノールなどの適当な溶媒混合物中でNaOHと反応させるなどの標準的な酸性又は塩基性の加水分解条件下でエステルIIの加水分解によって得ることができる。説明目的のため、エステルIIはアルキルエステルとして示しているが、当業者であれば加水分解は他の酸保護基にも適用されることは認識されよう。

【0105】

40

【化 4】



10

【0106】

式 I I の化合物は、ブッフバルト条件下、すなわち、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)1,1'-binaphthalenyl 及びナトリウム-tert-ブトキシド、及び触媒量の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ の存在下、高温 (80~160℃) で、ベンズアミド (所望により R^2 で置換されてよい) と化合物 I I I a 又は I I I b とのカップリング反応により得ることができる。得られた中間体は、所望により、窒素官能基に R^2 を付加するためにハロゲン化アルキルを用いてアルキル化する。

【0107】

また、化合物 I I は、例えば、塩化メチレン中、トリエチルアミン溶液と反応させるなどの標準的条件下、あるいは、DMF 溶液中、DDC、又は EDC を用いて安息香酸とカップリングさせることにより、化合物 I I I c を塩化ベンゾイルでアシル化することによって調製することもできる。

20

【0108】

化合物 I I I a は、0℃で、ピリジン又はトリエチルアミンなどの塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸を DCM 中でフェノール I V と反応させることにより得ることができる。中間体 I I I b は、高温 (25~120℃の範囲) でフェノール I V を濃塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸と反応させることによって得ることができる。また、化合物 I I I b は、 PdCl_2 で触媒されたトリエチルアミンの存在下、対応するトリフラート I I I a をジオキササン中、ピナコールボランで処理することによってピナコールボロン酸エステルを得て、これをメタノール-水中、ハロゲン化銅 (I I) で処理する、ネスメジャノウ (Nesmejanow) らによって述べられる方法により温和な条件下で得ることができる (Chem Ber. 1960, 2729)。ハフマンら (Synthesis, 2005, 547) によって述べられるように上述のピナコールボロン酸エステルを、クロラミン T の存在下、水性 THF 中で NaI と反応させることでヨウ化アリールを得ることもできる。

30

【0109】

化合物 I I I c は、触媒量のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 及びトリフェニルホスフィンの存在下、化合物 I I I a 又は I I I b を、DMF、トルエン又は THF などの非プロトン性溶媒中、ベンゾフェノンイミンと反応させた後、このイミン中間体を水性塩基性加水分解することによって得ることができる。

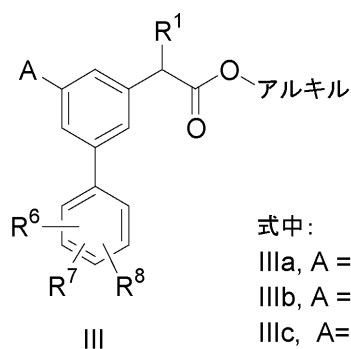
40

【0110】

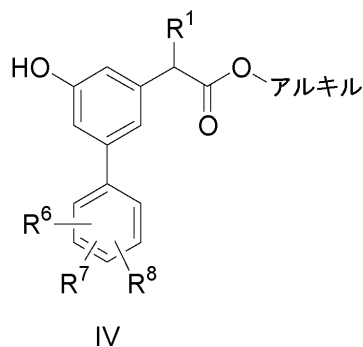
また、化合物 I I は、水素化ホウ素ナトリウム又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いたアリールカルボキシアルデヒド、アリールケトン、ヘテロアリールカルボキシアルデヒド、又はヘテロアリールケトンの還元的アミノ化によって化合物 I I I c から得ることもできる。次いで得られた2級アミン生成物をハロゲン化アルキルでアルキル化するか、アルキルアルデヒドで還元的アミノ化を行うことにより、アミン官能基に R^2 基を付加することによって化合物 I I a を得ることができる。

【0111】

【化 5】



式中:
 IIIa, A = OTf
 IIIb, A = Br, Cl, I
 IIIc, A = NH₂



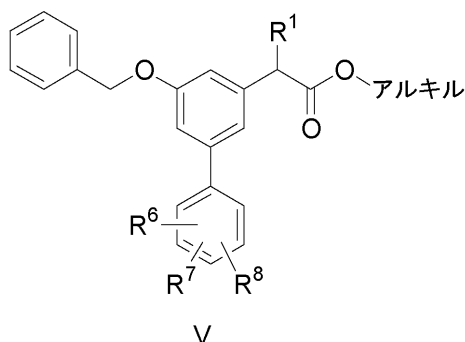
10

【0112】

化合物IVは、Pd-Cの存在下、メタノール又はエタノールなどのアルコール中で水素化することにより化合物Vを脱ベンジル化することによって調製することができる。脱ベンジル化は、DCM中、BBR₃、DMSO中、NaCN/120～200℃、又はDMF中、LiCl/120～200℃などの他の方法で行うこともできる。

【0113】

【化 6】



20

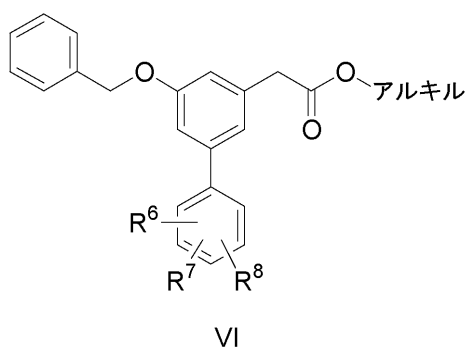
【0114】

化合物Vは、ハロゲン化アルキル又はアルケニルにより化合物VIをアルキル化することによって調製することができる。化合物VIを、THF又は他の非プロトン性溶媒中、例えばリチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、又はリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基により、-78℃で処理した後、例えばハロゲン化アルキル又はアルケニルなどの求電子剤を加えることによって、アルキル化された化合物Vを生ずる。

