

(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2004-534771

(P2004-534771A)

(43) 公表日 平成16年11月18日(2004. 11. 18)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**C07C 243/28**  
**A61K 31/166**  
**A61K 31/18**  
**A61K 31/426**  
**A61P 25/00**

F I

C O 7 C 243/28  
 A 6 1 K 31/166  
 A 6 1 K 31/18  
 A 6 1 K 31/426  
 A 6 1 P 25/00

テーマコード (参考)

4 C O 3 3  
 4 C O 8 6  
 4 C 2 O 6  
 4 H O O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 521 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-591441 (P2002-591441)  
 (86) (22) 出願日 平成14年5月22日 (2002. 5. 22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年11月25日 (2003. 11. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/016199  
 (87) 国際公開番号 W02002/094768  
 (87) 国際公開日 平成14年11月28日 (2002. 11. 28)  
 (31) 優先権主張番号 60/292, 856  
 (32) 優先日 平成13年5月22日 (2001. 5. 22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/301, 355  
 (32) 優先日 平成13年6月27日 (2001. 6. 27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/360, 601  
 (32) 優先日 平成14年3月1日 (2002. 3. 1)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

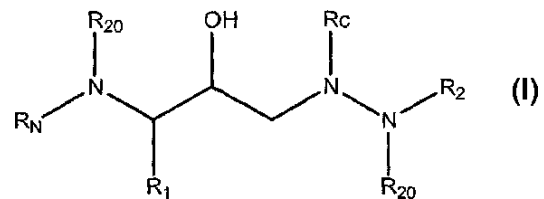
(71) 出願人 503007313  
 イーラン ファーマスーティカルズ、イン  
 コーポレイテッド  
 アメリカ合衆国、カリフォルニア、サウス  
 サンフランシスコ、 デイトウェイ ブ  
 ールバード 800  
 (71) 出願人 397006612  
 ファルマシア・アンド・アップジョン・カ  
 ンパニー  
 PHARMACIA & UPJOHN  
 COMPANY  
 アメリカ合衆国 49001 ミシガン州カラ  
 マズー、ヘンリエッタ・ストリート 301  
 番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アザヒドロキシシ化エチルアミン化合物

(57) 【要約】

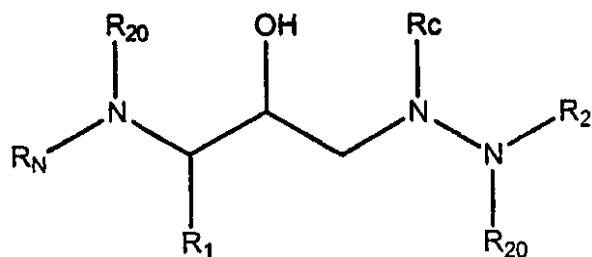
アルツハイマー病及び類似疾患の治療および/または予防に有用な、式 (I) の化合物及び医薬として受容しうるその塩及びエステルが開示され、式中の $R_N$ ,  $R_C$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , 及び $R_{20}$ が定義されている。哺乳動物においてAベータペプチドの沈着が特徴であるアルツハイマー病及びそのほかの病気の治療に有用であるベータ-セクレターゼ酵素阻害薬をこれらの化合物は含んでいる。本発明の化合物はAベータペプチド生成を減少させるための医薬組成物及び治療方法に有用である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式IIの化合物：



(II)

10

またはその医薬として受容しうる塩、

式中  $R_c$  は

(I)  $-C_1-C_{10}$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-S(=O)_{0-2}R_{1-a}$ 、 $-NR_{1-a}C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、及び  $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から独立に選択された1, 2または3個の基で任意に置換されており、

20

その中の  $R_{1-a}$  及び  $R_{1-b}$  は存在する毎にそれぞれ独立して  $H$  または  $C_1-C_6$  アルキルであり、

(II)  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$  シクロアルキル、このシクロアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1-C_4)$  アルキル、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から独立に選択された1, 2または3個の基で任意に置換されることができ

(III)  $-(CR_{c-x}R_{c-y})_{0-4}-R_{c-アリール}$ 、その  $R_{c-x}$  及び  $R_{c-y}$  は独立して下記からなる群より選択される、

$-H$

1または2個の  $-OH$  で任意に置換された  $C_1-C_4$  アルキル

1, 2, または3個のハロゲンで任意に置換された  $C_1-C_4$  アルコキシ

30

$-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_8$  シクロアルキル

1または2個の二重結合を含む  $C_2-C_6$  アルケニル

1または2個の三重結合、及びフェニルを含む  $C_2-C_6$  アルキニル、及びフェニル、

または

$R_{c-x}$  及び  $R_{c-y}$  は共に3, 4, 5, 6, または7炭素原子の炭素環を形成する炭素と結合し、そのひとつの炭素原子は任意に  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}$  及び  $R_{c-アリール}$  から選択された基で変換されており、その中の

$R_{c-アリール}$  はフェニルであり、このフェニルは独立した下記の1, 2, または3個の基で任意に置換されている：

40

(1)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2または3個の基で任意に置換され、

- (2) -OH,
- (3) -NO<sub>2</sub>,
- (4) ハロゲン ,
- (5) -CO<sub>2</sub>H,
- (6) -C≡N,
- (7) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>

10

この R<sub>N-2</sub> 及び R<sub>N-3</sub> は下記の群から独立して選択される :

- (a) -H
- (b) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、このアルキルは下記群から選択した一つの置換基で任意に置換されている :
- (i) -OH, 及び
- (ii) -NH<sub>2</sub>,
- (c) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、このアルキルは独立して -F, -Cl, -Br, -I, または OH である 1, 2, または 3 個の基で任意に置換されている、

- (d) -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル ,
- (e) - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルキル) - (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル) ,
- (f) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) -O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル) ,
- (g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル
- (h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル

20

- (i) ひとつの二重結合及びひとつの三重結合をもつ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル鎖、
- (j) -R<sub>1</sub>-アリール、この R<sub>1</sub>-アリールは存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、それぞれは独立に 1, 2, 3 または 4 個の下記の基で任意に置換されている :

30

- (i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、このアルキルは C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシからなる群から独立に選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、
- (ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、このアルケニルは 1 または 2 個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ及び -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> からなる群から独立に選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、
- (iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、このアルキニルは -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ及び -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> からなる群から独立に選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、
- (iv) -F, -Cl, -Br 及び -I,
- (v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、このアルコキシは 1, 2, または 3 個の -F で任意に置換されている、

40

- (vi) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (vii) -OH,
- (viii) -C≡N,
- (ix) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル ,

このシクロアルキルは -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ及び -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>

50

からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

(x)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(xii)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , 又は

(xiii)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(k)  $-\text{R}_1$ -ヘテロアリール、この $\text{R}_1$ -ヘテロアリールは存在する毎に独立して、  
 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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 サゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミチニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、か  
 らなる群から選択され、

この $\text{R}_1$ -ヘテロアリール基は1, 2, 3, または4個の独立した下記基によって任意に置換さ  
 れている：

(i)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、このアルキルは $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{N}$   
 $\text{R}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ , 及び $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または  
 3個の置換基で任意に置換されている、

(ii)  $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、このアルケニルは $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコ  
 キシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に  
 置換されている、

(iii)  $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、このアルキニルは $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アル  
 コキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意  
 に置換されている、

(iv)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , 及び $-\text{I}$ 、

(v)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ、このアルコキシは1, 2, または3個の $-\text{F}$ で任意に置換されている



(vi)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,

(vii)  $-\text{OH}$ ,

(viii)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,

(ix)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7$  シクロアルキル,

このシクロアルキルは  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ, 及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2または3個の基で任意に置換されている、

(x)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,

(xii)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,

(xiii)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,

(xiv)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{SO}_2$ , 及び

(xv)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{C}(=\text{O})-$ ,

(8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,

(9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,

(10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,

(11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ ,

(12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -アリール,

(13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロアリール,

(14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロサイクル、この  $\text{R}_1$ -ヘテロサイクルはその存在毎にモルホリニル、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、ペリリジニル、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、からなる群から独立に選択され、

その  $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基は、 $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の  $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている:

(a)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、このアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、ハロゲン,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ , 及び  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(b)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(c)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(d) ハロゲン、

(e)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ、

(f)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-\text{F}$  で置換されている、

10

20

30

40

50

(g)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (h)  $-\text{OH}$ ,  
 (i)  $-\text{CN}$ ,  
 (j)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、このシクロアルキルは  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている,

(k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ , 及び

(o)  $=\text{O}$ ,

(p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{SO}_2-$

(q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{C}(\text{O})-$

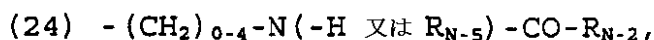
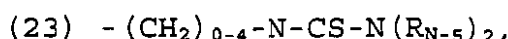
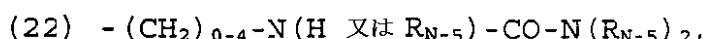
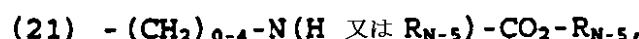
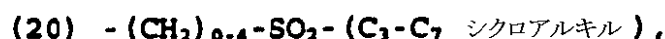
(15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、この  $\text{R}_{\text{N}-4}$  は存在毎にモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジル N-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から独立に選択され、各基は独立して  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルである1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている、

(16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-5}$ 、この  $\text{R}_{\text{N}-5}$  は存在毎に下記からなる群から独立して選択されている：

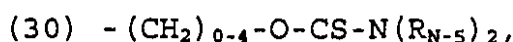
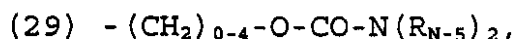
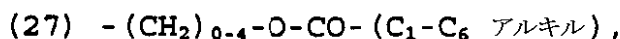
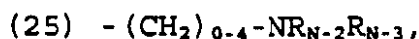
- (a)  $C_1-C_6$  アルキル ,  
 (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-アリール})$  ,  
 (c)  $C_2-C_6$  アルケニル ,  
 (d)  $C_2-C_6$  アルキニル ,  
 (e)  $C_3-C_7$  シクロアルキル , および  
 (f)  $-(CH_2)_{0-4}-(R_1\text{-ヘテロアリール})$  ,



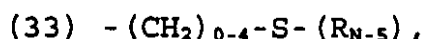
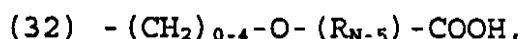
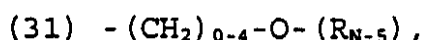
10



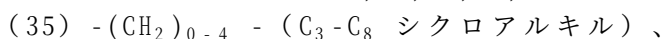
20



30



(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{ アルキル})$ 、このアルキル基は F, Cl, Br 及び I からなる群から独立して選択された 1, 2, 3, 4, または 5 個の置換基で任意に置換されている、



(36)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$  アルコキシまたは  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

40

(37)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$  アルコキシまたは  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されており、そして



(IV)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_C$ -ヘテロアリール、この  $R_C$ -ヘテロアリールはその存在毎に、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、イソチアゾリル、ナフチリジニル、

50

シンノリニル、カルバゾリル、ベータ-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、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オキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、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、ベンゾオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリデル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミチノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、からなる群から選択され、

10

その $R_C$ -ヘテロアリール基は、 $R_C$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_C$ -ヘテロアリール基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロアリールは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

(V)  $C_2$ - $C_{10}$ アルケニル、このアルケニルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、-O-フェニル及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

30

(VI)  $C_2$ - $C_{10}$ アルキニル、このアルキニルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、-O-フェニル及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(VII) -( $C_1$ - $C_6$ アルキル)-O-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)-OH,

(VIII) -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

(IX) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sub>1-a</sub>)(NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>);

式中 $R_N$ は

40

(I)  $R_{N-1}-X_N$ -, この $X_N$ は-CO-, 及び $R_{N-1}$ は下記の基から選択されている：

(A) フェニル、このフェニルは同じであっても異なってもよい下記置換基の1, 2, または3個で置換されている：

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

この $R_{1-a}$ 及び $R_{1-b}$ は存在毎に独立してHまたは $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>、このR<sub>N-2</sub>及びR<sub>N-3</sub>は同じまたは異なっており、下記の群から選択される：

10

(a) -H

(b) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、このアルキルは下記群から選択した一つの置換基で任意に置換されている；

(i) -OH,

(ii) -NH<sub>2</sub>,

(iii) フェニル,

(c) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、このアルキルは独立して-F, -Cl, -Br, または-Iである1, 2, または3個の基で置換されている、

20

(d) -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル,(e) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルキル)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル),(f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル),(g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル,(h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル,(i) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル鎖(1個の二重結合及び1個の三重結合を有する)

30

(j) -R<sub>1</sub>-アリール、このR<sub>1</sub>-アリールは存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、下記の独立した1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている：

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており

(ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

(iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、このアルキニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iv) -F, -Cl, -Br, 及び-I,

(v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、任意に1, 2, または3個の-Fで置換されている、(vi) -NR<sub>M-3</sub>R<sub>M-3</sub>,

(vii) -OH,

(viii) -C≡N,

50

(ix)  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは  $-F$ ,  $-C_1$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$ アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(xii)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , 及び

(xiii)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

10

(k)  $-R_1$ -ヘテロアリール、この  $R_1$ -ヘテロアリールは存在する毎に独立して  
 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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ザリル、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  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、か  
 らなる群から選択され、

20

30

40

この  $R_1$ -ヘテロアリール基は下記の基の1, 2, 3または4個で任意に置換されている：

(i)  $C_1 - C_6$ アルキル、このアルキルは  $C_1 - C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1 - C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(ii)  $C_2 - C_6$ アルケニル、このアルケニルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$ アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iii)  $C_2 - C_6$ アルキニル、このアルキニルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$ アル

50

コキシ、または $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iv)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , 及び  $-I$ 、

(v)  $-C_1-C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$ で置換されている、

(vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii)  $-OH$ ,

(viii)  $-C\equiv N$ ,

(ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 10

(x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

(xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ , 及び

(xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ , 20

(1)  $-R_1$ -ヘテロサイクル、この $R_1$ -ヘテロサイクルは存在する毎に独立してモルホリニル、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、ホモピペリヂニル、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  $S$ -オキシドからなる群から選択され、 30

その $R_1$ -ヘテロサイクル 基は、 $R_1$ -ヘテロサイクル 基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_1$ -ヘテロサイクル 基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

(a)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1-C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(b)  $C_2-C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 40

(c)  $C_2-C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(d) ハロゲン,

(e)  $C_1-C_6$ アルコキシ,

(f)  $-C_1-C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$ で置換されている、

(g)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-1}$ ,(h)  $-\text{OH}$ ,(i)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,(j)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,

このシクロアルキルは  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、

10

(k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,(l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,(m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,(n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ , 及び(o)  $=\text{O}$ ,(p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{SO}_2-$ (q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{C}(\text{O})-$ 

20

(8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,(9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,(10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,(11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,(12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$  アリール,(13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$  ヘテロアリール,(14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$  ヘテロサイクル,

30

(15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、この  $\text{R}_{\text{N}-4}$  はフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル N-オキシド、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択されており、各基は任意に 1, 2, 3, または 4 個の独立した  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルによって置換されている、

(16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ 、この  $\text{R}_{\text{N}-5}$  は下記の群から選択されている：



- (a)  $C_1-C_6$  アルキル,  
 (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-アリール)$ ,  
 (c)  $C_2-C_6$  アルケニル,  
 (d)  $C_2-C_6$  アルキニル,  
 (e)  $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_8$  シクロアルキル,  
 (f)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-ヘテロアリール)$ , 及び  
 (g)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-ヘテロサイクル)$ ,

10

- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,  
 (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$ ,  
 (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ ,  
 (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ ,  
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,  
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

20

(28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$ 、この  $R_{100}$  は存在する毎に独立して  $-H$  または  $C_1-C_4$  アルキルであり、

30

- (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,  
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,  
 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,

(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは任意に 1, 2, 3, 4、または 5 個の  $-F$  で置換されている、

40

- (35)  $C_3-C_8$  シクロアルキル  
 (36)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、  
 (37)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

- (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ,  
 (39)  $-(CH_2)_{1-4}-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ ,

(B)  $-R_N$ -ヘテロアリール、この  $R_N$ -ヘテロアリールは

50

ピリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、及びイソクロマニル、からなる群から選択され、

その $R_N$ -ヘテロアリール基は、 $R_N$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_N$ -ヘテロアリール基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている

- (2)  $-\text{OH}$ ,
- (3)  $-\text{NO}_2$ ,
- (4)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,
- (5)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,
- (6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,
- (7)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,
- (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,
- (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -アリール,
- (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロアリール,
- (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロサイクル,
- (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$
- (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$
- (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,
- (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,
- (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ ,
- (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,
- (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})-\text{COOH}$ ,
- (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,

10

20

30

40

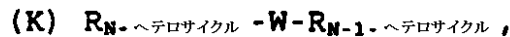
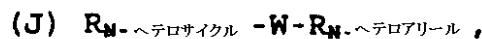
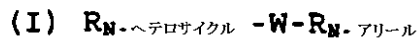
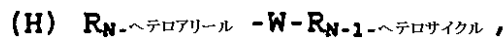
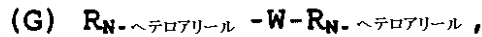
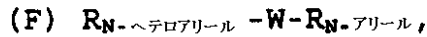
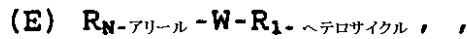
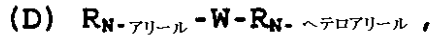
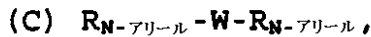
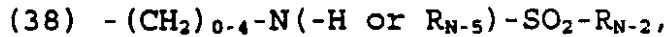
(34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは任意に1, 2, 3, 4、または5個の-Fで置換されている、

(35)  $\text{C}_3-\text{C}_8$  シクロアルキル

50

(36)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

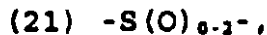
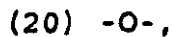
(37)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、



10

20

この  $W$  は



30

(II)  $-CO-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-M-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、この  $M$  は  $S$ 、 $SO$  または  $SO_2$  であり、各アルキルは非置換または下記の群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている:



40

式中  $R_1$  は

$-(CH_2)_{n_1}$ -フェニル、この  $n_1$  は零または1であり、フェニル環上に下記の置換基を1, 2, 3, または4個任意に置換している:

(A)  $C_1 - C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている

(B)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(C)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ , 50

-SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(D) -F, -Cl, -Br, -I,

(F) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、任意に1, 2, または3個の -Fで置換されている、

(G) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>、このR<sub>N-2</sub>及びR<sub>N-3</sub>は後に定義される、

(H) -OH,

(I) -CN,

(J) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

10

**(K) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル),**

**(L) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,**

**(M) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,**

**(N) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル); 及び**

式中R<sub>2</sub>は

(I) -(Z)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、このZは結合、-C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, または-SO<sub>2</sub>-であり、このアルキル基はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキル (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシで任意に置換されている)、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、このR<sub>1-a</sub>及びR<sub>1-b</sub>は独立して-HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、及び -OC=O NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

20

(II) -(Z)-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、

(III) -(Z)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、

(IV) -(Z)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(V) -(Z)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

30

(VI) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1</sub>-アリール)、このZは結合、CO, CO<sub>2</sub>, またはSO<sub>2</sub> であり、このn<sub>1</sub>は零または1であり、そしてこのR<sub>1</sub>-アリールはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、またはテトラリニルであり、そのアリール環上1, 2, または3個の下記置換基で置換されている:

(A) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている:

(B) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

(C) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(D) -F, -Cl, -Br, -I,

(F) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、任意に1, 2, または3個の -Fで置換されている、

(G) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>、このR<sub>N-2</sub>及びR<sub>N-3</sub>は後に定義される、

(H) -OH,

(I) -CN,

(J) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C

50

$_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(K)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(L)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(M)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(N)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(VII) - (Z)  $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-\text{ヘテロアリール}})$ 、この $n_1$ はすでに定義したとおりであり、この $R_{1-\text{ヘテロアリール}}$ は 10

ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、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-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、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オキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキサゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミチニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、からなる群から選択され、

この $R_{1-\text{ヘテロアリール}}$ は、 $R_{1-\text{ヘテロアリール}}$ 基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_{N-\text{ヘテロアリール}}$ 基のいずれかの環構成原子によって $-(CH_2)_{n_1}-$ と結合し、そのヘテロアリールは任意に下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている： 40

(1)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(2)  $C_2-C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(3)  $C_2-C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, 50

または3個の置換基で任意に置換されている、

(4) -F, -Cl, -Brまたは-I,

(6) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、

(7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>、このR<sub>N-2</sub>及びR<sub>N-3</sub>は後に定義するとおり、

(8) -OH,

(9) -CN

(10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル),

(12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, 又は

(14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル),

10

その前提としてn<sub>1</sub>は零で、R<sub>1</sub>-ヘテロアリールは窒素により炭素鎖と結合していない、または

(VIII) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>1</sub></sub>-(R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル)、このn<sub>1</sub>は既に定義したとおりであり、R<sub>1</sub>-ヘテロサイクルは：

20

モルホリニル、チオモルホルニル、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、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、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、ホモチオモルホリニル S-オキシド、からなる群から選択され、

このR<sub>1</sub>-ヘテロサイクル基は、R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元のR<sub>1</sub>-ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

30

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(2) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(3) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

(4) -F, -Cl, -Brまたは-I,

(5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ

(6) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、

(7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>、このR<sub>N-2</sub>及びR<sub>N-3</sub>は後に定義するとおり、

(8) -OH,

(9) -CN

(10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

50

(11)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(12)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(13)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(14)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(15) = 0、前提として  $n_1$  は零で  $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基は窒素原子で炭素と結合していない；そして

式中  $\text{R}_{20}$  は H または  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルである。

10

【請求項 2】

$\text{R}_C$  が  $-(\text{CR}_{C-x}\text{R}_{C-y})_{0-4}-\text{R}_{C-\text{アリール}}$  であり、その  $\text{R}_{C-x}$  及び  $\text{R}_{C-y}$  は下記からなる群から独立して選択され、

-H,

$\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル、1 または 2 個の -OH で任意に置換されている、

$\text{C}_1-\text{C}_4$  アルコキシ、1, 2, または 3 個のハロゲンで任意に置換されている、

$-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_8$  シクロアルキル、

$\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル、1 または 2 個の二重結合を含む、

$\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル、1 または 2 個の三重結合を含む、そして

フェニル、

20

または

$\text{R}_{C-x}$  及び  $\text{R}_{C-y}$  はともに炭素と結合して 3, 4, 5, 6, または 7 炭素原子の炭素環を形成し、その一つの炭素原子は -O-, -S-,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NR}_{N-2}-$  及び  $\text{R}_{C-\text{アリール}}$  から選択した基によって任意に置換されており、

この  $\text{R}_{C-\text{アリール}}$  はフェニルであり、それは下記の独立した基の 1, 2, または 3 個で任意に置換されている、

(1)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、このアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、ハロゲン、-OH, -SH, -CN,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、

30

(2) -OH,

(3)  $-\text{NO}_2$ ,

(4) ハロゲン,

(5)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,

(6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ .

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$\text{R}_C$  が  $-(\text{CR}_{C-x}\text{R}_{C-y})_{0-4}-\text{R}_{C-\text{アリール}}$  であり、その  $\text{R}_{C-x}$  及び  $\text{R}_{C-y}$  は下記からなる群から独立して選択され、

40

-H,

$\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル、1 または 2 個の -OH で任意に置換されている、

$\text{C}_1-\text{C}_4$  アルコキシ、1, 2, または 3 個のハロゲンで任意に置換されている、

$-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_8$  シクロアルキル、

$\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル、1 または 2 個の二重結合を含む、

$\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル、1 または 2 個の三重結合を含む、そして

フェニル、

または

$\text{R}_{C-x}$  及び  $\text{R}_{C-y}$  はともに炭素と結合して 3, 4, 5, 6, または 7 炭素原子の炭素環を形成し、

50

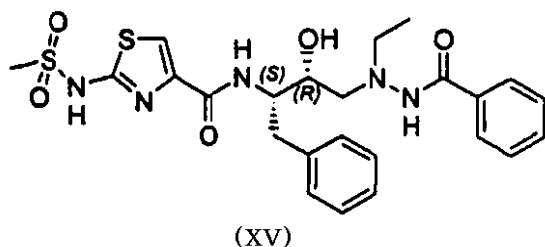


その一つの炭素原子は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}-$  及び $R_C$ -アリールから選択した基によって任意に置換されており、そのなかの

$-(CR_C-xR_C-y)_{0-4}-R_C$ -ヘテロアリールはピリジルニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル及びイソクロマニルからなる群から選択されている請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

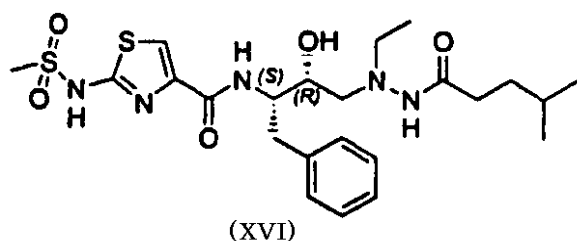
下記式の請求項1に記載の化合物：



10

【請求項5】

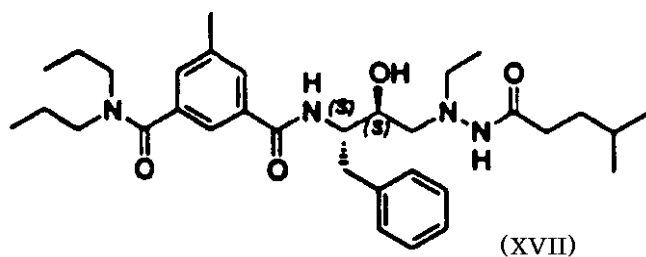
下記式の請求項1に記載の化合物：



20

【請求項6】

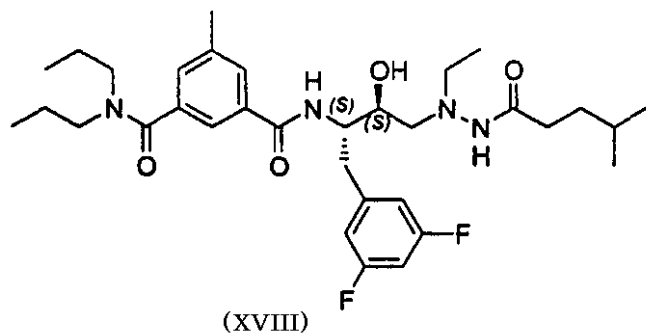
下記式の請求項1に記載の化合物：



30

【請求項7】

下記式の請求項1に記載の化合物：

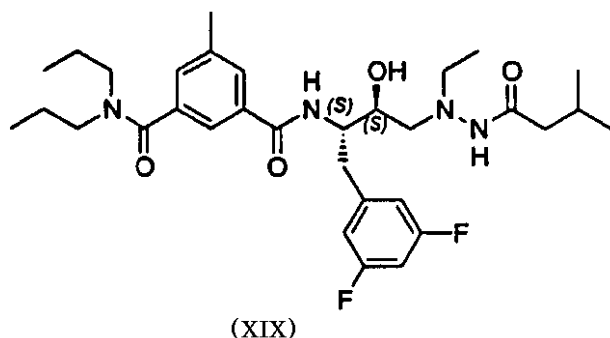


40

【請求項8】

下記式の請求項1に記載の化合物：

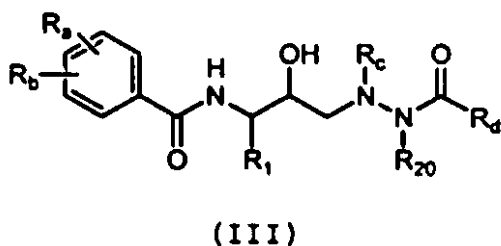
50



10

## 【請求項 9】

式 III の化合物：



20

またはその医薬として受容しうる塩、式中

$R_1$  はフェニル ( $C_1-C_6$ ) アルキルを示しこのフェニルはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_2$  アルキル、 $C_1-C_2$  アルコキシ、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、モノ ( $C_1-C_2$ ) アルキルアミノ及びジ ( $C_1-C_2$ ) アルキルアミノから独立して選択された3個までの基で任意に置換されており；

そして  $R_a$  及び  $R_b$  は独立して水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、 $C_3-C_7$  シクロアルキル ( $C_1-C_6$ ) アルキル、 $C_3-C_7$  シクロアルキル ( $C_1-C_6$ ) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、モノまたはジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、 $C_1-C_6$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、トリフルオロメチル、モノ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、またはジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノカルボニルを示しそして  $R_a$  及び  $R_b$  は同時に水素でないことが条件であり；

30

$R_c$  は水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、または  $C_2-C_6$  アルキニルを示し、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはトリフルオロメチルで任意に置換されている；

 $R_d$  は

フェニルを示し、これはヒドロキシ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、 $C_3-C_7$  シクロアルキル ( $C_1-C_6$ ) アルキル、 $C_3-C_7$  シクロアルキル ( $C_1-C_6$ ) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、モノまたはジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、 $C_1-C_6$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニルで任意に置換されており；または

40

$C_1-C_6$  アルキル、これはヒドロキシ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニルまたはトリフルオロメチルで任意に置換されており；そして

$R_{20}$  は水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニルまたはトリフルオロメチルを示す。

## 【請求項 10】

式中  $R_1$  はフェニルが任意に置換されたベンジルである請求項9に記載の化合物。

## 【請求項 11】

50

式中フェニルがハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_3$ アルキル、アミノ、及びトリフルオロメチルから独立に選択された1または2個の基で置換されている請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

式中フェニルがハロゲン、ヒドロキシ及びトリフルオロメチルから独立して選択された2個の基により置換されている請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

式中フェニルがハロゲンで2置換されている請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

$R_1$ が3,5-ジフルオロベンジルである請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

式中 $R_a$ および $R_b$ は異なりそして $R_b$ がモノーまたはジ( $C_1$ - $C_6$ )アルキルアミノカルボニルを示す請求項12に記載の化合物。

【請求項16】

式中 $R_d$ が $C_1$ - $C_3$ アルキル、 $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、またはハロゲンで任意に置換されたフェニルである請求項12に記載の化合物。

【請求項17】

式中 $R_c$ が水素または $C_1$ - $C_4$ アルキルである請求項12に記載の化合物。

【請求項18】

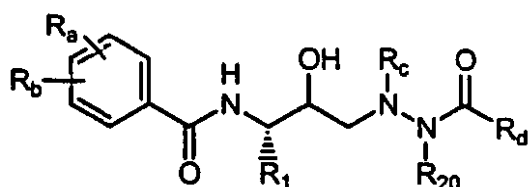
式中 $R_c$ が $C_1$ - $C_3$ アルキルである請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

式中 $R_d$ が $C_1$ - $C_6$ 低級アルキルでありそして $R_{20}$ が水素である請求項12に記載の化合物。

【請求項20】

式IVを有する請求項12に記載の化合物：



(IV)

【請求項21】

式中

$R_1$ はフェニルがクロロまたはフロロで2置換されているベンジルであり；

$R_c$ が $C_1$ - $C_3$ アルキルであり；

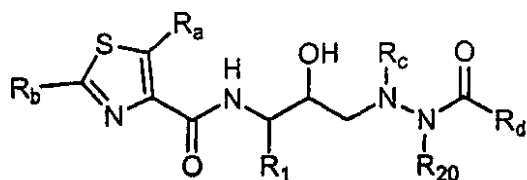
$R_d$ が $C_1$ - $C_6$ 低級アルキルであり；

$R_{20}$ が水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

$R_b$ がフェニル基の3位に結合したジ( $C_1$ - $C_6$ )アルキルアミノカルボニルである請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

式Vの化合物：



(V)

またはその医薬として受容しうる塩、式中

R<sub>1</sub>はフェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルを示しこのフェニルはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルコキシ、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、モノ(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルアミノ及びジ(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルアミノから独立して選択された3個までの基で任意に置換されており；

R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は独立して水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、トリフルオロメチル、モノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、またはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニルを示しそしてR<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は同時に水素でないことが条件であり；

R<sub>c</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニルを示し、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノまたはトリフルオロメチルで任意に置換されている；

R<sub>d</sub>は

フェニルを示し、これはヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニルで任意に置換されており；または

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、これはヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニルまたはトリフルオロメチルで任意に置換されており；そして

R<sub>20</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニルまたはトリフルオロメチルを示す。

【請求項 23】

式中R<sub>1</sub>はフェニルが任意に置換されているベンジルである請求項22に記載の化合物。

【請求項 24】

式中フェニルがハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、アミノ及びトリフルオロメチルから独立に選択された1または2個の基で置換されている請求項23に記載の化合物。

【請求項 25】

式中フェニルがハロゲン、ヒドロキシおよびトリフルオロから独立して選択された2個の基で置換されている請求項24に記載の化合物。

【請求項 26】

式中フェニルがハロゲンで2置換されている請求項25に記載の化合物。

【請求項 27】

式中R<sub>1</sub>が3,5-ジフルオロベンジルである請求項26に記載の化合物。

【請求項 28】

式中R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は異なりそしてR<sub>b</sub>が(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノを示す請求項25に記載の化合物。

【請求項 29】

式中R<sub>d</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、またはハロゲンで任意に置換されたフェニルである請求項25に記載の化合物。

【請求項 30】

式中R<sub>c</sub>が水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである請求項25に記載の化合物。

【請求項 31】

式中R<sub>c</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである請求項30に記載の化合物。

【請求項 32】

式中R<sub>d</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>低級アルキルそしてR<sub>20</sub>が水素である請求項25に記載の化合物。

10

20

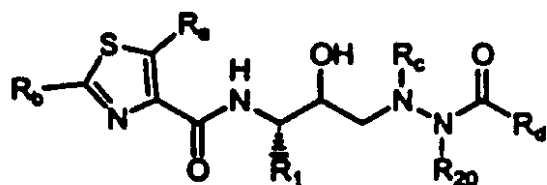
30

40

50

## 【請求項 3 3】

式VIを有する請求項25に記載の化合物：



(VI)

10

## 【請求項 3 4】

式中  $R_1$  はフェニルがクロロまたはフロロで2置換されているベンジルであり；

$R_c$  が  $C_1$ - $C_3$  アルキルであり；

$R_d$  が  $C_1$ - $C_6$  低級アルキルであり；

$R_{20}$  が水素または  $C_1$ - $C_6$  アルキルであり；

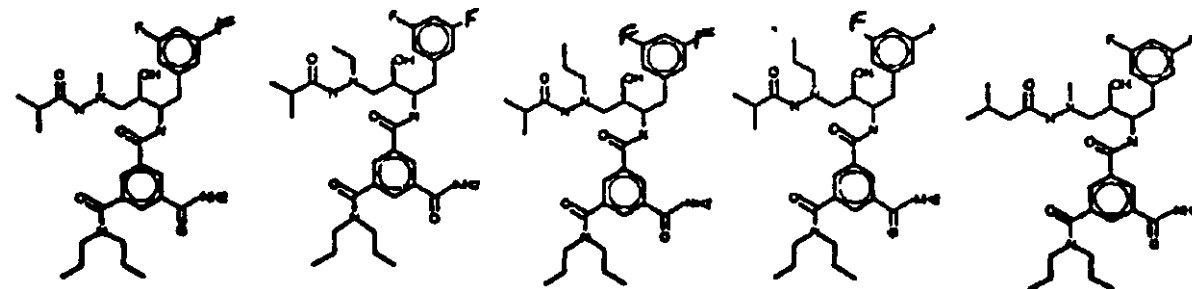
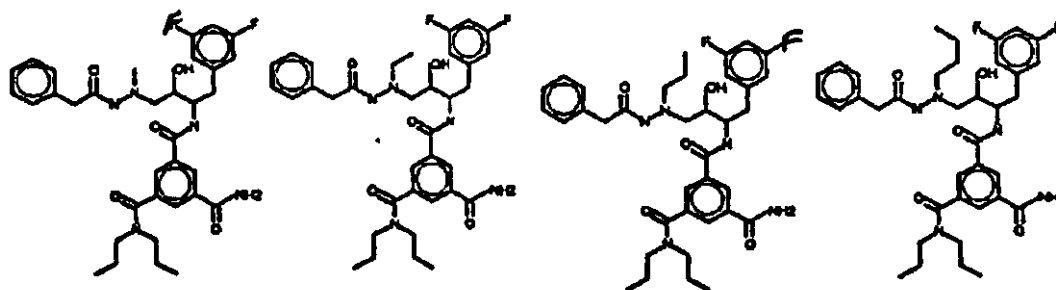
$R_b$  がチアゾリル基の2位に結合したアルキルスルホニルアミノである

請求項33に記載の化合物。

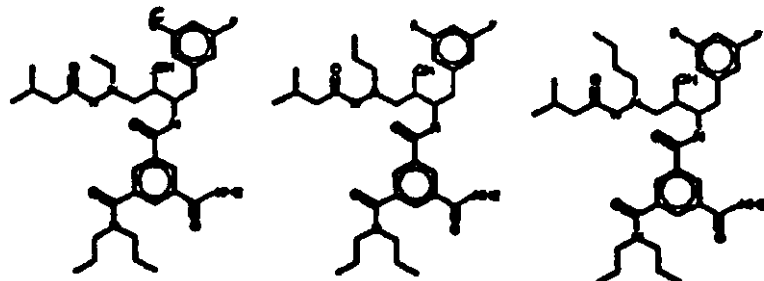
## 【請求項 3 5】

下記からなる群から選択された請求項1に記載の化合物：

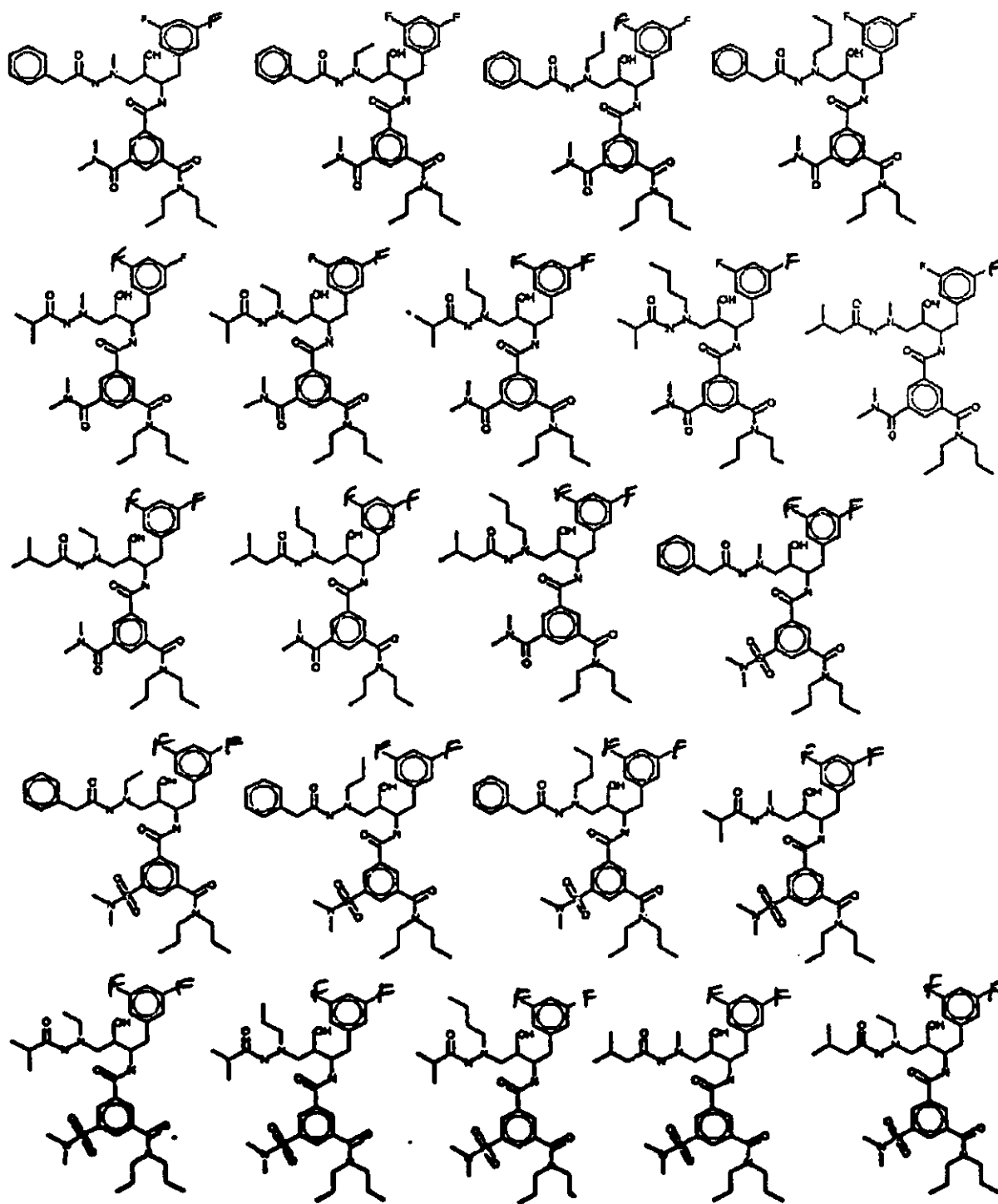
20

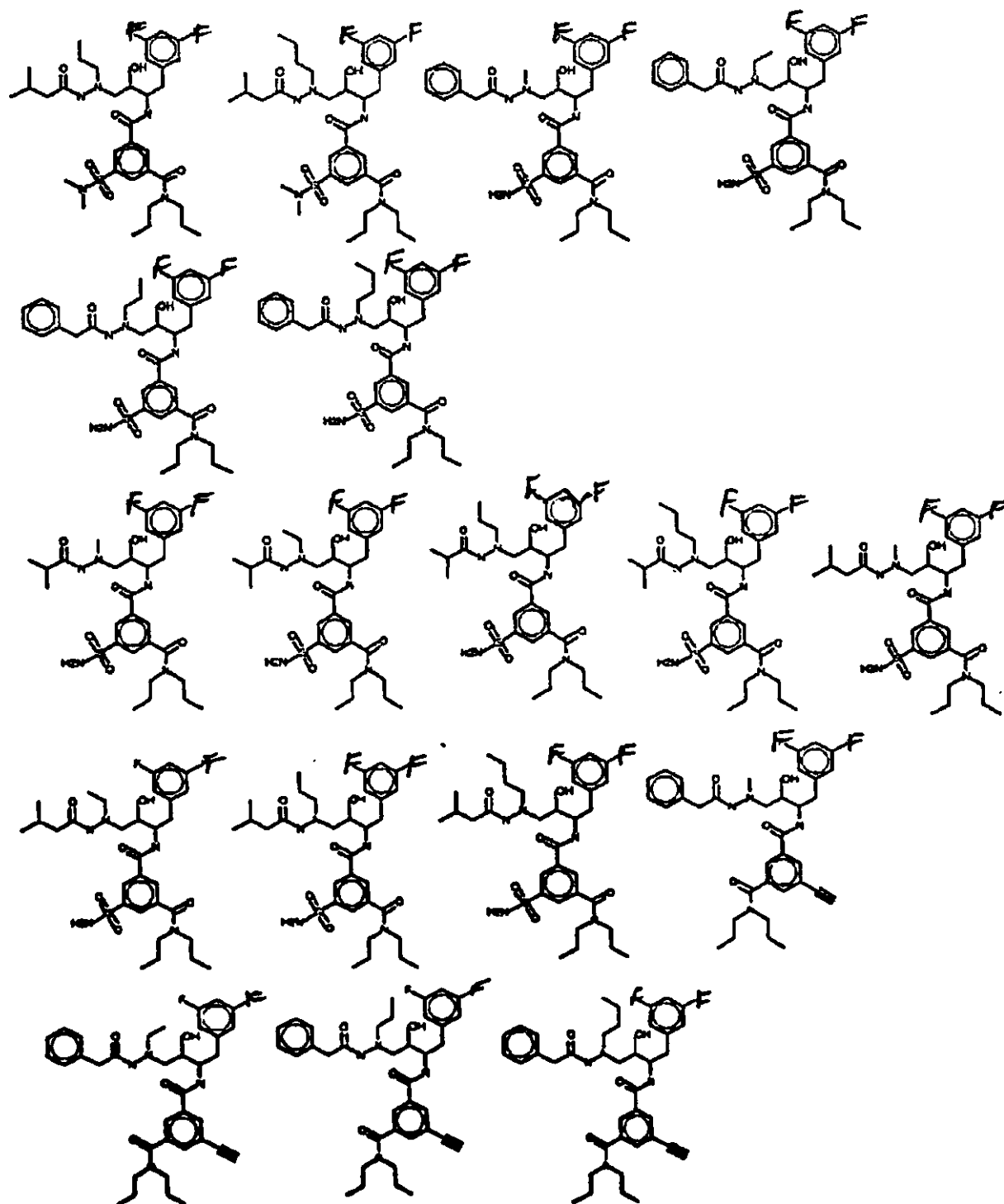


30



40

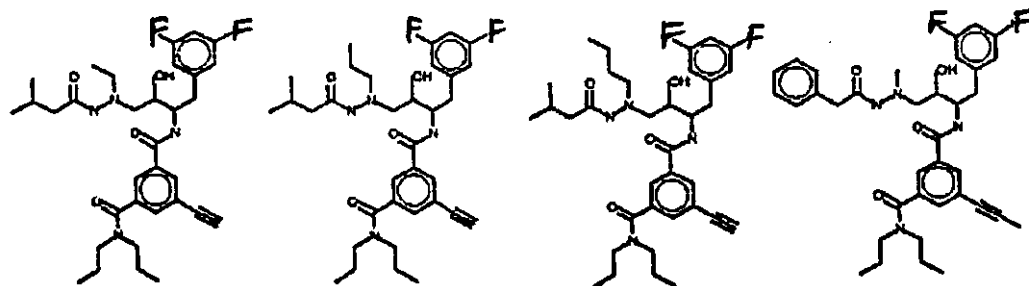
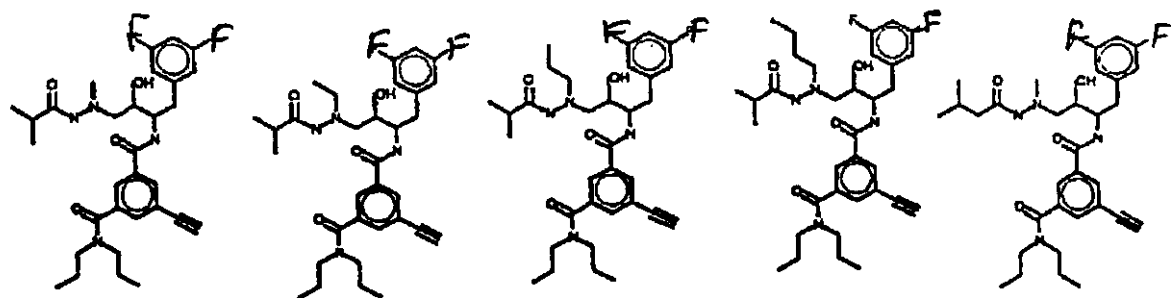




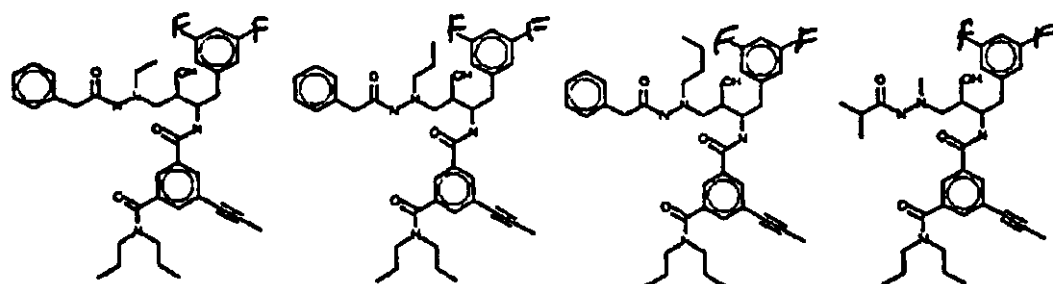
10

20

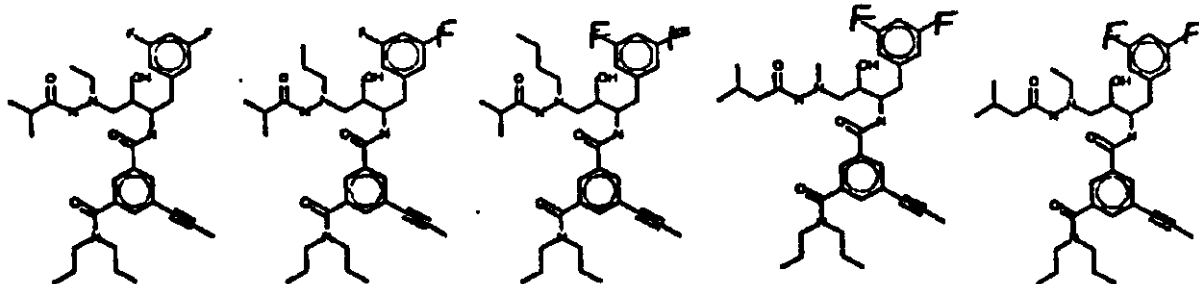
30



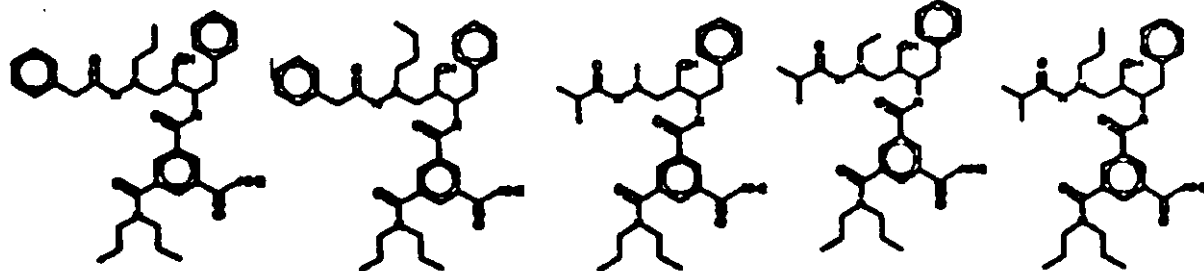
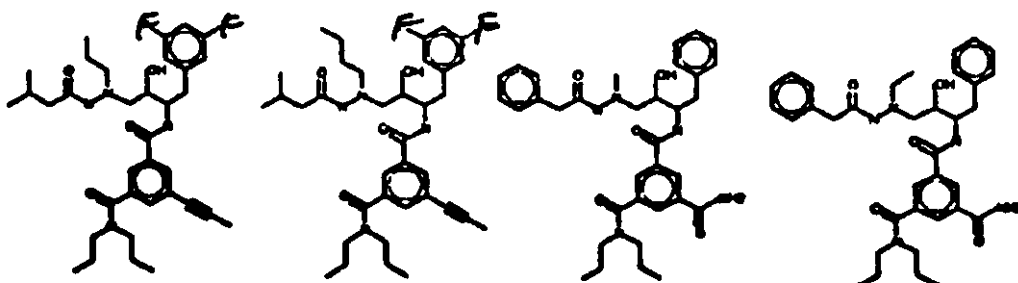
10



20

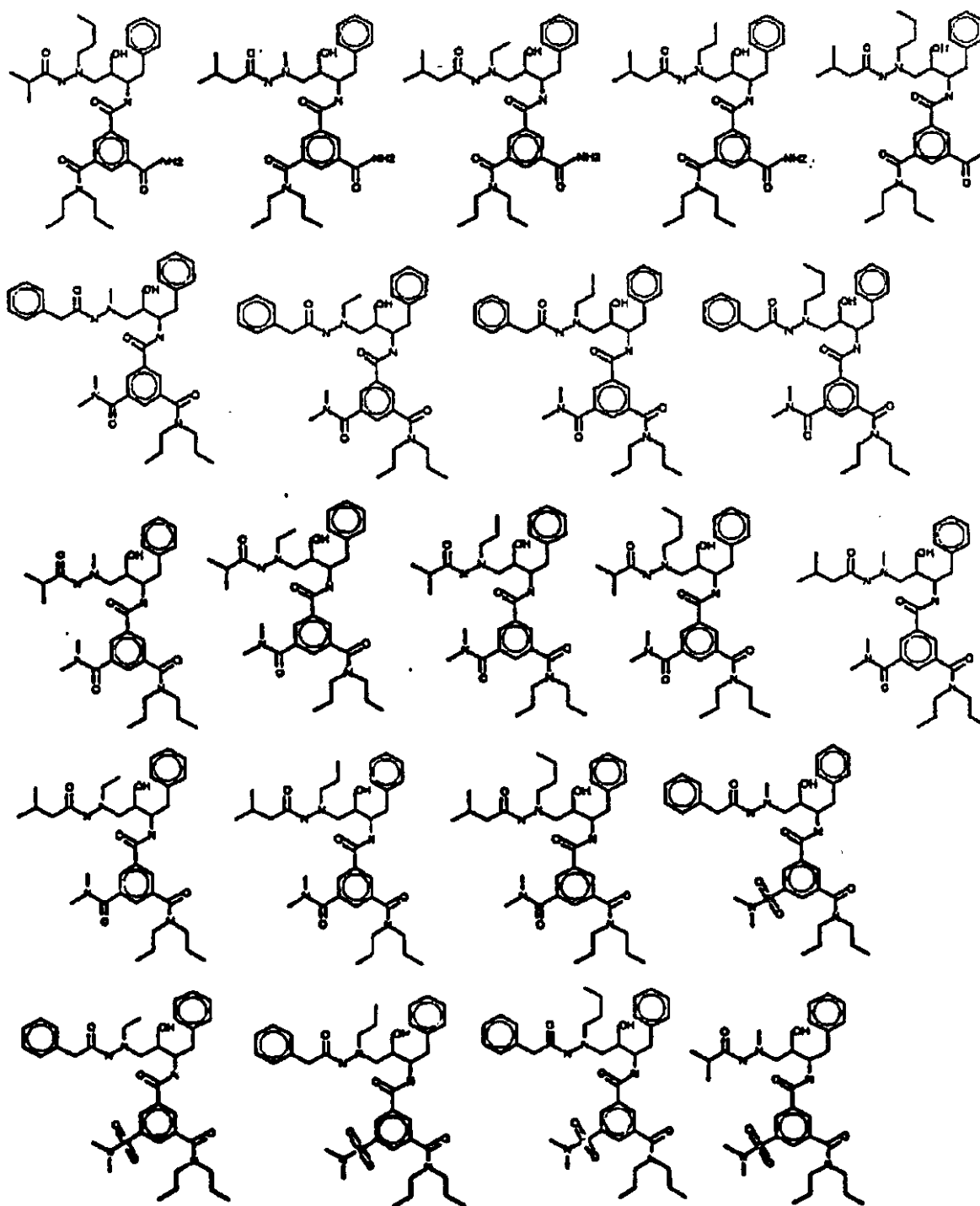


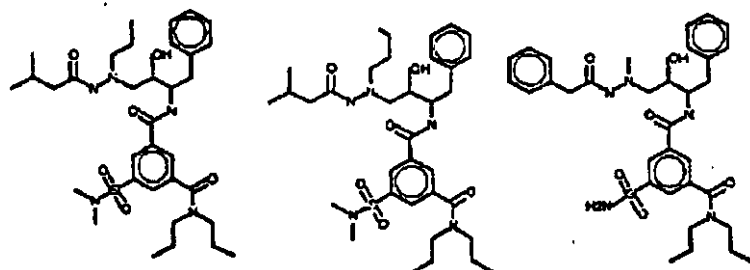
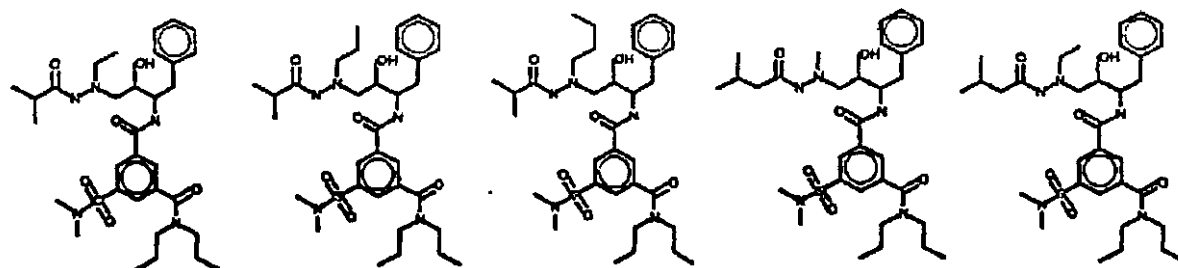
30



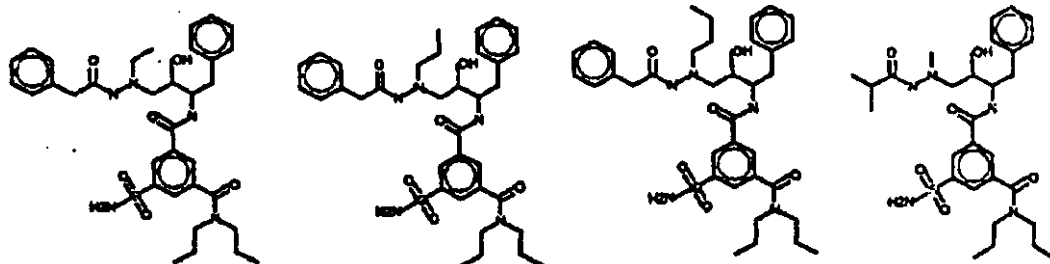
40



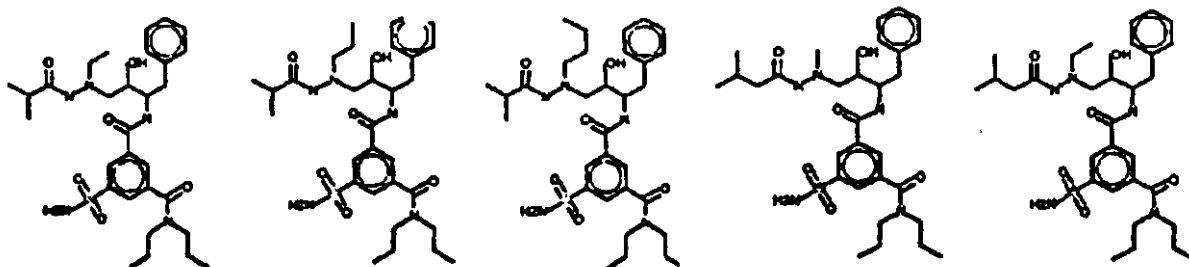




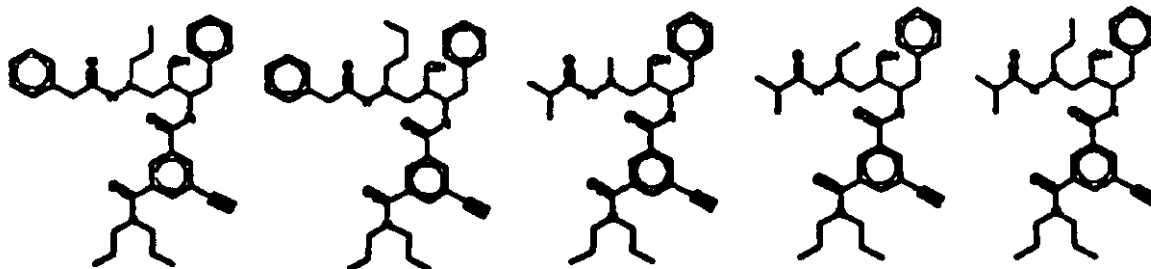
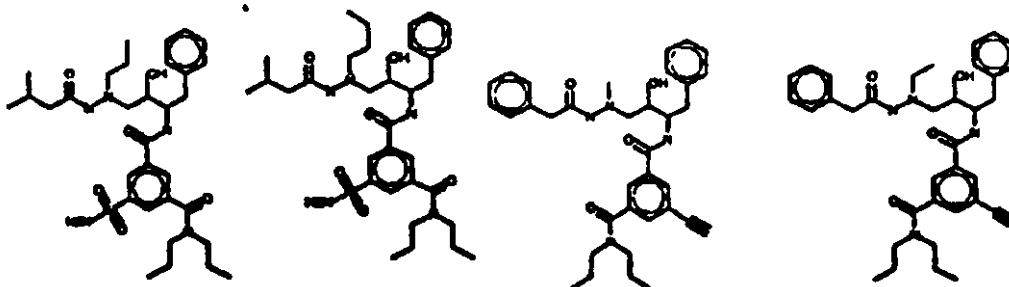
10



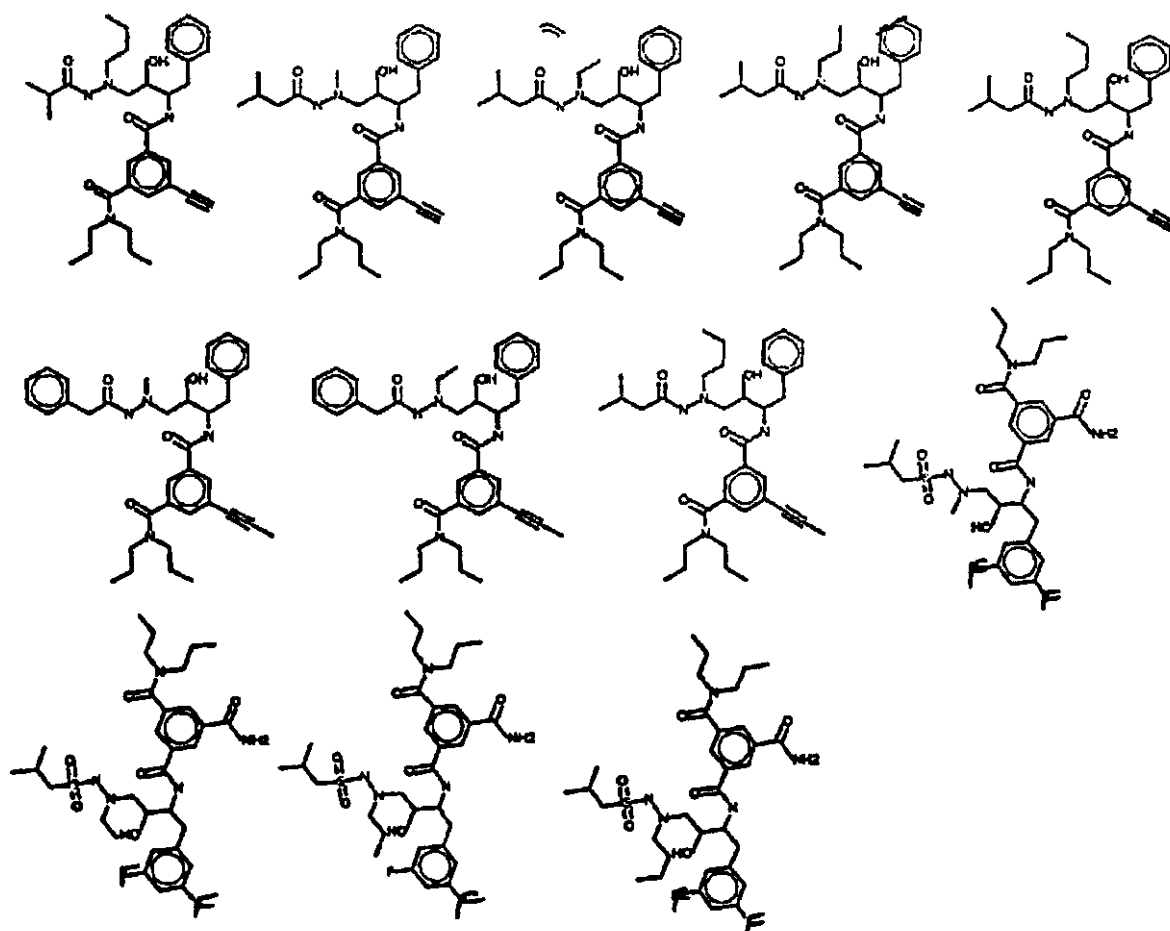
20



30



40



XX

10

20

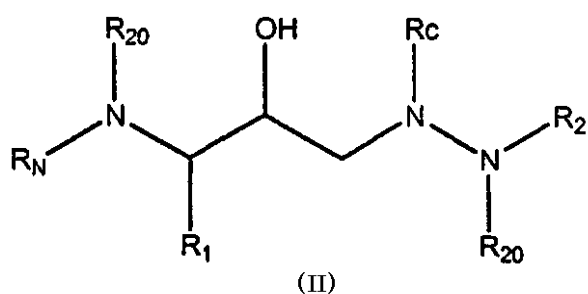
30

40

50

## 【請求項 36】

式IIのアザヒドロキシル化エチルアミン：



またはその医薬として受容しうる塩、  
 式中R<sub>c</sub>は

(I) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、-CN、  
 -CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-O-フェニル、-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、-OC(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、-S(=O)<sub>0-2</sub>R<sub>1-a</sub>  
 , -NR<sub>1-a</sub>C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、-C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、及び-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、からなる群から  
 独立に選択された1, 2または3個の基で任意に置換されており、

その中のR<sub>1-a</sub>及びR<sub>1-b</sub>は存在する毎にそれぞれ独立してHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

(II) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、このシクロアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン、  
 -OH、-SH、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-O-フェニル、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、  
 及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、からなる群から独立に選択された1, 2または3個の基で任意  
 に置換されることができ

(III)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_C$ -アリール、その  $R_{C-x}$  及び  $R_{C-y}$  は独立して下記からなる群より選択される、

-H

1または2個の-OHで任意に置換された  $C_1-C_4$  アルキル

1, 2, または3個のハロゲンで任意に置換された  $C_1-C_4$  アルコキシ

$-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_8$  シクロアルキル

1または2個の二重結合を含む  $C_2-C_6$  アルケニル

1または2個の三重結合を含む  $C_2-C_6$  アルキニル、及び

フェニル、

または

$R_{C-x}$  及び  $R_{C-y}$  は共に 3, 4, 5, 6, または7炭素原子の炭素環を形成する炭素と結合し、そのひとつの炭素原子は任意に -O-, -S-,  $-SO_2$ -,  $-NR_N-2$ -及び  $R_C$ -アリール から選択された基で変換されており、その中の

$R_C$ -アリール はフェニルであり、このフェニルは独立した下記の1, 2, または3個の基で任意に置換されている：

(1)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、-OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  アルコキシ, 及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から選択された1, 2または3個の基で任意に置換され、

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) ハロゲン,

(5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N,

(7)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_N-2R_N-3$

この  $R_N-2$  及び  $R_N-3$  は下記の群から独立して選択される：

(a) -H

(b)  $-C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは下記群から選択した一つの置換基で任意に置換されている：

(i) -OH, 及び

(ii) -NH<sub>2</sub>,

(c)  $-C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは独立して -F, -Cl, -Br, -I, またはOHである1, 2, または3個の基で任意に置換されている、

(d)  $-C_3-C_7$  シクロアルキル,

(e)  $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ ,

(f)  $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ ,

(g)  $-C_2-C_6$  アルケニル

(h)  $-C_2-C_6$  アルキニル

(i) ひとつの二重結合及びひとつの三重結合をもつ  $-C_1-C_6$  アルキル鎖、

(j)  $-R_1$ -アリール, この  $R_1$ -アリール は存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、それぞれは独立した1, 2, 3または4個の下記の基で任意に置換されている：

(i)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び  $C_1-C_3$  アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

10

20

30

40

50

(ii)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている,

(iii)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている,

(iv)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  及び  $-I$ ,

(v)  $-C_1 - C_6$  アルコキシ、このアルコキシは1, 2, または3個の  $-F$  で任意に置換されている,

(vi)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii)  $-OH$ ,

(viii)  $-C \equiv N$ ,

(ix)  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており,

(x)  $-CO-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(xii)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , 又は

(xiii)  $-SO_2-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ,

(k)  $-R_1$ -ヘテロアリール、この  $R_1$ -ヘテロアリールは存在する毎に独立して、  
 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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 サゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミヂニル 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

10

20

30

40

50

シド、ベンゾチオピラニル S-オキシド、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、からなる群から選択され、

この $R_1$ -ヘテロアリール基は1, 2, 3, または4個の独立した下記基によって任意に置換されている:

(i)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -N $R_{1-a}R_{1-b}$ , -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び $C_1-C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(ii)  $C_2-C_6$ アルケニル、このアルケニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$ アルコキシ及び-N $R_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iii)  $C_2-C_6$ アルキニル、このアルキニルは -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$ アルコキシ及び-N $R_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iv) -F, -Cl, -Br, 及び -I、

(v) -  $C_1-C_6$ アルコキシ、このアルコキシは1, 2, または3個のFで任意に置換されている、

(vi) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(vii) -OH,

(viii) -C≡N,

(ix) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$ アルコキシ, 及び-N $R_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2 または3個の基で任意に置換されている、

(x) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル),

(xi) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(xii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(xiii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

アルキル),

(xiv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

及び

(xv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-,

(8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキル),

(9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> アルケニル),

(10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> アルキニル),

(11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル),

(12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-アリール,

(13) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-ヘテロアリール,

(14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル

この $R_1$ -ヘテロサイクルはその存在毎にモルホリニル、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、ピペリヂニル、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

10

20

30

40

50

リニル、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキド、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、からなる群から独立に選択され、

その $R_1$ -ヘテロサイクル基は、 $R_1$ -ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

(a)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び $C_1$ - $C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 10

(b)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(c)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(d) ハロゲン、

(e)  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 20

(f)  $-C_1$ - $C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の $-F$ で置換されている、

(g)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(h)  $-OH$ ,

(i)  $-C\equiv N$ ,

(j)  $(CH_2)_{0-4}$ - $(C_3-C_7$  シクロアルキル)、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(k)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4$  アルキル), 30

(l)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(m)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(n)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6$  アルキル), 及び

(o)  $=O$ ,

(p)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$

(q)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$

(15)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ 、この $R_{N-4}$ は存在毎にモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジル N-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から独立に選択され、各基は独立して $C_1$ - $C_6$ アルキルである1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている、

(16)  $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$ 、この $R_{N-5}$ は存在毎に下記からなる群から独立して選択されている：

- (a)  $C_1-C_6$  アルキル,  
 (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-アリール})$ ,  
 (c)  $C_2-C_6$  アルケニル,  
 (d)  $C_2-C_6$  アルキニル,  
 (e)  $C_3-C_7$  シクロアルキル, 及び  
 (f)  $-(CH_2)_{0-4}-(R_1\text{-ヘテロアリール})$ ,

10

- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$   
 (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,  
 (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$ ,  
 (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ ,  
 (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$ ,  
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,  
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,  
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  ここで  $R_{100}$  は独立にH又は  
 $C_1-C_4$  アルキルであり,  
 (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,  
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,  
 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,

20

30

(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキル基はF, Cl, Br及びIからなる群から独立して選択された1, 2, 3, 4, または5個の置換基で任意に置換されている、

40

- (35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、  
 (36)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシまたは  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、  
 (37)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシまたは  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されており、そして  
 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ または } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ;

(IV)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_C$ -ヘテロアリール、この  $R_C$ -ヘテロアリールはその存在毎に、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

50



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-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、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オキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、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、ベンゾオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリヂル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミヂノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、からなる群から選択され、

その $R_C$ -ヘテロアリール基は、 $R_C$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_C$ -ヘテロアリール基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロアリールは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

(V)  $C_2$ - $C_{10}$ アルケニル、このアルケニルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、-O-フェニル及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(VI)  $C_2$ - $C_{10}$ アルキニル、このアルキニルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、-O-フェニル及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(VII) -( $C_1$ - $C_6$ アルキル)-O-( $C_1$ - $C_6$ アルキル)-OH,

(VIII) -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

(IX) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sub>1-a</sub>)(NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>);

式中 $R_N$ は

(I)  $R_{N-1}$ -X<sub>N</sub>-, このX<sub>N</sub>は-CO-, 及び $R_{N-1}$ は下記の基から選択されている：

(A) フェニル、このフェニルは同じであっても異なってもよい下記置換基の1, 2, または3個で置換されている：

(1) $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

この $R_{1-a}$ 及び $R_{1-b}$ は存在毎に独立してHまたは $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、

- (2) -OH,
- (3) -NO<sub>2</sub>,
- (4) -F, -Cl, -Br, -I,
- (5) -CO<sub>2</sub>H,
- (6) -C≡N,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>、このR<sub>N-2</sub>及びR<sub>N-3</sub>は同じまたは異なっており、下記の群から選択される：

10

- (a) -H
- (b) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、このアルキルは下記群から選択した一つの置換基で任意に置換されている；

- (i) -OH,
- (ii) -NH<sub>2</sub>,
- (iii) フェニル ,

(c) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、このアルキルは独立して-F, -Cl, -Br, または-Iである1, 2, または3個の基で置換されている、

20

- (d) -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル ,
- (e) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルキル) -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル) ,
- (f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) -O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル) ,
- (g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル ,
- (h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル ,

(i) 一つの二重結合及び一つの三重結合を有する-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル鎖

(j) -R<sub>1</sub>-アリール、このR<sub>1</sub>-アリールは存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、下記の独立した1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている：

30

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>-CN, -CF<sub>3</sub>, 及び C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており

(ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、このアルキニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

(iv) -F, -Cl, -Br, 及び-I,

(v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、任意に1, 2, または3個の-Fで置換されている、

(vi) -NR<sub>M-2</sub>R<sub>M-3</sub>,

(vii) -OH,

(viii) -C≡N,

(ix) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任

50

意に置換されている、

(x)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(xii)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , 又は

(xiii)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(k)  $-\text{R}_1$ -ヘテロアリール、この $\text{R}_1$ -ヘテロアリールは存在する毎に独立して

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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 サゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミチニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、か  
 らなる群から選択され、

10

20

30

40

この $\text{R}_1$ -ヘテロアリール基は下記の基の1, 2, 3または4個で任意に置換されている：

(i)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、このアルキルは $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ , 及び  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(ii)  $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、このアルケニルは $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、または $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iii)  $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、このアルキニルは $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、または $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iv)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , 及び  $-\text{I}$ 、

(v)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-\text{F}$ で置換されている、

(vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{M-2}R_{M-3},$

(vii)  $-OH,$

(viii)  $-C\equiv N,$

(ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは  $-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF_3, C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル}),$

(xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{M-2}R_{M-3},$

(xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{M-2}R_{M-3},$

(xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル}),$

(xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{M-2})-SO_2-,$  及び

(xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{M-2})-C(O)-,$

10

(1)  $-R_1-$ ヘテロサイクル、この $R_1-$ ヘテロサイクルは存在する毎に独立して  
 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  
 ペリヂニル、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-オキシドからなる群から選択され、

20

その $R_1-$ ヘテロサイクル基は、 $R_1-$ ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結  
 合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_1-$ ヘテロサイクル基のい  
 ずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個  
 の基で置換されている：

30

(a)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH, -SH, -NR_{1-a}R_{1-b}, -CN, -CF_3,$  及び  $C_1-C_3$  アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個  
 の置換基で任意に置換されている、

(b)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF_3, C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1  
 , 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(c)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF_3, C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1  
 , 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(d) ハロゲン

40

(e)  $C_1-C_6$  アルコキシ、

(f)  $-C_1-C_6$  アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$  で置換されている、

(g)  $-NR_{M-2}R_{M-3},$

(h)  $-OH,$

(i)  $-C\equiv N,$

(j)  $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、このシクロアルキルは  $-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF_3, C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または

50

3個の置換基で任意に置換されている、

(k) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル),

(l) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(m) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(n) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル), 及び

(o) =O,

(p) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-

(q) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-

10

(8) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキル),

(9) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> アルケニル),

(10) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> アルキニル),

(11) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル),

(12) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-アリール,

(13) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-ヘテロアリール,

20

(14) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル,

(15) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>N-4</sub>、この R<sub>N-4</sub> はフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル N-オキシド、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択されており、各基は任意に1, 2, 3, または4個の独立した C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルによって置換されている、

(16) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-O-R<sub>N-5</sub>、この R<sub>N-5</sub> は下記の群から選択されている：

- (a)  $C_1-C_6$  アルキル ,
- (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-アリール})$  ,
- (c)  $C_2-C_6$  アルケニル ,
- (d)  $C_2-C_6$  アルキニル ,
- (e)  $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_8$  シクロアルキル ,
- (f)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-ヘテロアリール})$  , 及び
- (g)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-ヘテロサイクル})$  ,

10

- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$  ,
- (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8\text{ アルキル})$  ,
- (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}\text{ アルキル})$  ,
- (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_8\text{ シクロアルキル})$  ,
- (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ 又は }R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$  ,
- (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ 又は }R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$  ,
- (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$  ,
- (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ 又は }R_{N-5})-CO-R_{N-2}$  ,
- (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$  ,
- (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$  ,
- (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6\text{ アルキル})$  ,

20

(28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$ 、この  $R_{100}$  は存在する毎に独立して -H または  $C_1-C_4$  アルキルであり、

30

- (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$  ,
- (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$  ,
- (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$  ,
- (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$  ,
- (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$  ,

(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6\text{ アルキル})$ 、このアルキルは任意に 1, 2, 3, 4、または 5 個の -F で置換されている)、

40

- (35)  $C_3-C_8$  シクロアルキル
- (36)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、
- (37)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、
- (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H\text{ または }R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、
- (39)  $-(CH_2)_{1-4}-(C_3-C_8\text{ シクロアルキル})$ 、

(B)  $-R_N\text{-ヘテロアリール}$ 、この  $R_N\text{-ヘテロアリール}$  は  
 ピリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、及びイソクロマニル、からなる群か

50

ら選択され、

その $R_N$ -ヘテロアリール基は、 $R_N$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_N$ -ヘテロアリール基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている

- (2) -OH,
- (3) -NO<sub>2</sub>,
- (4) -F, -Cl, -Br, -I,
- (5) -CO<sub>2</sub>H,
- (6) -C≡N,
- (7) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (8) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO- (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキル) ,
- (9) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO- (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> アルケニル) ,
- (10) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO- (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> アルキニル) ,
- (11) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル) ,
- (12) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>- アリール ,
- (13) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>- ヘテロアリール ,
- (14) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>- ヘテロサイクル ,
- (15) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>M-4</sub>
- (16) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-O-R<sub>M-5</sub>
- (17) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>M-2</sub>R<sub>M-3</sub>,
- (18) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) ,
- (19) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>- (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキル) ,
- (20) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル) ,
- (21) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(H 又は R<sub>M-5</sub>) -CO-O-R<sub>M-5</sub>,
- (22) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(H 又は R<sub>M-5</sub>) -CO-N(R<sub>M-5</sub>)<sub>2</sub> ,
- (23) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N-CS-N(R<sub>M-5</sub>)<sub>2</sub>,
- (24) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(-H 又は R<sub>M-5</sub>) -CO-R<sub>M-2</sub>,
- (25) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>M-2</sub>R<sub>M-3</sub>,
- (26) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>M-4</sub>,
- (27) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-CO- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) ,
- (28) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-P(O) - (OR<sub>100</sub>)<sub>2</sub>,
- (29) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-CO-N(R<sub>N-5</sub>)<sub>2</sub>,
- (30) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-CS-N(R<sub>N-5</sub>)<sub>2</sub>,
- (31) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O- (R<sub>N-5</sub>) ,
- (32) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O- (R<sub>N-5</sub>) -COOH,
- (33) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-S- (R<sub>N-5</sub>) ,

10

20

30

40

(34) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) 、このアルキルは任意に1, 2, 3, 4、または5個の -F で置換されている、

(35) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル

(36) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、このアルケニルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -S H, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ、または -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> で任意に置換されている、

50



(37)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

(38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ,

(39)  $-(CH_2)_{1-4}-C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$ ,

(C)  $R_N$ -アリール -W-  $R_N$ -アリール ,

(D)  $R_N$ -アリール -W-  $R_N$ -ヘテロアリール ,

(E)  $R_N$ -アリール -W-  $R_1$ -ヘテロサイクル , ,

(F)  $R_N$ -ヘテロアリール -W-  $R_N$ -アリール ,

(G)  $R_N$ -ヘテロアリール -W-  $R_N$ -ヘテロアリール ,

(H)  $R_N$ -ヘテロアリール -W-  $R_{N-1}$ -ヘテロサイクル ,

(I)  $R_N$ -ヘテロサイクル -W-  $R_N$ -アリール ,

(J)  $R_N$ -ヘテロサイクル -W-  $R_N$ -ヘテロアリール ,

(K)  $R_N$ -ヘテロサイクル -W-  $R_{N-1}$ -ヘテロサイクル ,

ここで W は

(25)  $-(CH_2)_{1-4}-$  ,

(26)  $-O-$  ,

(27)  $-S(O)_{0-3}-$  ,

(28)  $-N(R_{N-5})-$  ,

(29)  $-CO-$  ; 又は

(30) a 結合 ;

(II)  $-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-M-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、この M は S, SO または  $SO_2$  であり、各アルキルは非置換であるかまたは下記の群から独立に選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている :

(A)  $-NH-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$  ,

(B)  $-NH-CO-O-R_{N-8}$  ,

(C)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$  ;

式中  $R_1$  は

$-(CH_2)_{n_1}$ -フェニル、この  $n_1$  は零または 1 であり、フェニル環上に下記の置換基を 1, 2, 3, または 4 個任意に置換している :

(A)  $C_1 - C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている 40

(B)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $_1$  または 2 個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、

(C)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $_1$  または 2 個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、

(D)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,

(F)  $-C_1 - C_6$  アルコキシ、任意に 1, 2, または 3 個の  $-F$  で置換されている、

10

20

30

40

50

(G)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、この $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ は後に定義される、  
 (H)  $-\text{OH}$ ,  
 (I)  $-\text{CN}$ ,  
 (J)  $\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

**(K)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル })$ ,**

**(L)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,**

**(M)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,**

**(N)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル })$ ;**

10

式中 $\text{R}_2$ は

(I)  $-(\text{Z})-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、このZは結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CO}_2-$ , または  $-\text{SO}_2-$  であり、このアルキル基は $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_7$ アルキル ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル及び $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシで任意に置換されている)、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、この $\text{R}_{1-a}$ 及び $\text{R}_{1-b}$ は独立して $-\text{H}$ または $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、及び  $-\text{OC}=\text{O} \text{ NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

20

**(II)  $-(\text{Z})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル })$ ,**

**(III)  $-(\text{Z})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル })$ ,**

(IV)  $-(\text{Z})-\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルケニル}$ 、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(V)  $-(\text{Z})-\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルキニル}$ 、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(VI)  $-(\text{Z})-(\text{CH}_2)_{n_1}-(\text{R}_{1-\text{アリール}})$ 、このZは結合、 $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$ , または  $\text{SO}_2$  であり、この $n_1$ は零または1であり、そしてこの $\text{R}_{1-\text{アリール}}$ はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、またはテトラリニルであり、そのアリール環上1, 2, または3個の下記置換基で置換されている:

30

(A)  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、このアルキルは $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている:

(B)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルケニル}$ 、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(C)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルキニル}$ 、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

(D)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,

(F)  $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ}$ 、任意に1, 2, または3個の  $-\text{F}$ で置換されている、

(G)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、この $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ は後に定義される、

(H)  $-\text{OH}$ ,

(I)  $-\text{CN}$ ,

(J)  $\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

50

(K)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(L)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(M)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(N)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(VII)-(Z)- $(\text{CH}_2)_{n_1}-(\text{R}_1-\text{ヘテロアリール})$ 、この  $n_1$  はすでに定義したとおりであり、この  $\text{R}_1-\text{ヘテロアリール}$  は

10  
 ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、  
 プリダジニル、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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 20  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 サゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミチニル N-オキシド、プリダジニル 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  
 30  
 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、か  
 らなる群から選択され、

この  $\text{R}_1-\text{ヘテロアリール}$  は、 $\text{R}_1-\text{ヘテロアリール}$  基との新しい結合が水素原子をその結合で  
 置き換えるように、水素原子によって置換されている元の  $\text{R}_N-\text{ヘテロアリール}$  基のいずれ  
 かの環構成原子によって  $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$  と結合し、そのヘテロアリルは任意に下記の1, 2, 3,  
 または4個の基で置換されている：

(1)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、このアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$   
 ,  $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個  
 の置換基で任意に置換されている、

(2)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、  
 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2,  
 または3個の置換基で任意に置換されている、

(3)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、  
 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2,  
 または3個の置換基で任意に置換されている、

(4)  $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ または $-\text{I}$ 、

- (6) -  $C_1-C_6$  アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、  
 (7)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この  $R_{N-2}$  及び  $R_{N-3}$  は後に定義するとおり、  
 (8) -OH,  
 (9) -CN  
 (10)  $C_3-C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは -F, - $C_1$ , -OH, -SH, -CN, - $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(11)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(12)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(13)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , 又は

(14)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

10

その前提として  $n_1$  は零で、 $R_1$ -ヘテロアリールは窒素により炭素鎖と結合していない、または

(VIII)  $-(Z)-(CH_2)_{n_1}-(R_1\text{-ヘテロサイクル})$ 、この  $n_1$  は既に定義したとおりであり、 $R_1$ -ヘテロサイクルは：

モルホリニル、チオモルホルニル、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、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、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、ホモチオモルホリニル S-オキシド、からなる群から選択され、

20

この  $R_1$ -ヘテロサイクル 基は、 $R_1$ -ヘテロサイクル 基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の  $R_1$ -ヘテロサイクル 基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

30

(1)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, - $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(2)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは<sub>1</sub>または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(3)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは<sub>1</sub>または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

(4) -F, -Cl, -Brまたは-I,

(5)  $C_1-C_6$  アルコキシ

(6) -  $C_1-C_6$  アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、

(7)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この  $R_{N-2}$  及び  $R_{N-3}$  は後に定義するとおり、

(8) -OH,

(9) -CN

(10)  $C_3-C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(11)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(12)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(13)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(14)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(15) = 0、前提として  $n_1$  は零で  $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基は窒素原子で炭素と結合していない；そして

式中  $\text{R}_{20}$  は H または  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルまたはアルケニルである、

からなる群から選択された化合物の有効量を投与することを含む、

アルツハイマー病、アルツハイマー病の発症を予防または遅延させることを補助するため、軽度認知障害 (MCI) の患者を治療しそして MCI から AD に進展するであろう患者においてアルツハイマー病の発症を予防または遅延させるため、ダウン症候群を治療するため、ダッチタイプアミロイドーシスを有する家族性脳出血のヒトを治療するため、脳のアミロイド血管疾患の治療及びその潜在的転帰、すなわち単回及び回帰性葉出血、を防ぐため、パーキンソン病を伴う痴呆、進行性スプラスクレア麻痺を伴う痴呆、皮質基底の退行を伴う痴呆、またはアルツハイマー病のびまん性 Lewy 体型及びその治療を必要とする人を含む血管性及び退行性の混合型痴呆を含む退行性痴呆を治療するため、からなる群から選択された病気または状態の治療方法またはそうなることを予防する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明分野

本発明はアザヒドロキシ化エチルアミン化合物、特にアルツハイマー病及び類似の病気の治療及び/または予防に有用な化合物に関するものである。特に、アミロイド前駆タンパクを分解してアルツハイマー患者の脳に認めら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) を生成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置換アザヒドロキシ化エチルアミンに本発明は関係している。

【背景技術】

【0002】

関連技術の説明

アルツハイマー病 (AD) は主として加齢に伴う脳の進行性退行性疾患である。AD の臨床症状の特徴は記憶、認識、推理、判断、及び方向感覚の喪失である。病気の進行にしたがって、運動、感覚、及び言語の能力に障害を生じ、複合認識機能の総合的障害にいたる。これらの認識喪失は徐々に、しかし典型的に重篤な障害となり、最終的に4から12年の間に死に至る。

【0003】

アルツハイマー病は脳における二つの著明な病理所見により特徴づけられる：神経原繊維の変化及び主としてAベータとして知られるペプチドフラグメントの凝集からなるベータアミロイド (神経炎) 斑。AD の患者は脳 (ベータアミロイド斑) 及び脳血管 (ベータアミロイド血管疾患) に特徴的なベータアミロイド斑並びに神経原繊維変化を示す。神経原繊維変化はアルツハイマー病のみならずほかの痴呆誘発性疾患においても生じる。解剖検査において一般的にこれらの所見の大多数は記憶と認識にとって重要なヒト脳の領域に認められる。

【0004】

解剖学的に限局された部位におけるこれら所見の少数は臨床的にADの症状を示さない最高齢者の脳に認められる。アミロイド斑及びアミロイド血管疾患はトリソミー21 (ダウン症候群)、ダッチタイプアミロイドーシスダッチタイプアミロイドーシスを有する家族性脳出血 (HCHWA-D)、及びその他の神経退行性疾患の特徴である。ベータ-アミロイドはADを

10

20

30

40

50

確定する特徴であり、現在では病気発生の原因となる前駆体または要因と考えられている。認識機能を司る脳の領域におけるAベータの集積はAD発生の主要因である。ベータ-アミロイド斑は主としてアミロイドベータペプチド（Aベータ、また時にはベータA4とも言われる）で構成されている。Aベータペプチドはアミロイド前駆体タンパク（APP）の酵素分解により生成し、39-42アミノ酸からなる。セクレターゼと呼ばれるいくつかの酵素がAPPのプロセッシングに関係している。

#### 【0005】

ベータ-セクレターゼによるAベータペプチドのN-末端におけるAPPの切断及び1以上のガンマ-セクレターゼによるC-末端の切断はベータ-アミロイド生成経路、すなわち、Aベータが産生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-アミロイド斑形成を生じないAPPの分泌型であるアルファ-s APP を産生する。この別経路はAベータペプチドの形成を妨害する。APPのフラグメントのタンパク分解酵素プロセッシングに関する記述が、例えば、米国特許番号5,441,879,870；5,721,130；及び5,942,400に認められる。

10

#### 【0006】

アスパラギン酸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プロセッシングをおこなう酵素として同定された。ベータ-セクレターゼ酵素は、BACE, Asp, 及びメマプシンを含む種々の名称で開示されている。例えば、Sindha et al., 1999, Nature 402: 537-554(p501)及び公開PCT出願W000/17369を参照。

#### 【0007】

ベータ-アミロイドペプチド（Aベータ）の脳への進行性蓄積がADの病因において種子の役割を演じており、そして数年あるいは数十年の間に認識喪失が進行する可能性があることを多数の証拠が示している。例えば、Selkoe, 1991, Neuron 6: 487を参照。正常人及びAD患者のいずれにおいても、培養した神経細胞からのAベータの放出及び脳脊髄液（CSF）中にAベータの存在が認められている。例えば、Seubert et al., 1992, Nature 359: 325-327を参照。

20

#### 【0008】

Aベータペプチドはベータ-セクレターゼによるAPPプロセッシングの結果として蓄積するので、この酵素活性の阻害はADの治療にとって好ましいことであると提唱されている。ベータ-セクレターゼ切断部位におけるAPPのインビボプロセッシングはAベータ生成の律速段階と考えられており、そのためAD治療のための治療標的である。例えば、Sabbagh, M., et al., 1997, Alz. Dis. Rev. 3, 1-19を参照。

30

#### 【0009】

BACE1ノックアウトマウスはAベータを生産することができない、そして正常表現型を提供する。この遺伝子導入マウスをAPP発現マウスと交配すると、その子孫は対照動物に比較して少ない脳中Aベータ量を示す（Luo et al., 2001 Nature Neuroscience 4: 231-232）。この事実はさらに、ベータ-セクレターゼ活性の阻害及び脳におけるAベータの減少はAD及びそのほかのベータ-アミロイド病を治療するための治療方法を提供するという提案を支持している。

#### 【0010】

現在のところアルツハイマー病の進行を止め、阻止し、あるいは逆転させるための有効な治療法は存在しない。したがって、アルツハイマー病の進行を遅延させる及び/またはまず第一に予防することができる治療薬に対する緊急の要望がある。

40

#### 【0011】

ベータ-セクレターゼの有効な阻害薬であり、APPのベータ-セクレターゼ介在APP切断を阻害し、Aベータ生産の有効な阻害薬であり、そして/またはアミロイドベータ沈着または斑を有効に減少させる化合物は、ADのようにアミロイドベータの沈着または斑が特徴である病気の治療及び予防のために必要である。種々の医薬品がアルツハイマー病の治療に提案されたが実際の効果は得られていない。

#### 【0012】

50

現在のところアルツハイマー病の進行を止め、阻止し、あるいは逆転させるための有効な治療法は存在しない。アルツハイマー病の薬物治療方法を提供する、A-ベータペプチド生成及び/または脳内の蓄積を遅らせることができる化合物に対する緊急の要望がある。

【発明の開示】

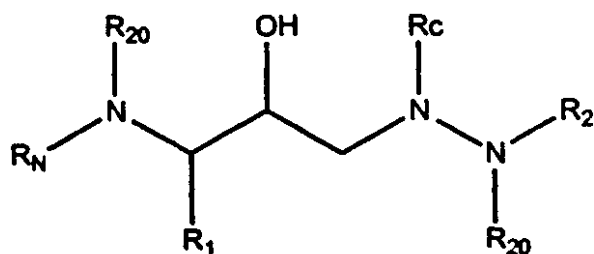
【0013】

発明の要約 本発明は下記化学式の化合物、その化合物を含む医薬組成物、及びアルツハイマー病の治療に有用な方法を提供する。特に、アミロイド前駆体タンパクを切断してアルツハイマー病患者の脳に認められるアミロイド斑の主成分であるAベータペプチドを生産する酵素、ベータ-セクレターゼを阻害することができる化合物を提供する。

【0014】

10

したがって、広範な態様において本発明は式Iの化合物を提供する：



(I)

20

及び医薬品として受容されるその塩またはエステル、式中R<sub>c</sub>は

【0015】

(I) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-O-フェニル、-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、-OC(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、-S(=O)<sub>0-2</sub>R<sub>1-a</sub>、-NR<sub>1-a</sub>C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、-C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、及び-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、からなる群から独立に選択された1、2または3個の基で任意に置換されており、その中のR<sub>1-a</sub>及びR<sub>1-b</sub>は存在する毎にそれぞれ独立してHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

【0016】

30

(II) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、このシクロアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ハロゲン、-OH、-SH、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-O-フェニル、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、からなる群から独立に選択された1、2または3個の基で任意に置換されることができ

【0017】

(III) -(CR<sub>c-x</sub>R<sub>c-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>c-aryl</sub>、そのR<sub>c-x</sub>及びR<sub>c-y</sub>は独立して下記からなる群より選択される、

-H

1または2個の-OHで任意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル

1、2、または3個のハロゲンで任意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ

40

-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル

1または2個の二重結合を含むC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル

1または2個の三重結合、及びフェニルを含むC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、及びフェニル

または

【0018】

R<sub>c-x</sub>及びR<sub>c-y</sub>は共に3、4、5、6、または7炭素原子の炭素環を形成する炭素と結合し、そのひとつの炭素原子は任意に-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>N-2</sub>-及びR<sub>c-aryl</sub>から選択された基で変換されており、その中の

【0019】

R<sub>c-aryl</sub>は存在する毎に独立してフェニル；ナフチル；テトラニル；インダニル；ジヒ

50

ドロナフチル；または 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ〔a〕シクロヘプテニル、であり、それぞれは独立に1, 2, または3個の下記の基で任意に置換されている：

【0020】

(1)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2または3個の基で任意に置換され、

【0021】

(2)  $-OH$ ,

(3)  $-NO_2$ ,

(4) ハロゲン,

(5)  $-CO_2H$ ,

(6)  $-C\equiv N$ ,

10

【0022】

(7)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この  $R_{N-2}$  及び  $R_{N-3}$  は下記からなる群から独立して選択されている：

(a)  $-H$ ,

(b)  $-C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは下記からなる群から選択された一つの置換基で任意に置換されている：

20

(i)  $-OH$ 、及び

(ii)  $-NH_2$ 、

【0023】

(c)  $-C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または  $OH$  である1, 2, または3個の基で任意に置換されており、

【0024】

(d)  $-C_3-C_7$  シクロアルキル,

(e)  $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ ,

(f)  $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ ,

(g)  $-C_2-C_6$  アルケニル

(h)  $-C_2-C_6$  アルキニル

30

【0025】

(i) ひとつの二重結合及びひとつの三重結合をもつ  $-C_1-C_6$  アルキル鎖、

【0026】

(j)  $-R_{C1-aryl}$ 、この  $R_{C1-aryl}$  は存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、それぞれは独立に1, 2, 3または4個の下記の基で任意に置換されている：

40

【0027】

(i)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、及び  $C_1-C_3$  アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0028】

(ii)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0029】

50



(iii)  $C_2 - C_6$ アルキニル、このアルキニルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$ アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている,

【0030】

(iv)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ 及び  $-I$ ,

(v)  $-C_1 - C_6$ アルコキシ、このアルコキシは1, 2, または3個の  $-F$ で任意に置換されている,

【0031】

(vi)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii)  $-OH$ ,

(viii)  $-C \equiv N$ ,

10

【0032】

(ix)  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$ アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている

【0033】

(x)  $-CO-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $-SO_2 - NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(xii)  $-CO - NR_{1-a}R_{1-b}$ , 又は

(xiii)  $-SO_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ,

20

【0034】

(k)  $-R_1$ -ヘテロアリール、この  $R_1$ -ヘテロアリールは存在する毎に  
 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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 サゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミダニル 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

30

40

50

、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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、からなる群から選択され、

【0035】

この $R_1$ -ヘテロアリール基は1, 2, 3、または4個の独立した下記基によって任意に置換されている：

【0036】

(i)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -N $R_{1-a}R_{1-b}$ , -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び $C_1$ - $C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 10

【0037】

(ii)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び-N $R_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0038】

(iii)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び-N $R_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0039】

(iv) -F, -Cl, -Br, 及び -I、

(v) -  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、このアルコキシは1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、

(vi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N $R_{N-2}R_{N-3}$ 、

(vii) -OH,

(viii) -CN,

【0040】

(ix) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>- $C_3$ - $C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ, 及び-N $R_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2または3個の基で任意に置換されている、 30

【0041】

(x)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,

(xii)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,

(xiii)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,

(xiv)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{SO}_2-$ , 及び

(xv)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{C}(\text{O})-$ ,

(8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,

(9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,

(10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,

(11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-4} (\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ ,

(12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-アリール}$ ,

(13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロアリール}$ ,

10

20

#### 【0042】

(14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$ 、この  $\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$  はその存在毎にモルホリニル、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、ジヒドロフリラニル、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、からなる群から独立に選択され、

30

#### 【0043】

その  $\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$  基は、 $\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$  基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の  $\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$  基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

#### 【0044】

(a)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、このアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

#### 【0045】

(b)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0046】

(c)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0047】

(d) ハロゲン

50

(e)  $C_1-C_6$  アルコキシ

(f)  $-C_1-C_6$  アルコキシ、1, 2, または3個の-Fで任意に置換されている、

(g)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、

(h)  $-OH$ 、

(i)  $-CN$ 、

【0048】

(j)  $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$  アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0049】

10

(k)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、

(l)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(m)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(n)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、及び

(o)  $=O$ 、

(p)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$

(q)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$

20

【0050】

(15)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ 、この $R_{N-4}$ は各存在毎にモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジル N-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から独立に選択され、各基は独立して $C_1-C_6$ アルキルである1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている、

【0051】

(16)  $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$ 、この $R_{N-5}$ は各存在毎に下記からなる群から独立して選択されている：

30

【0052】

- (a)  $C_1-C_6$  アルキル ,  
 (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-アリアル)$  ,  
 (c)  $C_2-C_6$  アルケニル ,  
 (d)  $C_2-C_6$  アルキニル ,  
 (e)  $C_3-C_7$  シクロアルキル , 及び  
 (f)  $-(CH_2)_{0-4}-(R_1-ヘテロアリアル)$  ,
- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$  10  
 (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ アルキル})$  ,  
 (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$  ,  
 (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$  ,  
 (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$  ,  
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$  ,  
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$  ,  
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$  , 20  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$  ,  
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$  ,  
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$  ,  
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  : ここで  $R_{100}$  は独立して H 又は  $C_1-C_4$  アルキルである ,
- (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$  ,  
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$  , 30  
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$  ,  
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$  ,  
 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$  ,

## 【 0 0 5 3 】

(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキル基はF, Cl, Br及びIからなる群から独立して選択された1, 2, 3, 4, または5個の置換基で任意に置換されている、

## 【 0 0 5 4 】

- (35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$  40  
 (36)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシまたは及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で任意に置換されている、  
 (37)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシまたは及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で任意に置換されており、そして  
 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ または } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$  ;

## 【 0 0 5 5 】

(IV)  $-(CR_C-xR_C-y)_{0-4}-R_C$ -ヘテロアリアル、この $R_C$ -ヘテロアリアルはその存在毎に、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 50

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-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、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オキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、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、ベンゾオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリヂル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミヂノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、ピリジニル N-オキシド、ピロリル N-オキシド、ピリミヂニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

# 【0056】

その $R_C$ -ヘテロアリール基は、 $R_C$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_C$ -ヘテロアリール基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロアリールは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

# 【0057】

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

# 【0058】

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

(7)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{2-2}R_{2-3}$ ,

(8)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$  アルキル),

# 【0059】

(9)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$  アルケニル)、このアルケニル基は1, 2, または3個の二重結合を有す、

(10)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$  アルキニル)、このアルキニル基は1, 2, または3個の三

重結合を有す、

(11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{aryl}}$ 、この  $\text{R}_{1-\text{aryl}}$  は既に定義されている、

【0060】

(13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロアリール、

(14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロサイクル、

(15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、

(16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ 、

10

(17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、

(18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、

(19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ 、

(22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ 、

(23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ 、

20

(24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-2}$ 、

(25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、

(26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、

(27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

(28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$  ここで  $\text{R}_{100}$  は  $-\text{H}$  又は  $\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキルである、

(29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ 、

30

(30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ 、

(31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ 、

(32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})-\text{COOH}$ 、

(33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ 、

【0061】

(34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは1, 2, 3, 4, または5個の  $-\text{F}$  で任意に置換されている、

(35)  $\text{C}_3-\text{C}_7$  シクロアルキル、

40

(36)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル、このアルケニルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシまたは  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  で任意に置換されている、

(37)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル、このアルキニルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシまたは  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  で任意に置換されている、

(38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ または } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ 、

(39)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

【0062】

(V)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}-\text{aryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C}-\text{aryl}}$ 、

(VI)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}-\text{aryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$ 、

【0063】

50

- (VII)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}$  ,  
 (VIII)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$  ,  
 (IX)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}-\text{R}_{101}-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}$  ,  
 (X)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}-\text{R}_{101}-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}$  ,  
 (XI)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}$  ,  
 (XII)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$  ,

10

## 【0064】

- (XIII)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}-\text{R}_{101}-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}$ 、この  $\text{R}_{101}$  は結合、 $(\text{CH}_2)_{0-4}$ 、 $-0-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$  であり、  
 (XIV)  $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}$ 、

## 【0065】

- (XV)  $-\text{C}(\text{R}_{\text{C}-1})(\text{R}_{\text{C}-2})_{1-3}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{C}-3})_2$ 、この  $\text{R}_{\text{C}-1}$  及び  $\text{R}_{\text{C}-2}$  は同一または異なっており、下記の群から選択される：

## 【0066】

- (A)  $-\text{H}$ 、  
 (B)  $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、このアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-0-\text{フェニル}$ 、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

## 【0067】

- (C)  $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルケニル}$ 、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-0-\text{フェニル}$ 、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

## 【0068】

- (D)  $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルキニル}$ 、このアルキニルは  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-0-\text{フェニル}$ 、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

## 【0069】

- (E)  $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、  
 (F)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル}$ 、このシクロアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキル}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-0-\text{フェニル}$ 、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

## 【0070】

- (G)  $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{ alkyl})-\text{R}_1-\text{アリール}$  ,  
 (H)  $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{ alkyl})-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$  ,  
 (I)  $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{ alkyl})-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}$  ,  
 (J)  $-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$  ,

40

## 【0071】

- (K)  $-\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル}$ 、  
 (M)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C}-4}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_1-\text{アリール}$ 、この  $\text{R}_{\text{C}-4}$  は  $-0-$ 、 $-\text{S}-$  または  $-\text{NR}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-$ 、  
 (N)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C}-4}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$ 、  
 (O)  $-\text{R}_1-\text{アリール}$ 、そして式中の

50



## 【0072】

$R_{C-3}$ は存在する毎に独立して：

(A) -H,

## 【0073】

(B)  $-C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

## 【0074】

(C)  $C_2-C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $C_1-C_3$ アルキル、ハロゲン、-OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 10

## 【0075】

(D)  $C_2-C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $C_1-C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

## 【0076】

(E)  $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 20

## 【0077】

(F)  $-R_1$ -アリール,

(G)  $-R_C$ -ヘテロアリール,

(H)  $-R_1$ -ヘテロサイクル,

(I)  $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-R_1$ -アリール,

(J)  $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-R_C$ -ヘテロアリール,

(K)  $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-R_1$ -ヘテロサイクル, 30

(XVI)  $-CH(R_C\text{-アリール})_2$ ,

(XVII)  $-CH(R_C\text{-ヘテロアリール})_2$ ,

(XVIII)  $-CH(R_C\text{-アリール})(R_C\text{-ヘテロアリール})$ ,

## 【0078】

(XIX)  $R_C$ -アリール または  $R_C$ -ヘテロアリール または  $R_1$ -ヘテロサイクル に縮合した-シクロペンチル、-シクロヘキシル、または-シクロヘプチル環、この  $R_C$ -アリール または  $R_C$ -ヘテロアリール または  $R_1$ -ヘテロサイクル は既に定義したとおりであり、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルの一つの炭素はNH,  $NR_{N-5}$ , 0, S(=O)<sub>0-2</sub>にて任意に変換されており、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルは任意に1または2個の $-C_1-C_3$ アルキル、-F, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ アルコキシ、=O, または $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で置換されるすることができる、 40

## 【0079】

(XX)  $C_2-C_{10}$ アルケニル、このアルケニルは $C_1-C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ アルコキシ、-O-フェニル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

## 【0080】

(XXI)  $C_2-C_{10}$ アルキニル、このアルキニルは $C_1-C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, 50

-SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-O-フェニル、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0081】

(XXI)  $-(CH_2)_{0-1}-CHR_{C-6}-(CH_2)_{0-1}-R_{C-アリアル}$  この

$R_{C-6}$  は  $-(CH_2)_{0-6}-OH$ ,

(XXII)  $-(CH_2)_{0-1}-CHR_{C-6}-(CH_2)_{0-1}-R_{C-ヘテロアリアル}$  ,

(XXIII)  $-CH(-R_{C-アリアル} \text{ 又は } R_{C-ヘテロアリアル})-CO-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$  ,

(XXIV)  $-CH(-CH_2-OH)-CH(-OH)-アルキル-NO_2$  ,

(XXV)  $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OH$  ,

(XXVII)  $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$  ,

(XXVIII)  $-H$  , 及び

10

【0082】

(XXIX)  $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b})$  ;

【0083】

式中R<sub>N</sub>は

(I) R<sub>N-1</sub>-X<sub>N</sub>-、このX<sub>N</sub>は下記からなる群から選択される：

(A)  $-CO-$

(B)  $-SO_2-$

(C)  $-(CR'''R''')_{1-6}$ 、このR'''及びR'''は存在する毎に同じまたは異なり、-HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである、

(D)  $-CO-(CR'''R''')_{1-6}-X_{N-1}$ 、このX<sub>N-1</sub>は-O-、-S-及び-NR'''-からなる群から選択される、

(E) 単結合、及び

(F)  $-CO-(CR'''R''')_{1-6}-$

【0084】

式中R<sub>N-1</sub>は下記からなる群から選択される：

(A) R<sub>N-アリアル</sub>、このR<sub>N-アリアル</sub>は存在する毎に独立してフェニル；ナフチル；テトラリニル；インダニル；インデニル；ジヒドロナフチル；または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り、それぞれ同じまたは異なる1, 2, または3個の下記置換基により任意に置換されている：

【0085】

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

このR<sub>1-a</sub>及びR<sub>1-b</sub>は存在する毎に独立してHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、

【0086】

(2)  $-OH$  ,

(3)  $-NO_2$  ,

(4)  $-F$  ,  $-Cl$  ,  $-Br$  ,  $-I$  ,

(5)  $-CO_2H$  ,

(6)  $-C\equiv N$  ,

40

【0087】

(7)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、このR<sub>N-2</sub>及びR<sub>N-3</sub>は同じまたは異なり、下記の群

50

から選択される：

- (a) -H  
 (b) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、このアルキルは下記群から選択した一つの置換基で任意に置換されている；

【0088】

- (i) -OH,  
 (ii) -NH<sub>2</sub>,  
 (iii) フェニル,

10

【0089】

- (c) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、このアルキルは独立して-F, -Cl, -Br, または-Iである1, 2, または3個の基で置換されている、

【0090】

- (d) -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル ,  
 (e) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルキル)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル) ,  
 (f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル) ,  
 (g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル ,  
 (h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル ,

20

【0091】

- (i) 一つの二重結合及び一つの三重結合を有する-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル鎖  
 (j) -R<sub>1</sub>-アリール、このR<sub>1</sub>-アリールは存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、下記の独立した1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている：

【0092】

- (i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -N R<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており

30

【0093】

- (ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0094】

- (iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、このアルキニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0095】

- (iv) -F, -Cl, -Br, 及び-I,  
 (v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、任意に1, 2, または3個の-Fで置換されている、

40

【0096】

- (vi) -NR<sub>M-2</sub>R<sub>M-3</sub>,  
 (vii) -OH,  
 (viii) -C≡N,

【0097】

50

(ix)  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1 - C_3$ アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2,または3個の置換基で任意に置換されている、

【0098】

(x) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル),

(xi) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(xii) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, 又は

(xiii) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル),

10

【0099】

(k) -R<sub>1</sub>-ヘテロアリール、このR<sub>1</sub>-ヘテロアリールは存在する毎に独立して  
 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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオ  
 キサゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミヂニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、  
 からなる群から選択され、

20

30

40

【0100】

このR<sub>1</sub>-ヘテロアリール基は下記の基の1, 2, 3または4個で任意に置換されている：

(i)  $C_1 - C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1 - C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び  $C_1 - C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0101】

(ii)  $C_2 - C_6$ アルケニル、このアルケニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1 - C_3$ アルコキシ、または-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立に選択された1, 2,または3個の置換基で任意に置換されている、

【0102】

50

(iii)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(iv)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , 及び  $-I$ 、

(v)  $-C_1 - C_6$  アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$  で置換されている、

【0103】

(vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii)  $-OH$ ,

(viii)  $-C\equiv N$ ,

10

【0104】

(ix)  $(CH_2)_{0-4} - C_3 - C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_6$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0105】

(x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

20

(xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

(xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ , 及び

(xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ ,

【0106】

(1)  $-R_1$ -ヘテロサイクル、この  $R_1$ -ヘテロサイクルは存在する毎に独立してモルホリニル、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、ホモピペリヂニル、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-オキシドからなる群から選択され、

30

【0107】

その  $R_1$ -ヘテロサイクル基は、 $R_1$ -ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の  $R_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

40

【0108】

(a)  $C_1 - C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1 - C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1 - C_3$  アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0109】

(b)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0110】

50

(c)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0111】

(d) ハロゲン,

(e)  $C_1 - C_6$  アルコキシ,

【0112】

(f)  $-C_1 - C_6$  アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$  で置換されている、

10

【0113】

(g)  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(h)  $-OH$ ,

(i)  $-C \equiv N$ ,

【0114】

(j)  $(CH_2)_{0-4} - (C_3 - C_7$  シクロアルキル)、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_6$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

【0115】

(k)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4$  アルキル),

(l)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(m)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(n)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6$  アルキル), 及び

(o)  $=O$ ,

(p)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$

30

(q)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$

(8)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$  アルキル),

(9)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$  アルケニル),

(10)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$  アルキニル),

(11)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_8$  シクロアルキル),

(12)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ -アリール,

(13)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ -ヘテロアリール,

40

(14)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ -ヘテロサイクル,

【0116】

(15)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ 、この  $R_{N-4}$  はフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル NS-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオザキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル N-オキシド、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択されており、各基は任意に1, 2, 3, または4個の独立した  $C_1 - C_6$  アルキルによって置換されている、

【0117】

50

(16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ 、この  $\text{R}_{\text{N}-5}$  は下記の群から選択されている：

【0118】

- (a)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、
- (b)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1-\text{アリール})$ 、
- (c)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル、
- (d)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル、
- (e)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{C}_3-\text{C}_8$  シクロアルキル、
- (f)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1-\text{ヘテロアリール})$ 、及び
- (g)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1-\text{ヘテロサイクル})$ 、
- (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、
- (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、
- (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ 、
- (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ 、
- (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ 、
- (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ 、
- (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ 、
- (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-2}$ 、
- (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ 、
- (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ 、
- (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

10

20

30

【0119】

(28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ 、この  $\text{R}_{100}$  は存在する毎に独立して  $-\text{H}$  または  $\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキルであり、

【0120】

- (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ 、
- (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ 、
- (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ 、
- (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})-\text{COOH}$ 、
- (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ 、

40

【0121】

(34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは任意に1, 2, 3, 4、または5個の  $-\text{F}$  で置換されている、

(35)  $\text{C}_3-\text{C}_8$  シクロアルキル

(36)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル、このアルケニルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ、または  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  で任意に置換されている、

(37)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル、このアルキニルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ、または  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  で任意に置換されている、

50

(38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{HまたはR}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ .

(39)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{シクロアルキル})$

【0122】

(B)  $-\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリール、この $\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリールは

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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、ベンゾジオキサニル、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、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソオキサジ  
 ニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、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、ベンゾオキサゾリノニル、ピリジニル-N-オキシド、ピロリ  
 ル N-オキシド、ピリミヂニル 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、イミダゾピラゾリル、キナゾ  
 リノニル、ピラゾピリジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミジノニル、及びジ  
 ヒドロベンズフラノニルからなる群から選択され、

10

20

30

【0123】

その $\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリール基は、 $\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合  
 で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリール基のいづ  
 れかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の  
 基で置換されている：

【0124】

(1)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、このアルキルは $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$   
 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個  
 の置換基で任意に置換されている

40

【0125】



- (2)  $-\text{OH}$ ,
- (3)  $-\text{NO}_2$ ,
- (4)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,
- (5)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,
- (6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,
- (7)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,
- (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,
- (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-アリール}$ ,
- (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロアリール}$ ,
- (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$ ,
- (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,
- (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,
- (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,
- (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ ,
- (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,
- (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})-\text{COOH}$ ,
- (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,

10

20

30

40

50

## 【0126】

- (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは任意に1, 2, 3, 4、または5個の-Fで置換されている、
- (35)  $\text{C}_3-\text{C}_8$  シクロアルキル

(36)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

(37)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

【0127】

(38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(39)  $-(CH_2)_{1-4}-C_3-C_8$  シクロアルキル、

(C)  $R_N$ -アリール  $-W-R_N$ -アリール、

(D)  $R_N$ -アリール  $-W-R_N$ -ヘテロアリール、

(E)  $R_N$ -アリール  $-W-R_1$ -ヘテロサイクル、

(F)  $R_N$ -ヘテロアリール  $-W-R_N$ -アリール、

(G)  $R_N$ -ヘテロアリール  $-W-R_N$ -ヘテロアリール、

(H)  $R_N$ -ヘテロアリール  $-W-R_{N-1}$ -ヘテロサイクル、

(I)  $R_N$ -ヘテロサイクル  $-W-R_N$ -アリール、

(J)  $R_N$ -ヘテロサイクル  $-W-R_N$ -ヘテロアリール、

(K)  $R_N$ -ヘテロサイクル  $-W-R_{N-1}$ -ヘテロサイクル、

ここで  $W$  は

(1)  $-(CH_2)_{1-4}-$ 、

(2)  $-O-$ 、

(3)  $-S(O)_{0-2}-$ 、

(4)  $-N(R_{N-5})-$ 、

(5)  $-CO-$ ；又は

(6) 結合；

【0128】

(II)  $-CO-(C_1 - C_{10}$  アルキル)、このアルキルは下記の群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている：

【0129】

10

20

30

- (A)  $-\text{OH}$ ,  
 (B)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ ,  
 (C)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  チオアルコキシ ,  
 (D)  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-6}$  ここで  
 $\text{R}_{\text{N}-6}$  at each occurrence is independently  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6$   
 アルキル又はフェニル ,  
 (E)  $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (F)  $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 (G)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル })$ ,  
 (H)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (I)  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル })$ ,  
 (J)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,  
 (K)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (L)  $-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 (M)  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル })$ ,  
 (N)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-8}$ ,  
 (O)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ アルキル })-\text{COOH}$ ,  
 (P)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル} \cdots 1, 2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の } -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I} \text{ で置換される })$ ,  
 (Q)  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル })$ ,  
 (R) ハロゲン ,  
 (S)  $-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,  
 (T)  $-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-(\text{R}_{\text{N}-2})$ , 及び  
 (U)  $-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,

10

20

30

40

## 【 0 1 3 0 】

(III)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは各々非置換である  
 かまたは下記の群から選択された1, 2, または3個の置換基で独立に置換されている：

## 【 0 1 3 1 】

- (A)  $-\text{OH}$ ,
- (B)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ,
- (C)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  チオアルコキシ,
- (D)  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,
- (E)  $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (F)  $-\text{CO}-\text{R}_{\text{M}-4}$ ,
- (G)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (H)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{M}-2}\text{R}_{\text{M}-3}$ ,
- (I)  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (J)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{M}-8}$ ,
- (K)  $-\text{NR}_{\text{M}-2}\text{R}_{\text{M}-3}$ ,
- (L)  $-\text{R}_{\text{M}-4}$ ,
- (M)  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (N)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{M}-8}\text{R}_{\text{M}-9}$ ,
- (O)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{CO}_2\text{H}$ ,

10

20

## 【0132】

(P)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは独立して  $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または  $-\text{I}$  である1, 2, または3個の基で任意に置換されている、

## 【0133】

- (Q)  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (R) ハロゲン,
- (S)  $-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,
- (T)  $-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-(\text{R}_{\text{N}-2})$ , 及び
- (U)  $-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,

30

## 【0134】

(IV)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは各々非置換であるかまたは下記の群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基により置換されている:

## 【0135】

- (A)  $-\text{OH}$ ,  
 (B)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ,  
 (C)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  チオアルコキシ,  
 (D)  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,  
 (E)  $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (F)  $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 (G)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ ,  
 (H)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (I)  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,  
 (J)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,  
 (K)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (L)  $-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 (M)  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,  
 (N)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-8}$ ,  
 (O)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH}$ ,

10

20

## 【0136】

(P)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは独立して  $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または  $-\text{I}$ である1, 2, または3個の基で置換されている、

## 【0137】

- (Q)  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,  
 (R) ハロゲン,  
 (S)  $-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,  
 (T)  $-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-(\text{R}_{\text{N}-2})$ , 及び  
 (U)  $-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,  
 (V)  $-\text{CO}-\text{CH}(-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-10})-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}_{\text{N}-}$  アリール/ $\text{R}_{\text{N}-}$  ヘテロアリール) この

30

$\text{R}_{\text{N}-10}$  は以下のものからなるグループから選ばれる:

- (A)  $-\text{H}$ ,  
 (B)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル,  
 (C)  $\text{C}_3-\text{C}_8$  シクロアルキル,  
 (D)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルケニル 二重結合なし,  
 (E)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  アルキニル 二重結合なし,  
 (F)  $\text{R}_1$ -アリール,  
 (G)  $\text{R}_{\text{N}-}$  ヘテロアリール,  
 (H)  $\text{R}_{\text{N}-}$  ヘテロサイクル,

40

50

## 【0138】

(VI)  $-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ 、このシクロアルキル基は下記からなる群から独立して選択された1または2個の置換基で任意に置換されている：

## 【0139】

- (A)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH}$ ,
- (B)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ,
- (C)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6$  チオアルコキシ,
- (D)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,
- (E)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (F)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- (G)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ ,
- (H)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (I)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (J)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,
- (K)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (L)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- (M)  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (N)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-8}$ ,
- (O)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{CO}_2\text{H}$ ,

10

20

## 【0140】

(P)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは独立して  $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または  $-\text{I}$  である1, 2, または3個の基で任意に置換されている、

30

## 【0141】

- (Q)  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (R) ハロゲン,
- (S)  $-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ , 及び
- (T)  $-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-(\text{R}_{\text{N}-2})$ , 及び
- (U)  $-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ;

40

## 【0142】

式中  $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は独立して  $\text{H}$ 、アリール、ヘテロアリール、または

(I)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、このアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_7$  アルキル（任意に  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル及び  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシで置換されている）、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ、 $\text{R}_{1-a}$  及び  $\text{R}_{1-b}$  が独立して  $-\text{H}$  または  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルである  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、及び  $-\text{OC}=\text{O} \text{ NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

## 【0143】

- (II)  $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$
- (III)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$

50

(IV)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0144】

(V)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0145】

(VI)  $-(CH_2)_{n1}-(R_{1-アリール})$ 、この $n1$ は零または1であり、 $R_{1-アリール}$  はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒキドロナフタリル、またはテトラリニルでありこれらはアリール環上に任意に1, 2, 3, または4個の下記の置換基でその置換されている、

【0146】

(A)  $C_1 - C_6$  アルキル、このアルキルは $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0147】

(B)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0148】

(C)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0149】

(D)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  または  $-I$ ,  
 (E)  $-C_1 - C_6$  アルコキシ、1, 2, または3個の  $-F$  で任意に置換されている、  
 (G)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$  及び  $R_{N-3}$  は後に定義するとおり、  
 (H)  $-OH$ ,  
 (I)  $-CN$

【0150】

(J)  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0151】

(K)  $-CO-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ,

(L)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(M)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(N)  $-SO_2-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ,

【0152】

(VII)  $-(CH_2)_{n1}-(R_{1-ヘテロアリール})$ 、この $n1$ はすでに定義したとおりであり、 $R_{1-ヘテロアリール}$  は下記の群から選択される：

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-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、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オキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキサゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミチニル 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、

10

20

#### 【0153】

この $R_1$ -ヘテロアリールは、 $R_1$ -1-ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_{N1}$ -ヘテロアリール基のいずれかの環構成原子によって $-(CH_2)_{n1}$ -と結合し、そのヘテロアリールは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

#### 【0154】

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

30

#### 【0155】

(2)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0156】

(3)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0157】

(4) -F, -Cl, -Brまたは-I,  
 (6)  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、  
 (7)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は後に定義するとおり、  
 (8) -OH,  
 (9) -CN

40

#### 【0158】

(10)  $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0159】



(11)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(12)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(13)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , 又は

【0160】

(14)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、その前提として $n_1$ は零で、 $\text{R}_1$ -ヘテロアリールは窒素により炭素鎖と結合していない、または

【0161】

(VIII)  $-(\text{CH}_2)_{n_1}-(\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル})$ 、この $n_1$ は既に定義したとおりであり、 $\text{R}_1$ -ヘテロサイクルは： 10

モルホリニル、チオモルホルニル、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、ペリリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモペリリジニル、ホモモルホリニル、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、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、ホモチオモルホリニル S-オキシド、からなる群から選択され、

【0162】

このその $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基は、 $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている： 20

【0163】

(1)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、このアルキルは $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0164】

(2)  $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 30

【0165】

(3)  $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0166】

(4)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ または $-\text{I}$ ,

(5)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ

(6)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ、1, 2, または3個の $-\text{F}$ で任意に置換されている、 40

(7)  $-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ 、この $\text{R}_{N-2}$ 及び $\text{R}_{N-3}$ は後に定義するとおり、

(8)  $-\text{OH}$ ,

(9)  $-\text{CN}$

【0167】

(10)  $\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ、及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0168】

(11)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(12)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(13)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(14)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

# 【0169】

(15)  $=0$ 、前提として  $n_1$  は零で  $\text{R}_1$ -ヘテロサイクル基は窒素原子で炭素と結合していない；そして

10

式中  $\text{R}_{20}$  は  $\text{H}$  または  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルまたはアルケニルである。

# 【0170】

そのほかの広範な態様において、本発明は、 $\text{R}_2$  基 (I) - (VIII) の各々が  $\text{R}_{20}$  を有する窒素原子に  $-\text{Z}-$  により結合している、この  $\text{Z}$  は  $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2$  または  $-\text{SO}_2-$ 、式 I の化合物を提供する。

# 【0171】

また、本発明はアミロイド前駆体タンパク (APP) のベータ-セクレターゼ介在仲介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。特に、本発明の化合物、組成物、及び方法は A-ベータの生産を阻害しそして A-ベータペプチドの病理形態によるヒトまたは動物の病気または状態の治療及び/または予防のするために有効である。

20

# 【0172】

また、本発明は下記からなる群から選択された病気または状態の患者を治療するかまたはそれから患者を予防防御する方法を含んでいる：

アルツハイマー病、アルツハイマー病の発症を予防または遅延させるために、軽度認識障害 (MCI) のある患者を治療し、あるいは MCI から AD に進行してアルツハイマー病になるのを予防または遅延させるために、ダウン症候群を治療するために、ダッチタイプアミロイドシスダッチタイプアミロイドーシスを有する家族性脳出血のヒトを治療するために、脳のアミロイド血管疾患の治療及びその潜在的転帰、すなわち単回及び回帰性葉出血、を防ぐために、パーキンソン病を伴う痴呆、パーキンソン症を伴う前頭・側頭性痴呆 (FTDP)、進行性スプラヌクレア麻痺を伴う痴呆、皮質基底の退行を伴う痴呆を含む血管性及び退行性の混合型痴呆を治療するために、またはアルツハイマー病のびまん性 Lewy 体型及びその治療を必要とする人を含む血管性及び退行性の混合型痴呆を治療するためであり、その方法は式 (I) の化合物、または医薬として受容しうるその塩及びエステルの治療有効量を投与することを含んでいる。

30

# 【0173】

本発明の化合物はベータ-セクレターゼ阻害作用を有している。本発明の化合物の阻害作用は、例えば、一つまたはそれ以上のここに記述した検定または既知技術の検定を使用して容易に立証することができる。

# 【0174】

一態様において、本治療法は疾患がアルツハイマー病である場合に使用することができる。

40

# 【0175】

一態様において、本治療法はアルツハイマー病の発症を予防または遅延することを補助しうる。

# 【0176】

一態様において、本治療法は疾患が軽度認識障害である場合に使用することができる。

# 【0177】

一態様において、本治療法は疾患がダウン症候群である場合に使用することができる。

# 【0178】

一態様において、本治療法は疾患がダッチタイプのアミロイドーシスの家族性脳出血であ

50

る場合に使用することができる。

【0179】

一態様において、疾患がアミロイド性脳血管疾患である場合に使用することができる。

【0180】

一態様において、疾患が退行性痴呆である場合に使用することができる。

【0181】

一態様において、疾患がアルツハイマー病のびまん性Lewy体型である場合に使用することができる。

【0182】

一態様において、本治療法は実在する疾患を治療することができる。

10

【0183】

一態様において、本治療方法は病気の進行を防ぐことができる。

【0184】

一態様において、本治療法は治療有効量を使用することができる：経口投与には約0.1 mg/day から約1,000 mg/day；非経口投与、舌下、鼻内、髄腔鞘内、投与には約0.5から約100 mg/day；デポ投与または包埋には約0.5mg/dayから約50 mg/day；局所投与には約0.5から約200mg/day；直腸投与には約0.5mgから約500 mg。

【0185】

一態様において、本治療法は治療有効量を使用することができる：経口投与には1 mg/day から約100 mg/day；及び非経口投与には毎日約5から50 mg。

20

【0186】

一態様において、本治療法は経口投与には約5 mg/day から約50 mg/dayの治療有効量を使用することができる。

【0187】

本発明はまた式(I)の化合物または医薬として受容しうるその塩またはエステルを含む医薬組成物も含んでいる。

【0188】

本発明はまた式(I)の化合物または医薬として受容しうるその塩またはエステルを下記からなる群から選択された病気または状態の患者を治療するかまたはそれから患者を予防防御するために使用する医薬品の製造に使用することを含んでいる：

30

アルツハイマー病、アルツハイマー病の発症を予防または遅延させるためことを補助するために、軽度認識障害(MCI)のある患者を治療しあるいはMCIからADに進行してアルツハイマー病になるのを予防または遅延させるために、ダウン症候群を治療するために、ダッチタイプアミロイドシスダッチタイプアミロイドーシスを有する家族性脳出血のヒトを治療するために、脳のアミロイド血管疾患の治療及びその潜在的転帰、すなわち単回及び回帰性葉出血、を防ぐために、パーキンソン病を伴う痴呆、パーキンソン症を伴う前頭・側頭性痴呆(FTDP)、進行性スプラヌクレア麻痺を伴う痴呆、皮質基底の退行を伴う痴呆を含む血管性及び退行性の混合型痴呆を治療するために、またはアルツハイマー病のびまん性Lewy体型及びその治療を必要とする人を含む血管性及び退行性の混合型痴呆を治療するために。

40

【0189】

一態様において、前記式の化合物の使用は疾患がアルツハイマー病である場合に行うことができる。

【0190】

一態様において、前記式の化合物の使用はアルツハイマー病の発症を予防または遅延させることを補助することができる。

【0191】

一態様において、前記式の化合物の使用は疾患が軽度認識障害である場合に行うことができる。

【0192】

50

一態様において、前記式の化合物の使用は疾患がダウン症候群である場合に行うことができる。

【0193】

一態様において、前記式の化合物の使用は疾患がダッチタイプのアミロイドーシスの家族性脳出血である場合に行うことができる。

【0194】

一態様において、前記式の化合物の使用は疾患がアミロイド性脳血管疾患である場合に行うことができる。

【0195】

一態様において、前記式の化合物の使用は疾患が退行性痴呆である場合に行うことができる。 10

【0196】

一態様において、前記式の化合物の使用はアルツハイマー病のびまん性Lewy体型である場合に行うことができる。

【0197】

一態様において、置換アミンの使用は下記酸の塩からなる群から選択した医薬として受容しうる塩として行う：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  このnは0から4、 $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ このnは上記に定義したとおり、 $\text{HOO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ 、及びフェニル-COOH。

【0198】

また本発明は、反応混合物中において、APP-695アミノ酸イソタイプに対するナンバリングでMet596及びAsp597の間で、またはイソタイプまた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 (APP) の切断を阻害し；細胞中においてアミロイドベータペプチド (Aベータ) の生成を阻害し；動物体内においてベータ-アミロイド斑の生成を阻害し；脳におけるベータ-アミロイド沈着により特徴付けられる病気の治療または予防するための方法も含んでいる。これらの方法は式 (I) の化合物または医薬として受容しうるその塩またはエステルの治療有効量の投与を含んでいる。 20

【0199】

本発明はまた、該ベータ-セクレターゼを式の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステルの有効阻害量に暴露することにより、ベータ-セクレターゼ活性を阻害 30 する方法も含んでいる。

【0200】

一態様において、本方法は50マイクロモル未満の濃度において酵素活性の50%を阻害する化合物を使用する。

【0201】

一態様において、本方法は10マイクロモル以下の濃度において酵素活性の50%を阻害する化合物を使用する。

【0202】

一態様において、本方法は1マイクロモル以下の濃度において酵素活性の50%を阻害する化合物を使用する。 40

【0203】

一態様において、本方法は10ナノモル以下の濃度において酵素活性の50%を阻害する化合物を使用する。

【0204】

一態様において、本方法は該ベータ-セクレターゼを該化合物にインビトロで暴露することを含んでいる。

【0205】

一態様において、本方法は該ベータ-セクレターゼを該化合物に細胞中で暴露することを含んでいる。

【0206】

一態様において、本方法は該ベータ-セクレターゼを該化合物に動物体内の細胞中で暴露することを含んでいる。

【0207】

一態様において、本方法は該ベータ-セクレターゼを該化合物にヒト体内において暴露することを含んでいる。

【0208】

本発明はまた、反応混合物中において式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステルの有効阻害量に該反応混合物を暴露することによりAPP-695アミノ酸イソタイプに対するナンバリングによるMet596及びAsp597の間の位置；またはそのイソタイプまたは突然変異体の対応する位置においてアミロイド前駆体タンパク (APP)の切断を阻害する方法を含んでいる。 10

【0209】

一態様において、本方法は以下の切断位置を使用する：

APP-751イソタイプに対するナンバリングによるMet652及びAsp653の間；

APP-770イソタイプに対するナンバリングによるMet671及びAsp672の間；

APP-695スエーデン突然変異のLeu596及びAsp597の間；

APP-751スエーデン突然変異のLeu652及びAsp653の間；

APP-770スエーデン突然変異のLeu671及びAsp672の間。

【0210】

一態様において、本方法は該反応混合物をインビトロで暴露する。 20

【0211】

一態様において、本方法は該反応混合物を細胞中で暴露する。

【0212】

一態様において、本方法は該反応混合物を動物細胞中で暴露する。

【0213】

一態様において、本方法は該反応混合物をヒト細胞中で暴露する。

【0214】

本発明はまた、式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステルの有効阻害量を該細胞に投与することにより、細胞中においてアミロイドベータペプチド (Aベータ) の生成を阻害する方法を含んでいる。 30

【0215】

一態様において、本方法は動物に投与することを含む。

【0216】

一態様において、本方法はヒトに投与することを含む。

【0217】

本発明はまた、式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステルの有効阻害量を該動物に投与することにより、動物においてベータ-アミロイド斑の生成を阻害する方法を含んでいる。

【0218】

一態様において、本方法はヒトに投与することを含んでいる。 40

【0219】

本発明はまた、式(I)のヒドロキシエチレン化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステルの有効治療量を患者に投与することにより、脳におけるベータ-アミロイド沈着を特徴とする疾患を治療または予防するための方法を含んでいる。

【0220】

一態様において、本方法は50マイクロモル未満の濃度において酵素活性の50%を阻害する化合物を使用する。

【0221】

一態様において、本方法は10マイクロモル以下の濃度において酵素活性の50%を阻害する化合物を使用する。 50

## 【0222】

一態様において、本方法は1マイクロモル以下の濃度において酵素活性の50%を阻害する化合物を使用する。

## 【0223】

一態様において、本方法は10ナノモル以下の濃度において酵素活性の50%を阻害する化合物を使用する。

## 【0224】

一態様において、本方法は約0.1から約1000 mg/dayの範囲における治療量において化合物を使用する。

## 【0225】

一態様において、本方法は約15から約1500 mg/dayの範囲における治療量において化合物を使用する。

10

## 【0226】

一態様において、本方法は約1から約100 mg/dayの範囲における治療量において化合物を使用する。

## 【0227】

一態様において、本方法は約5から約50 mg/dayの範囲における治療量において化合物を使用する。

## 【0228】

一態様において、疾患がアルツハイマー病である場合に本方法を使用することができる。

20

## 【0229】

一態様において、疾患が軽度認識障害、ダウン症候群、またはダッチタイプのアミロイドーシスを伴う家族性脳出血である場合に本方法を使用することができる。

## 【0230】

本発明はまた、式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステルと複合したベータ-セクレターゼを含む組成物を含んでいる。

## 【0231】

本発明はまた、該複合体を形成するのに適した条件下の混合物中において、ベータ-セクレターゼを式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステルに暴露することにより、ベータ-セクレターゼ複合体を生成する方法を含んでいる。

30

## 【0232】

一態様において、本方法はインビトロにおける暴露を使用する。

## 【0233】

一態様において、本方法は細胞である反応混合物を使用する。

## 【0234】

本発明はまた、組み合わせることができる複数の構成部分を含み、少なくともひとつの構成部分が容器に納められた式Iの化合物を含む、構成キットを含んでいる。

## 【0235】

一態様において、この構成キットは凍結乾燥化合物、及び希釈液を含む少なくともひとつの別の構成部分を納めている。

40

## 【0236】

本発明はまた、複数の容器、各容器には式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステルの1またはそれ以上の単位投与量を納めた、容器キットを含んでいる。

## 【0237】

一態様において、この容器キットは経口投与に適した容器及び錠剤、ゲル、またはカプセルを納めている。

## 【0238】

一態様において、この容器キットは非経口投与に適した容器及びデポ製品、注射器、アンブルまたはバイアルを納めている。

50

## 【0239】

一態様において、この容器キットは局所投与に適した容器及びパッチ、パッド、軟膏、またはクリームを納めている。

## 【0240】

本発明はまた、式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステル；及び抗酸化薬、抗炎症薬、ガンマセクレターゼ阻害薬、神経栄養薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、スタチン、Aペーパペプチド、及び抗-Aペーパ抗体からなる群から選択された1またはそれ以上の治療薬を含む試薬キットを含んでいる。

## 【0241】

本発明はまた下記を含む組成物を含んでいる；

10

式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステル；及び不活性希釈剤または食べられる担体。

## 【0242】

一態様において、この組成物は油である担体を含んでいる。

## 【0243】

本発明はまた、下記を含む組成物を含んでいる：

式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステル；及び結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、またはギルダント。

## 【0244】

本発明はまた、下記を含む組成物を含んでいる：

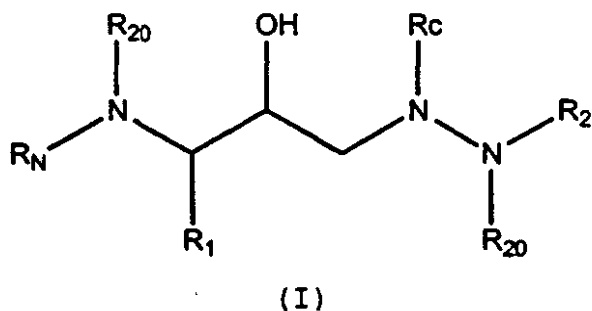
20

式(I)の化合物、または医薬として受容しうるその塩またはエステル；及びクリーム、軟膏、またはパッチの中に使用されるもの。

## 【0245】

発明の詳細な説明

すでに記述したように、本発明は式の化合物を提供する



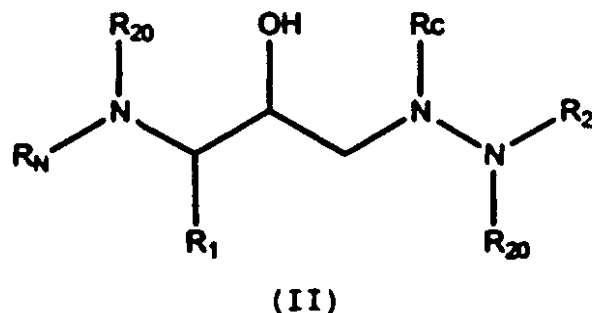
30

式中の $R_N$ 、 $R_C$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_{20}$ は既に定義したとおりであり、そして医薬として受容しうるその塩及びエステル。

## 【0246】

望ましい態様において、本発明は式IIの化合物を提供する：

40



または医薬として受容しうるその塩、

50

## 【0247】

式中 $R_C$ は

(I)  $-C_1-C_{10}$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-S(=O)_{0-2}R_{1-a}$ 、 $-NR_{1-a}C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、及び $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から独立に選択された1, 2または3個の基で任意に置換されており、その中の $R_{1-a}$ 及び $R_{1-b}$ は存在する毎にそれぞれ独立してHまたは $C_1-C_6$ アルキルであり、

## 【0248】

(II)  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1-C_4)$ アルキル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から独立に選択された1, 2または3個の基で任意に置換されることができ

## 【0249】

(III)  $-(CR_{c-x}R_{c-y})_{0-4}-R_{c-aryl}$ 、その $R_{c-x}$ 及び $R_{c-y}$ は独立して下記からなる群より選択される、

$-H$

1または2個の $-OH$ で任意に置換された $C_1-C_4$ アルキル

1, 2, または3個のハロゲンで任意に置換された $C_1-C_4$ アルコキシ

$-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_8$ シクロアルキル

1または2個の二重結合を含む $C_2-C_6$ アルケニル

1または2個の三重結合、及びフェニルを含む $C_2-C_6$ アルキニル、及び

フェニル、

または

## 【0250】

$R_{c-x}$ 及び $R_{c-y}$ は共に3, 4, 5, 6, または7炭素原子の炭素環を形成する炭素と結合し、そのひとつの炭素原子は任意に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}$ 及び $R_{c-aryl}$ から選択された基で置換されており、その中の

## 【0251】

$R_{c-aryl}$ はフェニルであり、このフェニルは独立した下記の1, 2, または3個の基で任意に置換されている：

## 【0252】

(1)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2または3個の基で任意に置換され、

## 【0253】

(2)  $-OH$ ,

(3)  $-NO_2$ ,

(4) ハロゲン,

(5)  $-CO_2H$ ,

(6)  $-C\equiv N$ ,

## 【0254】

(7)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は下記の群から独立して選択される：

(a)  $-H$

(b)  $-C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは下記群から選択した一つの置換基で任意に置換されている；

(i)  $-OH$ 、及び

(ii)  $-NH_2$ ,



(c)  $-C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは独立して  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ , または  $OH$  である 1, 2, または 3 個の基で任意に置換されている、

【0255】

(d)  $-C_3-C_7$  シクロアルキル,

(e)  $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ ,

(f)  $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ ,

(g)  $-C_2-C_6$  アルケニル

(h)  $-C_2-C_6$  アルキニル

10

【0256】

(i) ひとつの二重結合及びひとつの三重結合をもつ  $-C_1-C_6$  アルキル鎖、

【0257】

(j)  $-R_{C1}$ -アリール、この  $R_{C1}$ -アリールは存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、それぞれは独立に 1, 2, 3 または 4 個の下記の基で任意に置換されている:

【0258】

(i)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-N$   $R_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1-C_3$  アルコキシからなる群から独立に選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、

20

【0259】

(ii)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは 1 または 2 個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、

【0260】

(iii)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されている、

【0261】

(iv)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  及び  $-I$ ,

(v)  $-C_1-C_6$  アルコキシ、このアルコキシは 1, 2, または 3 個の  $-F$  で任意に置換されている、

【0262】

(vi)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii)  $-OH$ ,

(viii)  $-C\equiv N$ ,

【0263】

(ix)  $C_3-C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された 1, 2, または 3 個の置換基で任意に置換されており、

40

【0264】

(x)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(xii)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , 又は

(xiii)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ ,

#### 【0265】

(k)  $-\text{R}_1$ -ヘテロアリール、この $\text{R}_1$ -ヘテロアリールは存在する毎に独立して、  
 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、  
 プリダジニル、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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 サゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミチニル N-オキシド、プリダジニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、か  
 らなる群から選択され、

#### 【0266】

この $\text{R}_1$ -ヘテロアリール基は1, 2, 3, または4個の独立した下記基によって任意に置換さ  
 れている：

#### 【0267】

(i)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、このアルキルは $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -N  
 $\text{R}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または  
 3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0268】

(ii)  $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル、このアルケニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコ  
 キシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に  
 置換されている、

#### 【0269】

(iii)  $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル、このアルキニルは -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アル  
 コキシ及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意

10

20

30

40

50

に置換されている,

【0270】

(iv) -F, -Cl, -Br, 及び -I,

(v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、このアルコキシは1, 2, または3個の -F で任意に置換されている

【0271】

(vi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(vii) -OH,

(viii) -C≡N,

10

【0272】

(ix) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub> -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル、このシクロアルキルは -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ, 及び -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, からなる群から独立に選択された1, 2 または3個の基で任意に置換されている、

【0273】

(x) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル),

(xi) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

20

(xii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(xiii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル),

(xiv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-, 及び

(xv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-,

(8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> アルキル),

30

(9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> アルケニル),

(10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> アルキニル),

(11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル),

(12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-アリール,

(13) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-ヘテロアリール,

【0274】

(14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub> -CO-R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル、このR<sub>1</sub>-ヘテロサイクルはその存在毎にモルホリニル、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、ペリリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモペリリジニル、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、からなる群から独立に選択され、

40

【0275】

そのR<sub>1</sub>-ヘテロサイクル基は、R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合

50

で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている:

【0276】

(a)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び $C_1$ - $C_3$ アルコキシからなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0277】

(b)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, 10  
または3個の置換基で任意に置換されている、

【0278】

(c)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0279】

(d) ハロゲン,

(e)  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ,

(f)  $-C_1$ - $C_6$ アルコキシ ... 1, 2, 又は3個の  $-F$  で任意に置換される,

20

(g)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(h)  $-OH$ ,

(i)  $-C\equiv N$ ,

【0280】

(j)  $(CH_2)_{0-4}$  ( $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル)、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, また  
30  
は3個の置換基で任意に置換されている、

【0281】

(k)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4$ アルキル),

(l)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(m)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(n)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6$ アルキル), 及び

(o)  $=O$ ,

(p)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$

(q)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$

40

【0282】

(15)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ 、この $R_{N-4}$ は存在毎にモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、ピリジル N-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から独立に選択され、各基は独立して $C_1$ - $C_6$ アルキルである1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている、

50

## 【0283】

(16)  $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$ 、この $R_{N-5}$ は存在毎に下記からなる群から独立して選択されている：

## 【0284】

- (a)  $C_1-C_6$  アルキル、
- (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-アリール)$ 、
- (c)  $C_2-C_6$  アルケニル、
- (d)  $C_2-C_6$  アルキニル、
- (e)  $C_3-C_7$  シクロアルキル、及び
- (f)  $-(CH_2)_{0-4}-(R_1-ヘテロアリール)$ 、

10

- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$
- (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ アルキル})$ 、
- (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$ 、
- (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
- (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$ 、
- (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
- (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
- (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ 、
- (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、
- (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ 、
- (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

20

- (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2 \cdots R_{100}$  は H 又は  $C_1-C_4$  アルキルで

30

独立に置換されている、

- (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ 、
- (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ 、
- (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ 、
- (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ 、
- (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ 、

40

## 【0285】

(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキル基はF、Cl、Br及びIからなる群から独立して選択された1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されている、

## 【0286】

- (35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$
- (36)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは $C_1-C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$ アルコキシまたは $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で任意に置換されている、
- (37)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$ アルコキシまたは $-NR_{1-a}R_{1-b}$ で任意に置換されており、そして
- (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ または } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ；

50

## 【0287】

(IV)  $-(CR_C-xR_C-y)_{0-4}-R_C$ -ヘテロアリール、この $R_C$ -ヘテロアリールはその存在毎に、  
 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-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テ  
 トラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソ  
 ベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、ベンゾジ  
 オキソリル、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オキサジ  
 ニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、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、ベンゾオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノ  
 ニル、ピラゾピリヂル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミチノニル、ジヒドロベ  
 ンゾフラノニル、からなる群から選択され、

10

20

## 【0288】

その $R_C$ -ヘテロアリール基は、 $R_C$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合  
 で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_C$ -ヘテロアリール基のいず  
 れかの原子と結合し、そのヘテロアリールは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基  
 で置換されている：

## 【0289】

(1)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$   
 $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2, また  
 は3個の置換基で任意に置換されている、

30

## 【0290】

(2)  $-OH$ ,(3)  $-NO_2$ ,(4)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,(5)  $-CO-OH$ ,(6)  $-C\equiv N$ ,

## 【0291】

(II)  $C_2-C_{10}$ アルケニル、このアルケニルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$   
 $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された  
 1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

## 【0292】

(VI)  $C_2-C_{10}$ アルキニル、このアルキニルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$   
 $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択  
 された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

## 【0293】

(VII)  $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OH,$

(VIII)  $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2,$

(IX)  $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b});$

【0294】

式中  $R_N$  は

(I)  $R_{N-1}-X_N-$ 、この  $X_N$  は  $-CO-$ 、及び  $R_{N-1}$  は下記の基から選択されている：

(A) フェニル、このフェニルは同じであっても異なってもよい下記置換基の1, 2, または3個で置換されている： 10

【0295】

(1)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

この  $R_{1-a}$  及び  $R_{1-b}$  は存在毎に独立してHまたは  $C_1-C_6$  アルキルであり、

【0296】

(2)  $-OH,$

(3)  $-NO_2,$

(4)  $-F, -Cl, -Br, -I,$

(5)  $-CO_2H,$

(6)  $-C\equiv N,$

20

【0297】

(7)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この  $R_{N-2}$  及び  $R_{N-3}$  は同じまたは異なっており、下記の群から選択される：

(a)  $-H$

(b)  $-C_1-C_8$  アルキル、このアルキルは下記群から選択した一つの置換基で任意に置換されている； 30

(i)  $-OH,$

(ii)  $-NH_2,$

(iii) フェニル,

【0298】

(c)  $-C_1-C_8$  アルキル、このアルキルは独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または  $-I$  である1, 2, または3個の基で置換されている、

(d)  $-C_3-C_8$  シクロアルキル,

(e)  $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}),$

(f)  $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル}),$

(g)  $-C_2-C_6$  アルケニル,

(h)  $-C_2-C_6$  アルキニル,

40

【0299】

(i) 一つの二重結合及び一つの三重結合を有する  $-C_1-C_6$  アルキル鎖

(j)  $-R_{1-アリール}$ 、この  $R_{1-アリール}$  は存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、イ 50

ンダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、下記の独立した1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている：

【0300】

(i)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1-C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており

【0301】

(ii)  $C_2-C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

10

【0302】

(iii)  $C_2-C_6$ アルキニル、このアルキニルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0303】

(iv)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , 及び  $-I$ ,

(v)  $-C_1-C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の $-F$ で置換されている、

(vi)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii)  $-OH$ ,

20

(viii)  $-C\equiv N$ ,

【0304】

(ix)  $C_3-C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(xii)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , 又は

30

(xiii)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

【0305】

(k)  $-R_1$ -ヘテロアリール、この $R_1$ -ヘテロアリールは存在する毎に独立して  
 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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、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  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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

40

50



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、ベンゾオキサゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミヂニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、からなる群から選択され、

10

### 【0306】

この $R_1$ -ヘテロアリール基は下記の基の1, 2, 3または4個で任意に置換されている：

(i)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  $-NR_1$ ,  $-aR_1-b$ -CN,  $-CF_3$ , 及び  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

### 【0307】

(ii)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、または $-NR_1-aR_1-b$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

### 【0308】

(iii)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、または $-NR_1-aR_1-b$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

### 【0309】

(iv) -F, -Cl, -Br, 及び -I,

(v)  $-C_1$ - $C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の -Fで置換されている、

(vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii) -OH,

(viii)  $-C\equiv N$ ,

30

### 【0310】

(ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、及び $-NR_1-aR_1-b$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6$  アルキル),

(xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6$  アルキル),

(xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ , 及び

(xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ ,

40

### 【0311】

(1)  $-R_1$ -ヘテロサイクル、この $R_1$ -ヘテロサイクルは存在する毎に独立して

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 50

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、ホモピペリヂニル、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-オキシドからなる群から選択され、

【0312】

その $R_1$ -ヘテロサイクル基は、 $R_1$ -ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている： 10

【0313】

(a)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0314】

(b)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0315】

(c)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 20

【0316】

(d) ハロゲン、

(e)  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ

(f)  $-C_1$ - $C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$ で置換されている、

(g)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(h)  $-OH$ ,

(i)  $-C\equiv N$ ,

30

【0317】

(j)  $(CH_2)_{0-4}$  - ( $C_3$ - $C_{78}$ シクロアルキル)、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0318】

- (k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,  
 (l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ , 及び  
 (o)  $=\text{O}$ ,  
 (p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{SO}_2-$   
 (q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{C}(\text{O})-$

10

- (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,  
 (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,  
 (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,  
 (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,  
 (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-アリール}$ ,  
 (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロアリール}$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$

20

## 【0319】

(15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{N-4}$ 、この  $\text{R}_{N-4}$  はフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル N-オキシド、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択されており、各基は任意に1, 2, 3, または4個の独立した  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルによって置換されている、

## 【0320】

(16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$ 、この  $\text{R}_{N-5}$  は下記の群から選択されている：

30

- (a)  $C_1-C_6$  アルキル,
- (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-アリール})$ ,
- (c)  $C_2-C_6$  アルケニル,
- (d)  $C_2-C_6$  アルキニル,
- (e)  $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_8$  シクロアルキル,
- (f)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-ヘテロアリール})$ , 及び
- (g)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-ヘテロサイクル})$ ,

10

- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ アルキル})$ ,
- (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ ,
- (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,
- (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,
- (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,
- (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,
- (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

20

## 【0321】

(28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$ , この  $R_{100}$  は存在する毎に独立して  $-H$  または  $C_1-C_4$  アルキルであり、

- (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,
- (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,
- (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,
- (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,
- (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,

30

## 【0322】

(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ , このアルキルは任意に1, 2, 3, 4, または5個の  $-F$  で置換されている),

40

(35)  $C_3-C_8$  シクロアルキル

## 【0323】

(36)  $C_2-C_6$  アルケニル, このアルケニルは  $C_1-C_3$  アルキル,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ, または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている,

## 【0324】

(37)  $C_2-C_6$  アルキニル, このアルキニルは  $C_1-C_3$  アルキル,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ, または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている,

(38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2},$

(39)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル}),$

【0325】

(B)  $-\text{R}_{\text{N}}-\text{ヘテロアリール}$ 、この  $\text{R}_{\text{N}}-\text{ヘテロアリール}$  はピリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、及びイソクロマニル、からなる群から選択され、

【0326】

その  $\text{R}_{\text{N}}-\text{ヘテロアリール}$  基は、 $\text{R}_{\text{N}}-\text{ヘテロアリール}$  基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の  $\text{R}_{\text{N}}-\text{ヘテロアリール}$  基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている： 10

【0327】

(1)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、このアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている

【0328】

- (2)  $-\text{OH}$ ,
- (3)  $-\text{NO}_2$ ,
- (4)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,
- (5)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,
- (6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,
- (7)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,
- (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,
- (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -アリール
- (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロアリール
- (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロサイクル
- (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$
- (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$
- (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,
- (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,
- (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ ,
- (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,
- (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})-\text{COOH}$ ,
- (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,

10

20

30

40

## 【0329】

(34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキルは任意に1, 2, 3, 4、または5個の-Fで置換されている)、

(35)  $\text{C}_3-\text{C}_8$  シクロアルキル

50

(36)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

(37)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

【0330】

(38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ 、

(39)  $-(CH_2)_{1-4}-C_3-C_8$  シクロアルキル、

(C)  $R_N$ -アリール-W- $R_N$ -アリール、

(D)  $R_N$ -アリール-W- $R_N$ -ヘテロアリール、

(E)  $R_N$ -アリール-W- $R_1$ -ヘテロサイクル、

(F)  $R_N$ -ヘテロアリール-W- $R_N$ -アリール、

(G)  $R_N$ -ヘテロアリール-W- $R_N$ -ヘテロアリール、

(H)  $R_N$ -ヘテロアリール-W- $R_{N-1}$ -ヘテロサイクル、

(I)  $R_N$ -ヘテロサイクル-W- $R_N$ -アリール、

(J)  $R_N$ -ヘテロサイクル-W- $R_N$ -ヘテロアリール、

(K)  $R_N$ -ヘテロサイクル-W- $R_{N-1}$ -ヘテロサイクル、

ここで W は

(7)  $-(CH_2)_{1-4}-$ 、

(8)  $-O-$ 、

(9)  $-S(O)_{0-2}-$ 、

(10)  $-N(R_{N-3})-$ 、

(11)  $-CO-$ ； 又は

(12) 結合；

【0331】

(II)  $-CO-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-M-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、この M は S、SO または  $SO_2$  であり、各アルキルは下記の群から独立に選択された 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている：

(A)  $-NH-CO-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、

(B)  $-NH-CO-O-R_{N-8}$ 、

(C)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ；

【0332】

式中  $R_1$  は

$-(CH_2)_{n1}$ -フェニル、この  $n1$  は零または 1 であり、フェニル環上に下記の置換基を 1、2、3、または 4 個任意に置換している：

【0333】

(A)  $C_1 - C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1 - C_3$  アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている

【0334】

(B)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは 1 または 2 個の二重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、

10

20

30

40

50

-SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0335】

(C) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0336】

(D) -F, -Cl, -Br, -I,

(F) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、任意に1, 2, または3個の -Fで置換されている、

(G) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>、このR<sub>N-2</sub>及びR<sub>N-3</sub>は後に定義される、

10

(H) -OH,

(I) -CN,

【0337】

(J) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(K) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル),

(L) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(M) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

20

(N) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル); 及び

【0338】

式中R<sub>2</sub>は

(I) -(Z)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、このZは結合、-C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, または -SO<sub>2</sub>- であり、このアルキル基はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキル (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシで任意に置換されている)、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、このR<sub>1-a</sub>及びR<sub>1-b</sub>は独立して-HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、及び -OC=O NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

30

【0339】

(II) -(Z)-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、

(III) -(Z)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、

【0340】

(IV) -(Z)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0341】

(V) -(Z)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

【0342】

(II) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1</sub>-アリール)、このZは結合、CO, CO<sub>2</sub>, またはSO<sub>2</sub> であり、このn1は零または1であり、そしてこのR<sub>1</sub>-アリールはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインデニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、またはテトラリニルであり、そのアリール環上1, 2, または3個の下記置換基で置換されている:

【0343】

(A) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、このアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている

50



## 【0344】

(B)  $C_2 - C_6$ アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

## 【0345】

(C)  $C_2 - C_6$ アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

## 【0346】

(D)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,

10

(F)  $-C_1 - C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$ で置換されている、

(G)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は後に定義される、

(H)  $-OH$ ,

(I)  $-C \equiv N$ ,

## 【0347】

(J)  $C_3 - C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

## 【0348】

(K)  $-CO-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ,

(L)  $-SO_2 - NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(M)  $-CO - NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(N)  $-SO_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ ,

## 【0349】

(II)  $-(Z) - (CH_2)_{n1} - (R_1 - \text{ヘテロアリール})$ 、この $n1$ はすでに定義したとおりであり、この  $R_1 - \text{ヘテロアリール}$  は

30

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-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、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オキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキサゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミヂニル 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、

40

50

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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、からなる群から選択され、

### 【0350】

この $R_1$ -ヘテロアリールは、 $R_1$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_{1N}$ -ヘテロアリール基のいずれかの環構成原子によって $-(CH_2)_{n1}$ -と結合し、そのヘテロアリールは任意に下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている： 10

### 【0351】

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

### 【0352】

(2)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 20

### 【0353】

(3)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

### 【0354】

(4) -F, -Cl, -Brまたは-I,  
(6)  $-C_1$ - $C_6$ アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、  
(7)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は後に定義される、  
(8) -OH, 30  
(9) -CN

### 【0355】

(10)  $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(11)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(12)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(13)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , 又は 40

### 【0356】

(14)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、その前提として $n_1$ は零で、 $R_1$ -ヘテロアリールは窒素により炭素鎖と結合していない、または

### 【0357】

(VIII)  $-(Z)-(CH_2)_{n1}-(R_1\text{-ヘテロサイクル})$ 、この $n_1$ は既に定義したとおりであり、 $R_1$ -ヘテロサイクルは：

モルホリニル、チオモルホルニル、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 50

ペリジニル、ホモホルホルニル、ホモホルホルニル S-オキシド、ホモチオホルホルニル 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、ホモチオホルホルニル S-オキシド、からなる群から選択され、

### 【0358】

この $R_1$ -ヘテロサイクル基は、 $R_1$ -ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

10

### 【0359】

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

### 【0360】

(2)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

### 【0361】

(3)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

### 【0362】

- (4) -F, -Cl, -Brまたは-I,  
 (5)  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ  
 (6) -  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、  
 (7)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は後に定義される、  
 (8) -OH,  
 (9) -CN

### 【0363】

(10)  $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

30

### 【0364】

- (11)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,  
 (12)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (13)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (14)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

40

### 【0365】

(15) = 0、前提として $n_1$ は零で $R_1$ -ヘテロサイクル基は窒素原子で炭素と結合していない；そして

### 【0366】

式中 $R_{20}$ はHまたは $C_1$ - $C_6$ アルキルまたはアルケニルである。

### 【0367】

式IIに関係するそのほかの望ましい態様において、 $R_C$ は $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-aryl}$ であり、この $R_{C-x}$ 及び $R_{C-y}$ は下記の群から独立して選択される、  
 -H,

50

$C_1$ - $C_4$ アルキル、1または2個の-OHで任意に置換されている、  
 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、1, 2, または3個のハロゲンで任意に置換されている、  
 $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_8$  シクロアルキル、  
 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、1または2個の二重結合を有す、  
 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、1または2個の三重結合を有す、及び  
 フェニル  
 または

## 【0368】

$R_{C-x}$  及び  $R_{C-y}$  は共に、3, 4, 5, 6または7炭素原子の炭素環を形成するように炭素と結合し、その炭素原子のひとつは-O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>N-2</sub>-, 及び  $R_{C-aryl}$  から選択した基で任意に変換されており、

10

## 【0369】

その  $R_{C-aryl}$  はフェニルで、そのフェニルは独立に1, 2, または3個の下記の基で任意に置換されている：

## 【0370】

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、ハロゲン、-OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(2) -OH,

20

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) ハロゲン,

(5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N.

## 【0371】

そのほかの望ましい態様において、 $R_C$  は  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-アリール}$  であり、この  $R_{C-x}$  及び  $R_{C-y}$  は独立して下記からなる群から選択される、  
 -H.

30

$C_1$ - $C_4$ アルキル、1または2個の-OHで任意に置換されている、  
 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、1, 2, または3個のハロゲンで任意に置換されている、  
 $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_8$  シクロアルキル、  
 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、1または2個の二重結合を有す、  
 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、1または2個の三重結合を有す、及び  
 フェニル  
 または

## 【0372】

$R_{C-x}$  及び  $R_{C-y}$  は共に、3, 4, 5, 6または7炭素原子の炭素環を形成するように炭素と結合し、その炭素原子のひとつは-O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>N-2</sub>-, 及び  $R_{C-アリール}$  から選択した基で任意に変換されており、その中の

40

## 【0373】

$-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロアリール}$  は、ピリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル及びイソクロマニルからなる群から選択される。

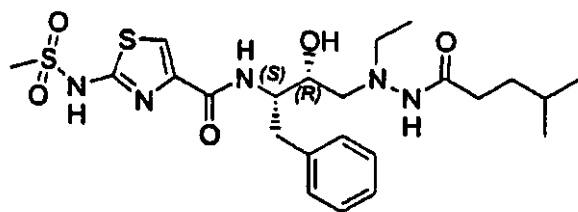
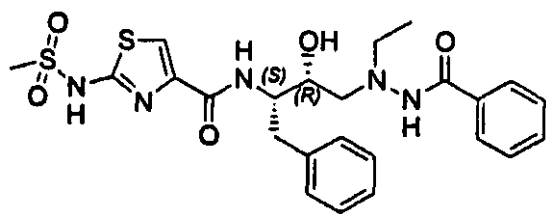
## 【0374】

式IIに関係するそのほかの望ましい態様において、 $R_C$  は前記のように任意に置換された- $C_{1-C_{10}}$ アルキル基である。

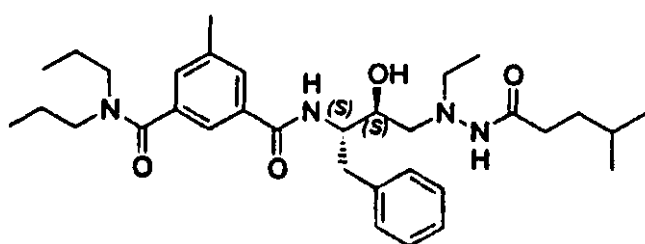
## 【0375】

特に、式IIの望ましい化合物は下記を含む：

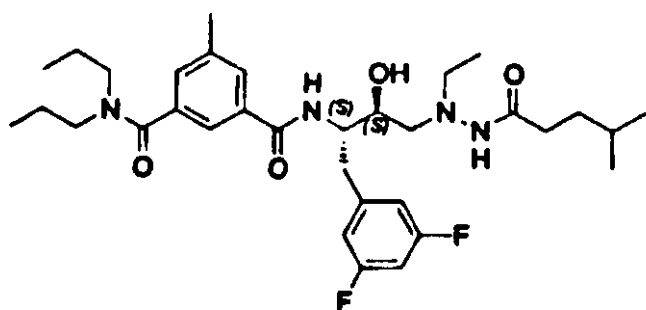
50



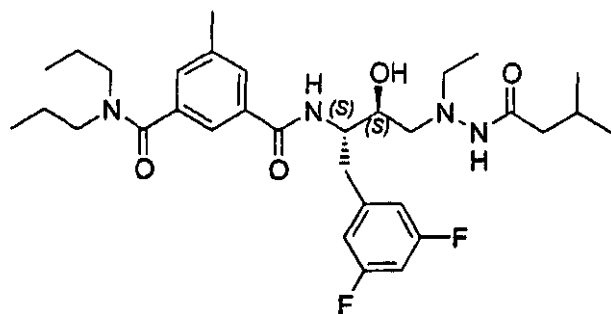
10



20



30

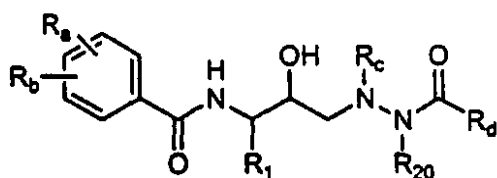


(VII)

40

【0376】

そのほかの望ましい態様において、本発明は式IIIの化合物を提供する：



(III)

または医薬として受容しうるその塩、

【0377】

式中の $R_1$ はフェニル ( $C_1-C_6$ ) アルキルを示し、このフェニルはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_2$ アルキル、 $C_1-C_2$ アルコキシ、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、モノ ( $C_1-C_2$ ) アルキルアミノ及びジ ( $C_1-C_2$ ) アルキルアミノから独立に選択された3個までの基で任意に置換されている；

【0378】

$R_a$ 及び $R_b$ は独立して水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_6$ ) アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_6$ ) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、モノまたはジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、トリフルオロメチル、モノ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、またはジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノカルボニルを示し、そして前提として $R_a$ 及び $R_b$ は同時に水素とならない；

【0379】

$R_c$ は水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニルまたは $C_2-C_6$ アルキニルを示し、そのいずれもハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、またはトリフルオロメチルで任意に置換されている；

【0380】

$R_d$ は

フェニル、このフェニルは任意にヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_6$ ) アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_6$ ) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、モノまたはジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニルで置換されており；または

【0381】

$C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは任意にヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニルまたはトリフルオロメチルで置換されており；そして

【0382】

$R_{20}$ は水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニルまたはトリフルオロメチルを示す。

【0383】

この望ましい態様に従うと、 $R_1$ はフェニルが任意に置換されているベンジルである。また望ましくは、フェニルはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_3$ アルキル、アミノ、及びトリフルオロメチルから独立して選択された1または2個の基によって置換されている。そのほかの望ましい態様において、フェニルはハロゲン、ヒドロキシ、及びトリフルオロメチルから独立して選択された2個の基によって置換されている。そのほかの望ましい態様において、フェニルはハロゲンで置換されている。また望ましくは、 $R_1$ は3,5-ジフルオロベンジルである。望ましくは、 $R_a$ 及び $R_b$ は異なり、 $R_b$ はモノ-またはジ- ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノカルボニルである。また望ましくは、 $R_d$ は任意に $C_1-C_3$ アルキル、 $C_1-C_3$ アルコキシ、アミ

10

20

30

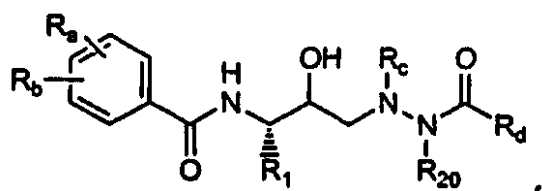
40

50

ノ、ヒドロキシ、またはハロゲンで任意に置換されたフェニルである。ほかの望ましい態様において、 $R_c$ は水素または $C_1$ - $C_4$ アルキルである。また望ましくは、 $R_c$ は $C_1$ - $C_3$ アルキルである。そのほかの望ましい態様において、 $R_d$ は $C_1$ - $C_6$ 低級アルキル及び $R_{20}$ は水素である。

【0384】

このほかの望ましい態様において、本発明は式IVの化合物を提供する：



(IV)

10

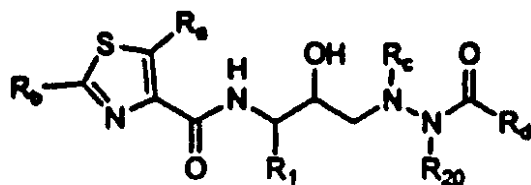
【0385】

式中の $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_c$ ,  $R_{20}$ 及び $R_d$ はこの望ましい態様において定義したものである。そのほかの望ましい態様において、 $R_1$ はフェニルがクロロまたはフルオロで置換されているベンジルであり； $R_c$ は $C_1$ - $C_3$ アルキルであり； $R_d$ は $C_1$ - $C_6$ 低級アルキルであり； $R_{20}$ は水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；そして  $R_b$ はフェニル基の3位に結合したジ- ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノカルボニルである。

20

【0386】

そのほかの望ましい態様において、本発明は式Vの化合物を提供する：



(V)

30

または医薬として受容しうるその塩、式中

【0387】

$R_1$ はフェニル ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルを示し、このフェニルはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_2$ アルキル、 $C_1$ - $C_2$ アルコキシ、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、モノ ( $C_1$ - $C_2$ ) アルキルアミノ及びジ ( $C_1$ - $C_2$ ) アルキルアミノから独立に選択された3個までの基で任意に置換されている；

【0388】

$R_a$ 及び $R_b$ は独立して水素、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル ( $C_1$ - $C_6$ ) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノ、モノまたはジ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、トリフルオロメチル、モノ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、またはジ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノカルボニルを示し、そして前提として $R_a$ 及び $R_b$ は同時に水素とならない；

40

【0389】

$R_c$ は水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニルまたは $C_2$ - $C_6$ アルキニルを示し、そのいずれもハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、またはトリフルオロメチルで任意に置換されている；

【0390】

$R_d$ は

50

フェニル、このフェニルは任意にヒドロキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキル、 $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル ( $C_1$ - $C_6$ ) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノ、モノまたはジ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニルで置換されており；または

【0391】

$C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは任意にヒドロキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、モノ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニルまたはトリフルオロメチルで置換されており；そして

10

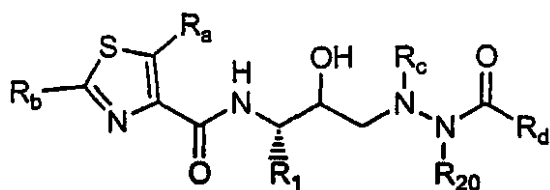
【0392】

$R_{20}$ は水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニルまたはトリフルオロメチルを示す。

【0393】

この望ましい態様に従うと、 $R_1$ はフェニルが任意に置換されているベンジルである。望ましくは、フェニルはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_3$ アルキル、アミノ、及びトリフルオロメチルから独立して選択された1または2個の基によって置換されている。また望ましくは、フェニルはハロゲン、ヒドロキシ、及びトリフルオロメチルから独立して選択された2個の基によって置換されている。また望ましくは、フェニルはハロゲンで置換されている。そのほかの望ましい態様において、 $R_1$ は3,5-ジフルオロベンジルである。また望ましくは、 $R_a$ 及び $R_b$ は異なり、 $R_b$ は ( $C_1$ - $C_6$ ) アルキルスルホニルアミノである。望ましくは、 $R_d$ は任意に $C_1$ - $C_3$ アルキル、 $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、またはハロゲンで任意に置換されたフェニルである。望ましくは、 $R_c$ は水素または $C_1$ - $C_4$ アルキルである。望ましくは、 $R_c$ は $C_1$ - $C_3$ アルキルである。また望ましくは、 $R_d$ は $C_1$ - $C_6$ 低級アルキル及び $R_{20}$ は水素である。さらにこの望ましい態様にしたと、本発明は式VIの化合物を提供する：

20



30

(VI)

【0394】

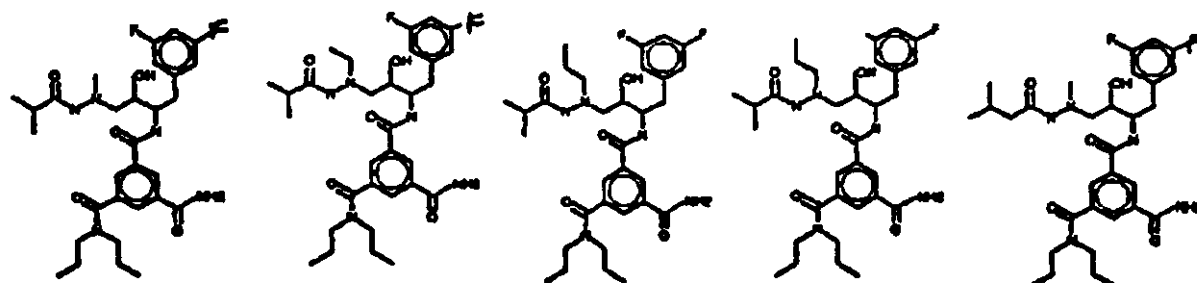
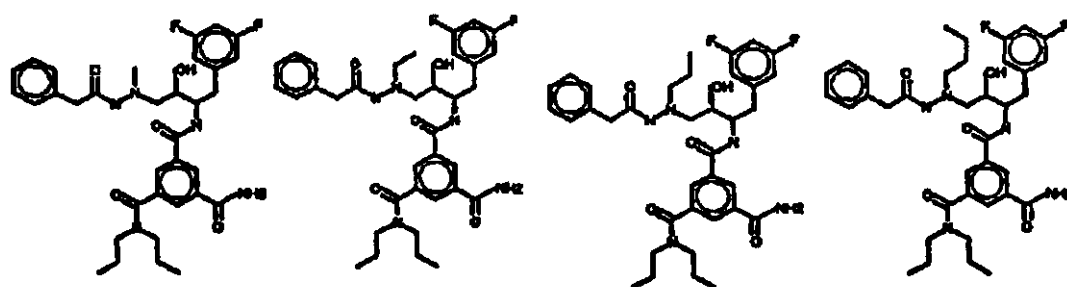
式中の $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_1$ 、 $R_c$ 、 $R_{20}$ 及び $R_d$ はこの望ましい態様において定義したものである。そのほかの望ましい態様において、 $R_1$ はフェニルがクロロまたはフルオロで置換されているベンジルであり； $R_c$ は $C_1$ - $C_3$ アルキルであり； $R_d$ は $C_1$ - $C_6$ 低級アルキルであり； $R_{20}$ は水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；そして  $R_b$ はチアゾリル基の2位に結合したアルキルスルホニルアミノである。

40

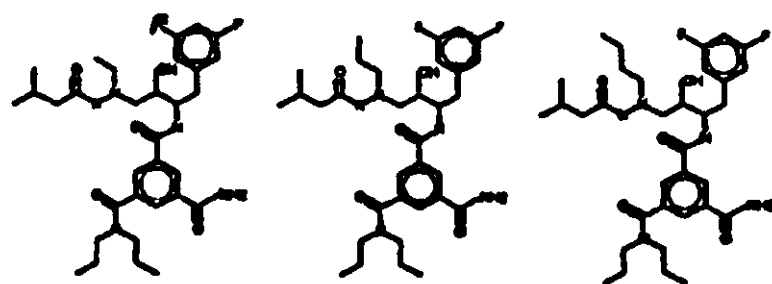
【0395】

本発明の望ましい化合物には下記が含まれる：

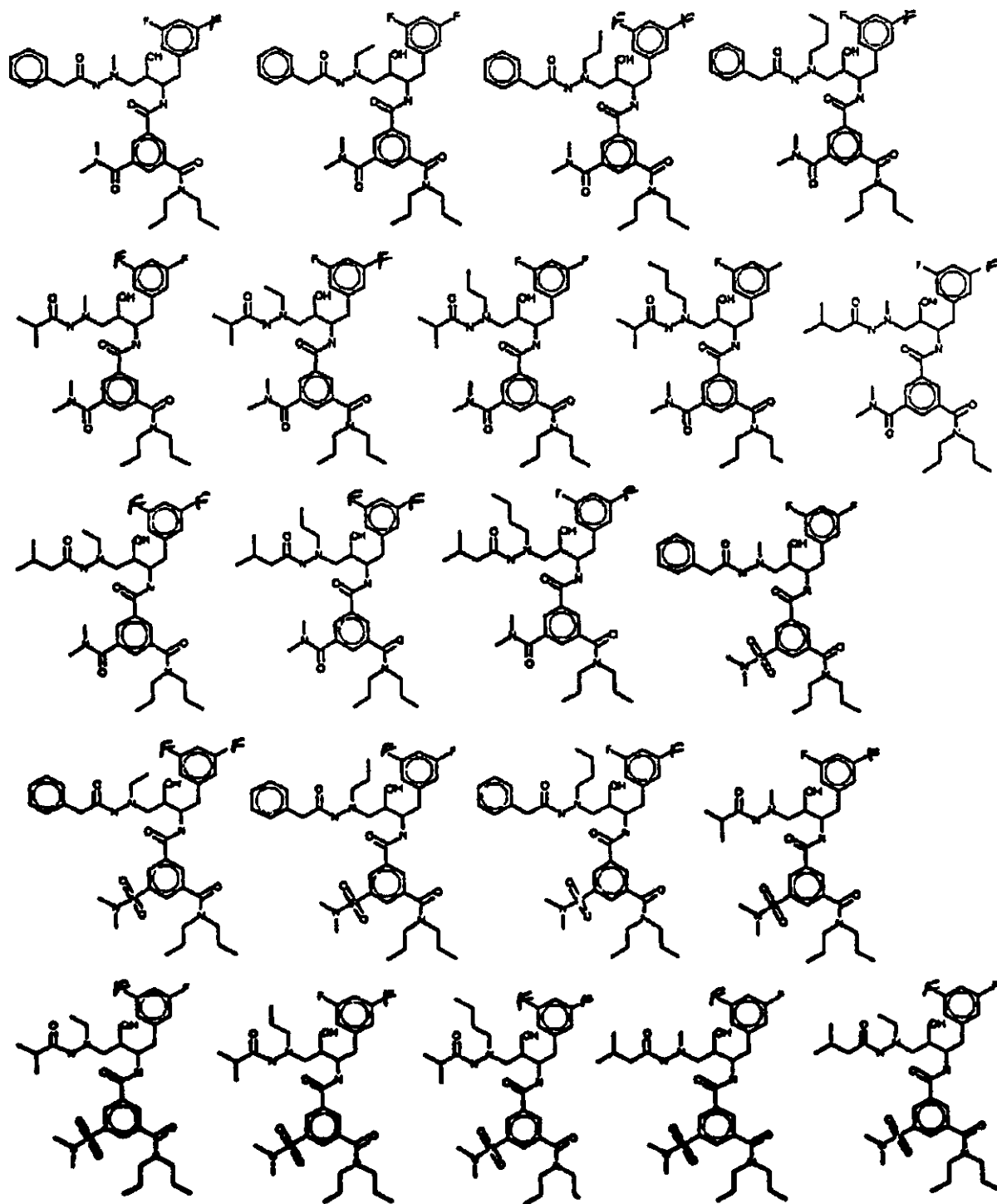


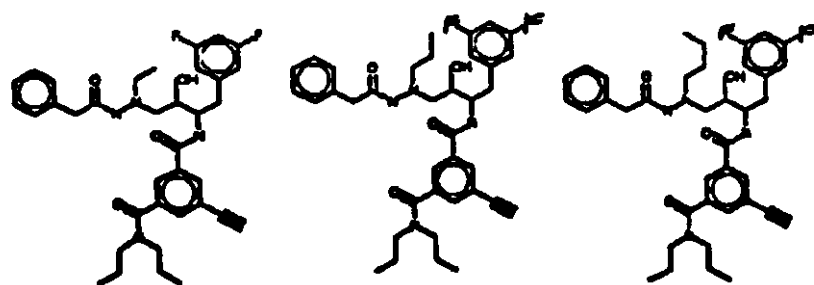
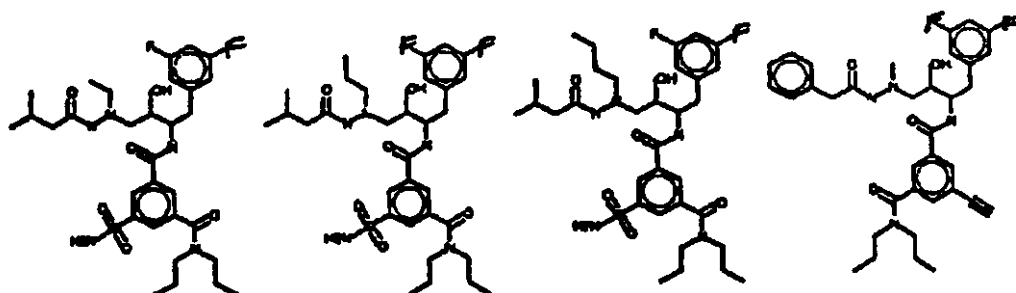
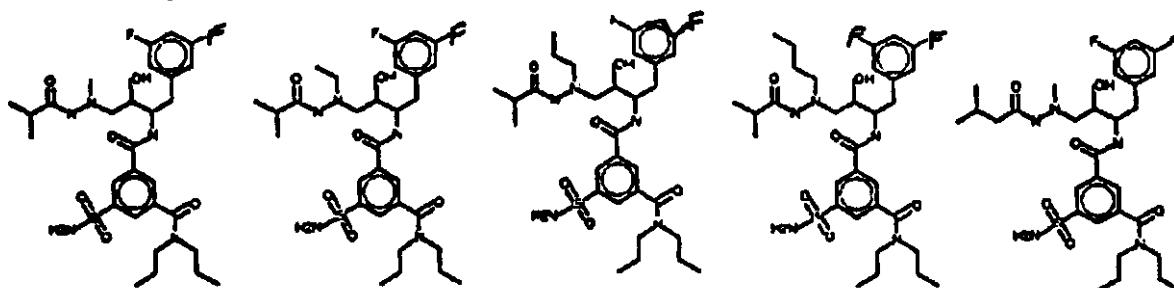
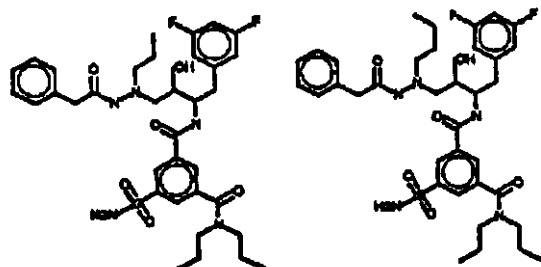
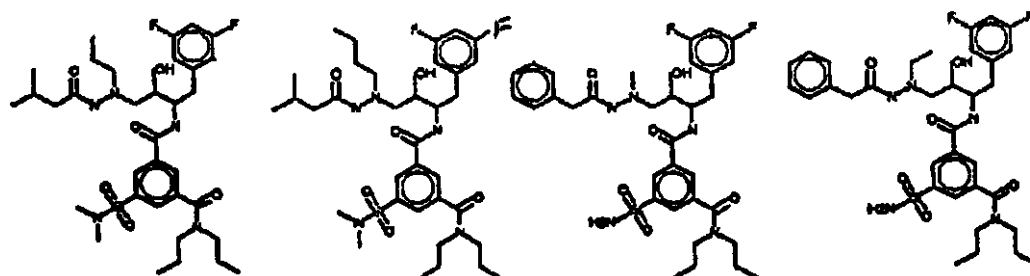


10



20

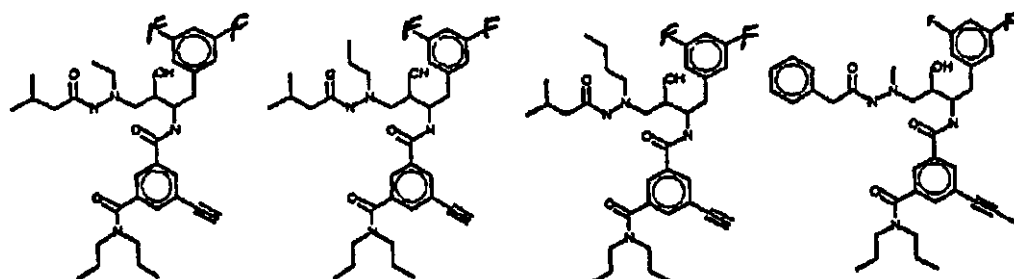
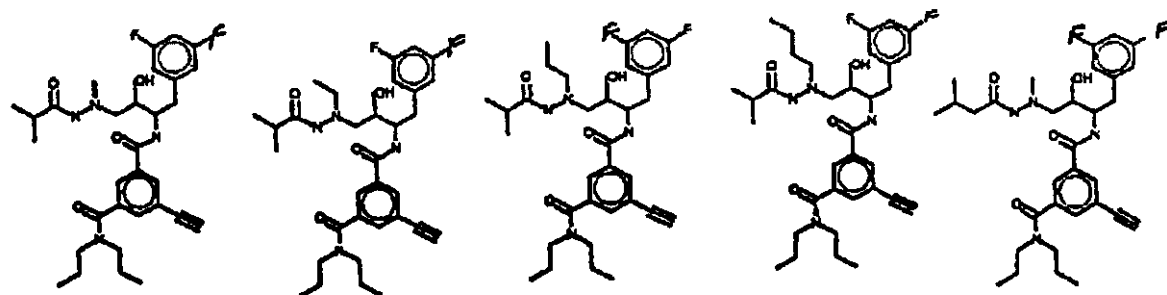




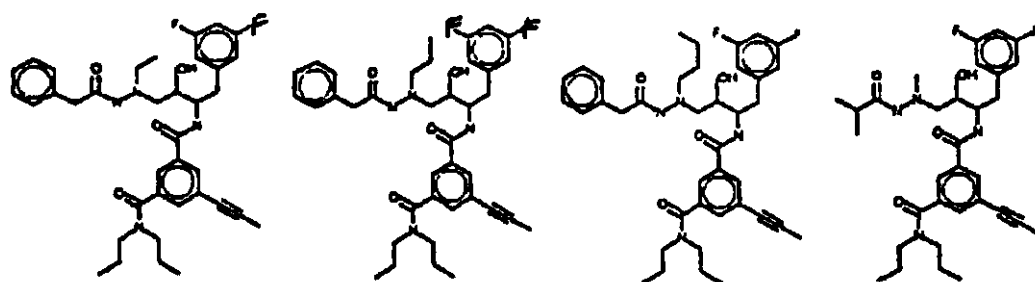
10

20

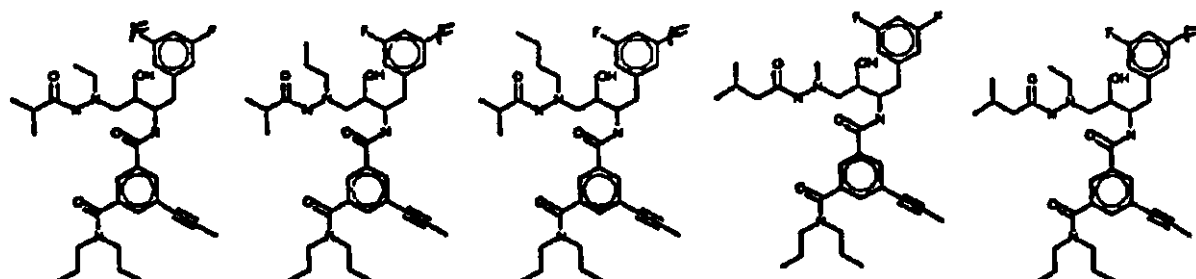
30



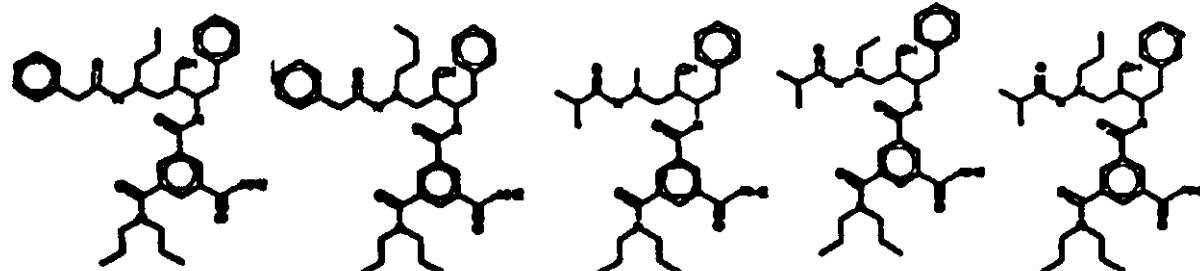
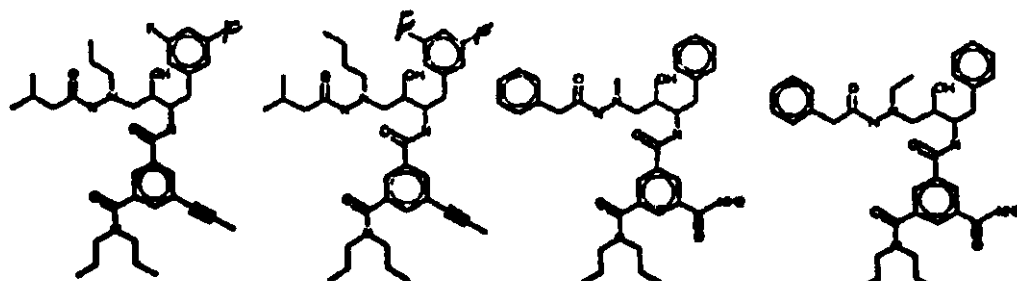
10