30

【0115】

【化 7】



40

【0116】

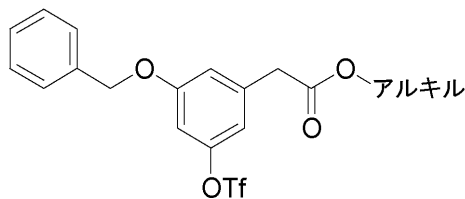
また、化合物VIは、Pd(PPh₃)₄の存在下、炭酸ナトリウム水溶液をDMEに加える鈴木条件下でアリールボロン酸とのカップリング反応によって化合物VIIから調製することもできる。また、上記トリフラートを前述の条件下でボロン酸エステルに転換した後、臭化アリール又は塩化アリールとカップリング反応させることによって化合物V

50

Iを得ることができる。

【0117】

【化8】



VII

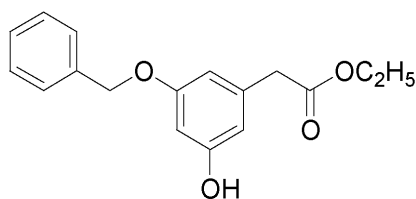
10

【0118】

中間体のトリフラート化合物VIIは、化合物VIIIを、1当量のピリジンの存在下、0℃で、DCM中、無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることによって調製することができる。

【0119】

【化9】



VIII

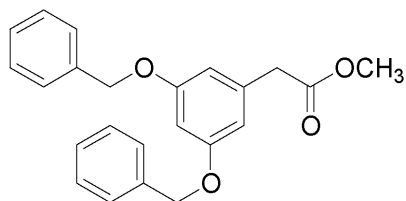
20

【0120】

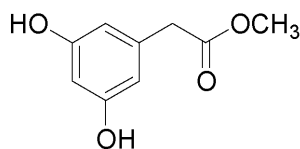
中間化合物VIIIは、化合物IXのモノ脱ベンジル化によって調製することができる。化合物IXの選択的モノ脱ベンジル化は、Parrシェーカー中でPd-C触媒の存在下、1.1当量の例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどの塩基を加え、エタノール又はメタノール中で化合物IXを選択的に水素化分解することによって行うことができる。この反応を1当量の水素が消費されるまで進行させる。

【0121】

【化10】



IX



X

30

40

【0122】

中間体IXは、3,5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチルエステルである化合物X（市販されている）をDMF中、室温で臭化ベンジル及び炭酸カリウムと反応させることによって容易に調製することができる。

【0123】

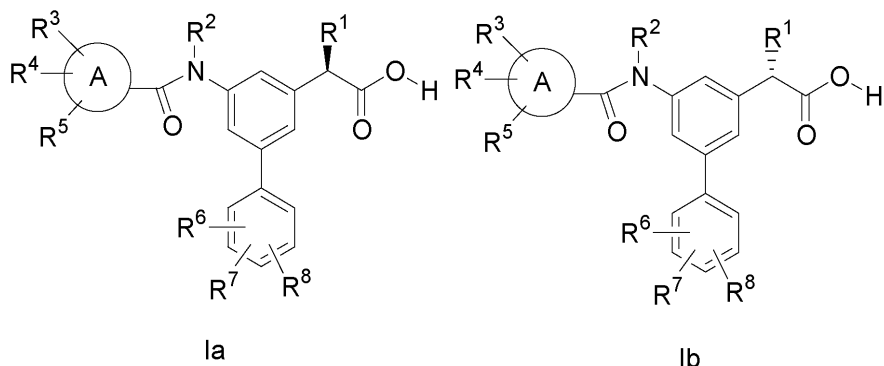
式Iの化合物は、カルボキシル基のα位にキラル中心を有し、2つのエナンチオマーの一方として存在する（又はエナンチオマー過剰が存在するかあるいはしないエナンチオマーの混合物として）。エナンチオマーIa（Rエナンチオマー）及びIb（Sエナンチオマー）を示す。純粋なエナンチオマーIa及びIbはキラルカラムを用いたキラル分離によって得ることができる。エナンチオマーIaとIbとは、分別再結晶によってキラル

50

アミン塩を形成する分割法によって分離することもできる。エナンチオマー I a 及び I b は、例えば水性 DMF、DMSO、*t*-ブチルエチルエーテル、又はトリトン X-100 水溶液などの水性有機溶媒中で、例えば、Amano リパーゼ Ak、Amano リパーゼ PS、Amano リパーゼ A、Amano リパーゼ M、Amano リパーゼ F-15、Amano リパーゼ G（バイオカタリティックス社（Biocatalytics Inc））を用いて、対応するエステルラセミ体を反応速度論的に分割することによっても得られる。

【0124】

【化11】



10

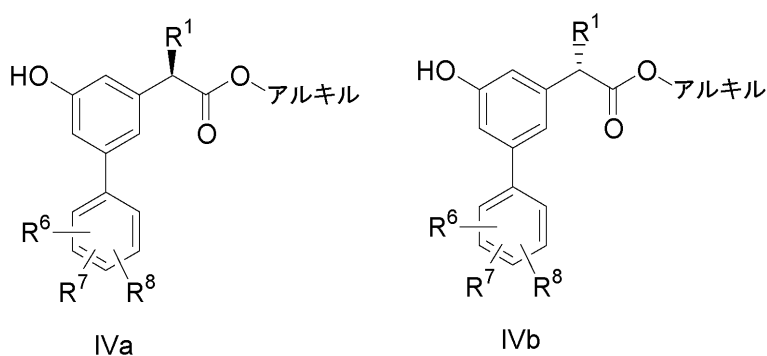
【0125】

また、式 I a 及び I b の化合物は不斉合成法によって調製することもできる。式 I a 及び I b の化合物は上記に述べたようなキラルなフェノール化合物 I V a 及び I V b から得ることができる。