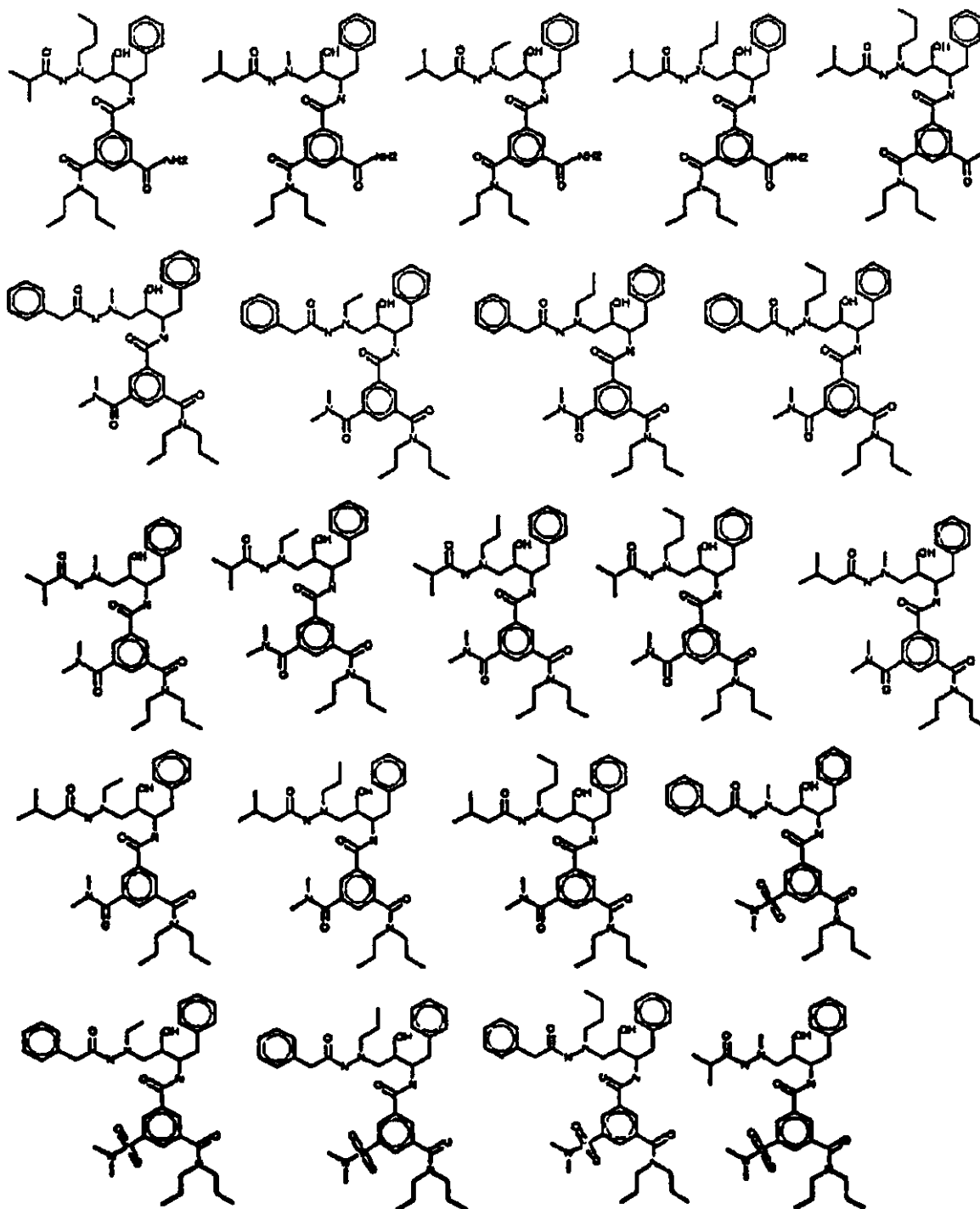
20

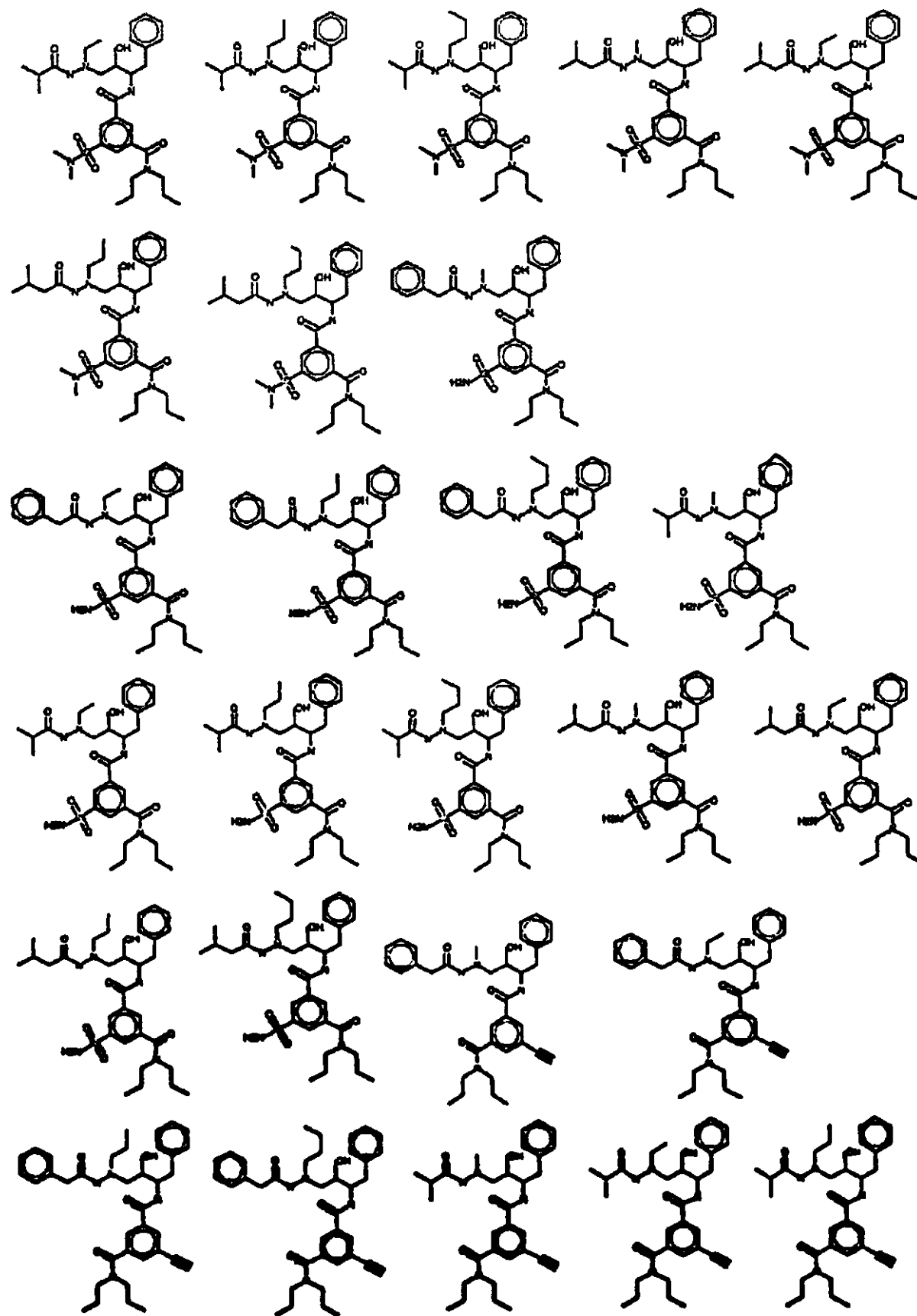


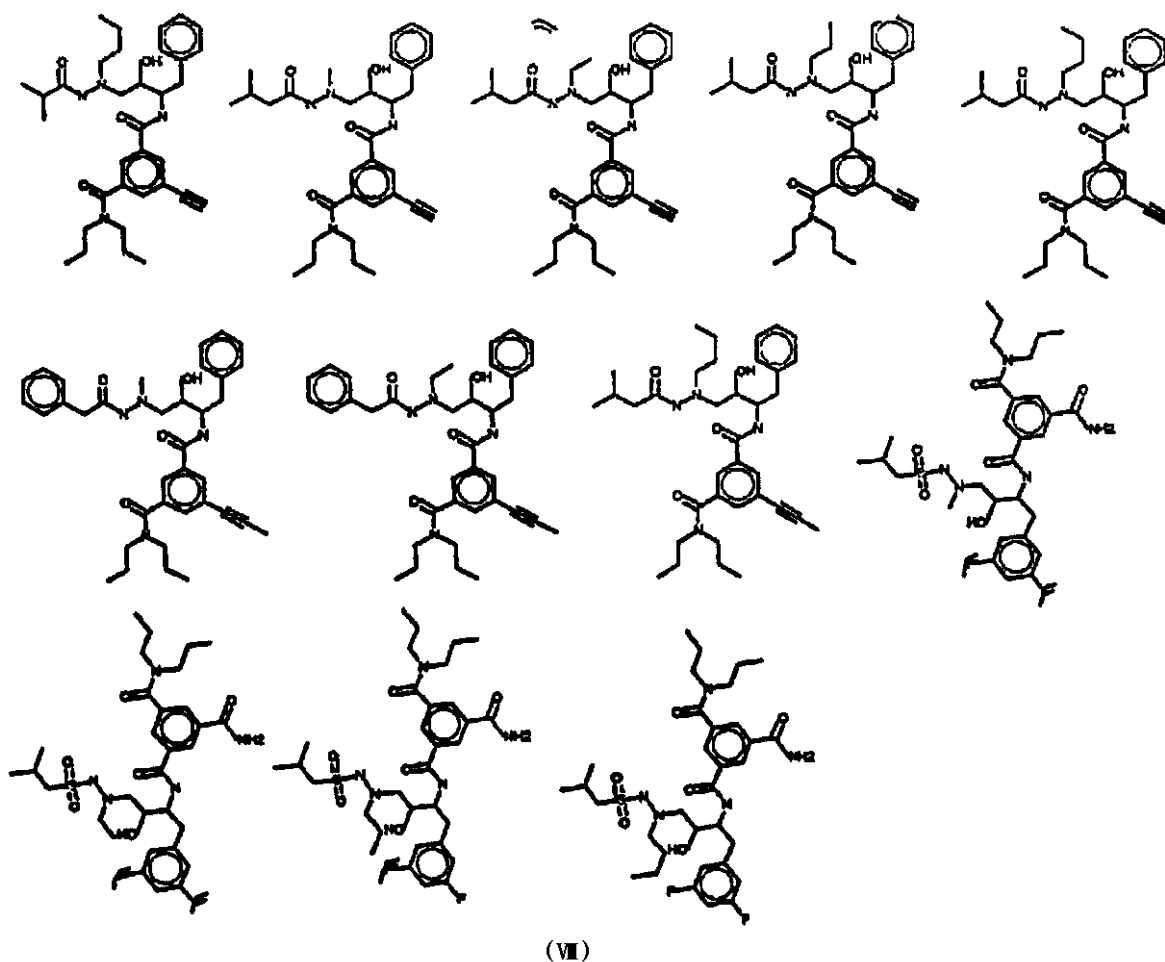
30



40







10

20

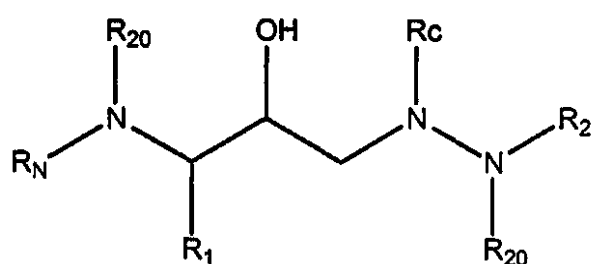
## 【0396】

そのほかの態様において、本発明は、下記からなる群から選択された病気または状態の患者を治療するかまたはそれから患者を予防するための方法を提供する：

30

アルツハイマー病、アルツハイマー病の発症を予防または遅延させることを補助するための、軽度認知障害（MCI）のある患者を治療しあるいはMCIからADに進行してアルツハイマー病になるのを予防または遅延させるための、ダウン症候群を治療するための、ダッチタイプアミロイドシスを有する家族性脳出血のヒトを治療するための、脳のアミロイド血管疾患の治療及びその潜在的転帰、すなわち単回及び回帰性葉出血、を防ぐための、パーキンソン病を伴う痴呆、パーキンソン症を伴う前頭・側頭性痴呆（FTDP）、進行性スプラスクレア麻痺を伴う痴呆、皮質基底の退行を伴う痴呆、またはアルツハイマー病のびまん性Lewy体型及びその治療を必要とする人を含む血管性及び退行性の混合型痴呆を治療するための、この方法は式IIのアザヒドロキシ化エチルアミンからなる群から選択された化合物の治療有効量を投与することを含んでいる：

40



(II)

50

または医薬として受容しうるその塩、

【0397】

式中 $R_C$ は

(I)  $-C_1-C_{10}$  アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-S(=O)_{0-2}R_{1-a}$ 、 $-NR_{1-a}C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、 $-C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ 、及び $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、その $R_{1-a}$ 及び $R_{1-b}$ は存在する毎に独立してHまたは $C_1-C_6$  アルキルであり、

【0398】

(II)  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$  シクロアルキル、このシクロアルキルは $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-(C_1-C_4)$  アルキル、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されることができ、

【0399】

(III)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_C$ -アリアル、この $R_{C-x}$ 及び $R_{C-y}$ は独立して下記の基から選択されている、

$-H$ ,

$C_1-C_4$  アルキル、1または2個の $-OH$ で任意に置換されている、

$C_1-C_4$  アルコキシ、1, 2または3個のハロゲンで任意に置換されている、

$-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_8$  シクロアルキル、

$C_2-C_6$  アルケニル、1または2個の二重結合を含む、

$C_2-C_6$  アルキニル、1または2個の三重結合を含む、及び

フェニル、

または

【0400】

$R_{C-x}$ 及び $R_{C-y}$ は共に、3, 4, 5, 6または7炭素原子の炭素環を形成するように炭素と結合し、その炭素原子のひとつは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}-$ 、及び $R_{C-aryl}$ から選択した基で任意に変換されており、その中の

【0401】

$R_{C-aryl}$ はフェニルであり、このフェニルは独立した下記の基の1, 2または3個で任意に置換されている：

$C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$  アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(2)  $-OH$ ,

(3)  $-NO_2$ ,

(4) ハロゲン,

(5)  $-CO_2H$ ,

(6)  $-C\equiv N$ ,

【0402】

(7)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は独立して下記の群から選択される：

(a)  $-H$ ,

(b)  $-C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは下記の群から選択された一つの置換基によって置換されている：

(i)  $-OH$ ,

(ii)  $-NH_2$ ,

(c)  $-C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは独立に $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ または $-OH$ である1, 2ま

10

20

30

40

50



たは3個の基で置換されている、

【0403】

(d)  $-C_3-C_7$  シクロアルキル,

(e)  $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ ,

(f)  $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ ,

(g)  $-C_3-C_6$  アルケニル

(h)  $-C_3-C_6$  アルキニル

10

【0404】

(i)  $-C_1-C_6$  アルキル鎖、ひとつの二重結合及びひとつの三重結合を有す、

【0405】

(j)  $-R_1$ -アリール、この $R_1$ -アリールは存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、それぞれ独立して下記の基の1, 2, 3または4個で任意に置換されている:

【0406】

(i)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1-C_3$  アルコキシからなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

【0407】

(ii)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0408】

(iii)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0409】

(iv)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  及び  $-I$ ,

30

(v)  $-C_1-C_6$  アルコキシ、1, 2, または3個の  $-F$  で任意に置換されている、

(vi)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii)  $-OH$ ,

(viii)  $-C\equiv N$ ,

【0410】

(ix)  $C_3-C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

(x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(xii)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , 又は

(xiii)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

【0411】

(k)  $-R_1$ -ヘテロアリール、この $R_1$ -ヘテロアリールは存在する毎に

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、

50

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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ザリル、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  
 、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル  
 、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒド  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 サゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミヂニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、か  
 らなる群から選択され、

10

20

30

40

50

#### 【0412】

この $R_1$ -ヘテロアリールは、任意に下記の独立した基の1, 2, 3, または4個で置換されて  
 いる：

#### 【0413】

(i)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, - $NR_{1-a}R_{1-b}$ , -CN, - $CF_3$ , 及び  $C_1$ - $C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択された1, 2, また  
 は3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0414】

(ii)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アル  
 コキシ、及び- $NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で  
 任意に置換されている、

#### 【0415】

(iii)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アル  
 コキシ、及び- $NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で  
 任意に置換されている、

#### 【0416】

(iv) -F, -Cl, -Brまたは-I,  
 (v) - $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、

(vi) - $(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(vii) -OH,

(viii) -C≡N,

#### 【0417】

(ix)  $(\text{CH}_2)_{0-24}-\text{C}_3-\text{C}_7$  シクロアルキル、これは -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0418】

(x)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{M-2}\text{R}_{M-3}$ ,

(xii)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{M-2}\text{R}_{M-3}$ ,

(xiii)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,

10

(xiv)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{M-2})-\text{SO}_2-$ , 及び

(xv)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{M-2})-\text{C}(\text{O})-$ ,

(8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,

(9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,

(10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,

(11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$ ,

20

(12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-アリール}$ ,

(13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロアリール}$ ,

【0419】

(14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$ 、この R<sub>1</sub>-ヘテロサイクルは存在する毎に モルホリニル、チオモルホルニル、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、からなる群から選択され、

30

【0420】

この R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル基は、R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の R<sub>1</sub>-ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

40

【0421】

(a) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、このアルキルは C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル、ハロゲン、-OH, -SH,  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0422】

(b) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ、及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0423】

(c) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH,

50

-SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0424】

(d) ハロゲン、

(e) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、

(f) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、

(g) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(h) -OH,

(i) -C≡N,

10

【0425】

(j) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル)、これは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、及び-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0426】

(k) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル),

(l) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(m) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

20

(n) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル), 及び

(o) =O,

(p) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-

(q) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-

【0427】

(15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>N-4</sub>、このR<sub>N-4</sub>は存在する毎に、  
 モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、  
 プリジル N-オキシド、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモル  
 ホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシ  
 ド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ  
 ルである1, 2, 3または4個の基で任意に置換されている、

30

【0428】

(16) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO<sub>2</sub>-R<sub>N-5</sub>、このR<sub>N-5</sub>は存在する毎に独立して下記群から選択される：

- (a)  $C_1-C_6$  アルキル ,  
 (b)  $-(CH_2)_{0-3}-(R_1\text{-アリール})$  ,  
 (c)  $C_2-C_6$  アルケニル ,  
 (d)  $C_2-C_6$  アルキニル ,  
 (e)  $C_3-C_7$  シクロアルキル , 及び  
 (f)  $-(CH_2)_{0-4}-(R_1\text{-ヘテロアリール})$  ,
- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$  10  
 (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$  ,  
 (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$  ,  
 (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$  ,  
 (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$  ,  
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$  ,  
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$  ,  
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$  , 20  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$  ,  
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$  ,  
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$  ,  
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  ここで  $R_{100}$  は独立して  $H$  又は  $C_1-C_4$  アルキルである ,  
 (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$  ,  
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$  ,  
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$  , 30  
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$  ,  
 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$  ,

## 【 0 4 2 9 】

(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、このアルキル基は  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ , および  $I$  からなる群から独立して選択された 1, 2, 3, 4, または 5 個の置換基によって置換されている、

## 【 0 4 3 0 】

(35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、  
 (36)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1-C_3$  アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

## 【 0 4 3 1 】

(37)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1-C_3$  アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、  
 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ または } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$  ;

## 【 0 4 3 2 】

(IV)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_C\text{-ヘテロアリール}$ 、この  $R_C\text{-ヘテロアリール}$  は存在する毎に  
 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、

10

20

30

40

50

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-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、ベンゾジオキサニル、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オキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、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、ベンゾオキサゾリノニル、イミダゾピラゾリル、キナゾリノニル、ピラゾピリデル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロピリミチノニル、ジヒドロベンゾフラノニル、からなる群から選択され、

10

#### 【0433】

その $R_C$ -ヘテロアリール基は、 $R_C$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_C$ -ヘテロアリール基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロアリールは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

20

#### 【0434】

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

30

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

#### 【0435】

(V)  $C_2$  -  $C_{10}$ アルケニル、このアルケニルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、-O-フェニル及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0436】

40

(VI)  $C_2$  -  $C_{10}$ アルキニル、このアルキニルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、-O-フェニル及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(VII) -( $C_1$ - $C_6$  アルキル)-O-( $C_1$ - $C_6$  アルキル)-OH,

(VIII) -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

#### 【0437】

(IX) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sub>1-a</sub>)(NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>);

式中R<sub>N</sub>は

50

(I)  $R_{N-1}-X_N-$ 、この $X_N$ は $-CO-$ 、及び $R_{N-1}$ は下記からなる群から選択されている：

(A) フェニル、このフェニルは同じであっても異なってもよい下記置換基の1, 2, または3個で置換されている：

【0438】

(1)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

この $R_{1-a}$ 及び $R_{1-b}$ は存在毎に独立してHまたは $C_1-C_6$ アルキルであり、

【0439】

(2)  $-OH$ ,

10

(3)  $-NO_2$ ,

(4)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,

(5)  $-CO_2H$ ,

(6)  $-C\equiv N$ ,

【0440】

(7)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は同じまたは異なっており、下記の群から選択される：

20

(a)  $-H$

(b)  $-C_1-C_8$ アルキル、このアルキルは下記群から選択した一つの置換基で任意に置換されている；

(d)  $-C_3-C_8$  シクロアルキル,

(e)  $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ ,

(f)  $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ ,

(g)  $-C_2-C_6$  アルケニル,

(h)  $-C_2-C_6$  アルキニル,

30

【0441】

(c)  $-C_1-C_8$ アルキル、このアルキルは独立して $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , または $-I$ である1, 2, または3個の基で置換されている、

(d)  $-C_3-C_8$  シクロアルキル,

(e)  $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ ,

(f)  $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ ,

(g)  $-C_2-C_6$  アルケニル,

(h)  $-C_2-C_6$  アルキニル,

40

(i) 一つの二重結合及び一つの三重結合を有する $-C_1-C_6$ アルキル鎖、

【0442】

((j))  $-R_{1-アリール}$ 、この $R_{1-アリール}$ は存在する毎に独立してフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、またはテトラリニルであり、下記の独立した1, 2, 3, または4個の基で任意に置換されている：

【0443】

(i)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1-C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, ま

50

たは3個の置換基で任意に置換されており

【0444】

(ii)  $C_2-C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、

【0445】

(iii)  $C_2-C_6$ アルキニル、このアルキニルは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、

【0446】

(iv)  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ 、

(v)  $-C_1-C_6$ アルコキシ、任意に1、2、または3個の $-F$ で置換されている、

(vi)  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(vii)  $-OH$ 、

(viii)  $-C\equiv N$ 、

【0447】

(ix)  $C_3-C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1、2、または3個の置換基で任意に置換されている、

(x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、

(xi)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、

(xii)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、又は

(xiii)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、

【0448】

(k)  $-R_{1-}$ ヘテロアリール、この $R_{1-}$ ヘテロアリールは存在する毎に独立して  
 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-カルボリニル、イソクロマ  
 ニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラ  
 ヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサ  
 ズリル、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  
 、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル  
 、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒド  
 ロベンズイソオキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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、ベンゾオキ  
 サゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミヂニル 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

10

20

30

40

50



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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、からなる群から選択され、

【0449】

この $R_1$ -ヘテロアリール基は下記の独立した1, 2, 3または4個の基で任意に置換されている：

10

(i)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , -CN, -CF<sub>3</sub>, 及び  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0450】

(ii)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、または $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0451】

(iii)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、または $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

【0452】

(iv) -F, -Cl, -Br, 及び -I,

(v)  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の -Fで置換されている、

(vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{M-2}R_{M-3}$ ,

(vii) -OH,

(viii)  $-C\equiv N$ ,

【0453】

(ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル、これは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

30

(x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

(xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{M-2}R_{M-3}$ ,

(xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{M-2}R_{M-3}$ ,

(xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

(xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{M-2})-SO_2-$ , 及び

40

(xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{M-3})-C(O)-$ ,

【0454】

(1)  $-R_1$ -ヘテロサイクル、この $R_1$ -ヘテロサイクルは存在する毎に独立してモルホリニル、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、ホモピペリヂニル、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

50

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-オキシドからなる群から選択され、

【0455】

その $R_1$ -ヘテロサイクル基は、 $R_1$ -ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

【0456】

(a)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , 及び  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、からなる群から独立して選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、 10

【0457】

(b)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0458】

(c)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0459】

(d) ハロゲン、  
(e)  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ  
(f)  $-C_1$ - $C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$ で置換されている、

(g)  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(h)  $-OH$ ,

(i)  $-C\equiv N$ ,

20

【0460】

(j)  $(CH_2)_{0-4}$  - ( $C_3$ - $C_{78}$ シクロアルキル)、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_{63}$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0461】

30

- (k) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$  ,  
 (l) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  ,  
 (m) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  ,  
 (n) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$  , 及び  
 (o) =O ,  
 (p) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{SO}_2-$   
 (q) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{C}(\text{O})-$

10

- (8) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$  ,  
 (9) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$  ,  
 (10) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$  ,  
 (11) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$  ,  
 (12) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{アリール}}$  ,  
 (13) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{ヘテロアリール}}$  ,  
 (14) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{ヘテロサイクル}}$  ,

20

## 【 0 4 6 2 】

(15) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{N-4}$ 、この  $\text{R}_{N-4}$  はフェニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル N-オキシド、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、及びピロリジニルからなる群から選択されており、各基は任意に1, 2, 3, または4個の独立した  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルによって置換されている、

## 【 0 4 6 3 】

(16) -  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$ 、この  $\text{R}_{N-5}$  は下記の群から選択されている：

30

- (a)  $C_1-C_6$  アルキル,
- (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-アリール})$ ,
- (c)  $C_2-C_6$  アルケニル,
- (d)  $C_2-C_6$  アルキニル,
- (e)  $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_6$  シクロアルキル,
- (f)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-ヘテロアリール})$ , 及び
- (g)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-ヘテロサイクル})$ ,

10

- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,
- (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ ,
- (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,
- (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,
- (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,
- (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,
- (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ ,

20

## 【 0 4 6 4 】

30

(28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$ , この  $R_{100}$  は存在する毎に独立して -H または  $C_1-C_4$  アルキルであり、

- (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,
- (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,
- (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,
- (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,
- (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,

40

## 【 0 4 6 5 】

(34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ , このアルキルは任意に 1, 2, 3, 4, または 5 個の -F で置換されている),

(35)  $C_3-C_6$  シクロアルキル

(36)  $C_2-C_6$  アルケニル, このアルケニルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

## 【 0 4 6 6 】

(37)  $C_2-C_6$  アルキニル, このアルキニルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

(38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H})$  又は  $\text{R}_{\text{M}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{M}-2},$

(39)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ シクロアルキル}),$

【0467】

(B)  $-\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリール、この  $\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリールは  
ピリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イミダゾリル、イソオキサゾ  
リル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、及びイソクロマニル、からなる群か  
ら選択され、

【0468】

その  $\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリール基は、 $\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合  
で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の  $\text{R}_{\text{N}}$ -ヘテロアリール基のい  
ずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の  
基で置換されている：

【0469】

(1)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、このアルキルは  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CN}$   
,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルコキシ及び  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個  
の置換基で任意に置換されている

【0470】

- (2)  $-\text{OH}$ ,
- (3)  $-\text{NO}_2$ ,
- (4)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,
- (5)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,
- (6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,
- (7)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ ,
- (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ ,
- (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-アリール}$ ,
- (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロアリール}$ ,
- (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-ヘテロサイクル}$ ,
- (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$
- (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$
- (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$ ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$ ,
- (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ,
- (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,
- (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ,
- (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ ,
- (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,
- (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})-\text{COOH}$ ,
- (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,

10

20

30

40

【 0 4 7 1 】

(34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、任意に1, 2, 3, 4、または5個の-Fで置換されて

50

いる)、

(35)  $C_3-C_8$  シクロアルキル

(36)  $C_2-C_6$  アルケニル、このアルケニルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

(37)  $C_2-C_6$  アルキニル、このアルキニルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  アルコキシ、または  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  で任意に置換されている、

【0472】

(38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2},$

(39)  $-(CH_2)_{1-4}-C_3-C_8$  シクロアルキル,

10

(C)  $R_M$ -アリール-W- $R_M$ -アリール,

(D)  $R_M$ -アリール-W- $R_M$ -ヘテロアリール,

(E)  $R_M$ -アリール-W- $R_1$ -ヘテロサイクル,

(F)  $R_M$ -ヘテロアリール-W- $R_M$ -アリール,

(G)  $R_M$ -ヘテロアリール-W- $R_M$ -ヘテロアリール,

(H)  $R_M$ -ヘテロアリール-W- $R_{M-1}$ -ヘテロサイクル,

(I)  $R_M$ -ヘテロサイクル-W- $R_M$ -アリール,

20

(J)  $R_M$ -ヘテロサイクル-W- $R_M$ -ヘテロアリール,

(K)  $R_M$ -ヘテロサイクル-W- $R_{M-1}$ -ヘテロサイクル,

ここで W は

(13)  $-(CH_2)_{1-4}-,$

(14)  $-O-,$

(15)  $-S(O)_{0-2}-,$

(16)  $-N(R_{M-3})-,$

(17)  $-CO-; \text{ or}$

(18) 結合;

30

【0473】

(II)  $-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-M-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、このMはS, SOまたはSO<sub>2</sub>であり、各アルキルは下記の群から独立に選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている:

(A)  $-NH-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル}),$

(B)  $-NH-CO-O-R_{N-8},$

40

(C)  $-NR_{N-2}R_{N-3};$

【0474】

式中  $R_1$  は

$-(CH_2)_{n1}$ -フェニル、この  $n_1$  は零または1であり、フェニル環上に下記の置換基を1, 2, 3, または4個任意に置換している:

【0475】

(A)  $C_1-C_6$  アルキル、このアルキルは  $C_1-C_3$  アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  アルコキシ及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個

50

の置換基で任意に置換されている。

【0476】

(B)  $C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0477】

(C)  $C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0478】

(D)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  
 (F)  $-C_1 - C_6$  アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$  で置換されている、  
 (G)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この  $R_{N-2}$  及び  $R_{N-3}$  は後に定義される、  
 (H)  $-OH$ ,  
 (I)  $-CN$ ,

【0479】

(J)  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、このシクロアルキルは  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

**(K)  $-CO-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ ,**

**(L)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,**

**(M)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,**

**(N)  $-SO_2-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ ; 及び**

【0480】

式中  $R_2$  は

(I)  $-(Z)-C_1 - C_6$  アルキル、この  $Z$  は結合、 $-C(O)-$ ,  $-CO_2-$ , または  $-SO_2-$  であり、このアルキル基は  $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_1 - C_7$  アルキル ( $C_1 - C_3$  アルキル及び  $C_1 - C_3$  アルコキシで任意に置換されている)、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、この  $R_{1-a}$  及び  $R_{1-b}$  は独立して  $-H$  または  $C_1 - C_6$  アルキル、及び  $-OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されており、

【0481】

**(II)  $-(Z)-CH_2-S(O)_{0-2}-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ ,**

**(III)  $-(Z)-CH_2-CH_2-S(O)_{0-2}-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ ,**

【0482】

(IV)  $-(Z)-C_2 - C_6$  アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0483】

(V)  $-(Z)-C_2 - C_6$  アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1 - C_3$  アルコキシ、及び  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0484】

VI)  $-(Z)-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-ary1})$ 、この  $Z$  は結合、 $CO$ ,  $CO_2$ , または  $SO_2$  であり、この  $n_1$  は零

10

20

30

40

50



または1であり、そしてこの $R_{1-ary1}$ はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、またはテトラリニルであり、そのアリアル環上1, 2, 3, または43個の下記置換基で置換されている：

【0485】

(A)  $C_1-C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1-C_3$ アルキル、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている

【0486】

(B)  $C_2-C_6$ アルケニル、このアルケニルは1 または2個の二重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0487】

(C)  $C_2-C_6$ アルキニル、このアルキニルは1 または2個の三重結合を有し、 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0488】

(D)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  
 (F)  $-C_1-C_6$ アルコキシ、任意に1, 2, または3個の  $-F$ で置換されている、  
 (G)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は後に定義される、  
 (H)  $-OH$ ,  
 (I)  $-CN$ ,

【0489】

(J)  $C_3-C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_6$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

(K)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(L)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(M)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(N)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

【0490】

(VII)  $-(Z)-(CH_2)_{n1}-(R_{1-ヘテロアリアル})$ 、この $n1$ はすでに定義したとおりであり、この $R_{1-ヘテロアリアル}$ 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-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、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、プリニル、ベンゾジオキサリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、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オキサジニル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、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

10

20

30

40

50

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、ベンゾオキサゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミヂニル 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、及びベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド、からなる群から選択され、

10

#### 【0491】

この $R_1$ -ヘテロアリールは、 $R_1$ -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_{1N}$ -ヘテロアリール基のいずれかの環構成原子によって $-(CH_2)_{n1}$ -と結合し、そのヘテロアリールは任意に下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

#### 【0492】

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

#### 【0493】

(2)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0494】

(3)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

#### 【0495】

(4) -F, -Cl, -Brまたは-I,  
 (6) - $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、  
 (7)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は後に定義される、  
 (8) -OH,  
 (9) -CN

30

#### 【0496】

(10)  $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

40

(11)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(12)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(13)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , or

(14)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

その前提として $n_1$ は零で、 $R_1$ -ヘテロアリールは窒素により炭素鎖と結合していない、または

#### 【0497】

(VIII)  $-(Z)-(CH_2)_{n1}-(R_1\text{-ヘテロサイクル})$ 、この $n1$ は既に定義したとおりであり、 $R_1$ -

50

ヘテロサイクルは：

モルホリニル、チオモルホルニル、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、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、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、ホモチオモルホリニル S-オキシド、からなる群から選択され、

【0498】

10

この $R_1$ -ヘテロサイクル基は、 $R_1$ -ヘテロサイクル基との新しい結合が水素原子をその結合で置き換えるように、水素原子によって置換されている元の $R_1$ -ヘテロサイクル基のいずれかの原子と結合し、そのヘテロサイクルは任意に独立した下記の1, 2, 3, または4個の基で置換されている：

【0499】

(1)  $C_1$ - $C_6$ アルキル、このアルキルは $C_1$ - $C_3$ アルキル、-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ 、からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0500】

(2)  $C_2$ - $C_6$ アルケニル、このアルケニルは1または2個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

20

【0501】

(3)  $C_2$ - $C_6$ アルキニル、このアルキニルは1または2個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0502】

(4) -F, -Cl, -Brまたは-I,

(5)  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ

(6)  $-C_1$ - $C_6$ アルコキシ、1, 2, または3個の -Fで任意に置換されている、

30

(7)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、この $R_{N-2}$ 及び $R_{N-3}$ は後に定義される、

(8) -OH,

(9) -CN

【0503】

(10)  $C_3$ - $C_7$ シクロアルキル、このシクロアルキルは-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ からなる群から選択された1, 2, または3個の置換基で任意に置換されている、

【0504】

(11)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

40

(12)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(13)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(14)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ ,

(15)  $=O$ ,

、前提として $n_1$ は零で $R_1$ -ヘテロサイクル基は窒素原子で炭素鎖と結合していない；そして

式中の $R_{20}$ はHまたは $C_{1-6}$ アルキルまたはアルケニルである。

【0505】

50

本発明の化合物、及び医薬として受容しうるその塩またはエステル、はアルツハイマー病のヒトを治療するために、アルツハイマー病の発症を予防または遅延させることを補助するために、軽度認識障害（MCI）のある患者を治療しあるいはMCIからADに進行してアルツハイマー病になるのを予防または遅延させるために、ダウン症候群を治療するために、ダッチタイプアミロイドーシスを有する家族性脳出血のヒトを治療するために、脳のアミロイド血管疾患の治療及びその潜在的転帰、すなわち単回及び回帰性葉出血、を予防するために、パーキンソン病を伴う痴呆、パーキンソン症を伴う前頭・側頭性痴呆（FTDP）、進行性スプラヌクレア麻痺を伴う痴呆、皮質基底の退行を伴う痴呆、またはアルツハイマー病のびまん性Lewy体型を含む血管性及び退行性の混合型痴呆を治療するために、有用である。病気がアルツハイマー病であることが望ましい。

10

**【0506】**

本発明の化合物は、ベータ-セクレターゼを阻害しそして斑の生成を減少させるかまたは阻止するのにも有用である。

**【0507】**

これらの病気を治療する場合に、患者に最も適するように本発明の化合物を個別にまたは併せて使用することができる。

**【0508】**

これらの病気に関して、用語「治療する」とは、実際に病気を持つ人に本発明の化合物を使用できることを意味する。本発明の化合物は病気の患者を治癒させるだけでなく、病気の進行を遅延させることによりより有用な生涯を与えることでもある。

20

**【0509】**

用語「予防する」とは、現在病気ではないが通常は病気になるであろう人または病気のリスクの高い人に本発明の化合物を投与することにより、病気にならないことを意味する。さらに、「予防する」は、最終的には病気になってしまうかあるいは病気のリスクのある人における病気の進行を遅らせることも含む。病気の発症を遅延させることにより、本発明の化合物は通常では病気になってしまう時期に病気になるのを防ぎ、あるいは病気またはその影響の進行速度を遅らせるが、その時まで本発明の化合物を投与するが最終的には病気になってしまう。

**【0510】**

上記疾患の治療または予防において、本発明の化合物は治療有効量で投与される。治療有効量は使用する個々の薬物及び投与経路により、当業者既知のように変動する。

30

**【0511】**

上記症状のいずれかと診断された患者の治療において、医師は本発明の化合物の一つまたはそれ以上の投与を直ちに開始し、限りなく続けなければならない。

**【0512】**

アルツハイマー病ではないが将来アルツハイマー病になるかなりのリスクがあると思われる患者の治療において、患者が加齢に伴って記憶または認識に関する問題のような早期の前アルツハイマー病兆候を示したときに医師は治療を開始すべきである。さらに、アルツハイマー病を予告する遺伝的マーカーAPOE4を持つためにハイリスクの患者がいる。このような状況において、患者が病気になっていなくても、病気の症状が現れる前に本発明の化合物の投与を開始すべきであり、そして病気になる可能性を予防し、または遅延させるために治療を限りなく続けなければならない。

40

**【0513】**

本発明の化合物は、経口的に、非経口的に（IV，IM，デポIM，SQ及びデポSQ）、舌下、鼻内（吸入）、髄腔内、局所、及び直腸内に投与することができる。この発明は本発明の化合物である。投与経路に関しても投与形態についても新しいものはない。当業者が既知の投与形態は本発明の化合物の投与に適している。

**【0514】**

経口投与する場合には、本発明の化合物は当業者によく知られている経口投与のための通常の投与形態で投与される。これらの投与形態としては、通常の固形単位投与形態である

50

錠剤及びカプセル並びに溶液、懸濁、及びエリキシルのような液状投与形態がある。固形投与形態を使用する場合には、本発明の化合物を一日一回のみまたは一日二回で投与する必要から持続放出型であることが望ましい。

#### 【0515】

経口投与形態では患者に1日に1乃至4回投与する。本発明の化合物は3回かそれよりも少ない回数投与するのが好ましく、1日1回または2回がより好ましい。したがって、本発明の化合物は固形投与形態で投与するのが望ましく、さらに固形投与形態は1日1または2回投与が可能となる持続放出型であることが望ましい。どのような投与形態が使用されたとしても、胃の中の酸性環境から本発明の化合物を保護するように設計されていることが望ましい。腸溶性被膜をかけた錠剤は当業者にはよく知られている。胃酸から保護するための被膜をかけた細粒を詰めたカプセルも当業者によく知られている。経口投与する場合には治療有効量は約0.1 mg/日から約1,000 mg/日である。経口投与量は約1 mg/日から約100 mg/日が望ましい。経口投与量は約5 mg/日から約50 mg/日であることがより望ましい。患者は一つの用量で開始することができるが、患者の状態の変化に従って経時的に投与量を変えるべきであることは理解されている。

#### 【0516】

本発明の化合物は、非経口的に、例えばIV, IM, デポIM, SC, またはデポSCにより、投与することができる。非経口的に投与する場合には、治療有効量として約0.5 mg/日から約100 mg/日、望ましくは約5 mg/日から50 mg/日を使用する。注射の代わりにデポ製剤を1ヶ月に1回または2週間ごとに1回使用する場合には、投与量は約0.5 mg/日から約50 mg/日、すなわち1ヶ月用量として約15 mgから1500 mgである。一部はアルツハイマー病患者の健忘症のために、非経口投与形態はデポ製剤であることが望ましい。

#### 【0517】

本発明の化合物は舌下投与することができる。舌下投与する場合には、本発明の化合物をIM投与と同じ用量で1日1乃至4回投与すべきである。

#### 【0518】

本発明の化合物は鼻内投与することができる。この投与経路で投与する場合には、適当な投与形態は当業者既知の鼻スプレーまたは乾燥粉末である。鼻内投与のための本発明の化合物の投与量はIM投与と同じである。

#### 【0519】

本発明の化合物は髄腔内に投与することができる。この投与経路で投与する場合には、適当な投与形態は当業者既知の非経口投与形態でありうる。本発明の化合物の髄腔内投与に対する投与量はIM投与と同じである。

#### 【0520】

本発明の化合物は局所に投与することができる。この経路で投与する場合には、適当な投与形態はクリーム、軟膏、またはパッチである。投与すべき本発明の化合物の量の故に、パッチが望ましい。局所に投与する場合には、投与量は約0.5 mg/日から約200 mg/日である。パッチによって吸収される量は限られているために、2またはそれ以上のパッチを使用することができる。パッチの数や大きさは重要ではなく、重要なのは当業者既知のように本発明の化合物の治療有効量が吸収されることである。本発明の化合物は当業者既知のように坐剤により直腸に投与することができる。坐剤により投与する場合には、治療有効量は約0.5 mgから500 mgである。

#### 【0521】

本発明の化合物は当業者既知のようにインプラントにより投与することができる。インプラントにより本発明の化合物を投与する場合には、治療有効量はデポ投与と同じである。

#### 【0522】

MCI（軽度認識障害）の患者の治療、及びMCIからADに進行してアルツハイマー病を発症するのを予防または遅延させるために、ダウン症候群の治療のために、ダッチタイプアミロイドーシスを伴う家族性脳出血のヒトを治療するために、脳のアミロイド血管疾患の治療及びその潜在的転帰、すなわち単回または回帰性葉出血を予防するために、血管性及び退

行性の混合型痴呆、パーキンソン症を伴う痴呆、進行性スプラヌクレア麻痺を伴う痴呆、皮質規定変性を伴う痴呆、アルツハイマー病のびまん性Lewy体型を含むそのほかの退行性痴呆の治療に対して、本発明の化合物を同じように、同じ経路で、同じ治療用量を使用して、同じ投与スケジュールで使用する。

#### 【0523】

本発明の化合物は、上記の病気または状態を治療するために相互にまたはほかの薬物と併せて使用することができる。そのような薬物としては、ガンマ-セクレターゼ阻害薬、抗-アミロイドワクチン及び塩酸ドネペジル (ARICEPT錠)、塩酸タクリン (COGNEXカプセル) またはそのほかのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のような医薬品及び将来の直接的または間接的神経親和性薬物が含まれる。

10

#### 【0524】

さらに、本発明の化合物はP-グリコタンパク (P-gp) の阻害薬と共に使用することができる。P-gp 阻害薬の使用は当業者には既知である。例えば、Cancer Research, 53, 4595-4602(1993), Clin. Cancer Res., 2, 7-12(1996), Cancer Research, 56, 4171-4179 (1996), 国際公報W099/64001及びW001/10387. 重要なことは、P-gp阻害薬の血中濃度が本発明化合物の脳血中濃度を減少させることからP-gpを阻害する効果を及ぼす程度であるという事である。

したがってP-gp阻害薬及び本発明の化合物を同時に、同じまたは異なる投与経路で、または異なる時点で投与することができる。重要なことは投与の時点ではなく、P-gp阻害薬の有効血中濃度を得ることである。

20

#### 【0525】

適当なP-gp阻害薬としては、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 のようなアクリジン誘導体、FK506、VX-710、LY335979、PSC-833、GF-102,918及びそのほかのステロイドがある。そのほかの薬物で同じ機能を発揮することが認められそして有用であると考えられることがあることは理解されるべきである。

#### 【0526】

P-gp阻害薬は、経口的に、非経口的に、(IV, IM, IMデポ、SQ, SQデポ)、局所に、舌下に、直腸に、鼻内に、髄腔内にそしてインプラントにより投与することができる。

30

#### 【0527】

P-gp阻害薬の治療有効量は約0.1 から300 mg/kg/日であり、望ましくは約0.1から約150 mg/kg/日である。患者は一つの用量で開始することができるが、患者の状態の変化に従って経時的に投与量を変えるべきであることは理解されている。

#### 【0528】

経口投与する場合には、P-gp阻害薬は当業者によく知られている経口投与のための通常の投与形態で投与される。これらの投与形態としては、通常の固形単位投与形態である錠剤及びカプセル並びに溶液、懸濁、及びエリキシルのような液状投与形態がある。固形投与形態を使用する場合には、P-gp阻害薬を一日一回のみまたは一日二回で投与する必要から持続放出型であることが望ましい。

40

経口投与形態では患者に1日に1乃至4回投与する。P-gp阻害薬は3回かそれよりも少ない回数投与するのが好ましく、1日1回または2回がより好ましい。したがって、P-gp阻害薬は固形投与形態で投与するのが望ましく、さらに固形投与形態は1日1または2回投与が可能となる持続放出型であることが望ましい。どのような投与形態が使用されたとしても、胃の中の酸性環境からP-gp阻害薬を保護するように設計されていることが望ましい。腸溶性被膜をかけた錠剤は当業者にはよく知られている。胃酸から保護するための被膜をかけた細粒を詰めたカプセルも当業者によく知られている。

#### 【0529】

さらに、P-gp阻害薬は非経口的に投与することができる。非経口的に投与する場合は、IV

50

、IM、デポ - IM、SQまたはデポ - SQで投与することができる。P-gp阻害薬は舌下に投与することができる。舌下に投与する場合には、P-gp阻害薬はIM投与と同じ量を1日1から4回投与すべきである。

【0530】

P-gp阻害薬は鼻内に投与することができる。この投与経路により投与する場合には、適当な投与形態は同業者既知であるように鼻スプレーまたは乾燥粉末である。鼻内投与のP-gp阻害剤の用量はIM投与と同じである。

【0531】

P-gp阻害薬を随腔内投与することができる。この投与経路により投与する場合には、適当な投与形態は当業者既知である非経口投与形態でありうる。

10

【0532】

P-gp阻害薬は局所に投与することができる。この経路で投与する場合には、適当な投与形態はクリーム、軟膏、またはパッチである。投与するのに必要なP-gp阻害薬の量のために、しかし、パッチによって吸収される量は限られている。したがって、2またはそれ以上のパッチが必要である。パッチの数や大きさは重要ではなく、重要なのは当業者既知のようにP-gp阻害薬の治療有効量が吸収されることである。

【0533】

P-gp阻害薬は当業者既知のように坐剤により直腸に投与することができる。

【0534】

P-gp阻害薬は当業者既知のようにインプラントより投与することができる。

20

【0535】

P-gp阻害薬を投与するための投与経路及び投与形態は当業者既知である。個別のP-gp阻害薬及び望ましい投与形態が与えられれば、当業者はそのP-gpに適した投与形態を調製する方法を知っている。

【0536】

当業者にとっては、実際の投与量及び投与頻度は投与される本発明の化合物、治療を受ける個別の病気、治療される病気の重篤度、個別の患者の年齢、体重、一般的状態、同業者がよく知っているように患者が服用しているほかの薬物などによることは明白であるに違いない。

【0537】

本発明の化合物はベータ-セクレターゼの阻害及び斑の形成阻害にも有用である。

30

【0538】

APP切断の阻害

本発明の化合物はAPP695イソフォーム、またはその突然変異体、に対するナンバリングのMet595及びAsp596の間で、またはAPP751またはAPP770のようなイソフォーム、またはその突然変異体、の対応する位置（しばしば、「ベータ-セクレターゼ部位」と言われる）で生じるAPPの切断を阻害する。特別な理論との結合を望まないが、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-ベータまたはAベータ）の生成を阻害することであると考えられている。阻害作用は種々の阻害検定の一つにより示されるが、その検定では正常ではベータ-セクレターゼ切断部位における切断が十分に生じる条件下において阻害化合物の存在下にA-ベータ-セクレターゼ酵素を存在させてAPP基質の切断を分析する。非処理また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切断の減少は阻害作用に相関する。本発明の阻害化合物の効力を示すために使用することができる検定系は知られている。代表的な検定系は、例えば、米国特許番号5,942,400、5,744,346並びに以下の例に記述されている。

40

【0539】

ベータ-セクレターゼの酵素活性及びAベータの生成は、インビトロまたはインビボにおいて、天然型、変異型及び/または合成のAPP基質、天然型、変異型及び/または合成の酵素、及び試験化合物を使用して分析することができる。分析は天然型、変異型及び/または合成APP及び酵素を発現する初代または2代目細胞を必要とすることがあり、または基質

50

及び酵素を発現する形質転換動物モデルを使用することもある。酵素活性の検出は一つまたはそれ以上の切断生成物を、例えば、免疫検定、蛍光分析、発色団検定、HPLC、またはそのほかの検出手段により分析することによって行うことができる。阻害化合物は、阻害化合物が存在せずにベータ-セクレターゼ介在切断が観察されそして測定される対照と比較して、ベータ-セクレターゼ切断生成物の量を減少させる能力を有するものとして決定される。

#### 【0540】

##### ベータ-セクレターゼ

種々の形のベータ-セクレターゼ酵素が知られており、酵素活性の測定及び酵素活性の阻害を検定するために使用することができ、有用である。これらには天然、組換え及び合成の酵素が含まれる。ヒトベータ-セクレターゼはベータ部位APP切断酵素 (BACE)、Asp2、及びメマプシン2として知られており、そして例えば、米国特許番号5,744,346及び公開PTC特許出願W098/22597、W000/03819、W001/23533、及びW000/17369、並びに出版文献 (Mol. Cell. Neurosci. 14: 419-427 (1999); Science 286: 735-741 (1999); Nature 402: 533-537 (1999); Nature 40: 537-540 (1999); 及びPNAS USA 97: 1456-1460 (2000)) に特徴が述べられている。合成型の酵素についても記述されている (W098/22597及びW000/17369)。ベータ-セクレターゼはヒト脳組織から抽出及び精製することができ、そして細胞中、例えば組換え酵素を発現する哺乳動物細胞中で作成することができる。

10

#### 【0541】

本発明の望ましい化合物は50マイクロモル未満の濃度において、望ましくは10マイクロモル以下の濃度において、より望ましくは1マイクロモル以下の濃度において、そしてもっとも望ましくは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%を阻害する効果を有する。

20

#### 【0542】

##### APP基質

ベータ-セクレターゼ介在APP切断の阻害を示す検定には、Nature 325: 733-6 (1987)に記述されている695アミノ酸の「ノーマル」イソタイプ、Nature 331: 530-532 (1981)に記述されている770アミノ酸のイソタイプ、及びスエーデン突然変異 (KM670-1NL) (APP-SW)、ロンドン突然変異 (V7176F) などのような変異体を含めて、APPのいずれの既知の形も使用することができる。例えば、米国特許5,766,846及びNature Genet. 1: 233-234 (1992)、既知突然変異体に関する総説を参照。そのほかの有用な基質として、例えばW000/17369に開示されている二塩基性アミノ酸修飾、APP-KK、及び野生型 (WT) または例えば米国特許5,942,400及びW000/03819に記述されているような変異型、例えばSW、のベータ-セクレターゼ切断部位を含む合成ペプチドがある。

30

#### 【0543】

APP基質はAPP (KM-DAまたはNL-DA) ベータ-セクレターゼ切断部位、例えば、完全APPペプチドまたは変異体、APPフラグメント、組換えまたは合成APP、または融合ペプチド、を含んでいる。望ましくは、融合ペプチドは判定検定に有用な分子、例えば単離及び検出の性能を有する分子を持つペプチドと融合したベータ-セクレターゼ切断部位を含んでいる。有用な分子は抗体結合のための抗原決定基、標識またはそのほかの検出基、結合基質などでありうる。

40

#### 【0544】

##### 抗体

例えば、Neuro. Lett. 249: 21-4 (1999)及び米国特許5,612,486に記述されているように、APP切断の特徴的産物は種々の抗体を使用して免疫学的に測定することができる。

#### 【0545】

Aベータを検出するための有用な抗体としては、例えば、Aベータペプチドのアミノ酸1-16上にある抗原決定基を特異的に認識するモノクローナル抗体6E10 (Senetek, St. Louis, MO); ヒトAベータ1-40及び1-42それぞれに特異的である抗体162及び164 (New York State Institute for Basic Research, Staten Island, NY); 米国特許5,593,846記述され

50



ているような、ベータアミロイドペプチドの結合領域、残基16及び17の間の位置、を認識する抗体、が含まれる。APPの残基591から596の合成ペプチドに対して作成された抗体、及びスエーデン突然変異の590-596に対して作成されたSW192 抗体もAPP及びその切断産物の免疫検定に有用であり、米国特許5,604,102及び5,721,130に記述されている。

#### 【0546】

##### 検定システム

ベータ-セクレターゼ切断部位におけるAPP切断を測定するための検定は当業者には既知である。代表的な検定は、例えば米国特許5,744,346及び5,942,400、及び後記の例に記述されている。

#### 【0547】

##### 細胞を使用しない検定

本発明の化合物の阻害活性を示すために使用できる代表的検定は、例えば、W000/17369, W000/03819, 及び米国特許5,942,400及び5,744,346に記述されている。その検定は細胞を使用しないインキュベーションまたはA-ベータセクレターゼを発現する細胞を使用する細胞インキュベーションで、A-ベータ-セクレターゼ切断部位を有するAPP基質を使用して行うことができる。

#### 【0548】

APPのベータ-セクレターゼ切断部位を含むAPP基質、例えば、完全APPまたは変異体、APPフラグメント、または組換えまたはアミノ酸配列：KM-DAまたはNL-DAを含む合成APP基質、を酵素の切断活性に適したインキュベーション条件下で、ベータ-セクレターゼ酵素、そのフラグメント、またはベータ-セクレターゼ活性を持ちそしてAPPのベータ-セクレターゼ切断部位を切断することができる合成または組換え変異体を存在させてインキュベートする。適する基質は任意に基質ペプチド及びペプチドまたはそのベータ-セクレターゼ切断産物の精製または検出を容易にする融合タンパクまたはペプチドである誘導体を含む。有用な修飾には抗体結合のための既知抗原決定基の挿入；標識または検出基の連結、結合基質の連結などがある。

#### 【0549】

細胞を使用しないインビトロ検定のための適当なインキュベーション条件は、例えば：約200ナノモルから10マイクロモルの基質、約10から200ピコモルの酵素、及び約0.1ナノモルから10マイクロモルの阻害化合物、の水溶液を、おおよそpH4-7で、約37°Cで、約10分から3時間の間である。これらのインキュベーション条件は例示に過ぎず、個別の検定成分及び/または使用する測定システムの要求に応じて変更することができる。個別の検定成分のインキュベーション条件の最適化は、使用した特異的ベータ-セクレターゼ酵素及びその最適pH、そのほかの検定に使用した酵素及び/またはマーカー、などについて行うべきである。そのような最適化は定常的に行われており、過度の実験は必要でないであろう。

#### 【0550】

一つの有用な検定ではAPP-SWのC-末端125アミノ酸に融合したマルトース結合タンパク (MBP) を持つ融合ペプチドを使用する。MBP部分は抗-MBP捕捉抗体により検定基質上で捕捉される。捕捉された融合タンパクのベータ-セクレターゼ存在下におけるインキュベーションによりベータ-セクレターゼ切断部位における基質の切断を生じる。切断活性の分析は、例えば、切断生成物の免疫検定により可能である。その一つの免疫検定では、例えば、抗体SW192を使用して、切断融合タンパクのカルボキシ末端に露出する独特の抗原決定基を検出する。この検定は、例えば、米国特許5,942,400に記述されている。

#### 【0551】

##### 細胞を使用する検定

多数の細胞使用検定をベータ-セクレターゼ活性及び/またはA-ベータを放出するAPPのプロセッシングを分析するために使用することができる。細胞内で本発明の阻害化合物の存在下または非存在下にA-ベータ-セクレターゼ酵素とAPP基質を接触させることを、化合物のベータ-セクレターゼ阻害活性を示すために使用することができる。望ましくは、有用

10

20

30

40

50

な阻害化合物が存在する検定では、非阻害対照に比較して、酵素活性の少なくとも約30%、もっとも望ましいのは少なくとも約50%阻害を示す。

#### 【0552】

一態様において、自然にベータ-セクレターゼを発現する細胞を使用する。その他には、細胞は修飾されてすでに検討したような組換えベータ-セクレターゼまたは合成変異体酵素を発現する。APP基質は培地に添加することができ、そして望ましくは細胞中に発現する。自然にAPP、APPの変異体または突然変異体を発現する細胞、またはAPPのイソフォーム、突然変異または変異APP、組換えまたは合成APP、APPフラグメント、合成APPペプチドまたはベータ-セクレターゼAPP切断部位を含む融合タンパクを発現するように形質転換した細胞を使用することができるが、その前提として発現したAPPは酵素と接触することができ、そして酵素的切断活性が分析できなければならない。

#### 【0553】

正常にAPPからAベータを切り出すヒト細胞系は本発明の化合物の阻害活性を検定するための有用な手段を提供する。培地におけるA-ベータ及び/またはその他の切断産物の生成及び放出は、例えば、ウェスタンブロットのような免疫検定またはELISAのような酵素結合免疫検定(EIA)により測定することができる。

#### 【0554】

APP基質及び活性ベータ-セクレターゼを発現する細胞を対照と比較して酵素活性の阻害を示すために阻害化合物の存在下にインキュベートすることができる。ベータ-セクレターゼの活性は一つかそれ以上のAPP基質の切断生成物を分析することにより測定できる。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-ベータのようなベータ-セクレターゼにより誘導される特異的APP切断生成物の減少に現れる。

#### 【0555】

神経細胞及び非神経細胞はいずれも切断及びA-ベータの放出をするが、内在性ベータ-セクレターゼ活性のレベルは低く、往々にしてEIAによる検出は困難である。増強したベータ-セクレターゼ活性を有することが知られている細胞型を使用することにより、APPからA-ベータへのプロセッシングを増強し、そして/またはA-ベータの生成を増強することが望ましい。例えば、APPのスエーデン突然変異型(APP-SW)による；APP-KKによる；またはAPP-SW-KKによる細胞の遺伝子導入は、増強したベータ-セクレターゼ活性及び容易に測定しうるA-ベータの量を生成する細胞を提供する。

#### 【0556】

その検定において、例えば、APP及びベータ-セクレターゼを発現する細胞を、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た条件でインキュベートする。細胞を阻害化合物に暴露することにより、培地に放出されるAベータの量及び/または細胞分解液中のAPPのCTF99フラグメントの量は対照に比較して減少する。APPの切断生成物は、例えば、すでに検討したような特異的抗体を使用する免疫反応により分析することができる。

#### 【0557】

ベータ-セクレターゼ活性の分析のために望ましい細胞としては、初代ヒト神経細胞、APPを遺伝子導入した初代形質転換動物神経細胞、及びAPP-SWのようなAPPを発現する安定293細胞系のようなそのほかの細胞がある。

#### 【0558】

インビボ検定：動物モデル

種々の動物モデルをベータ-セクレターゼ活性及び/またはAベータを放出するAPPのプロセッシングを分析するために、前記のように使用することができる。例えば、APP基質及びベータ-セクレターゼ酵素を発現する形質転換動物を本発明の化合物の阻害活性を示すために使用することができる。ある形質転換動物モデルは、例えば、米国特許5,877,399, 5,612,486, 5,387,742, 5,720,936, 5,850,003, 5,877,015及び5,811,633, 及びNature 373:523 (1995)に記述されている。ADの病理生理に関係する性質を示す動物が望ましい。本発明の化合物をここに記述した形質転換マウスに投与することにより化合物の阻害

活性を示す別の方法を提供する。医薬として有効な担体に入れて、及び標的組織に達する投与経路により、適当な治療量の化合物を投与することも望ましい。

【0559】

ベータ-セクレターゼ切断部位におけるベータ-セクレターゼ介在切断及びAベータ放出の阻害は脳液または組織のような動物体液中の分解フラグメントを測定することによってこれらの動物で分析することができる。Aベータ沈着または斑について脳組織を分析することが望ましい。

【0560】

本発明の阻害化合物の存在下にそして酵素介在APP切断及び/または基質から十分にAベータの放出をすることができる条件下でAPP基質をA-ベータ-セクレターゼ酵素と接触させることにより、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-セクレターゼ介在切断を有効に減少させ、そして/または放出されるAベータの量を有効に減少させる。その接触が本発明の阻害化合物の動物モデルへの投与である場合には、例えば、前記のように、この化合物は動物の脳組織におけるAベータの沈着を減少させ、そしてベータアミロイド斑の数および/または大きさを減少させる効果を示す。その投与がヒト患者に対するものである場合には、その化合物は増加したAベータ量が特徴である病気の進行を阻止しまたは遅延させるのに、患者におけるADの進行を遅延させるのに、そして/または病気のリスクのある患者におけるADの発症または進行を阻止するのに有効である。

【0561】

特に規定しない限り、ここに使用されている科学的及び技術的用語は本発明が属する技術分野で通常理解されているのと同じ意味を有している。

【0562】

定義及び慣用

以下の定義及び説明は明細書及び請求項の両者を含むこの文書全体を通して使用されている用語に対するものである。

【0563】

定義

医薬として受容しうるとは、組成、製剤、安定性、患者受容性及び生物学的利用性に関して、薬理学的/毒物学的見地から患者に受容され、そして物理学的/化学的見地から医薬製造化学者に受容される性質及び/または物質のことである。

【0564】

ADとはアルツハイマー病のことである。

【0565】

APP、アミロイド前駆体タンパク、は、例えば、米国特許5,766,846に開示されているような、APP変異体、突然変異体、及びイソフォームを含むいずれかのAPPポリペプチドとして定義される。

【0566】

A-ベータ（またはAベータ）、アミロイドベータペプチド、は39, 40, 41, 42及び43アミノ酸のペプチドを含み、そしてベータ-セクレターゼ切断部位からアミノ酸39, 40, 41, 42または43へ延長している、APPのベータ-セクレターゼ介在切断により生成するいずれかのペプチドとして定義される。

【0567】

ベータ-セクレターゼ（ベータ-セクレターゼ、BACE1, Asp2, メマプシン2）はAベータのアミノ末端においてAPPの切断を行うアスパラギン酸タンパク分解酵素である。ヒトベータ-セクレターゼは、例えば、W000/17369に記述されている。

【0568】

DMSOはジメチルスルホキシドのことである。

【0569】

温度はすべて℃である。

【0570】

HPLCは高圧液体クロマトグラフィーのことである。

【0571】

BOCは1,1-ジメチルエトキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニル、  
-CO-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, のことである。

【0572】

保護基とは一般的にこの化合物を調製する合成経路に適合する適当な保護基のいずれかである。一般的に、適当な保護基はProtective Groups in Organic Synthesis, Greene, et al., 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, 1991; and 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sones, 1999の中に見出すことができる。特異的保護基はα-メチルベンジル、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、ヨー化アセチル、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-ジフェニルエチ-1-イルオキシカルボニル、1,1-ジフェニルプロパン-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロパン-2-イルオキシカルボニル、2-(p-トルイル)プロパン-2-イルオキシカルボニル、シクロペンタニルカルボニル、1-メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-トルイルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(メチルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスフィノ)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)プロパン-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンズイソキサリルメトキシカルボニル、4-アセトキシベンジルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デシルオキシ)ベンジルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、及び1-ピペリジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルカルボナート、-CH=CH=CH<sub>2</sub> 及びフェニル-C(=N)-Hである。

10

20

30

【0573】

食塩液とは飽和塩化ナトリウム水溶液のことである。

【0574】

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）とは（支持体、溶出液）として表現される化合物の精製/分離のことである。適当なフラクションを集めて、濃縮することにより求める化合物を得ることと理解されている。

【0575】

医薬として受容しうるとは、組成、製剤、安定性、患者受容性及び生物学的利用性に関して、薬理学的/毒物学的見地から患者に受容されそして物理学的/化学的見地から医薬製造化学者に受容される性質及び/または物質のことである。

40

【0576】

治療有効量とは、治療している病気の少なくとも一つの症状を軽減するか、または病気の一つまたはそれ以上の臨床的マーカーまたは症状の発生を減少させるか遅らせるのに有効な量と定義される。

【0577】

この明細書及び付属の請求項に使用されているように、単数形の "a," "an," 及び "the" は、文章で明白に記述しない限り、複数の指示物を含むことに注意すべきである。したがって、例えば、"a compound" には2またはそれ以上の化合物の混合物が含まれる。また語 "or" は明確に文章で記述しない限り、その意味に "and/or" を含んで使用されていることに注意すべきである。

50

## 【0578】

特に規定しない限り、ここに使用されている科学的及び技術的用語は本発明が属する技術分野で通常理解されているのと同じ意味を有している。

## 【0579】

ここに引用した特許及び出版物の全てを全ての目的のために引用して取り入れた。

## 【0580】

式に関する慣用及び変化の定義

明細書及び請求項の中の種々の化合物または分子フラグメントを表現する化学式は明確に特定された構造特徴に加えて変化する置換基を含んでいる。変化する置換基は文字または数字付文字により同定される、例えば、“ $Z_i$ ”または“ $R_i$ ”において、この“ $i$ ”は整数である。これらの変化する置換基は1価または2価のいずれかである、すなわち、化学結合の1個または2個で式に結合した基であることを示している。例えば、基 $Z_i$ が式に $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{Z}_i)\text{H}$ で結合しているならば、それは2価の変化基であることを示す。変化基 $R_i$ 及び $R_j$ がもし式 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_i)(\text{R}_j)\text{H}_2$ で結合していれば、1価の変化基であることを示すであろう。化学式が上記のように線状に描かれている場合には、変化基は括弧でくくられ、括弧でくくられた変化基のすぐ左側の原子に結合している。2個またはそれ以上の連続する変化基が括弧でくくられている場合には、連続する変化基のそれぞれはすぐ左側の括弧でくくられていない原子に結合している。このように、上記式では、 $R_i$ 及び $R_j$ は先行する炭素原子に結合している。また、ステロイドのように炭素原子ナンバリングの確立したシステムがある分子のいずれに対しても、これらの炭素原子は $C_i$ と命名される、この場合の“ $i$ ”は炭素原子の番号に相当する整数である。例えば、 $C_6$ はステロイド化学の分野の化学者によって伝統的に命名されているステロイド骨格における6位または炭素原子の番号を示す。同様に“ $R_6$ ”は $C_6$ 位置における（1価または2価の）変化基を示す。

10

20

## 【0581】

線状に描かれた化学式またはその部分は直線鎖に原子を表現する。記号“-”は一般的に鎖の中の2個の原子の間の結合を示す。したがって、 $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_i)-\text{CH}_3$ は2-置換-1-メトキシプロパン化合物を示す。同様に、記号“=”は二重結合を示す、例えば、 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}_i)-\text{O}-\text{CH}_3$ 、そして記号“≡”は三重結合を示す、例えば、 $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{R}_i)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。カルボニル基は二つの方法のいずれかで示す： $-\text{CO}-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ 、簡明のためには前者が望ましい。

30

## 【0582】

環状（リング）化合物または分子部分の化学式を線状に表現することができる。例えば、化合物4-クロロ-2-メチルピリジン、星印（\*）を付けた原子が相互に結合して環を形成するとする慣用の下に、線状に、 $\text{N}^*=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CCl}-\text{CH}=\text{C}^*\text{H}$ と表現することができる。同様に、環状分子部分、4-(エチル)-1-ピペラジニルは $-\text{N}^*-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}^*\text{H}_2$ と表現することができる。

## 【0583】

いずれの化合物に関しても固定した環状（リング）構造は、固定した環状化合物の各炭素原子に結合した置換基に対して環の面に関する方向を規定する。環の一部である炭素原子に2個の置換基を有する飽和化合物に関して、 $-\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)-$ の二つの置換基は環に対してアキシャルまたはエクアトリアル（いずれかであり、そしてアキシャル/エクアトリアル）の間を変化することができる。しかし、二つの置換基の環に対する位置及び相互の位置は固定している。いずれかの置換基がそのときにリング面の上か下（アキシャル）よりもリング面内にある（エクアトリアル）間に、一つの基は常にほかの基の上にある。そのような化合物を描く化学構造式において、ほかの置換基（ $\text{X}_2$ ）よりも「下」にある置換基（ $\text{X}_1$ ）はアルファ配位と同定されるであろう、そして破線、ダッシュまたは点線、すなわち、記号“- - -”または“…”により示される。ほかのもの（ $\text{X}_1$ ）よりも「上」に結合している対応する基（ $\text{X}_2$ ）はベータ配位にあると同定され、そして実線で示される。変化基が2価である場合には、結合が一緒に、または別々にまたはともに変化の定義に取り入れられていることがある。例えば、炭素原子に $-\text{C}(=\text{R}_i)-$ として結合している変化基 $R_i$ は2価で

40

50

あり、オキソまたはケトと規定されるか（したがって、カルボニル基-CO-を形成する）または2個の個別に結合した1価変化基アルファ- $R_{i-j}$ 及びベータ- $R_{i-k}$ として規定される。2価変化基、 $R_i$ 、が2個の1価変化基からなると規定された場合には、2価変化基を規定するために使用される慣用は“アルファ- $R_{i-j}$ ：ベータ- $R_{i-k}$ ”またはそれを若干変形したものである。そのような場合にアルファ- $R_{i-j}$ 及びベータ- $R_{i-k}$ はともに炭素原子に結合して、-C(アルファ- $R_{i-j}$ )(ベータ- $R_{i-k}$ )-を与える。例えば、2価変化基 $R_6$ 、-C(=R<sub>6</sub>)-が2個の1価変化基からなると規定された場合に、2個の1価変化基アルファ- $R_{6-1}$ ：ベータ- $R_{6-2}$ 、……アルファ- $R_{6-9}$ ：ベータ- $R_{6-10}$ 、などであり、-C(アルファ- $R_{6-1}$ )(ベータ- $R_{6-2}$ )-、……-C(アルファ- $R_{6-9}$ )(ベータ- $R_{6-10}$ )-などを与える。同様に、2価変化基 $R_{11}$ 、-C(=R<sub>11</sub>)-に対して、2個の1価変化基はアルファ- $R_{11-1}$ ：ベータ- $R_{11-2}$ である。アルファ及びベータ配位が存在しない（例えば、リング内に炭素炭素二重結合が存在するために）環置換基に対して、及びリングの一部となっていない炭素原子に結合する置換基についても上記慣用を使用するが、アルファ及びベータの呼称は省略する。

10

#### 【0584】

2価変化基が2個の別の1価変化基として規定されると同様に、2個の1価変化基を併せて2価変化基として規定することがある。例えば、式  $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$  ( $C_1$ 及び $C_2$ はそれぞれ任意に第一炭素及び第二炭素とする)において、 $R_i$ 及び $R_j$ は一緒に(1)及びの間に第二の結合または(2)オキサ(-O-)のような2価の基を形成するように規定することができ、そして式はエポキシドを記述する。 $R_i$ 及び $R_j$ が一緒に、基-X-Y-のような、もっと複雑な基を形成する場合には、その基の方向は、上記式の $C_1$ がXに結合し、そして $C_2$ がYに結合するというようなことである。このような慣用により、規定「…… $R_i$ 及び $R_j$ はともに-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CO-を形成する」の意味するところは、カルボニルが $C_2$ に結合したラク톤のことである。しかし、規定「…… $R_i$ 及び $R_j$ はともに-CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を形成する」の場合は、慣用の意味するところは、カルボニルが $C_1$ に結合したラク톤のことである。

20

#### 【0585】

変化基の中に含まれる炭素数は二つの方法のうちの一つで示される。第一の方法は、“ $C_1-C_4$ ”のように変化基の実態名に接頭語を使用するのもであり、その“1”及び“4”はいずれも整数であり、変化基の中の炭素原子数の最小と最大を示している。この接頭語は変化基からスペースを置いて分離している。例えば、“ $C_1-C_4$  アルキル”は1から4個の炭素原子のアルキルを示す（相手方を示さなければ異性体を含む）。一つの接頭語が与えられた場合には、その接頭語は規定された変化置換基の全部の炭素原子数を示す。したがって、 $C_2-C_4$ アルコキシカルボニルは基CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CO-、このnは零、1、または2である、を記述している。第二の方法によると、規定される各部分のみの炭素原子数が括弧内にくくられた“ $R_i-R_j$ ”によって別に示され、そしてそれは規定される位置のすぐ前に（スペースを挟まずに）置かれる。この追加の慣用により（ $C_1-C_3$ ）アルコキシカルボニルは $C_2-C_4$ アルコキシカルボニルと同じ意味を有する、なぜなら“ $C_1-C_3$ ”はアルコキシ基の炭素原子数のみを示しているからである。同様に $C_2-C_6$ アルコシアルキル及び（ $C_1-C_3$ ）アルコキシ（ $C_1-C_3$ ）アルキルは両者とも2から6個の炭素原子を含むアルコシアルキル基を規定するが、この二つの定義は異なる、なぜなら前者はアルコキシまたはアルキルいずれかが4または5個の炭素原子を持つことができるが、後者の定義はこれらの基のいずれも3個までの炭素に限定される。

30

40

#### 【0586】

##### 調製方式

本発明の化合物は種々の既知化学変換を使用して調製することができる。本質的に、式Iの化合物の調製は当業者既知の方法に準じた技術及び化学操作を使用して実施することができる；特別な経路の選択は、出発物質の入手可能性及びコスト、時間及び中間体及び最終産物の分離及び精製における困難さ、のような製薬研究施設にける通常の要因及び当業者によく知られそして考慮されているそのほかの要因に依存する。実際、本発明の化合物を調製するための工程は一般に複数存在するであろう。以下の例によって示されるように、本発明に包含される化合物を製造するための出発物質を変更することができ、そして他

50

の工程を使用することができることを当業者は認識するであろう。

【0587】

出発物質及び種々の中間体は市販のものを入手する、市販の有機化合物から調製する、または既知の合成方法を使用して調製することができる。ある場合には、一部の変換を行うために活性な官能基を保護する必要があるであろう。一般的に、そのような保護基の必要性並びにそのような基を結合したり、除去したりするために必要な条件は有機合成の分野の技術者には明白であろう。

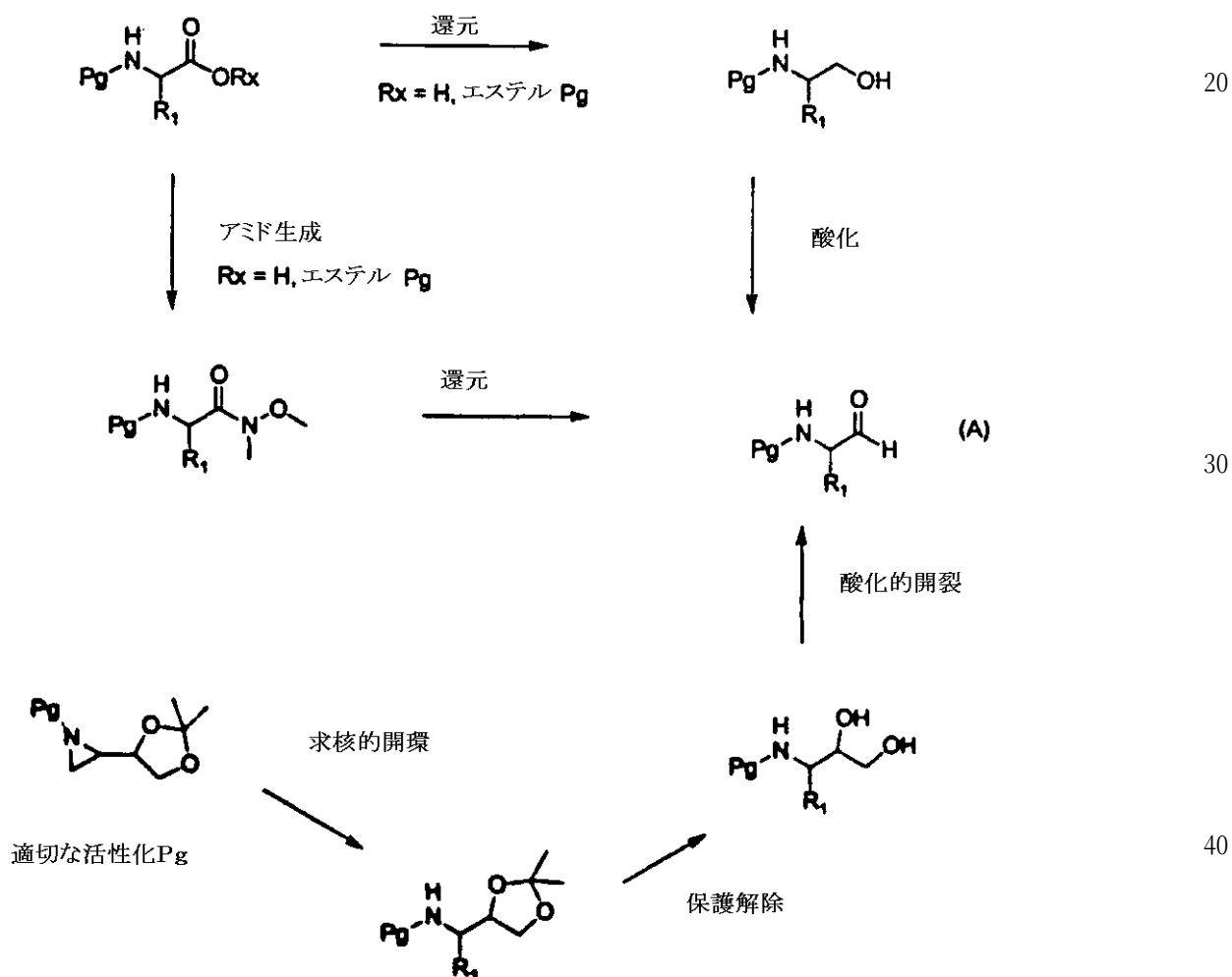
【0588】

本発明の化合物を調製するのに適した代表的合成方法は下記に開示されている：Tetraher  
on Letters, 39, 4925-4928 (1998); Journal of Medicinal Chemistry, 41, 3387-3401 10  
(1998); Journal of Medicinal Chemistry, 39, 3203-3216 (1996); 及び/またはJournal  
of the Chemical Society Chemical Communications, 1052-1053 (1993).

【0589】

本発明の化合物を合成する方法の例を下記スキーム1、スキーム2、スキーム3及びスキ  
ーム4に記述する。スキーム1-4に描かれている代表例の記述は中間体A-D、一般的化合物カ  
ップリングE-G、及び例1-5の合成例について以下に示す。

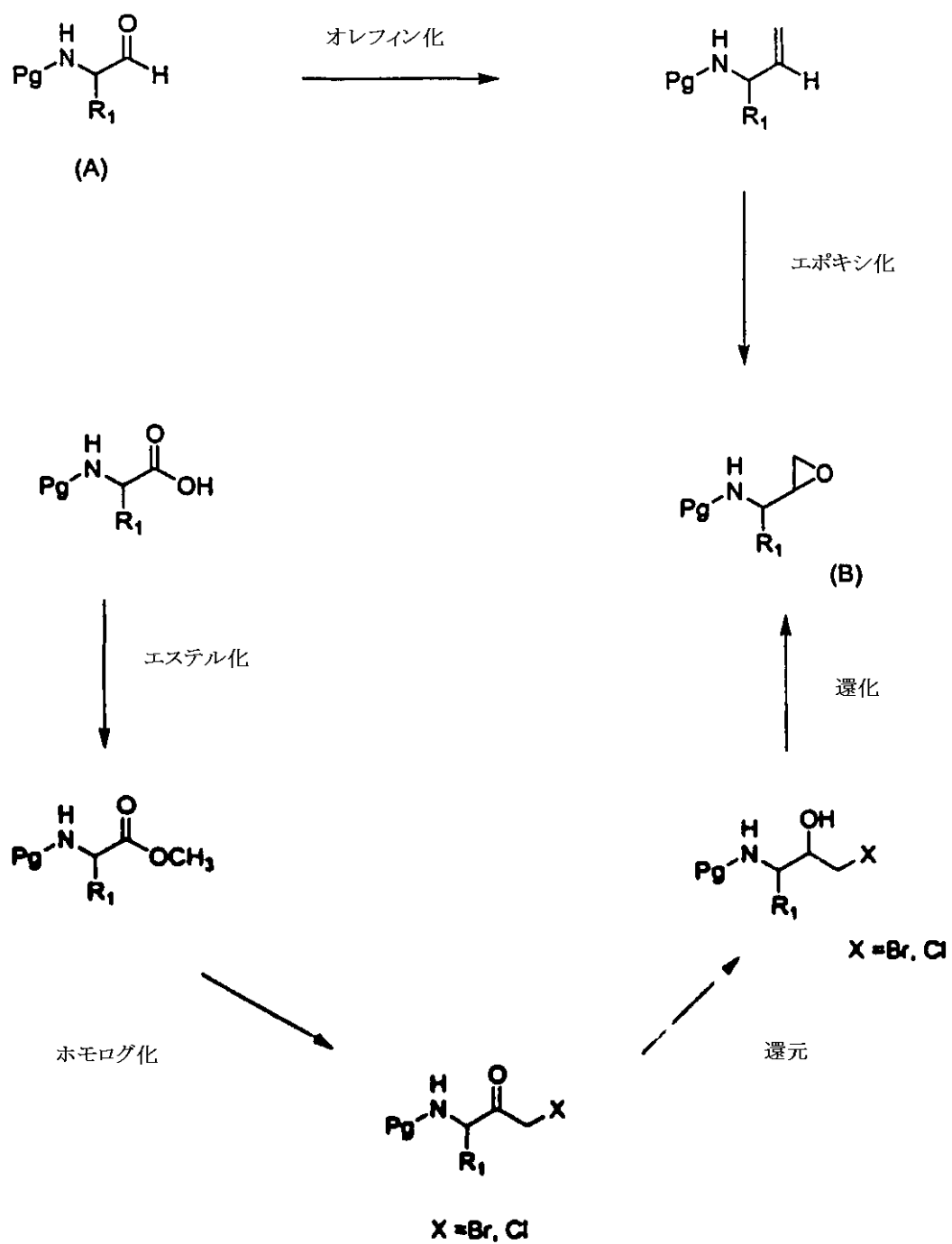
【0590】



【0591】

ここに使用されているPgは保護基を意味し、これは、例えば、N-保護 $\alpha$ -アミノアルデヒドの例示的合成、Chem. Rev. 1989, 89, 149.参照、の中に示されているようなものである。

【0592】

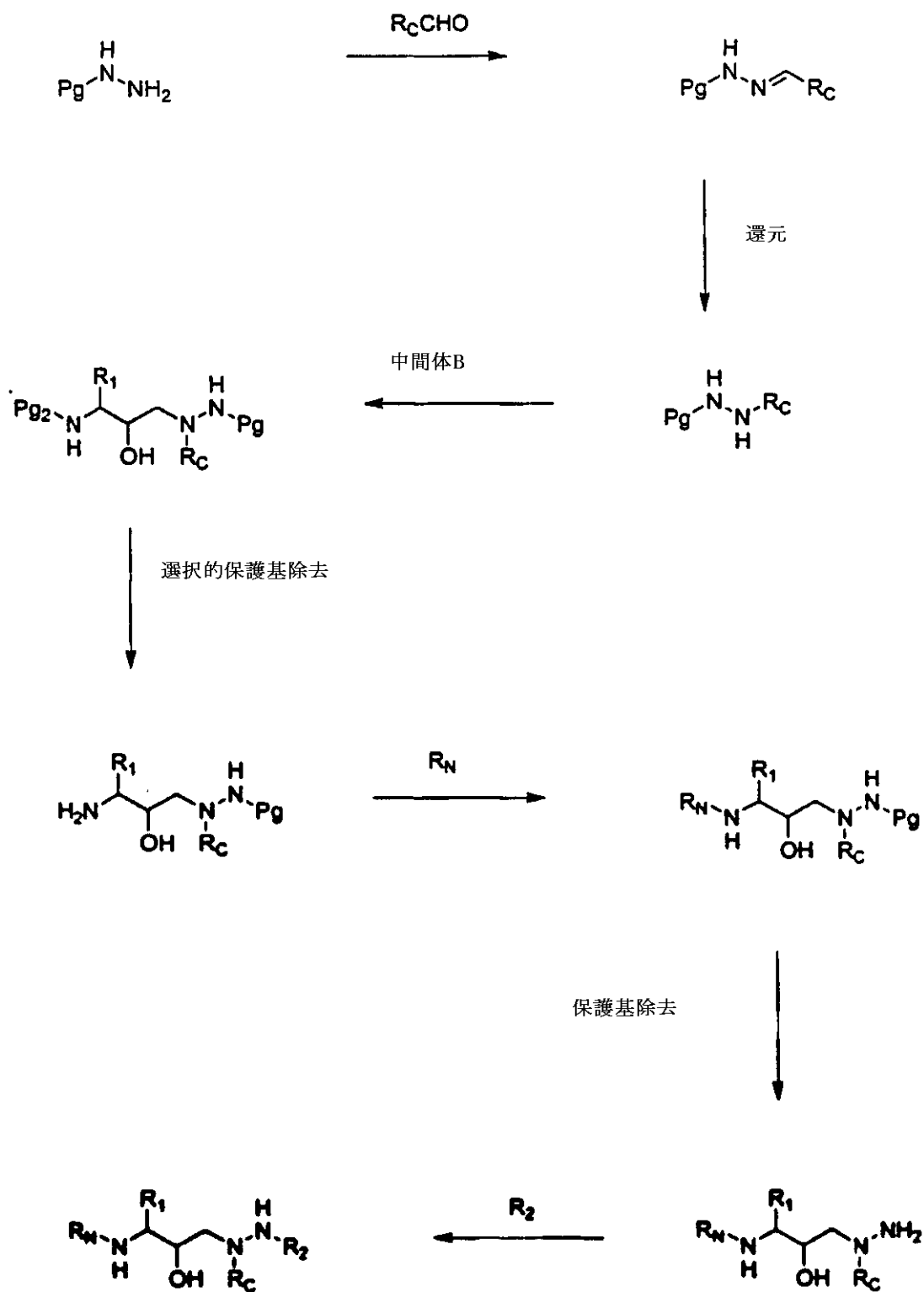


10

20

30





10

20

30

40

## 【0594】

本発明にはさらに以下の例によって説明されるが、記述する特別な方法に本発明の範囲及び精神を限定すると解釈されるべきではない。

## 【0595】

中間体合成

A. 2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸

2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸    メチルエステル：臭化水素酸    メ    50

チル 2-アミノ-チアゾール-4-カルボン酸 (Justus Liebigs Ann. Chem. 1951, 571, 44, Heterocycle 1997, 45, 1299) (13 g, 51 mmol) 及び TEA (40 mL, 290 mmol) の DCM (130 mL) 溶液を室温においてよく攪拌し、メタンスルホニルクロリド (11 mL, 140 mmol) を滴下した。1時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに再懸濁し、濾過し、シリカゲルでクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール、97:3) を行い、2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸 メチルエステル (5.5 g) を得た。MS(ESI-)  $C_6H_8N_2O_4S_2$  に対して  $m/z$  234.9 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0596】

2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸：2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸 メチルエステル (5.5 g, 22 mmol) 及び 1 M NaOH (50 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、濃縮し、シリカゲルでクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール、97:3) を行い、2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸 (3.7 g) を固体として得た。MS(ESI-)  $C_5H_6N_2O_4S_2$  に対して  $m/z$  220.9 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0597】

B. t-ブチル 2-((2R,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸

N'-エチリデン-ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル：t-ブチル カルバジン酸 (50.0 g, 0.38 mole) 及びアセトアルデヒド (17.5 g, 0.4 mole) をエタノール (250 mL) 中72時間還流した。溶液を濃縮し、酢酸エチルに溶解した。溶液を水で洗い、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、濃縮してN'-エチリデン-ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (56 g) を淡黄色油状物として得た、これは放置して固化した。MS(ESI+)  $C_7H_{14}N_2O_2$  に対して  $m/z$  159.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0598】

N'-エチルヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル： N'-エチリデン-ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (5.0 g, 32 mmol)、酢酸 (48  $\mu$ L) 及びPtO<sub>2</sub> (250 mg) を及びエタノール (50 mL) をParr接触還元装置中40 psi加圧の水素気流下24時間振り混ぜた。セライトを通して混合物を濾過し、N'-エチルヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (5 g) を透明油状物として得た。MS(ESI+)  $C_7H_{16}N_2O_2$  に対して  $m/z$  161.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0599】

t-ブチル 2-((2R,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸 (J. Med. Chem. 1998, 41, 3387-3401)： [(1S)-1-(2S)-オキシラニル-2-フェニルエチル]-カルバミン酸フェニルメチルエステル (6.07 g, 20.4 mmol) のイソプロパノール (100 mL) 溶液をよく攪拌しながらN'-エチルヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (3.93 g, 24.5 mmol) を加え、反応を67時間還流した。反応を濃縮し、シリカゲルでクロマトグラフィー (ヘキサンからジクロロメタンからジクロロメタン中アンモニア飽和メタノール1%のグラジエントで溶出) を行い、t-ブチル 2-((2R,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸 (7.9 g) を白色固体として得た。MS(ESI+)  $C_{25}H_{35}N_3O_5$  に対して  $m/z$  458.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0600】

t-ブチル 2-((2R,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸： t-ブチル 2-((2R,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸 (3.11 g, 6.8 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に10% Pd/C (0.32 g) を加え、5時間水素雰囲気 (任意の圧) 中で5時間攪拌した。セライトを通して反応を濾過し、濾液を減圧下に濃縮してt-ブチル 2-((2R,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸 (2.2 g) を油状物として得た。MS(ESI+)  $C_{17}H_{29}N_3O_3$  に対して  $m/z$  324.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0601】

C. t-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラ

## ジンカルボン酸

t-ブチル 2-((2S,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸: [(1S)-1-(2R)-オキシラニル-2-フェニルエチル]-カルバミン酸フェニルメチルエステル (312 mg, 1.0 mmol) のイソプロパノール (3 mL) 溶液をよく攪拌しながらN'-エチルヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (202 mg, 1.3 mmol) を加え、反応を24時間還流した。反応を濃縮し、粗製t-ブチル 2-((2S,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸 (537 mg) を得た。MS(ESI+)  $C_{25}H_{35}N_3O_5$  に対してm/z 458.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0602】

10

t-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸: 粗製 t-ブチル 2-((2S,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸 (502 mg, 1.1 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に10% Pd/C (5.2 mg) を加え、5時間水素雰囲気 (任意の圧) 中で6時間攪拌した。セライトを通して反応を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して粗製t-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸 (293 mg) を油状物として得た。MS(ESI+)  $C_{17}H_{29}N_3O_3$  に対してm/z 324.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0603】

D. t-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸

20

メチル (Z)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニル-アクリル酸: 3,5ジフルオロベンズアルデヒド (1.92 g, 13.5 mmol) 及びメチル ベンジルオキシカルボニルアミノ-(ジメトキシホスホリル) 酢酸 (5.37 g, 16.2 mmol) の乾燥THF(20 mL)溶液をよく攪拌しつつ、窒素気流下0°Cに冷却し、シリンジから1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (1.38 g, 16.2 mmol) を加えた。反応を室温にまで上昇させ6時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。濃縮後、残留物をシリカゲルでクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出) を行いメチル (Z)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-アクリル酸 (3.55 g) を白色固体として得た。MS(ESI+)  $C_{18}H_{15}F_2NO_4$  に対してm/z 348.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0604】

30

CBZ-L-3,5-ジフルオロフェニルアラニン メチルエステル: Parr Hastelloyボンベにメチル (Z)-2-ベンジルオキシカルボキシアミノ-(3,5-ジフルオロフェニル)-アクリル酸 (21 g, 48 mmol) の脱気メタノール (315 mL) 溶液を入れ、80 psiの水素で加圧した。1時間後、(S)-EtDuPHOSRh(COD)BF<sub>4</sub> (476 mg, 1.5 mol%) の脱気メタノール (15 mL) 溶液を加え、反応を40 psiの水素中室温で16時間攪拌した。セライトを通して溶液を濾過し、濃縮し、シリカゲルでクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出) を行い、20 gのCBZ-L-3,5-ジフルオロフェニルアラニン メチルエステルを白色固体として得た。MS(ESI+)  $C_{18}H_{17}F_2NO_4$  に対してm/z 350.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0605】

[1S-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-エチル)]-カルバミン酸 ベンジルエステル: CBZ-L-3,5-ジフルオロフェニルアラニン メチルエステル (795 mg, 2.3 mmol) 及び塩化リチウム (97 mg, 2.3 mmol) をTHF/エタノール (10 mL, 1:1) 中よく攪拌しつつ窒素気流下に固体ナトリウムボロヒドリド (86 mg, 2.3 mmol) を加えて、反応を室温で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を集めて、乾燥し (無水硫酸ナトリウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出) にかけて[1S-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-エチル)]-カルバミン酸 ベンジルエステル (660 mg) を白色固体として得た。MS(ESI+)  $C_{17}H_{17}F_2NO_3$  に対してm/z 322.2 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0606】

[1S-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-エチル)]-カルバミン酸 ベンジルエステル

50

：オキザリル クロリド (0.16 mL, 1.8 mmol) のメチレンクロリド (20 mL) 溶液を冷却 (-78°C) してよく攪拌しつつDMSO (0.13 mL, 1.8 mmol) 次いで[1S-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-エチル)]-カルバミン酸 ベンジルエステル (1.5 mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 溶液として徐々に加えた。反応混合物を-78°Cで10分間攪拌した後Et<sub>3</sub>N (0.63 mL, 4.5 mmol, 3.0 当量) を加えた。混合物を-78°Cで、TLCにより出発物質が認められなくなるまで (2時間) 攪拌した。反応混合物を10%クエン酸 (水溶液) で洗い、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過、濃縮した。白色固体をシリカクロマトグラフィー (20%から50%酢酸エチル/ヘプタン) により精製して[1S-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-エチル)]-カルバミン酸 ベンジルエステル (445 mg) を白色固体として得た。MS(ESI+) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> に対してm/z 320 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0607】

[1S-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-プロペニル)]-カルバミン酸 ベンジルエステル：ジエチルエーテル (5 mL) 及びMgリボン (0.17 g, 7.1 mmol) の混合物にClCH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (0.97 mL, 7.0 mmol) を加え、混合物を加熱し、還流した。開始 (還流0.5時間) 後、反応混合物の加熱を止め、さらに1時間攪拌し、次いで室温に冷却した。冷却した溶液に[1S-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-エチル)]-カルバミン酸 ベンジルエステル (0.45 g, 1.4 mmol) を蒸留THF (10 mL) 溶液として加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、0°Cに冷却し、BF<sub>3</sub>(OEt)<sub>2</sub> (0.97 mL, 7.0 mmol) を加えた。反応混合物をさらに室温で16時間攪拌し、10%NaOH (水溶液) (50 mL) を加えて反応を停止し、さらに1時間攪拌した。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥、濾過、濃縮して透明油状物

20

## 【0608】

[(1S)-1-(2R)-オキシラニル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-カルバミン酸 フェニルメチルエステル：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) に[1S-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-プロペニル)]-カルバミン酸 ベンジルエステル (270 mg, 0.85 mmol)、次いでM-CPBA (77%, 458 mg, 1.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、10%ナトリウムチオ硫酸 (水溶液) で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥、濾過、濃縮した。プレパラティブクロマトグラフィー (5×50 cm キラルセル OD, 30°C, 70 ml/min. 25 % IPA/75% ヘプタン) により[(1S)-1-(2R)-オキシラニル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-カルバミン酸 フェニルメチルエステルを得た。MS(ESI+) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> に対してm/z 334.2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0609】

t-ブチル 2-((2S,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフロロフェニル)ブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸：[(1S)-1-(2R)-オキシラニル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル-カルバミン酸 フェニルメチルエステル (496 mg, 1.5 mmol) のイソプロパノール (4.25 mL) 溶液をよく攪拌しつつN'-エチルヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (575 mg, 3.6 mmol) を加え、反応を48時間還流した。反応を濃縮して、t-ブチル 2-((2S,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフロロフェニル)ブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸を得た。MS(ESI+) C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> に対してm/z 516.2 (M+Na)<sup>+</sup>.

40

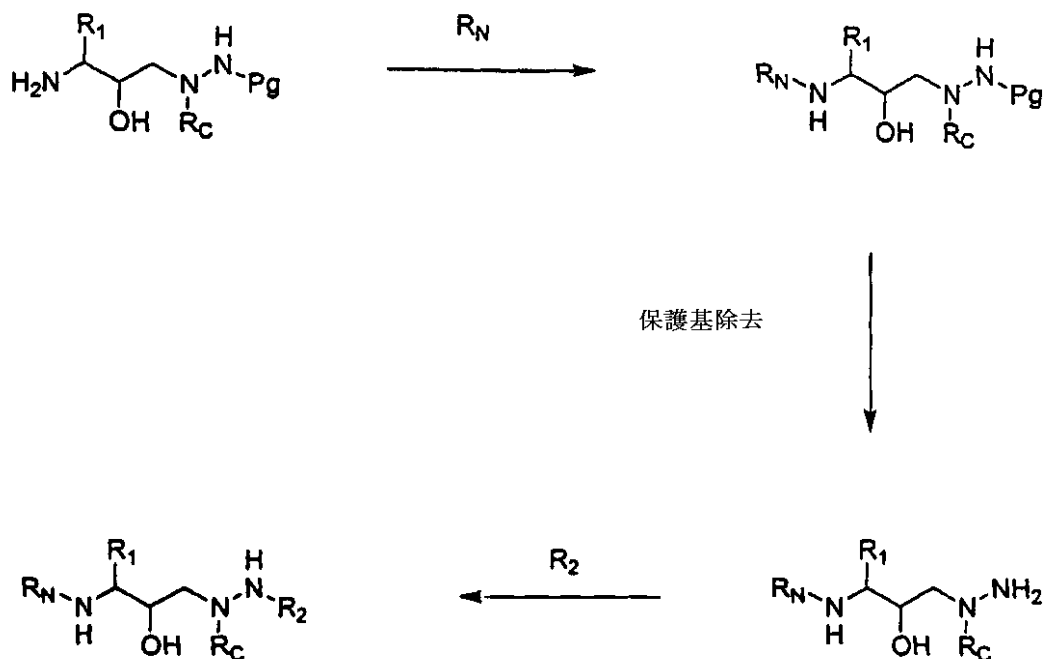
## 【0610】

t-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフロロフェニル)ブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸：粗製t-ブチル 2-((2S,3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフロロフェニル)ブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸 (906 mg, 1.8 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液を10%Pd/C (95 mg) に加え、水素雰囲気中 (任意の圧で) 4時間攪拌した。セライト上で触媒を濾去し、濾液を減圧下に濃縮して粗製のt-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフロロフェニル)ブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸を得た。MS(ESI+) C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> に対してm/

50

z 360.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0611】



10

20

【0612】

E. N-端酸カップリング (R<sub>N</sub>)

各酸 (R<sub>N</sub>) (1.08 mmol) のDMF (3 mL) (酸当り6カートリッジに十分な) 溶液を調製した。PyBOP (3.74 g, 7.2 mmol) 及びHOBt (0.96 g, 7.2 mmol) のDMF (24 mL) 溶液を調製した。生成物レイアウトに従って (8種の酸の各々について6カートリッジ) Bohdanブロックの各カートリッジに酸溶液 (0.5 mL, 0.18 mmol) を加えた。各カートリッジにPyBOP/HOBt溶液 (0.5 mL, 0.078 g PyBOP, 0.15 mmol/0.02 g HOBt, 0.15 mmol) を加えた。BohdanブロックをBohdanシェーカー上700-800 rpmで1時間攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 24 mLのアミン溶液 (2.30 g, 7.2 mmol) を調製した。アミン溶液の0.5 mL (0.48 g, 0.15 mmol) を各カートリッジに加えた。BohdanブロックをBohdanシェーカー上700-800 rpmで16時間攪拌した。反応混合物を48ウェルのRobbinのブロックに移した。各カートリッジを0.5 mL DMFで洗い、別の48ウェルのRobbinのブロックに入れた。Robbinブロックの反応混合物をJouan遠心エバポレーター中で減圧下50°C、6時間濃縮した。生成物を粗製のままで次の反応に使用した。

30

【0613】

F. 脱保護 (J. Org. Chem. 1998, 63, 3471)

Dowex 50Wx2-400イオン交換樹脂 (~230 mg) をBohdanブロック上の洗浄したカートリッジにArgo Scoopを使用して加えた。上記生成物を2 mLのMeOH溶液として各カートリッジにピペティングした。BohdanブロックをBohdanシェーカー上700-800 rpmで4時間攪拌した。各カートリッジをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x2.5 mL) 及びMeOH (10x2.5 mL) で洗った。生成物を3.5 M NH<sub>3</sub>のMeOH溶液 (2x3 mL) を使用して2個の別の48ウェルRobbinのブロックに溶出した。Robbinブロック中の反応生成物をJouan中減圧下で40°C、4時間濃縮した。

40

【0614】

G. C-端酸カップリング (R<sub>2</sub>)

各酸 (R<sub>2</sub>) (1.80 mmol) のDMF (2 mL) 溶液 (各酸につき8カートリッジに十分) を調製した。HATU (4.13 g, 10.8 mmol) のDMF (12 mL) 溶液を調製した。生成物レイアウトに従って (6種の酸の各々について8カートリッジ) Bohdanブロックの各カートリッジに酸溶

50

液 (0.25 mL, 0.225 mmol) を加えた。各カートリッジに0.25 mLのHATU溶液 (0.086 g, 0.225 mmol) 及びDIEA (0.163 mL, 0.94 mmol) を加えた。BohdanブロックをBohdanシェーカー上700-800 rpmで1時間攪拌した。アミンのDMF溶液 (0.15 mmol/mL) を調製した。生成物レイアウトに従って、各カートリッジにアミン溶液 (0.15 mmol) を加えた。BohdanブロックをBohdanシェーカー上700-800 rpmで16時間攪拌した。反応混合物を48ウエルのRobbinブロックに移した。各カートリッジを0.5 mL DMFで洗い、別の48ウエルのRobbinブロックに入れた。Robbinブロックの反応混合物をJouan遠心エバポレーター中で減圧下50 °C、6時間濃縮した。生成物を2 mLのMeOHに溶解し、あらかじめMeOH (5 mL) で処理したVarian Mega BE-SCX (2 gm, 12 mL)カートリッジに移した。生成物をSCXカートリッジに重力により負荷した後、減圧濾過を使用して各カートリッジをMeOH (9x5 mL) で洗った。最終産物は3.5 M NH<sub>3</sub> のMeOH溶液 (3x3 mL) を使用して重力で前処理バイアルへ溶出した。

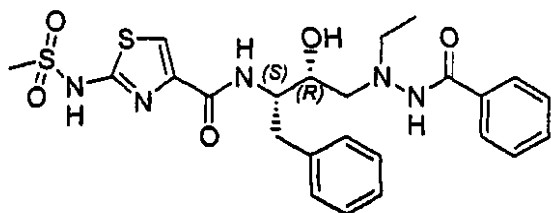
10

## 【0615】

例

例1. N-[(1S,2R)-3-(2-ベンゾイル-1-エチルヒドラジノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド: t-ブチル 2-((2R,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸、安息香酸及び2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸から上記のように合成された。MS(ESI+) C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> に対して m/z 532.7 (M+H)<sup>+</sup>.

20

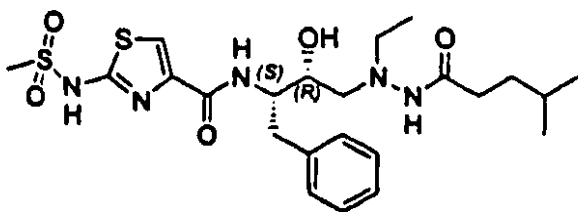


(IX)

## 【0616】

例2. N-{(1S,2R)-1-ベンジル-3-[1-エチル-2-(4-メチルペンタノイル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド: t-ブチル 2-((2R,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸、4-メチルペンタン酸及び2-メタンスルホニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸から上記のように合成された。MS(ESI+) C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> に対して m/z 526.7 (M+H)<sup>+</sup>.

30



(X)

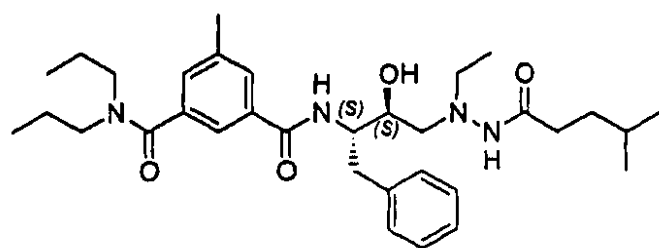
40

## 【0617】

例3. N<sup>1</sup>-{(1S,2S)-1-ベンジル-3-[1-エチル-2-(4-メチルペンタノイル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N<sup>3</sup>-N<sup>3</sup>-ジプロピルイソフタルアミド: t-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸、4-メチルペンタン酸及び5-メチル-N,N-ジプロピル-イソフタラミン酸 (WO 02/02512) から

50

上記のように合成される。MS(ESI+)  $C_{33}H_{50}N_4O_4$  に対して  $m/z$  567.3  $(M+H)^+$ .

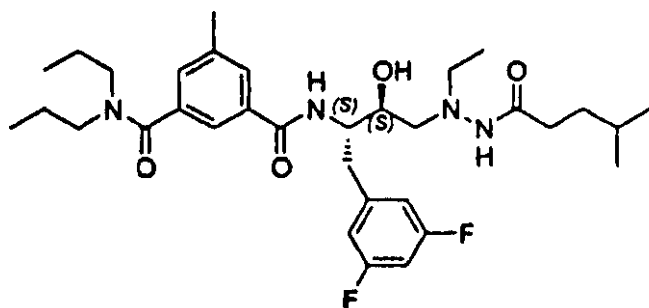


(XI)

10

## 【0618】

例4.  $N^1$ -{(1S,2S)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-[1-エチル-2-(4-メチルペンタノイル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル- $N^3, N^3$ -ジイソプロピルフルタルアミド: t-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフロロフェニル)ブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸、3-メチルペンタン酸及び5-メチル-N,N-ジプロピル-イソフタルアミン酸から上記のように合成された。MS(ESI+)  $C_{33}H_{48}F_2N_4O_4$  に対して  $m/z$  603.3  $(M+H)^+$ .

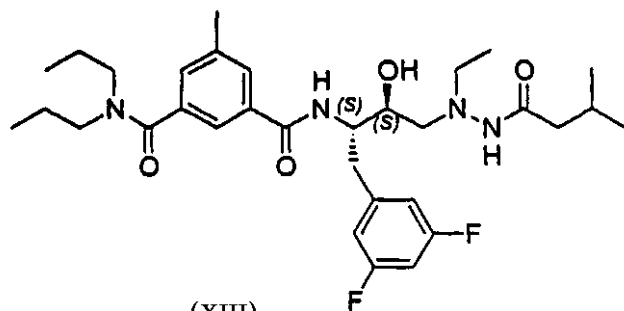


(XII)

20

## 【0619】

例5.  $N^1$ -{(1S,2S)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-[1-エチル-2-(4-メチルブタノイル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル- $N^3, N^3$ -ジイソプロピルフルタルアミド: t-ブチル 2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフロロフェニル)ブチル)-2-エチルヒドラジンカルボン酸、3-メチルブタン酸及び5-メチル-N,N-ジプロピル-イソフタルアミン酸から上記のように合成された。MS(ESI+)  $C_{32}H_{46}F_2N_4O_4$  に対して  $m/z$  589.3  $(M+H)^+$ .

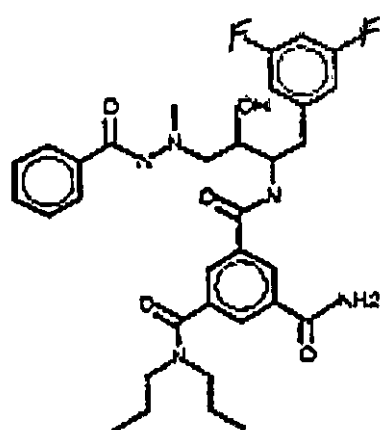


(XIII)

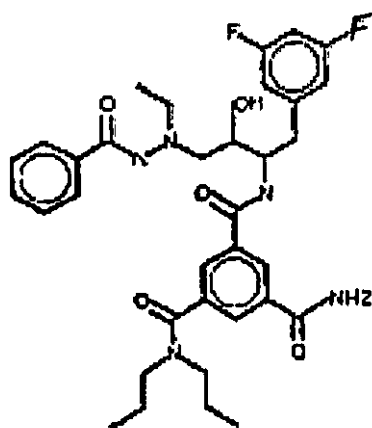
40

## 【0620】

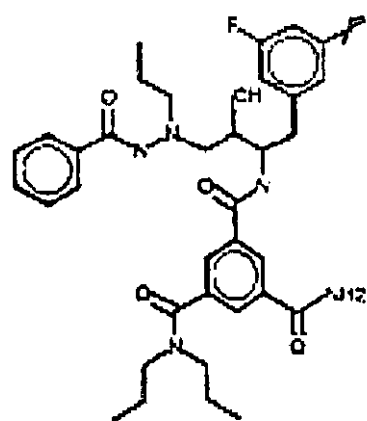
例6. 下記の表1に示す以下の化合物は本質的にスキーム1-4に概略が記述された方法及び例1-5に従って調製される。



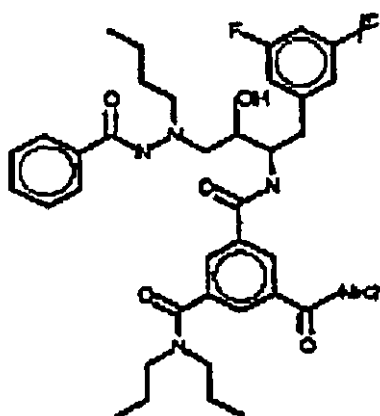
1-21 1.1.3.1



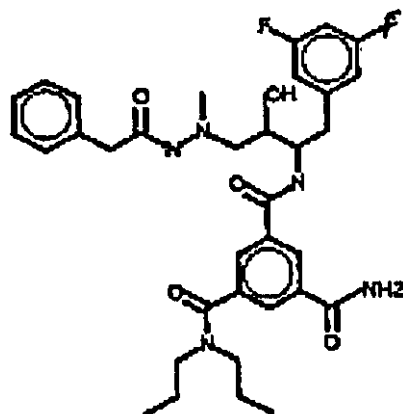
1:42 1.1,1.2



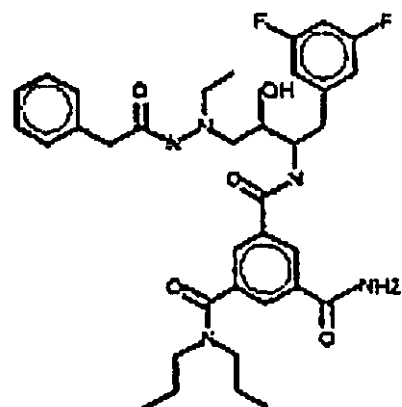
**1.1.13**



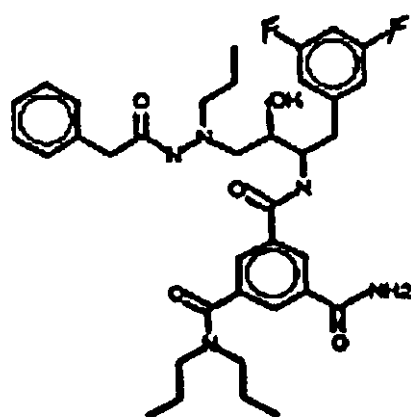
**3.4 3.1.3.4**



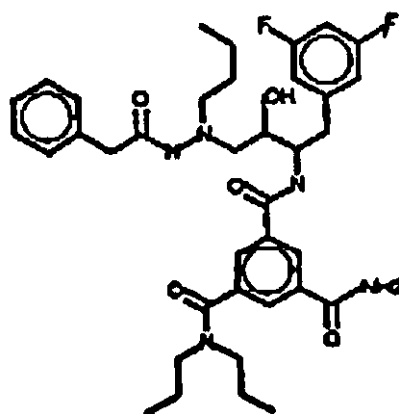
1.25 1.12.1



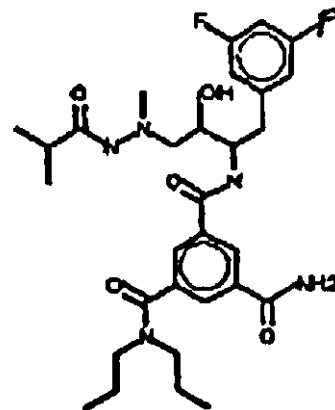
**1:AO 1,122**



1.2.2 1.1.2.2



1:AG 1,1,2,4



1-28 1121

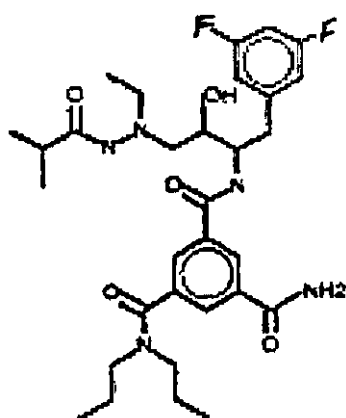
10

20

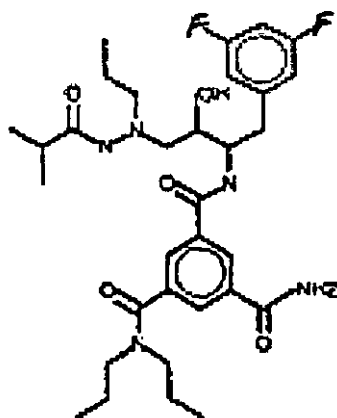
30

40

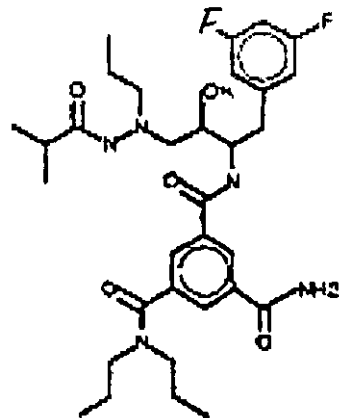




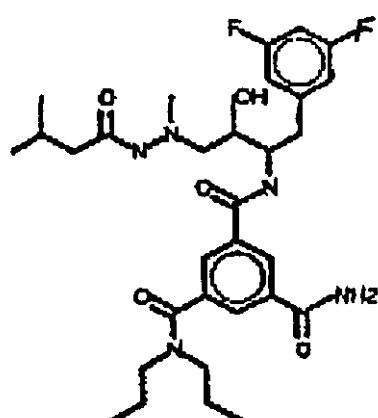
1A10 1,1,3,2



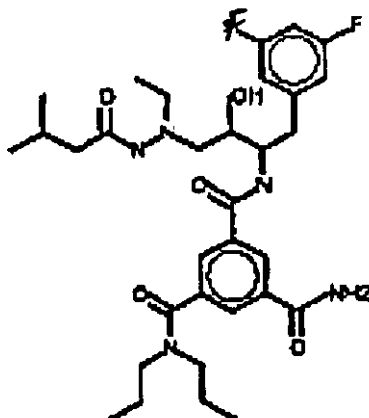
1A11 1,1,3,3



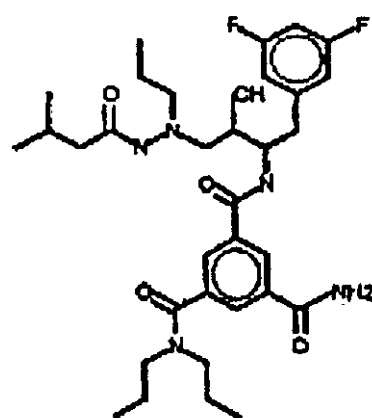
1A12 1,1,3,4



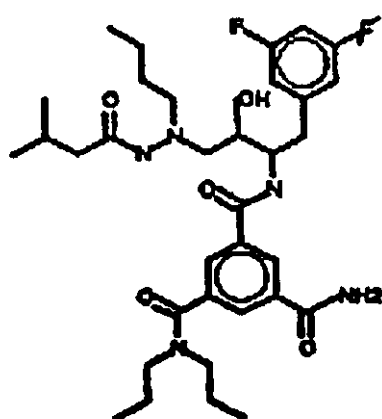
1B1 1,3,4,1



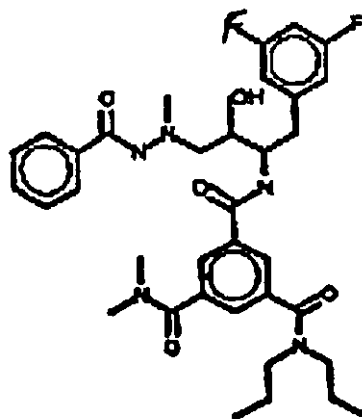
1B2 1,1,4,2



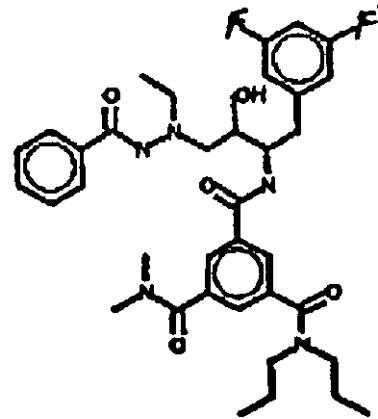
1B3 1,1,4,3



1B4 1,1,4,4



1B5 1,2,1,1



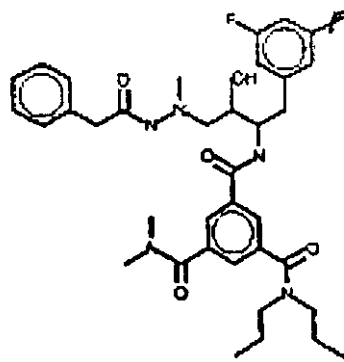
1B6 1,2,1,2

10

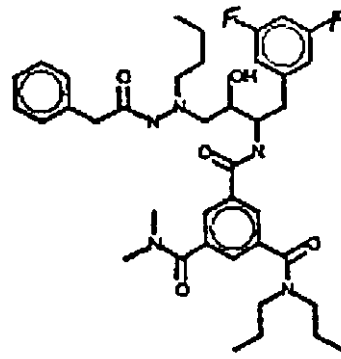
20

30

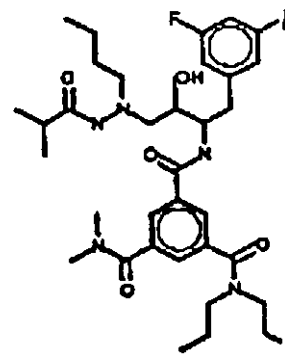
40



३:५२ १.२.५१

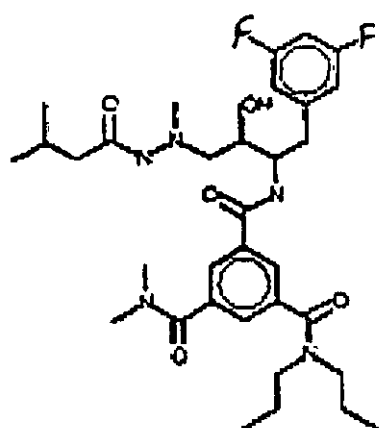


**1B12 1224**

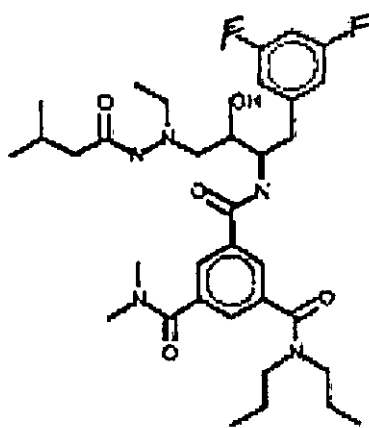


**LO 1234**

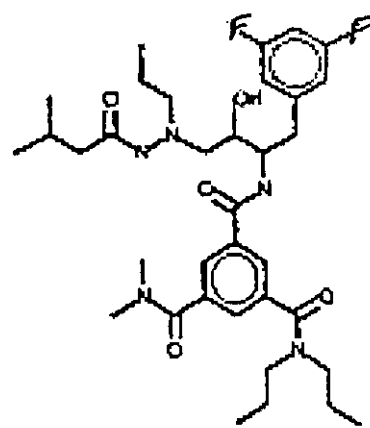
30



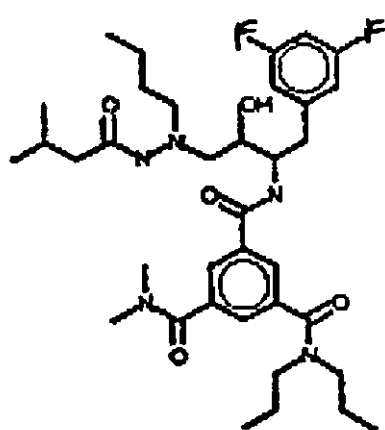
1-C6 1,2,4,1



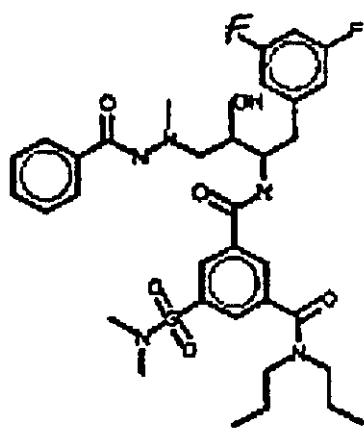
1-C7 1,2,4,2



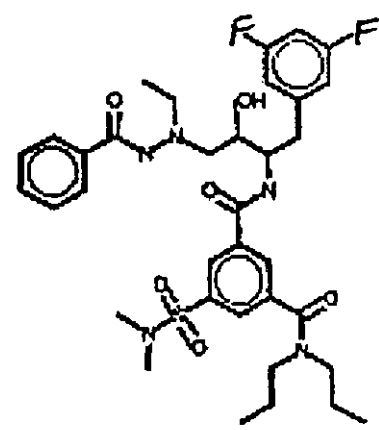
1-C8 1,2,4,3



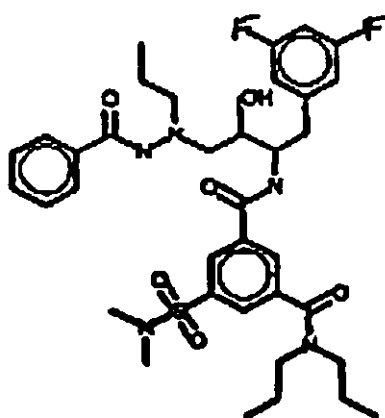
1-C9 1,2,4,4



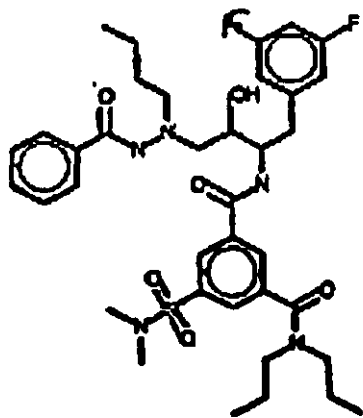
1-C10 1,3,1,1



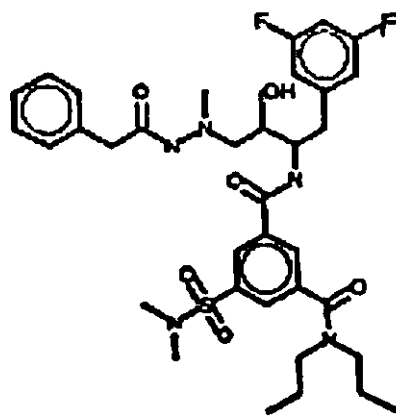
1-C11 1,3,1,2



1-C12 1,3,1,3



1-C13 1,3,1,4



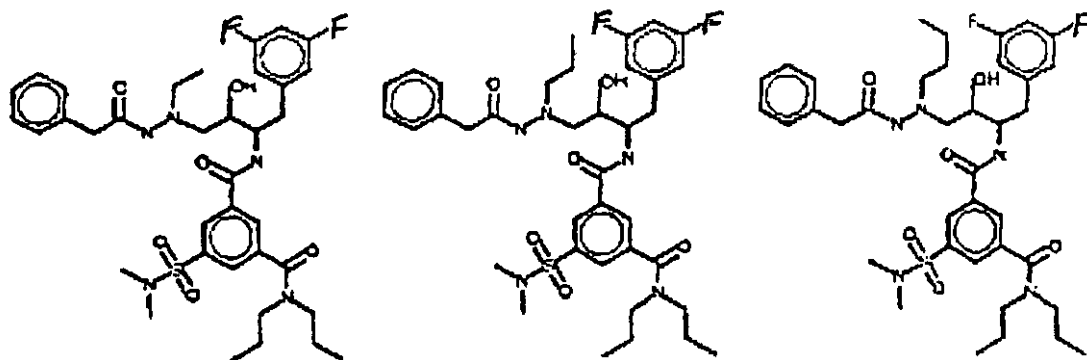
1-C14 1,3,2,1

10

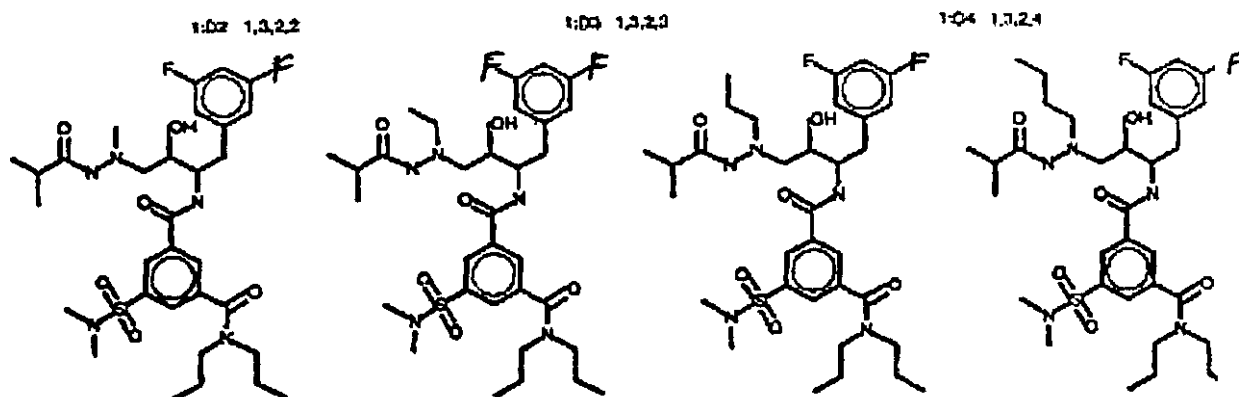
20

30

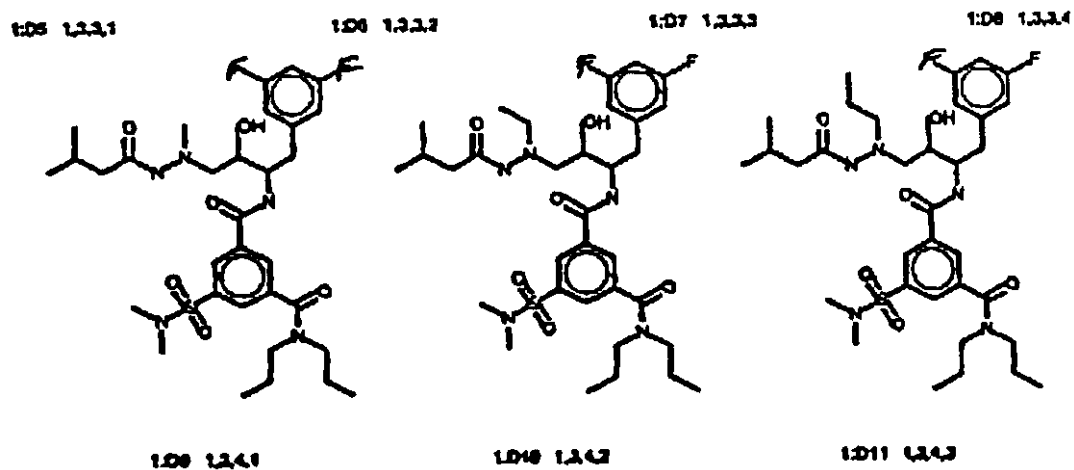
40



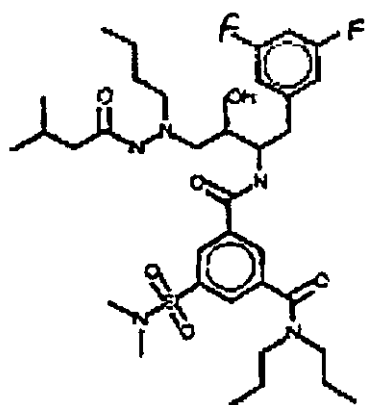
10



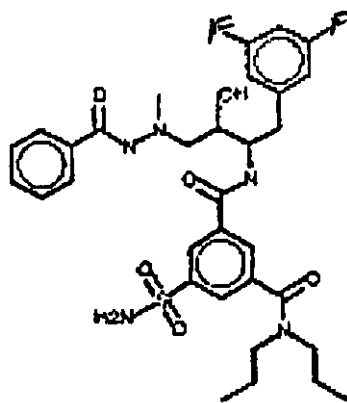
20



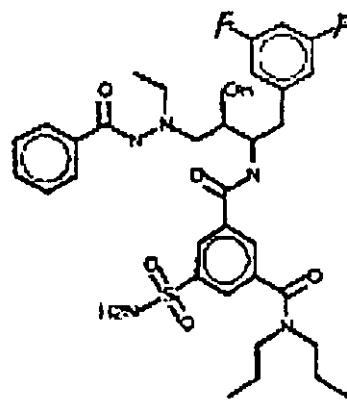
30



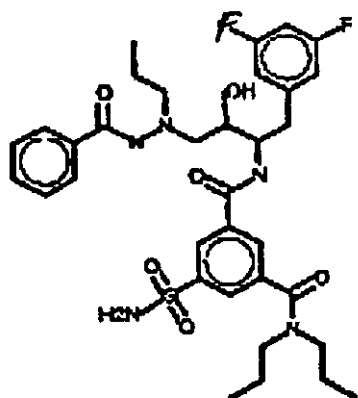
1-D12 1,3,4,4



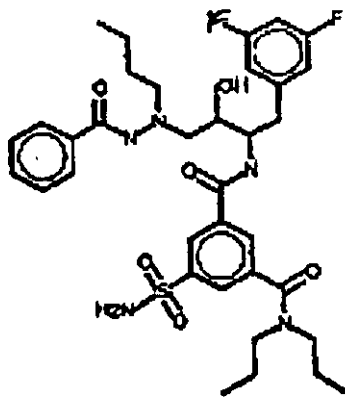
1-E1 1,4,1,1



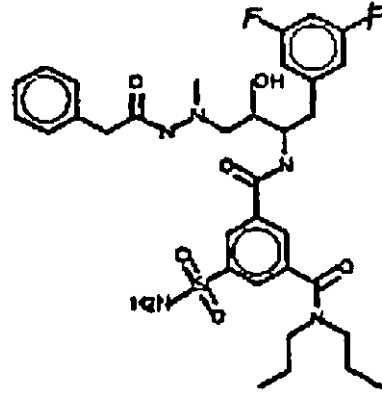
1-E2 1,4,1,2



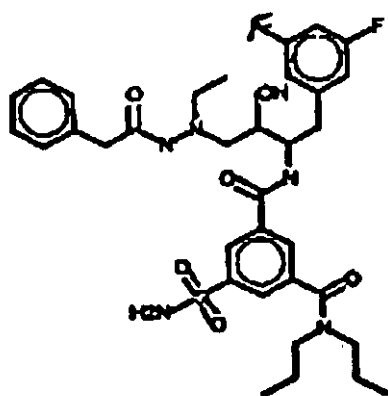
1-E3 1,4,1,2



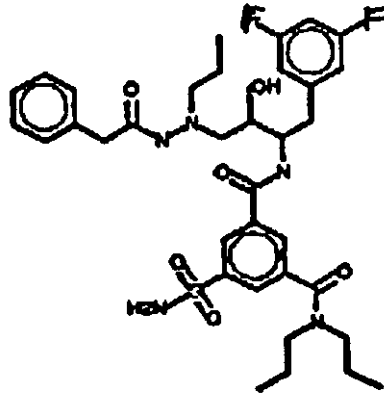
1-E4 1,4,1,4



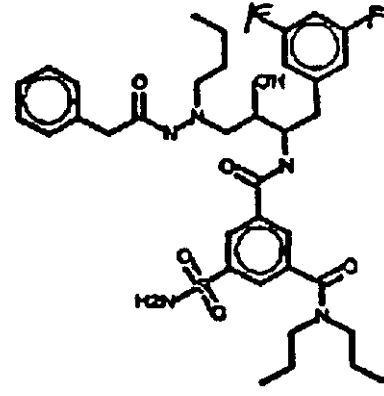
1-E5 1,4,2,1



1-E6 1,4,2,2



1-E7 1,4,2,3



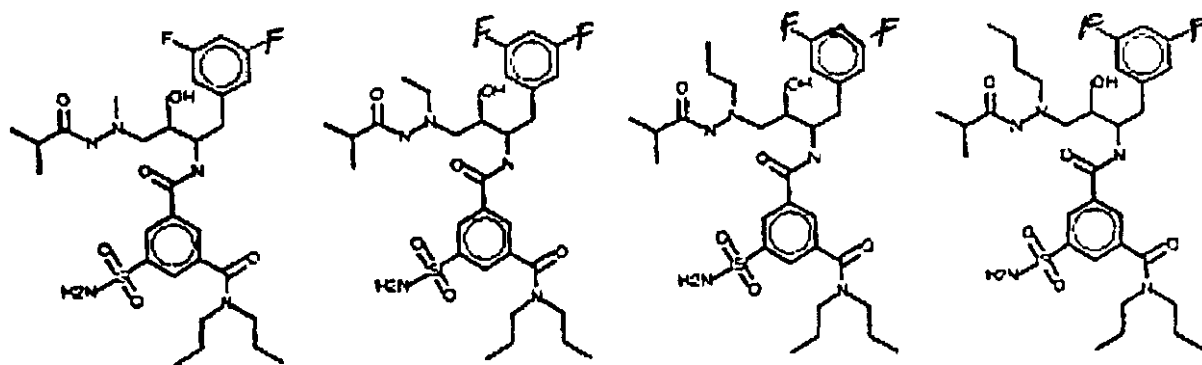
1-E8 1,4,2,4

10

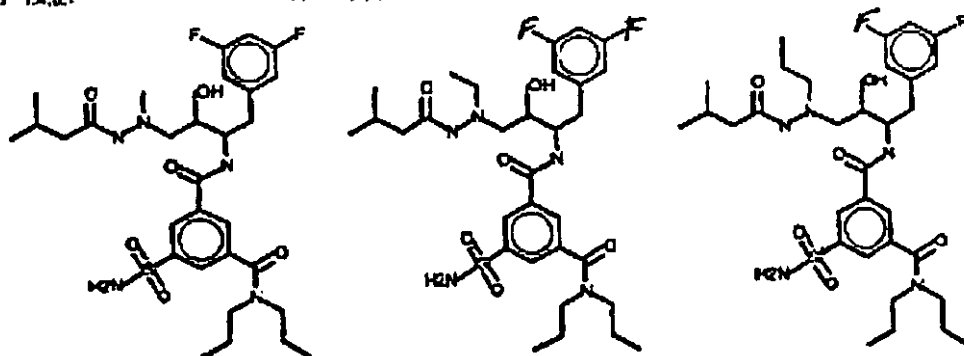
20

30

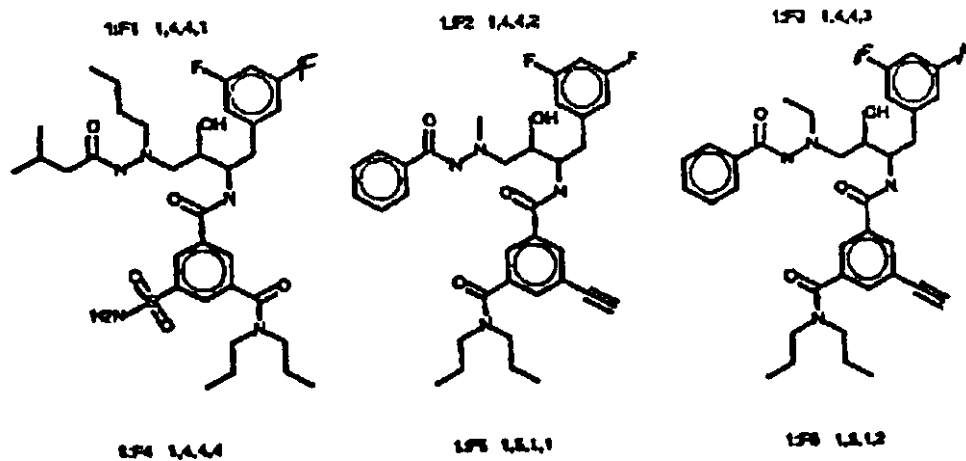
40



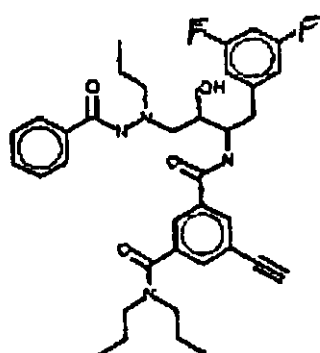
10



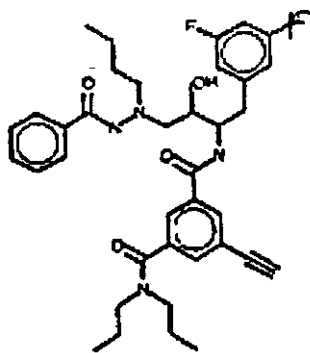
20



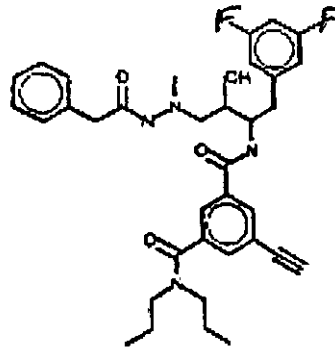
30



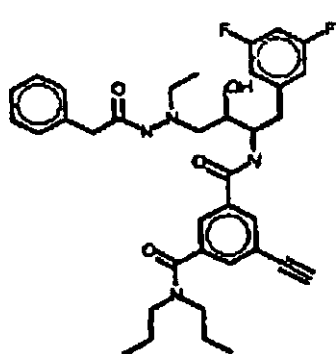
1:F7 1,5,1,3



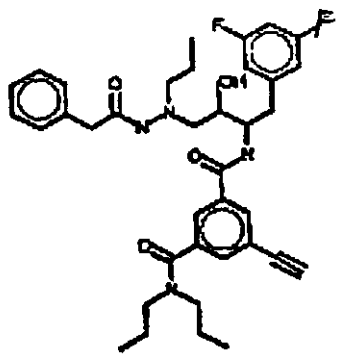
1:F8 1,5,1,4



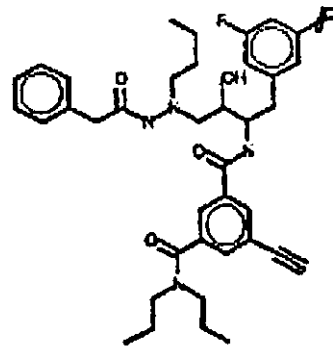
1:F9 1,5,2,1



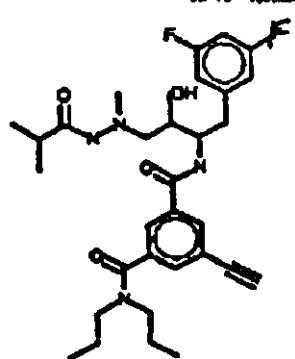
1:F10 1,5,2,2



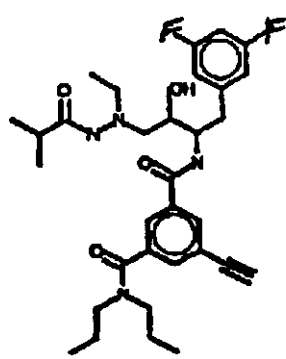
1:F11 1,5,2,3



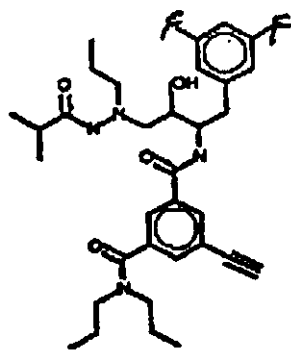
1:F12 1,5,2,4



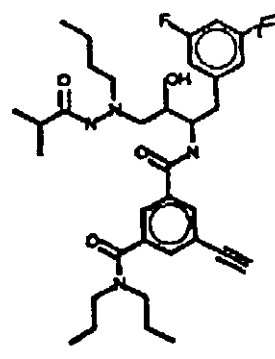
1:G1 1,5,3,1



1:G2 1,5,3,2



1:G3 1,5,3,3

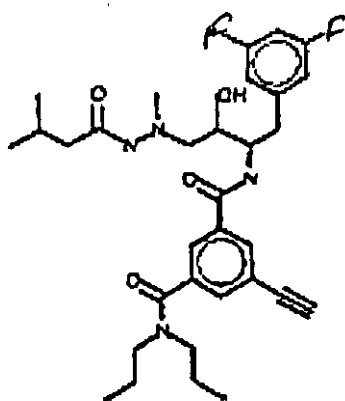


1:G4 1,5,3,4

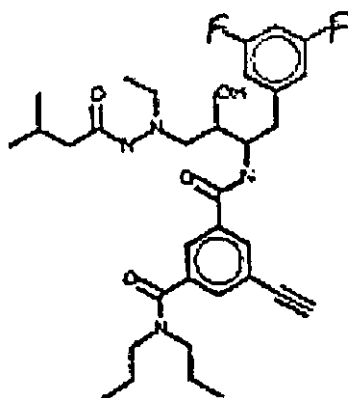
10

20

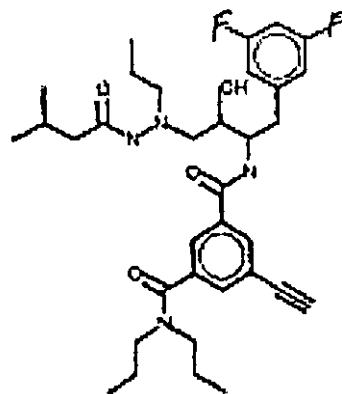
30



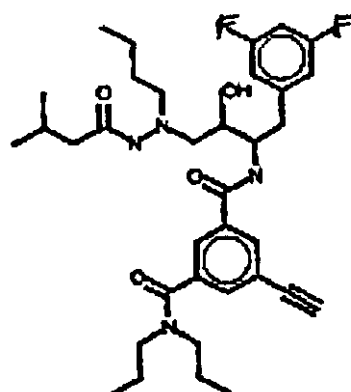
1:05 1,5,4,1



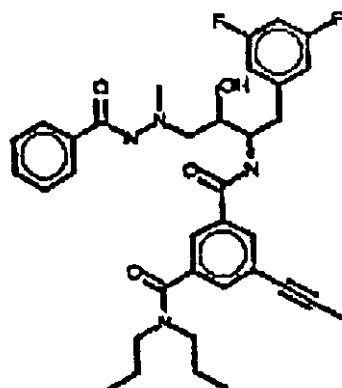
1:06 1,5,4,2



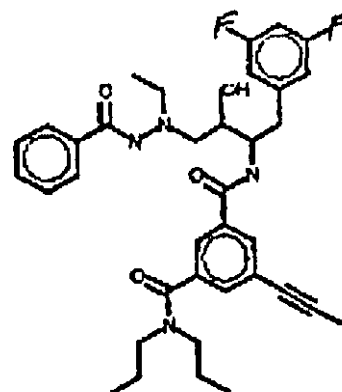
1:07 1,5,4,3



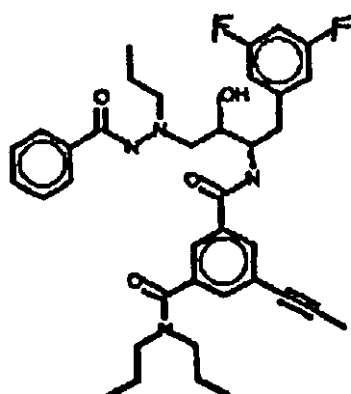
1:08 1,5,4,4



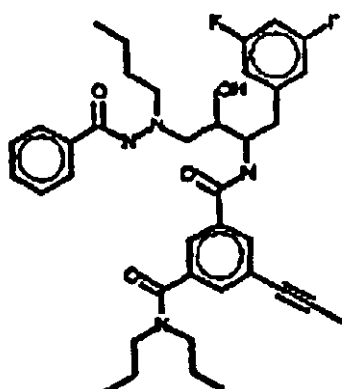
1:09 1,5,4,1



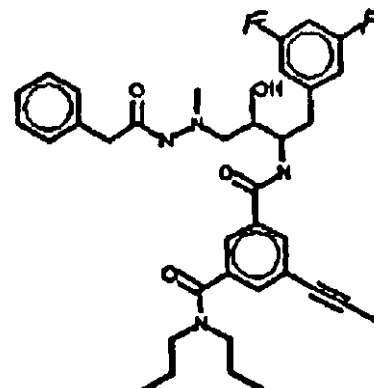
1:010 1,5,1,2



1:011 1,5,1,3



1:012 1,5,1,4



1:011 1,5,2,1

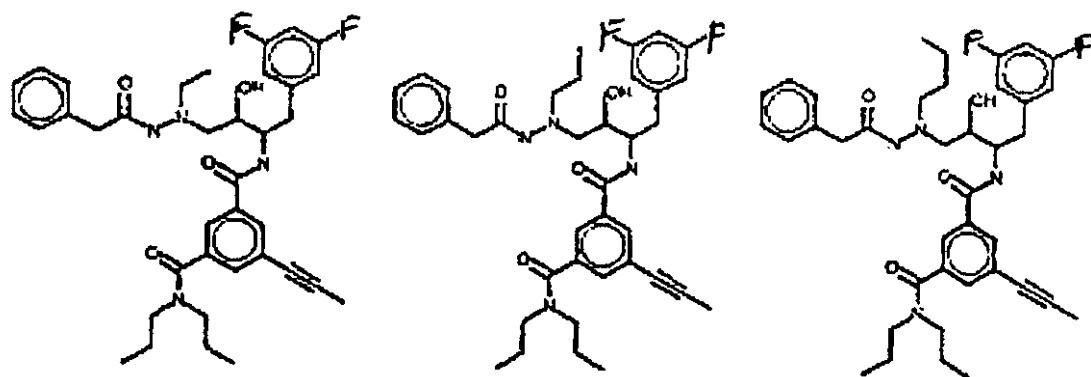
10

20

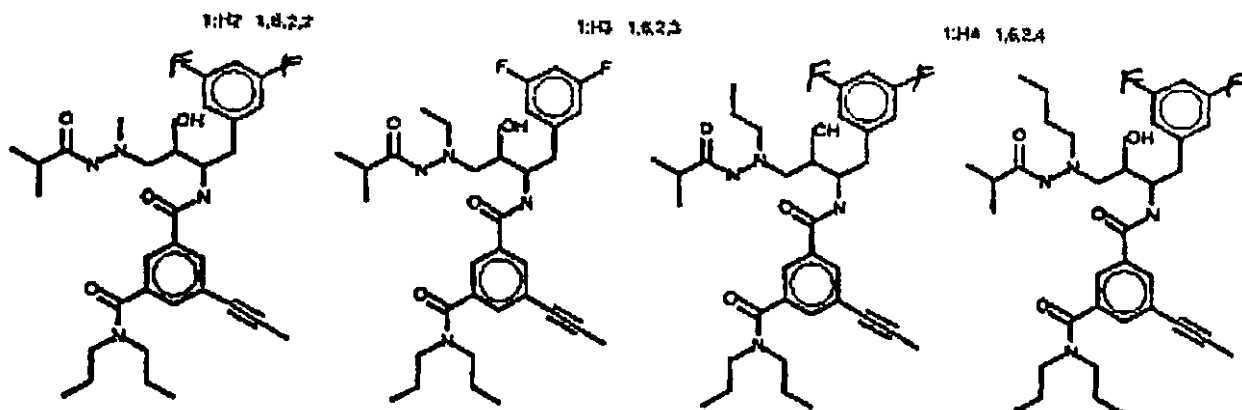
30

40

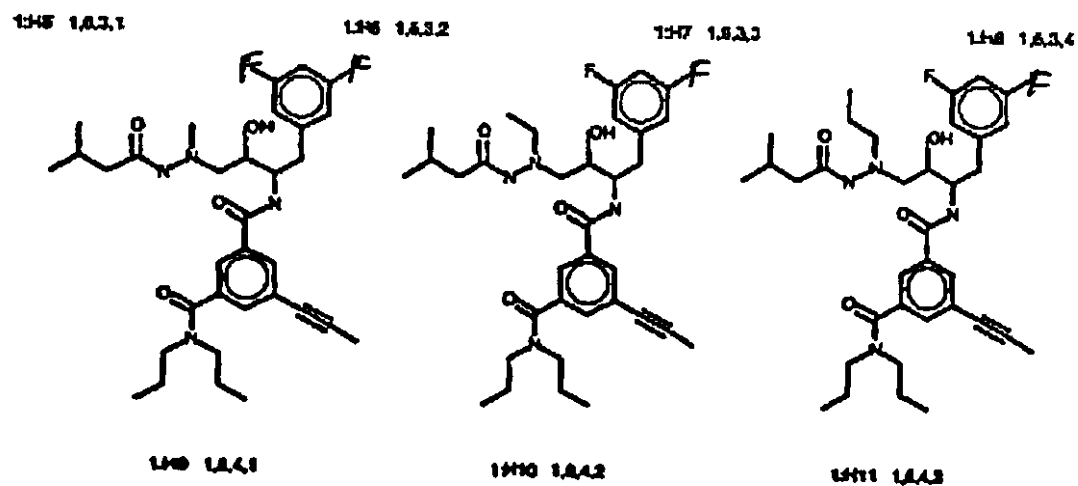




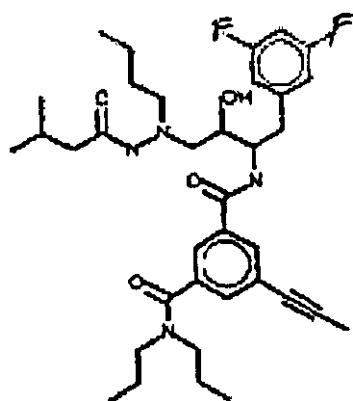
10



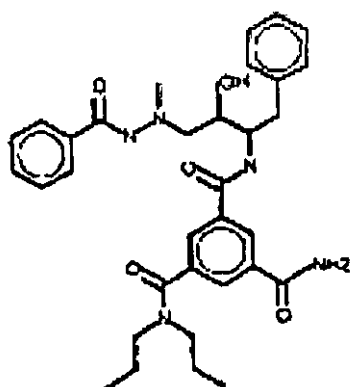
20



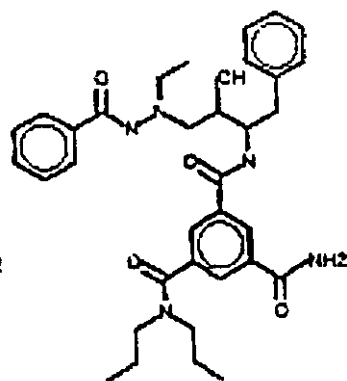
30



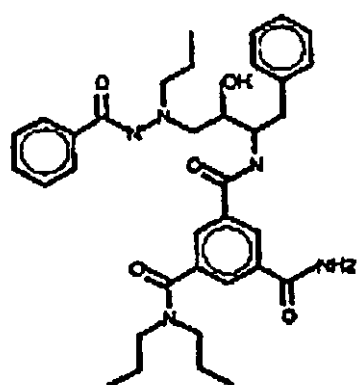
1A12 1,6,4,4



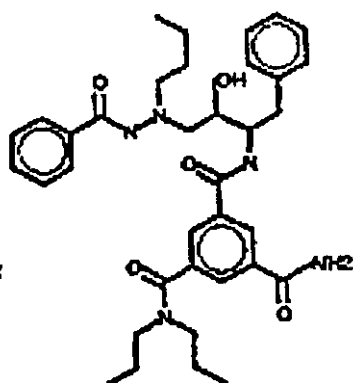
2A1 2,1,1,1



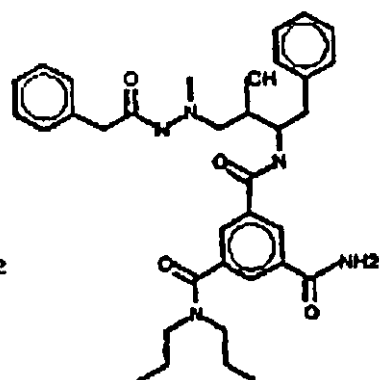
2A2 2,1,1,2



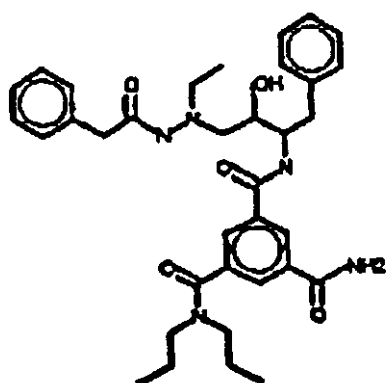
2A3 2,1,1,3



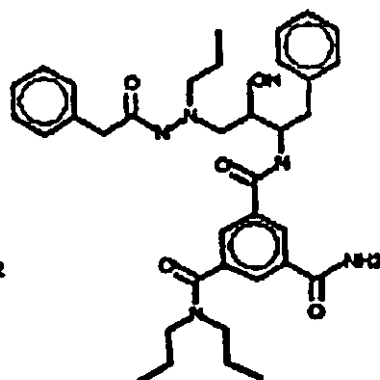
2A4 2,1,1,4



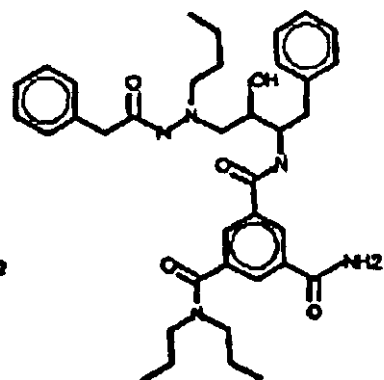
2A5 2,1,2,1



2A6 2,1,2,2



2A7 2,1,2,3



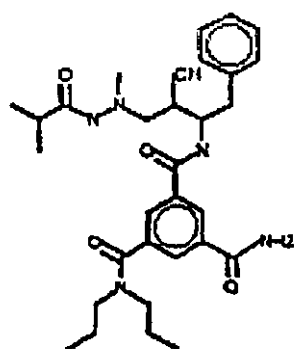
2A8 2,1,2,4

10

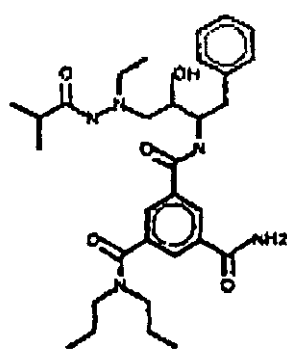
20

30

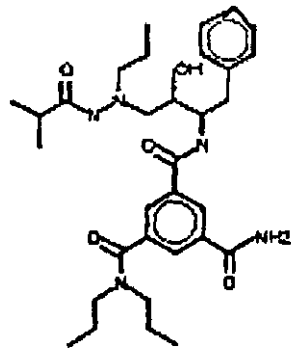
40



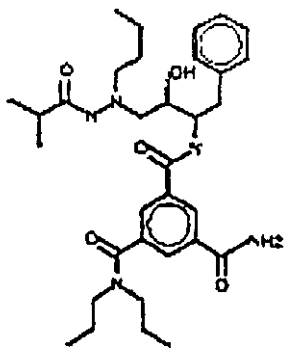
2A9 2,1,3,1



2A10 2,1,3,2

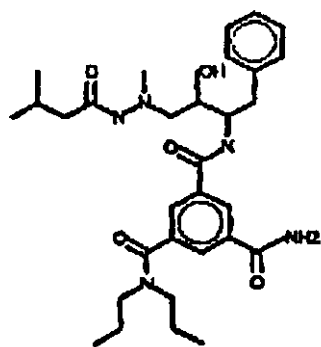


2A11 2,1,3,3

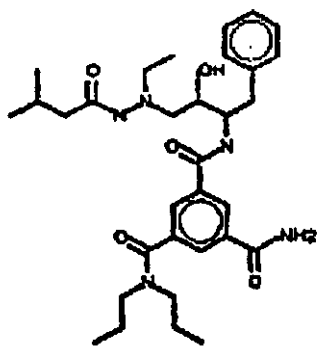


2A12 2,1,3,4

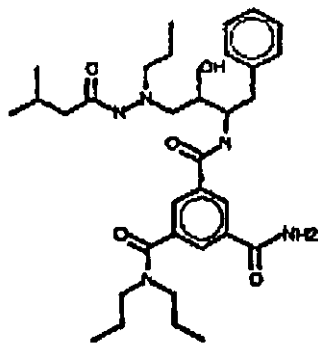
10



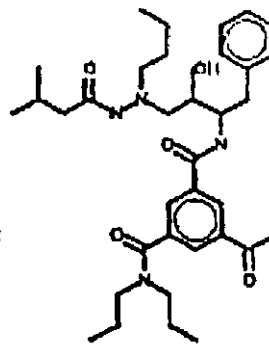
2B1 2,1,4,1



2B2 2,1,4,2

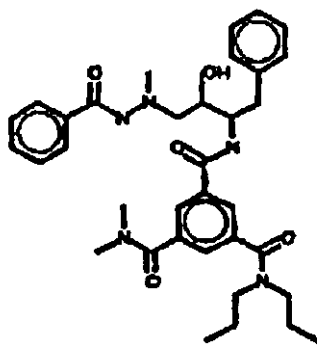


2B3 2,1,4,3

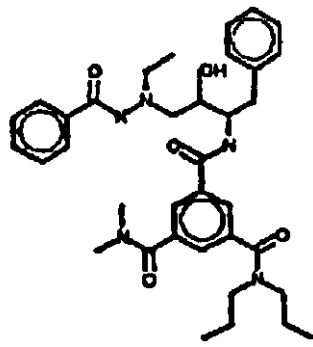


2B4 2,1,4,4

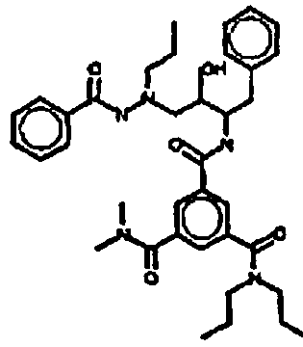
20



2B6 2,2,1,1

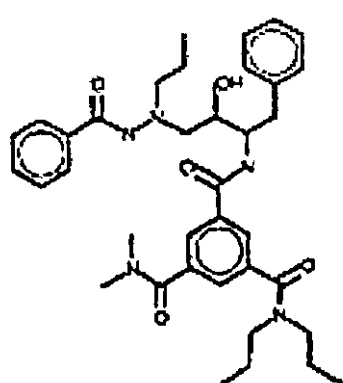
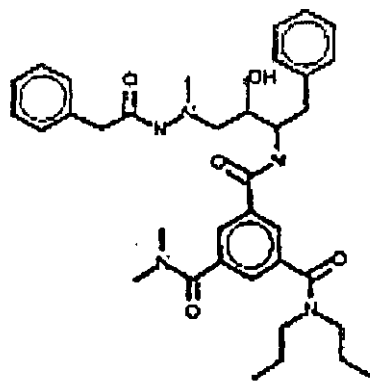
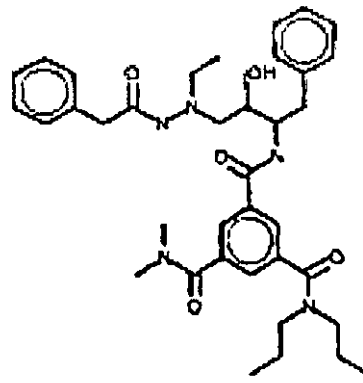
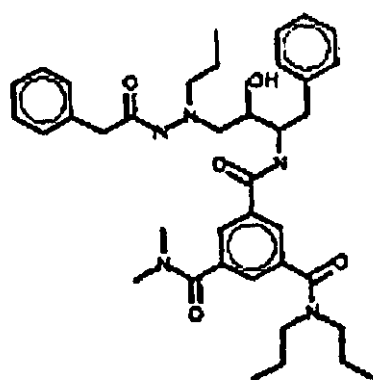
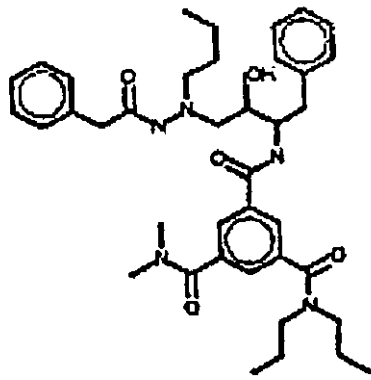
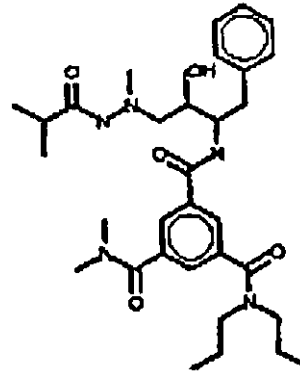
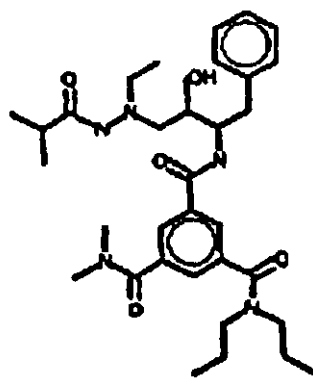
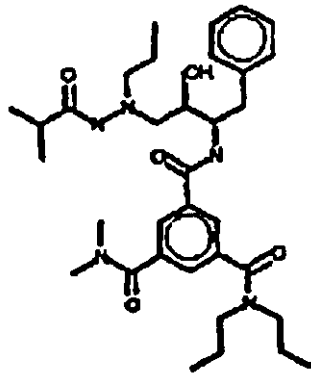
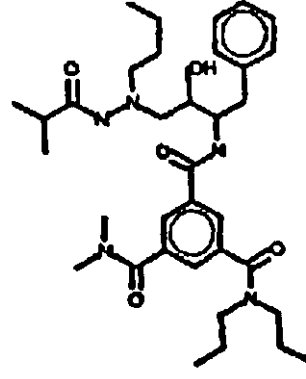


2B6 2,2,1,2



2B7 2,2,1,3

30

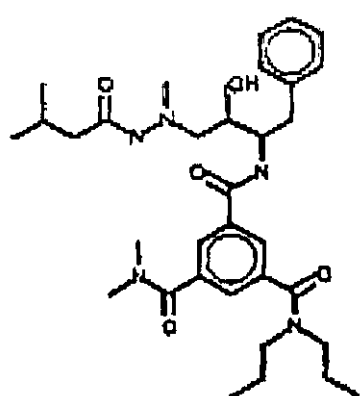
**2B8** 2,2,1,4**2B9** 2,2,2,1**2B10** 1,2,2,2**2B11** 2,2,2,3**2B12** 2,2,2,4**2C1** 2,2,2,1**2C2** 2,2,2,2**2C3** 2,2,2,3**2C4** 2,2,2,4