20

【0126】

【化12】



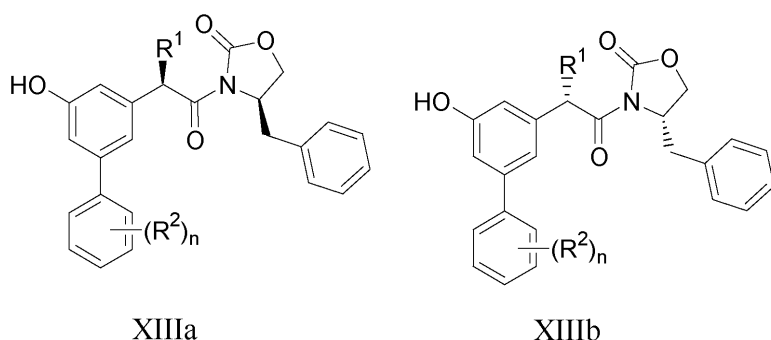
30

【0127】

キラル化合物 I V a 及び I V b は、それぞれ化合物 X I I I a 及び X I I I b からキラル補助基を除去した後、水性 THF 中で水酸化リチウム及び過酸化水素でエステル化することによって得ることができる。

【0128】

【化13】



40

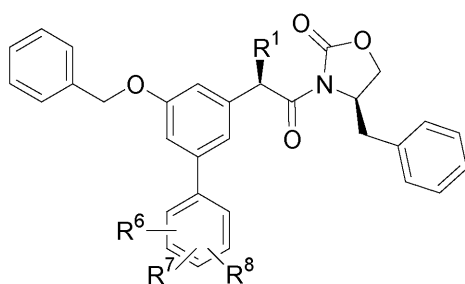
【0129】

50

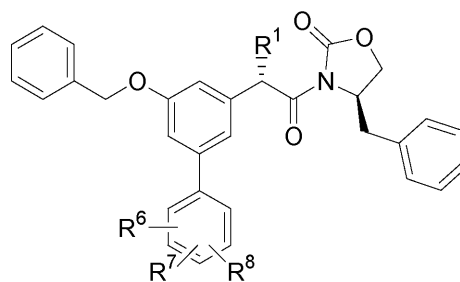
化合物X I I I a及びX I I I bは、Pd-Cの存在下、例えばメタノール又はエタノールなどのアルコール溶媒中で水素化することにより化合物X I V a及びX I V bをそれぞれ脱ベンジル化することによって調製することができる。

【0130】

【化14】



XIVa



XIVb

10

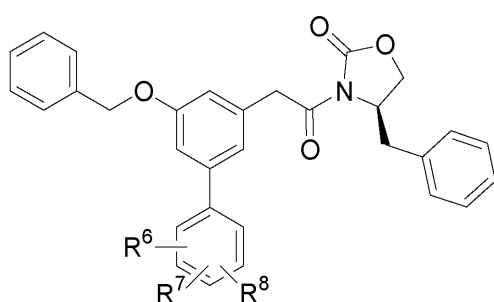
【0131】

化合物X I V a及びX I V bは、臭化sec-ブチル又は臭化sec-ブテニルなどの適当な臭化アルキルによって化合物X V a及びX V bをそれぞれアルキル化してカルボキシル基のα位の炭素原子にR¹基を導入することによって調製することができる。化合物X V a及びX V bを、THF又は他の非プロトン性溶媒中、例えばビス（トリメチルシリル）リチウムアミド、ビス（トリメチルシリル）ナトリウムアミド、又はリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基により-78℃で処理した後、臭化sec-ブチル又は臭化sec-ブテニルなどの求電子剤を加えることによってアルキル化された化合物X I V a及びX I V bがそれぞれ得られる。

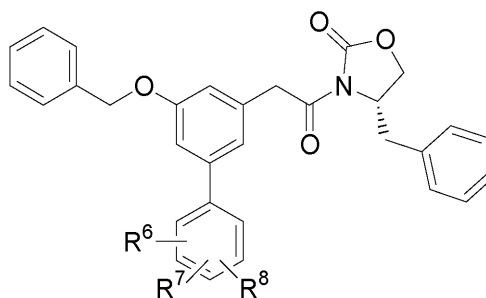
20

【0132】

【化15】



XVa



XVb

30

【0133】

化合物X V a及びX V bは、エバンスの方法により、4-ベンジルーオキサゾリジニオンのR異性体X V I I a又は4-ベンジルーオキサゾリジニオンのS異性体X V I I bとカップリング反応させることにより中間体X V Iから調製することができる。中間体X V Iは、例えばトリエチルアミン又はN-メチルモルフォリンなどの塩基の存在下、THF中で塩化ピバロイル、塩化オキサリル、又はクロロギ酸イソプロピルと反応させて、混合無水物又は酸塩化物を生成した後、これをX V I I a又はX V I I bのリチウム塩とTHF中で反応させる。

40

【0134】

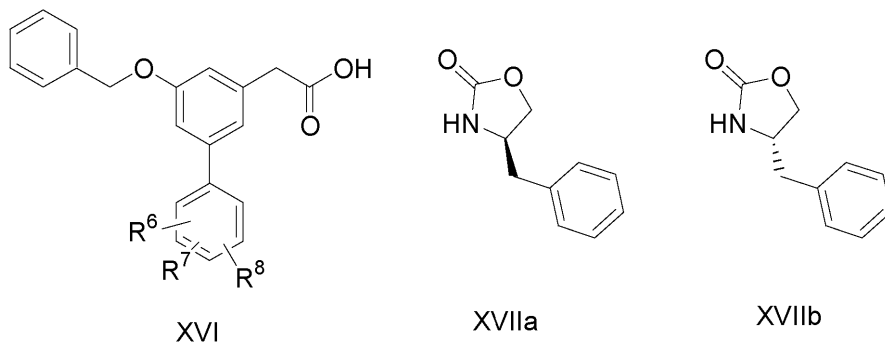
また、例えばA. G. Myers条件を介して偽エフェドリンなど、他のキラル補助基を化合物I V a及びI V bの不斉合成に使用することもできる（J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9361~9362）。例えば、上記カルボン酸の塩化物又は無水物を（+）又は（-）偽エフェドリンで処理することによって化合物X V I I I a及びX V I I I bが得られる。次いでこれらのアミドを塩化リチウムの存在下、例えばリチ

50

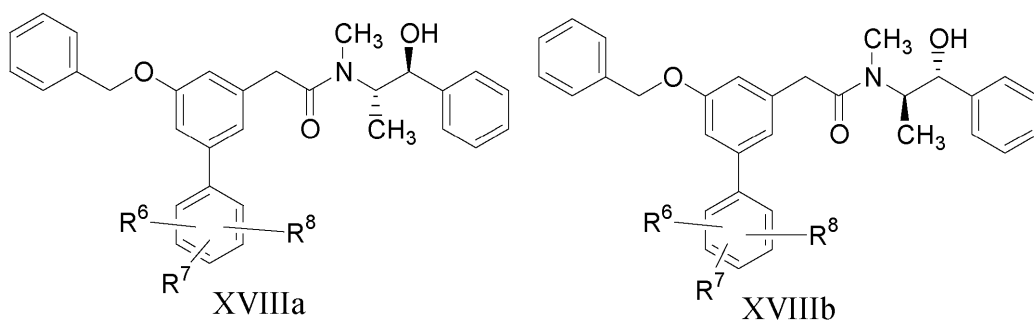
ウムジイソプロピルアミドなどの強塩基で処理した後、アルキル化剤を加えることによって対応するアルキル化された生成物X I X a及びX I X bが得られる。

【0135】

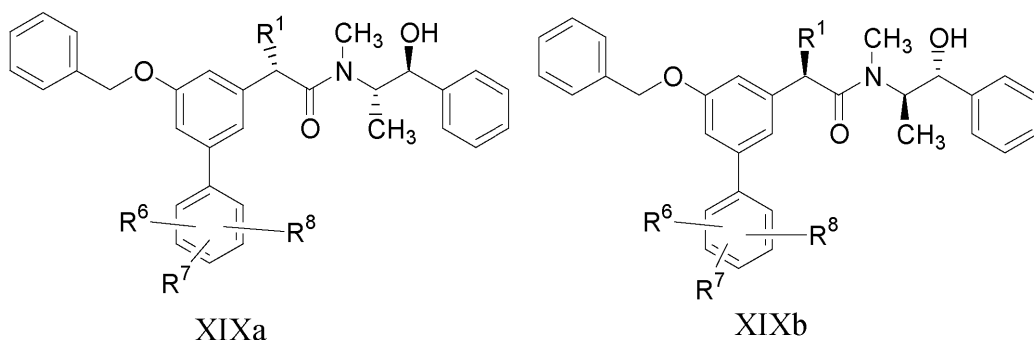
【化16】



10



20



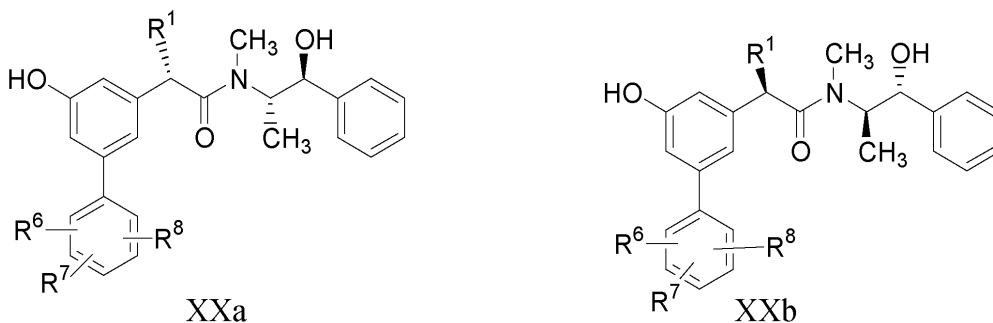
30

【0136】

キラルなフェノール化合物I V a及びI V bは、硫酸水溶液中でキラル補助偽エフェドリンを除去した後、B B r₃/DCMで処理してベンジル保護基を除去することにより化合物X I X I a及びX I X bから調製することもできる。

【0137】

【化17】



40

【0138】

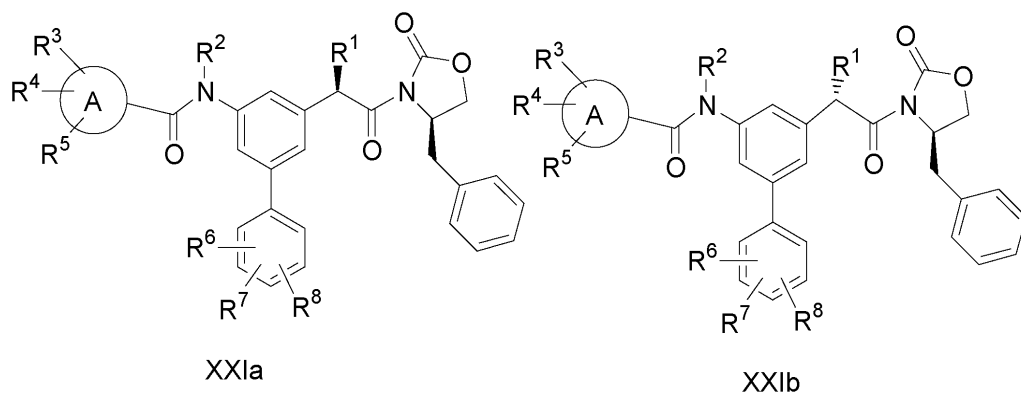
更に、キラルなフェノール化合物X I I I a、X I I I b、X X a及びX X bは、式I a及びI bのキラル化合物を調製するためのキラル中間体として機能しうる。これらのキ