10

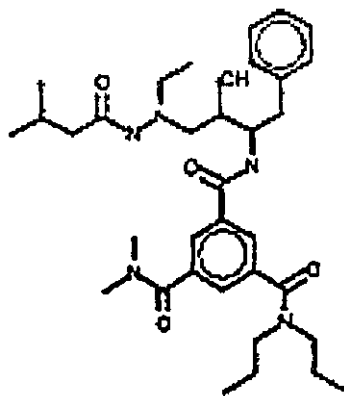
20

30

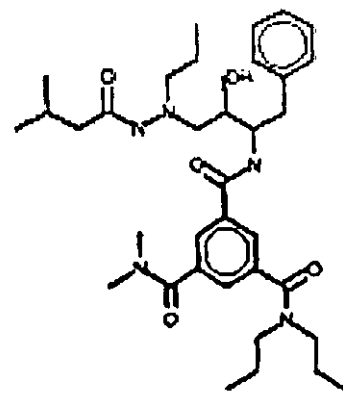
40



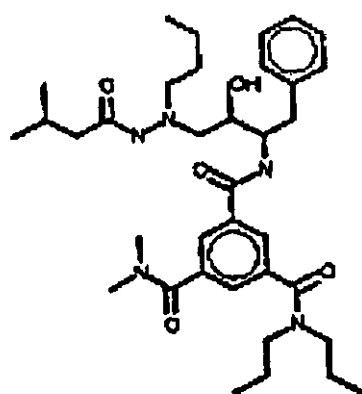
2C6 2.2.4.1



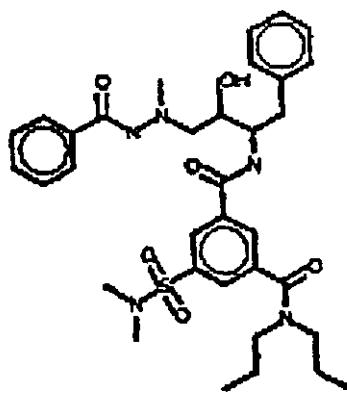
2C6 2.2.4.2



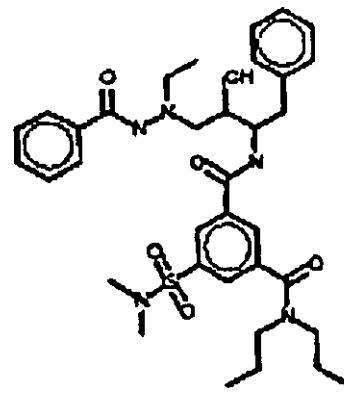
2C7 2.2.4.3



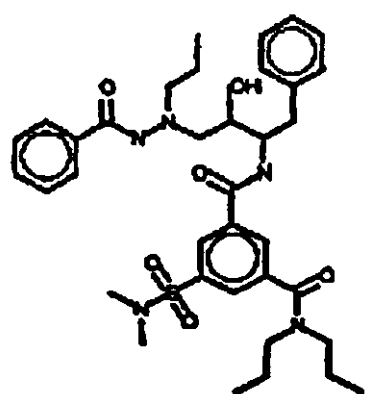
2C8 2.2.4.4



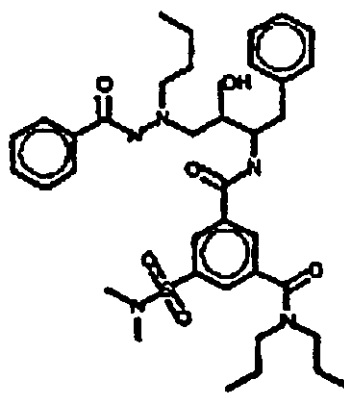
2C9 2.2.1.1



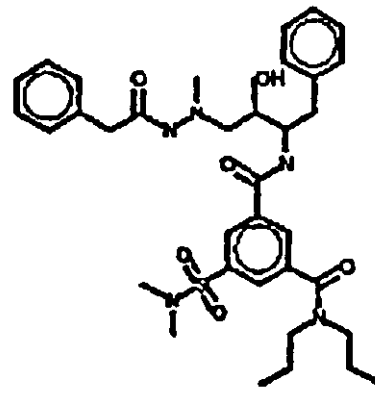
2C10 2.2.1.2



2C11 2.2.1.3



2C12 2.2.1.4



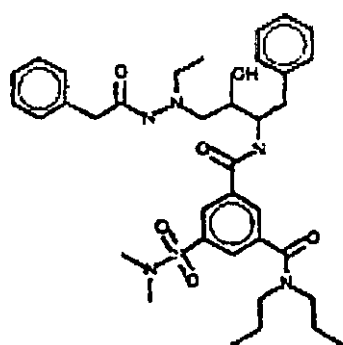
2C1 2.2.2.1

10

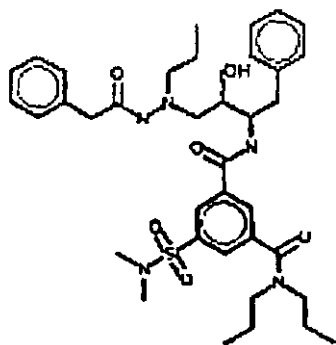
20

30

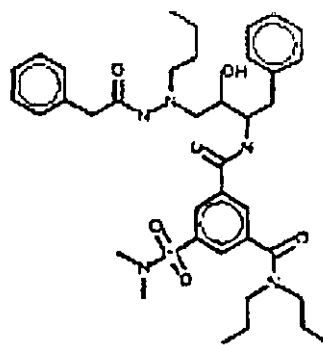
40



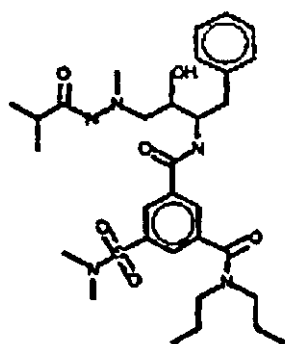
202 2.3.2.2



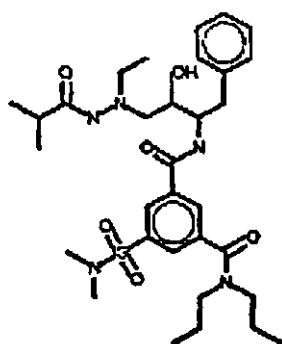
203 2.3.2.3



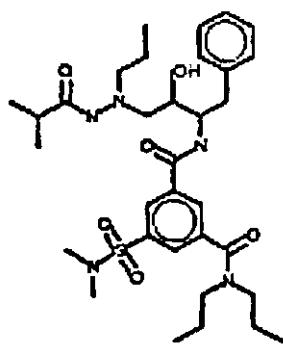
204 2.3.2.4



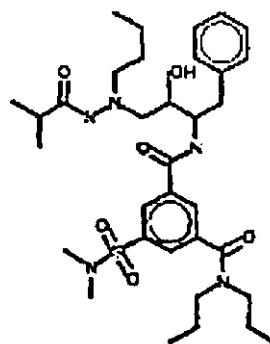
205 2.3.3.1



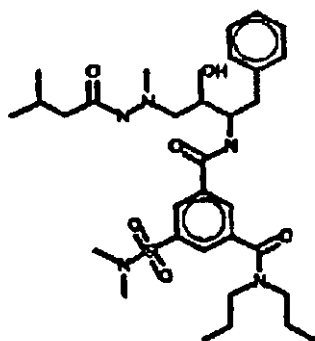
206 2.3.3.2



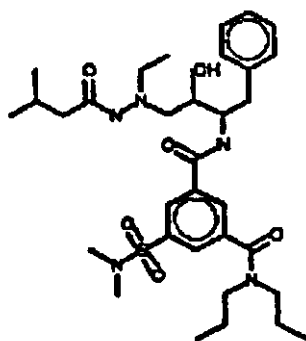
207 2.3.3.3



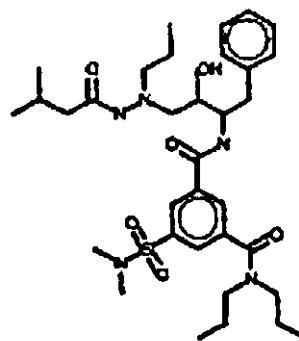
208 2.3.3.4



209 2.3.4.1



210 2.3.4.2

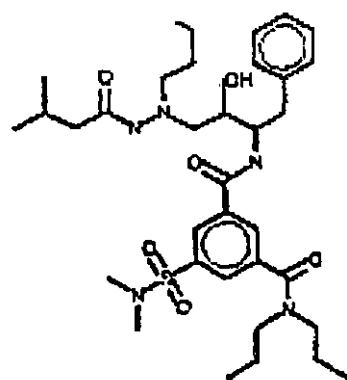


211 2.3.4.3

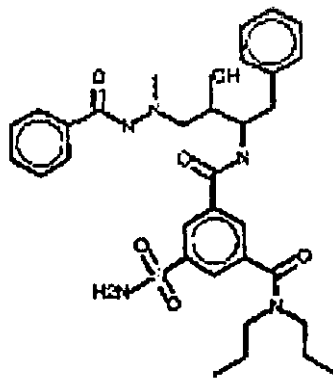
10

20

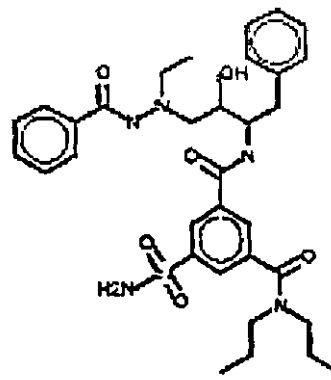
30



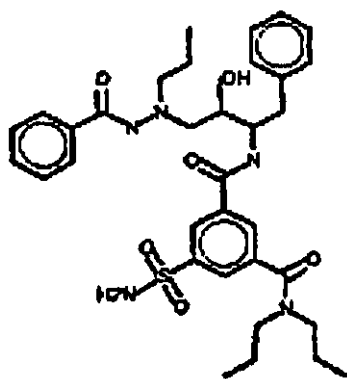
2D12 2,3,4,4



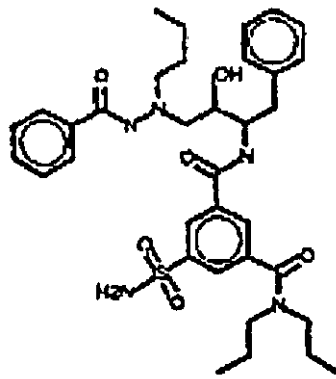
2E1 2,4,1,1



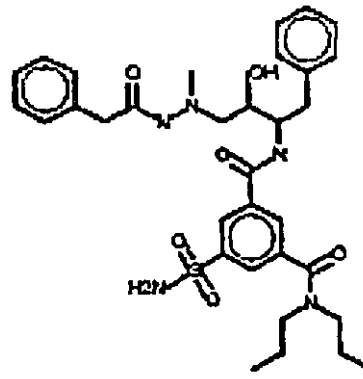
2E2 2,4,1,2



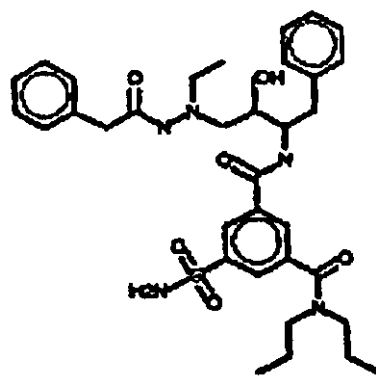
2E3 2,4,1,3



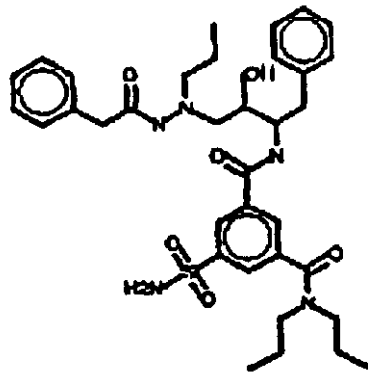
2E4 2,4,1,4



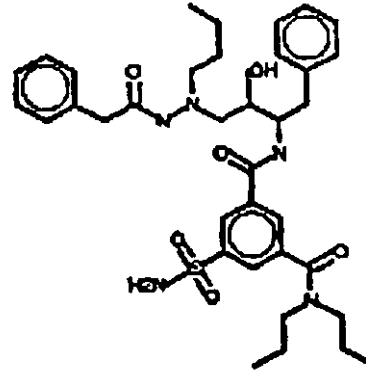
2E5 2,4,2,1



2E6 2,4,2,2



2E7 2,4,2,3



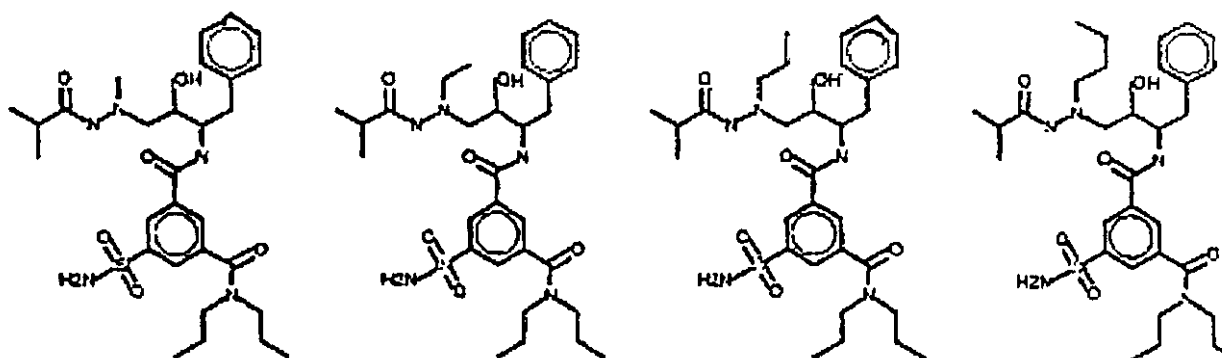
2E8 2,4,2,4

10

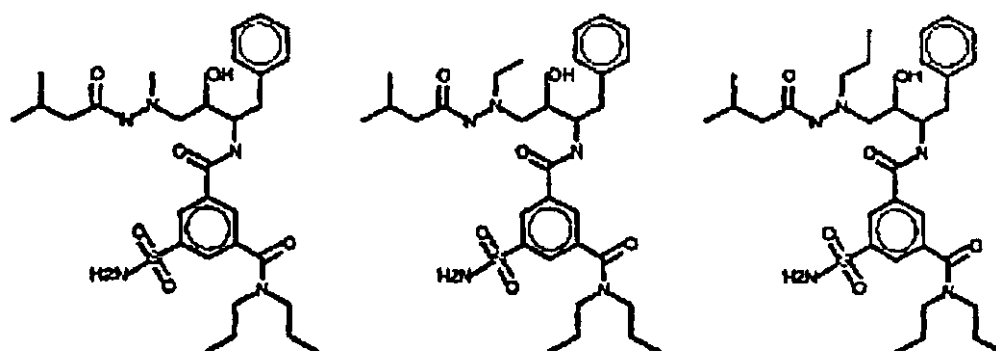
20

30

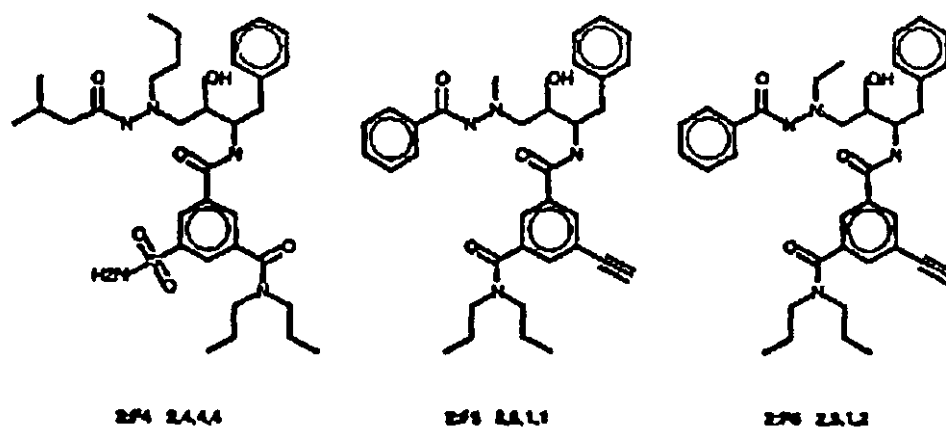
40



10

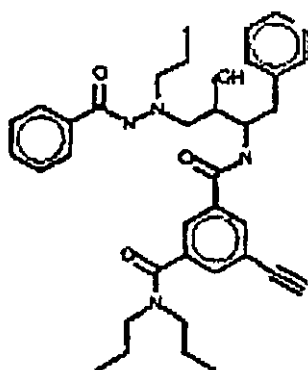


20

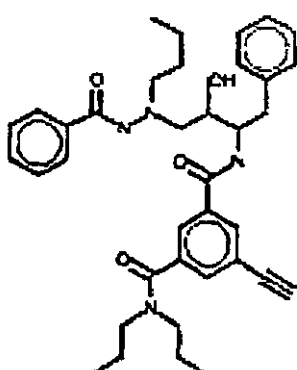


30

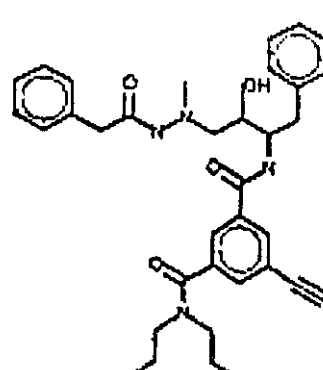




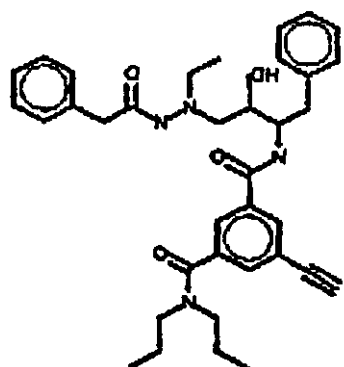
2F7 2.5.1.3



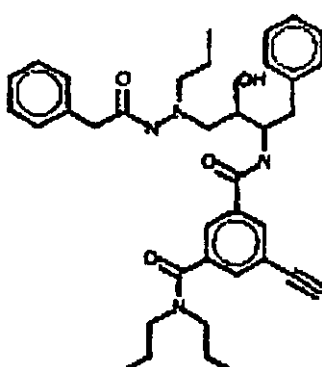
2F8 2.5.1.4



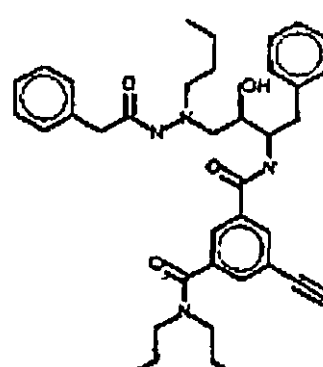
2F9 2.5.2.1



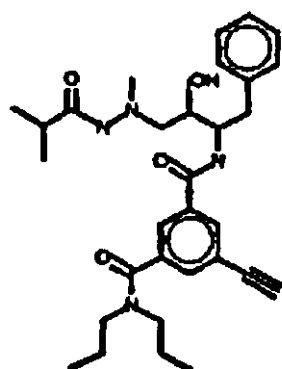
2F10 2.5.2.2



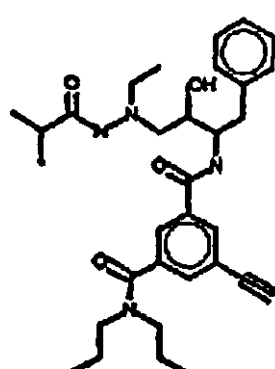
2F11 2.5.2.3



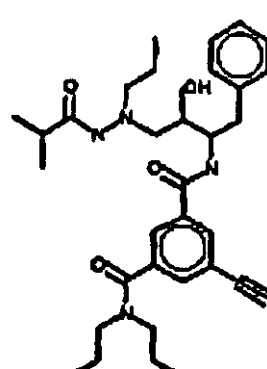
2F12 2.5.2.4



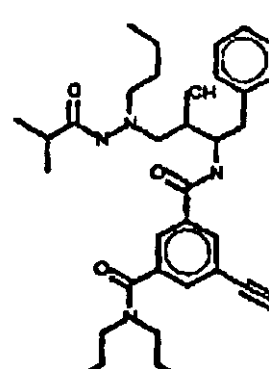
2G1 2.5.3.1



2G2 2.5.3.2



2G3 2.5.3.3

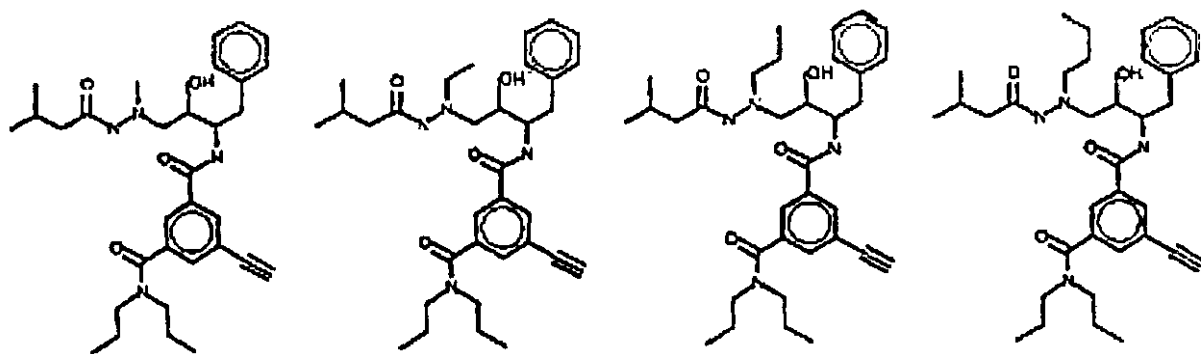


2G4 2.5.3.4

10

20

30

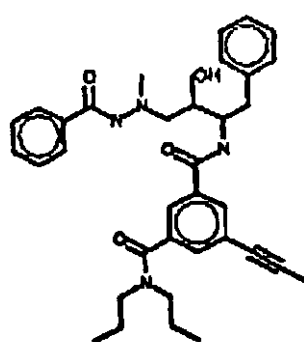


205 2.5.4.1

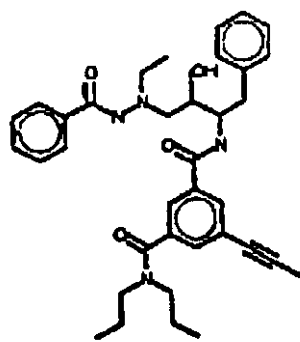
206 2.5.4.2

207 2.5.4.3

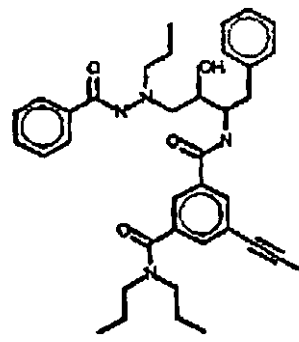
208 2.5.4.4



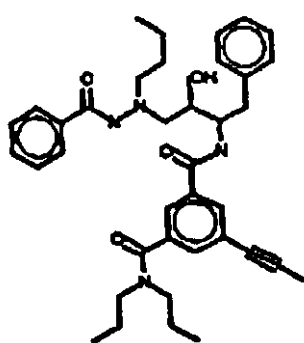
209 2.8.1.1



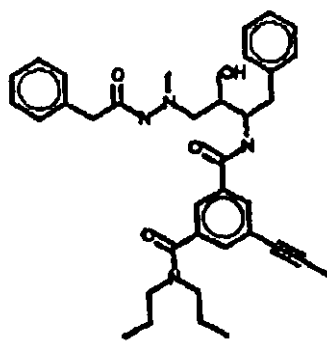
210 2.8.1.2



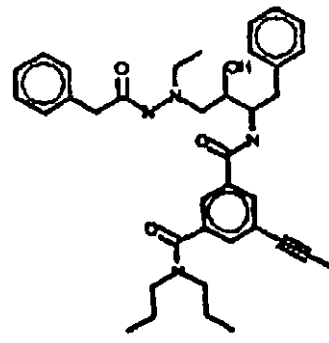
211 2.8.1.3



212 2.8.1.4



213 2.8.2.1

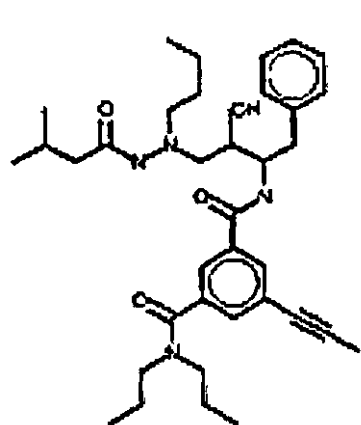


214 2.8.2.2

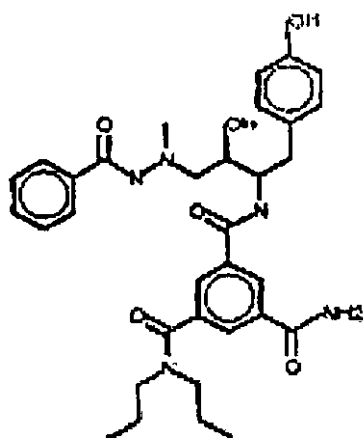
10

20

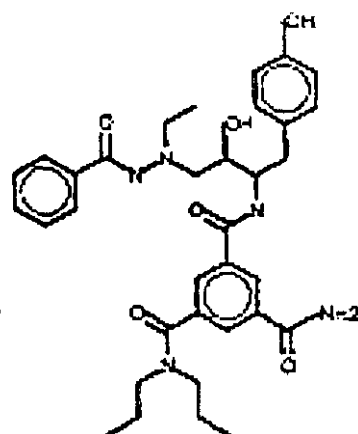
30



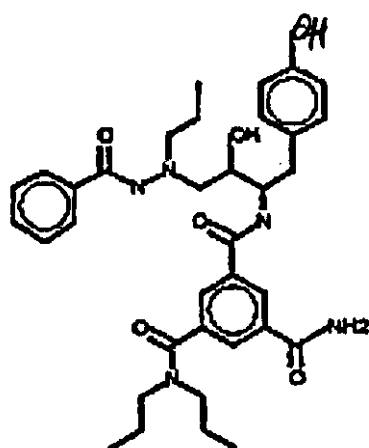
2H12 2,6,4,4



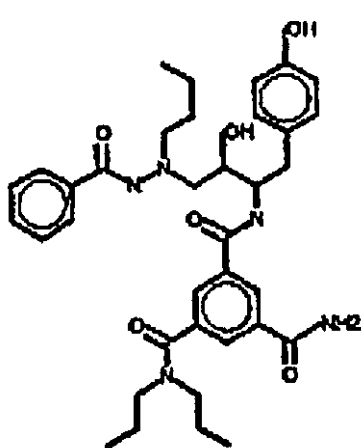
3A1 3,1,3,1



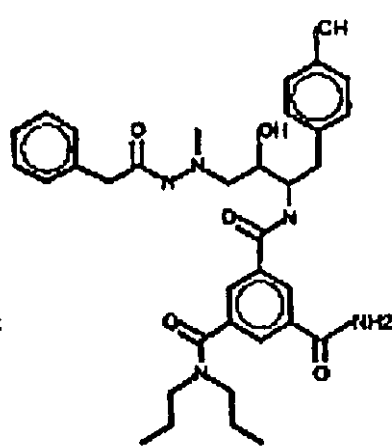
3A2 3,1,1,2



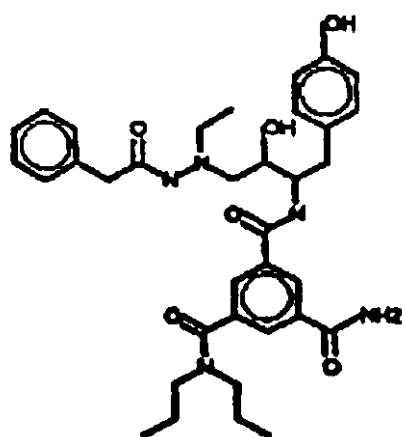
3A3 3,1,1,3



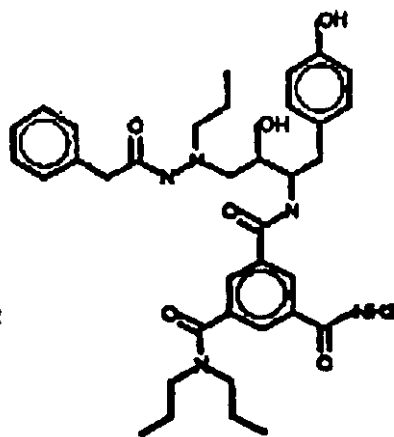
3A4 3,1,1,4



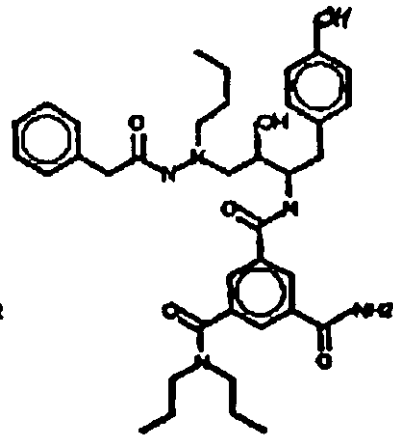
3A5 3,1,2,1



3A6 3,1,2,2



3A7 3,1,2,3



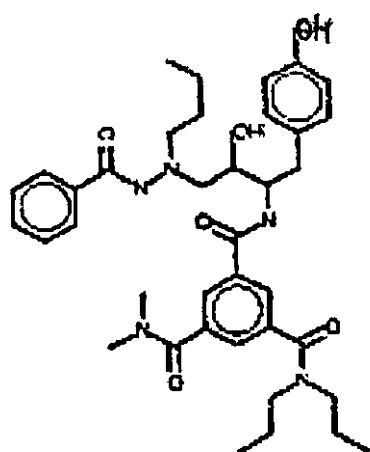
3A8 3,1,2,4

10

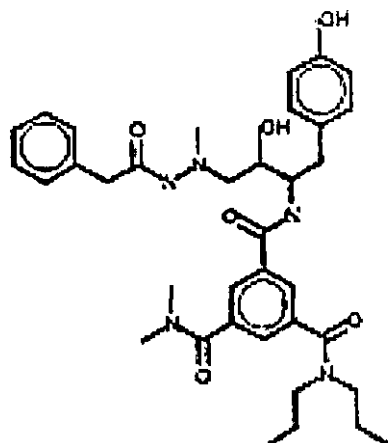
20

30

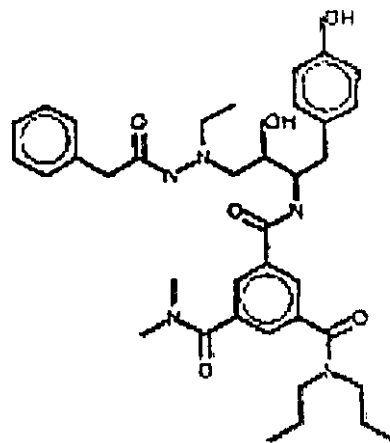
40



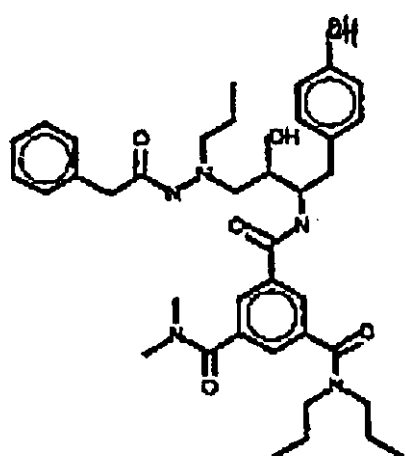
3B8 3.2.1.4



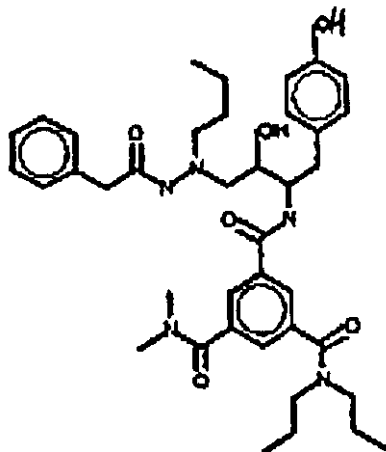
3B9 3.2.2.1



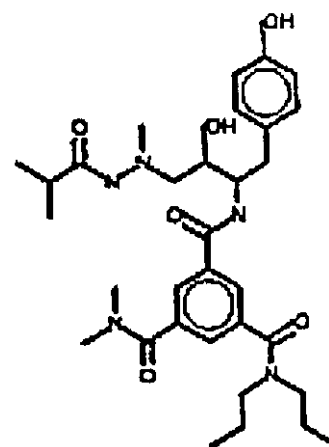
3B10 3.2.2.2



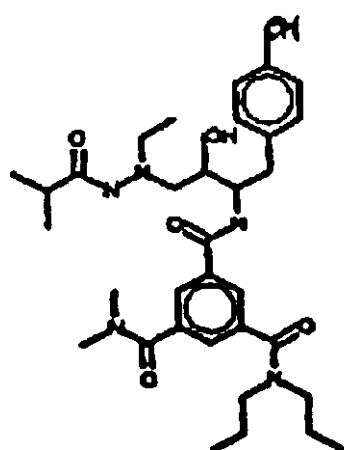
3B11 3.2.2.3



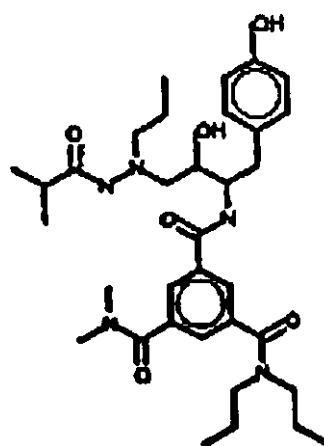
3B12 3.2.2.4



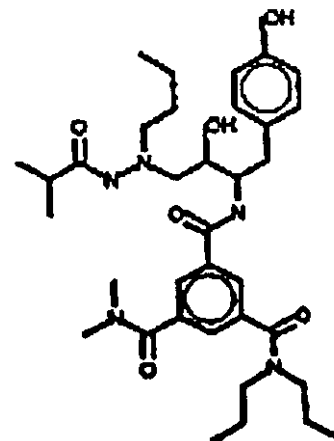
3C1 3.2.3.1



3C2 3.2.3.2



3C3 3.2.3.3



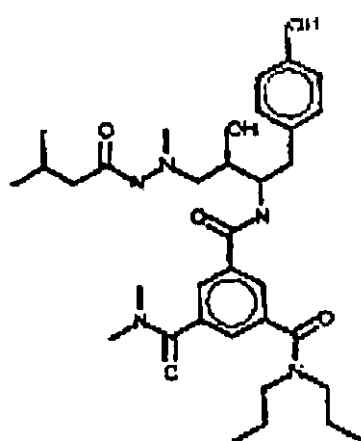
3C4 3.2.3.4

10

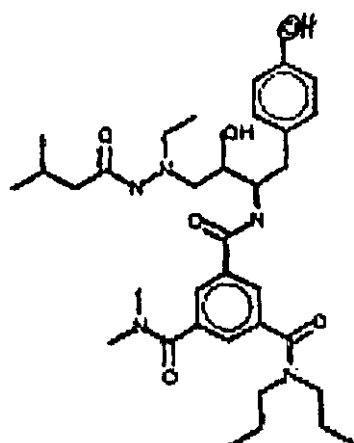
20

30

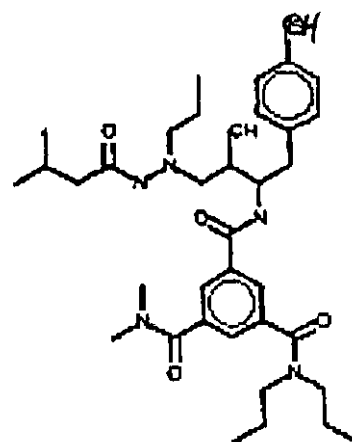
40



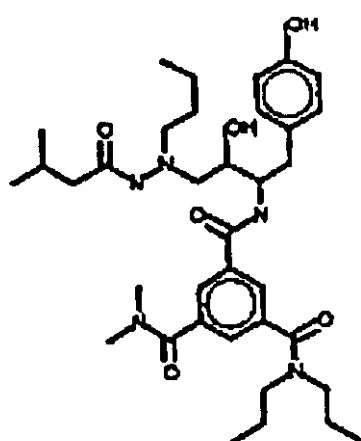
3C5 3.2.4.1



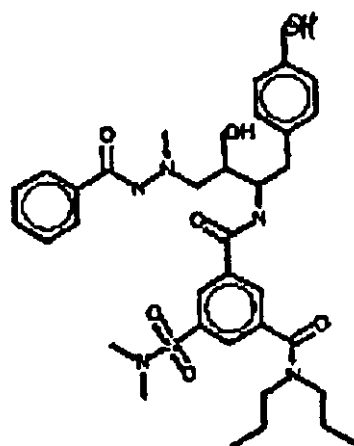
3C6 3.2.4.2



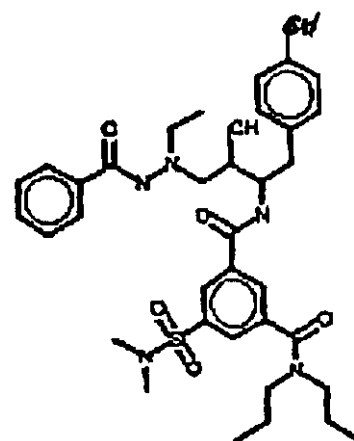
3C7 3.2.4.3



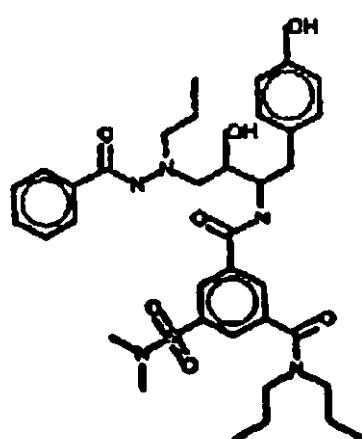
3C8 3.2.4.4



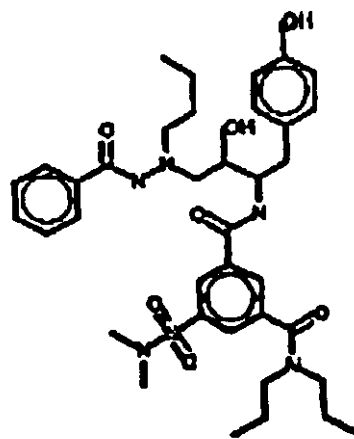
3C9 3.3.1.1



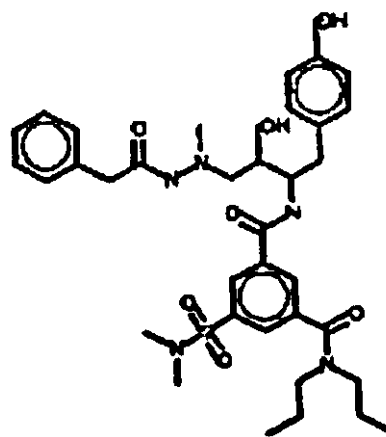
3D10 3.3.1.2



3D11 3.3.1.3



3D12 3.3.1.4



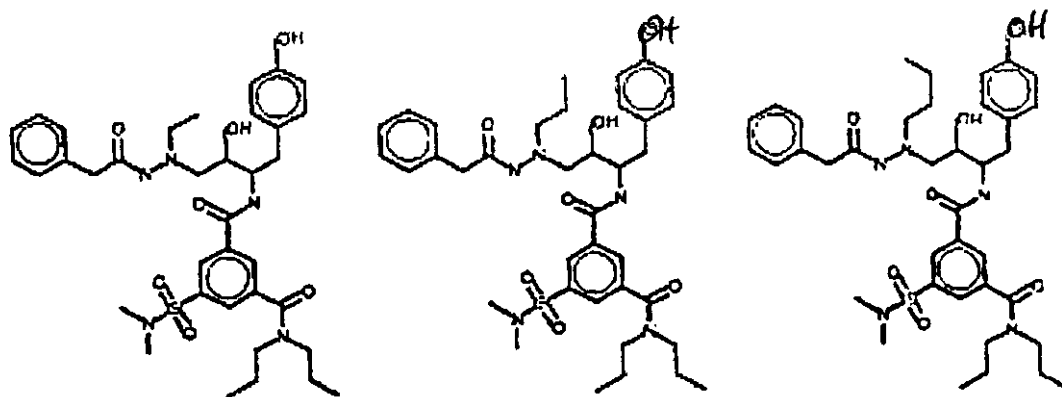
3D1 3.3.2.1

10

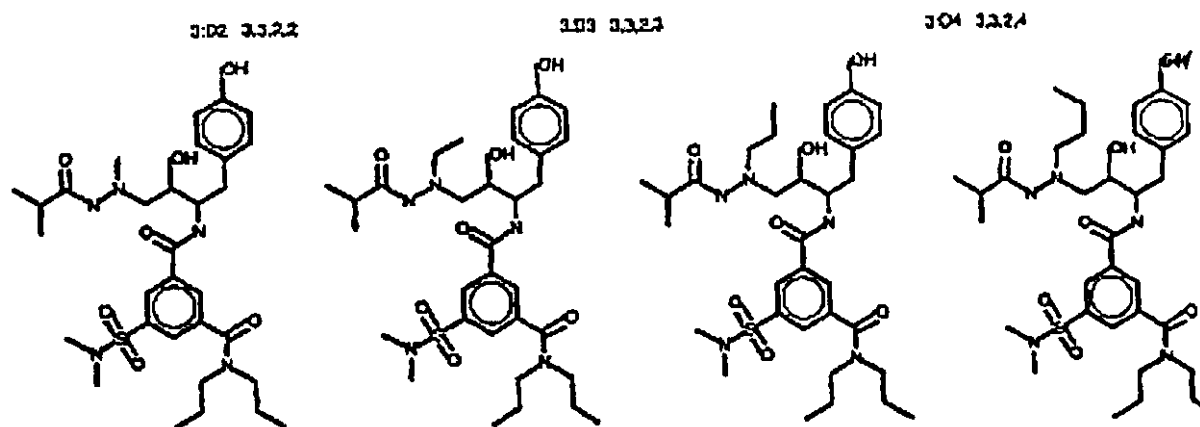
20

30

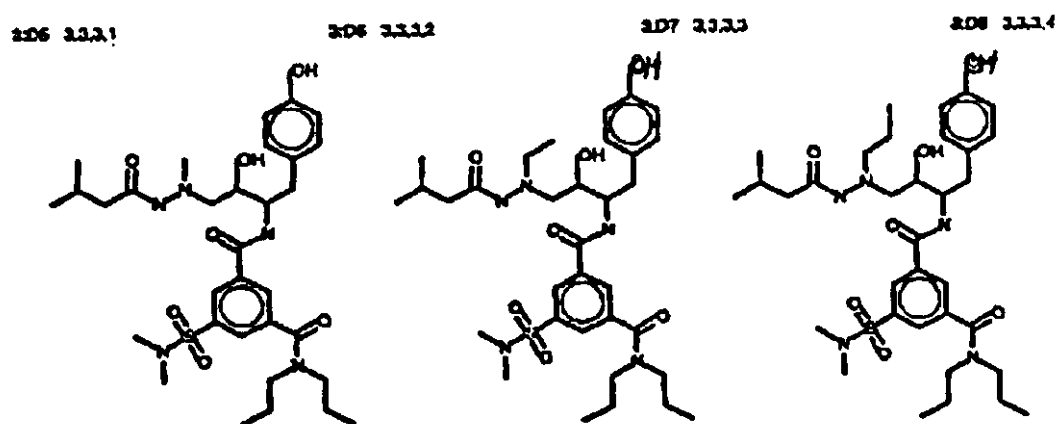
40



10



20

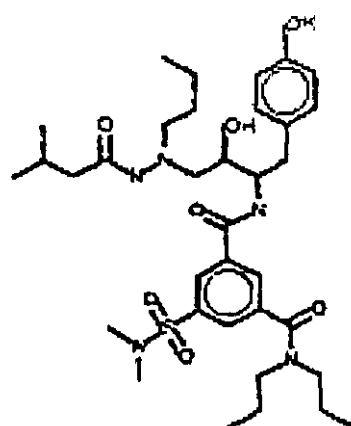
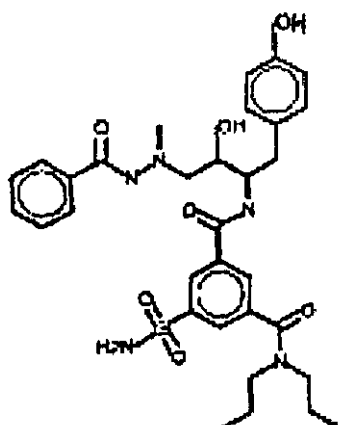
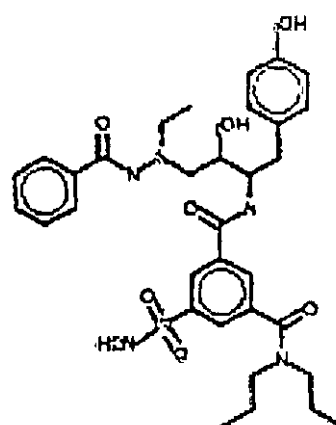
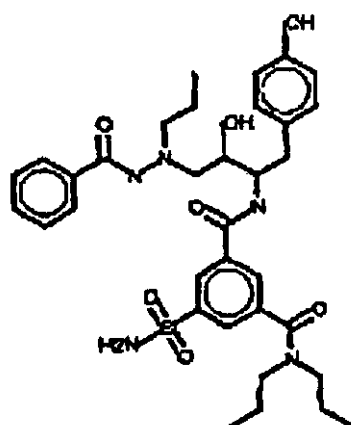
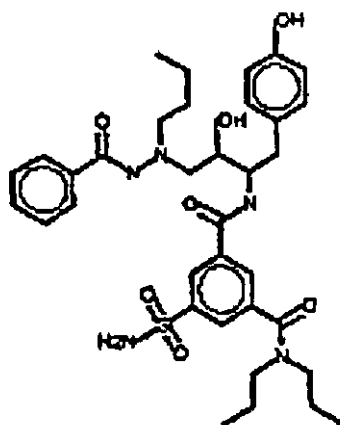
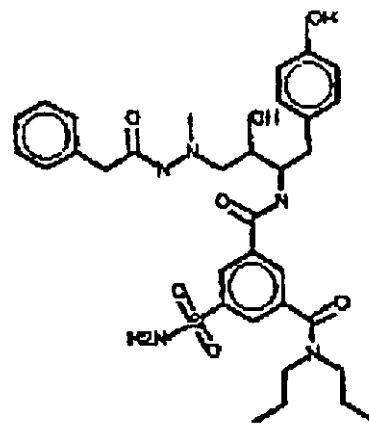
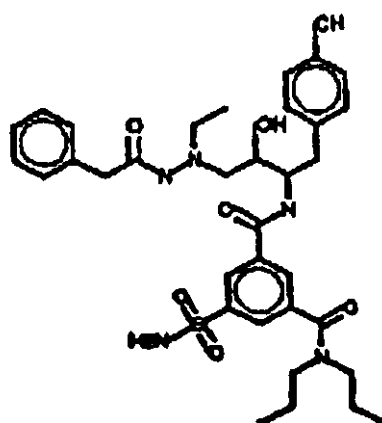
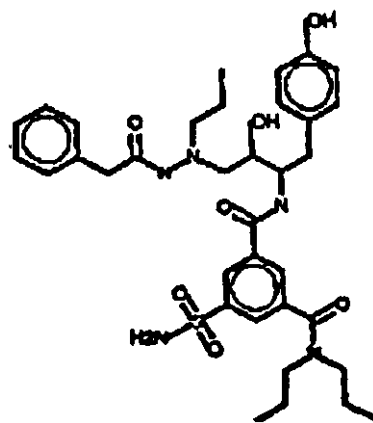
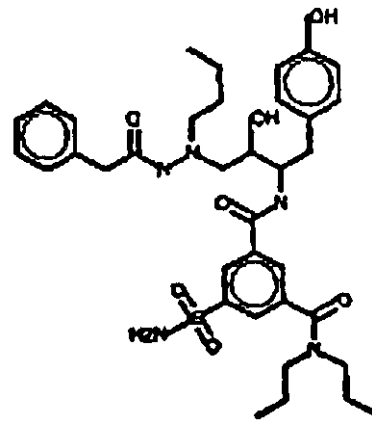


30

309 3.3.4.1

310 3.3.4.2

311 3.3.4.3

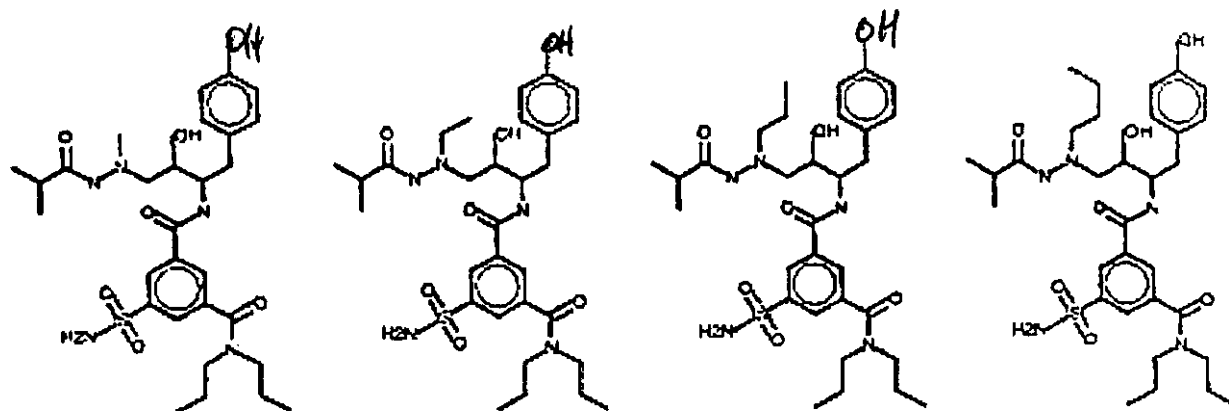
**3D12 3,3,4,4****3E1 3,4,1,1****3E2 3,4,1,2****3E3 3,4,1,3****3E4 3,4,1,4****3E5 3,4,2,1****3E6 3,4,2,2****3E7 3,4,2,3****3E8 3,4,2,4**

10

20

30

40

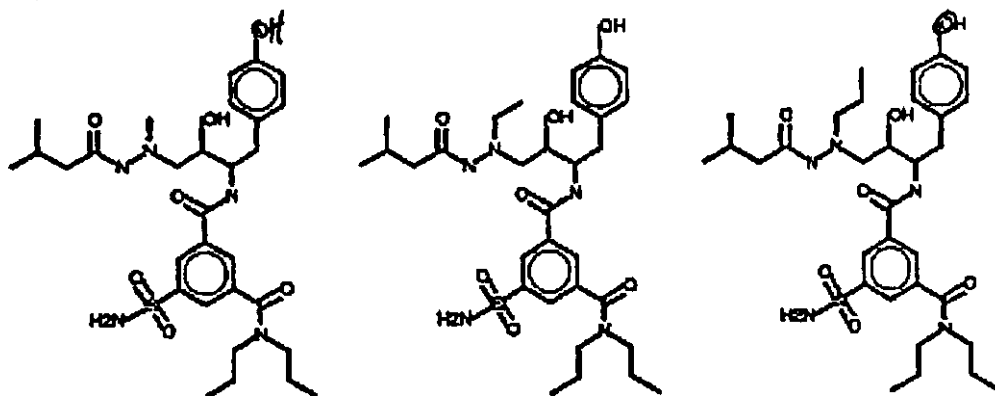


3E9 3,4,3,1

3E10 3,4,3,2

3E11 3,4,3,3

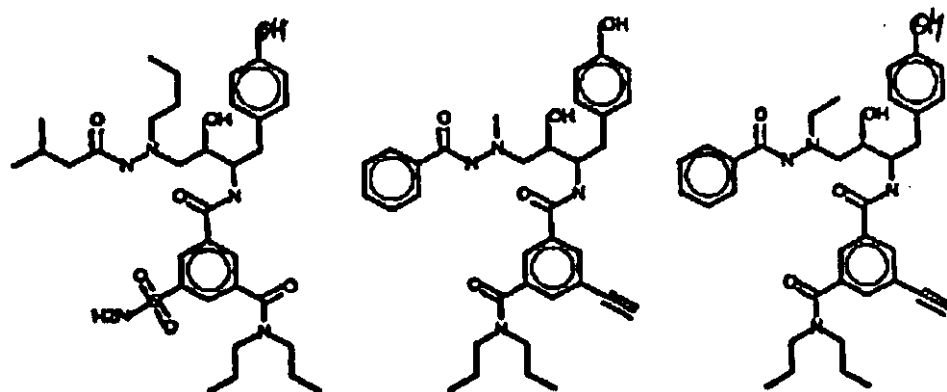
3E12 3,4,3,4



3F1 3,4,4,1

3F2 3,4,4,2

3F3 3,4,4,3



3F4 3,4,4,4

3F5 3,5,1,1

3F6 3,5,1,2

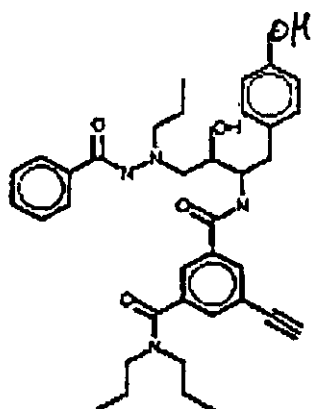
10

20

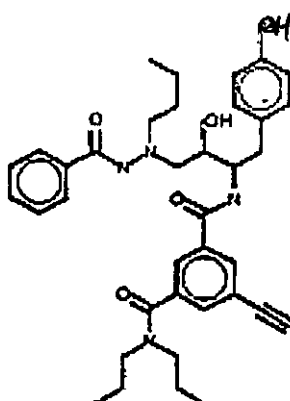
30

40

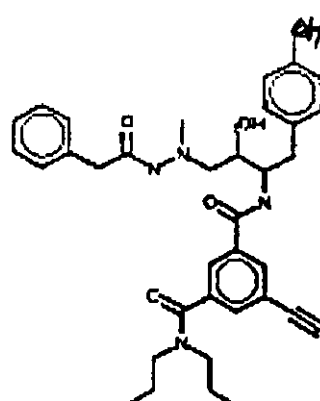




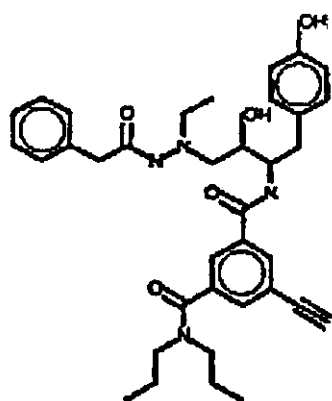
3F7 3.5.1.3



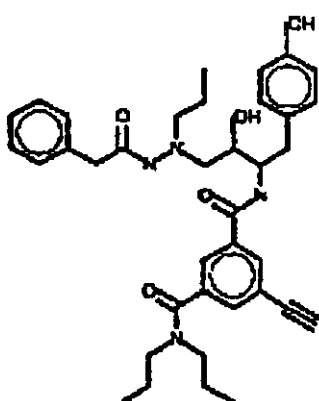
3F8 3.5.1.4



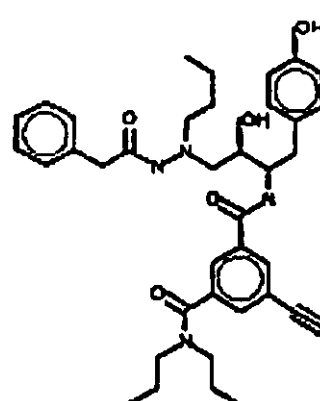
3F9 3.5.2.1



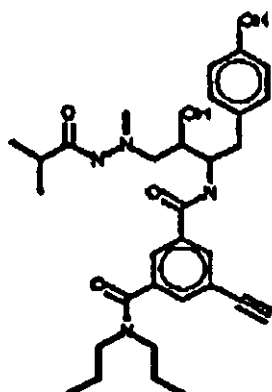
3F10 3.5.2.2



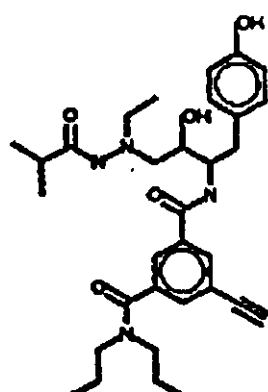
3F11 3.5.2.3



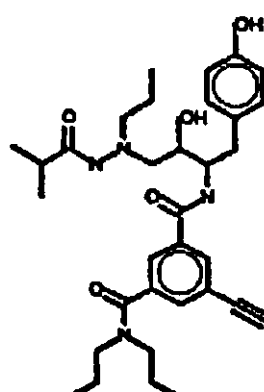
3F12 3.5.2.4



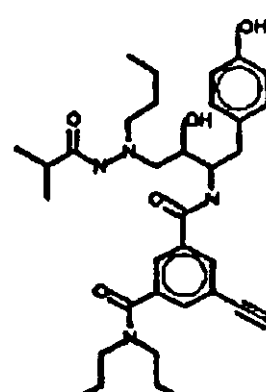
3G1 3.5.3.1



3G2 3.5.3.2



3G3 3.5.3.3

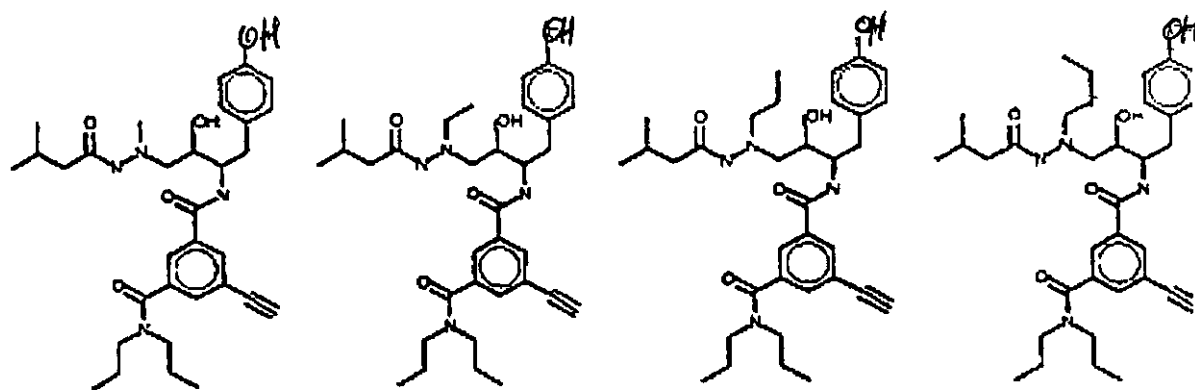


3G4 3.5.3.4

10

20

30

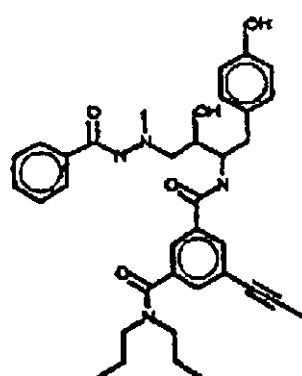


305 3,5,4,1

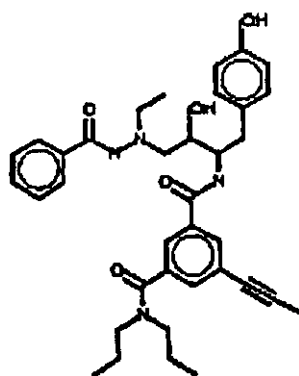
306 3,5,4,2

307 3,5,4,3

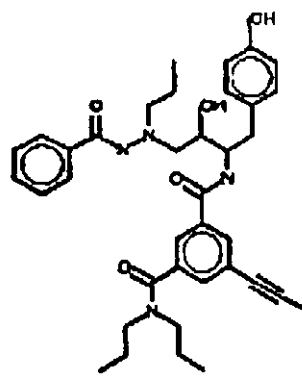
308 3,5,4,4



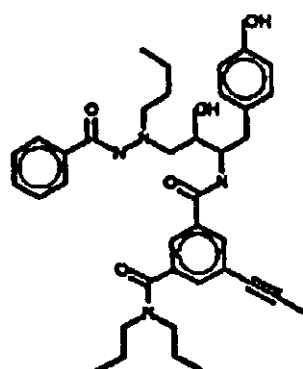
309 3,4,1,1



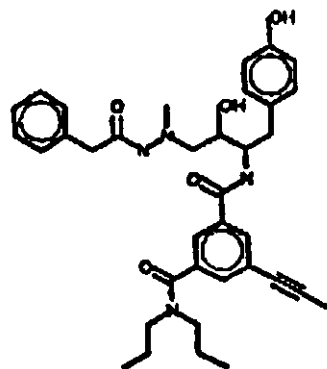
310 3,4,1,2



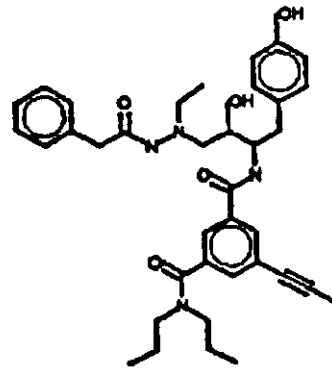
311 3,4,1,3



312 3,4,1,4



313 3,4,2,1

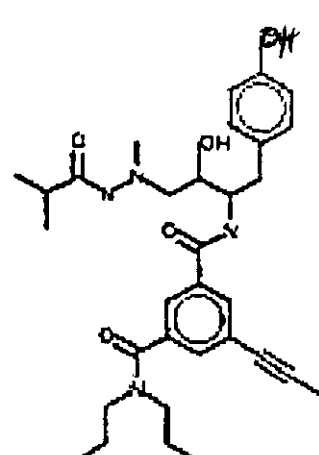


314 3,4,2,2

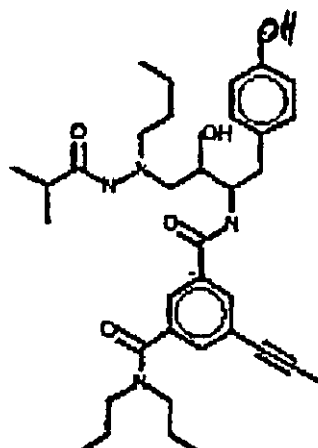
10

20

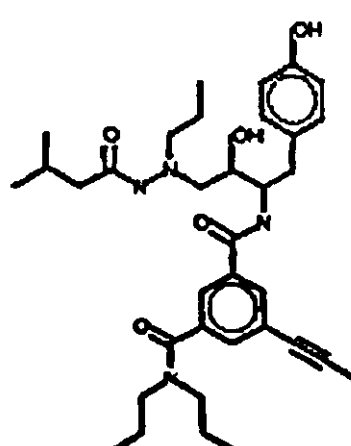
30



345 263.1

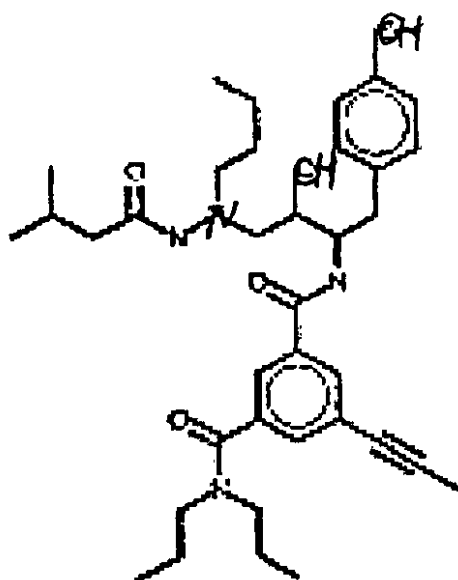


**2.3.2.4**

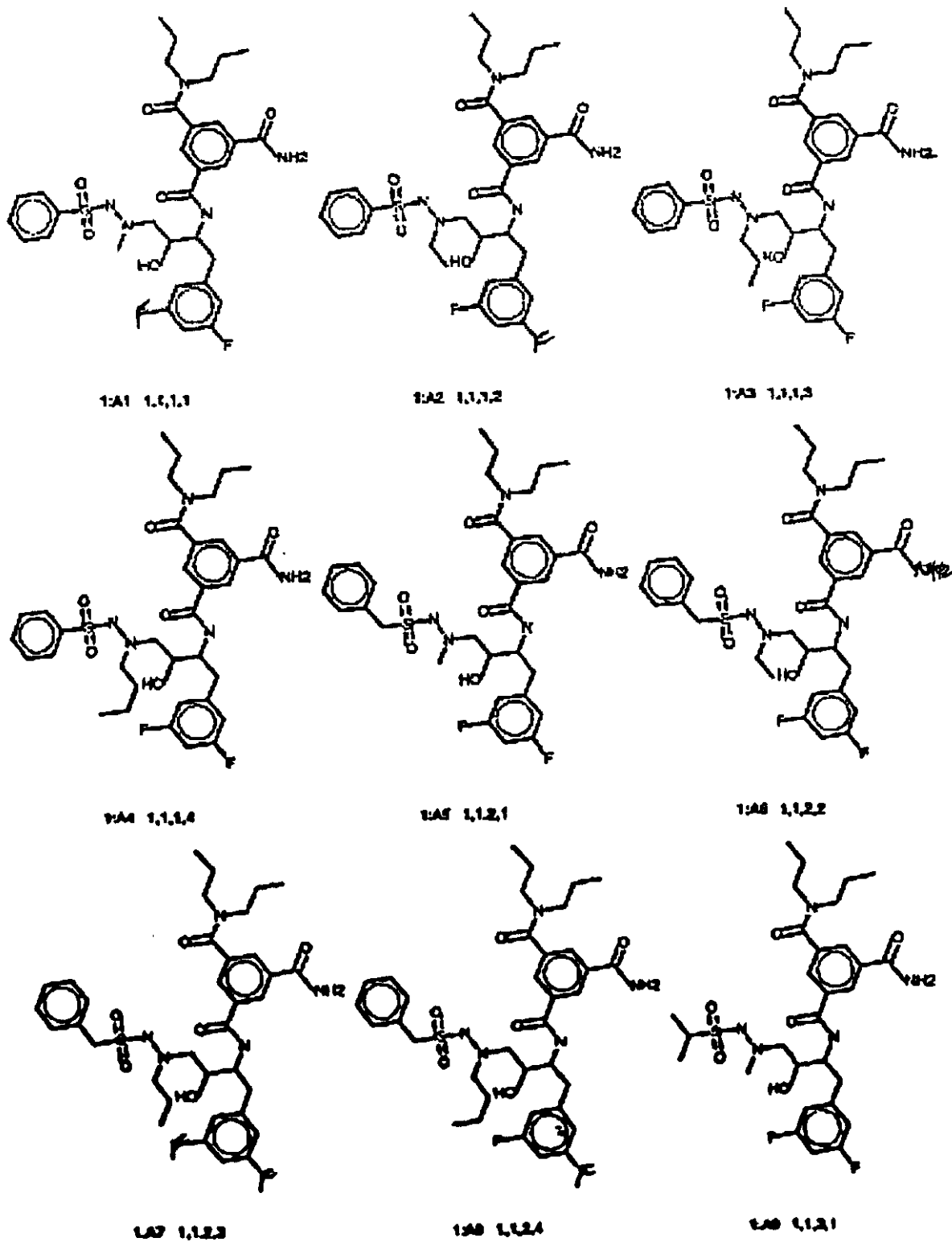


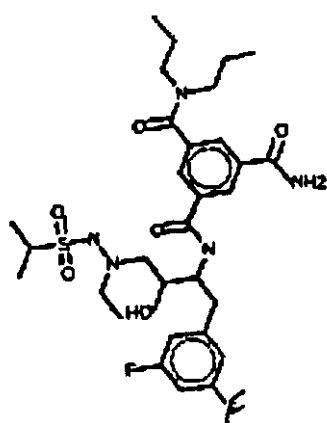
2401 2,24,3

40

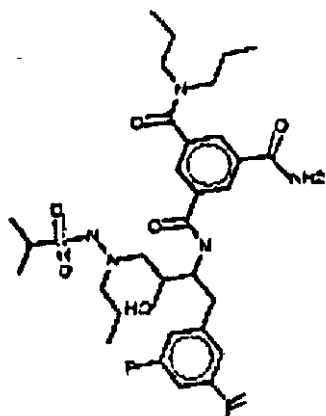


3: H12 2,6,4,1

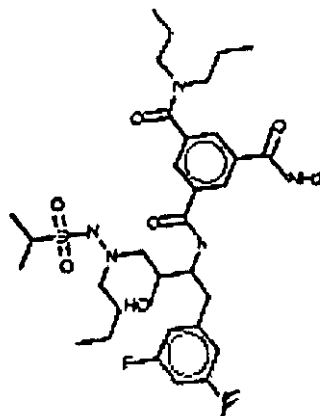
Chart of library "FDA581-2"  
With location, precursors



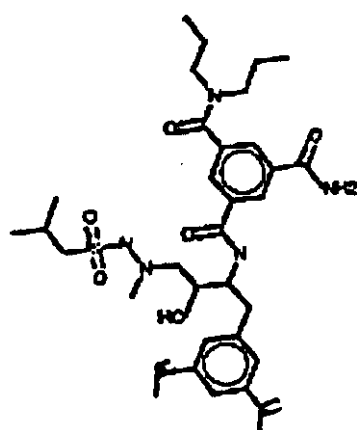
1:A10 1,3,2



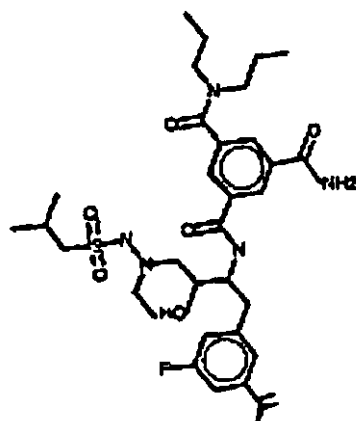
1:A11 1,3,3



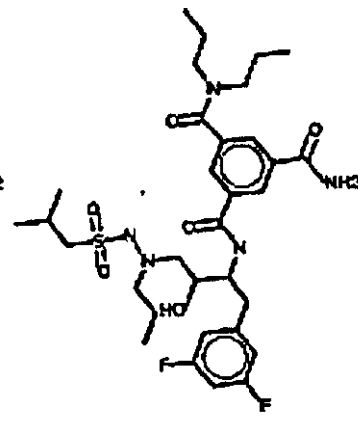
1:A12 1,3,4



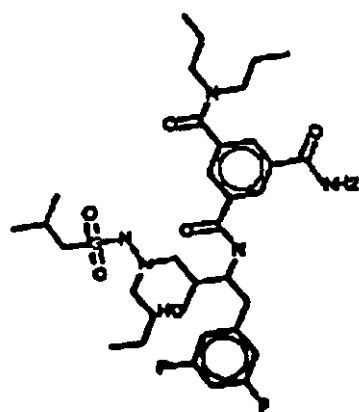
1:B1 1,4,1



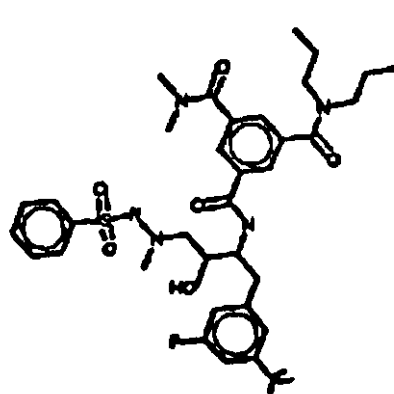
1:B2 1,4,2



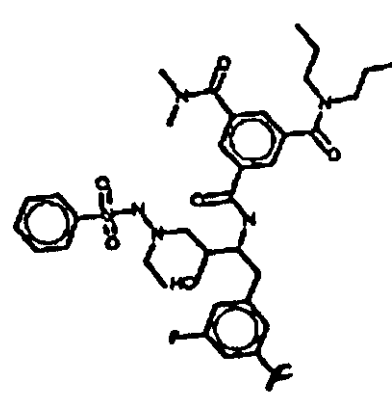
1:B3 1,4,3



1:B4 1,4,4



1:B5 1,2,1



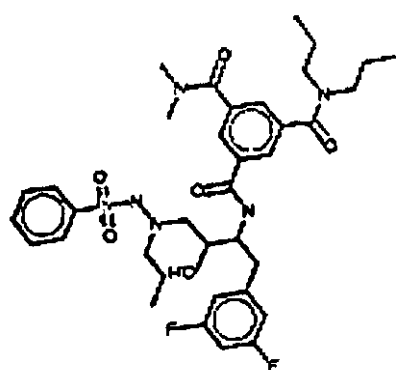
1:B6 1,2,2

10

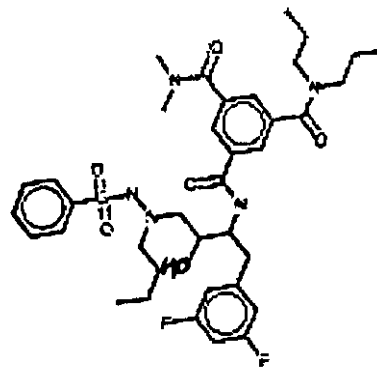
20

30

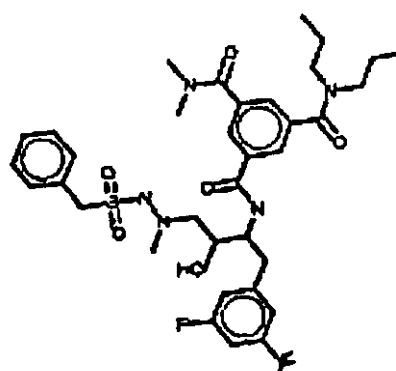
40



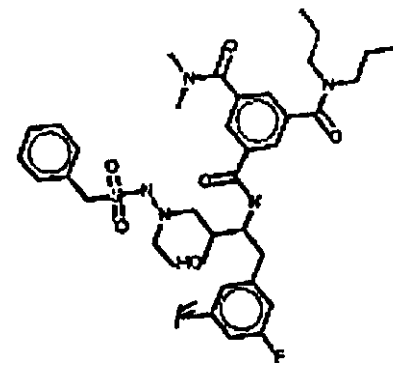
1.87 1,2,1,3



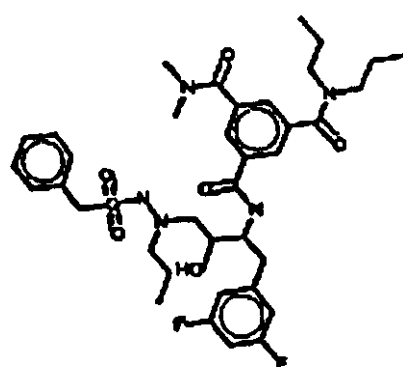
1.88 1,2,1,4



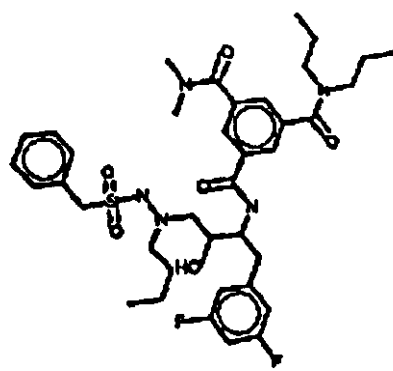
1.89 1,2,2,1



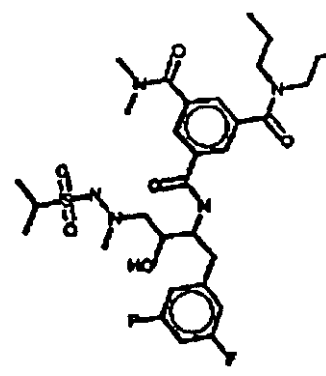
1.910 1,2,2,2



1.911 1,2,2,3



1.912 1,2,2,4

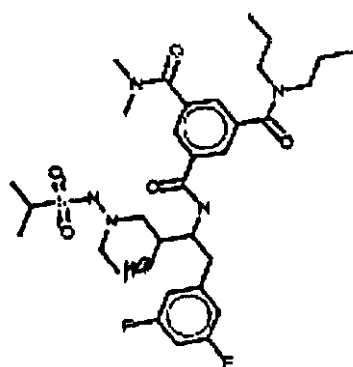


1.91 1,2,2,1

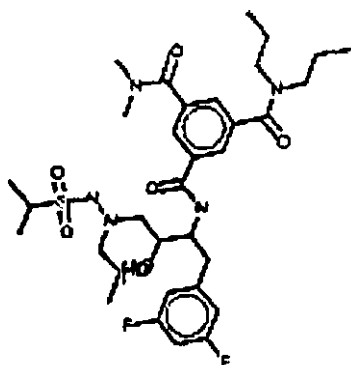
10

20

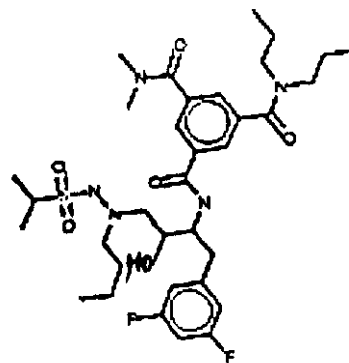
30



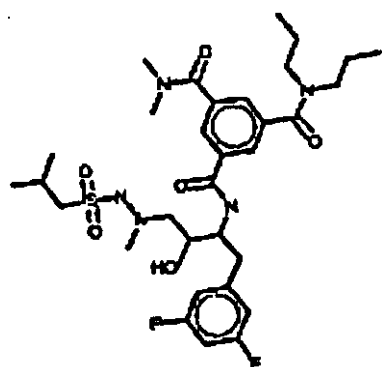
1:02 1,2,3,2



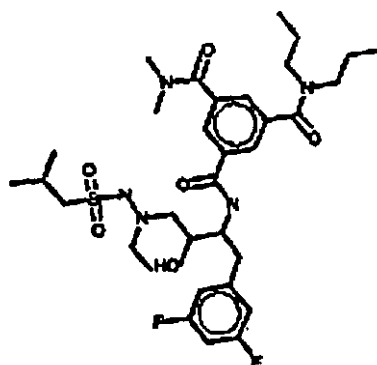
1:03 1,2,3,3



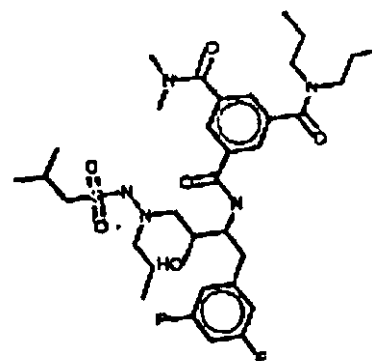
1:04 1,2,3,4



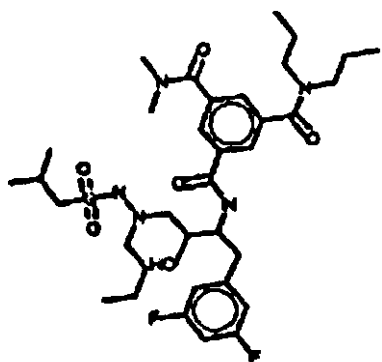
1:05 1,2,4,1



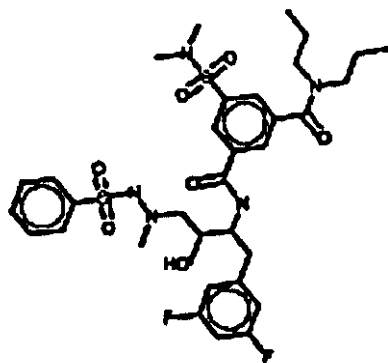
1:06 1,2,4,2



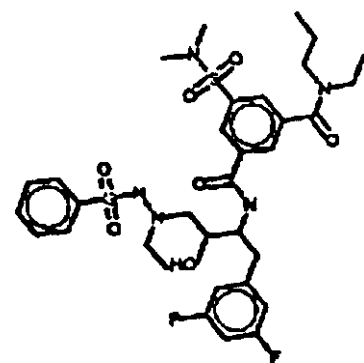
1:07 1,2,4,3



1:08 1,2,4,4



1:09 1,2,1,1



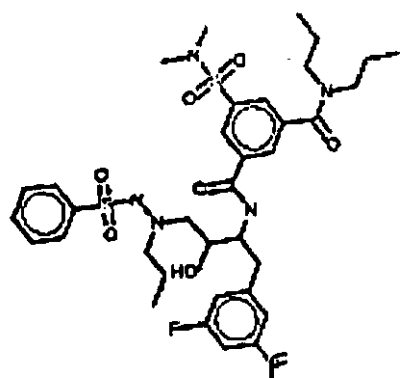
1:10 1,2,1,2

10

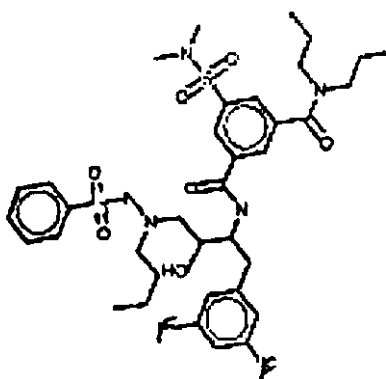
20

30

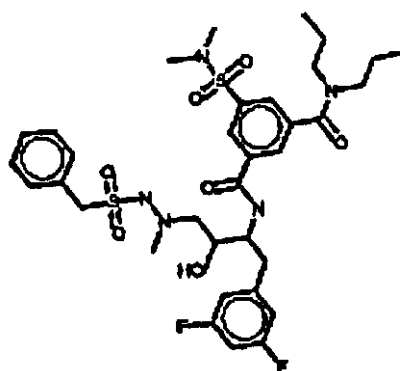




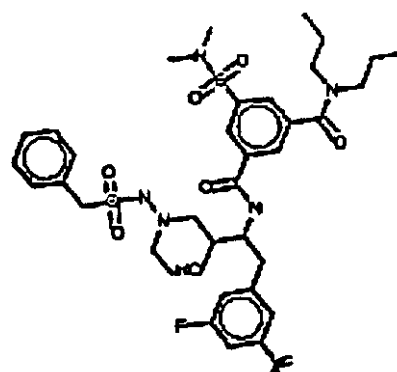
1:011 1,2,1,3



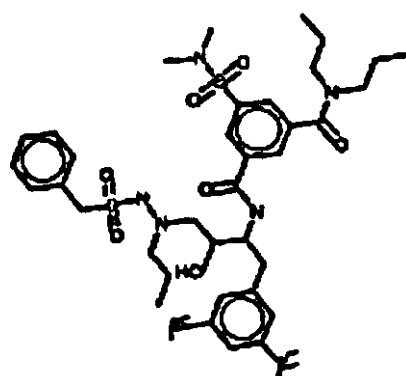
1:012 1,2,1,4



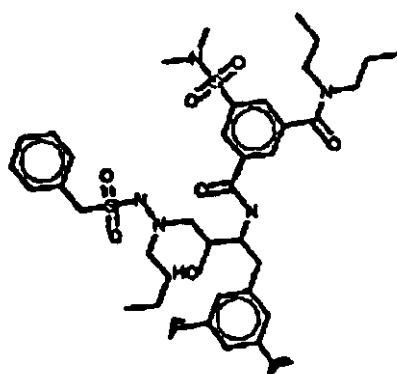
1:01 1,2,2,1



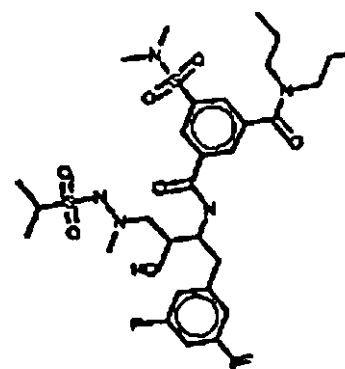
1:02 1,2,2,2



1:03 1,2,2,3



1:04 1,2,2,4

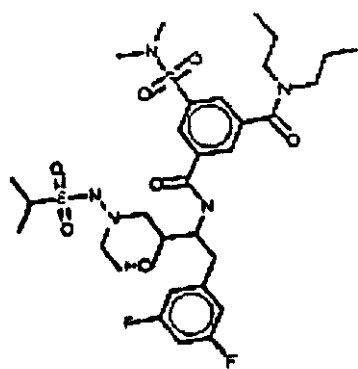


1:05 1,2,2,1

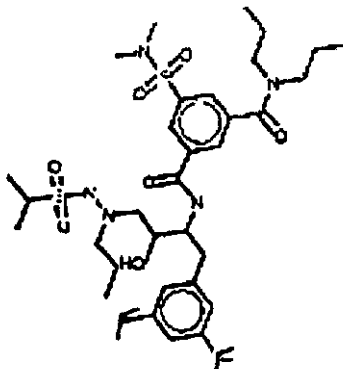
10

20

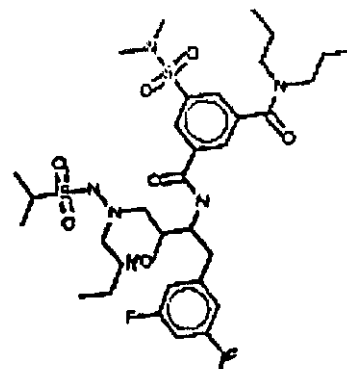
30



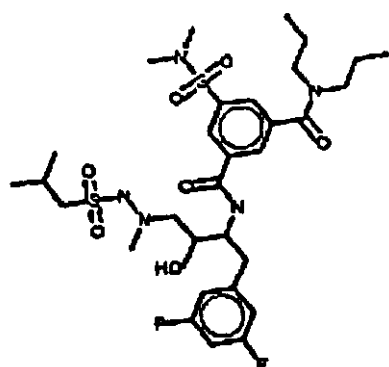
106 1,3,3,2



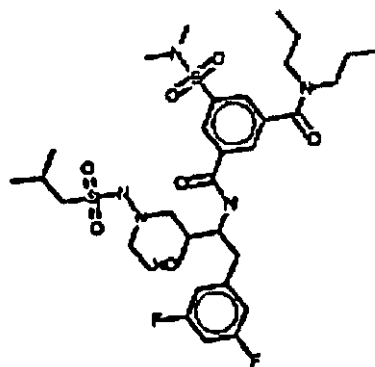
107 1,3,3,3



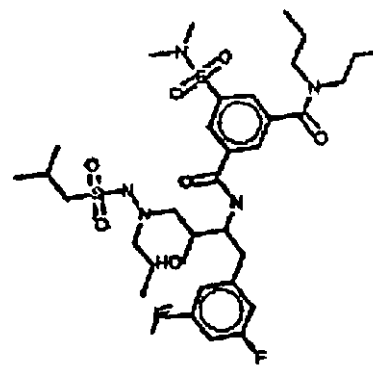
108 1,3,3,4



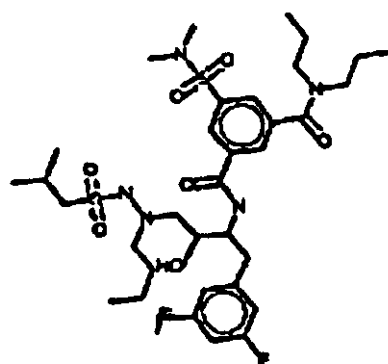
109 1,3,4,1



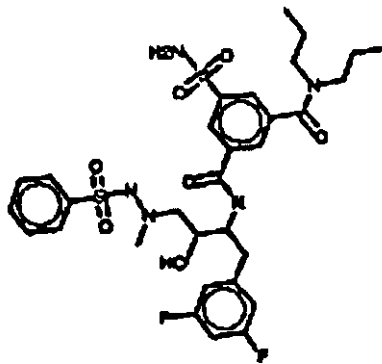
110 1,3,4,2



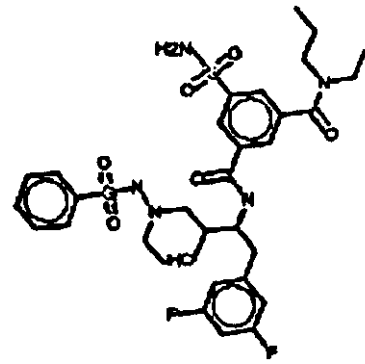
111 1,3,4,3



112 1,3,4,4



121 1,4,1,1

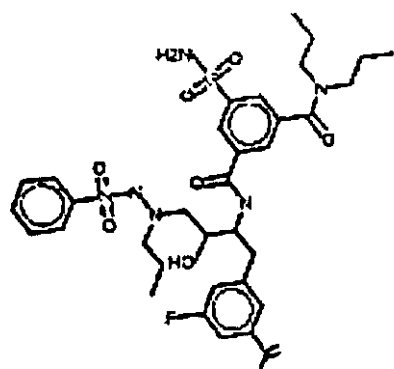


122 1,4,1,2

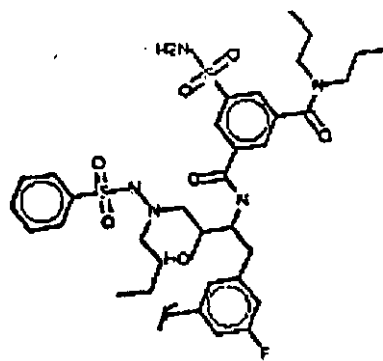
10

20

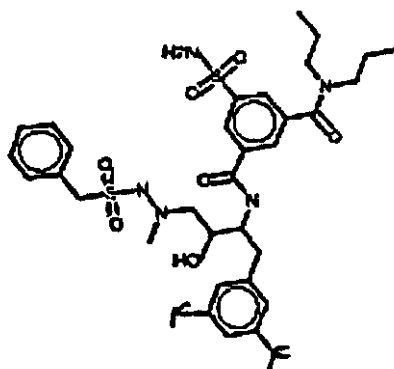
30



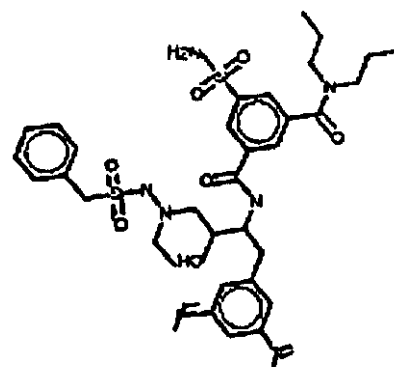
1-E3 1,4,1,3



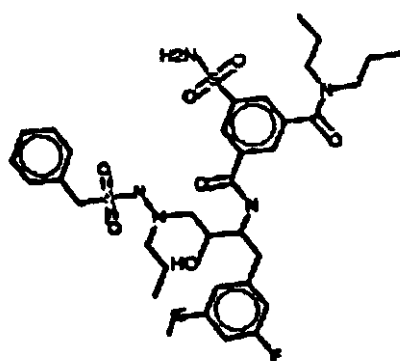
1-E4 1,4,1,4



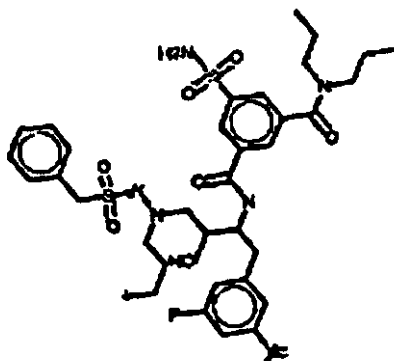
1-E5 1,4,2,1



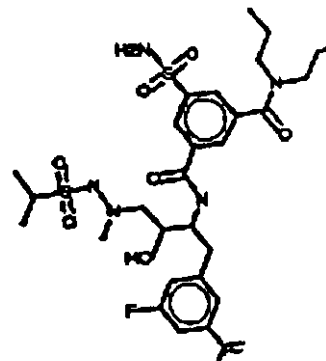
1-E6 1,4,2,2



1-E7 1,4,2,3



1-E8 1,4,2,4

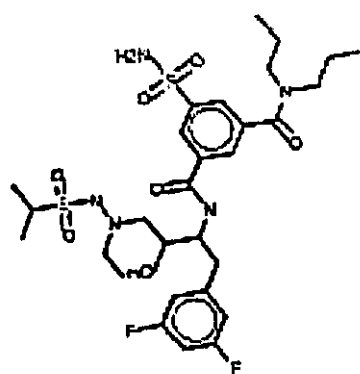


1-E9 1,4,3,1

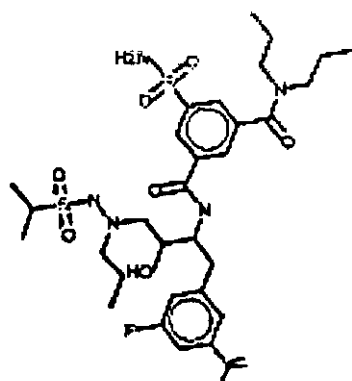
10

20

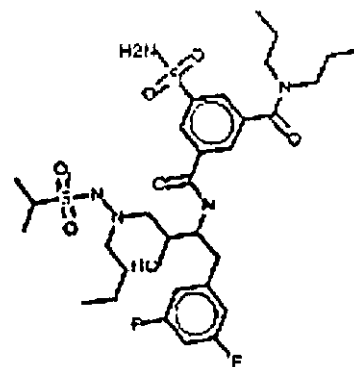
30



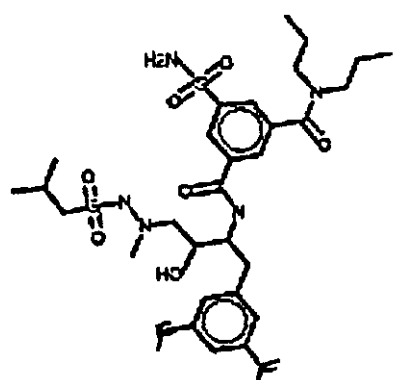
1-110 1,4,3,2



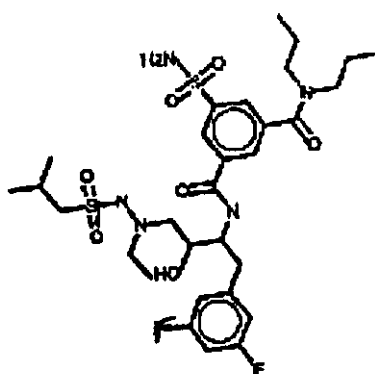
1-111 1,4,3,3



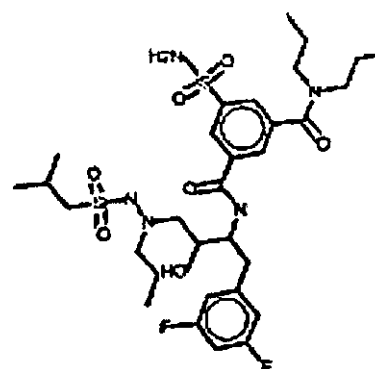
1-112 1,4,3,4



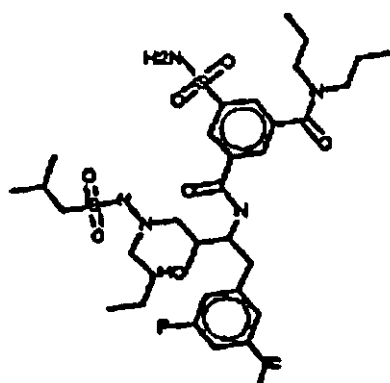
1-113 1,4,4,1



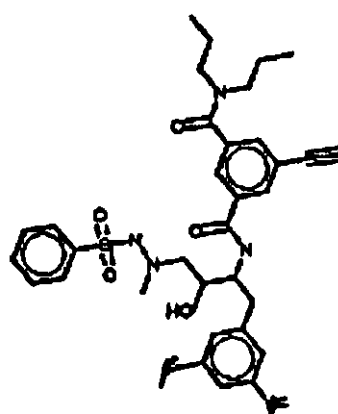
1-114 1,4,4,2



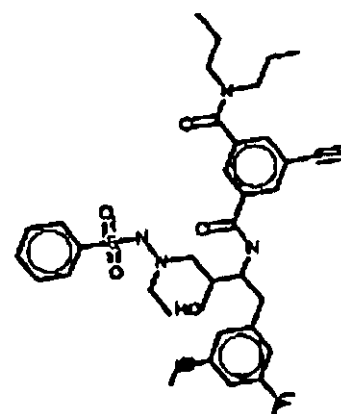
1-115 1,4,4,3



1-116 1,4,4,4



1-117 1,5,1,3

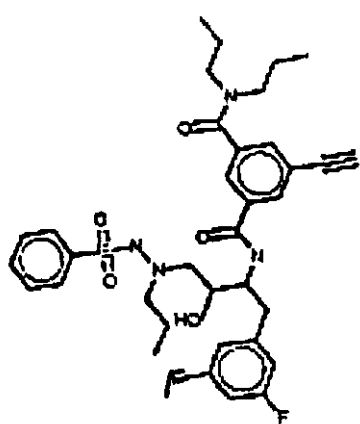


1-118 1,5,1,3

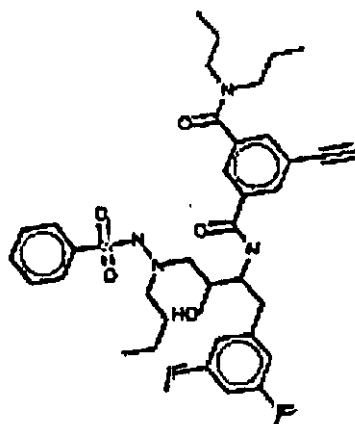
10

20

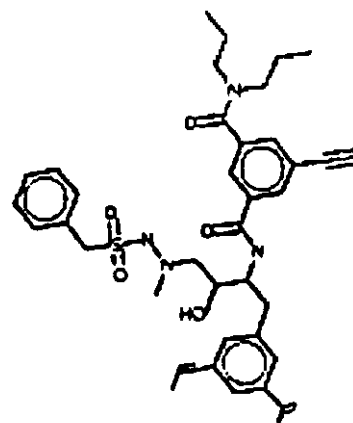
30



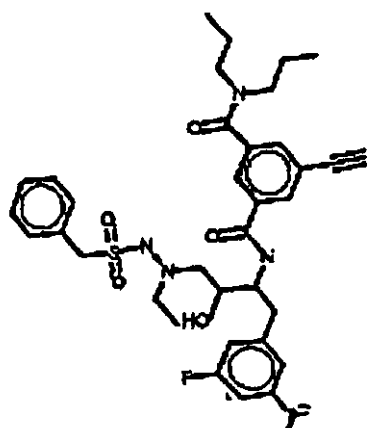
1F7 1,5,1,3



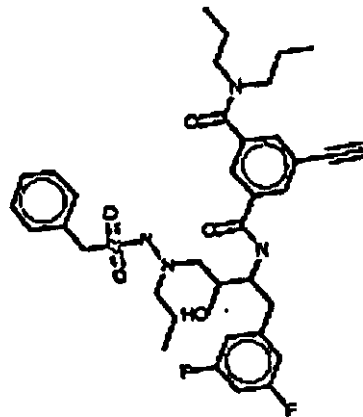
1F8 1,5,1,4



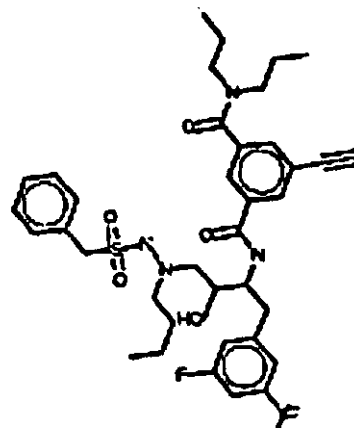
1F9 1,5,2,1



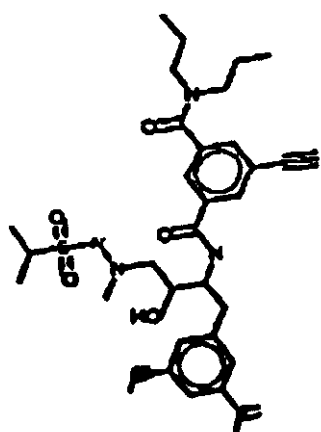
1F10 1,5,2,2



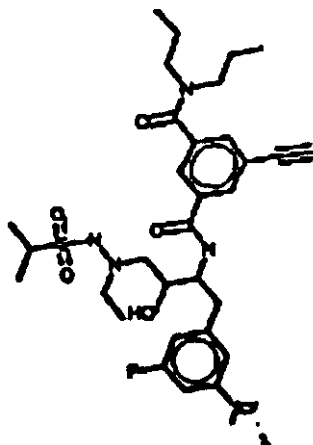
1F11 1,5,2,3



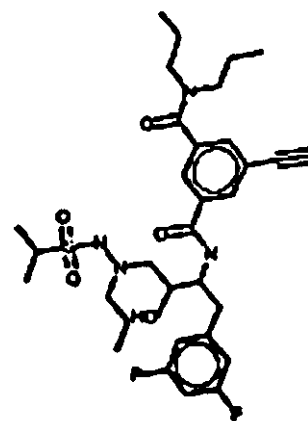
1F12 1,5,2,4



1G1 1,5,2,1



1G2 1,5,2,2



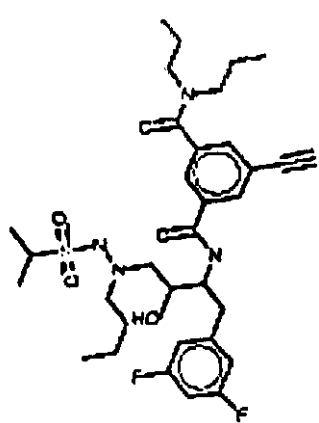
1G3 1,5,2,3

10

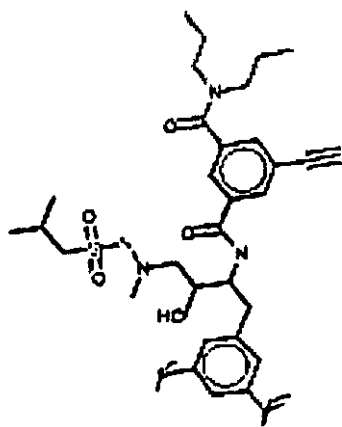
20

30

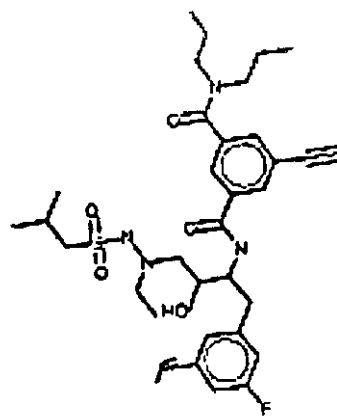
40



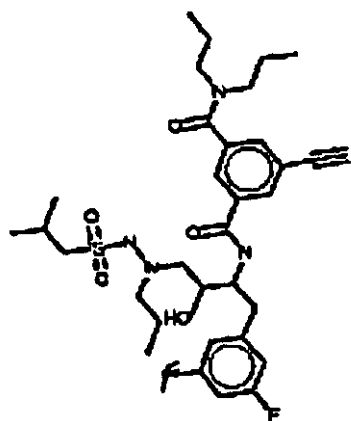
1:G4 1,5,3,4



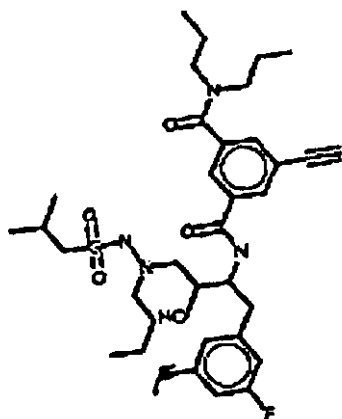
1:G5 1,5,4,1



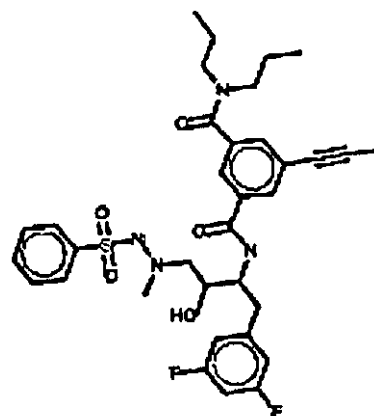
1:G6 1,5,4,2



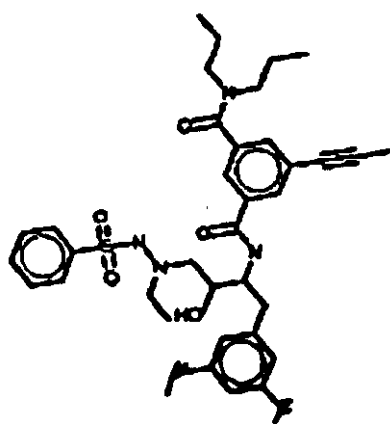
1:G7 1,5,4,3



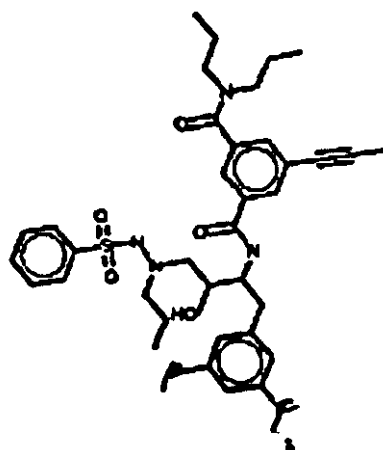
1:G8 1,5,4,4



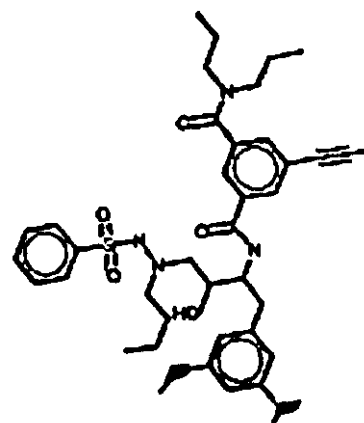
1:G9 1,6,1,1



1:G10 1,6,1,2



1:G11 1,6,1,3



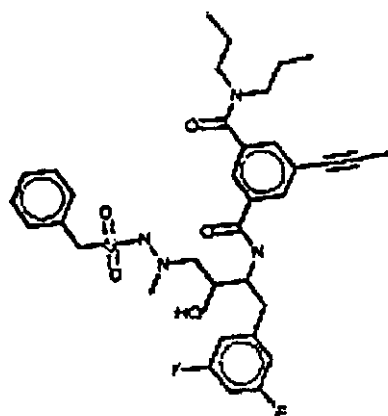
1:G12 1,6,1,4

10

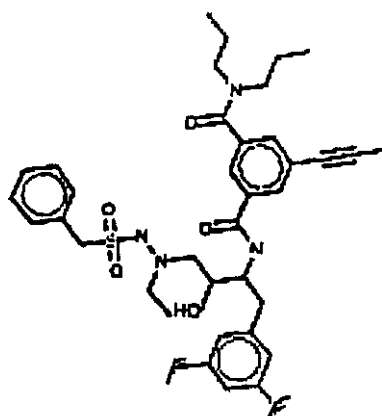
20

30

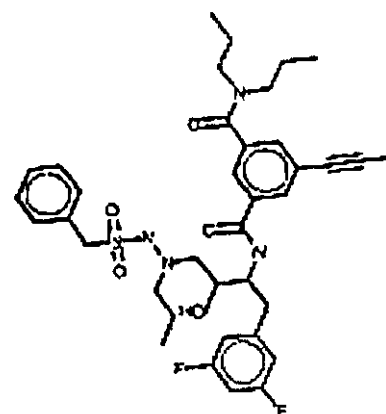
40



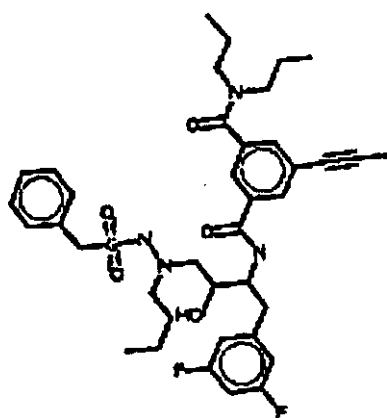
1341 1,5,2,1



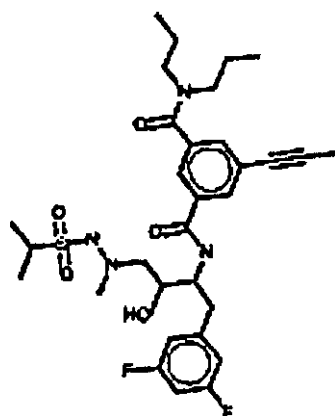
1342 1,5,2,2



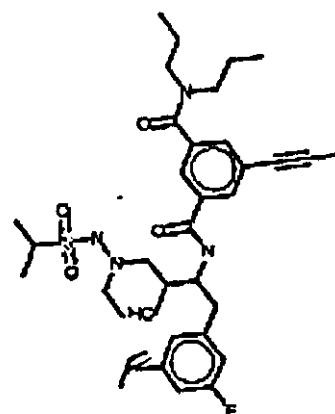
1343 1,5,2,3



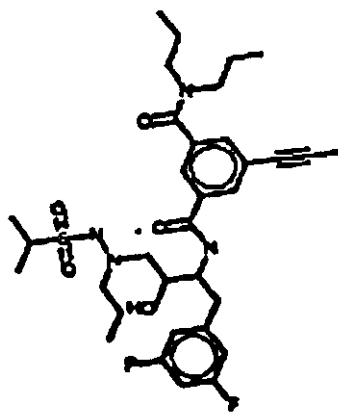
1344 1,5,2,4



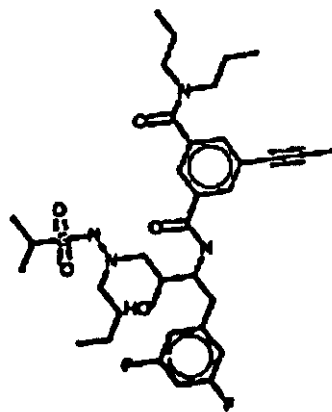
1345 1,5,3,1



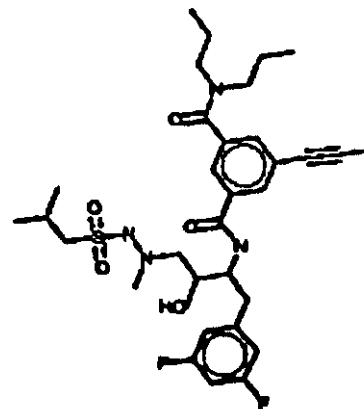
1346 1,5,3,2



1347 1,5,3,3



1348 1,5,3,4



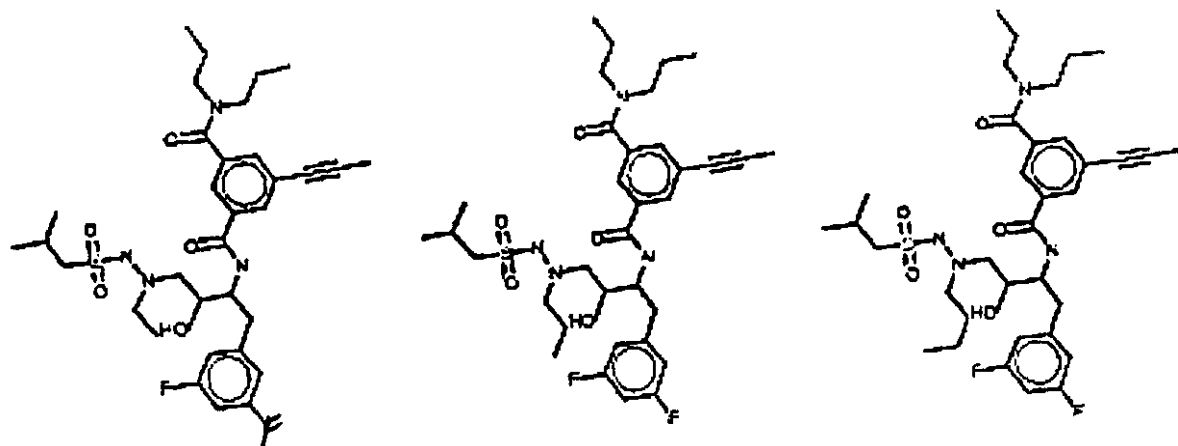
1349 1,5,4,1

10

20

30

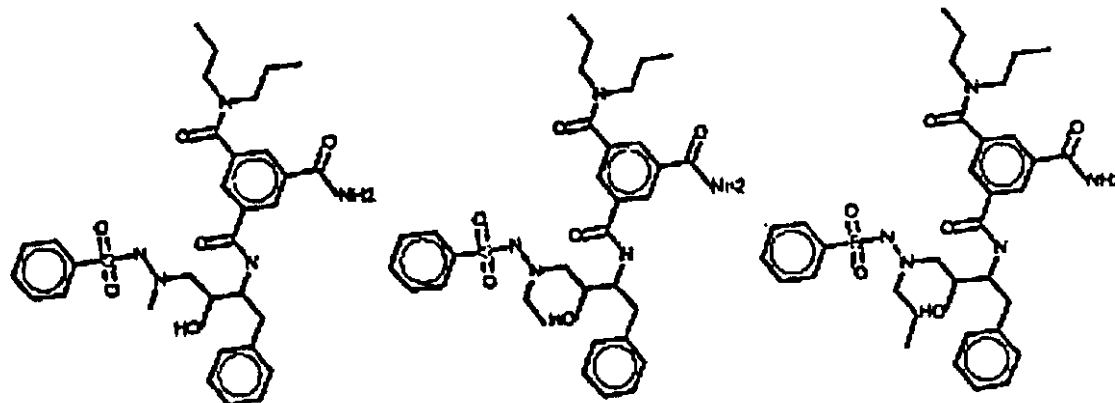
40



1-N10 1,4,4,2

1-N11 1,4,4,3

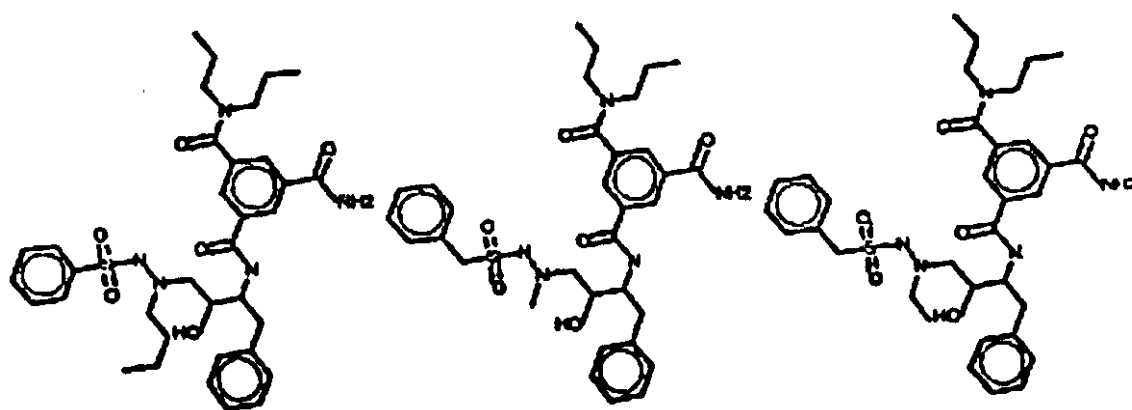
1-N12 1,4,4,4



2-A1 2,1,1,1

2-A2 2,1,1,2

2-A3 2,1,1,3

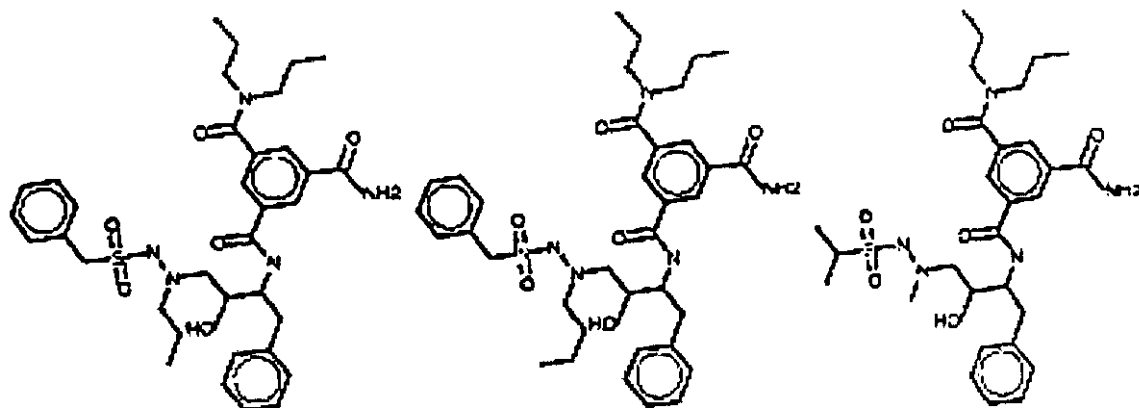


2-A4 2,1,1,4

2-A5 2,1,2,1

2-A6 2,1,2,2

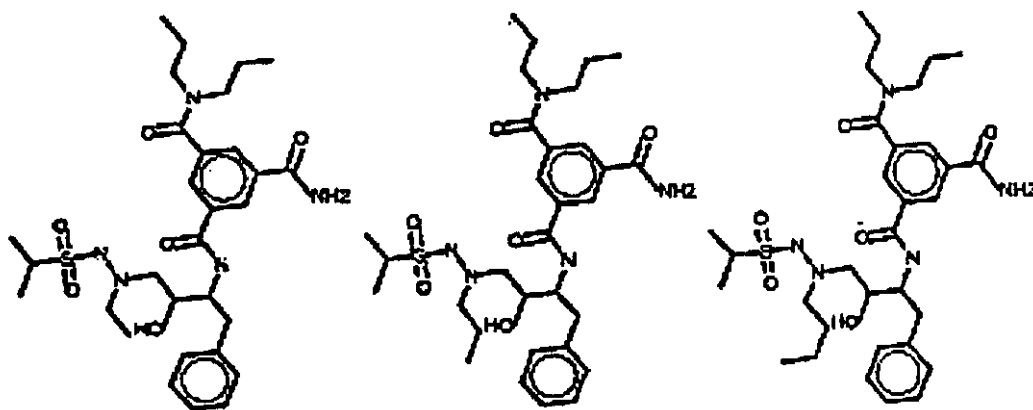




2A7 2,1,2,3

2A8 2,1,2,4

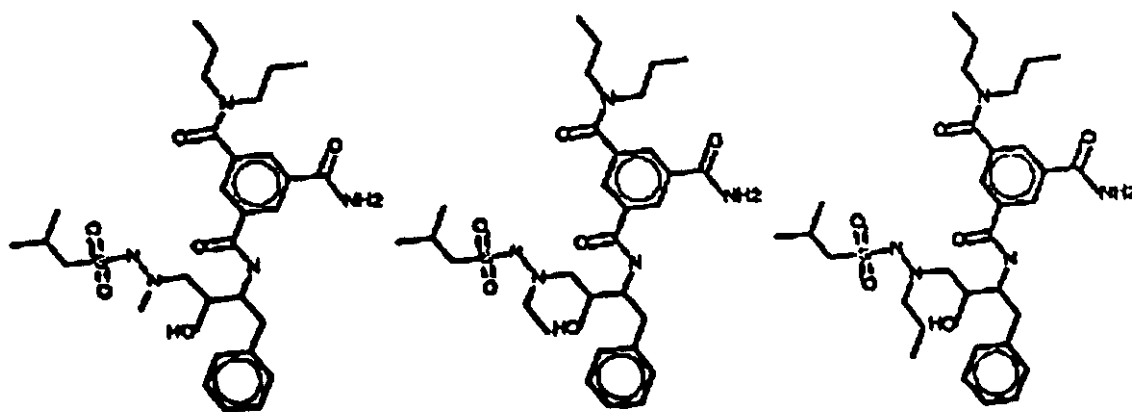
2A9 2,1,3,1



2A10 2,1,3,2

2A11 2,1,3,3

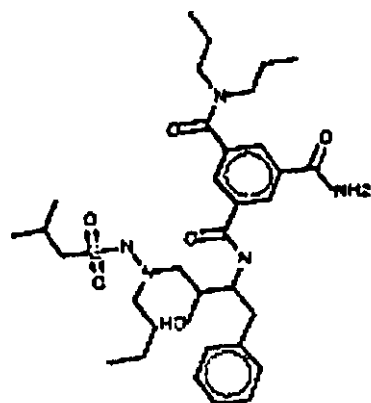
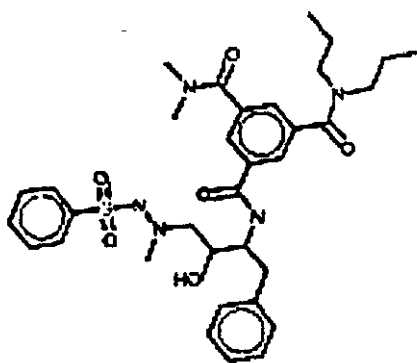
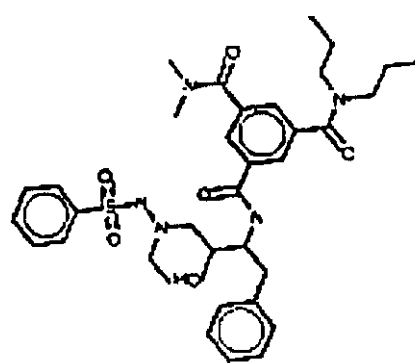
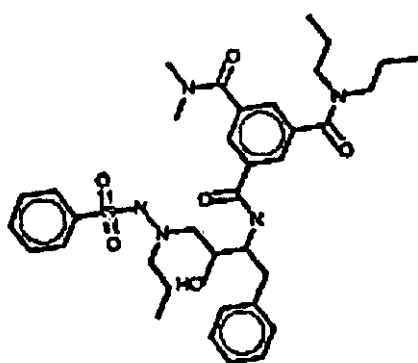
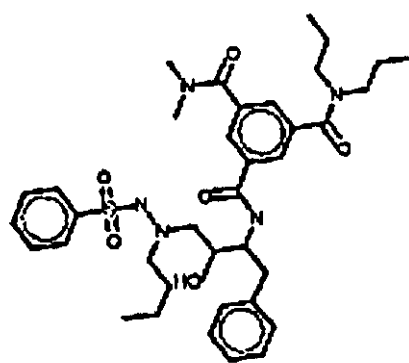
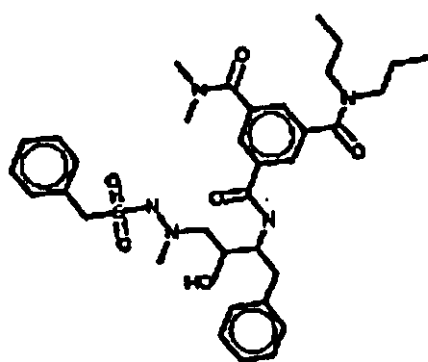
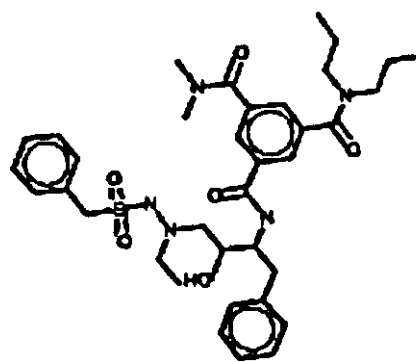
2A12 2,1,3,4