50

ラル補助基は、合成の最終段階で上記の条件下で除去される。

【0139】

【化18】



10

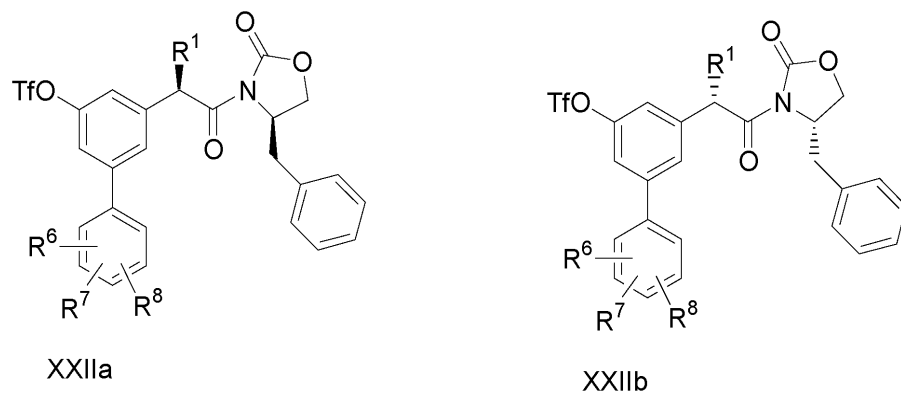
【0140】

化合物XXIa及びXXIbは、同様の上記の条件下でキラルなフェノール化合物XIIa及びXIIbから調製することができる。例えば、トリフラート化合物XXIa及びXXIbは、ピリジン／塩化メチレン中で無水トリフルオロメチルスルホン酸と反応させることによりフェノール化合物XIIa及びXIIbから調製され、上記に述べたブッフバルト (Buchwald) 又はハートウィグ (Hartwig) 条件下でカップリング化合物XXIa及びXXIbを生ずる。

20

【0141】

【化19】



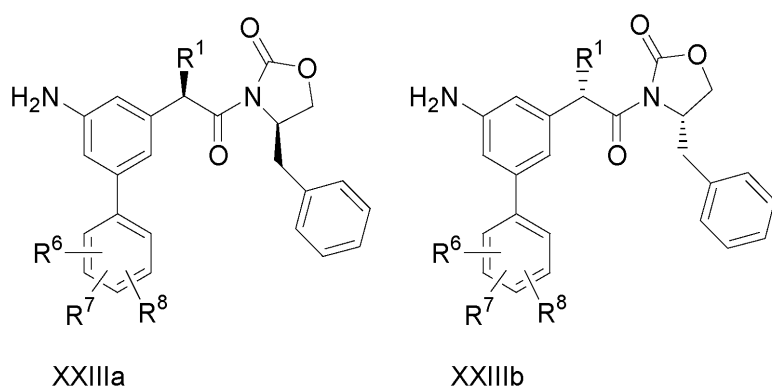
30

【0142】

上記で述べたように、化合物XXIIa及びXXIIbを塩化ベンゾイル又は安息香酸でアシル化した後、水性THF中で水酸化リチウム及び過酸化水素によってキラル補助基を除去することによって、式Ia及びIbのキラル化合物が得られる。

【0143】

【化20】



40

50

【0144】

合成法

特に断らないかぎり、反応はすべて不活性雰囲気中で行った。NMRスペクトルはBruker dpx400によって得た。LCMSは、A法についてZORBAX（登録商標名）SB-C18、 4.6×75 mm、 3.5 マイクロメートルのカラムを使用し、Agilent 1100で行った。カラム流量を 1 mL/分とし、溶媒として水及びアセトニトリル（ 0.1% TFA）を 10 μ Lの注入体積で使用した。波長は 254 及び 210 nmとした。方法を以下に述べる。

【0145】

【表1】

方法	流速	溶媒
A	1mL/分	0~1.5~95%MeCN 1.5~6分95% 4.5~5分95%~5%MeCN

【0146】

【表 2】

略語

Ac	アセチル
d	ダブルレット
DCM	ジクロロメタン
DME	1, 2-ジメトキシエタン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
e. e.	エナンチオマー過剰率
Eq	当量
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
h	時間
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
l	リットル
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
M	モル/L
M	マルチレット
Me	メチル
min	分
mol	モル
NMR	核磁気共鳴
q	カルテット
RT	保持時間
s	シングレット
sat	飽和
t	トリプレット
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

【実施例】

【0147】

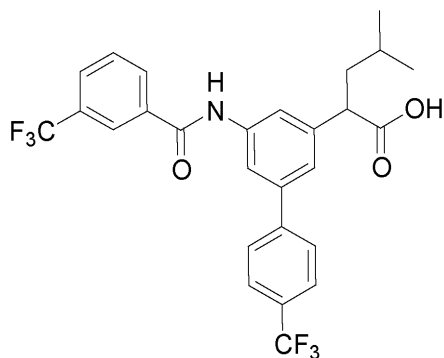
(実施例 1)

4-メチル-2-[4'-トリフルオロメチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベン
ゾイルアミノ)-ビフェニル-3-イル]-ペンタン酸

【0148】

40

【化 2 1】



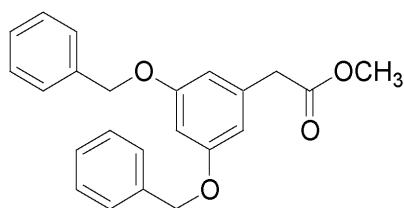
10

【0 1 4 9】

a) (3, 5-ビス-ベンジルオキシ-フェニル) - 酢酸メチルエステル

【0 1 5 0】

【化 2 2】



20

【0 1 5 1】

(3, 5-ジヒドロキシ-フェニル) - 酢酸メチルエステル (アルドリッチ社 (Aldrich)、70 g、0.385 mol)、臭化ベンジル (137 mL、1.16 mol)、炭酸カリウム (160 g、1.16 mol)、及び DMF (1.5 L) の混合物を N_2 下、室温で一晩、機械的に攪拌した。得られた反応混合物を攪拌しながら 1.5 L の氷水混合物中に注いだ。濾過により沈殿物を得て、ヘプタンで連続して洗浄して臭化ベンジルを除去することによって標題化合物 (123.7 g) を褐色固体として得た。これを風乾して次の反応で用いた。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) : δ 3.60 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.05 (s, 4H), 6.60 (s, 3H), 7.35~7.50 (m, 10H) ; $C_{23}H_{22}O_4$ (M+H) に対する計算値 363.15, 実測値 363.

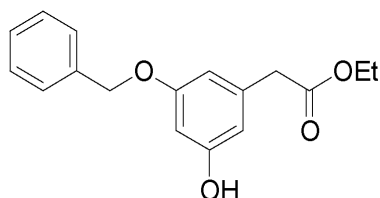
30

【0 1 5 2】

b) 3-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-フェニル) - 酢酸エチルエステル

【0 1 5 3】

【化 2 3】



40

【0 1 5 4】

3, 5-ビス-ベンジルオキシ-フェニル-酢酸メチルエステル (50 g、1.38 mol) 及び水酸化ナトリウム (6.6 g、1.65 mol) を 1 L のエタノールに加えた溶液を 10% の Pd-C の存在下、Parr シューカー中で 1 当量の水素が消費されるまで水素化した。混合物を濃塩酸で酸性とした後、触媒及び溶媒を除去して油状残渣を得た。粗生成物を、酢酸エチル-ヘプタンを溶離剤 (酢酸エチルが 10%~75% の勾配) として用いて ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (ISCO) で精製して 25 g (収率 65%) の標題化合物を得た。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.15~1.20 (t, 3H), 3.4- (s, 2H), 4.05~4.1 (q, 2H), 4.9 (s, 2H),

50

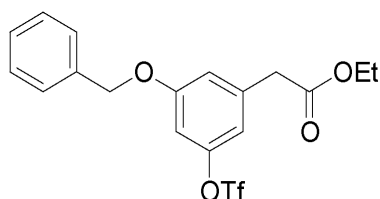
5.5 (s, 1H), 6.4 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.207.35 (m, 5H); C₁₇H₁₈O₄ (M+H) に対する計算値 287.3, 実測値 287。

【0155】

c) (3-ベンジルオキシ-5-トリフロロメタンスルホニルオキシフェニル)-酢酸エチルエステル

【0156】

【化24】



10

【0157】

3-(ベンジルオキシ-5-ヒドロキシフェニル)-酢酸エチルエステル (74.4 g、0.26 mol) をジクロロメタン (700 mL) に加えた溶液に、ピリジン (62.5 mL、0.78 mol) を加えた。混合物を 0℃ にまで冷却した。内温を 5℃ より低く保ちながらこの冷却溶液に無水トリフロロメタンスルホン酸 (65.6 mL、0.39 mol) を 1.5 時間かけて加えた。この反応混合物を 1N の HCl (420 mL) と湿水 (105 g) との混合物に注ぎ、0.5 時間攪拌した。水層をジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた画分を水 (2 × 100 mL)、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) の飽和水溶液 (2 × 100 mL)、及び食塩水 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮して赤茶色の液体 (108 g) を得、これを更に精製することなく次の工程で用いた。C₁₈H₁₇F₃O₆S (M+H) に対する計算値 419.07, 実測値 419.1。

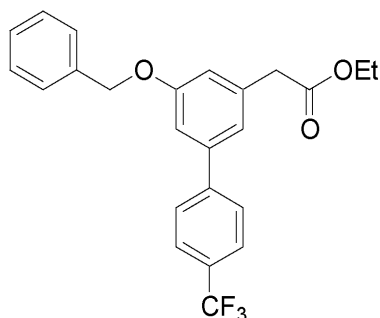
20

【0158】

d) (5-ベンジルオキシ-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)-酢酸エチルエステル

【0159】

【化25】



30

【0160】

(3-ベンジルオキシ-5-トリフロロメタンスルホニルオキシフェニル)-酢酸エチルエステル (108 g、0.26 mol)、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (55.6 g、0.29 mol)、1,2-ジメトキシエタン (1.1 L)、及び炭酸ナトリウム水溶液 (2M、129 mL、0.26 mol) の混合物を、N₂ でパージしながら室温で 10 分間、機械的に攪拌した。この系に、Pd(Ph₃)₄ (480 mg、0.42 mmol) を加え、加熱して (95℃) 2.5 時間環流した。得られた赤褐色の混合物を酢酸エチル (0.5 L) で希釈し、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) の飽和水溶液 (3 × 200 mL) 及び食塩水 (2 × 200 mL) で洗浄した。有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗混合物を ISCO カラムクロマトグラフィーで精製して (5-ベンジルオキシ-4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-イル)-

40

50

酢酸エチルエステルを得た（107 g、100％）。

【0161】

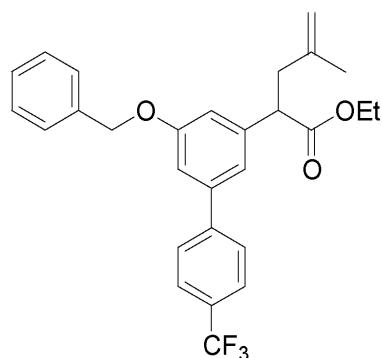
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (t, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.34~7.49 (m, 5H), 7.67 (s, 4H); $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) に対する計算値 415.14, 実測値 415.2。

【0162】

e) 2-(5-ベンジルオキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-4-メチル-ペンタ-4-エン酸エチルエステル

【0163】

【化26】



【0164】

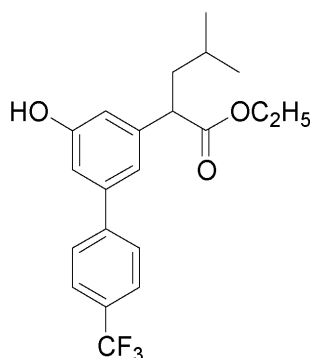
化合物1d (4.9 g、11.8 mmol) を THF (50 mL) に加えた溶液に -78℃ で、 $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ (1N THF 中、14.2 mL、14.2 mmol) を滴下した。反応混合物を -78℃ で1時間攪拌した後、3-ブロモ-2-メチル-プロペン (1.25 mL、12.4 mmol) を滴下した。この溶液を -35℃ にまで徐々に昇温し、-35℃ で0.5時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム溶液で停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮、及びカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物1eを透明な油状物として得た (5.1 g、92%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.19~1.29 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.35~7.48 (m, 5H), 7.67 (s, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) に対する計算値 469.19, 実測値 469。