2B1 2,1,4,1

2B2 2,1,4,2

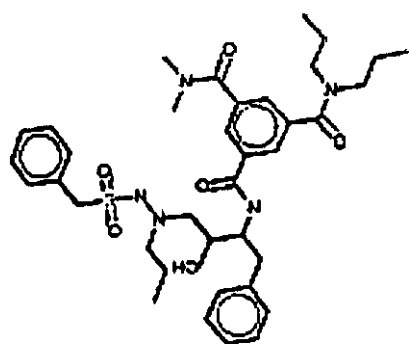
2B3 2,1,4,3

**284** 2.1.4.4**285** 2.2.1.1**286** 2.2.1.2**287** 2.2.1.3**288** 2.2.1.4**289** 2.2.2.1**290** 2.2.2.2

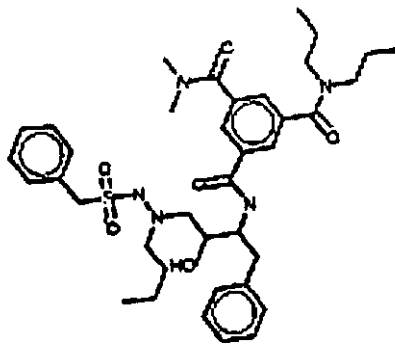
10

20

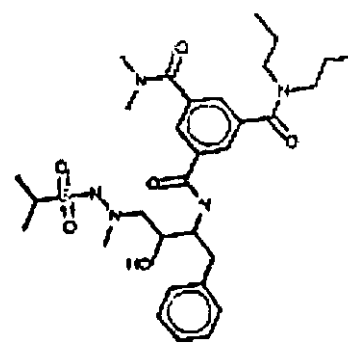
30



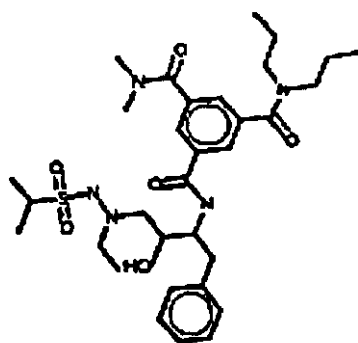
2G11 2,2,2,3



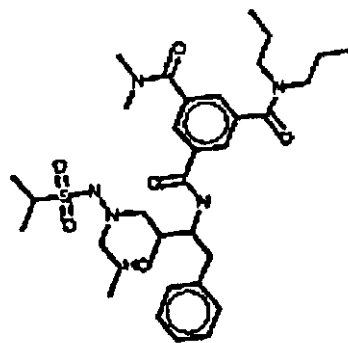
2G12 2,2,2,4



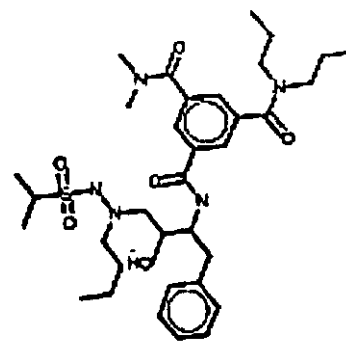
2G1 2,2,3,1



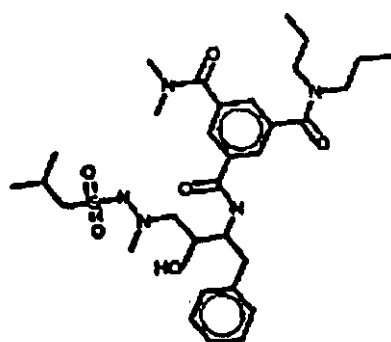
2G7 2,2,3,2



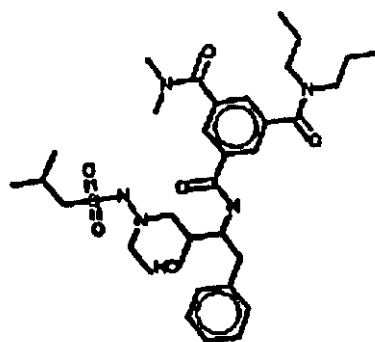
2G3 2,2,3,3



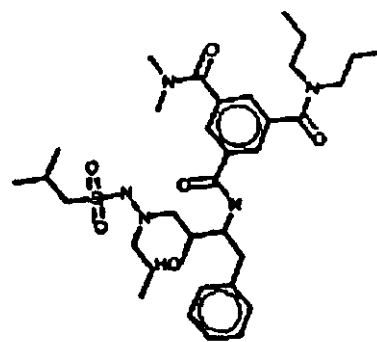
2G4 2,2,3,4



2G5 2,2,4,1



2G6 2,2,4,2

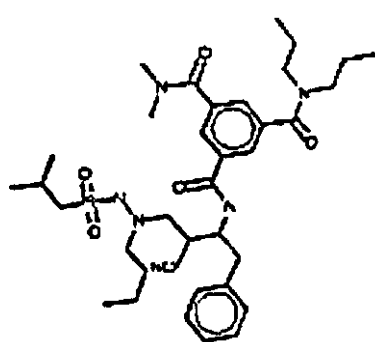
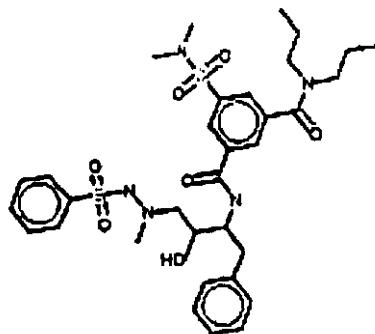
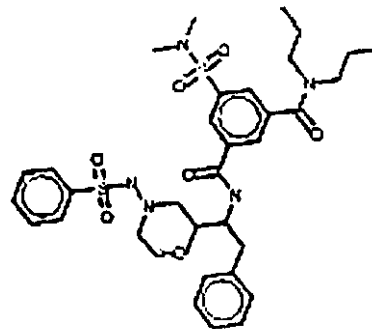
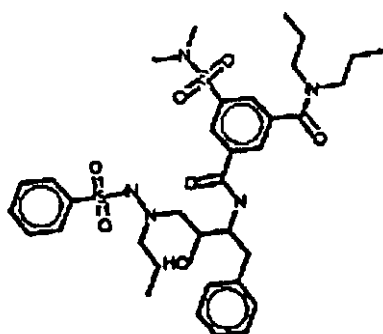
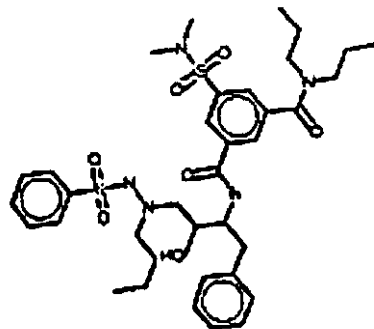
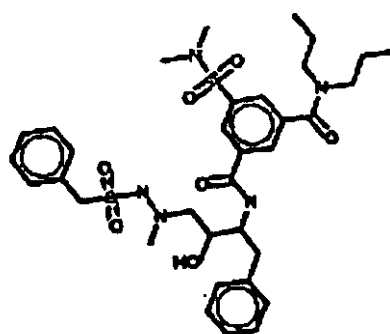
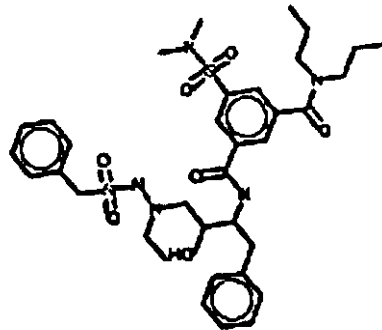


2G7 2,2,4,3

10

20

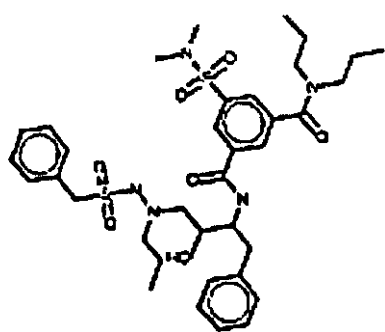
30

**2C8 2.2.4.4****2C9 2.3.1.1****7C10 2.3.1.2****2C11 2.3.1.3****7C12 2.3.1.4****2D1 2.3.2.1****2D2 2.3.2.2**

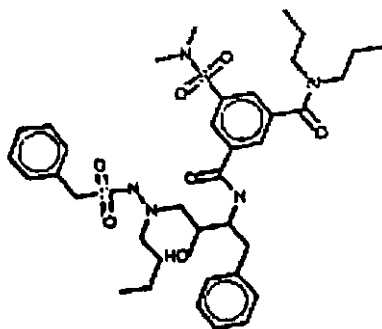
10

20

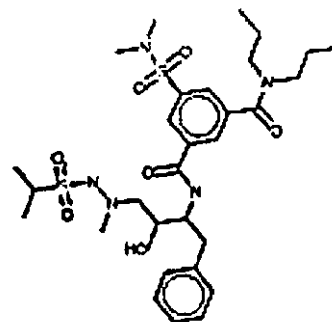
30



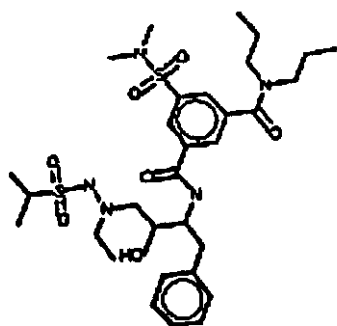
2D3 2,3,2,3



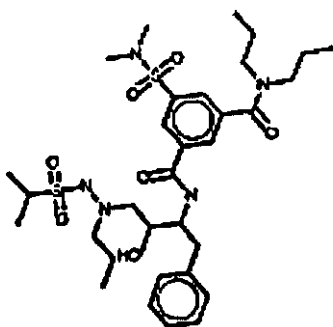
2D4 2,3,2,4



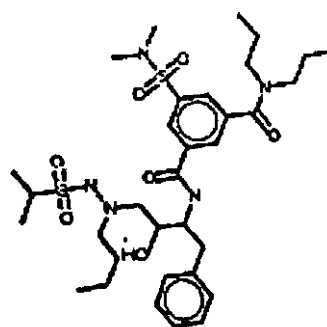
2D5 2,3,3,1



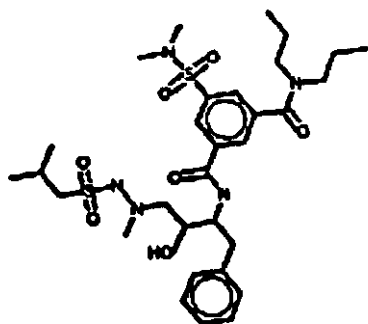
2D6 2,3,3,2



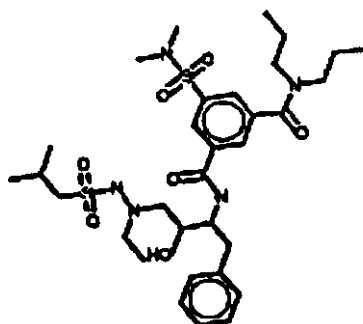
2D7 2,3,3,3



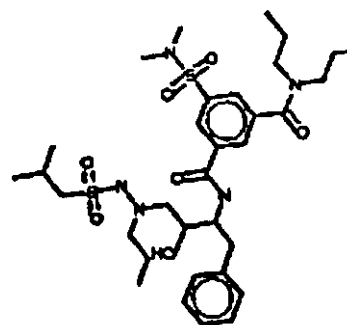
2D8 2,3,3,4



2D9 2,3,4,1



2D10 2,3,4,2

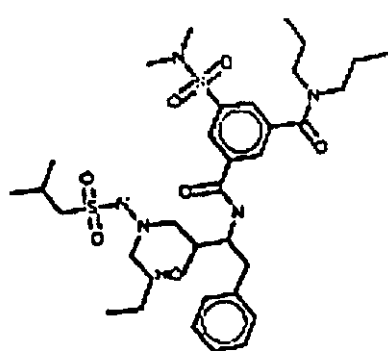


2D11 2,3,4,3

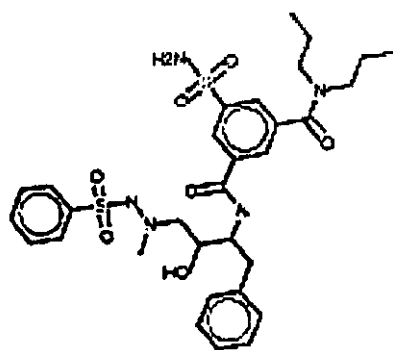
10

20

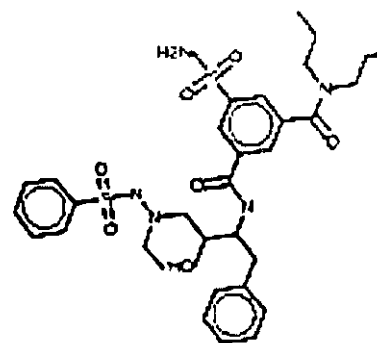
30



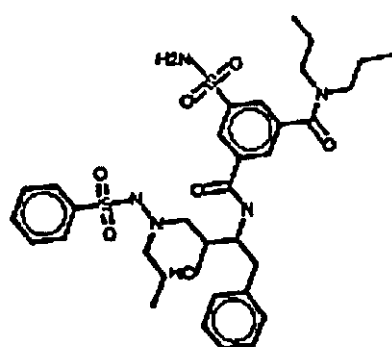
2.D12 2,3,4,4



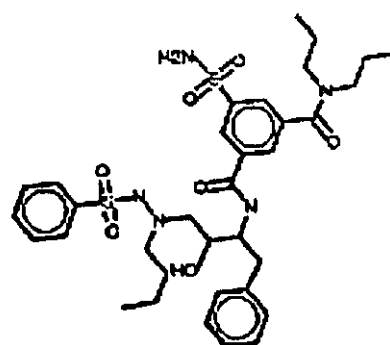
2.E1 2,4,1,1



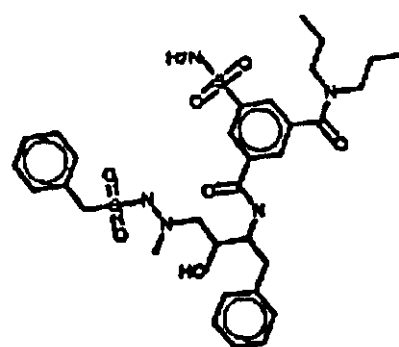
2.E2 2,4,1,2



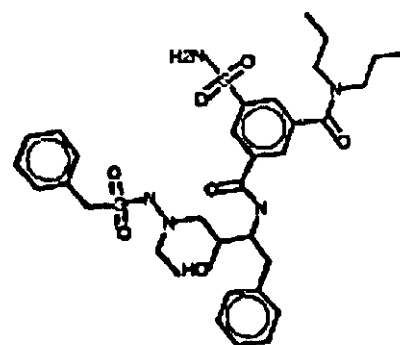
2.E3 2,4,1,3



2.E4 2,4,1,4



2.E5 2,4,2,1

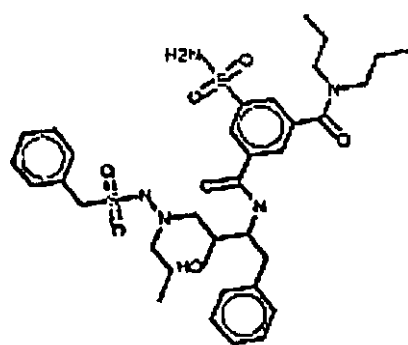


2.E6 2,4,2,2

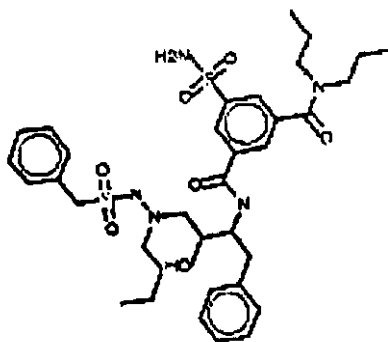
10

20

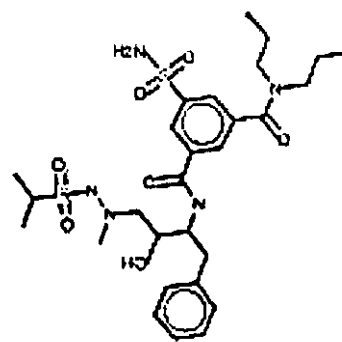
30



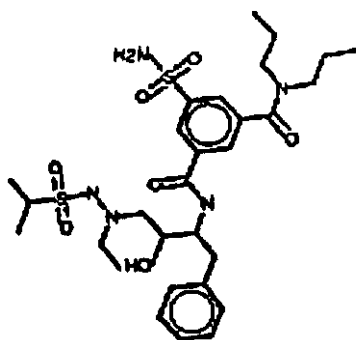
2E7 2,4,2,3



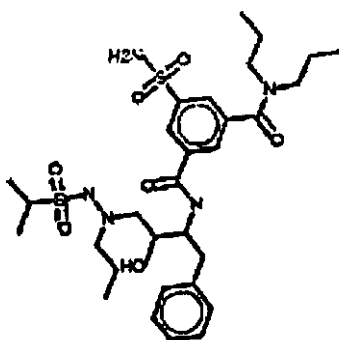
2E8 2,4,3,4



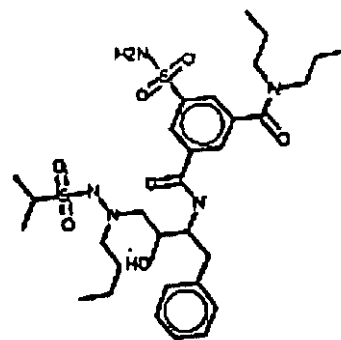
2E9 2,4,3,1



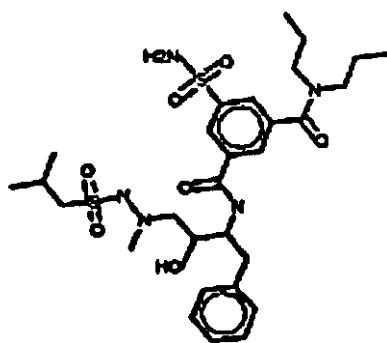
2E10 2,4,3,2



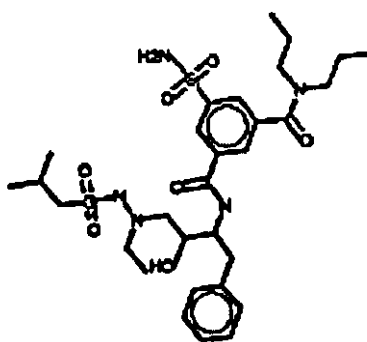
2E11 2,4,3,3



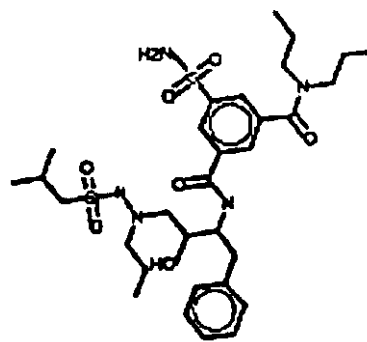
2E12 2,4,3,4



2F1 2,4,4,1



2F2 2,4,4,2

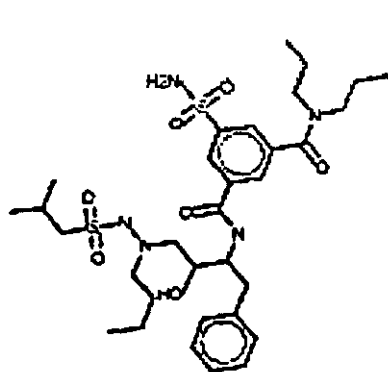


2F3 2,4,4,3

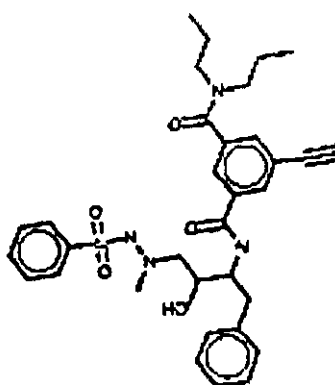
10

20

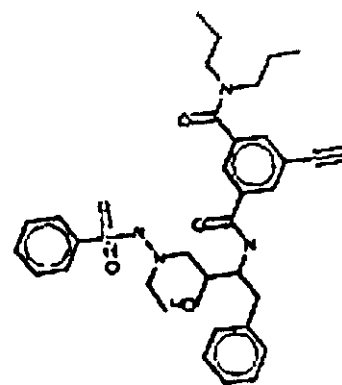
30



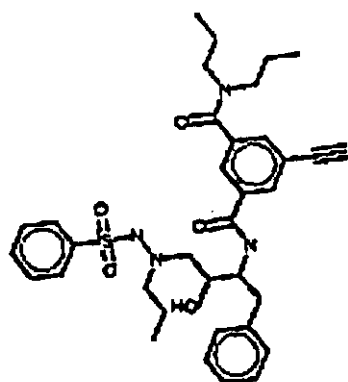
2F4 2,4,4,4



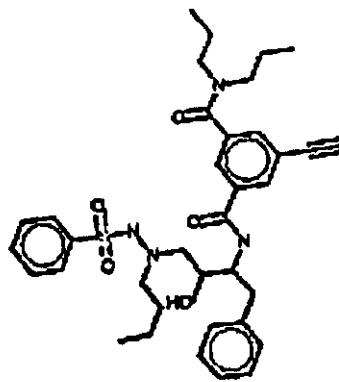
2F5 2,5,1,1



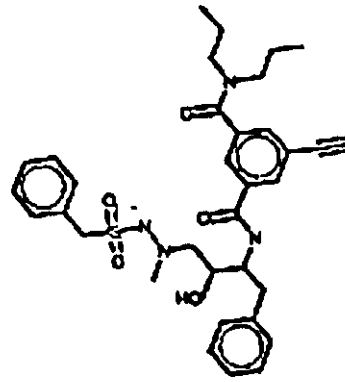
2F6 2,5,1,2



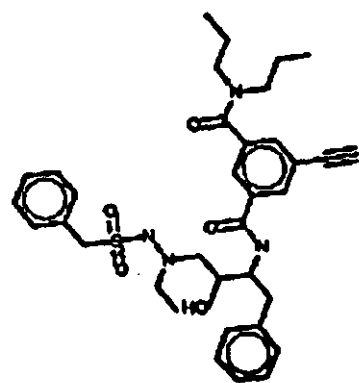
2F7 2,5,1,3



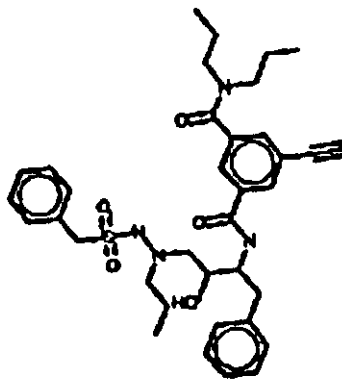
2F8 2,5,1,4



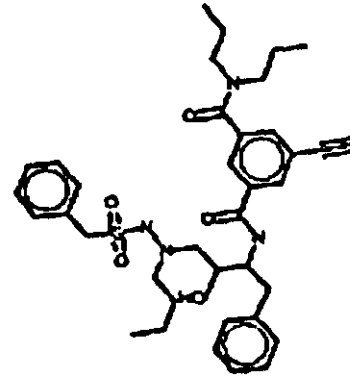
2F9 2,5,2,1



2F10 2,5,2,2



2F11 2,5,2,3



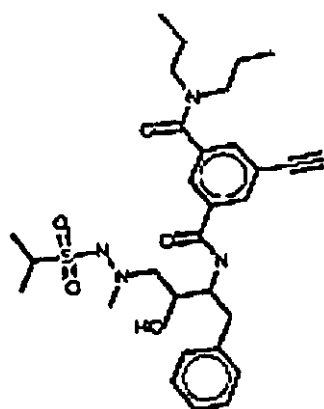
2F12 2,5,2,4

10

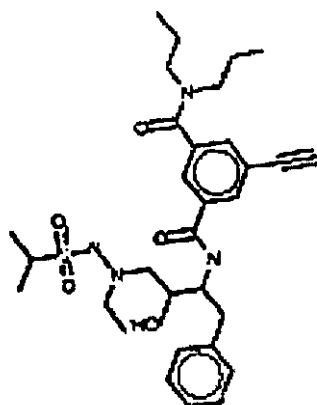
20

30

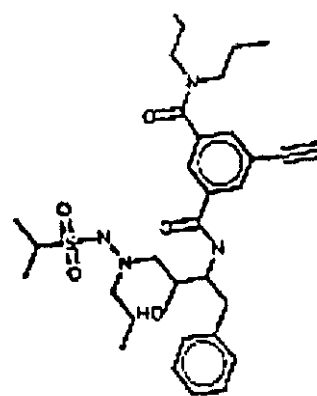




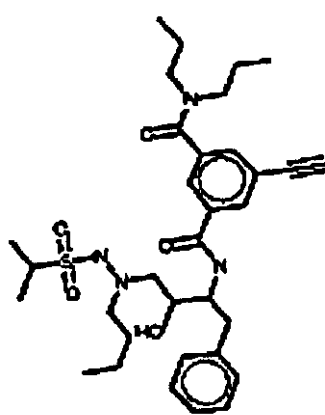
2G1 2.5.3.1



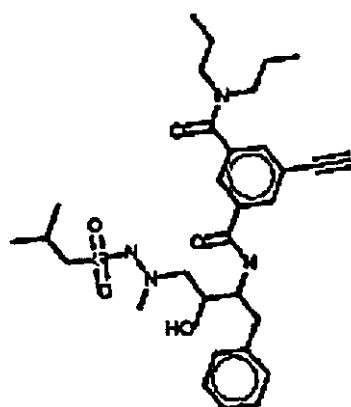
2G2 2.5.3.2



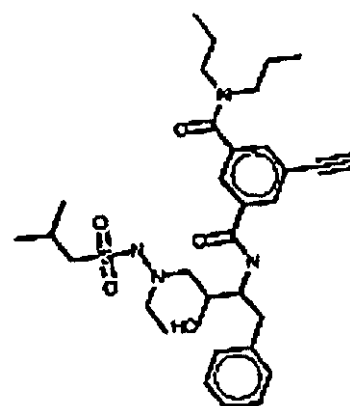
2G3 2.5.3.3



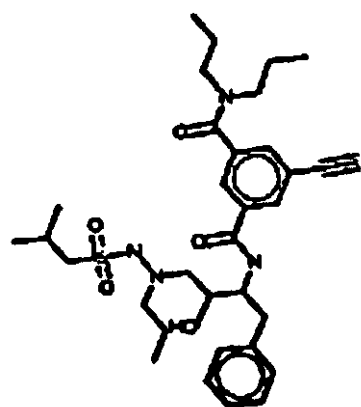
2G4 2.5.3.4



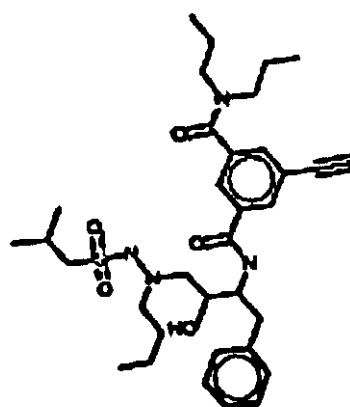
2G5 2.5.4.1



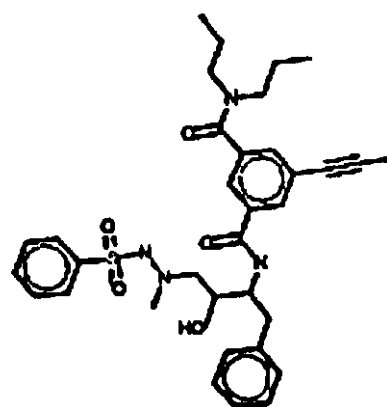
2G6 2.5.4.2



2G7 2.5.4.3



2G8 2.5.4.4



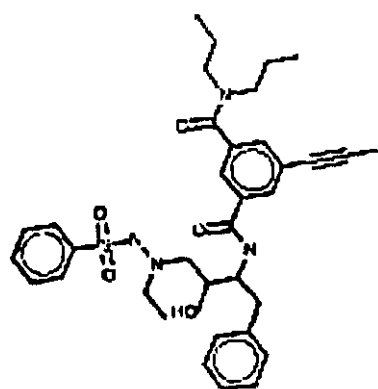
2G9 2.5.4.5

10

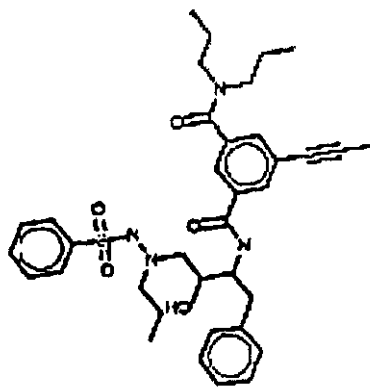
20

30

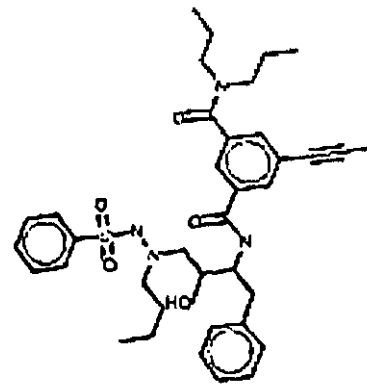
40



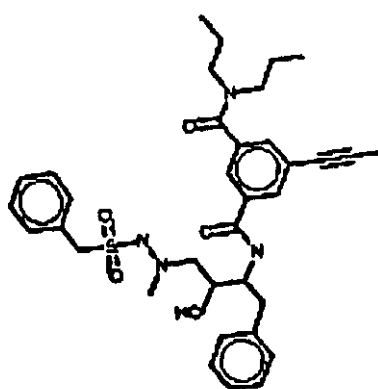
2010 2.8.1.2



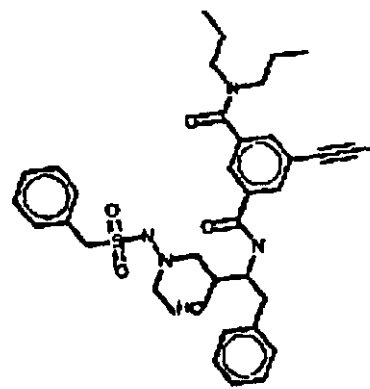
2011 2.8.1.3



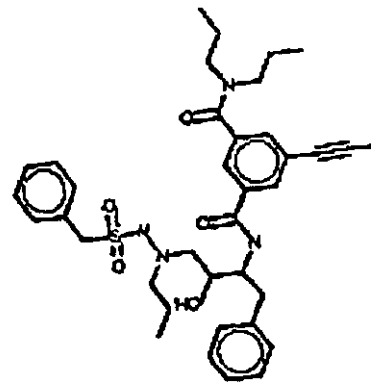
2012 2.8.1.4



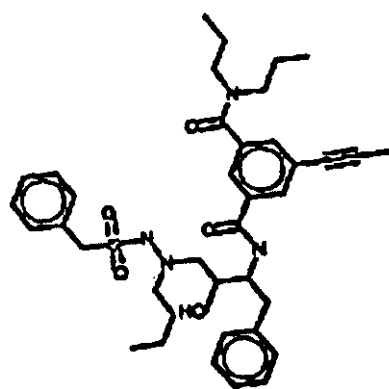
2011 2.6.2.1



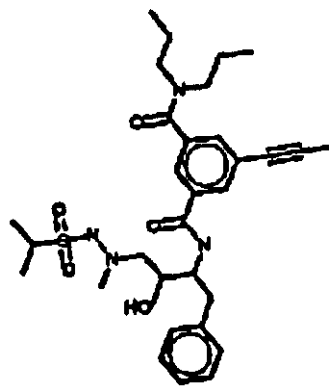
2012 2.6.2.2



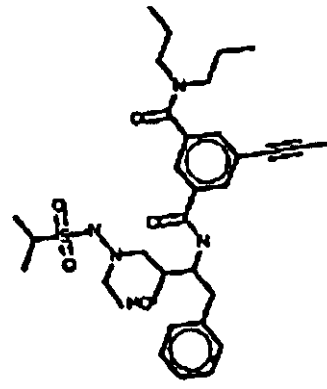
2013 2.6.2.3



2014 2.6.2.4



2015 2.6.2.1

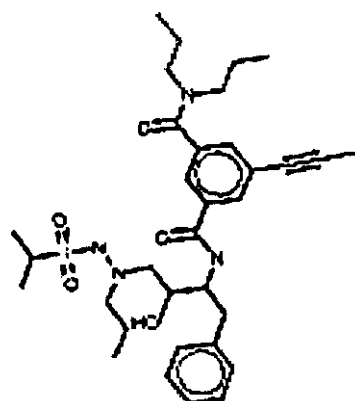


2016 2.6.2.2

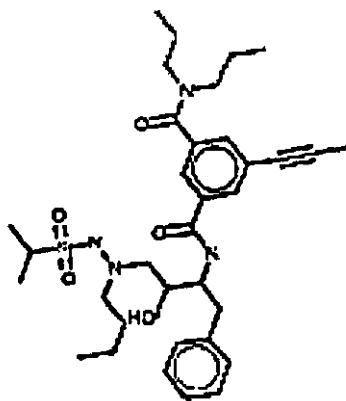
10

20

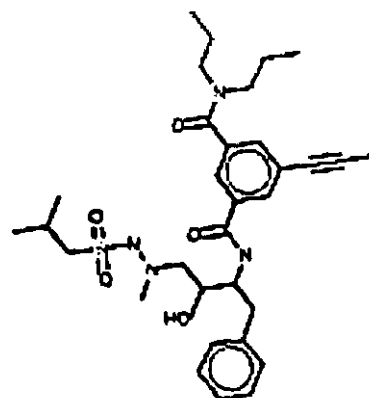
30



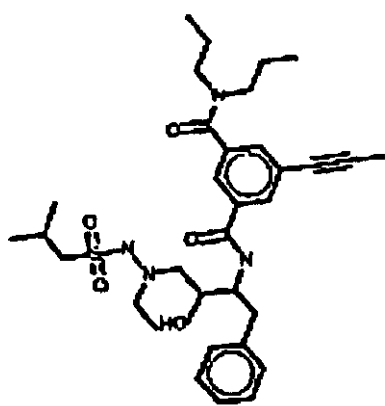
2H7 2.8.3.3



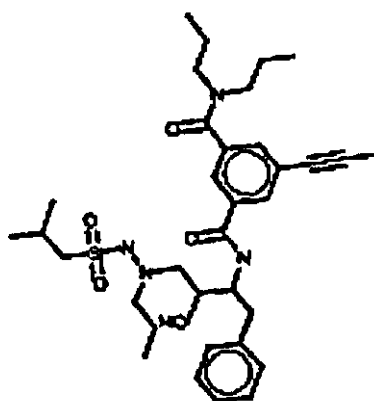
2H8 2.8.3.4



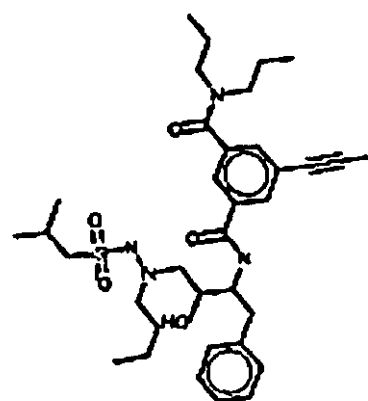
2H9 2.8.4.1



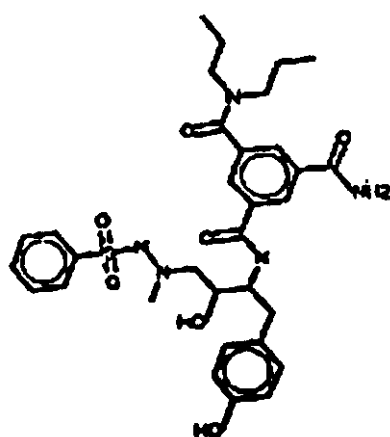
2H10 2.8.4.2



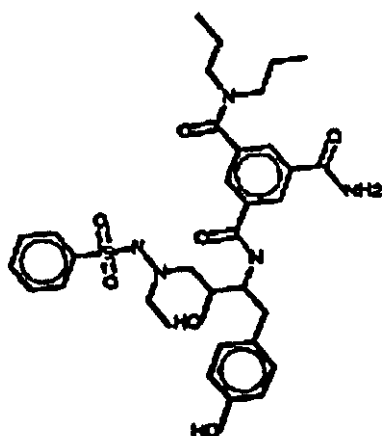
2H11 2.8.4.3



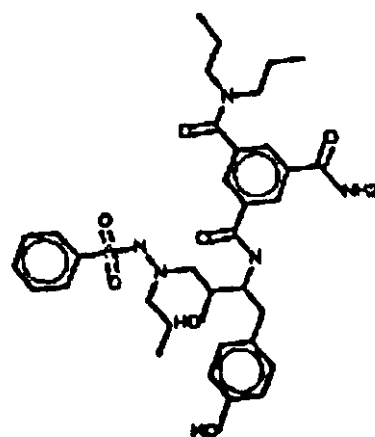
2H12 2.8.4.4



3A1 2.1.1.1



3A2 2.1.1.2



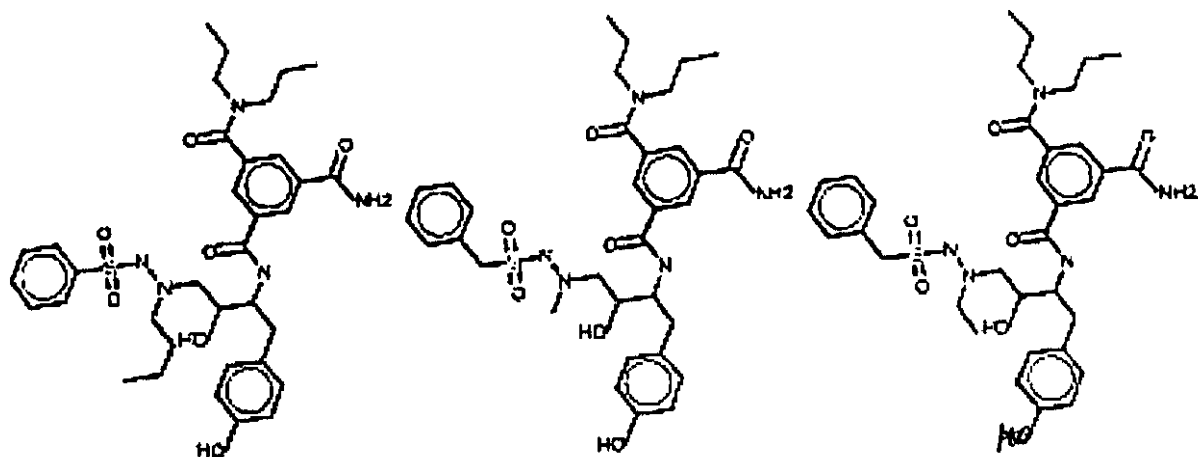
3A3 2.1.1.3

10

20

30

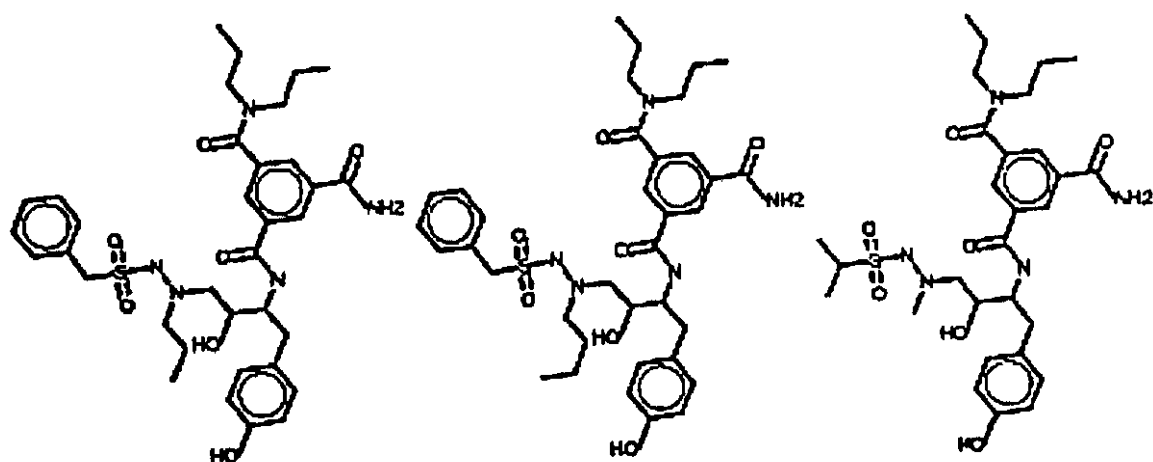
40



3A4 3.1.1.4

3A5 3.1.2.1

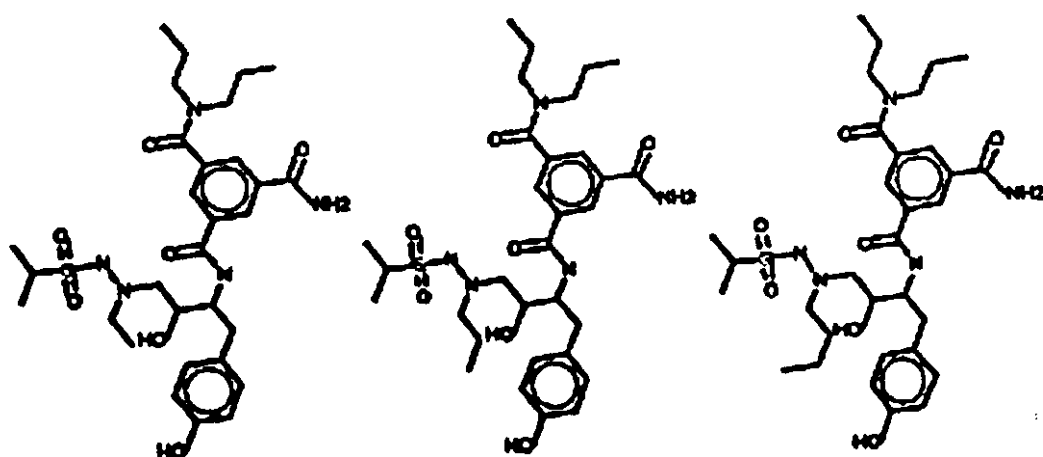
3A6 3.1.2.2



3A7 3.1.2.3

3A8 3.1.2.4

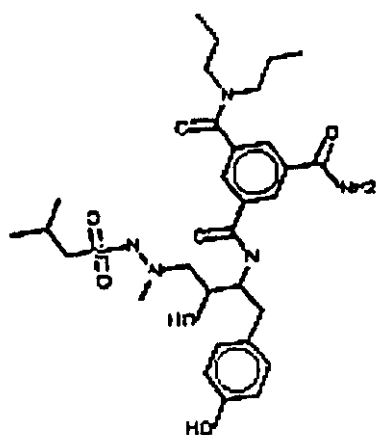
3A9 3.1.2.1



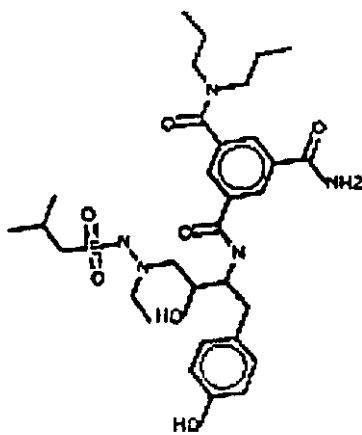
3A10 3.1.2.2

3A11 3.1.2.3

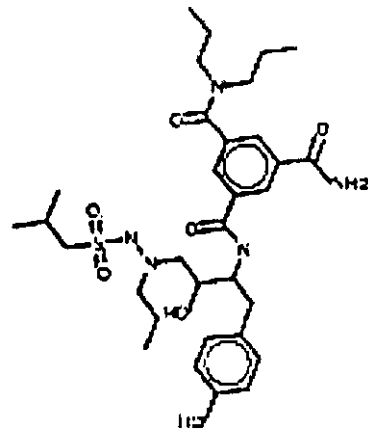
3A12 3.1.2.4



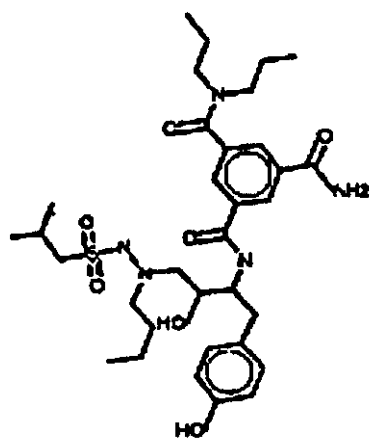
3.81 3.1.4.1



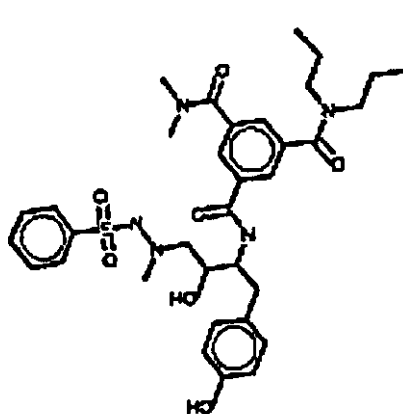
3.82 3.1.4.2



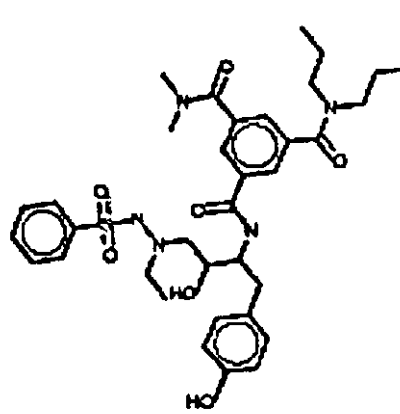
3.83 3.1.4.3



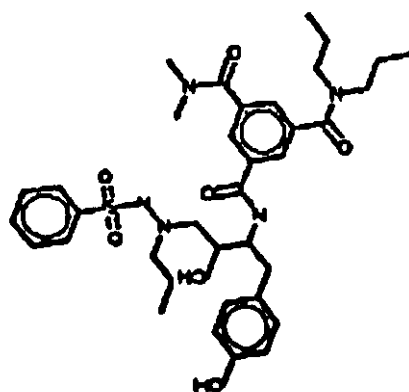
3.84 3.1.4.4



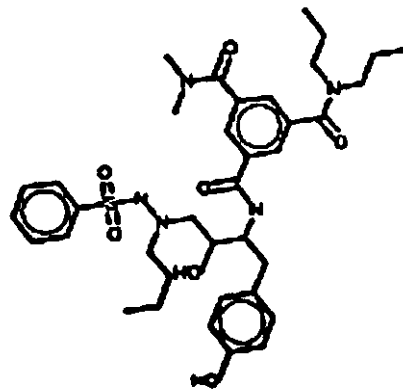
3.85 3.2.1.1



3.86 3.2.1.2



3.87 3.2.1.3



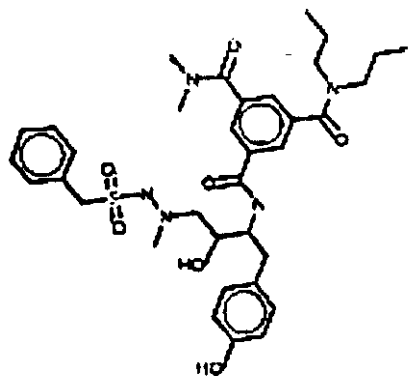
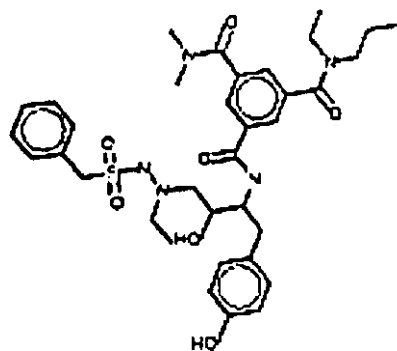
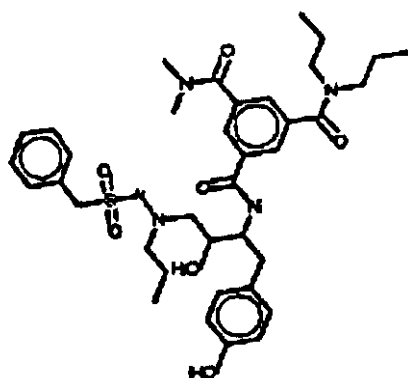
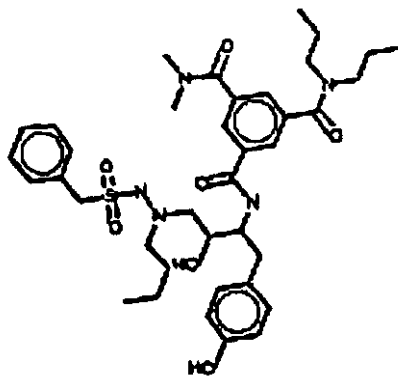
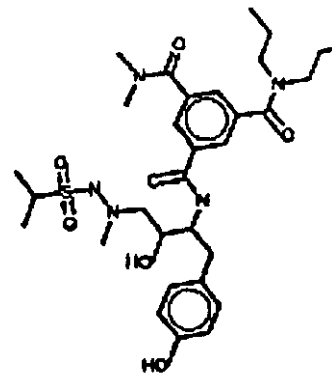
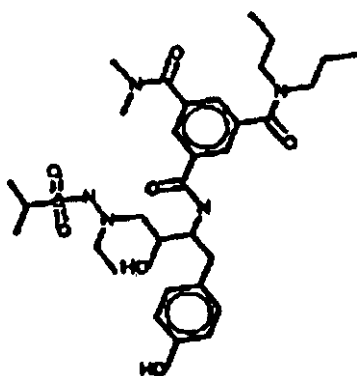
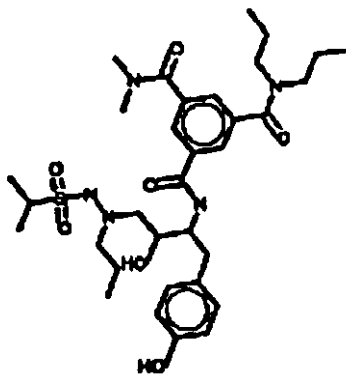
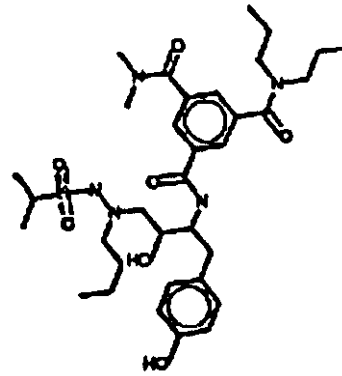
3.88 3.2.1.4

10

20

30

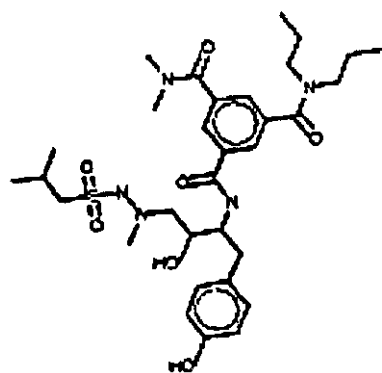
40

**3B9 3,2,2,1****3B10 3,2,2,2****3B11 3,2,2,3****3B12 3,2,2,4****3C1 2,2,3,1****3C2 3,2,3,2****3C3 3,2,3,3****3C4 3,2,3,4**

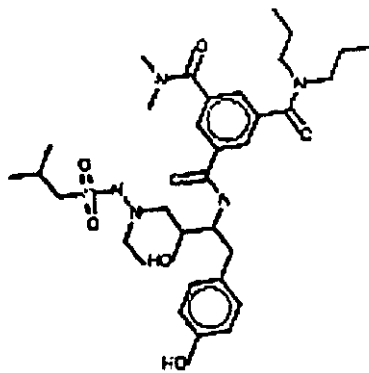
10

20

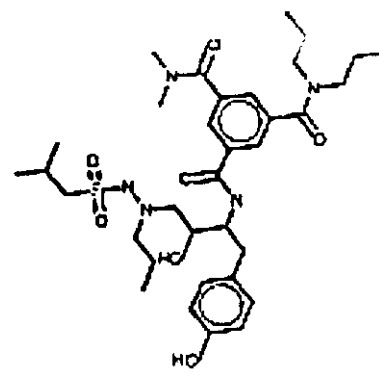
30



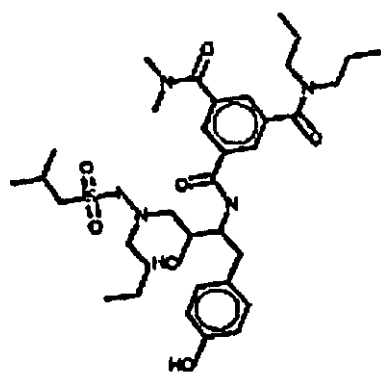
3C5 3.2.4.1



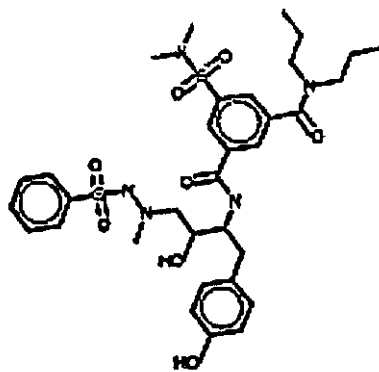
3C6 3.2.4.2



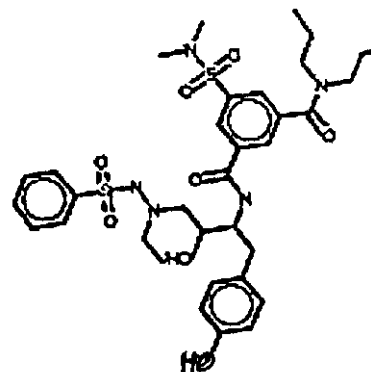
3C7 3.2.4.3



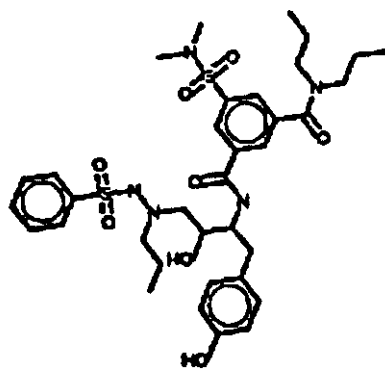
3C8 3.2.4.4



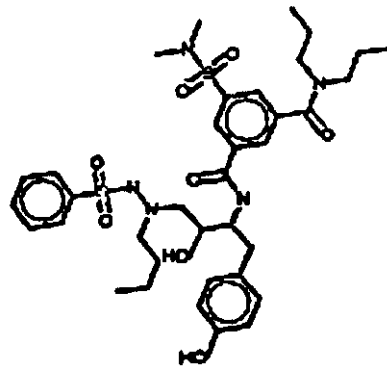
3C9 3.3.1.1



3C10 3.3.1.2



3C11 3.3.1.3

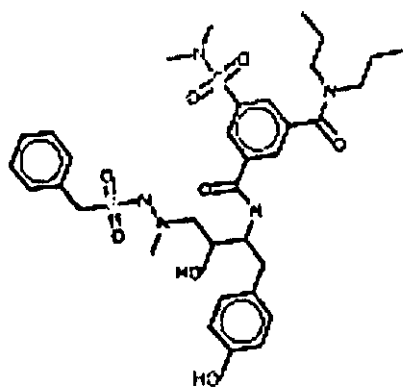


3C12 3.3.1.4

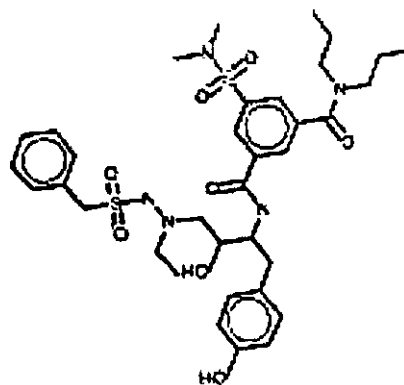
10

20

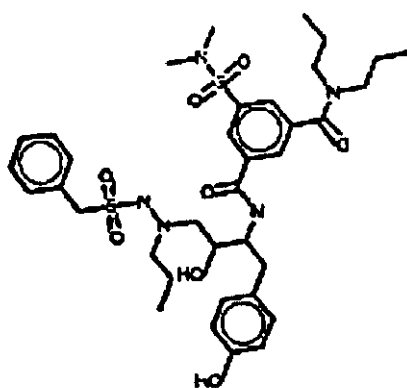
30



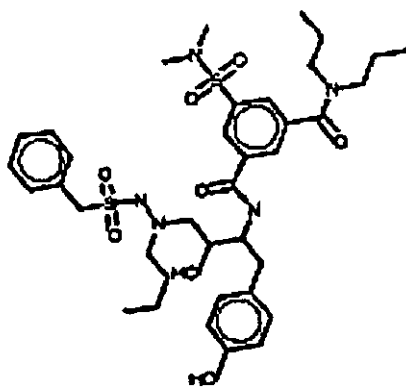
301 3.32.1



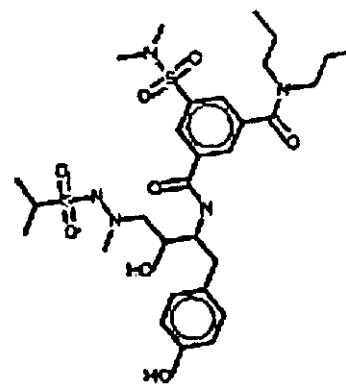
322 3.32.2



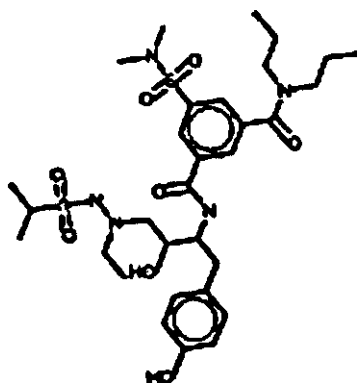
303 3.32.3



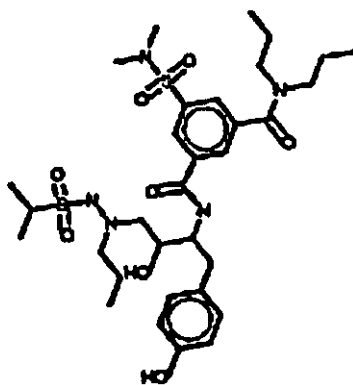
304 3.32.4



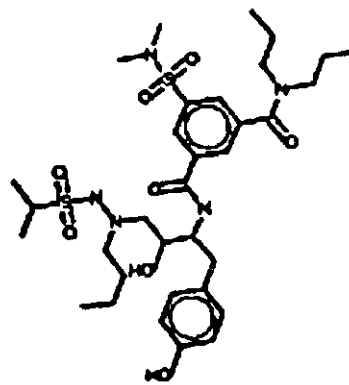
306 3.3.1



308 3.3.2



309 3.3.3



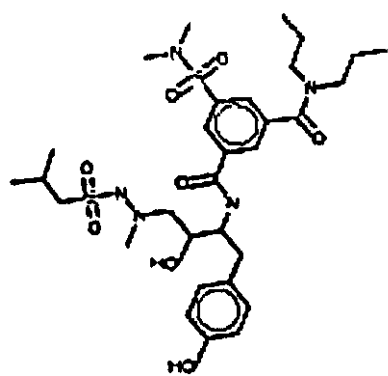
308 3.3.4

10

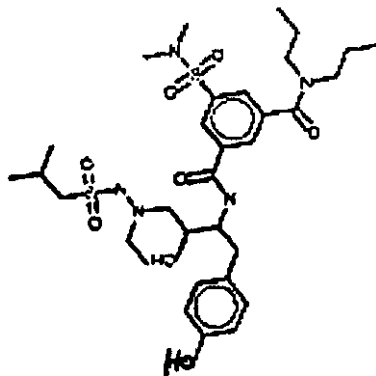
20

30

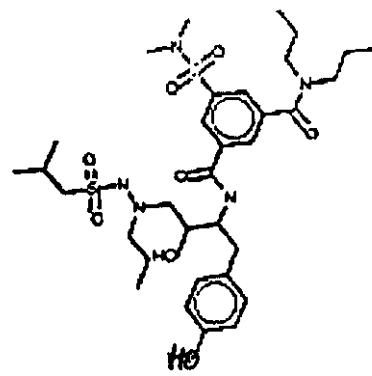




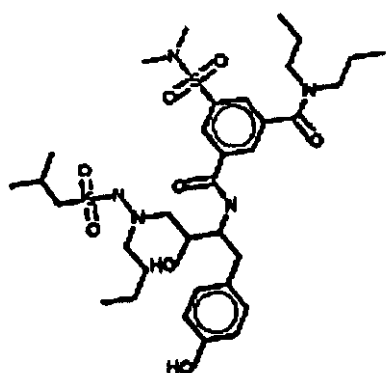
3D9 3.3.4.1



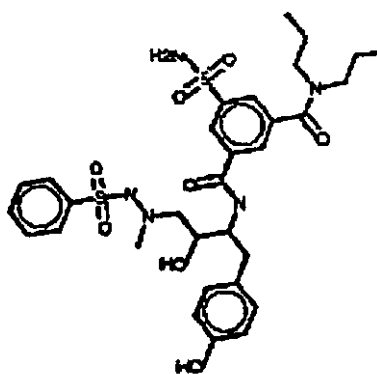
3D10 3.3.4.2



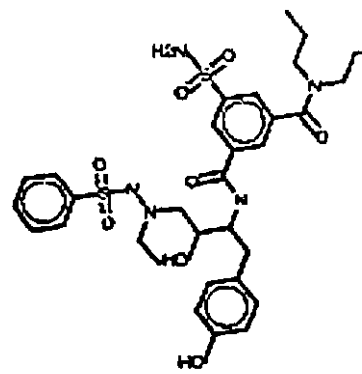
3D11 3.3.4.3



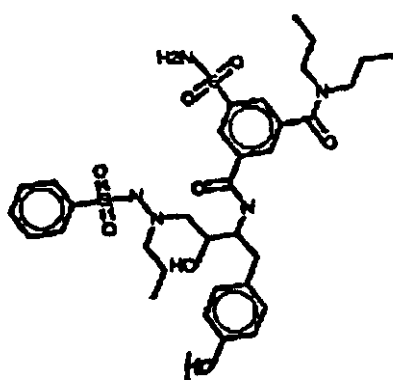
3D12 3.3.4.4



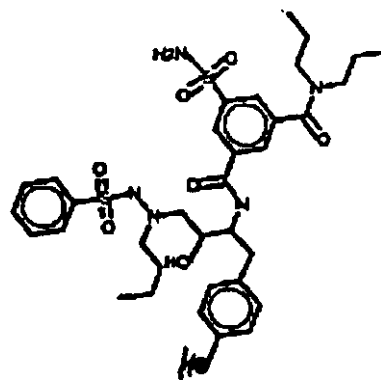
3E1 3.4.1.1



3E2 3.4.1.2



3E3 3.4.1.3

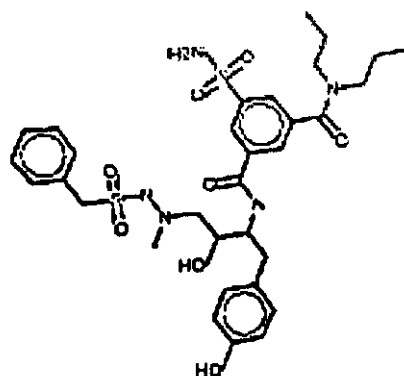


3E4 3.4.1.4

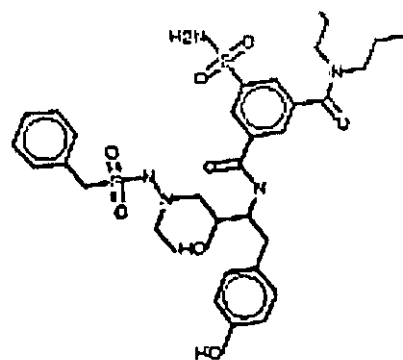
10

20

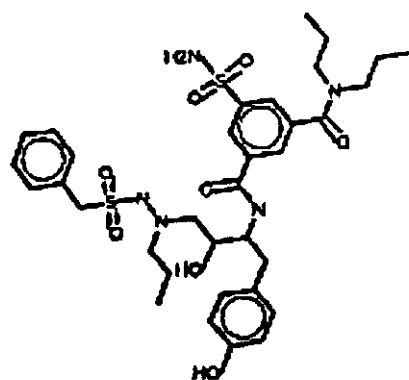
30



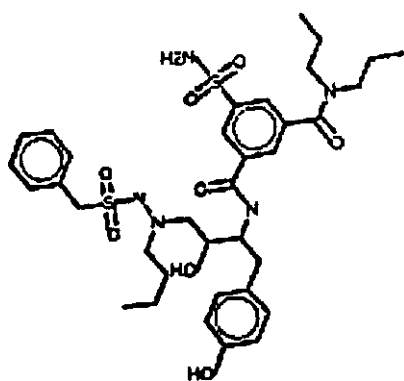
3.E5 3.4.2.1



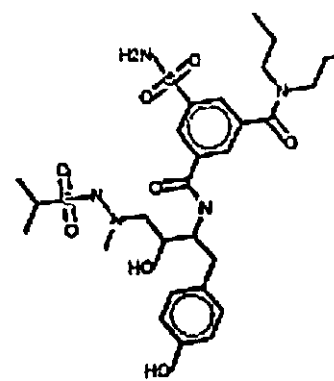
3.E6 3.4.2.2



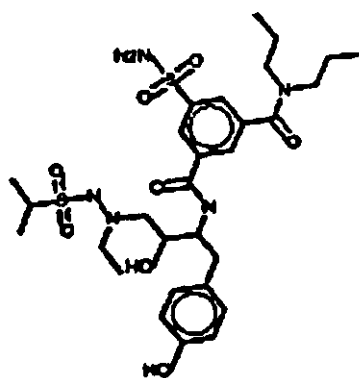
3.E7 3.4.2.3



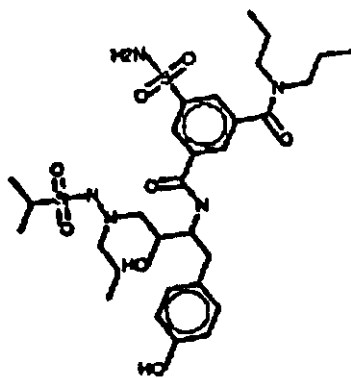
3.E8 3.4.2.4



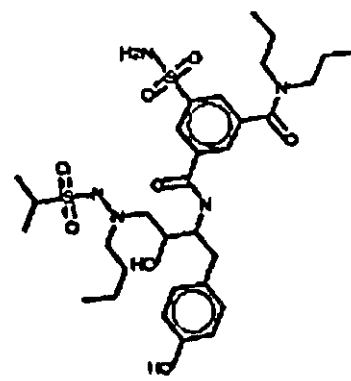
3.E9 3.4.2.1



3.E10 3.4.2.2



3.E11 3.4.2.3

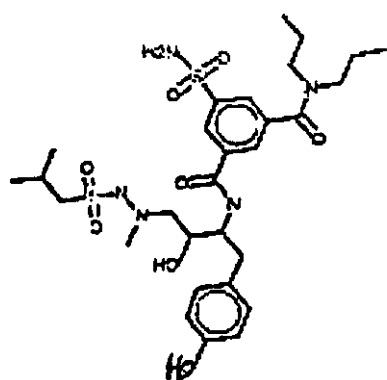


3.E12 3.4.2.4

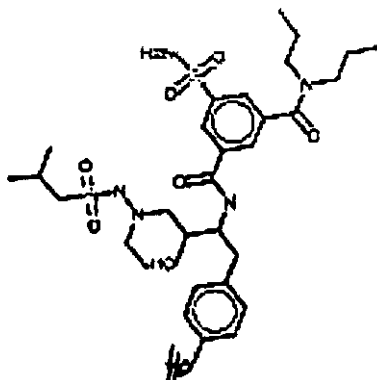
10

20

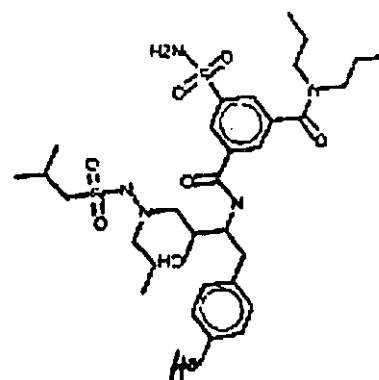
30



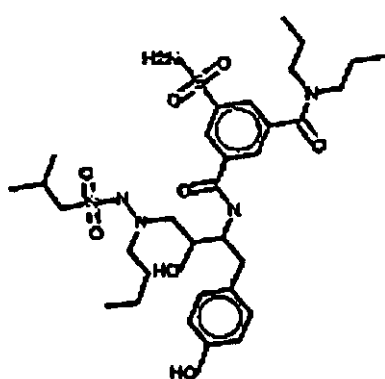
3F1 3,4,4,1



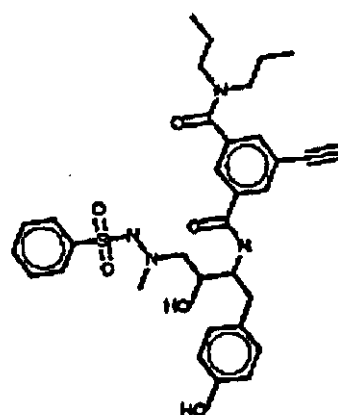
3F2 3,4,4,2



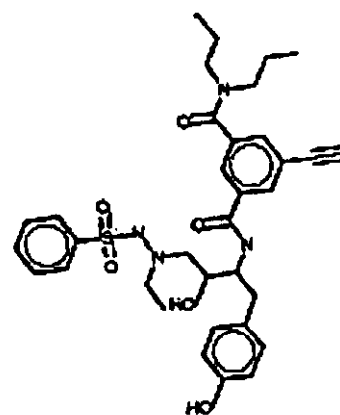
3F3 3,4,4,3



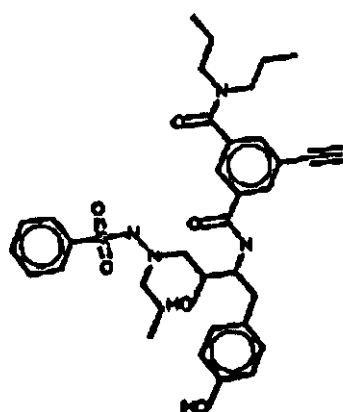
3F4 3,4,4,4



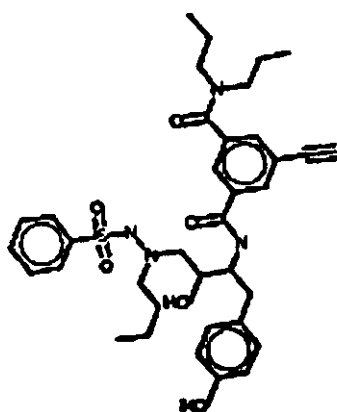
3F5 3,5,1,1



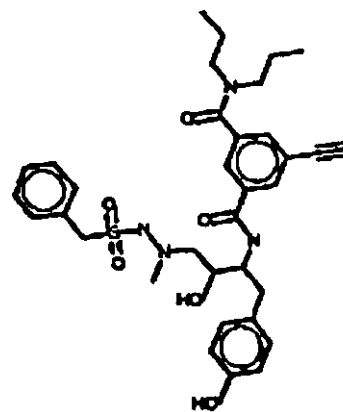
3F6 3,5,1,2



3F7 3,5,1,3



3F8 3,5,1,4



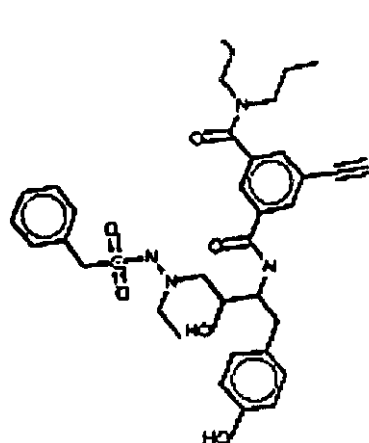
3F9 3,5,2,1

10

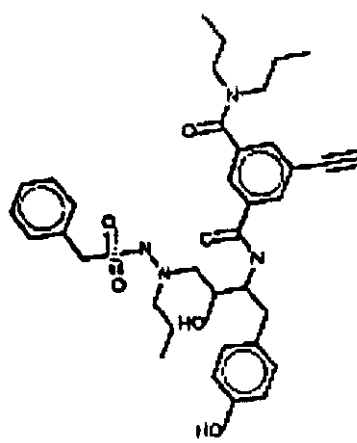
20

30

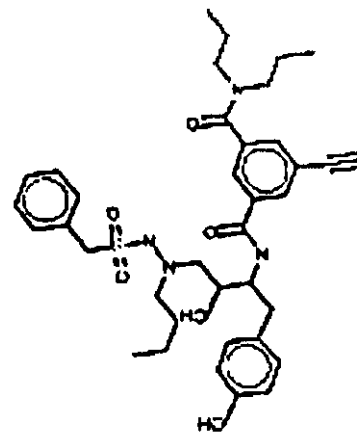
40



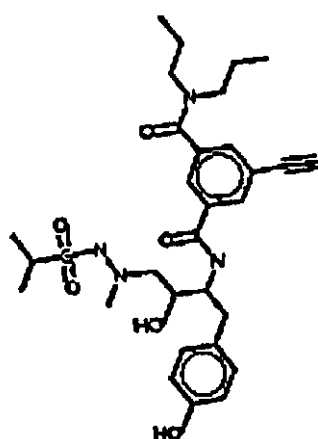
3F10 3.5.2.2



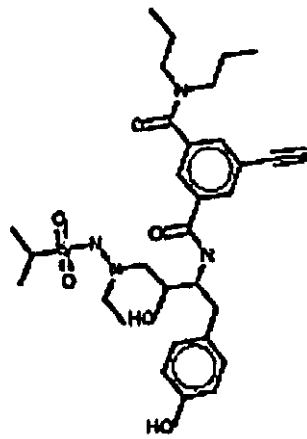
3F11 3.5.2.3



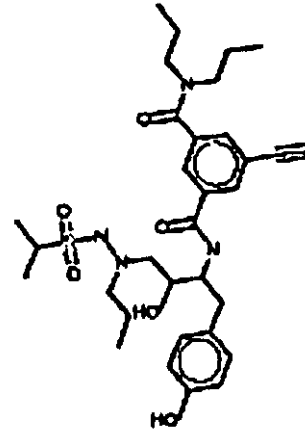
3F12 3.5.2.4



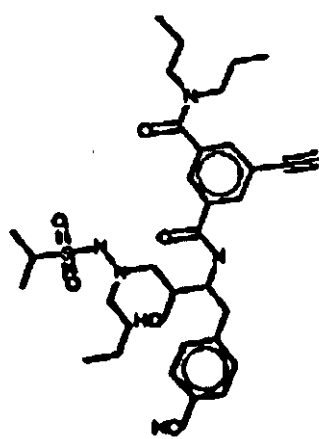
2G1 3.5.3.1



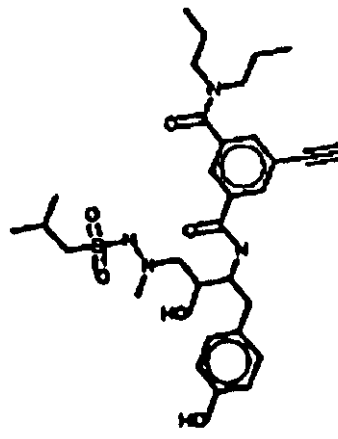
3G2 3.5.3.2



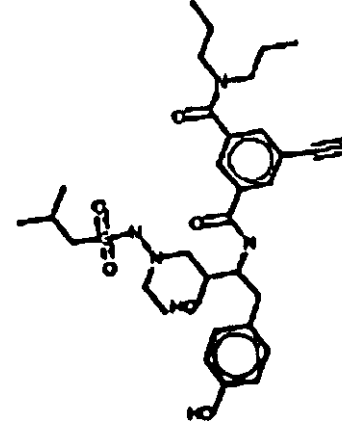
2G3 3.5.3.3



2G4 3.5.3.4



3G4 3.5.4.1



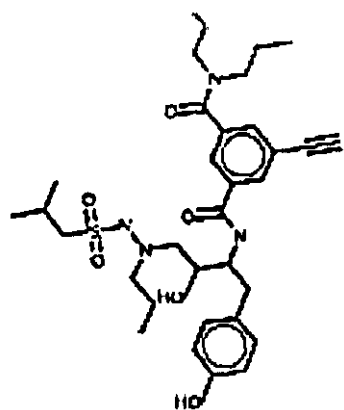
3G5 3.5.4.2

10

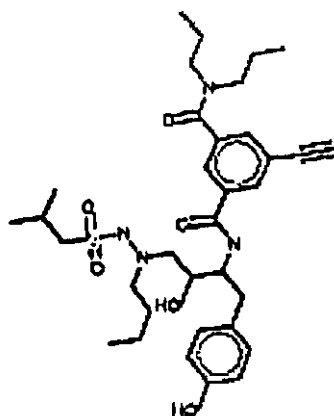
20

30

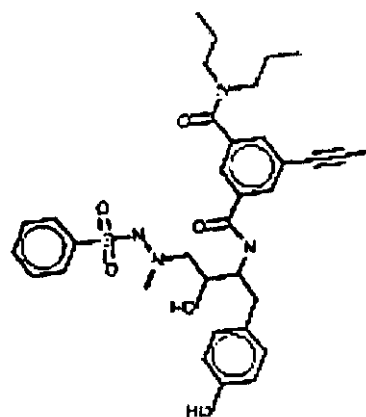
40



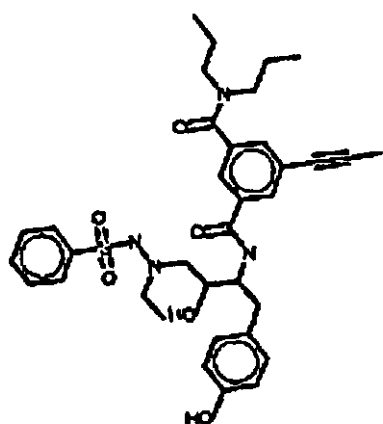
3.07 3.5.4.3



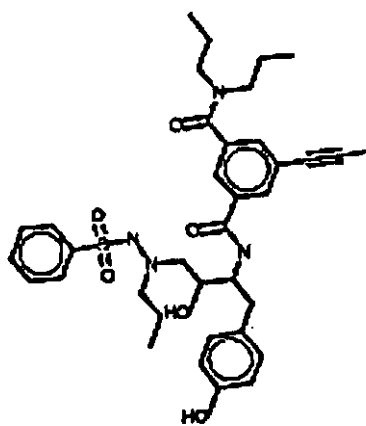
3.08 3.5.4.4



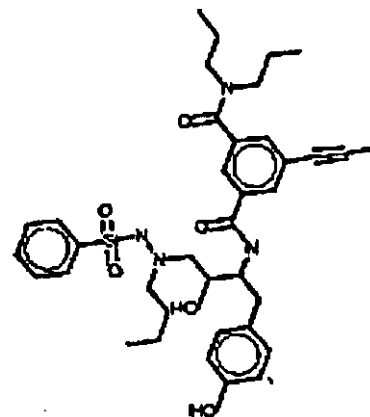
3.09 3.5.1.1



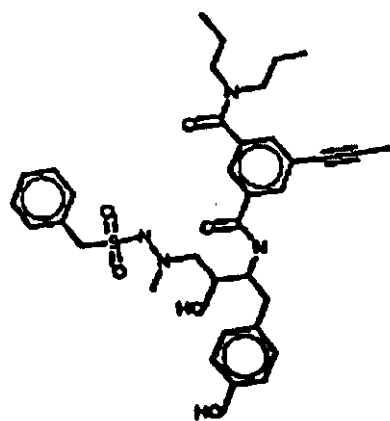
3.010 3.6.1.2



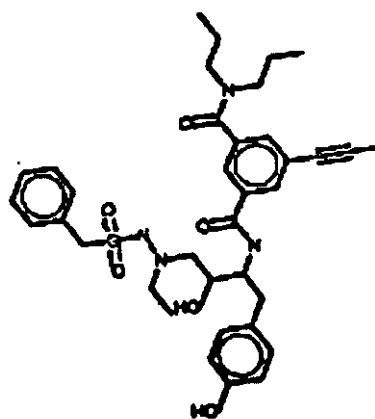
3.011 3.6.1.3



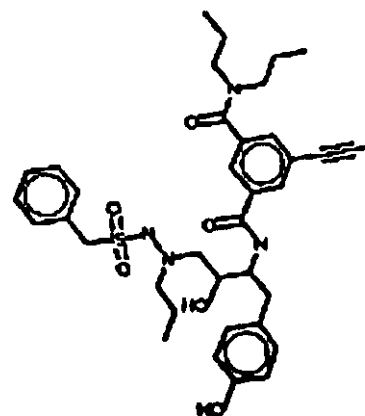
3.012 3.6.1.4



3.013 3.6.2.1



3.014 3.6.2.2



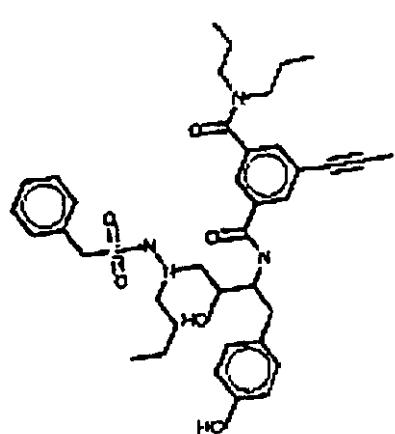
3.015 3.6.2.3

10

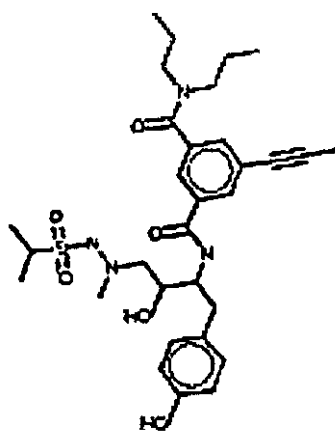
20

30

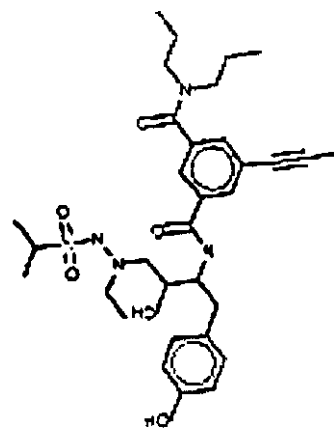
40



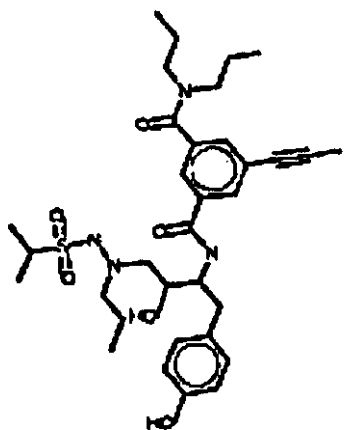
344 3.6.2.4



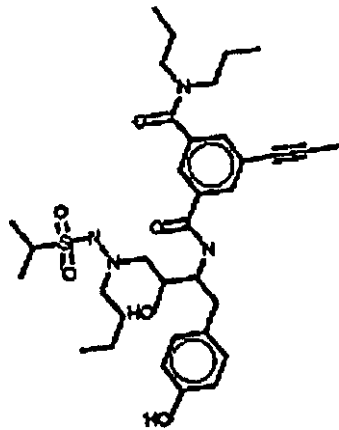
345 3.6.2.1



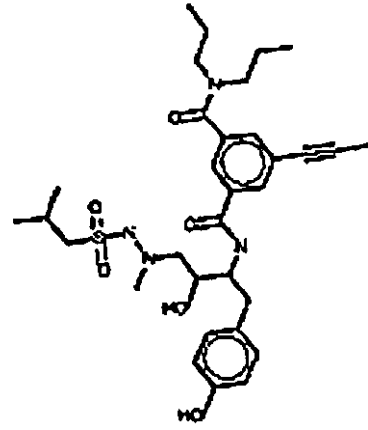
346 3.6.2.2



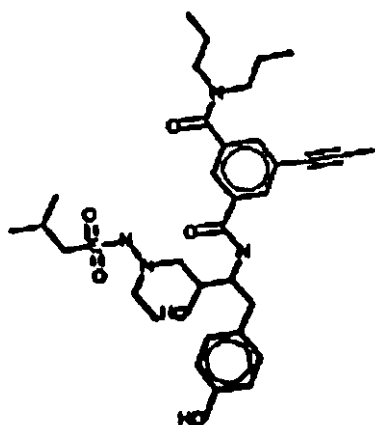
347 3.6.2.3



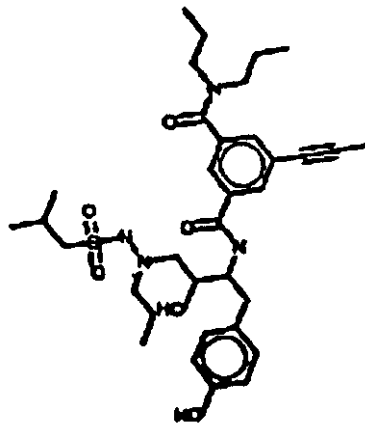
348 3.6.2.4



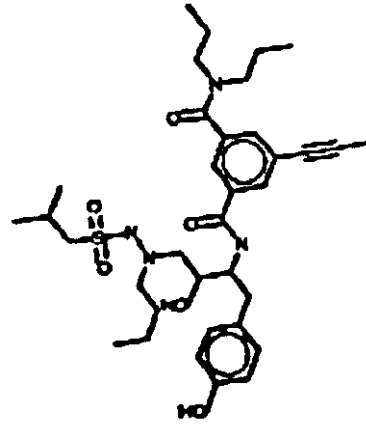
349 3.6.4.1



3410 3.6.4.2



3411 3.6.4.3



3412 3.6.4.4

(XIV)

## 【0621】

本発明の化合物は幾何異性体、または立体異性体並びにタウトマーとして存在しうる。したがって、本発明はすべてのタウトマー及びE及びZ幾何異性体のような幾何異性体、並びにそれらの混合物のすべてを含んでいる。さらに、本発明は純粋なエナンチオマー及びジアステレオマー並びにラセミ混合物を含めてそれらの混合物を含んでいる。個別の幾何異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーは当業者既知の方法により調製または単

10

20

30

40

50

離することができる。

#### 【0622】

指定された立体化学の本発明の化合物は、他のエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体またはタウトマーと共に混合物に含まれ、ラセミ混合物を含むことがある。立体化学が指定されている本発明の化合物は典型的に、これらの混合物中に50%過剰に存在する。望ましくは、立体化学が指定されている本発明の化合物は、これらの混合物中に80%過剰に存在する。最も望ましくは、立体化学が指定されている本発明の化合物は、これらの混合物中に90%過剰に存在する。

#### 【0623】

前記の式(I)の化合物のいくつかはアミンであり、酸と反応して塩を形成する。医薬品として受容しうる塩は一般的に対応するアミンよりも望ましい、何故ならば典型的により水溶性であり、安定性があり及び/またはより結晶性である化合物を作るからである。医薬品として受容しうる塩とは、元の化合物の作用を維持し、そして有害なまたは望ましくない効果を投与される患者に、そして投与している間に与えない塩である。医薬品として受容しうる塩は無機及び有機の両者の塩を含む。望ましい医薬品として受容しうる塩には以下の酸の塩が含まれる、酢酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、重硫酸、酒石酸、酪酸、エデト酸カルシウム、カムシル酸、炭酸、クロロ安息香酸、クエン酸、エデト酸、エジシル酸、エストール酸、エシル、エシル酸、蟻酸、フマル酸、グルセプト酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキサミン酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨー化水素酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硝酸、メチル硫酸、ムチン酸、ムコン酸、ナプシル酸、硝酸、オキザル酸、p-ニトロメタンスルホン酸、パモエ酸、パントテン酸、燐酸、燐酸一水素、燐酸二水素、フタル酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、スルホン酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクリン酸及びトルエンスルホン酸。その他の受容しうる塩については、Int. J. Pharm., 33, 201-217 (1986)及びJ. Pharm. Sci., 66(1), 1, (1977) 参照。

10

20

#### 【0624】

本発明は、ベータ-セクレターゼ酵素及びAベータペプチド生成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。ベータ-セクレターゼ酵素活性の阻害はAPPからAベータの生成を止めるかあるいは減少させ、そして脳中のベータアミロイド沈着形成を減少させるかあるいは除去する。

30

#### 【0625】

本発明の方法

前記のように、本発明の化合物、及びその医薬として受容しうる塩またはエステルは、ベータ-アミロイド斑のようなベータ-アミロイドペプチドの病理的形態に特徴付けられる状態になったヒトまたは動物を治療するのに、またそのような状態になるのを予防または遅延させるのを補助するのに有用である。例えば、この化合物はアルツハイマー病を治療するために、アルツハイマー病の発症を予防または遅延させることを補助するために、軽度認知障害(MCI)のある患者を治療しあるいはMCIからADに進行してアルツハイマー病になるのを予防または遅延させるために、ダウン症候群を治療するために、ダッチタイプアミロイドーシスを有する家族性脳出血のヒトを治療するために、脳のアミロイド血管疾患の治療及びその潜在的転帰、すなわち単回及び回帰性葉出血、を予防するために、パーキンソン病を伴う痴呆、パーキンソン症を伴う前頭・側頭性痴呆(FTDP)、進行性スプラヌクレア麻痺を伴う痴呆、皮質基底の退行を伴う痴呆、またはアルツハイマー病のびまん性Levy体型を含む血管性及び退行性の混合型痴呆を治療するために、有用である。本発明の化合物及び組成物は特にアルツハイマー病を治療または予防するのに有用である。これらの病気を治療または予防する場合は、患者にとって最善となるように、本発明の化合物を個別にまたは併用して使用することができる。

40

50

## 【0626】

組成物を調製するために、一つまたはそれ以上の本発明の化合物を医薬品として受容しうる適当な担体に混合する。この化合物を混合または添加して得られる混合物は、溶液、懸濁、乳液、などであり得る。リポソーム懸濁も医薬品として受容しうる担体として適している。これらは当業者既知の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、投与方法及び選択した担体または基剤中の化合物の溶解度を含む多数の要因に依存する。有効濃度は治療する病気、異常または状態の少なくとも一つの症状を軽減し、または改善するのに十分であるか、または経験的に決定される。

## 【0627】

ここに提供される化合物の投与に適した医薬用担体または基剤としては、個別の投与様式に適合することが当業者既知であるような担体である。さらに、この活性物質は望ましい作用を妨害しない他の活性物質と、または望ましい作用を補う物質と、または他の作用を有する物質と混合することができる。本化合物を単独の医薬活性成分として製剤化することもできるし、または他の活性成分と併用することもできる。

10

## 【0628】

本化合物が十分な溶解性を示さない場合には、可溶化の方法を使用することができる。そのような方法としては、限定するものではないが、ジメチルスルホキシド (DMSO) のようなコソルベントの使用、Tween<sup>TM</sup> のような界面活性剤の使用、及び重炭酸ナトリウム水溶液への溶解などがある。化合物の誘導体、例えば塩またはプロドラッグも有効な医薬組成物を製剤化するために使用することができる。

20

## 【0629】

化合物の濃度は、化合物を投与する目的の病気の少なくとも一つの症状の軽減または改善する量の吸収に必要である。組成物は典型的に単回投与用に製剤化される。

## 【0630】

本発明の化合物は、経時的放出製剤またはコーティングのような、体内から急速に排泄されるのを防ぐための担体とともに製剤化することができる。そのような担体としては、例えば、これに限定はしないが、マイクロカプセル製剤のような計画的放出製剤がある。活性化合物は、治療される患者に望ましくない副作用を生じることなく治療上有効な効果を発揮するのに十分な量が医薬として受容しうる担体中に含まれている。治療上有効な濃度は、治療する病気に関する既知のインビトロ及びインビボモデルにおいて試験を行うことにより経験的に決定されるであろう。

30

## 【0631】

本発明の化合物及び組成物は多数回または単回投与用の容器に包装することができる。包装した化合物及び組成物は、例えば、使用するために組み合わせることができる部品を含むキットとして提供することができる。例えば、凍結乾燥形態にした阻害化合物及び使用に先立って混合するための適当な希釈剤を分離した部品として提供することができる。キットは阻害化合物及び併用投与するための第二の治療薬を含むことができる。阻害薬及び第二治療薬を分離した部品として提供することができる。キットは複数の容器を含むことができ、各容器は1またはそれ以上の単位用量の本発明の化合物を含有している。容器は望ましい投与様式に適したものであることが望ましく、例えば、限定するものではないが、経口投与用のゲルカプセル、持続放出性カプセル、など；非経口投与用のデポ製剤、予め充填したシリンジ、アンプル、バイアル、など；局所投与用のパッチ、メディパッド、クリーム、など。

40

## 【0632】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活化、及び排泄速度、投与スケジュール、投与量並びに当業者既知のその他の要因に依存するであろう。

## 【0633】

活性成分は一度に投与することもできるし、あるいは時間間隔を置いて投与するために少量ずつに分割することもできる。正確な用量及び治療期間は治療する病気に関係するものであり、また既知の試験プロトコルを使用するかまたはインビボまたはインビトロ試験

50



データを外挿することにより経験的に決定されると、理解されている。濃度及び用量の値は改善されるべき病気の重篤度によっても変動することに注意すべきである。さらに、個別の患者に対する投与方法は患者の必要に応じてそして化合物の投与を行うまたは投与を監督する医師の職業的判断に応じて経時的に調節されるものであり、ここに記述した濃度範囲は例示しただけであり、請求する組成物の範囲または使用を限定することを意図していないことは、理解されるべきである。

#### 【0634】

経口投与が望ましい場合には、化合物は胃の酸性環境から保護される組成物として提供されなければならない。例えば、胃内において影響を受けずに、小腸において活性化化合物を放出する腸溶コーティングとして組成物を製剤化することができる。また組成物を制酸剤または類似の成分と合わせて製剤化することもできる。

10

#### 【0635】

経口組成物は一般的に不活性希釈剤または食用可能な担体を含み、そして錠剤に圧縮するか、またはゼラチンカプセルに充填することができる。経口投与治療の目的には、活性化化合物は賦形剤とともに使用され、そして錠剤、カプセルまたはトローチの形態で使用される。医薬品に適する結合剤及び補助物質は組成物の一部として含まれることがある。

#### 【0636】

錠剤、ピル、カプセル、トローチ、などは下記の成分または類似性質の化合物を含むことができる：結合剤、例えば、これに限定はしないが、ゴム、トラガカント、アカシア、トウモロコシデンプン、またはゼラチン；賦形剤、例えば、微結晶セルロース、デンプン、または乳糖；崩壊剤、例えば、限定はしないが、アルギン酸、及びトウモロコシデンプン；滑沢剤、例えば、限定はしないが、ステアリン酸マグネシウム；ギルダント、例えば、限定はしないが、コロイド無水珪酸；甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリン；及び着香料、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはフルーツ着香料。

20

#### 【0637】

単位投与形態がカプセルである場合には、前記の物質のほかに、脂肪油のような液状担体を含むことができる。さらに、単位投与形態は種々のほかの物質を含むことができる、それらは例えば、糖及びそのほかの腸溶物質のコーティングのように、投与単位の物理的形態を修飾する。化合物はまたエリキシル、懸濁、シロップ、ウエハス、チュウインガムなどの成分としても投与することができる。シロップは活性化化合物のほかに、甘味剤としてスクロース及び保存剤、色素及び着色料及び着香料を含むことができる。

30

#### 【0638】

活性物質はまた望む作用を妨害しないほかの活性物質と、あるいは望む作用を補う物質と混合することもできる。

#### 【0639】

非経口、皮内、皮下投与または局所適用に使用する溶液または懸濁は下記成分を含むことができる：注射用水のような滅菌希釈剤、生理食塩液、不揮発性油、ごま油、ココナツ油、ピーナツ油、綿実油、などのような天然植物油、またはオレイン酸エチル、などのような合成脂肪基剤、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、またはそのほかの合成溶剤；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール及びメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸及び亜硫酸ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）；緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、及び燐酸塩；塩化ナトリウム及びデキストロースのように等張性を調節する物質。非経口製剤は、カガラス製、プラスチック製またはそのほかの適当な物質で作られたアンプル、ディスポーザブルシリンジ、に充填することができる。緩衝剤、保存剤、抗酸化剤などは必要に応じて入れることができる。

40

#### 【0640】

静脈内に投与する場合には、適当な担体は、生理食塩液、燐酸緩衝食塩液（PBS）、及び、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のような濃厚剤及び可溶化剤を含む溶液である。組織指向性リポゾームを含むリポゾー

50

ム懸濁も医薬品として受容しうる担体として適している。これらは既知の方法、例えば、米国特許番号4,522,811に記述されている方法に従って調製することができる。

#### 【0641】

活性化化合物は、持続放出製剤またはコーティングのように、体内から急速に排泄されないようにする担体とともに調製することができる。そのような担体は、計画放出製剤であり、例えば、限定はしないが、インプラント及びマイクロカプセル製剤、及び生物分解、生物適合ポリマー、例えば、コラーゲン、エチレンビニルアセテート、ポリアンヒドリド、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、などである。そのような製剤の調製方法は当業者には既知である。

#### 【0642】

本発明の化合物は経口的に、非経口的に（IV，IM，デポ-IM，SQ，及びデポ-SQ）、舌下、鼻内（吸入）、髄腔内、局所または直腸内に投与することができる。当業者既知の投与形態は本発明の化合物の投与に適している。

#### 【0643】

本発明の化合物は腸管経由または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合には、本発明の化合物は当業者既知の経口投与用の投与形態で投与することができる。この投与形態は、錠剤及びカプセルの通常の固体単位投与形態並びに溶液、懸濁、及びエリキシルのような液状投与形態である。固体投与形態を使用する場合には、本発明の化合物を1日1回のみまたは1日2回投与するために必要な持続放出型であることが望ましい。

#### 【0644】

経口投与形態は患者に1日1、2、3または4回投与される。本発明の化合物は3回またはそれ以下の回数の投与が望ましく、より望ましくは1日1回か2回である。したがって、本発明の化合物は経口投与形態で投与されることが望ましい。経口投与形態で使用される場合には常に本発明の化合物を胃の酸性環境から保護するように設計されていることが望ましい。さらに、胃酸から保護するためにそれぞれコーティングされた細粒を充填したカプセルも当業者に既知である。

#### 【0645】

経口投与する場合には、ベータ-セクレターゼ活性を阻害し、Aベータ生成を阻害し、Aベータ沈着を阻害し、またはADを治療または予防するのに有効な治療投与量は、約0.1 mg/日から約1,000mg/日である。経口用量は約1 mg/日から約100mg/日であることが望ましい。経口投与量は約5 mg/日から約50 mg/日であることがより望ましい。患者は1用量で開始するが、患者の状態の変化に応じて用量は経時的に変化することは理解される。

#### 【0646】

本発明の化合物はナノクリスタル分散製剤により優れた吸収が行われる。このような製剤は、例えば、米国特許5,145,684に記述されている。HIVプロテアーゼ阻害薬のナノクリスタル分散製剤及びその使用方法是米国特許番号6,045,829に記述されている。ナノクリスタル製剤は典型的に薬物化合物の大きな生物学的利用性を提供する。

#### 【0647】

本発明の化合物は、相互に、または既にリストアップした病気の治療または予防のために使用する治療薬及び方法と併用して使用することができる。そのような薬物または方法としては：タクリン（テトラヒドロアミノアクリジン、COGNEX<sup>TM</sup>として市販）、塩酸ドネペジル（Aricept<sup>TM</sup>として市販）及びリバスチグミン（Exelon<sup>TM</sup>として市販）のようなアセチルコリンエステラーゼ阻害薬；ガンマ-セクレターゼ阻害薬；シクロオキシゲナーゼII阻害薬のような抗炎症薬；ビタミンE及びギンコライドのような抗酸化薬；免疫的方法、例えば、Aベータによる免疫または抗-Aベータペプチド抗体の投与；及び直接的または間接的神経親和性薬物、例えば、Cerebrolysin<sup>TM</sup>，AIT-082（Emilieu，2000，Arch. Neuro 1. 57: 454）及びその他将来の神経親和性薬物。

#### 【0648】

投与の正確な用量及び頻度は、投与される本発明の個別の化合物、治療される個別の状態、治療される病気の重篤度、個別の患者の年齢、体重、一般的身体状況、及びこの分野に

10

20

30

40

50

精通している医師によって行われる処置に依存していることは、当業者にとって明白になっているのが当然である。

#### 【0649】

本発明は下記の生物学的例を参照してよりよく理解することができる。これらの例は本発明の特別な態様を例示することを意図しており、本発明の範囲を限定する意図はない。

#### 【0650】

生物学的例

生物学的例A

酵素阻害検定

本発明の化合物はMBP-C125検定を使用する阻害活性により分析される。この検定はモデル APP基質、MBP-C125SW、のベータ-セクレターゼ切断の本化合物による阻害を非処理対照と比較して相対的に測定する。検定パラメーターの詳細な記述は、例えば、米国特許番号5,942,400に見ることができる。簡単に述べると、基質はマルトース結合タンパク (MBP) 及びAPP-SW、スエーデン突然変異、のカルボキシ末端125アミノ酸から作られた融合ペプチドである。ベータ-セクレターゼ酵素はSinha et al, (1999, Nature 40: 537-540)に記述されているようにヒト脳組織から誘導したか、または全長酵素 (アミノ酸1-501) として組換えで作成され、そして例えば、W000/47618に記述されているように、組換えcDNAを発現する293細胞から調製することができる。

#### 【0651】

酵素の阻害は、例えば、酵素切断産物の免疫検定により分析される。一つの代表的ELISAは抗-MBP捕捉抗体を使用する、これをプレコートしそしてブロックした96ウェル高結合プレート上に置き、次いで希釈酵素反応液とインキュベートし、特異的レポーター抗体、例えば、ビオチン化抗-SW192レポーター抗体とインキュベーション、さらにストレプトアビジン/アルカリ性ホスファターゼとインキュベーション。検定において、完全なMBP-C125SW融合タンパクの切断は切りつめられたアミノ末端フラグメントを生じ、カルボキシ末端に新規のSW-192抗体-陽性抗原決定基を露出する。検出はホスファターゼ切断により生じる蛍光基質信号によって行われる。ELISAは基質のLeu596に続くAPP-SW751突然変異部位の切断のみを検出する。

#### 【0652】

特異的検定方法：

化合物を希釈して6点濃度曲線を作るために、試験化合物当たり96-プレートの1列に1:1系統希釈する (各濃度につき2ウェル)。各試験化合物をDMSOに溶解し、10ミリモル保存溶液とする。この保存溶液をDMSOで系統希釈し、最終化合物濃度を6点希釈曲線の高い点で200マイクロモルとする。各希釈の10マイクロリットルを、52ミリモルNaOAc, 7.9% DMSO, pH 4.5の190マイクロリットルを予め入れたV底プレートのC列の2ウェルのそれぞれに加えた。NaOAc希釈化合物プレートを遠心分離してペレットを沈殿させ、ウェル当たり20マイクロリッターを氷冷した酵素-基質混合物 (2.5マイクロリッターMBP-C125SW基質、0.03マイクロリッター酵素及び30マイクロリッター当たり24.5マイクロリッター氷冷0.09% TX100) を入れた平底プレートに移した。曲線最高点の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NaOAc, 0.06% TX100, pH 4.5である。

#### 【0653】

プレートを37°Cに温めて酵素反応を開始する。37°Cに90分置いた後、ウェル当たり200マイクロリッターの冷却希釈液を加えて反応を停止し、ウェルあたり20マイクロリッターを取り、捕捉のために対応する抗-MBP抗体をコートしたELISAプレート、80マイクロリッターの希釈液を含む、に移した。この反応を終夜4°Cでインキュベートし、翌日抗-192SW抗体と2時間インキュベートした後、ストレプトアビジン-APコンジュゲート及び蛍光基質を加えてELISAを行った。信号は蛍光プレート測定器で測定した。

#### 【0654】

化合物の相対阻害活性は、化合物を加えない対照ウェルの酵素反応信号に比較して検出信号の50%減少を示す化合物濃度 ( $IC_{50}$ ) を計算して決定した。この検定において、本発明

の化合物は50マイクロモル未満のIC<sub>50</sub>を示した。

# 【0655】

生物学的例B

合成APP基質を使用する無細胞阻害検定

ベータ-セクレターゼにより切断され、N-末端ビオチンを有し、Cys残基にオレゴン緑を共有結合することにより蛍光を発する合成APP基質を使用して、本発明の阻害化合物の存在下または非存在下にベータ-セクレターゼ活性の検定を行う。有用な基質は以下のものである：

|                                                         |                |    |
|---------------------------------------------------------|----------------|----|
| ビオチン -SEVNL-DAEFR [オレゴングリーン] KK                         | [SEQ ID NO: 1] | 10 |
| ビオチン -SEVKM-DAEFR [オレゴングリーン] KK                         | [SEQ ID NO: 2] |    |
| ビオチン -GLNIKTEEISEISY-EVEFRC [オレゴングリーン] KK               | [SEQ ID NO: 3] |    |
| ビオチン -ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEP [オレゴングリーン] KK     | [SEQ ID NO: 4] |    |
| ビオチン -FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKA [オレゴングリーン] KK | [SEQ ID NO: 5] | 20 |

# 【0656】

酵素（0.1ナノモル）及び試験化合物（0.001-100マイクロモル）をプレブロック、低親和性、黒プレート（384ウェル）中37℃ 30分間インキュベートする。基質150ミリモルを最終容量ウェル当り30マイクロリットルになるように加えて反応を開始する。最終検定条件は：0.001-100マイクロモル阻害化合物；0.1モル酢酸ナトリウム（pH 4.5）；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。

検定混合物を3時間37℃でインキュベートし、そして免疫的に純粋なストレプトアビジンの飽和溶液を加えて反応を停止する。室温で15分間ストレプトアビジンとインキュベーションした後、蛍光偏光を、例えば、LJL Acquest (Ex485 nm/Em530 nm)を使用して測定する。ベータ-セクレターゼ酵素の活性は、基質が酵素により切断されたときに生じる蛍光偏光の変化により測定される。阻害化合物の存在下または非存在下におけるインキュベーションにより、合成APP基質のベータ-セクレターゼ酵素切断の比阻害が示される。この検定において、本発明の化合物は50マイクロモル未満のIC<sub>50</sub>を示した。

# 【0657】

生物学的例C

ベータ-セクレターゼ阻害：P26-P4'SW検定

APPのベータ-セクレターゼ切断部位を含む合成基質を使用して、例えば、公開PCT出願W00/47618に記述されている方法を使用して、ベータ-セクレターゼ活性を検定する。P26-P4'SW基質は下記配列のペプチドである：

(ビオチン) CCGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEP [SEQ ID NO: 6]

P21-P1標準物質は下記配列を有す：

(ビオチン) CCGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [SEQ ID NO: 7].