【0165】

f) 2-(5-ヒドロキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-4-メチル-ペンタン酸エチルエステル

【0166】

【化27】



10

20

30

40

50

【0167】

化合物1e (5.1g、10.9mmol)と10%Pd/C (500mg)のエタノール溶液 (50mL)との混合物を、Parシェーカー中、H₂下 (275.8kPa (40psi))で20時間水素化した。得られた反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して標的化合物を透明な油状物として得た (4.2g、100%)。¹H NMR (300MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.92 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.25 (m, 3H), 1.49~1.61 (m, 1H), 1.65~1.70 (m, 1H), 1.95~2.05 (m, 1H), 3.67 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.10~4.29 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.65 (s, 4H); C₂₁H₂₃F₃O₃ (M+H)に対する計算値381.16, 実測値381。

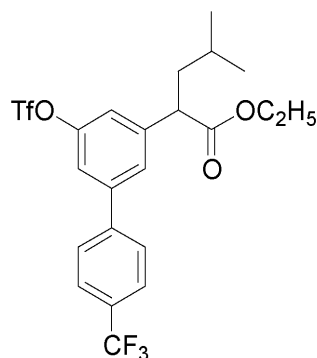
10

【0168】

g) 4-メチル-2-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-ペンタン酸エチルエステル

【0169】

【化28】



20

【0170】

化合物1f、2-(5-ヒドロキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-4-メチル-ペンタン酸エチルエステル (2.8g、7.36mmol)及びN-フェニル-ビス-(トリフルオロメタンスルホンイミド) (3.16g、8.83mmol)をTHF (30mL)に加えた溶液に、N₂下、トリエチルアミン (2.05mL、14.7mmol)を加えた。反応混合物を加熱して一晩環流した。室温にまで冷却した後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して標的化合物 (3.7g、98%)を無色の粘性油状物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.94 (dd, J=6.60, 1.47Hz, 6H), 1.22~1.28 (m, 3H), 1.46~1.52 (m, 1H), 1.69 (ddd, J=13.82, 7.09, 6.97Hz, 1H), 1.98~2.06 (m, 1H), 3.75 (t, J=7.83Hz, 1H), 4.10~4.21 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65~7.75 (m, 4H); C₂₂H₂₂F₆O₅S (M+H)に対する計算値513.11, 実測値513。

30

40

【0171】

h) 4-メチル-2-[4'-トリフルオロメチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ビフェニル-3-イル]-ペンタン酸

化合物1g (40mg、0.078mmol)、3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (25mg、0.132mmol)、酢酸パラジウム (II) (6.6mg、0.029mmol)、ラセミック-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (35mg、0.088mmol)、及びナトリウムtert-ブトキシド (11.3mg、0.12mmol)をトルエン (1.5mL)に加えた混合物を85℃に17時間熱した。室温にまで冷却した後、溶液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製してエステル中間体を得た。

50

【0172】

上記で得たエステル中間体を、1 N水酸化リチウム水溶液及びメタノール（1：1（v/v））の溶液とともに室温で攪拌して標題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，MeOD） δ 0.97（dd， $J=6.60, 2.20$ Hz，6H），1.56（dt， $J=13.39, 6.63$ Hz，1H），1.75（ddd， $J=13.69, 7.21, 6.97$ Hz，1H），2.02（dt， $J=13.69, 7.70$ Hz，1H），3.77（t， $J=7.70$ Hz，1H），7.45（s，1H），7.71～7.79（m，4H），7.81～7.92（m，3H），8.05（s，1H），8.24（d， $J=7.82$ Hz，1H），8.30（s，1H）；C₂₇H₂₃F₆NO₃（M+H）に対する計算値524.16，実測値524。

10

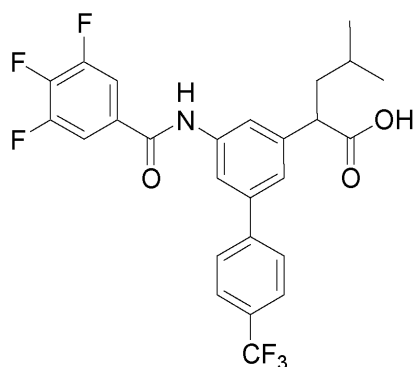
【0173】

（実施例2）

4-メチル-2-[5-(3,4,5-トリフルオロベンゾイルアミノ)-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル]-ペンタン酸

【0174】

【化29】



20

【0175】

実施例1に述べた条件下、4-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)ペンタン酸（中間体化合物1g）と、3,4,5-トリフルオロベンズアミドとのブッフバルト（Buchwald）カップリング反応によって標題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz，MeOD） δ ppm 0.96（dd， $J=6.60, 2.45$ Hz，6H），1.52～1.59（m，1H），1.70～1.77（m，1H），2.00（td， $J=7.95, 5.38$ Hz，1H），3.76（t， $J=7.70$ Hz，1H），7.45（s，1H），7.72～7.78（m，3H），7.79～7.84（m，4H），8.01（t， $J=1.71$ Hz，1H）；C₂₆H₂₁F₆NO₃（M+H）に対する計算値510.14，実測値510.1。