# 【0658】

簡単に述べると、この検定では、ビオチンを結合した合成基質を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には、約1.0マイクロモルの基

質濃度が望ましい。DMSOで希釈した試験化合物を反応混合物に加え、最終DMSO濃度を5%にする。対照も最終DMSO濃度5%を含有する。反応中のベータ-セクレターゼ酵素の濃度を変え、希釈後ELISA検定の直線範囲、約125から2000ピコモル、の生成物濃度になるようにする。

#### 【0659】

反応混合物は、20ミリモル酢酸ナトリウム、pH 4.5、0.06% Triton X100,を含有し、そして37℃で約1から3時間インキュベートする。検定を検定緩衝液（例えば、145.4ナノモル塩化ナトリウム、9.51ミリモル燐酸ナトリウム、7.7ミリモルナトリウムアジド、0.05% Triton X405, 6 g/l ウシ血清アルブミン、pH 7.4）で希釈して反応を止め、次いで希釈して切断生成物の免疫検定を行う。

10

#### 【0660】

切断生成物はELISAにより検定することができる。希釈検体及び標準を捕捉抗体、例えば、SW192、でコートした検定プレート中約24時間4℃でインキュベートする。TTBS緩衝液（150ミリモル塩化ナトリウム、25ミリモルTris, 0.05% Tween 20, pH 7.5）で洗った後、検体をメーカー説明に従ってストレプトアビジン-APと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、検体をTTBSで洗い、蛍光基質溶液A（31.2 g/l 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、30 mg/l, pH 9.5）とインキュベートする。ストレプトアビジン-アルカリ性ホスファターゼの反応により蛍光による検出が可能になる。ベータ-セクレターゼ活性の有効な阻害薬である化合物は対照に比較して基質切断の減少を示す。

#### 【0661】

20

生物学的例D

合成オリゴペプチド-基質を使用する検定

ベータ-セクレターゼの既知切断部位及びさらに蛍光または発色分子のような検出タグを取り込んだ合成オリゴペプチドを調製する。そのようなペプチドの例並びにその合成及び検出方法は米国特許番号：5,942,400に見られ、ここに引用して取り入れた。切断生成物は高速液体クロマトグラフィー、または、当業者既知の方法により、検出すべきペプチドに適した蛍光または発色検出方法により検出することができる。

#### 【0662】

例として、そのようなペプチドの一つは配列SEVNL-DAEF [SEQ ID NO:8]を有し、切断部位は残基5と6の間である。そのほかの望ましい基質は配列  
ADRLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [SEQ ID NO:9]を有し、切断部位は残基26及び27の間である。

30

#### 【0663】

これらの合成APP基質を、基質のベータ-セクレターゼ介在切断を生じるのに十分な条件下でベータ-セクレターゼの存在下にインキュベートする。阻害化合物の存在下における切断結果を対照と比較して化合物の阻害活性を測定する。

#### 【0664】

生物学的例E

ベータ-セクレターゼ活性の阻害 - 細胞系検定

ベータ-セクレターゼ活性の阻害を分析する代表的検定では、米国特許番号5,604,102に記述されているように、天然に存在する二重突然変異、Lys651Met52からAsn651Leu652（APP 751のナンバリング）へ、一般的にはスエーデン突然変異と呼ばれそしてAベータの過剰生産が示されている（Citron et al., 1992, Nature 360: 672-674）、を含むAPP751で形質転換したヒト胚腎細胞系HEKp293（ATCC登録番号CRL-1573）を使用する。

40

#### 【0665】

細胞を阻害化合物（DMSOで希釈）の存在/非存在の下に、一般的に10マイクログラム/mlまでの望む濃度においてインキュベートする。処理の最後に、培地のベータ-セクレターゼ活性について、例えば、切断フラグメントを分析することにより、分析する。Aベータは、特異的検出抗体を使用して、免疫検定により分析することができる。阻害化合物の存在下及び非存在下に酵素活性を測定して、APP基質のベータ-セクレターゼ介在切断の比阻害

50

を測定する。

【0666】

生物学的例F

ADの動物モデルにおけるベータ-セクレターゼの阻害

種々の動物モデルをベータ-セクレターゼ活性の阻害をスクリーニングするために使用することができる。本発明に有用な動物モデルの例は、限定はしないが、マウス、モルモット、イヌ、などがある。使用される動物は野生型、形質転換またはノックアウトモデルでありうる。さらに、哺乳動物モデルは、ここに記述されたAPP695-SWなどのような、APPの突然変異を発現することができる。形質転換非ヒト哺乳動物モデルの例は米国特許番号5,604,102、5,912,410及び5,811,633に記述されている。

10

【0667】

Games et al., 1995, Nature 373: 523-527の記述にしたがって作成されたPDAPPマウスは、候補阻害化合物の存在下にAベータ放出のインビボ抑制を分析するのに有用である。米国特許番号6,191,166に記述されているように、4ヶ月齢のPDAPPマウスに、トウモロコシ油のような基剤中に製剤化した化合物を投与する。マウスには化合物（1-30 mg/ml；望ましくは 1-10 mg/ml）を投与する。例えば、3-10時間後に、動物を殺処理し、脳を分析のために取り出す。

【0668】

形質転換動物に、選択した投与方法に適した担体中に製剤化した阻害化合物を投与する。対照動物は非処置、基剤処置、または非活性化合物処置とする。投与は急性、すなわち、1日の単回または他数回投与、または慢性、すなわち、数日間繰り返し投与して行うことができる。時点0の開始時、脳組織または大脳液を選別した動物から採取し、Aベータを含めてAPP切断ペプチドの存在について、例えば、Aベータ検出用の特異的抗体を使用して、分析する。試験期間の最後に、動物を殺処理して脳組織または大脳液についてAベータの存在及び/またはベータ-アミロイド斑の存在を調べる。組織については壊死も調べる。

20

【0669】

本発明の阻害化合物を投与した動物は、非処理動物に比較して、脳組織または大脳液中の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期待される。

【0670】

生物学的例G

ヒト患者におけるAベータ生成の阻害

アルツハイマー病（AD）に罹患した患者は脳内のAベータ量の増加を示す。AD患者に選択した投与方法に適した担体で製剤化した阻害化合物を投与する。試験期間中毎日反復して投与する。開始0日に、認識及び記憶の試験を行い、例えば、毎月1回行う。

30

【0671】

阻害化合物を投与された患者は、下記疾患のパラメーターの一つ以上の変化により病気の進行の遅延または安定化を示すことが期待される：CSFまたは血漿中のAベータの存在；脳または海馬の容積；脳内のAベータ沈着；脳内のアミロイド斑；及び認識及び記憶機能のスコア、を非治療患者対照と比較する。

40

【0672】

生物学的例H

ADのリスクのある患者におけるAベータ生成の予防

ADに罹りやすいまたは発症のリスクがある患者は、家族の遺伝パターン、例えば、スエーデン突然変異の存在、及び/または診断パラメーターの監視により、同定される。ADに罹りやすいまたは発症のリスクがある患者に、選択した投与方法に適した担体で製剤化した阻害化合物を投与する。試験期間中毎日反復して投与する。開始0日に、認知及び記憶の試験を行い、例えば、毎月1回行う。

【0673】

阻害化合物を投与された患者は、下記疾患のパラメーターの一つ以上の変化により病気の

50

進行の遅延または安定化を示すことが期待される：CSFまたは血漿中のAペー タの存在；脳または海馬の容積；脳内のAペー タ沈着；脳内のアミロイド斑；及び認識及び記憶機能のスコア、を非治療患者対照と比較する。

【0674】

本明細書及び請求項に使用されている単数形“a”、“an”及び“the”は文章で明白に記述しない限り複数への言及を含んでいることに注意すべきである。したがって、例えば、“a compound”を含む組成物への言及は2以上の化合物の混合物を含んでいる。また、語“or”は文章で明白に記述しない限り一般的に“and/or”を含む意味で試用されていることに注意すべきである。

【0675】

特に定義しない限り、ここに使用されているすべての科学用語及び技術用語は本発明が属する分野の技術者に通常理解されているのと同じ意味を有する。

【0676】

ここに引用したすべての特許及び出版物はすべての目的について引用して取り入れた。

【0677】

本発明を種々の特異的及び望ましい態様及び記述を参照して記述した。しかし、本発明の精神及び範囲を維持しつつ、多数の変更及び修飾を行うことができることは理解されるべきである。

## 【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  
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/094768 A2(51) International Patent Classification: C07C 243/28,  
A61K 31/16, A61P 25/28, C07D 277/56(74) Agent: TULLY, Paul, S.; McDonnell Boehnen Hulbert &  
Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200, Chicago,  
IL 60606 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/16199

(22) International Filing Date: 22 May 2002 (22.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/292,856 22 May 2001 (22.05.2001) US  
60/301,355 27 June 2001 (27.06.2001) US  
60/360,601 1 March 2002 (01.03.2002) US(71) Applicants (for all designated States except US): ELAN  
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 800 Gateway  
Blvd., South San Francisco, CA 94080 (US); PHARMA-  
CIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta  
Street, Kalamazoo, MI 49007 (US).

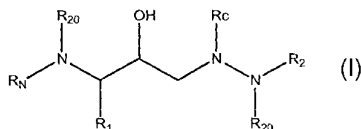
(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHOSTAREZ,  
Heinrich [US/US]; 3236 Lost Pine Way, Portage, MI  
49024 (US); CHRUSCIEL, Robert, Allan [US/US]; 519  
Cherryview Drive, Portage, MI 49024 (US); CENTKO,  
Rebecca, S. [US/US]; 8465 Shirley Court, Apt. 3, Portage,  
MI 49024 (US).

Published:

— without international search report and to be republished  
upon receipt of that reportFor 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.

(54) Title: AZA HYDROXYLATED ETHYL AMINE COMPOUNDS

(57) Abstract: Disclosed are  
compounds of formula (I) and  
pharmaceutically acceptable salts and  
esters thereof, useful in treating and/or  
preventing Alzheimer's disease and  
other similar diseases, wherein R<sub>N</sub>,  
R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>20</sub> are defined herein.  
These compounds include inhibitors  
of the beta-secretase enzyme that are  
useful in 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

WO 02/094768 A2

compositions and methods of treatment to reduce A beta peptide formation.



WO 02/094768

PCT/US02/16199

## AZA HYDROXYLATED ETHYL AMINE COMPOUNDS

(Case No. 02-064-C)

5

Background of the InventionField of the Invention

This invention relates to aza hydroxylated ethyl amine derivatives and more specifically to such compounds that are useful in the treatment and/or prevention of Alzheimer's disease and similar diseases. More specifically the invention relates to substituted aza hydroxy ethyl amines that are capable of inhibiting beta-secretase, an enzyme that cleaves amyloid precursor protein to produce amyloid beta peptide (A beta), a major component of the amyloid plaques found in the brains of Alzheimer's sufferers.

Description of Related Art

Alzheimer's disease (AD) is a progressive degenerative 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 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 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 tangles. Neurofibrillary tangles occur not only in Alzheimer's disease but also in other dementia-inducing disorders. On

WO 02/094768

PCT/US02/16199

autopsy, large numbers of these lesions are generally found in areas of the human brain important for memory and cognition.

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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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 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.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

Various pharmaceutical agents have been proposed for the treatment of Alzheimer's disease but without any real success.

At present there are no effective treatments for halting, preventing, or reversing the progression of Alzheimer's disease.

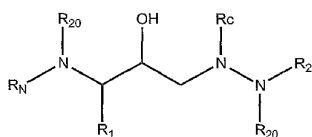
5 There is an urgent need for compounds capable of slowing A-beta peptide production and/or deposition in the brain, which presents a therapeutic approach to treatment of Alzheimer's disease.

#### Summary of the Invention

10 The invention provides compounds of the formula below, pharmaceutical compositions containing the compounds, and methods useful in the treatment of Alzheimer's disease. More specifically, it provides compounds that are capable of inhibiting beta-secretase, an enzyme that cleaves amyloid precursor protein to produce A beta peptide, a major component of the amyloid plaques found in the brains of Alzheimer's sufferers.

Accordingly, in a broad aspect, the invention is provides towards compounds of formula I:

20



(I)

25 and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof, where Rc is

(I) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -OC(=O) NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -S(=O)<sub>0-2</sub> R<sub>1-a</sub>, -NR<sub>1-a</sub>C(=O) NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C(=O) NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, and -S(=O)<sub>2</sub> NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> wherein

WO 02/094768

PCT/US02/16199

$R_{1-a}$  and  $R_{1-b}$  at each occurrence are independently H or  $C_1-C_6$  alkyl,

(II)  $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$  cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$  alkoxy, -O-phenyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-( $C_1-C_4$  alkyl), and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>

(III)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-aryl}$  where  $R_{C-x}$  and  $R_{C-y}$  are independently selected from the group consisting of

10        -H,  
            $C_1-C_4$  alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,  
            $C_1-C_4$  alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3  
           halogen,  
            $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_8$  cycloalkyl,  
 15         $C_2-C_6$  alkenyl containing one or two double bonds,  
            $C_2-C_6$  alkynyl containing one or two triple bonds, and  
           phenyl,

or

20         $R_{C-x}$  and  $R_{C-y}$  are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>R-2</sub>- and  $R_{C-aryl}$ , wherein

25         $R_{C-aryl}$  at each occurrence is independently phenyl; naphthyl; tetralinyl; indanyl; dihydronaphthyl; or 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently:

30        (1)  $C_1-C_6$  alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

35        (2) -OH,  
           (3) -NO<sub>2</sub>,  
           (4) halogen,  
           (5) -CO<sub>2</sub>H,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,
- (7)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$  where  
 $\text{R}_{\text{N}-2}$  and  $\text{R}_{\text{N}-3}$  are independently selected  
 from the group consisting of:
- 5 (a)  $-\text{H}$ ,
- (b)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl optionally substituted  
 with one substituent selected from the group consisting of:
- (i)  $-\text{OH}$ , and
- (ii)  $-\text{NH}_2$ ,
- 10 (c)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl optionally substituted  
 with 1, 2, or 3 groups that are independently  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  
 or  $\text{OH}$ ,
- (d)  $-\text{C}_3-\text{C}_7$  cycloalkyl,
- (e)  $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alkyl})-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl})$ ,
- 15 (f)  $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl})$ ,
- (g)  $-\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl
- (h)  $-\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl
- (i)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl chain with one double  
 bond and one triple bond,
- 20 (j)  $-\text{R}_{1-\text{aryl}}$  wherein  $\text{R}_{1-\text{aryl}}$  at each  
 occurrence is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl,  
 dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- (i)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl optionally  
 25 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkyl,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  
 $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ , and  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy,
- (ii)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl with one or two  
 double bonds, optionally substituted with one, two or three  
 30 substituents independently selected from the group consisting of  
 $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ ,
- (iii)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently

WO 02/094768

PCT/US02/16199

selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

- (iv) -F, Cl, -Br and -I,
- (v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally
- 5 substituted with 1, 2, or 3 -F,
- (vi) -NR<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>,
- (vii) -OH,
- (viii) -C≡N,
- (ix) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally
- 10 substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (x) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (xi) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 15 (xii) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or
- (xiii) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (k) -R<sub>1</sub>-heteroaryl wherein R<sub>1</sub>-heteroaryl at each occurrence is independently selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl,
- 20 indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl,
- 25 thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolyl, isoindolinyl,
- isobenzotetrahydrofuranly, isobenzotetrahydrothienyl,
- 30 isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranly, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
 oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 5 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,  
 quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-  
 10 oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide,  
 thiazolyl N-oxide, indolizinyll N-oxide, indazolyl N-oxide,  
 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-  
 oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-  
 oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, and  
 15 benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the  $R_1$ -heteroaryl group is  
 optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are  
 independently:

(i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally  
 20 substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from  
 the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  
 -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and  $C_1-C_3$  alkoxy,

(ii)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -  
 25 Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(iii)  $C_2-C_6$  alkynyl  
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are  
 independently selected from the group consisting of -F, -Cl,  
 -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

30 (iv) -F, -Cl, -Br and -I,

(v) - $C_1-C_6$  alkoxy optionally  
 substituted with one, two, or three -F,

(vi) - $(CH_2)_{0-4}$ -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>,

(vii) -OH,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

(viii)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
 (ix)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7$  cycloalkyl,  
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are  
 independently selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  
 5  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (x)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (xi)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ ,  
 (xii)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ ,  
 (xiii)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$   
 10 alkyl),  
 (xiv)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{SO}_2-$ ,  
 and  
 (xv)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{C}(\text{O})-$ ,  
 (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$  alkyl,  
 15 (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{C}_2-\text{C}_{12}$  alkenyl,  
 (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{C}_2-\text{C}_{12}$  alkynyl,  
 (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{C}_3-\text{C}_7$  cycloalkyl,  
 (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-aryl}$ ,  
 (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heteroaryl}$ ,  
 20 (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heterocycle}$  wherein  
 $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  at each occurrence is  
 independently selected from the group consisting of morpholinyl,  
 thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-  
 dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,  
 25 tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,  
 tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl,  
 dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl,  
 30 dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide,  
 tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide,  
 where the  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group is bonded by  
 any atom of the parent  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group substituted by hydrogen  
 such that the new bond to the  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group replaces the

WO 02/094768

PCT/US02/16199

hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

- (a) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,
- (b) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>
- (c) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>
- (d) halogen,
- (e) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,
- (f) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (g) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (h) -OH,
- (i) -C≡N,
- (j) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl), optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (k) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (l) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (m) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (n) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl), and
- (o) =O,
- (p) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- (q) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-
- (15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>N-4</sub> wherein

WO 02/094768

PCT/US02/16199

$R_{N-4}$  at each occurrence is independently selected from the group consisting of morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thienyl, pyridyl N-oxide, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl where each group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently  $C_1-C_6$  alkyl,

(16)  $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$  where

$R_{N-5}$  at each occurrence is independently selected from the group consisting of:

(a)  $C_1-C_6$  alkyl,

(b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-aryl)$ ,

(c)  $C_2-C_6$  alkenyl,

(d)  $C_2-C_6$  alkynyl,

(e)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, and

(f)  $-(CH_2)_{0-4}-(R_1-heteroaryl)$ ,

(17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$

(18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ alkyl})$ ,

(19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$ ,

(20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ,

(21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$ ,

(22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,

(23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,

(24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,

(25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,

(27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,

(28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  where  $R_{100}$  is

independently H or  $C_1-C_4$  alkyl,

(29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,

(30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,

(31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,

(32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,

(33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$  wherein the alkyl group is optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, Br, and I,
- 5 (35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,
- (36)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with  $C_1-C_3$  alkyl, halogen,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, or  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (37)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted
- 10 with  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, or  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , and
- (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$
- (IV)  $-(CR_C-xR_C-y)_{0-4}-R_C\text{-heteroaryl}$  wherein
- $R_C\text{-heteroaryl}$  at each occurrence is independently selected
- 15 from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizynyl, indazolyl, benzoisothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl,
- 20 oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl,
- 25 isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, hexoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,
- 30 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,
- 35 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, imidazopyrazolyl,  
 quinazolinonyl, pyrazopyridyl, benzooxadiazolyl,  
 dihydropyrimidinonyl, dihydrobenzofuranonyl, pyridinyl-N-oxide,  
 pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide, pyridazinyl N-oxide,  
 5 pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide,  
 indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, quinazolinyl N-oxide,  
 quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-oxide, imidazolyl N-oxide,  
 isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide, thiazolyl N-oxide,  
 indolizinyl N-oxide, indazolyl N-oxide, benzothiazolyl N-oxide,  
 10 benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-oxide, oxadiazolyl N-oxide,  
 thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide,  
 benzothiopyranyl S-oxide, and benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group is bonded by any atom of the  
 parent  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that the new  
 15 bond to the  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom and its  
 bond, where heteroaryl is optionally substituted 1, 2, 3, or 4  
 groups that are independently:

(1)  $C_1\text{-}C_8$  alkyl, optionally substituted with 1, 2, or  
 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1\text{-}$   
 20  $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy,  
 and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

25 (5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>1-2</sub>R<sub>1-3</sub>,

(8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl),

(9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl with one, two or three  
 30 double bonds),

(10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl with one, two or three  
 triple bonds),

(11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl),

(12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-aryl</sub> where R<sub>1-aryl</sub> is as defined  
 35 above,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (13)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1\text{-heteroaryl}$ ,  
 (14)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1\text{-heterocycle}$ ,  
 (15)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ ,  
 (16)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ ,  
 5 (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ ,  
 10 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,  
 15 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  where  $R_{100}$  is  $-H$  or  $C_1-C_4$   
 alkyl,  
 (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 20 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,  
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,  
 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,  
 (34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl optionally substituted$   
 with one, two, three, four, or five of  $-F$ ),  
 25 (35)  $C_3-C_7 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 (36)  $C_2-C_6 \text{ alkenyl optionally substituted with } C_1-C_3$   
 alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3 \text{ alkoxy}$ , or  
 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (37)  $C_2-C_6 \text{ alkynyl optionally substituted with } C_1-C_3$   
 30 alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3 \text{ alkoxy}$ , or  
 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ,  
 (39)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (V)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-aryl}-R_{101}-R_{C-aryl}$ ,  
 35 (VI)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-aryl}-R_{101}-R_{C-heteroaryl}$ ,  
 -14-

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (VII)  $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-aryl}}$ ,  
 (VIII)  $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ ,  
 (IX)  $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-aryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ ,  
 (X)  $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ ,  
 5 (XI)  $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-aryl}}$ ,  
 (XII)  $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ ,  
 (XIII)  $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}-\text{R}_{101}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ , wherein  
 $\text{R}_{101}$  is a bond,  $(\text{CH}_2)_{0-4}$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$ , or  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$   
 (XIV)  $-(\text{CR}_{\text{C-X}}\text{R}_{\text{C-Y}})_{0-4}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ ,  
 10 (XV)  $-\text{[C(R}_{\text{C-1}})(\text{R}_{\text{C-2}})]_{1-3}-\text{CO}-\text{N(R}_{\text{C-3}})_2$  where  $\text{R}_{\text{C-1}}$  and  $\text{R}_{\text{C-2}}$  are the  
 same or different and are selected from the group consisting of:  
 (A)  $-\text{H}$ ,  
 (B)  $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ , optionally substituted with one, two  
 or three substituents independently selected from the group  
 15 consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
 $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-\text{O-phenyl}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (C)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$  with one or two double bonds,  
 optionally substituted with one, two or three substituents  
 independently selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$ ,  
 20  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-\text{O-phenyl}$ ,  
 and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (D)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$  optionally substituted with one, two  
 or three substituents independently selected from the group  
 consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
 25  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-\text{O-phenyl}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (E)  $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{S(O)}_{0-2}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ ,  
 (F)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl}$ , optionally substituted  
 with one, two or three substituents independently selected from  
 the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  
 30  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-\text{O-phenyl}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (G)  $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{R}_{1-\text{aryl}}$ ,  
 (H)  $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ ,  
 (I)  $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ ,  
 (J)  $-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ .

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(K)  $-R_{1\text{-heterocycle}}$ ,(M)  $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{1\text{-aryl}}$  where  $R_{C-4}$  is  $-O-$ ,  $-S-$ 

or

 $-NR(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ ,5 (N)  $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{C\text{-heteroaryl}}$ ,(O)  $-R_{1\text{-aryl}}$ ,

and where

 $R_{C-3}$  at each occurrence is independently:(A)  $-H$ ,

10 (B)  $-C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_6$  alkoxy,  $-O$ -phenyl, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

15 (C)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, halogen,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_6$  alkoxy,  $-O$ -phenyl, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

20 (D)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_6$  alkoxy,  $-O$ -phenyl, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

25 (E)  $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_6$  alkoxy,  $-O$ -phenyl, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(F)  $-R_{1\text{-aryl}}$ ,30 (G)  $-R_{C\text{-heteroaryl}}$ ,(H)  $-R_{1\text{-heterocycle}}$ ,(I)  $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{1\text{-aryl}}$ ,(J)  $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{C\text{-heteroaryl}}$ ,(K)  $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{1\text{-heterocycle}}$ ,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (XVI)  $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-aryl}})_2$ ,  
 (XVII)  $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-heteroaryl}})_2$ ,  
 (XVIII)  $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-aryl}})(\text{R}_{\text{C-heteroaryl}})$ ,  
 (XIX) -cyclopentyl, -cyclohexyl, or -cycloheptyl ring  
 5 fused to  $\text{R}_{\text{C-aryl}}$  or  $\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$  or  $\text{R}_{\text{1-heterocycle}}$  where  $\text{R}_{\text{C-aryl}}$  or  $\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$  or  $\text{R}_{\text{1-heterocycle}}$  are as defined above where one carbon of cyclopentyl, cyclohexyl, or -cycloheptyl is optionally replaced with  $\text{NH}$ ,  $\text{NR}_{\text{N-5}}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}(=\text{O})_{0-2}$ , and where cyclopentyl, cyclohexyl, or -cycloheptyl can be optionally substituted with one or two  
 10  $-\text{C}_1-\text{C}_3$  alkyl,  $-\text{F}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkoxy,  $=\text{O}$ , or  $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ ,  
 (XX)  $\text{C}_2-\text{C}_{10}$  alkenyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkyl,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
 15  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkoxy,  $-\text{O-phenyl}$ , and  $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ ,  
 (XXI)  $\text{C}_2-\text{C}_{10}$  alkynyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkyl,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkoxy,  $-\text{O-phenyl}$ , and  $-\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}}$ ,  
 20 (XXI)  $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{\text{C-6}}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{R}_{\text{C-aryl}}$  wherein  
 $\text{R}_{\text{C-6}}$  is  $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{OH}$ ,  
 (XXII)  $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{\text{C-6}}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ ,  
 (XXIII)  $-\text{CH}(-\text{R}_{\text{C-aryl}}$  or  $\text{R}_{\text{C-heteroaryl}})-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,  
 (XXIV)  $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}(-\text{OH})-\text{alkyl}-\text{NO}_2$ ,  
 25 (XXV)  $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{OH}$ ,  
 (XXVII)  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ ,  
 (XXVIII)  $-\text{H}$ , and  
 (XXIX)  $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(=\text{NR}_{1-\text{a}})(\text{NR}_{1-\text{a}}\text{R}_{1-\text{b}})$ ;  
 where  $\text{R}_{\text{N}}$  is  
 30 (I)  $\text{R}_{\text{N-1}}-\text{X}_{\text{N}}$  where  $\text{X}_{\text{N}}$  is selected from the group consisting of:  
 (A)  $-\text{CO}-$ ,  
 (B)  $-\text{SO}_2-$ ,  
 (C)  $-(\text{CR}'''\text{R}''')_{1-6}$  wherein

WO 02/094768

PCT/US02/16199

R''' and R''' at each occurrence are the same or different and are -H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl,

(D) -CO-(CR''R''')<sub>1-6</sub>-X<sub>N-1</sub> wherein

X<sub>N-1</sub> is selected from the group consisting of -O-,

5 -S- and -NR''-,

(E) a single bond, and

(F) -CO-(CR''R''')<sub>1-6</sub>-

where R<sub>N-1</sub> is selected from the group consisting of:

(A) R<sub>N-aryl</sub> wherein R<sub>N-aryl</sub> at each occurrence is  
 10 independently phenyl; naphthyl; tetralinyl; indanyl; indenyl;  
 dihydronaphthyl; or 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl;  
 each of which is optionally substituted with one, two or three  
 of the following substituents which can be the same or different  
 and are:

15 (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one,  
 two or three substituents selected from the group consisting of  
 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
 alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

wherein R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> at each occurrence are  
 20 independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO<sub>2</sub>H,

25 (6) -C≡N,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are the  
 same or different and are selected from the group consisting of:

(a) -H,

(b) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optionally substituted with  
 30 one substituent selected from the group consisting of:

(i) -OH,

(ii) -NH<sub>2</sub>,

(iii) phenyl,

(c) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optionally substituted with  
 35 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -Br, or -I,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (d)  $-C_3-C_8$  cycloalkyl,  
 (e)  $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (f)  $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$ ,  
 (g)  $-C_2-C_6$  alkenyl,  
 5 (h)  $-C_2-C_6$  alkynyl,  
 (i)  $-C_1-C_6$  alkyl chain with one double bond  
 and one triple bond,  
 (j)  $-R_{1-aryl}$ , wherein  $R_{1-aryl}$  at each occurrence  
 is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl,  
 10 dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:  
 (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally  
 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  
 15  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,  
 (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two  
 double bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 20 (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently  
 selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-$   
 $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (iv)  $-F$ ,  $Cl$ ,  $-Br$  and  $-I$ ,  
 25 (v)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally  
 substituted with 1, 2, or 3  $-F$ ,  
 (vi)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,  
 (vii)  $-OH$ ,  
 (viii)  $-C\equiv N$ ,  
 30 (ix)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the  
 group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy,  
 and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(xi)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,(xii)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , or(xiii)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,

(k)  $-\text{R}_1\text{-heteroaryl}$ , wherein  $\text{R}_1\text{-heteroaryl}$  at each  
 5 occurrence is independently selected from the group consisting  
 of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl,  
 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl,  
 quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl,  
 isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizinyl,  
 10 indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl,  
 furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,  
 triazolyl, tetrazolyl, oxazopyridinyl, imidazopyridinyl,  
 isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-  
 carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl,  
 15 isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl,  
 isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl,  
 pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl,  
 purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,  
 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 20 dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
 oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 25 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,  
 quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-  
 30 oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide,  
 thiazolyl N-oxide, indolizinyl N-oxide, indazolyl N-oxide,  
 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-  
 oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-  
 oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, and  
 35 benzothiopyranyl S,S-dioxide,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

where the  $R_1$ -heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and  $C_1-C_3$  alkoxy,
- (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iv) -F, -Cl, -Br and -I,
- (v)  $C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (vii) -OH,
- (viii) -C≡N,
- (ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$  cycloalkyl,
- (x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
- (xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
- (xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ , and
- (xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ ,

- (1)  $R_1$ -heterocycle, wherein  $R_1$ -heterocycle at each occurrence is independently selected from the group consisting of morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranlyl, piperidinyl, tetrahydrofuranlyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl,  
 dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl,  
 5 dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide,  
 tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide,

where the  $R_{1\text{-heterocycle}}$  group is bonded by  
 any atom of the parent  $R_{1\text{-heterocycle}}$  group substituted by hydrogen  
 such that the new bond to the  $R_{1\text{-heterocycle}}$  group replaces the  
 10 hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

(a)  $C_1\text{-}C_6$  alkyl optionally  
 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of  $C_1\text{-}C_3$  alkyl, halogen, -OH,  
 15 -SH,  $\text{-NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$ ,  $\text{-C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{-CF}_3$ , and  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy,

(b)  $C_2\text{-}C_6$  alkenyl with one or two  
 double bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 -F, -Cl, -OH, -SH,  $\text{-C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{-CF}_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $\text{-NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$

(c)  $C_2\text{-}C_6$  alkynyl with one or two  
 20 triple bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 -F, -Cl, -OH, -SH,  $\text{-C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{-CF}_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $\text{-NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$

(d) halogen,

(e)  $C_1\text{-}C_6$  alkoxy,

(f)  $\text{-C}_1\text{-}C_6$  alkoxy optionally  
 substituted with one, two, or three -F,

(g)  $\text{-NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$ ,

(h) -OH,

(i)  $\text{-C}\equiv\text{N}$ ,

(j)  $(\text{CH}_2)_{0\text{-}4}\text{-}(C_3\text{-}C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently  
 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $\text{-C}\equiv\text{N}$ , -  
 30  $\text{CF}_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $\text{-NR}_{1\text{-a}}\text{R}_{1\text{-b}}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (k)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,  
 (l)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (m)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (n)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ , and  
 (o)  $=O$ ,  
 (p)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$   
 (q)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$   
 (8)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (9)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkenyl})$ ,  
 (10)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkynyl})$ ,  
 (11)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (12)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-aryl}$ ,  
 (13)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heteroaryl}$ ,  
 (14)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heterocycle}$ ,  
 (15)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$  wherein  $R_{N-4}$  is selected from  
 the group consisting of phenyl, morpholinyl, thiomorpholinyl,  
 piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 pyrrolinyl, thienyl, pyrazolyl, pyridyl N-oxide, oxazolyl,  
 thiazolyl, imidazolyl, and pyrrolidinyl where each group is  
 optionally substituted with one, two, three, or four groups that  
 are independently  $C_1-C_6$  alkyl,  
 (16)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$  where  $R_{N-5}$  is selected  
 from the group consisting of:  
 (a)  $C_1-C_6$  alkyl,  
 (b)  $-(CH_2)_{0-2}-\{R_{1-aryl}\}$ ,  
 (c)  $C_2-C_6$  alkenyl,  
 (d)  $C_2-C_6$  alkynyl,  
 (e)  $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 (f)  $-(CH_2)_{0-2}-\{R_{1-heteroaryl}\}$ , and  
 (g)  $-(CH_2)_{0-2}-\{R_{1-heterocycle}\}$ ,  
 (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5},$   
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2,$   
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2,$   
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2},$   
 5 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3},$   
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4},$   
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl}),$   
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  wherein  
 $R_{100}$  at each occurrence is independently -H  
 10 or  $C_1-C_4$  alkyl,  
 (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2,$   
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2,$   
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5}),$   
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH,$   
 15 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5}),$   
 (34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl optionally}$   
 substituted with one, two, three, four, or five of -F),  
 (35)  $C_3-C_8$  cycloalkyl,  
 (36)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with  $C_1-$   
 20  $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy,  
 or  $-NR_{1-a}R_{1-b},$   
 (37)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with  $C_1-$   
 $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy,  
 or  $-NR_{1-a}R_{1-b},$   
 25 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2},$   
 (39)  $-(CH_2)_{1-4}-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}),$   
 (B)  $-R_{N-heteroaryl}$  where  $R_{N-heteroaryl}$  is selected from the  
 group consisting of:  
 pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl,  
 30 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl,  
 quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl,  
 isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny,   
 indazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl,  
 furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,  
 35 triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothieryl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, henoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranlyl, benzothiopyranlyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyridinyl-N-oxide, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide, pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, 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, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranlyl S-oxide, benzothiopyranlyl S,S-dioxide, imidazopyrazolyl, quinazolinonyl, pyrazopyridyl, benzooxadiazolyl, dihydropyrimidinonyl, and dihydrobenzfuranonyl,

where the  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group is bonded by any atom of the parent  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three, or four of:

(1)  $C_1-C_6$  alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2) -OH,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (3)  $-\text{NO}_2$ ,
- (4)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,
- (5)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,
- (6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,
- 5 (7)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,
- (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkenyl})$ ,
- (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkynyl})$ ,
- (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,
- 10 (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-aryl}$ ,
- (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heteroaryl}$ ,
- (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heterocycle}$ ,
- (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,
- 15 (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,
- (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,
- (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,
- 20 (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,
- (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,
- (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,
- 25 (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,
- (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ ,
- (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,
- (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,
- 30 (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})-\text{COOH}$ ,
- (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,
- (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$  optionally substituted with one, two, three, four, or five of  $-\text{F}$ ,
- (35)  $\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(36) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl optionally substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, or -NR<sub>1-2</sub>R<sub>1-2</sub>,

(37) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl optionally substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, or -NR<sub>1-2</sub>R<sub>1-2</sub>,

(38) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(-H or R<sub>N-5</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>N-2</sub>,

(39) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,

(C) R<sub>N-aryl</sub>-W-R<sub>N-aryl</sub>,

(D) R<sub>N-aryl</sub>-W-R<sub>N-heteroaryl</sub>,

(E) R<sub>N-aryl</sub>-W-R<sub>1-heterocycle</sub>,

(F) R<sub>N-heteroaryl</sub>-W-R<sub>N-aryl</sub>,

(G) R<sub>N-heteroaryl</sub>-W-R<sub>N-heteroaryl</sub>,

(H) R<sub>N-heteroaryl</sub>-W-R<sub>N-1-heterocycle</sub>,

(I) R<sub>N-heterocycle</sub>-W-R<sub>N-aryl</sub>,

(J) R<sub>N-heterocycle</sub>-W-R<sub>N-heteroaryl</sub>,

(K) R<sub>N-heterocycle</sub>-W-R<sub>N-1-heterocycle</sub>,

where W is

(1) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>,

(2) -O-

(3) -S(O)<sub>0-2</sub>,

(4) -N(R<sub>N-5</sub>)-,

(5) -CO-; or

(6) a bond;

(II) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl) wherein the alkyl is optionally substituted with one two or three substituents independently selected from the group consisting of:

(A) -OH,

(B) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,

(C) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> thioalkoxy,

(D) -CO-O-R<sub>N-8</sub> where

R<sub>N-8</sub> at each occurrence is independently -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or -phenyl,

(E) -CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(F) -CO-R<sub>N-4</sub>,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (G)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (H)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (I)  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (J)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,  
 5 (K)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (L)  $-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 (M)  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (N)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-9}$ ,  
 (O)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ alkyl})-\text{COOH}$ ,  
 10 (P)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$  optionally substituted with one,  
 two, or three of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  
 (Q)  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (R) halogen,  
 (S)  $-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,  
 15 (T)  $-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-(\text{R}_{\text{N}-2})$ , and  
 (U)  $-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,  
 (III)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$  wherein each alkyl  
 is unsubstituted or independently substituted with one, two, or  
 three substituents selected from the group consisting of :  
 20 (A)  $-\text{OH}$ ,  
 (B)  $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$ ,  
 (C)  $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ thioalkoxy}$ ,  
 (D)  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,  
 (E)  $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 25 (F)  $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 (G)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (H)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (I)  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (J)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,  
 30 (K)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (L)  $-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 (M)  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (N)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-9}$ ,  
 (O)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ alkyl})-\text{CO}_2\text{H}$ ,

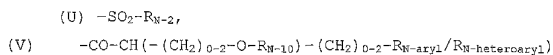
WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (P) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two, or three groups that are independently -F, -Cl, -Br, or -I),
- (Q) -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- 5 (R) halogen,
- (S) -N(H or R<sub>N-5</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>N-2</sub>,
- (T) -N(H or R<sub>N-5</sub>)-CO-(R<sub>N-2</sub>), and
- (U) -SO<sub>2</sub>-R<sub>N-2</sub>,
- (IV) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl) wherein each
- 10 alkyl is unsubstituted or substituted with one, two, or three of substituents independently selected from the group consisting of:
- (A) -OH,
- (B) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,
- 15 (C) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> thioalkoxy,
- (D) -CO-O-R<sub>N-8</sub>,
- (E) -CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (F) -CO-R<sub>N-4</sub>,
- (G) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- 20 (H) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (I) -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (J) -NH-CO-O-R<sub>N-8</sub>,
- (K) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (L) -R<sub>N-4</sub>,
- 25 (M) -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (N) -O-CO-NR<sub>N-3</sub>R<sub>N-8</sub>,
- (O) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl)-COOH,
- (P) -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two, or three groups that are independently -F, -Cl, -Br,
- 30 or -I),
- (Q) -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (R) halogen,
- (S) -N(H or R<sub>N-5</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>N-2</sub>,
- (T) -N(H or R<sub>N-5</sub>)-CO-(R<sub>N-2</sub>), and

WO 02/094768

PCT/US02/16199



wherein

 $\text{R}_{\text{N}-10}$  is selected from the group consisting of:

- 5 (A)  $-\text{H}$ ,  
 (B)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (C)  $\text{C}_3-\text{C}_8$  cycloalkyl,  
 (D)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl with one double bond,  
 (E)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl with one triple bond,  
 10 (F)  $\text{R}_{1\text{-aryl}}$ ,  
 (G)  $\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$ ,  
 (H)  $\text{R}_{\text{N-heterocycle}}$ ,

(VI)  $-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$  where the cycloalkyl group  
 is optionally substituted with one or two substituents  
 15 independently selected from the group consisting of:

- (A)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH}$ ,  
 (B)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$ ,  
 (C)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ thioalkoxy}$ ,  
 (D)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-6}}$ ,  
 20 (E)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ,  
 (F)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-4}}$ ,  
 (G)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (H)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ,  
 (I)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 25 (J)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-6}}$ ,  
 (K)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ,  
 (L)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N-4}}$ ,  
 (M)  $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (N)  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-6}}\text{R}_{\text{N-8}}$ ,  
 30 (O)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 (P)  $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$  optionally substituted with  
 one, two, or three groups that are independently selected from -  
 F, -Cl, -Br, and -I),

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(Q)  $\text{-NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ alkyl)}$ ,

(R) halogen,

(S)  $\text{-N(H or R}_{N-5}\text{)-SO}_2\text{-R}_{N-2}$ , and(T)  $\text{-N(H or R}_{N-5}\text{)-CO-(R}_{N-2}\text{)}$ , and5 (U)  $\text{-SO}_2\text{-R}_{N-2}$ ;where  $R_1$  and  $R_2$  are independently H, aryl, heteroaryl, or

(I)  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  alkyl (optionally substituted with  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl and  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C $\equiv$ N, -CF $_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, -NR $_{1-a}$ R $_{1-b}$  where  $R_{1-a}$  and  $R_{1-b}$  are independently -H or  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, and -OC=O NR $_{1-a}$ R $_{1-b}$ ,

(II)  $\text{-CH}_2\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ alkyl)}$ ,(III)  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{ alkyl)}$ ,

15 (IV)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C $\equiv$ N, -CF $_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, and -NR $_{1-a}$ R $_{1-b}$ ,

(V)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkynyl with one or two triple bonds, 20 optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C $\equiv$ N, -CF $_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, and -NR $_{1-a}$ R $_{1-b}$ ,

(VI)  $\text{-(CH}_2\text{)}_{n_1}\text{-(R}_{1\text{-aryl}}\text{)}$  where  $n_1$  is zero or one and where  $R_{1\text{-aryl}}$  is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, 25 dihydronaphthalenyl, or tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A)  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of 30  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C $\equiv$ N, -CF $_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, and -NR $_{1-a}$ R $_{1-b}$ ,

(B)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents

WO 02/094768

PCT/US02/16199

selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(C) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents

5 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(D) -F, Cl, -Br or -I,

(F) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two or three of -F,

10 (G) -NR<sub>R-2</sub>R<sub>R-3</sub> where R<sub>R-2</sub> and R<sub>R-3</sub> are as defined below,

(H) -OH,

(I) -C≡N,

(J) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(K) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(L) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

20 (M) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(N) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(VII) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-heteroaryl</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined above and where R<sub>1-heteroaryl</sub> is selected from the group consisting of:

pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, 25 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizynyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, 30 triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoaxazinyl, benzisoaxazinyl, benzoxazinyl, 5 dihydrobenzothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, 10 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, quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide, 15 thiazolyl N-oxide, indolizinyl N-oxide, indazolyl N-oxide, benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, benzothiopyranyl S,S-dioxide, 20 where the R<sub>1-heteroaryl</sub> group is bonded to -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>- by any ring atom of the parent R<sub>N-heteroaryl</sub> group substituted by hydrogen such that the new bond to the R<sub>1-heteroaryl</sub> group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three or four of:
- 25 (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (2) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, 30 optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (3) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents

WO 02/094768

PCT/US02/16199

selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(4) -F, Cl, -Br or -I,

(6) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three of -F,

(7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or

(14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero R<sub>1-heteroaryl</sub> is not bonded to the carbon chain by nitrogen, or

(VIII) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-heterocycle</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined above and R<sub>1-heterocycle</sub> is selected from the group consisting of:

morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide,

thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl,

homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,

tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,

homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-

dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl,

dihydropyrrolyl dihydropyrazinyl dihydropyridinyl

dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl,

tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-

dioxide, homothiomorpholinyl S-oxide,

where the R<sub>1-heterocycle</sub> group is bonded by any atom of the parent

R<sub>1-heterocycle</sub> group substituted by hydrogen such that the new bond

WO 02/094768

PCT/US02/16199

to the R<sub>1</sub>-heterocycle group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with one, two, three or four:

- (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (2) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (3) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (4) -F, Cl, -Br, or -I,
- (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,
- (6) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,
- (8) -OH,
- (9) -C≡N,
- (10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (15) =O, with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero R<sub>1</sub>-heterocycle is not bonded to the carbon chain by nitrogen; and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

where R<sub>20</sub> is H or C<sub>1-6</sub> alkyl or alkenyl.

In alternative broad aspect, the invention provides compounds of formula I, wherein each of the R<sub>2</sub> groups (I)-(VIII) is attached to the nitrogen carrying R<sub>20</sub> by -Z-, wherein Z is -  
5 C(O)-, -CO<sub>2</sub> or -SO<sub>2</sub>-.

The invention also provides compounds, compositions, kits, and methods for inhibiting beta-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein (APP). More particularly, the compounds, compositions, and methods of the invention are  
10 effective to inhibit the production of A-beta peptide and to treat and/or prevent any human or veterinary disease or condition associated with a pathological form of A-beta peptide.

The invention also include methods of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or  
15 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  
20 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,  
25 including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, frontotemporal dementias with parkinsonism (FTDP), dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, or diffuse Lewy body type of  
30 Alzheimer's disease and who is in need of such treatment, which includes administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The compounds of the invention possess beta-secretase  
35 inhibitory activity. The inhibitory activities of the compounds

WO 02/094768

PCT/US02/16199

of the invention is readily demonstrated, for example, using one or more of the assays described herein or known in the art.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Alzheimer's disease.

5 In an embodiment, this method of treatment can help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is mild cognitive impairment.

10 In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Down's syndrome.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type.

15 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.

20 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.

In an embodiment, this method of treatment can prevent a disease from developing.

25 In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts: for oral administration from 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  
30 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 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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

about 1 mg/day to about 100 mg/day; and for parenteral administration from about 5 to about 50 mg daily.

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 invention also includes a pharmaceutical composition which includes a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The invention also includes the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester 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 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 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, 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 the formula hereinabove can be employed where the disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a compound of the formula hereinabove can help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

In an embodiment, this use of a compound of the formula hereinabove can be employed where the disease is mild cognitive impairment.

In an embodiment, this use of a compound of the formula  
5 hereinabove can be employed where the disease is Down's syndrome.

In an embodiment, this use of a compound of the formula hereinabove can be employed where the disease is Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type.

10 In an embodiment, this use of a compound of the formula hereinabove can be employed where the disease is cerebral amyloid angiopathy.

In an embodiment, this use of a compound of the formula hereinabove can be employed where the disease is degenerative  
15 dementias.

In an embodiment, this use of a compound of the formula hereinabove can be employed where the disease is diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a substituted amine employs a  
20 pharmaceutically acceptable salt selected from the group consisting of salts of the following acids hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, sulfuric, phosphoric, citric, methanesulfonic,  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  where n is 0 through 4,  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  where n is as defined above,  $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ , and  
25 phenyl-COOH.

The invention also includes methods for inhibiting beta-secretase activity, 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  
30 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 plaque in an animal; and for treating or preventing a disease characterized by beta-amyloid deposits in the brain. These methods each  
35 include administration of a therapeutically effective amount of

WO 02/094768

PCT/US02/16199

a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The invention also includes a method for inhibiting beta-secretase activity, including exposing said beta-secretase to an effective inhibitory amount of a compound of formula, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of less than 50 micromolar.

10 In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 micromolar or less.

In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 1 micromolar or less.

15 In an 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 includes exposing said beta-secretase to said compound *in vitro*.

20 In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a cell.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a cell in an animal.

25 In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a human.

The 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 (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.



WO 02/094768

PCT/US02/16199

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; 5 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*.

10 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.

15 The 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 (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

20 In an embodiment, this method includes administering to an animal.

In an embodiment, this method includes administering to a human.

25 The 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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

30 In an embodiment, this method includes administering to a human.

The 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 hydroxyethylene compound of formula (I), 35 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of less than 50 micromolar.

5 In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 micromolar or less.

In an embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 1 micromolar or less.

10 In an 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.

15 In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 15 to about 1500 mg/day.

20 In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 1 to about 100 mg/day.

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 5 to about 50 mg/day.

25 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 Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type.

30 The invention also includes a composition including beta-secretase complexed with a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The invention also includes a method for producing a beta-secretase complex including exposing beta-secretase to a

WO 02/094768

PCT/US02/16199

compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in a reaction mixture under conditions suitable for the production of said complex.

In an embodiment, this method employs exposing *in vitro*.

5 In an embodiment, this method employs a reaction mixture that is a cell.

The invention also includes a component kit including component parts capable of being assembled, in which at least one component part includes a compound of formula I enclosed in  
10 a container.

In an embodiment, this component kit includes lyophilized compound, and at least one further component part includes a diluent.

The invention also includes a container kit including a  
15 plurality of containers, each container including one or more unit dose of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for oral delivery and includes a tablet, gel,  
20 or capsule.

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for parenteral delivery and includes a depot product, syringe, ampoule, or vial.

In an embodiment, this container kit includes each  
25 container adapted for topical delivery and includes a patch, medipad, ointment, or cream.

The invention also includes an agent kit including a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and one or more therapeutic agent selected  
30 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 anti-A beta antibody.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

The invention also includes a composition including: a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and an inert diluent or edible carrier.

In an embodiment, this composition includes a carrier that is an oil.

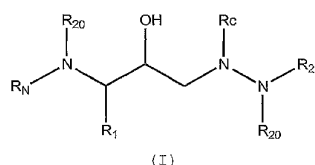
The invention also includes a composition including: a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and a binder, excipient, disintegrating agent, lubricant, or gildant.

The invention also includes a composition including: a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; disposed in a cream, ointment, or patch.

#### Detailed Description of the Invention

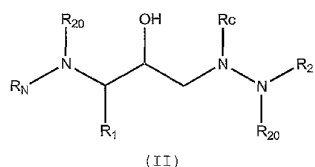
As noted above, the invention provides compounds of formula

I:



where  $R_N$ ,  $R_C$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_{20}$  are as defined above, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

In a preferred embodiment, the invention provides for compounds of formula II:



WO 02/094768

PCT/US02/16199

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,  
where R<sub>c</sub> is

- (I) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from the group consisting of
- 5 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -OC(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -S(=O)<sub>0-2</sub>R<sub>1-a</sub>, -NR<sub>1-a</sub>C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, and -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> wherein
- R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> at each occurrence are independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,
- 10 (II) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>
- 15 (III) -(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C-aryl</sub> where R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are independently selected from the group consisting of
- H,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3
- 20 halogen,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl containing one or two double bonds,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl containing one or two triple bonds, and  
phenyl,
- 25 or
- R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-,
- 30 -NR<sub>N-2</sub>- and R<sub>C-aryl</sub>, wherein
- R<sub>C-aryl</sub> is phenyl, which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently:
- (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group

WO 02/094768

PCT/US02/16199

consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-2</sub>R<sub>1-2</sub>,

- (2) -OH,  
 (3) -NO<sub>2</sub>,  
 5 (4) halogen,  
 (5) -CO<sub>2</sub>H,  
 (6) -C≡N,  
 (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where  
 R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are independently selected  
 10 from the group consisting of:  
 (a) -H,  
 (b) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted  
 with one substituent selected from the group consisting of:  
 (i) -OH, and  
 15 (ii) -NH<sub>2</sub>,  
 (c) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted  
 with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -Br, -I,  
 or OH,  
 (d) -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl,  
 20 (e) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl),  
 (f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl),  
 (g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl  
 (h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl  
 (i) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl chain with one double  
 25 bond and one triple bond,  
 (j) -R<sub>1-aryl</sub> wherein R<sub>1-aryl</sub> at each  
 occurrence is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl,  
 dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:  
 30 (i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally  
 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br,  
 -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-2</sub>R<sub>1-2</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 5 (iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iv) -F, Cl, -Br and -I,
- 10 (v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 -F,
- (vi) -NR<sub>9-2</sub>R<sub>9-3</sub>,
- (vii) -OH,
- (viii) -C≡N,
- 15 (ix) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (x) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- 20 (xi) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (xii) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or
- (xiii) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (k) -R<sub>1</sub>-heteroaryl wherein R<sub>1</sub>-heteroaryl at each occurrence is independently selected from the group
- 25 consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl,
- 30 benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl,  
 isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl,  
 benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl,  
 benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,  
 5 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
 oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 10 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,  
 15 quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-  
 oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide,  
 thiazolyl N-oxide, indolizinyl N-oxide, indazolyl N-oxide,  
 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-  
 oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-  
 20 oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, and  
 benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the R<sub>1</sub>-heteroaryl group is  
 optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are  
 independently:

- 25 (i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from  
 the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  
 -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,  
 (ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl optionally  
 30 substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -  
 Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,  
 (iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl  
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are



WO 02/094768

PCT/US02/16199

independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-3</sub>R<sub>1-3</sub>,

(iv) -F, -Cl, -Br and -I,

(v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally

5 substituted with one, two, or three -F,

(vi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(vii) -OH,

(viii) -C≡N,

(ix) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl,

10 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-3</sub>R<sub>1-3</sub>,

(x) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),

(xi) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

15 (xii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(xiii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),

(xiv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

and

20 (xv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-,

(8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl),

(9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl),

(10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl),

(11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl),

25 (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-aryl</sub>,

(13) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-heteroaryl</sub>,

(14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-heterocycle</sub> wherein

R<sub>1-heterocycle</sub> at each occurrence is independently selected from the group consisting of morpholinyl,

30 thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl,  
 dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl,  
 dihydrofuryl, dihydropyranal, tetrahydrothienyl S-oxide,  
 tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide,

5 where the  $R_1$ -heterocycle group is bonded by  
 any atom of the parent  $R_1$ -heterocycle group substituted by hydrogen  
 such that the new bond to the  $R_1$ -heterocycle group replaces the  
 hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

10 (a)  $C_1-C_6$  alkyl optionally  
 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, halogen, -OH,  
 -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,

(b)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two  
 15 double bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$

(c)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two  
 triple bonds, optionally substituted with one, two or three  
 20 substituents independently selected from the group consisting of  
 -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$

(d) halogen,

(e)  $C_1-C_6$  alkoxy,

(f)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally  
 25 substituted with one, two, or three -F,

(g)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,

(h) -OH,

(i)  $-C\equiv N$ ,

(j)  $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 30 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently  
 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ , -  
 $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(k)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,

(l)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (m)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-3}R_{1-3}$ ,  
 (n)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ , and  
 (o)  $=O$ ,  
 (p)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{M-2})-SO_2-$   
 (q)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{M-2})-C(O)-$
- 5 (15)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$  wherein  
 $R_{N-4}$  at each occurrence is independently  
 selected from the group consisting of morpholinyl,  
 thiomorpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thienyl,  
 10 pyridyl N-oxide, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S-oxide,  
 homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl  
 where each group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4  
 groups that are independently  $C_1-C_6$  alkyl,
- 15 (16)  $-(CH_2)_{0-4}-CO_2-R_{N-5}$  where  
 $R_{N-5}$  at each occurrence is independently  
 selected from the group consisting of:
- (a)  $C_1-C_6$  alkyl,  
 (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-ary1})$ ,  
 20 (c)  $C_2-C_8$  alkenyl,  
 (d)  $C_2-C_6$  alkynyl,  
 (e)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, and  
 (f)  $-(CH_2)_{0-4}-(R_{1-heteroaryl})$ ,
- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$   
 25 (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$ ,  
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 30 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,  
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  where  $R_{100}$  is independently H or  $C_1-C_4$  alkyl,
- (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,
- (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,
- (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,
- (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,
- (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,
- (34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$  wherein the alkyl group is optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, Br, and I,
- (35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,
- (36)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with  $C_1-C_3$  alkyl, halogen,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, or  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (37)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, or  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , and
- (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ;
- (IV)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-\text{heteroaryl}}$  wherein  $R_{C-\text{heteroaryl}}$  at each occurrence is independently selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzoisothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, hexoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

dihydrobenzisoxazinyl,        benzisoxazinyl,        benzoxazinyl,  
 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 coumarinyl,        isocoumarinyl,        chromonyl,        chromanonyl,  
 tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 5 dihydroquinolinonyl,    dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl,  
 benzodioxanyl,        benzoxazolinonyl,        imidazopyrazolyl,  
 quinazolinonyl, pyrazopyridyl, benzooxadiazolyl,  
 dihydropyrimidinonyl, dihydrobenzofuranonyl,

10        where the  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group is bonded by any atom of the  
 parent  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that the new  
 bond to the  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom and its  
 bond, where heteroaryl is optionally substituted 1, 2, 3, or 4  
 groups that are independently:

15        (1)  $C_1\text{-}C_6$  alkyl, optionally substituted with 1, 2, or  
 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1\text{-}$   
 $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy,  
 and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

20        (2) -OH,  
 (3) -NO<sub>2</sub>,  
 (4) -F, -Cl, -Br, -I,  
 (5) -CO-OH,  
 (6) -C≡N,

25        (V)  $C_2\text{-}C_{10}$  alkenyl optionally substituted with one, two  
 or three substituents independently selected from the group  
 consisting of  $C_1\text{-}C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N,  
 -CF<sub>3</sub>,  $C_1\text{-}C_6$  alkoxy, -O-phenyl, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

30        (VI)  $C_2\text{-}C_{10}$  alkynyl optionally substituted with one,  
 two or three substituents independently selected from the group  
 consisting of  $C_1\text{-}C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N,  
 -CF<sub>3</sub>,  $C_1\text{-}C_6$  alkoxy, -O-phenyl, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(VII) -( $C_1\text{-}C_6$  alkyl)-O-( $C_1\text{-}C_6$  alkyl)-OH,

(VIII) -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

(IX) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sub>1-a</sub>)(NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>);

WO 02/094768

PCT/US02/16199

where  $R_N$  is

(I)  $R_{N-1}-X_N-$  where  $X_N$  is  $-\text{CO}-$ , and where  $R_{N-1}$  is selected from the group consisting of:

(A) phenyl, which is optionally substituted with one,  
 5 two or three of the following substituents which can be the same or different and are:

(1)  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, optionally substituted with one,  
 two or three substituents selected from the group consisting of  
 $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$   
 10 alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

wherein  $\text{R}_{1-a}$  and  $\text{R}_{1-b}$  at each occurrence are independently H or  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl,

(2)  $-\text{OH}$ ,

(3)  $-\text{NO}_2$ ,

15 (4)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,

(5)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,

(6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,

(7)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$  where  $\text{R}_{N-2}$  and  $\text{R}_{N-3}$  are the same or different and are selected from the group consisting of:

20 (a)  $-\text{H}$ ,

(b)  $-\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(i)  $-\text{OH}$ ,

(ii)  $-\text{NH}_2$ ,

25 (iii) phenyl,

(c)  $-\text{C}_1\text{-C}_8$  alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , or  $-\text{I}$ ,

(d)  $-\text{C}_3\text{-C}_8$  cycloalkyl,

(e)  $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,

30 (f)  $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$ ,

(g)  $-\text{C}_2\text{-C}_6$  alkenyl,

(h)  $-\text{C}_2\text{-C}_6$  alkynyl,

(i)  $-\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl chain with one double bond and one triple bond,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (j)  $-R_1\text{-aryl}$ , wherein  $R_1\text{-aryl}$  at each occurrence is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- 5 (i)  $C_1\text{-}C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1\text{-}C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy,
  - (ii)  $C_2\text{-}C_6$  alkenyl with one or two  
10 double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (iii)  $C_2\text{-}C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently  
15 selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (iv)  $-F$ ,  $Cl$ ,  $-Br$  and  $-I$ ,
  - (v)  $-C_1\text{-}C_6$  alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3  $-F$ ,
  - 20 (vi)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,
  - (vii)  $-OH$ ,
  - (viii)  $-C\equiv N$ ,
  - (ix)  $C_3\text{-}C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the  
25 group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (x)  $-CO\text{-}(C_1\text{-}C_4\text{ alkyl})$ ,
  - (xi)  $-SO_2\text{-}NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (xii)  $-CO\text{-}NR_{1-a}R_{1-b}$ , or  
30 (xiii)  $-SO_2\text{-}(C_1\text{-}C_4\text{ alkyl})$ ,
- (k)  $-R_1\text{-heteroaryl}$ , wherein  $R_1\text{-heteroaryl}$  at each occurrence is independently selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl,  
 isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizinylyl,  
 indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl,  
 furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,  
 5 triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl,  
 isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-  
 carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl,  
 isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl,  
 isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl,  
 10 pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl,  
 purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,  
 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 15 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
 oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl,  
 benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide,  
 20 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide,  
 indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide,  
 quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-  
 oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide,  
 thiazolyl N-oxide, indolizinylyl N-oxide, indazolyl N-oxide,  
 25 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-  
 oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-  
 oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, and  
 benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the R<sub>1</sub>-heteroaryl group is optionally  
 30 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from  
 the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  
 -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iv) -F, -Cl, -Br and -I,
- (v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (vi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (vii) -OH,
- (viii) -C≡N,
- (ix) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (x) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (xi) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (xii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (xiii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (xiv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-, and
- (xv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-,
- (1) -R<sub>1</sub>-heterocycle, wherein  
R<sub>1</sub>-heterocycle at each occurrence is independently selected from the group consisting of 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 02/094768

PCT/US02/16199

- where the  $R_1$ -heterocycle group is bonded by any atom of the parent  $R_1$ -heterocycle group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_1$ -heterocycle group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- (a)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, halogen, -OH, -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,
  - (b)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$
  - (c)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$
  - (d) halogen,
  - (e)  $C_1-C_6$  alkoxy,
  - (f)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
  - (g)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
  - (h) -OH,
  - (i)  $-C\equiv N$ ,
  - (j)  $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$ , optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (k)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,
  - (l)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (m)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (n)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ , and
  - (o) =O,
  - (p)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (g)  $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$
- (8)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12} \text{ alkyl}),$
- (9)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkenyl}),$
- (10)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkynyl}),$
- (11)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}),$
- (12)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1\text{-aryl},$
- (13)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1\text{-heteroaryl},$
- (14)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1\text{-heterocycle},$
- (15)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$  wherein  $R_{N-4}$  is selected from the group consisting of phenyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl, thienyl, pyrazolyl, pyridyl N-oxide, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, and pyrrolidinyl where each group is optionally substituted with one, two, three, or four groups that are independently  $C_1-C_6$  alkyl,
- (16)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$  where  $R_{N-5}$  is selected from the group consisting of:
- (a)  $C_1-C_6$  alkyl,
- (b)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-aryl}),$
- (c)  $C_2-C_6$  alkenyl,
- (d)  $C_2-C_6$  alkynyl,
- (e)  $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_8 \text{ cycloalkyl},$
- (f)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-heteroaryl}),$  and
- (g)  $-(CH_2)_{0-2}-(R_1\text{-heterocycle}),$
- (17)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3},$
- (18)  $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ alkyl}),$
- (19)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl}),$
- (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}),$
- (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5},$
- (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2,$
- (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2,$
- (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2},$
- (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3},$
- (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4},$

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,
- (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$  wherein  
 $\text{R}_{100}$  at each occurrence is independently -H  
 or  $\text{C}_1-\text{C}_4$  alkyl,
- 5 (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,  
 (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,  
 (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,  
 (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})-\text{COOH}$ ,  
 (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,
- 10 (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl optionally}$   
 substituted with one, two, three, four, or five of -F),  
 (35)  $\text{C}_3-\text{C}_8$  cycloalkyl,  
 (36)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl optionally substituted with  $\text{C}_1-$   
 $\text{C}_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy,  
 15 or  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (37)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl optionally substituted with  $\text{C}_1-$   
 $\text{C}_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy,  
 or  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,
- 20 (38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H or R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,  
 (39)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (B)  $-\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$  where  $\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$  is selected from the  
 group consisting of pyridinyl, indolyl, indolinyl, isoindolyl,  
 imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny and  
 isochromanyl,
- 25 where the  $\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$  group is bonded by any atom of the  
 parent  $\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that the new  
 bond to the  $\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom and its  
 bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two,  
 three, or four of:
- 30 (1)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl, optionally substituted with one,  
 two or three substituents selected from the group consisting of  
 $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $\text{C}_1-\text{C}_3$   
 alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (2) -OH,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (3)  $-\text{NO}_2$ ,  
 (4)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  
 (5)  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 (6)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
 5 (7)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkenyl})$ ,  
 (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkynyl})$ ,  
 (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 10 (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-aryl}$ ,  
 (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heteroaryl}$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heterocycle}$ ,  
 (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,  
 15 (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,  
 20 (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,  
 (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$ ,  
 25 (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ ,  
 (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,  
 (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$ ,  
 (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,  
 30 (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}-\text{COOH}$ ,  
 (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ,  
 (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl optionally substituted with one, two, three, four, or five of } -\text{F})$ ,  
 (35)  $\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(36) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl optionally substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(37) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl optionally substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(38) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(-H or R<sub>N-5</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>N-2</sub>,

(39) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,

(C) R<sub>N</sub>-aryl-W-R<sub>N</sub>-aryl,

(D) R<sub>N</sub>-aryl-W-R<sub>N</sub>-heteroaryl,

(E) R<sub>N</sub>-aryl-W-R<sub>1</sub>-heterocycle,

(F) R<sub>N</sub>-heteroaryl-W-R<sub>N</sub>-aryl,

(G) R<sub>N</sub>-heteroaryl-W-R<sub>N</sub>-heteroaryl,

(H) R<sub>N</sub>-heteroaryl-W-R<sub>N-1</sub>-heterocycle,

(I) R<sub>N</sub>-heterocycle-W-R<sub>N</sub>-aryl,

(J) R<sub>N</sub>-heterocycle-W-R<sub>N</sub>-heteroaryl,

(K) R<sub>N</sub>-heterocycle-W-R<sub>N-1</sub>-heterocycle,

where W is

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>,

(8) -O-,

(9) -S(O)<sub>0-2</sub>,

(10) -N(R<sub>N-5</sub>)-,

(11) -CO-; or

(12) a bond;

(II) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-M-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl), where M is S, SO or SO<sub>2</sub>, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with one, two, or three of substituents independently selected from the group consisting of:

(A) -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),

(B) -NH-CO-O-R<sub>N-8</sub>,

(C) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>;

where R<sub>1</sub> is

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-phenyl, where n<sub>1</sub> is zero or one, and which is optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the phenyl ring:

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (A) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 5 (B) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (C) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 10 (D) -F, Cl, -Br or -I,
- (E) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two or three of -F,
- 15 (G) -NR<sub>R-2</sub>R<sub>R-3</sub> where R<sub>R-2</sub> and R<sub>R-3</sub> are as defined below,
- (H) -OH,
- (I) -C≡N,
- 20 (J) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (K) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- 25 (L) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (M) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (N) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl); and

where R<sub>2</sub> is

- (I) -(Z)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, where Z is a bond, -C(O), -CO<sub>2</sub>- or -SO<sub>2</sub>-, wherein the alkyl group is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl (optionally substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,
- 30

WO 02/094768

PCT/US02/16199

-C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> where R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> are independently -H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and -OC=O NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(II) -(Z)-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),

(III) -(Z)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),

5 (IV) -(Z)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(V) -(Z)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, 10 optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(VI) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-aryl</sub>), where Z is a bond, CO, CO<sub>2</sub> or SO<sub>2</sub>, where n<sub>1</sub> is zero or one and where R<sub>1-aryl</sub> is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, or 15 tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of 20 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(B) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, - 25 CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(C) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

30 (D) -F, Cl, -Br or -I,

(E) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two or three of -F,

(G) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

(H) -OH,

(I) -C≡N,

(J) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(K) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),(L) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,(M) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

10 (N) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(VII) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-heteroaryl</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined above and where R<sub>1-heteroaryl</sub> is selected from the group consisting of:

pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl,  
 15 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizynyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,  
 20 triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanlyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl,  
 25 pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 30 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide,  
 35 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, 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, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the  $R_1$ -heteroaryl group is bonded to  $-(CH_2)_{n1}-$  by any ring atom of the parent  $R_N$ -heteroaryl group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_1$ -heteroaryl group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three or four of:

(1)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(3)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(4) -F, Cl, -Br or -I,

(6)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three of -F,

(7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where  $R_{N-2}$  and  $R_{N-3}$  are as defined below,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group

WO 02/094768

PCT/US02/16199

consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

5 (13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or

(14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero R<sub>1-heteroaryl</sub> is not bonded to the carbon chain by nitrogen, or

10 (VIII) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-heterocycle</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined above and R<sub>1-heterocycle</sub> is selected from the group consisting of:

morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, 15 tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl dihydropyrazinyl dihydropyridinyl dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, 20 tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide, homothiomorpholinyl S-oxide,

where the R<sub>1-heterocycle</sub> group is bonded by any atom of the parent R<sub>1-heterocycle</sub> group substituted by hydrogen such that the new bond to the R<sub>1-heterocycle</sub> group replaces the hydrogen atom and its 25 bond, where heterocycle is optionally substituted with one, two, three or four:

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, 30

(2) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (3) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 5 (4) -F, Cl, -Br, or -I,
- (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,
- (6) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- 10 (7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,
- (8) -OH,
- (9) -C≡N,
- (10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from
- 15 the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 20 (14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (15) =O, with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero R<sub>1-heterocycle</sub> is not bonded to the carbon chain by nitrogen; and
- where R<sub>20</sub> is H or C<sub>1-6</sub> alkyl or alkenyl.
- 25 In another preferred embodiment relative to formula II, R<sub>c</sub> is -(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C-ary1</sub> where R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are independently selected from the group consisting of
- H,
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,
- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,
- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl containing one or two double bonds,
- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl containing one or two triple bonds, and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

phenyl,

or

R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>N-2</sub>- and R<sub>C-aryl</sub>, wherein

R<sub>C-aryl</sub> is phenyl, which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently:

- (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (2) -OH,
- (3) -NO<sub>2</sub>,
- (4) halogen,
- (5) -CO<sub>2</sub>H,
- (6) -C≡N.

In yet another preferred embodiment, R<sub>C</sub> is -(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C-aryl</sub> where R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are independently selected from the group consisting of

- H,
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>3</sub> cycloalkyl,
- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl containing one or two double bonds,
- C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl containing one or two triple bonds, and
- phenyl,

or

R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>N-2</sub>- and R<sub>C-aryl</sub>, wherein

WO 02/094768

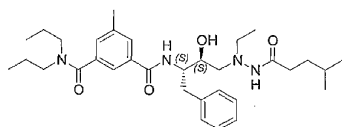
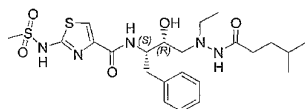
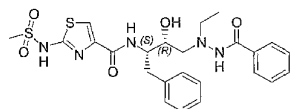
PCT/US02/16199

-(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C</sub>-heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, indolyl, indolinyl, isoindolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny and isochromanyl.

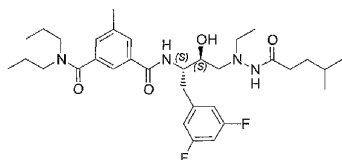
5 In another preferred embodiment relative to formula II, R<sub>C</sub> is the optionally substituted -C1-C10 alkyl groups as described above.

Preferred compounds of the formula II include, amongst others:

10

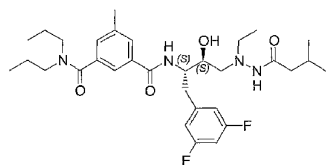


15

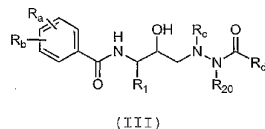


WO 02/094768

PCT/US02/16199



In another preferred embodiment, the invention provides  
 5 compounds of formula III:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein

- 10  $R_1$  represents phenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl where the phenyl is optionally substituted with up to three groups independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoxy, amino, nitro, trifluoromethyl, cyano, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino and di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino;
- 15  $R_a$  and  $R_b$  independently represent hydrogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminosulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl sulfonylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>
- 20 alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, trifluoromethyl, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl, or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

provided that not both  $R_a$  and  $R_b$  are hydrogen simultaneously;

$R_c$  represents hydrogen, or  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl, or  $C_2-C_6$  alkynyl each of which is optionally substituted with halogen, hydroxy, amino, cyano, or trifluoromethyl;

$R_d$  represents

phenyl optionally substituted with hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_1-C_6$  alkoxy,  $C_3-C_7$  cycloalkyl,  $C_3-C_7$  cycloalkyl( $C_1-C_6$ )alkyl,  $C_3-C_7$  cycloalkyl( $C_1-C_6$ )alkoxy, halogen, cyano, amino, mono( $C_1-C_6$ )alkylamino, di( $C_1-C_6$ )alkylamino, mono- or di( $C_1-C_6$ )alkylaminosulfonyl,  $C_1-C_6$  alkyl sulfonylamino,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_2-C_6$  alkynyl; or

$C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with hydroxy,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_1-C_6$  alkoxy, halogen, cyano, amino, mono( $C_1-C_6$ )alkylamino, di( $C_1-C_6$ )alkylamino,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_2-C_6$  alkynyl, or trifluoromethyl; and

$R_{20}$  represents hydrogen,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_2-C_6$  alkynyl, or trifluoromethyl.

In accordance with this preferred embodiment,  $R_1$  is benzyl where the phenyl is optionally substituted. Also preferably, the phenyl is substituted with one or two groups independently selected from halogen, hydroxy,  $C_1-C_3$  alkyl, amino, and trifluoromethyl. In another preferred embodiment, phenyl is substituted with two groups independently selected from halogen, hydroxy, and trifluoromethyl. In an alternative preferred

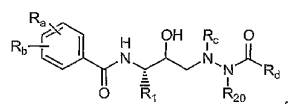


WO 02/094768

PCT/US02/16199

embodiment, phenyl is disubstituted with halogen. Also preferably,  $R_1$  is 3,5-difluorobenzyl. Preferably,  $R_a$  and  $R_b$  are different and  $R_b$  represents mono- or di( $C_1$ - $C_6$ )alkylaminocarbonyl. Also preferably,  $R_d$  is phenyl optionally substituted with  $C_1$ - $C_3$  alkyl,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy, amino, hydroxy, or halogen. In a further preferred embodiment,  $R_c$  is hydrogen or  $C_1$ - $C_4$  alkyl. Also preferably,  $R_c$  is  $C_1$ - $C_3$  alkyl. In yet another preferred embodiment,  $R_d$  is  $C_1$ - $C_6$  lower alkyl and  $R_{20}$  is hydrogen.

In another preferred embodiment, the invention provides for compounds of formula IV:

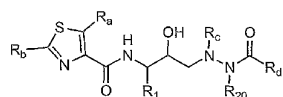


(IV)

where  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_c$ ,  $R_{20}$  and  $R_d$  are defined above for this

preferred embodiment. In another preferred embodiment,  $R_1$  is benzyl where the phenyl is disubstituted with chloro or fluoro;  $R_c$  is  $C_1$ - $C_3$  alkyl;  $R_d$  is  $C_1$ - $C_6$  lower alkyl;  $R_{20}$  is hydrogen or  $C_1$ - $C_6$  alkyl; and  $R_b$  is di( $C_1$ - $C_6$ )alkylaminocarbonyl attached to the 3-position of the phenyl group.

In another preferred embodiment, the invention provides compounds of the formula V:



WO 02/094768

PCT/US02/16199

(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein

R<sub>1</sub> represents phenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl where the phenyl is optionally substituted with up to three groups independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoxy, amino, nitro, trifluoromethyl, cyano, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino and di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino;

R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> independently represent hydrogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminosulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl sulfonylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, trifluoromethyl, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl, or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl and provided that not both R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> are hydrogen simultaneously;

R<sub>c</sub> represents hydrogen, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl each of which is optionally substituted with halogen, hydroxy, amino, cyano, or trifluoromethyl;

R<sub>d</sub> represents

phenyl optionally substituted with hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminosulfonyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl sulfonylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl;

or

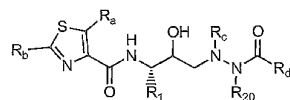
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-  
5 C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>  
alkynyl, or trifluoromethyl; and

R<sub>20</sub> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>  
alkynyl, or trifluoromethyl.

In accordance with this preferred embodiment, R<sub>1</sub> is benzyl where  
10 the phenyl is optionally substituted. Preferably, the phenyl is  
substituted with one or two groups independently selected from  
halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, amino, and trifluoromethyl. Also  
preferably, phenyl is substituted with two groups independently  
selected from halogen, hydroxy, and trifluoromethyl. Also  
15 preferably, phenyl is disubstituted with halogen. In another  
preferred embodiment, R<sub>1</sub> is 3,5-difluorobenzyl. Also  
preferably, R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> are different and R<sub>b</sub> represents C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkylsulfonylamino. Preferably, R<sub>d</sub> is phenyl optionally  
substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, amino, hydroxy, or  
20 halogen. Preferably, R<sub>c</sub> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl.  
Preferably, R<sub>e</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl. Also preferably, R<sub>d</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lower  
alkyl and R<sub>20</sub> is hydrogen. Further in accordance with this  
preferred embodiment, the invention provides compounds of the  
formula VI:

WO 02/094768

PCT/US02/16199



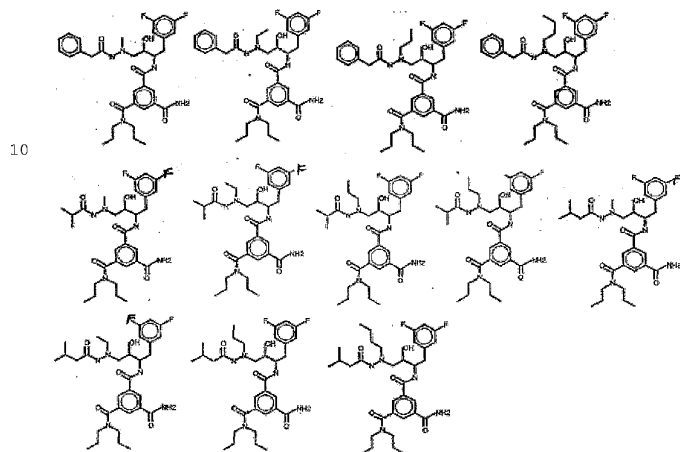
(VI)

where  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_c$ ,  $R_{20}$  and  $R_d$  are defined above for this preferred embodiment. In another preferred embodiment,  $R_1$  is

5 benzyl where the phenyl is disubstituted with chloro or fluoro;

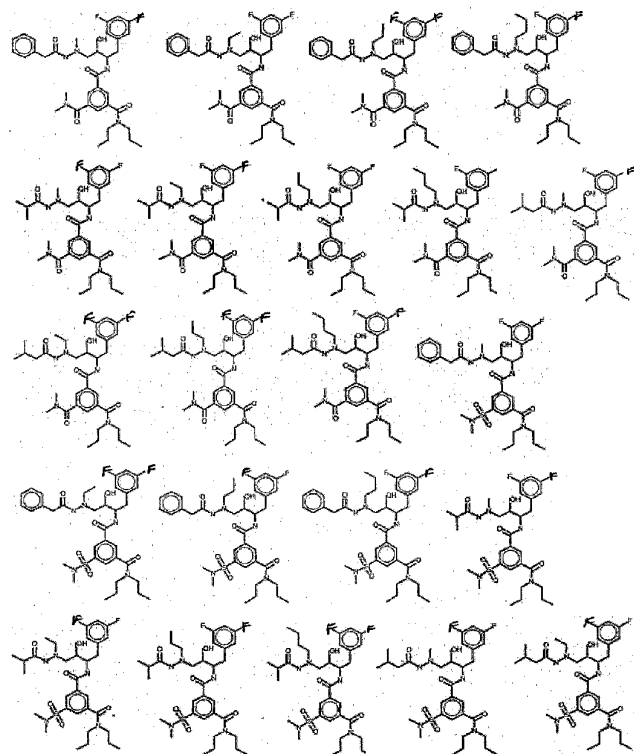
$R_c$  is  $C_1$ - $C_3$  alkyl;  $R_d$  is  $C_1$ - $C_6$  lower alkyl;  $R_{20}$  is hydrogen or  $C_1$ - $C_6$  alkyl; and  $R_b$  is alkylsulfonylamino attached to the 2-position of the thiazolyl group.