30

【0176】

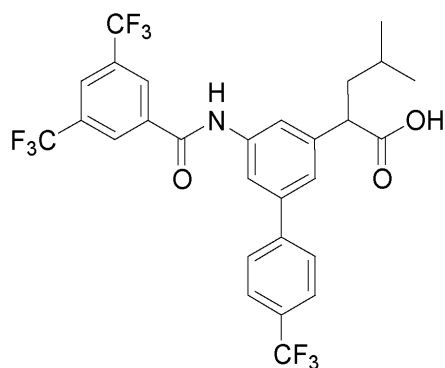
（実施例3）

2-[5-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル]-4-メチル-ペンタン酸

40

【0177】

【化 3 0】



10

【0 1 7 8】

実施例 1 に述べた条件下、4-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)ペンタン酸(中間体化合物 1 g)と、3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンズアミドとのブッフバルト(Buchwald)カップリング反応によって標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.97 (dd, J=6.60, 2.45 Hz, 6H), 1.56 (dt, J=13.27, 6.69 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J=13.88, 7.21, 7.03 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J=13.57, 7.70, 7.58 Hz, 1H), 3.78 (t, J=7.70 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.75~7.85 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (s, 2H); C₂₈H₂₂F₉NO₃ (M+H) に対する計算値 592.15, 実測値 592.1。

20

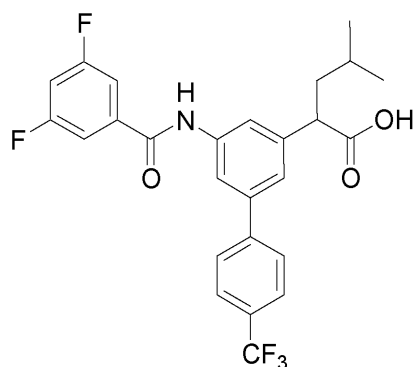
【0 1 7 9】

(実施例 4)

2-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル]-4-メチル-ペンタン酸

【0 1 8 0】

【化 3 1】



30

【0 1 8 1】

実施例 1 に述べた条件下、4-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)ペンタン酸(中間体化合物 1 g)と、3,5-ジフルオロ-ベンズアミドとのブッフバルト(Buchwald)カップリング反応によって標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.96 (dd, J=6.60, 1.96 Hz, 6H), 1.55 (dt, J=13.39, 6.63 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J=13.69, 7.21, 6.97 Hz, 1H), 1.96~2.06 (m, 1H), 3.77 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.18~7.29 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.55~7.64 (m, 2H), 7.73~7.83 (m, 5H), 8.01 (s, 1H); C₂₆H₂₂F₅NO₃ (M+H) に対する計算値 492.15, 実測値 492.1。

40

【0 1 8 2】

50

本発明の化合物の γ -セクレターゼ活性についてのスクリーニング

1%非必須アミノ酸を添加した5%血清/Fcを含む、ギブコ社(Gibco)によって提供されるDMEM/Nut-mix F12(HAM)培地(カタログNo. 31330-38)で増殖させた、APP695-野生型を有するSKNBE2細胞を用いてスクリーニングを行った。

【0183】

細胞はコンフルエンス近くにまで増殖させた。

【0184】

スクリーニングは、Citron等(1997年)Nature Medicine 3:67に述べられるようなアッセイを用いて行った。

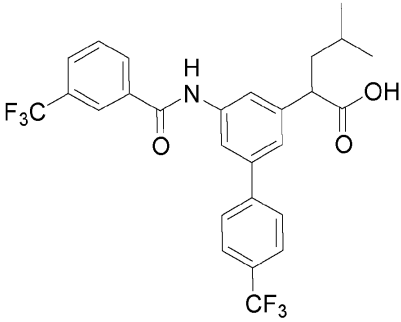
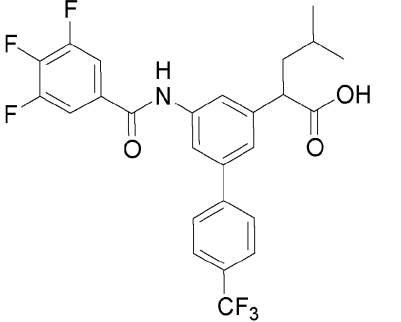
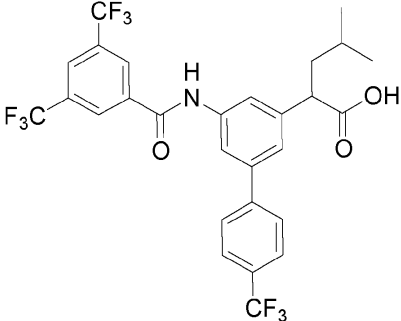
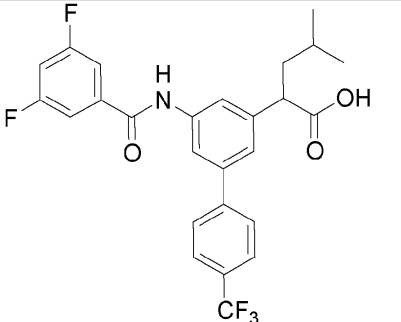
10

【0185】

本発明の代表的な生成物の γ -セクレターゼ調節活性の例を下記表に示す。

【0186】

【表 3】

化合物 番号	構造	化学名	EC 50 (μ M)	1 μ Mでの 阻害率(%)
1		4-メチル-2-[4'-トリフルオロメチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ビフェニル-3-イル]-ペンタン酸	1.79	
2		4-メチル-2-[5-(3,4,5-トリフルオロ-ベンゾイルアミノ)-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル]-ペンタン酸	1.23	
3		2-[5-(3,5-Bis-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル]-4-メチル-ペンタン酸		24%
4		2-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル]-4-メチル-ペンタン酸		34%

【0187】

上記の明細書は説明を目的として与えられる実施例と共に本発明の原理を教示するものであるが、本発明の実施には、以下の特許請求の範囲及びその均等物の範囲に含まれるすべての通常の変形例、適合例及び／又は改変例が包含される点は理解されるであろう。

【0188】

上記明細書で開示したすべての刊行物はその全容を本明細書に援用するものである。

10

20

30

40

フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第2006/045554 (WO, A1)
国際公開第2006/008558 (WO, A1)
特表2009-539880 (JP, A)
特表2003-530437 (JP, A)
国際公開第2006/002421 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 233/00
A61K 31/00
CAplus/REGISTRY (STN)