Preferred compounds of the invention include:



WO 02/094768

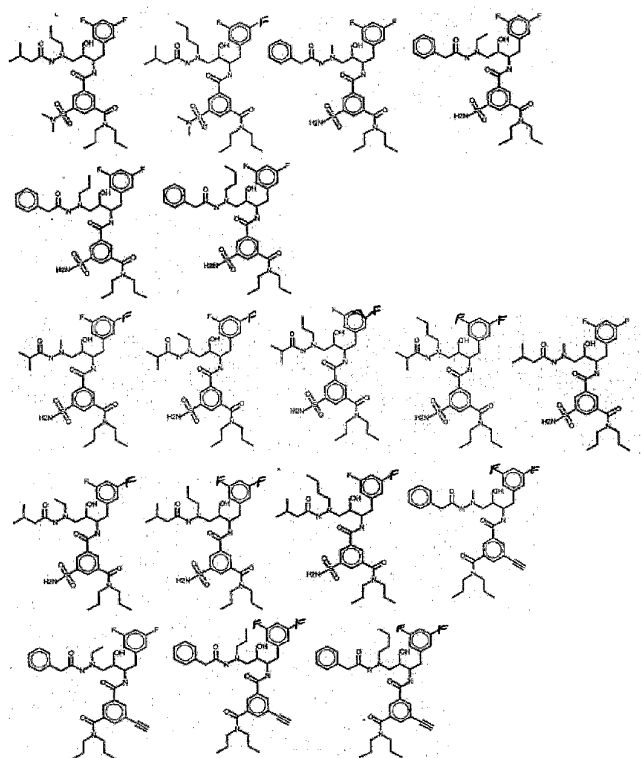
PCT/US02/16199



5

WO 02/094768

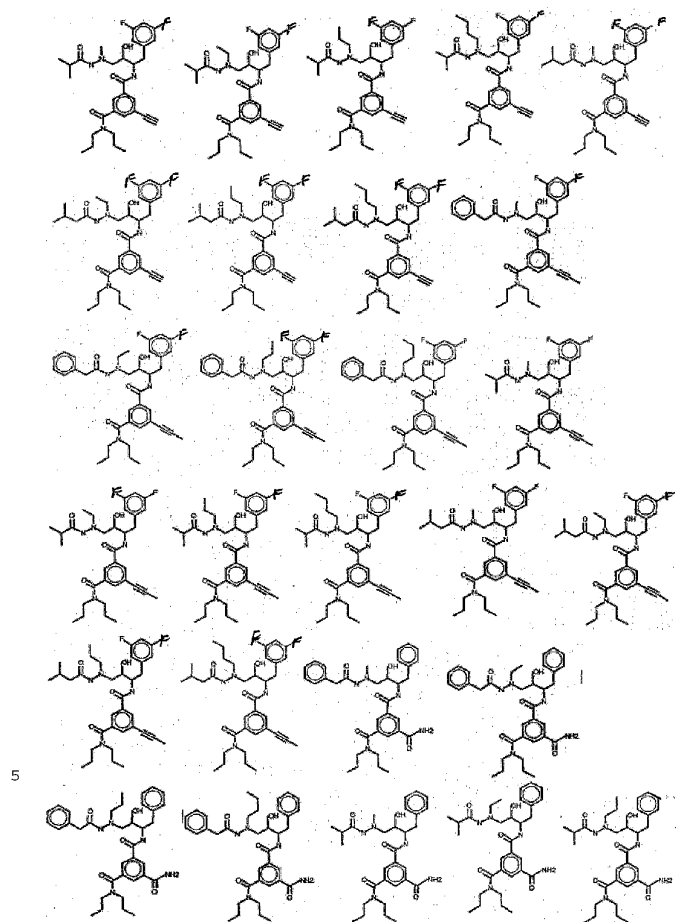
PCT/US02/16199



5

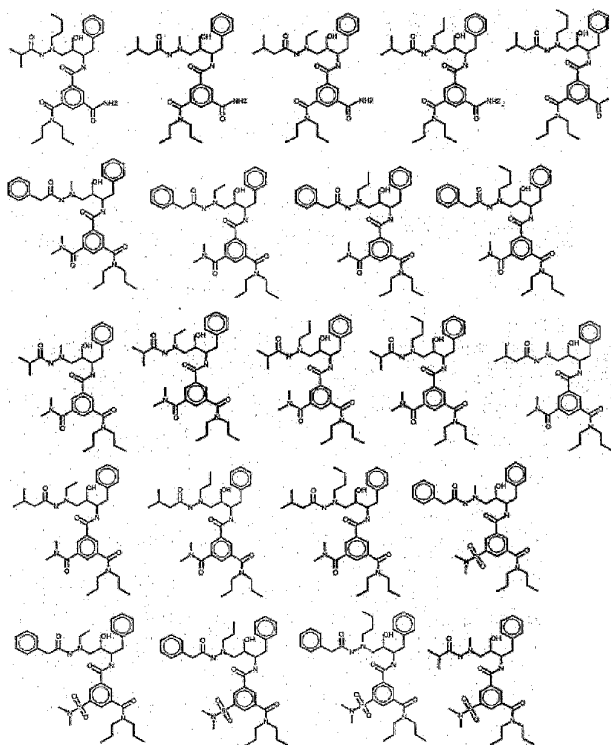
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

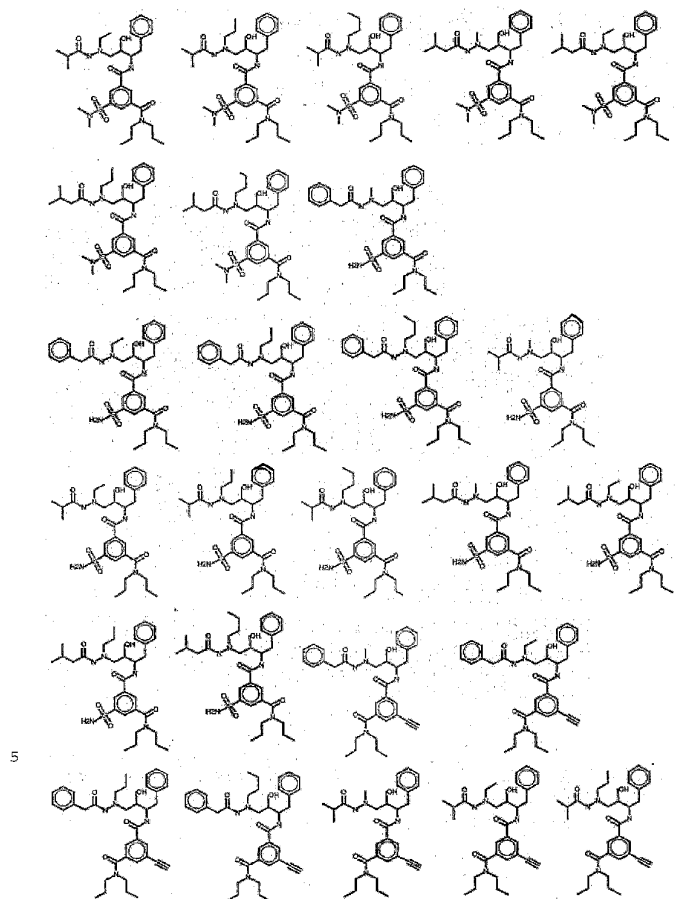
PCT/US02/16199





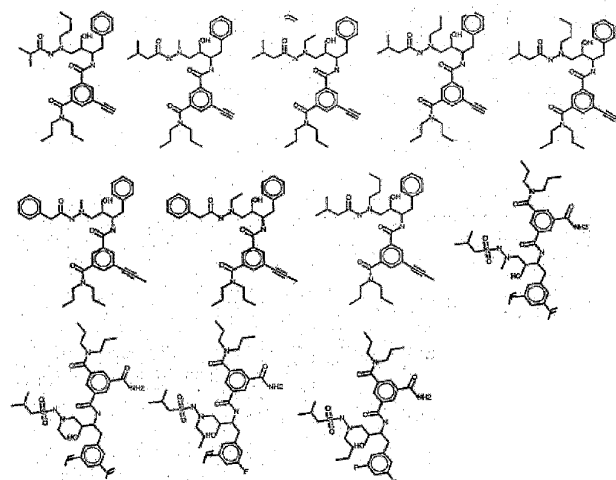
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

PCT/US02/16199



5

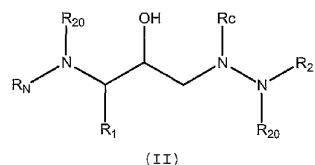
In another embodiment, the invention provides a method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from 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 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, diffuse Lewy body

WO 02/094768

PCT/US02/16199

type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of an aza hydroxylated ethyl amine of the formula II:

5



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

10 where R<sub>c</sub> is

(I) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -OC=O NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -S(=O)<sub>0-2</sub> R<sub>1-a</sub>, -NR<sub>1-a</sub>C=O NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C=O NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, and -S(=O)<sub>2</sub> NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> wherein

15 R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> at each occurrence are independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

(II) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>

(III) -(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C-aryl</sub> where R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are independently selected from the group consisting of

25 -H,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3  
halogen,

30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl containing one or two double bonds,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl containing one or two triple bonds, and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

phenyl,

or

$R_{C-x}$  and  $R_{C-y}$  are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>N-2</sub>- and R<sub>C-aryl</sub>, wherein

R<sub>C-aryl</sub> is phenyl, which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently:

- (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
  - (2) -OH,
  - (3) -NO<sub>2</sub>,
  - (4) halogen,
  - (5) -CO<sub>2</sub>H,
  - (6) -C≡N,
  - (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where
- R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are independently selected from the group consisting of:
- (a) -H,
  - (b) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:
    - (i) -OH, and
    - (ii) -NH<sub>2</sub>,
  - (c) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -Br, -I, or OH,
  - (d) -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl,
  - (e) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl),
  - (f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl),
  - (g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl
  - (h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (i)  $-C_1-C_6$  alkyl chain with one double bond and one triple bond,
- (j)  $-R_{1-aryl}$  wherein  $R_{1-aryl}$  at each occurrence is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,
- (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (iv)  $-F$ ,  $Cl$ ,  $-Br$  and  $-I$ ,
- (v)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3  $-F$ ,
- (vi)  $-NR_{2-2}R_{2-3}$ ,
- (vii)  $-OH$ ,
- (viii)  $-C\equiv N$ ,
- (ix)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,
- (xi)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (xii)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , or
- (xiii)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,
- (k)  $-R_{1-heteroaryl}$  wherein  $R_{1-heteroaryl}$  at each occurrence is independently selected from the group

WO 02/094768

PCT/US02/16199

consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl,  
indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl,  
isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl,  
imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl,  
5 indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl,  
benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl,  
thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl,  
imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl,  
carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl,  
10 tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl,  
isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl,  
isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl,  
benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl,  
benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,  
15 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
20 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,  
25 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-  
30 oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, and  
benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the R<sub>1</sub>-heteroaryl group is  
optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are  
independently:

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,
- 5 (ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are  
 10 independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iv) -F, -Cl, -Br and -I,
- (v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- 15 (vi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (vii) -OH,
- (viii) -C≡N,
- (ix) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are  
 20 independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (x) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (xi) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (xii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- 25 (xiii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (xiv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,
- and
- (xv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-,
- 30 (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl),
- (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl),
- (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl),
- (11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl),
- (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-aryl</sub>,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heteroaryl}$ ,(14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heterocycle}$  wherein $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  at each occurrence is

independently selected from the group consisting of morpholinyl,  
 5 thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-  
 dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,  
 tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,  
 tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 10 oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl,  
 dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl,  
 dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide,  
 tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide,

where the  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group is bonded by

15 any atom of the parent  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group substituted by hydrogen  
 such that the new bond to the  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group replaces the  
 hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

(a)  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl optionally

20 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl, halogen, -OH,  
 -SH,  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ , and  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy,

(b)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkenyl with one or two  
 double bonds, optionally substituted with one, two or three  
 25 substituents independently selected from the group consisting of  
 -F, -Cl, -OH, -SH,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$

(c)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkynyl with one or two  
 triple bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 30 -F, -Cl, -OH, -SH,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$

(d) halogen,

(e)  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy,

(f)  $-\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy optionally  
 substituted with one, two, or three -F,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (g)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (h)  $-\text{OH}$ ,  
 (i)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
 (j)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-\{\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl}\}$ ,  
 5 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently  
 selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\{\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl}\}$ ,  
 (l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 10 (m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ , and  
 (o)  $=\text{O}$ ,  
 (p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{SO}_2-$   
 (q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{C}(\text{O})-$   
 15 (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$  wherein  
 $\text{R}_{\text{N}-4}$  at each occurrence is independently  
 selected from the group consisting of morpholinyl,  
 thiomorpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thienyl,  
 pyridyl N-oxide, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl,  
 20 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S-oxide,  
 homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl  
 where each group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4  
 groups that are independently  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}_2-\text{R}_{\text{N}-5}$  where  
 25  $\text{R}_{\text{N}-5}$  at each occurrence is independently  
 selected from the group consisting of:  
 (a)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (b)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\{\text{R}_1\text{-aryl}\}$ ,  
 (c)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl,  
 30 (d)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl,  
 (e)  $\text{C}_3-\text{C}_7$  cycloalkyl, and  
 (f)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\{\text{R}_1\text{-heteroaryl}\}$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$   
 (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-\{\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl}\}$ ,  
 35 (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$ ,  
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 5 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,  
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  where  $R_{100}$  is  
 10 independently H or  $C_1-C_4$  alkyl,  
 (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,  
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,  
 15 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,  
 (34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$  wherein the  
 alkyl group is optionally substituted with one, two, three,  
 four, or five substituents independently selected from the group  
 consisting of F, Cl, Br, and I,  
 20 (35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (36)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted  
 with  $C_1-C_3$  alkyl, halogen,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, or  
 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (37)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted  
 25 with  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$   
 alkoxy, or  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , and  
 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ;  
 (IV)  $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-heteroaryl}$  wherein  $R_{C-heteroaryl}$  at each  
 occurrence is independently selected from the group consisting  
 30 of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl,  
 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl,  
 quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl,  
 pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizynyl, indazolyl,  
 benzoisothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl,  
 35 thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

tetrazolyl, oxazolopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl,  
 cinolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl,  
 tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl,  
 isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl,  
 5 isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl,  
 benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl,  
 benzodioxolyl, triazinyl, hexoxazinyl, phenothiazinyl,  
 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 dihydrobenzisoaxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
 10 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranlyl, benzothiopyranlyl,  
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl,  
 tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl,  
 15 benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, imidazopyrazolyl,  
 quinazolinonyl, pyrazopyridyl, benzoxadiazolyl,  
 dihydropyrimidinonyl, dihydrobenzofuranonyl,

where the  $R_C$ -heteroaryl group is bonded by any atom of the  
 parent  $R_C$ -heteroaryl group substituted by hydrogen such that the new  
 20 bond to the  $R_C$ -heteroaryl group replaces the hydrogen atom and its  
 bond, where heteroaryl is optionally substituted 1, 2, 3, or 4  
 groups that are independently:

(1)  $C_1$ - $C_6$  alkyl, optionally substituted with 1, 2, or  
 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1$ -  
 25  $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy,  
 and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

30 (5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

(V)  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl optionally substituted with one, two  
 or three substituents independently selected from the group

WO 02/094768

PCT/US02/16199

consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(VI) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(VII) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-OH,

(VIII) -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

(IX) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sub>1-a</sub>)(NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>);

10 where R<sub>N</sub> is

(I) R<sub>N-1</sub>-X<sub>N</sub>- where X<sub>N</sub> is -CO-, and where R<sub>N-1</sub> is selected from the group consisting of:

(A) phenyl, which is optionally substituted with one, two or three of the following substituents which can be the same or different and are:

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

20 wherein R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> at each occurrence are independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

25 (5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are the same or different and are selected from the group consisting of:

(a) -H,

30 (b) -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(i) -OH,

(ii) -NH<sub>2</sub>,

(iii) phenyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (c) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optionally substituted with  
1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -Br, or -I,  
(d) -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,  
(e) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl),  
5 (f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl),  
(g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl,  
(h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl,  
(i) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl chain with one double bond  
and one triple bond,  
10 (j) -R<sub>1-aryl</sub>, wherein R<sub>1-aryl</sub> at each occurrence  
is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl,  
dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally  
substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:  
(i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally  
15 substituted with one, two or three substituents independently  
selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br,  
-I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,  
(ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two  
double bonds, optionally substituted with one, two or three  
20 substituents independently selected from the group consisting of  
-F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,  
(iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl optionally  
substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently  
selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -  
25 CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,  
(iv) -F, Cl, -Br and -I,  
(v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally  
substituted with 1, 2, or 3 -F,  
(vi) -NR<sub>R-2</sub>R<sub>N-3</sub>,  
30 (vii) -OH,  
(viii) -C≡N,  
(ix) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally  
substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the

WO 02/094768

PCT/US02/16199

group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(x) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(xi) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

5 (xii) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or

(xiii) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(k) -R<sub>1</sub>-heteroaryl, wherein R<sub>1</sub>-heteroaryl at each occurrence is independently selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, 10 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, 15 triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranly, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, 20 pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranly, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisotheiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, 25 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide, 30 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, 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, 35 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-

WO 02/094768

PCT/US02/16199

oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, and benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the  $R_1$ -heterocaryl group is optionally

- 5 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and  $C_1-C_3$  alkoxy,
- 10 (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -
- 15 Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iv) -F, -Cl, -Br and -I,
- (v)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- 20 (vii) -OH,
- (viii) -C≡N,
- (ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl,
- 25 -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
- (xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
- 30 (xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ , and
- (xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ ,

(1)  $-R_1$ -heterocycle, wherein

$R_1$ -heterocycle at each occurrence is independently selected from the group consisting of morpholinyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, 5 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranlyl, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide,
- 10 where the  $R_{1\text{-heterocycle}}$  group is bonded by any atom of the parent  $R_{1\text{-heterocycle}}$  group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_{1\text{-heterocycle}}$  group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- 15 (a)  $C_1\text{-}C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1\text{-}C_3$  alkyl, halogen, -OH, -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy,
- (b)  $C_2\text{-}C_6$  alkenyl with one or two 20 double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$
- (c)  $C_2\text{-}C_6$  alkynyl with one or two 25 triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$
- (d) halogen,
- (e)  $C_1\text{-}C_6$  alkoxy,
- (f)  $-C_1\text{-}C_6$  alkoxy optionally 30 substituted with one, two, or three -F,
- (g)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,
- (h) -OH,
- (i)  $-C\equiv N$ ,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (j)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently  
 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -  
 CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 5 (k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,  
 (l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ , and  
 (o) =O,
- 10 (p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{SO}_2-$   
 (q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{C}(\text{O})-$   
 (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkenyl})$ ,  
 (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkynyl})$ ,  
 15 (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-aryl}$ ,  
 (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heteroaryl}$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heterocycle}$ ,  
 (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{N-4}$  wherein R<sub>N-4</sub> is selected from  
 20 the group consisting of phenyl, morpholinyl, thiomorpholinyl,  
 piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 pyrrolinyl, thienyl, pyrazolyl, pyridyl N-oxide, oxazolyl,  
 thiazolyl, imidazolyl, and pyrrolidinyl where each group is  
 25 optionally substituted with one, two, three, or four groups that  
 are independently C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$  where R<sub>N-5</sub> is selected  
 from the group consisting of:  
 (a) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,  
 30 (b)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-aryl})$ ,  
 (c) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl,  
 (d) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl,  
 (e)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 (f)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-heteroaryl})$ , and  
 35 (g)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-heterocycle})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 5 (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H or } \text{R}_{N-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$ ,  
 (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H or } \text{R}_{N-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H or } \text{R}_{N-5})-\text{CO}-\text{R}_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ ,  
 10 (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{N-4}$ ,  
 (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$  wherein  
 $\text{R}_{100}$  at each occurrence is independently -H  
 or  $\text{C}_1-\text{C}_4$  alkyl,  
 15 (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{N-5})$ ,  
 (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{N-5})-\text{COOH}$ ,  
 (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{N-5})$ ,  
 20 (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl optionally}$   
 substituted with one, two, three, four, or five of -F),  
 (35)  $\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 (36)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl optionally substituted with } \text{C}_1-$   
 $\text{C}_3 \text{ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C}\equiv\text{N, -CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy,}$   
 25 or  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (37)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl optionally substituted with } \text{C}_1-$   
 $\text{C}_3 \text{ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C}\equiv\text{N, -CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy,}$   
 or  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H or } \text{R}_{N-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{N-2}$ ,  
 30 (39)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (B)  $-\text{R}_{N-\text{heteroaryl}}$  where  $\text{R}_{N-\text{heteroaryl}}$  is selected from the  
 group consisting of pyridinyl, indolyl, indolinyl, isoindolyl,  
 imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny and  
 isochromanyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

where the  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group is bonded by any atom of the parent  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three, or four of:

- (1)  $C_1\text{-}C_6$  alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1\text{-}C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (2)  $-OH$ ,
- (3)  $-NO_2$ ,
- (4)  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,
- (5)  $-CO_2H$ ,
- (6)  $-C\equiv N$ ,
- (7)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-NR}_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (8)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-}(C_1\text{-}C_{12}\text{ alkyl})$ ,
- (9)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-}(C_3\text{-}C_{12}\text{ alkenyl})$ ,
- (10)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-}(C_3\text{-}C_{12}\text{ alkynyl})$ ,
- (11)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-}(C_3\text{-}C_8\text{ cycloalkyl})$ ,
- (12)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-R}_1\text{-aryl}$ ,
- (13)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-R}_1\text{-heteroaryl}$ ,
- (14)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-R}_1\text{-heterocycle}$ ,
- (15)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-R}_{N-4}$ ,
- (16)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-CO-O-R}_{N-5}$ ,
- (17)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-SO}_2\text{-NR}_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (18)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-SO-}(C_1\text{-}C_8\text{ alkyl})$ ,
- (19)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-SO}_2\text{-}(C_1\text{-}C_{12}\text{ alkyl})$ ,
- (20)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-SO}_2\text{-}(C_3\text{-}C_8\text{ cycloalkyl})$ ,
- (21)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-N(H or } R_{N-5})\text{-CO-O-R}_{N-5}$ ,
- (22)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-N(H or } R_{N-5})\text{-CO-N(R}_{N-5})_2$ ,
- (23)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-N-CS-N(R}_{N-5})_2$ ,
- (24)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-N(-H or } R_{N-5})\text{-CO-R}_{N-2}$ ,
- (25)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-NR}_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (26)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-R}_{N-4}$ ,
- (27)  $-(CH_2)_{0-4}\text{-O-CO-}(C_1\text{-}C_6\text{ alkyl})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ ,  
 (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{N-5})$ ,  
 5 (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{N-5})-\text{COOH}$ ,  
 (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{N-5})$ ,  
 (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl optionally substituted with one, two, three, four, or five of } -\text{F})$ ,  
 (35)  $\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 10 (36)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl optionally substituted with } \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl, } -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy, or } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (37)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl optionally substituted with } \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl, } -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy, or } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 15 (38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H or } \text{R}_{N-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{N-2}$ ,  
 (39)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 (C)  $\text{R}_N\text{-aryl-W-R}_N\text{-aryl}$ ,  
 (D)  $\text{R}_N\text{-aryl-W-R}_N\text{-heteroaryl}$ ,  
 20 (E)  $\text{R}_N\text{-aryl-W-R}_{1\text{-heterocycle}}$ ,  
 (F)  $\text{R}_N\text{-heteroaryl-W-R}_N\text{-aryl}$ ,  
 (G)  $\text{R}_N\text{-heteroaryl-W-R}_N\text{-heteroaryl}$ ,  
 (H)  $\text{R}_N\text{-heteroaryl-W-R}_{1\text{-heterocycle}}$ ,  
 (I)  $\text{R}_N\text{-heterocycle-W-R}_N\text{-aryl}$ ,  
 25 (J)  $\text{R}_N\text{-heterocycle-W-R}_N\text{-heteroaryl}$ ,  
 (K)  $\text{R}_N\text{-heterocycle-W-R}_{1\text{-heterocycle}}$ ,  
 where W is  
 (13)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ ,  
 (14)  $-\text{O}-$ ,  
 30 (15)  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ ,  
 (16)  $-\text{N}(\text{R}_{N-5})-$ ,  
 (17)  $-\text{CO}-$ ; or  
 (18) a bond;  
 (II)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{M}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ , where M is S, SO or  
 35  $\text{SO}_2$ , and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with

WO 02/094768

PCT/US02/16199

one, two, or three of substituents independently selected from the group consisting of:

(A)  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,

(B)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-9}$ ,

5 (C)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ;

where  $\text{R}_1$  is

$-(\text{CH}_2)_{n_1}$ -phenyl, where  $n_1$  is zero or one, and which is optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the phenyl ring:

10 (A)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkyl,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(B)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(C)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(D)  $-\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  or  $-\text{I}$ ,

(F)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  alkoxy optionally substituted with one, two or three of  $-\text{F}$ ,

25 (G)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$  where  $\text{R}_{\text{N}-2}$  and  $\text{R}_{\text{N}-3}$  are as defined below,

(H)  $-\text{OH}$ ,

(I)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,

(J)  $\text{C}_2-\text{C}_7$  cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(K)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,

(L)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(M)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,(N)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ; andwhere  $\text{R}_2$  is

(I)  $-(\text{Z})-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ , where Z is a bond,  $-\text{C}(\text{O})$ ,  $-\text{CO}_2-$  or  $-\text{SO}_2-$ , wherein the alkyl group is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_7 \text{ alkyl}$  (optionally substituted with  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$  and  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ ),  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ ,  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  where  $\text{R}_{1-a}$  and  $\text{R}_{1-b}$  are independently  $-\text{H}$  or  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ , and  $-\text{OC}=\text{O NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(II)  $-(\text{Z})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,(III)  $-(\text{Z})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,

(IV)  $-(\text{Z})-\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$  with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(V)  $-(\text{Z})-\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$  with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(VI)  $-(\text{Z})-(\text{CH}_2)_{n_1}-(\text{R}_{1-\text{aryl}})$ , where Z is a bond,  $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$  or  $\text{SO}_2$ , where  $n_1$  is zero or one and where  $\text{R}_{1-\text{aryl}}$  is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, or tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A)  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$  optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(B)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$  with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(C) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

5 (D) -F, Cl, -Br or -I,

(F) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two or three of -F,

(G) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,

10 (H) -OH,

(I) -C≡N,

(J) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -

15 NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(K) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(L) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(M) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(N) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

20 (VII) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-heteroaryl</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined above and where R<sub>1-heteroaryl</sub> is selected from the group consisting of:

pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, 25 quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, 30 isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranly, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranly, benzotetrahydrothienyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoquinyl, benzisoquinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, 5 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide, 10 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, 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, 15 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the  $R_{1\text{-heteroaryl}}$  group is bonded to  $-(CH_2)_{n1}-$  by any ring atom 20 of the parent  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_{1\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three or four of:

(1)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, 25 two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents 30 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(3)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents



WO 02/094768

PCT/US02/16199

selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(4) -F, Cl, -Br or -I,

(6) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three of -F,

(7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or

(14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero R<sub>1-heterocaryl</sub> is not bonded to the carbon chain by nitrogen, or

(VIII) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-heterocycle</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined above and R<sub>1-heterocycle</sub> is selected from the group consisting of:

morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide,

thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl,

homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,

tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,

homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-

dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl,

dihydropyrrolyl dihydropyrazinyl dihydropyridinyl

dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl,

tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-

dioxide, homothiomorpholinyl S-oxide,

where the R<sub>1-heterocycle</sub> group is bonded by any atom of the parent

R<sub>1-heterocycle</sub> group substituted by hydrogen such that the new bond

WO 02/094768

PCT/US02/16199

to the  $R_1$ -heterocycle group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with one, two, three or four:

- (1)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (2)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (3)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (4) -F, Cl, -Br, or -I,
- (5)  $C_1-C_6$  alkoxy,
- (6) - $C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,
- (8) -OH,
- (9) -C≡N,
- (10)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (11) -CO-( $C_1-C_6$  alkyl),
- (12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (14) -SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$  alkyl),
- (15) =O, with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero  $R_1$ -heterocycle is not bonded to the carbon chain by nitrogen; and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

where R<sub>20</sub> is H or C<sub>1-6</sub> alkyl or alkenyl.

The compounds of the invention, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof, are useful for treating humans who have 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 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, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease. It is preferred that the disease is Alzheimer's disease.

The compounds of the invention are also useful to inhibit beta-secretase and reduce or inhibit the formation of plaque.

When treating these diseases, compounds of the invention can either be used individually or together as is best for the patient.

With regard to these diseases the term "treating" means that compounds of the invention can be used in humans with existing disease. The compounds of the invention will not necessarily cure the patient who has the disease but will delay or slow the progression of the disease thereby giving the individual a more useful life span.

The term "preventing" means that that if the compounds of the invention are administered to those who do not now have the disease but who would normally get the disease or be at increased risk for the disease, they will not get the disease.

In addition, "preventing" also includes delaying the development

WO 02/094768

PCT/US02/16199

of the disease in an individual who will ultimately get the disease or would be at risk for the disease. By delaying the onset of the disease, compounds of the invention have prevented the individual from getting the disease during the period in  
5 which the individual would normally have gotten the disease or reduce the rate of development of the disease or some of its effects but for the administration of compounds of the invention up to the time the individual ultimately gets the disease.

In treating or preventing the above diseases the compounds  
10 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 administration as is known to those skilled in the art.

In treating a patient with any of the diagnosed above  
15 conditions a physician should begin administration of one or more of the compounds of the invention immediately and continue indefinitely.

In treating patients who do not at the have Alzheimer's disease, but who are believed to be at substantial risk for  
20 getting Alzheimer's disease in the future, the physician should 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 are at high risk because of having the genetic marker APOE4  
25 which is predictive for Alzheimer's disease. In these situations, even though the patient does not have the disease, the administration of the compounds of the invention should be started before disease symptoms appear and treatment continued indefinitely to prevent or delay them from possibly getting the  
30 disease.

The compounds of the invention can be administered orally, parenterally (IV, IM, depo-IM, SQ and depo-SQ), sublingually, intranasally (inhalation), intrathecally, topically and rectally. The invention here is the compounds of the invention.  
35 There is nothing new about the routes of administration nor the

WO 02/094768

PCT/US02/16199

dosage forms. Dosage forms known to those skilled in the art are suitable for delivery of the compounds of the invention.

When administered orally, the 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.

The oral dosage forms are administered to the patient one thru four times daily. It is preferred that the compounds of the invention be administered either three or fewer time, more preferably once or twice daily. Hence, it is preferred that the compounds of the invention be administered in solid dosage form and further it is preferred that the solid dosage form be a sustained release form which permits once or twice daily dosing. It is preferred that whatever 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 the therapeutically effective amount 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 on one dose, that dose may have to be varied over time as the patient's condition changes.

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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

to about 50 mg daily should be delivered. When a depot formulation is used for injection once a month or once every two 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  
5 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 given sublingually. When given sublingually, the compounds of the invention should  
10 be given one thru four times daily in the same amount as for IM administration.

The compounds of the invention can be given intranasally. When given by this route of administration, the appropriate dosage forms are a nasal spray or dry powder as is known to  
15 those skilled in the art. The dosage of the compounds of the invention for intranasal administration is the same as for IM administration.

The compounds of the invention can be given intrathecally. When given by this route of administration the appropriate  
20 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 same as for IM administration.

The compounds of the invention can be administered  
25 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  
30 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  
35 administered rectally by suppository as is known to those

WO 02/094768

PCT/US02/16199

skilled in the art. When administered by suppository, the 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 administering a compound of the invention by implant, the therapeutically effective amount is the same as for depot administration.

The compounds of the invention are used in the same manner by the same routes of administration using the same pharmaceutical dosage forms and at the same dosing schedule 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, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

The compounds of the invention can be used with each other or with other agents used to treat or prevent the conditions listed above. Such agents include gamma-secretase inhibitors, anti-amyloid vaccines and pharmaceutical agents such as donepezil hydrochloride (ARICEPT Tablets), tacrine hydrochloride (COGNEX Capsules) or other acetylcholine esterase inhibitors and with direct or indirect neurotropic agents of the future.

In addition, the compounds of the 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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

Res., 2, 7-12 (1996), Cancer Research, 56, 4171-4179 (1996), International Publications WO99/64001 and WO01/10387. The important thing is that the blood level of the P-gp inhibitor be such that it exerts its effect in inhibiting P-gp from  
5 decreasing brain blood levels of the compounds of the invention. To that end the P-gp inhibitor and the compounds of the invention can be administered at the same time, by the same or different route of administration, or at different times. The important thing is not the time of administration but having an  
10 effective blood level of the P-gp inhibitor.

Suitable P-gp inhibitors include cyclosporin A, verapamil, tamoxifen, quinidine, Vitamin E-TGPS, ritonavir, megestrol acetate, progesterone, rapamycin, 10,11-methanodibenzosuberane, phenothiazines, acridine derivatives such as GF120918, FK506,  
15 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 and are also considered to be useful.

The P-gp inhibitors can be administered orally, parenterally, (IV, IM, IM-depo, SQ, SQ-depo), topically,  
20 sublingually, rectally, intranasally, intrathecally and by implant.

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  
25 may be started on one dose, that dose may have to be varied over 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  
30 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 P-gp inhibitors need to be administered only once or twice daily.  
35 The oral dosage forms are administered to the patient one thru



WO 02/094768

PCT/US02/16199

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 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 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. 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 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.

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.

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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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.

5 The P-gp inhibitors can be administered by implants as is known to those skilled in the art.

Route of administration and the dosage forms for administering the P-gp inhibitors are known in the art. Given a particular P-gp inhibitor, and a desired dosage form, one  
10 skilled in the art would know how to prepare the appropriate dosage form for the P-gp inhibitor.

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  
15 particular condition being treated, the severity of the condition being treated, the age, weight, general physical condition of the particular patient, other medication the individual may be taking as is well known to those skilled in the art.

20 The compounds of the invention are also useful to inhibit beta-secretase and reduce or inhibit the formation of plaque.

#### Inhibition of APP Cleavage

The compounds of the invention inhibit cleavage of APP between Met595 and Asp596 numbered for the APP695 isoform, or a  
25 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  
30 amyloid peptide (A-beta or Abeta). 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  
35 the beta-secretase cleavage site. Reduction of APP cleavage at

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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 Abeta 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, 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 mediated cleavage in the reaction system is observed and measured in the absence of inhibitory compounds.

#### Beta-secretase

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, and has been characterized, for example, in U.S. Patent 5,744,346 and published PCT patent applications WO98/22597, WO00/03819, WO01/23533, and WO00/17369, as well as in literature publications (Mol.Cell.Neurosci. 14:419-427 (1999); Science 286:735-741 (1999); Nature 402:533-537 (1999); Nature 40:537-540 (1999); and PNAS USA 97:1456-1460 (2000)). Synthetic forms of the enzyme have also been described (WO98/22597 and WO00/17369). Beta-secretase can be extracted and purified from human brain

WO 02/094768

PCT/US02/16199

tissue and can be produced in cells, for example mammalian cells expressing recombinant enzyme.

Preferred compounds of the invention 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, more preferably 1 micromolar or less, and most preferably 10 nanomolar or less.

#### 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 in Nature 325:733-6 (1987), the 770 amino acid isotype described in Nature 331:530-532 (1981), and variants such as the Swedish Mutation (KM670-1NL) (APP-SW), the London Mutation (V7176F), and others. See, for example U.S. Patent 5,766,846 and also Nature Genet. 1:233-234 (1992), for a review of known variant mutations. Additional useful 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 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. A useful moiety may be 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 Neuro. Lett. 249:21-4 (1999) and in U.S. Patent 5,612,486.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

Useful antibodies to detect Abeta include, for example, the monoclonal antibody 6E10 (Senetek, St. Louis, MO) that specifically recognizes an epitope on amino acids 1-16 of the Abeta peptide; antibodies 162 and 164 (New York State Institute  
5 for Basic Research, Staten Island, NY) that 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 5,593,846. Antibodies raised against a synthetic peptide of  
10 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. Patents 5,604,102 and 5,721,130.

Assay Systems

15 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 5,744,346 and 5,942,400, and described in the EXAMPLES below.

Cell free assays

20 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 5,942,400 and 5,744,346. Such assays can be performed in cell-free incubations or in cellular incubations using cells  
25 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  
30 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  
35 the cleavage activity of the enzyme. Suitable substrates

WO 02/094768

PCT/US02/16199

optionally include derivatives that may be fusion proteins or peptides that contain the substrate peptide and a modification useful to facilitate the purification or detection of the peptide or its beta-secretase cleavage products. Useful  
5 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  
10 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°C, for a time period of approximately 10  
15 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  
20 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 useful assay utilizes a fusion peptide having maltose binding protein (MBP) fused to the C-terminal 125 amino acids of  
25 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  
30 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 5,942,400.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

Cellular assay

Numerous cell-based assays can be used to analyze beta-secretase activity and/or processing of APP to release A-beta. Contact of an APP substrate with A-beta- secretase enzyme within  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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 Abeta from APP provide a useful means to assay inhibitory activities of the  
25 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  
30 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  
35 against the substrate APP would be

WO 02/094768

PCT/US02/16199

expected to decrease release of specific beta-secretase induced APP cleavage products such as Abeta.

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 Abeta, 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 Abeta 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 Abeta, 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. Patents 5,877,399, 5,612,486, 5,387,742, 5,720,936, 5,850,003, 5,877,015 and 5,811,633, and Nature 373:523 (1995)). Preferred are animals that exhibit characteristics associated



WO 02/094768

PCT/US02/16199

with the pathophysiology of AD. Administration of the compound inhibitors of the invention to the transgenic mice described herein provides an alternative method for demonstrating the inhibitory activity of the compounds. Administration of the  
5 compounds in a pharmaceutically effective carrier and via an administrative route that reaches the target tissue in an appropriate therapeutic amount is also preferred.

Inhibition of beta-secretase mediated cleavage of APP at the beta-secretase cleavage site and of Abeta release can be  
10 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 Abeta deposits or plaques is preferred.

On contacting an APP substrate with A-beta-secretase enzyme  
15 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 Abeta from the substrate, the compounds of the invention are effective to reduce beta-secretase-mediated cleavage of APP at the beta-secretase  
20 cleavage site and/or effective to reduce released amounts of Abeta. Where such contacting is the administration of the inhibitory compounds of the invention to an animal model, for example, as described above, the compounds are effective to reduce Abeta deposition in brain tissues of the animal, and to  
25 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 characterized by enhanced amounts of Abeta to slow the progression of AD in the, and/or to prevent onset or development  
30 of AD in a patient at risk for the disease.

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.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

Definitions And Conventions

The definitions and explanations below are for the terms as used throughout this entire document including both the specification and the claims.

5 Definitions

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 manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance and bioavailability.

AD refers to Alzheimer's disease.

APP, amyloid precursor protein, is defined as any APP polypeptide, including APP variants, mutations, and isoforms, for example, as disclosed in U.S. Patent 5,766,846.

A-beta (or Abeta), 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 extending from the beta-secretase cleavage site to amino acids 39, 40, 41, 42, or 43.

Beta-secretase (beta-secretase, BACE1, Asp2, Memapsin 2) is an aspartyl protease that mediates cleavage of APP at the amino-terminal edge of Abeta. Human beta-secretase is described, for example, in WO00/17369.

DMSO refers to dimethyl sulfoxide.

All temperatures are in degrees Centigrade.

HPLC refers to high pressure liquid chromatography.

BOC refers to 1,1-dimethylethoxy carbonyl or t-butoxycarbonyl, -CO-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Protecting group generally refers to any suitable protecting groups, compatible with the synthetic routes for preparing the compounds herein. Generally, suitable protecting groups are those found in *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, et. al., 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, 1991; and 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons, 1999 More specific protecting

WO 02/094768

PCT/US02/16199

groups are  $\alpha$ -methyl benzyl, t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, formyl, trityl, phthalimido, trichloroacetyl, chloroacetyl, bromoacetyl, iodoacetyl, 4-phenylbenzyloxycarbonyl, 2-methylbenzyloxycarbonyl, 4-ethoxybenzyloxycarbonyl, 4-fluorobenzyloxycarbonyl, 4-chlorobenzyloxycarbonyl, 3-chlorobenzyloxycarbonyl, 2-chlorobenzyloxycarbonyl, 2,4-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, cyclopentanyloxycarbonyl, 1-methylcyclopentanyloxycarbonyl, cyclohexanyloxycarbonyl, 1-methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-(4-toluy)sulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(methylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(triphenylphosphino)ethoxycarbonyl, fluorenylmethoxycarbonyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-enyloxycarbonyl, 5-benzisoxallylmethoxycarbonyl, 4-acetoxybenzyloxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, 2-ethynyl-2-propoxycarbonyl, cyclopropylmethoxycarbonyl, 4-(decyloxy)benzyloxycarbonyl, isobromnyloxycarbonyl and 1-piperidylloxycarbonyl, 9-fluorenylmethyl carbonate,  $-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}_2$  and phenyl-C(=N)-H.

Saline refers to an aqueous saturated sodium chloride solution.

Chromatography (column and flash chromatography) refers to purification/separation of compounds expressed as (support, eluent). It is understood that the appropriate fractions are pooled and concentrated to give the desired compound(s).

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.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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.

5 It should be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the" include plural referents unless the content clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to a composition containing "a compound" includes a mixture of two or more  
10 compounds. It should also be noted that the term "or" is generally employed in its sense including "and/or" unless the content clearly dictates otherwise.

Unless defined otherwise, all scientific and technical terms used herein have the same meaning as commonly understood  
15 by one of skill in the art to which this invention belongs.

All patents and publications referred to herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

Conventions for Formulas and Definitions of Variables

The chemical formulas representing various compounds or  
20 molecular fragments in the specification and claims may contain variable substituents in addition to expressly defined structural features. These variable substituents are identified by a letter or a letter followed by a numerical subscript, for example, "Z<sub>i</sub>" or "R<sub>i</sub>" where "i" is an integer. These variable  
25 substituents are either monovalent or bivalent, that is, they represent a group attached to the formula by one or two chemical bonds. For example, a group Z<sub>1</sub> would represent a bivalent variable if attached to the formula CH<sub>3</sub>-C(=Z<sub>1</sub>)H. Groups R<sub>1</sub> and R<sub>j</sub> would represent monovalent variable substituents if attached  
30 to the formula CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C(R<sub>1</sub>)(R<sub>j</sub>)H<sub>2</sub>. When chemical formulas are drawn in a linear fashion, such as those above, variable substituents contained in parentheses are bonded to the atom immediately to the left of the variable substituent enclosed in parentheses. When two or more consecutive variable substituents  
35 are enclosed in parentheses, each of the consecutive variable

WO 02/094768

PCT/US02/16199

substituents is bonded to the immediately preceding atom to the left which is not enclosed in parentheses. Thus, in the formula above, both  $R_i$  and  $R_j$  are bonded to the preceding carbon atom.

Also, for any molecule with an established system of carbon atom numbering, such as steroids, these carbon atoms are designated as  $C_i$ , where "i" is the integer corresponding to the carbon atom number. For example,  $C_6$  represents the 6 position or carbon atom number in the steroid nucleus as traditionally designated by those skilled in the art of steroid chemistry. Likewise the term " $R_6$ " represents a variable substituent (either monovalent or bivalent) at the  $C_6$  position.

Chemical formulas or portions thereof drawn in a linear fashion represent atoms in a linear chain. The symbol "-" in general represents a bond between two atoms in the chain. Thus  $CH_3-O-CH_2-CH(R_i)-CH_3$  represents a 2-substituted-1-methoxypropane compound. In a similar fashion, the symbol "=" represents a double bond, e.g.,  $CH_2=C(R_i)-O-CH_3$ , and the symbol " $\equiv$ " represents a triple bond, e.g.,  $HC\equiv C-CH(R_i)-CH_2-CH_3$ . Carbonyl groups are represented in either one of two ways:  $-CO-$  or  $-C(=O)-$ , with the former being preferred for simplicity.

Chemical formulas of cyclic (ring) compounds or molecular fragments can be represented in a linear fashion. Thus, the compound 4-chloro-2-methylpyridine can be represented in linear fashion by  $N^*=C(CH_3)-CH=CCl-CH=C^*H$  with the convention that the atoms marked with an asterisk (\*) are bonded to each other resulting in the formation of a ring. Likewise, the cyclic molecular fragment, 4-(ethyl)-1-piperazinyl can be represented by  $-N^*-(CH_2)_2-N(C_2H_5)-CH_2-C^*H_2$ .

A rigid cyclic (ring) structure for any compounds herein defines an orientation with respect to the plane of the ring for substituents attached to each carbon atom of the rigid cyclic compound. For saturated compounds which have two substituents attached to a carbon atom which is part of a cyclic system,  $-C(X_1)(X_2)-$  the two substituents may be in either an axial or equatorial position relative to the ring and may change between

WO 02/094768

PCT/US02/16199

axial/equatorial. However, the position of the two substituents relative to the ring and each other remains fixed. While either substituent at times may lie in the plane of the ring (equatorial) rather than above or below the plane (axial), one substituent is always above the other. In chemical structural formulas depicting such compounds, a substituent ( $X_1$ ) which is "below" another substituent ( $X_2$ ) will be identified as being in the alpha configuration and is identified by a broken, dashed or dotted line attachment to the carbon atom, i.e., by the symbol "- - -" or "...". The corresponding substituent attached "above" ( $X_2$ ) the other ( $X_1$ ) is identified as being in the beta configuration and is indicated by an unbroken line attachment to the carbon atom. When a variable substituent is bivalent, the valences may be taken together or separately or both in the definition of the variable. For example, a variable  $R_i$  attached to a carbon atom as  $-C(=R_i)-$  might be bivalent and be defined as oxo or keto (thus forming a carbonyl group  $(-CO-)$  or as two separately attached monovalent variable substituents  $\alpha-R_{i-j}$  and  $\beta-R_{i-k}$ . When a bivalent variable,  $R_i$ , is defined to consist of two monovalent variable substituents, the convention used to define the bivalent variable is of the form " $\alpha-R_{i-j}:\beta-R_{i-k}$ " or some variant thereof. In such a case both  $\alpha-R_{i-j}$  and  $\beta-R_{i-k}$  are attached to the carbon atom to give  $-C(\alpha-R_{i-j})(\beta-R_{i-k})-$ . For example, when the bivalent variable  $R_6$ ,  $-C(=R_6)-$  is defined to consist of two monovalent variable substituents, the two monovalent variable substituents are  $\alpha-R_{6-1}:\beta-R_{6-2}$ , ....  $\alpha-R_{6-9}:\beta-R_{6-10}$ , etc, giving  $-C(\alpha-R_{6-1})(\beta-R_{6-2})-$ , ....  $-C(\alpha-R_{6-9})(\beta-R_{6-10})-$ , etc. Likewise, for the bivalent variable  $R_{11}$ ,  $-C(=R_{11})-$ , two monovalent variable substituents are  $\alpha-R_{11-1}:\beta-R_{11-2}$ . For a ring substituent for which separate alpha and beta orientations do not exist (e.g. due to the presence of a carbon carbon double bond in the ring), and for a substituent bonded to a carbon atom which is not part of a ring the above convention is still used, but the alpha and beta designations are omitted.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

Just as a bivalent variable may be defined as two separate monovalent variable substituents, two separate monovalent variable substituents may be defined to be taken together to form a bivalent variable. For example, in the formula  $-C_1(R_1)H-$   
5  $C_2(R_2)H-$  ( $C_1$  and  $C_2$  define arbitrarily a first and second carbon atom, respectively)  $R_1$  and  $R_2$  may be defined to be taken together to form (1) a second bond between  $C_1$  and  $C_2$  or (2) a bivalent group such as oxa ( $-O-$ ) and the formula thereby describes an epoxide. When  $R_1$  and  $R_2$  are taken together to form  
10 a more complex entity, such as the group  $-X-Y-$ , then the orientation of the entity is such that  $C_1$  in the above formula is bonded to  $X$  and  $C_2$  is bonded to  $Y$ . Thus, by convention the designation "...  $R_1$  and  $R_2$  are taken together to form  $-CH_2-CH_2-O-$   
CO- ..." means a lactone in which the carbonyl is bonded to  $C_2$ .  
15 However, when designated "...  $R_2$  and  $R_1$  are taken together to form  $-CO-O-CH_2-CH_2-$  the convention means a lactone in which the carbonyl is bonded to  $C_1$ .

The carbon atom content of variable substituents is indicated in one of two ways. The first method uses a prefix to  
20 the entire name of the variable such as " $C_1-C_4$ ", where both "1" and "4" are integers representing the minimum and maximum number of carbon atoms in the variable. The prefix is separated from the variable by a space. For example, " $C_1-C_4$  alkyl" represents alkyl of 1 through 4 carbon atoms, (including isomeric forms  
25 thereof unless an express indication to the contrary is given). Whenever this single prefix is given, the prefix indicates the entire carbon atom content of the variable being defined. Thus  $C_2-C_4$  alkoxycarbonyl describes a group  $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$  where  $n$  is zero, one or two. By the second method the carbon atom  
30 content of only each portion of the definition is indicated separately by enclosing the " $C_1-C_3$ " designation in parentheses and placing it immediately (no intervening space) before the portion of the definition being defined. By this optional convention  $(C_1-C_3)$ alkoxycarbonyl has the same meaning as  $C_2-C_4$   
35 alkoxycarbonyl because the " $C_1-C_3$ " refers only to the carbon

WO 02/094768

PCT/US02/16199

atom content of the alkoxy group. Similarly while both C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkoxyalkyl and (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl define alkoxyalkyl groups containing from 2 to 6 carbon atoms, the two definitions differ since the former definition allows either the alkoxy or  
5 alkyl portion alone to contain 4 or 5 carbon atoms while the latter definition limits either of these groups to 3 carbon atoms.

Modes of Preparation

Compounds of the invention can be prepared utilizing a  
10 variety of known chemical transformations. In essence, the preparation of the compounds of formula I may be achieved using techniques and chemical processes analogous to those known in the art; the choice of the specific route being dependent upon the usual factors in pharmaceutical research institutions such  
15 as availability and cost of starting materials, time and difficulties in separation and purification of intermediates and final compounds and such other factors well known and generally appreciated by those of ordinary skill in the art. In fact, there will generally be more than one process to prepare the  
20 compounds of the invention. Those having skill in the art will recognize that the starting materials may be varied and additional steps employed to produce compounds encompassed by the present invention, as demonstrated by the following examples.

25 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. In some cases, protection of reactive functionalities may be necessary to achieve some of the  
30 transformations. In general, the need for such protecting groups as well as the conditions necessary to attach and remove such groups will be apparent to those skilled in the art of organic synthesis.

Representative synthetic methodologies suitable for  
35 preparing the compounds of the invention are disclosed in:

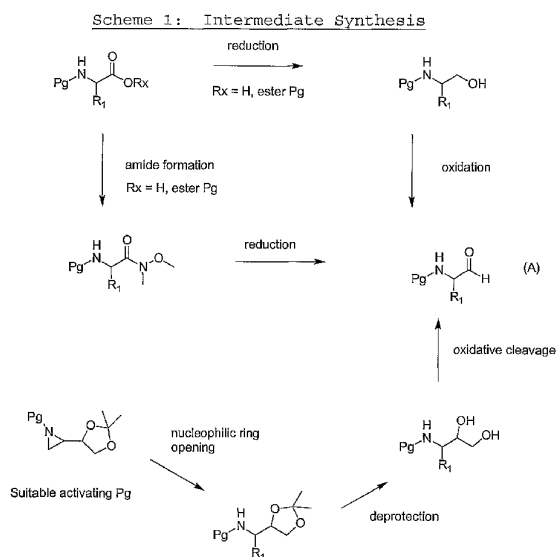


WO 02/094768

PCT/US02/16199

*Tetrahedron Letters*, 39, 4925-4928 (1998); *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 3387-3401 (1998); *Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 3203-3216 (1996); and/or *Journal of the Chemical Society Chemical Communications*, 1052-1053 (1993).

5 Examples of syntheses for preparing compounds of the invention are set forth below in Scheme 1, Scheme 2, Scheme 3 and Scheme 4. Specific exemplary descriptions of the routes depicted in Schemes 1 - 4 are found in the synthetic examples given for Intermediates A - D, general compound couplings E - G,  
10 and examples 1 - 5 below.



15 As used herein, Pg means protecting group, which is as defined herein; for exemplary synthesis of N-protected  $\alpha$ -amino aldehydes see: Chem. Rev. 1989, 89, 149.

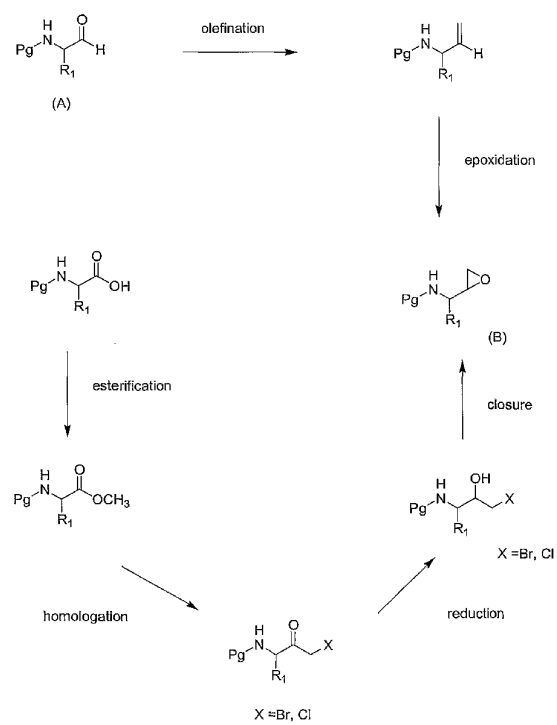
WO 02/094768

PCT/US02/16199

5

10

Scheme 2: Intermediate Synthesis

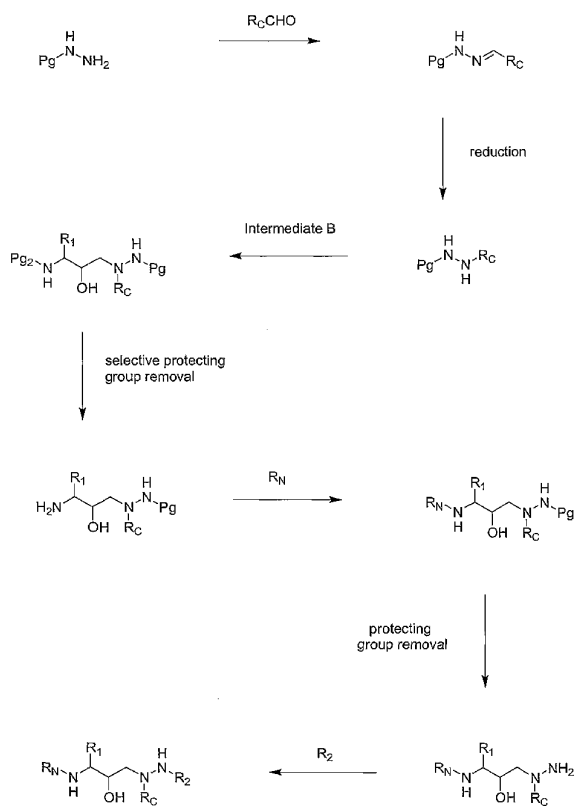


WO 02/094768

PCT/US02/16199

5

Scheme 3: General Compound Synthesis



10

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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.

#### 5 Intermediate Syntheses

##### A. 2-Methanesulfonylamino-thiazole-4-carboxylic acid

2-Methanesulfonylamino-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester: To a well stirred solution of methyl 2-amino-thiazole-4-carboxylate hydrobromide (*Justus Liebigs Ann. Chem.* 1951, 571, 44, *Heterocycles* 1997, 45, 1299) (13g, 51mmol) and TEA (40mL, 290mmol) in DCM (130mL) at rt was added methanesulfonyl chloride (11mL, 140mmol) dropwise. After stirring for 1h, the reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated. The residue was re-suspended in ethyl acetate, filtered and chromatographed on silica gel (ethyl acetate/ethanol, 97:3) to provide 2-methanesulfonylamino-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester (5.5g). MS (ESI-) for  $C_6H_8N_2O_4S_2$   $m/z$  234.9 (M-H)<sup>-</sup>.

2-Methanesulfonylamino-thiazole-4-carboxylic acid: A mixture of 2-methanesulfonylamino-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester (5.5g, 22mmol) in 1M NaOH (50mL) was stirred at rt for 1h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, concentrated and chromatographed on silica gel (ethyl acetate/ethanol, 97:3) to provide 2-methanesulfonylamino-thiazole-4-carboxylic acid (3.7g) as a solid. MS (ESI-) for  $C_6H_6N_2O_4S_2$   $m/z$  220.9 (M-H)<sup>-</sup>.

##### B. tert-Butyl 2-((2R,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate

N'-Ethylidene-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester: A solution of tert-butyl carbazate (50.0g, 0.38mole) and acetaldehyde (17.5g, 0.4mole) in ethanol (250mL) was refluxed for 72 h. The solution was concentrated in vacuo and dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with water, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated to afford N'-ethylidene-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (56g) as a

WO 02/094768

PCT/US02/16199

light yellow oil that solidified on standing. MS (ESI+) for  $C_7H_{14}N_2O_2$   $m/z$  159.0 (M+H)<sup>+</sup>.

N'-Ethylhydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester: A slurry of N'-ethylidene-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (5.0g, 32mmol), acetic acid (48  $\mu$ L) and PtO<sub>2</sub> (250mg) in ethanol (50mL) was shaken under a 40 psi pressure of H<sub>2</sub> in a Parr hydrogenator for 24h. The mixture was filtered through Celite to provide N'-ethylhydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (5g) as a clear oil. MS (ESI+) for  $C_7H_{16}N_2O_2$   $m/z$  161.0 (M+H)<sup>+</sup>.

tert-Butyl 2-((2R,3S)-3-([(benzyloxy)carbonyl]amino)-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate (*J. Med. Chem.* 1998, 41, 3387-3401): To a well stirred solution of [(1S)-1-(2S)-oxiran-2-phenylethyl]-carbamic acid phenylmethyl ester (6.07g, 20.4mmol) in isopropanol (100mL) was added N'-ethylhydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (3.93g, 24.5mmol) and the reaction refluxed for 67h. The reaction was concentrated and chromatographed on silica gel (elution with a gradient from hexane to dichloromethane to 1% methanol saturated with ammonia in dichloromethane) to give tert-butyl 2-((2R,3S)-3-([(benzyloxy)carbonyl]amino)-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate (7.9g) as a white solid. MS (ESI+) for  $C_{25}H_{35}N_3O_5$   $m/z$  458.3 (M+H)<sup>+</sup>.

tert-Butyl 2-((2R,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate: A solution of tert-butyl 2-((2R,3S)-3-([(benzyloxy)carbonyl]amino)-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate (3.11g, 6.8mmol) in methanol (50mL) was added to 10% Pd/C (0.32g) and stirred in a hydrogen atmosphere (@ ambient pressure) for 5h. The reaction was filtered through Celite and the filtrate concentrated under reduced pressure to yield tert-butyl 2-((2R,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate (2.2g) as an oil. MS (ESI+) for  $C_{17}H_{29}N_3O_3$   $m/z$  324.3 (M+H)<sup>+</sup>.

C. tert-Butyl 2-((2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate

WO 02/094768

PCT/US02/16199

tert-Butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate: To a well stirred solution of [(1*S*)-1-(2*R*)-oxiranyl-2-phenylethyl]-carbamic acid phenylmethyl ester (312mg, 1.0mmol) in isopropanol (3mL) was added N'-ethylhydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (202mg, 1.3mmol) and the reaction refluxed for 24h. The reaction was concentrated to give crude tert-butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate (537mg). MS (ESI+) for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> m/z 458.1 (M+H)<sup>+</sup>.

tert-Butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate: A solution of crude tert-butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate (502mg, 1.1mmol) in MeOH (10mL) was added to 10% Pd/C (5.2mg) and stirred in a hydrogen atmosphere (@ ambient pressure) for 6h. The reaction was filtered through Celite and the filtrate concentrated under reduced pressure to yield crude tert-butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate (293mg). MS (ESI+) for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> m/z 324.2 (M+H)<sup>+</sup>.

D. tert-Butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-(3,5-difluorophenyl)butyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate

(Z)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-phenyl-acrylate: A well stirred solution of 3,5-difluorobenzaldehyde (1.92g, 13.5mmol) and methyl benzyloxycarbonylamino-(dimethoxyphosphoryl)acetate (5.37g, 16.2mmol) in dry THF (20mL), under N<sub>2</sub>, was cooled to 0°C and 1,1,3,3-tetramethylguanidine (1.38g, 16.2mmol) added via syringe. The reaction was allowed to warm to rt and stir for 6h, quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. After concentration, the residue was chromatographed on silica gel (elution with 20% ethyl acetate/heptane) to give methyl (Z)-2-benzyloxycarbonylamino-3-phenyl-acrylate (3.55g) as a white solid. MS (ESI+) for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> m/z 348.2 (M+H)<sup>+</sup>.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

CBZ-L-3,5-Difluorophenylalanine Methyl Ester: A Parr Hastelloy bomb was charged with (Z)-2-benzyloxycarbonylamino-3-phenyl-acrylate (21g, 48mmol) in degassed methanol (315mL) and pressurized with H<sub>2</sub> @ 80 psi. After 1h, (S)-EtDuPHOSRh(COD)BF<sub>4</sub> (476mg, 1.5 mol%) in degassed methanol (15mL) was added and the reaction stirred at rt under 40 psi H<sub>2</sub> for 16h. The solution was filtered through Celite, concentrated and chromatographed on silica gel (elution with 20% ethyl acetate/heptane) to give 20g of CBZ-L-3,5-difluorophenylalanine methyl ester as a white solid. MS (ESI+) for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> m/z 350.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1S-(1-(3,5-Difluorobenzyl)-2-hydroxy-ethyl)]-carbamic acid benzyl ester: To a well stirred solution of L-3,5-difluorophenylalanine methyl ester (795mg, 2.3mmol) and lithium chloride (97mg, 2.3mmol) in THF/ethanol (10mL, 1: 1), under N<sub>2</sub>, was added solid sodium borohydride (86mg, 2.3mmol) and the reaction stirred at rt overnight. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride, extracted with ethyl acetate and the extracts combined, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (elution with 20% ethyl acetate/heptane) to give [1S-(1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-ethyl)]-carbamic acid benzyl ester (660mg) as a white solid. MS (ESI+) for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> m/z 322.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1S-(1-(3,5-difluorobenzyl)-2-oxo-ethyl)]-carbamic acid benzyl ester: To a cold (-78 °C) well-stirred solution of oxalyl chloride (0.16 mL, 1.8mmol) in methylene chloride (20 mL) was added DMSO (0.13 mL, 1.8mmol) followed by the slow addition of [1S-(1-(3,5-difluoro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl)]-carbamic acid benzyl ester (1.5mmol) as a solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 10 minutes followed by the addition of Et<sub>3</sub>N (0.63 mL, 4.5 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at -78 °C until no starting material was observed by TLC (2 h). The reaction mixture was then washed with 10% citric acid (aq) and dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and condensed. The white solid was purified by silica chromatography

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(20% to 50% EtOAc/ Heptane) to yield [1S-(1-(3,5-difluorobenzyl)-2-oxo-ethyl)]-carbamic acid benzyl ester (445 mg) as a white solid. MS (ESI+) for  $C_{17}H_{15}F_2NO_3$   $m/z$  320 (M+H)<sup>+</sup>.

[1S-(1-(3,5-Difluorobenzyl)-2-propenyl)]-carbamic acid benzyl ester: To a slurry of diethyl ether (5mL) and Mg turnings (0.17g, 7.1mmol) was added  $ClCH_2Si(CH_3)_3$  (0.97mL, 7.0 mmol) and the mixture was heated to reflux. After initiation (0.5h @ reflux), the reaction mixture was removed from heating and stirred for an additional 1 h, then cooled to rt. To the cooled solution was [1S-(1-(3,5-difluoro-benzyl)-2-oxo-ethyl)]-carbamic acid benzyl ester (0.45g, 1.4mmol) as a solution in distilled THF (10 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h, cooled to 0°C and  $BF_3(OEt)_2$  (0.97mL, 7.0 mmol) added. The reaction mixture was further stirred at rt for 16 h, quenched with 10% NaOH (aq) (50mL) and stirring continued for 1h. The reaction mixture was extracted with  $CH_2Cl_2$ , dried over  $MgSO_4$ , filtered and condensed to yield a clear oil. The oil was purified by silica chromatography (20% to 50% EtOAc/ heptane) to yield [1S-(1-(3,5-difluorobenzyl)-2-propenyl)]-carbamic acid benzyl ester (270 mg) as a white solid. MS (ESI+) for  $C_{18}H_{16}F_2NO_3$   $m/z$  318 (M+H)<sup>+</sup>.

[(1S)-1-(2R)-oxiranyl-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-carbamic acid phenylmethyl ester: To  $CH_2Cl_2$  (20mL) was added [1S-(1-(3,5-difluoro-benzyl)-2-propenyl)]-carbamic acid benzyl ester (270mg, 0.85mmol) followed by M-CPBA (77%, 458mg, 1.0mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 24h. The reaction was diluted with  $CH_2Cl_2$  and then washed with 10% sodium thiosulfate (aq), dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and condensed. Preparative chromatography (5x50 cm Chiralcel OD, 30° C, 70 mL/min. 25% IPA/75% heptane) provided [(1S)-1-(2R)-oxiranyl-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-carbamic acid phenylmethyl ester. MS (ESI+) for  $C_{18}H_{16}F_2NO_3$   $m/z$  334.2 (M+H)<sup>+</sup>.

tert-Butyl 2-((2S,3S)-3-([(benzyloxy)carbonyl]amino)-2-hydroxy-4-(3,5-difluorophenyl)butyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate: To a well stirred solution of [(1S)-



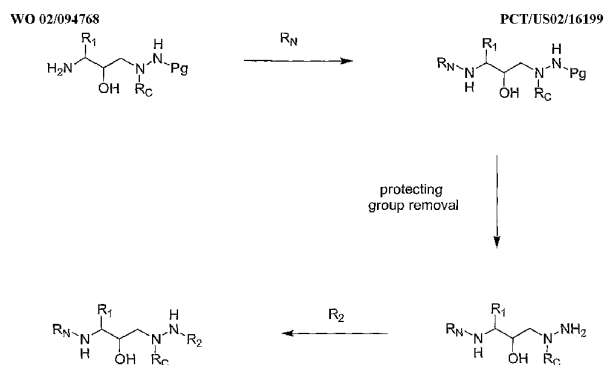
WO 02/094768

PCT/US02/16199

1-((2*R*)-oxiran-2-yl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-carbamic acid phenylmethyl ester (496mg, 1.5mmol) in isopropanol (4.25mL) was added N'-ethylhydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (575mg, 3.6mmol) and the reaction refluxed for 48h. The reaction was concentrated to provide crude tert-butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-([benzyloxy]carbonyl-amino)-2-hydroxy-4-(3,5-difluorophenyl)butyl)-2-ethylhydrazine-carboxylate. MS (ESI+) for  $C_{25}H_{33}F_2N_3O_5$   $m/z$  516.2 (M+Na)<sup>+</sup>.

tert-Butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-(3,5-difluorophenyl)butyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate: A solution of crude tert-butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-([benzyloxy]carbonyl-amino)-2-hydroxy-4-(3,5-difluorophenyl)butyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate (906mg, 1.8mmol) in MeOH (15mL) was added to 10% Pd/C (95mg) and stirred in a hydrogen atmosphere (ambient pressure) for 4h. The catalyst was filtered off over Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield crude tert-butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-(3,5-difluorophenyl)butyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate. MS (ESI+) for  $C_{17}H_{27}F_2N_3O_3$   $m/z$  360.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Scheme 4: General Preparation Procedure



#### E. N-terminal acid coupling ( $R_N$ )

5 Solutions of each acid ( $R_N$ ) were prepared (1.08mmol) in DMF (3mL) (enough for 6 cartridges per acid). Solutions of PyBOP (3.74g, 7.2mmol) and HOBT (0.96g, 7.2mmol) in DMF (24mL) were prepared. To each cartridge on a Bohdan block was added acid solution (0.5mL, 0.18mmol) according to product layout (6

10 cartridges of each of the 8 acids). To each cartridge was added the PyBOP/HOBT solution (0.5mL, 0.078g PYBOP, 0.15mmol/ 0.02g HOBT, 0.15mmol) and DIEA (0.052mL, 0.30mmol). The Bohdan block was agitated on a Bohdan shaker at 700-800 rpm for 1h. A solution of amine was prepared (2.30g, 7.2mmol) in 24mL of

15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . To each cartridge was added 0.5mL of amine solution (0.48g, 0.15mmol). The Bohdan block was agitated on the Bohdan shaker at 700-800 rpm for 16h. The reaction mixtures were drained into 48 well Robbin's blocks. Each cartridge was rinsed with 0.5mL DMF into another 48 well Robbin's block. The reaction

20 mixtures were concentrated in the Robbin's blocks under reduced pressure at 50 °C for 6h in a Jouan centrifugal evaporator. Products were carried on crude to next reaction.

#### F. Deprotection (*J. Org. Chem.* 1998, 63, 3471)

WO 02/094768

PCT/US02/16199

Add Dowex 50Wx2-400 ion-exchange resin (~230mg) to each clean cartridge on a Bohdan block using an Argo Scoop. The previous product was pipetted as a solution in 2mL MeOH into each cartridge. The Bohdan block was agitated on a Bohdan shaker at 50 °C at 700-800 rpm for 4h. Each cartridge was rinsed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x2.5mL) and MeOH (10x2.5mL). The products were eluted using 3.5M NH<sub>3</sub> in MeOH (2x3mL) into 2 separate 48 well Robbin's blocks. Reaction mixtures were concentrated in the Robbin's blocks under reduced pressure at 40 °C for 4h in a Jouan.

10 G. C-Terminal Acid Coupling (R<sub>2</sub>)

Solutions of each acid (R<sub>2</sub>) were prepared (1.80mmol) in DMF (2mL) (enough for 8 cartridges per acid). A solution of HATU (4.13g, 10.8mmol) in DMF (12mL) was prepared. To each cartridge on a Bohdan block was added acid solution (0.25mL, 0.225mmol) according to product layout (8 cartridges of each of the 6 acids). To each cartridge was added 0.25mL of the HATU solution (0.086g, 0.225mmol) and DIEA (0.163mL, 0.94mmol). The Bohdan block was agitated on a Bohdan shaker at 700-800 rpm for 1h. Solution of the amines were prepared (0.15mmol/mL) in DMF. To each cartridge was added the amine solution (0.15mmol,) according to the product layout. The Bohdan block was agitated on the Bohdan shaker at 700-800 rpm for 16h. The reaction mixtures were drained into 48 well Robbin's blocks. Each cartridge was rinsed with 0.5mL DMF into another 48 well Robbin's block. The reaction mixtures were concentrated in the Robbin's blocks under reduced pressure at 50 °C for 6h in a Jouan. Products were dissolved in 2mL MeOH and each transferred to a Varian Mega BE-SCX (2gm, 12mL) cartridge that had been presoaked with MeOH (5mL). After products were loaded onto SCX cartridges by gravity, each cartridge was washed with MeOH (9x5mL) using vacuum filtration. Final products were eluted off by gravity using 3.5M NH<sub>3</sub> in MeOH (3x3mL) into pre-tared vials.

30 Examples

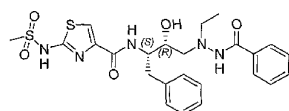
Example 1. N-[(1S,2R)-3-(2-benzoyl-1-ethylhydrazino)-1-benzyl-2-hydroxypropyl]-2-

WO 02/094768

PCT/US02/16199

[(methylsulfonyl)amino]-1,3-thiazole-4-carboxamide: Synthesized as described above from *tert*-butyl 2-((2*R*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate, benzoic acid and 2-methanesulfonylamino-thiazole-4-carboxylic acid. MS (ESI+) for

5  $C_{24}H_{29}N_5O_5S_2$   $m/z$  532.7 (M+H)<sup>+</sup>.

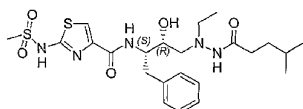


10

Example 2. N-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[1-ethyl-2-(4-methylpentanoyl)hydrazino]-2-hydroxypropyl}-2-[(methylsulfonyl)amino]-1,3-thiazole-4-carboxamide: Synthesized as described above from *tert*-butyl 2-((2*R*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate, 4-methylpentanoic acid and 2-methanesulfonylamino-thiazole-4-carboxylic acid.. MS (ESI+) for

15

$C_{23}H_{35}N_5O_5S_2$   $m/z$  526.7 (M+H)<sup>+</sup>.

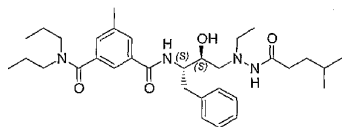


20

Example 3. N<sup>1</sup>-(1*S*,2*S*)-1-benzyl-3-[1-ethyl-2-(4-methylpentanoyl)hydrazino]-2-hydroxypropyl}-5-methyl-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dipropylisophthalamide: Synthesized as described above from *tert*-butyl 2-((2*S*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate, 4-

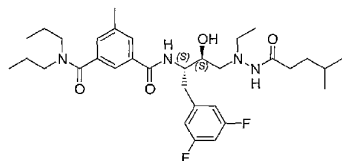
25

WO 02/094768 PCT/US02/16199  
 methylpentanoic acid and 5-methyl-N,N-dipropyl-isophthalamide  
 acid (WO 02/02512). MS (ESI+) for  $C_{33}H_{50}N_4O_4$   $m/z$  567.3 (M+H)<sup>+</sup>.



5

Example 4. N<sup>1</sup>-{(1S,2S)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[1-ethyl-2-(4-methylpentanoyl)hydrazino]-2-hydroxypropyl}-5-methyl-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dipropylisophthalamide:  
 Synthesized as described above from tert-butyl 2-((2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-(3,5difluorophenyl)butyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate, 3-methylpentanoic acid and 5-methyl-N,N-dipropyl-isophthalamide acid. MS (ESI+) for  $C_{33}H_{48}F_2N_4O_4$   $m/z$  603.3 (M+H)<sup>+</sup>.

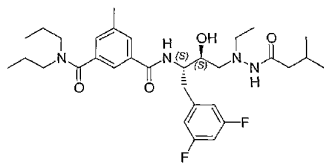


Example 5. N<sup>1</sup>-{(1S,2S)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[1-ethyl-2-(4-methylbutanoyl)hydrazino]-2-hydroxypropyl}-5-methyl-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dipropylisophthalamide:  
 Synthesized as described above from tert-butyl 2-((2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-(3,5difluorophenyl)butyl)-2-ethylhydrazinecarboxylate, 3-methylbutanoic acid and 5-methyl-

WO 02/094768

PCT/US02/16199

N,N-dipropyl-isophthalamic acid. MS (ESI+) for  $C_{32}H_{46}F_2N_4O_4$   $m/z$   
589.3 (M+H)<sup>+</sup>.



5

Example 6. The following compounds, as shown in Table 1 below, are prepared essentially according to the procedures outlined in Schemes 1-4 and according to examples 1-5:

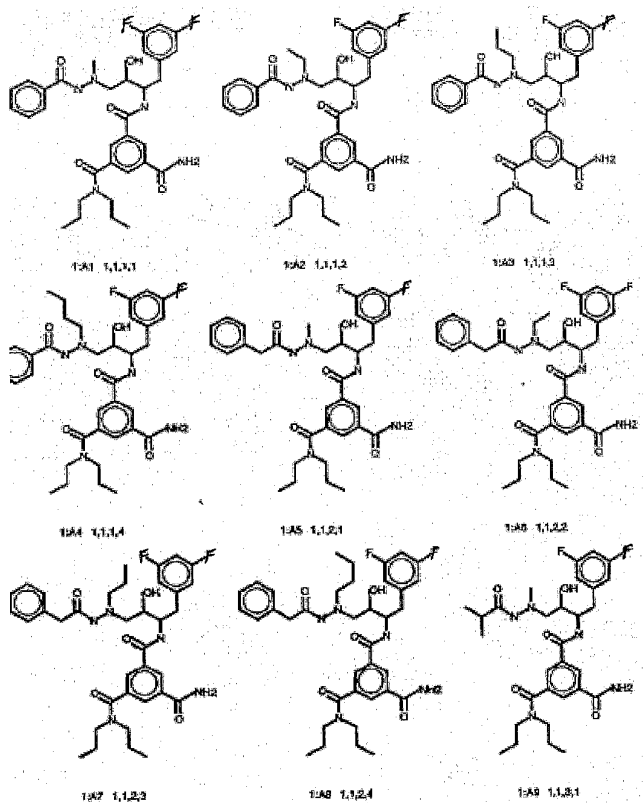
10

15

Table 1

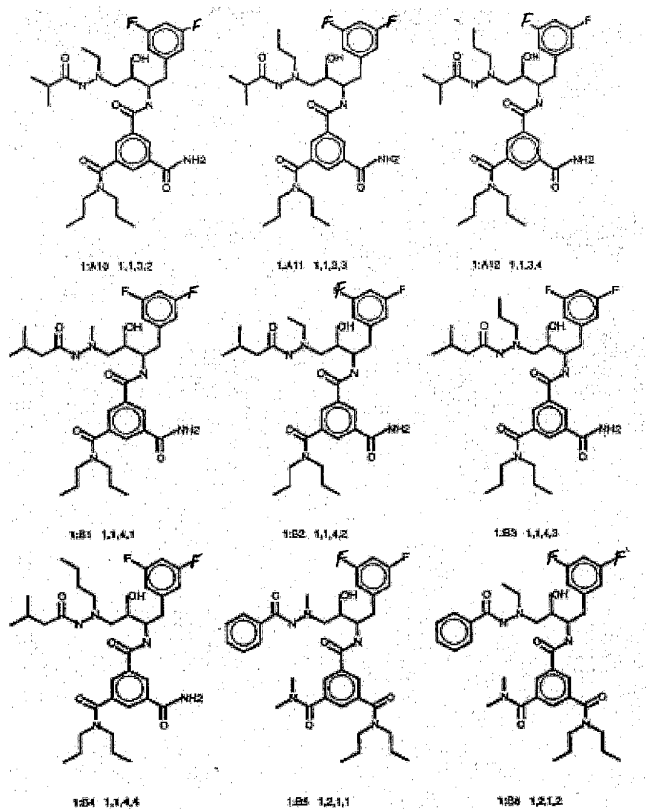
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

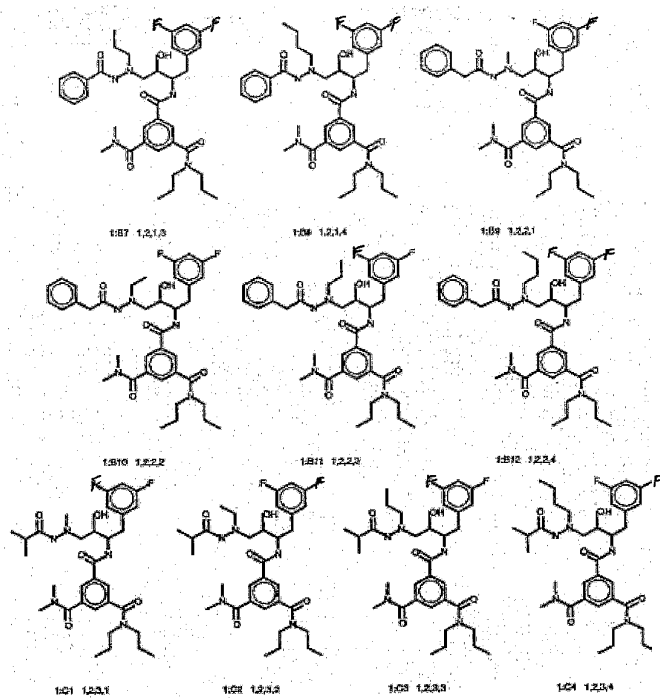
PCT/US02/16199





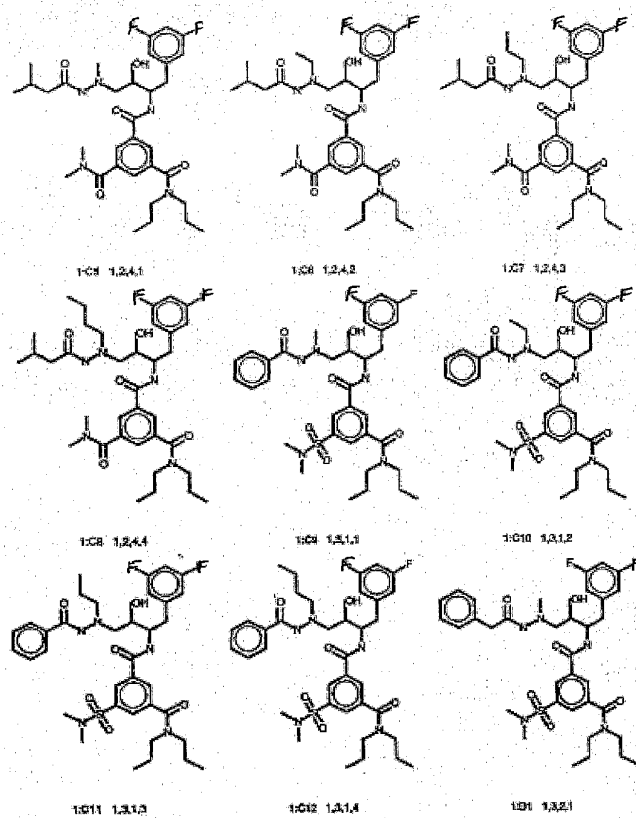
WO 02/094768

PCT/US02/16199



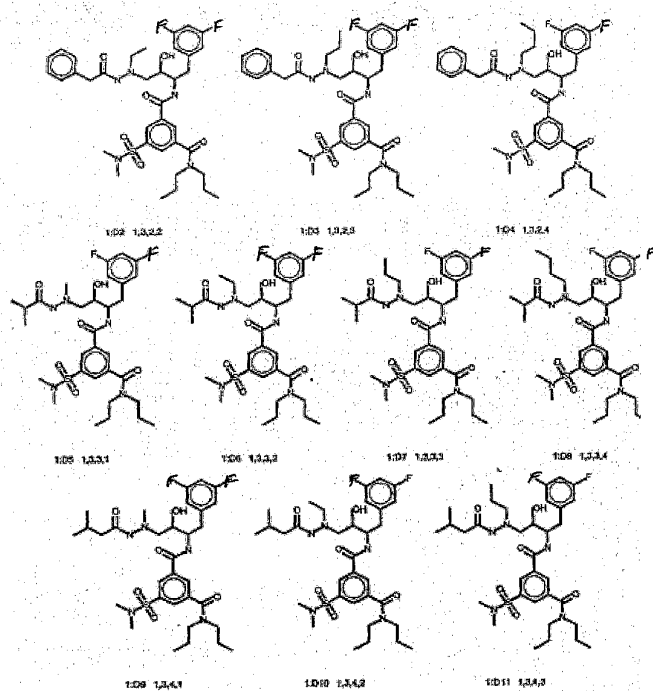
WO 02/094768

PCT/US02/16199



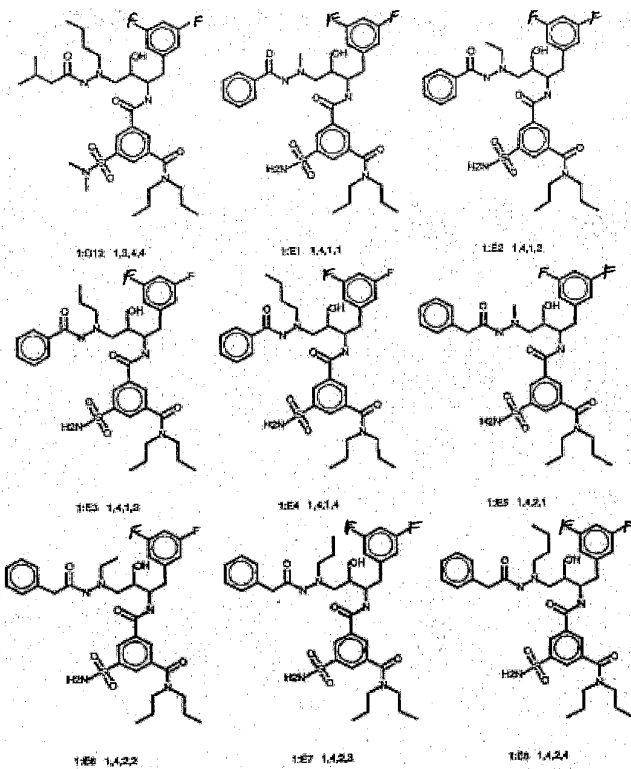
WO 02/094768

PCT/US02/16199



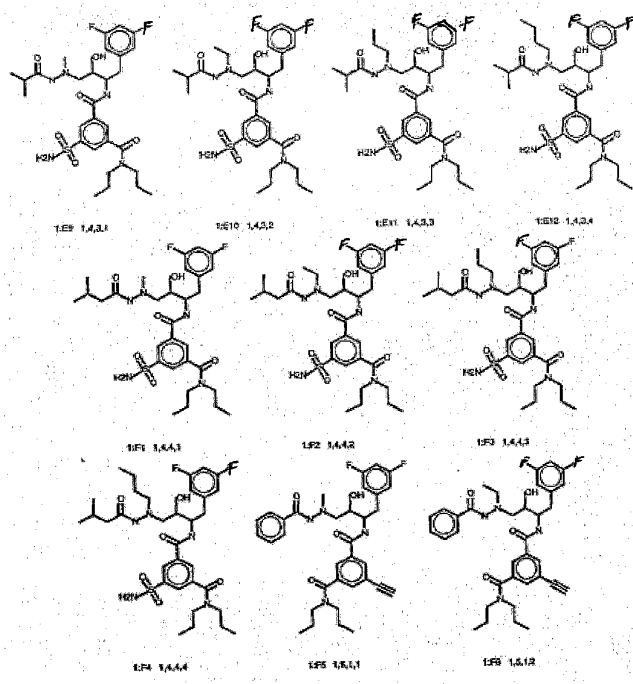
WO 02/094768

PCT/US02/16199



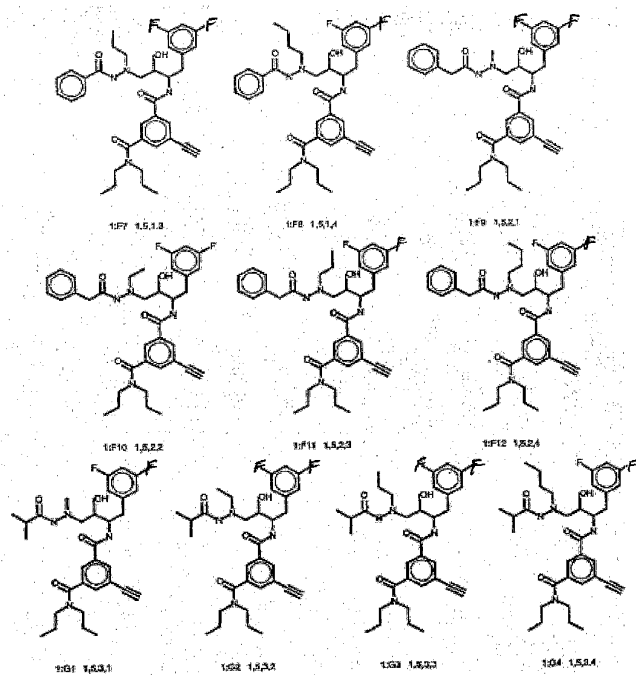
WO 02/094768

PCT/US02/16199



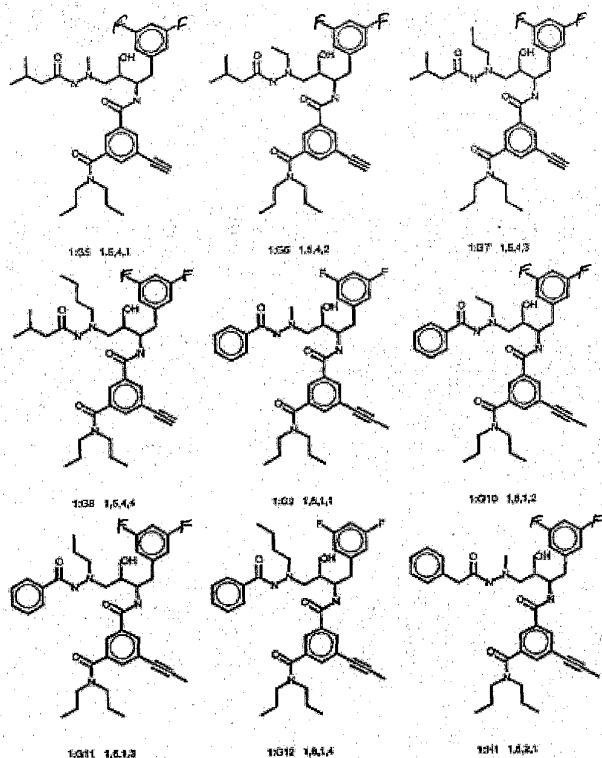
WO 02/094768

PCT/US02/16199



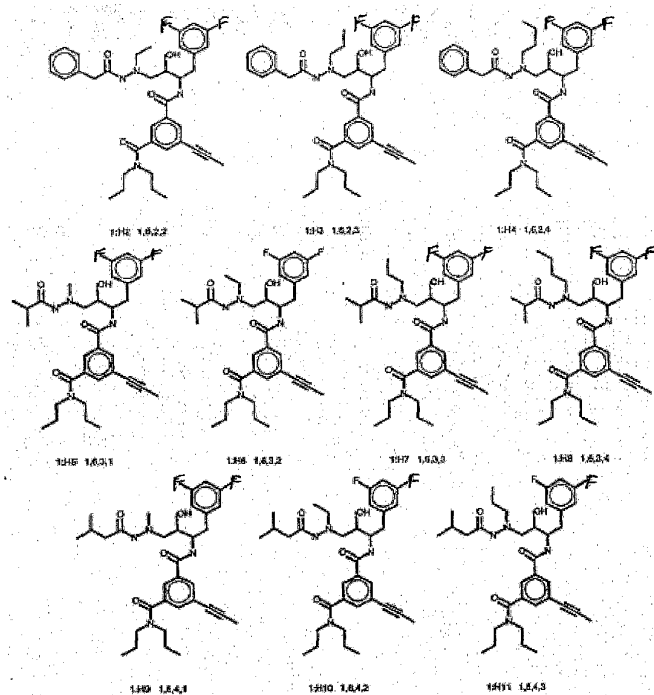
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

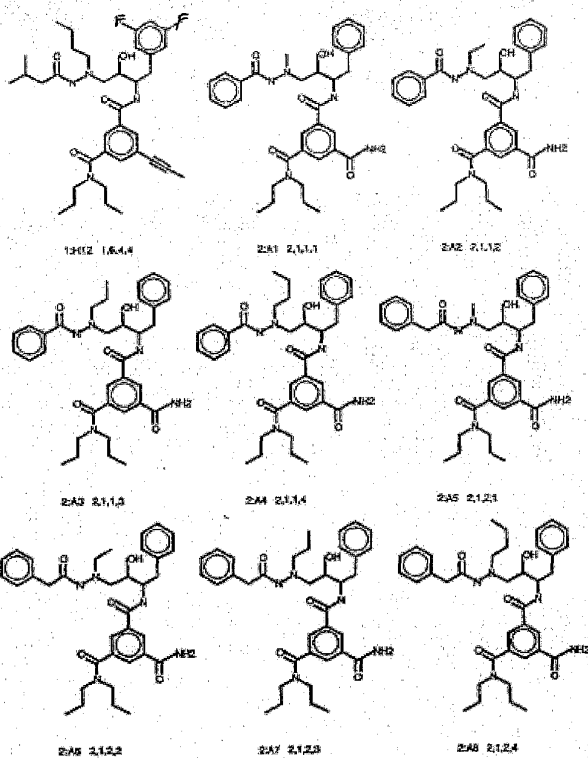
PCT/US02/16199





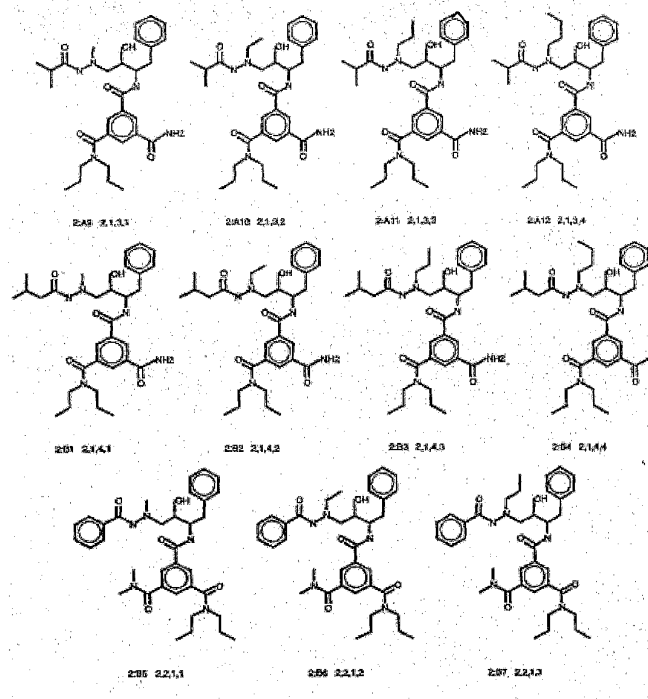
WO 02/094768

PCT/US02/16199



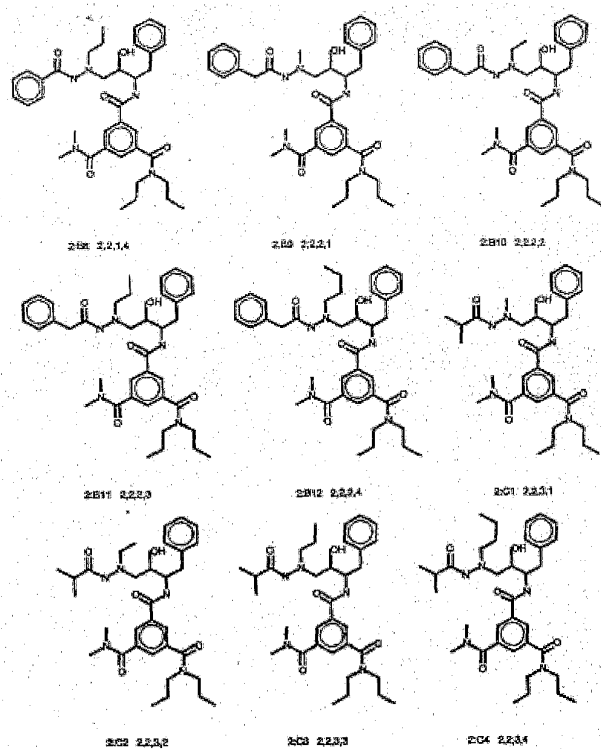
WO 02/094768

PCT/US02/16199



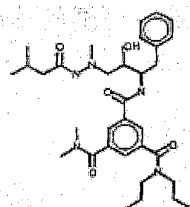
WO 02/094768

PCT/US02/16199

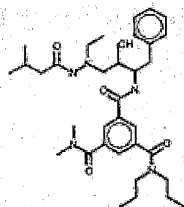


WO 02/094768

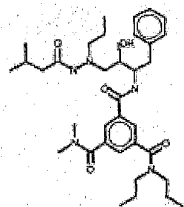
PCT/US02/16199



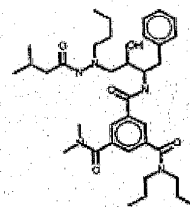
2C5 2.2.4.1



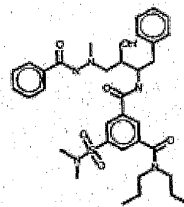
2C6 2.2.4.2



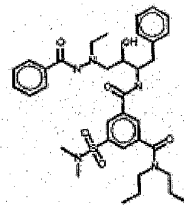
2C7 2.2.4.3



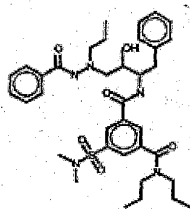
2C8 2.2.4.4



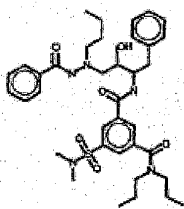
2C9 2.3.1.1



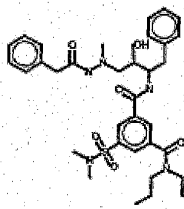
2C10 2.3.1.2



2C11 2.3.1.3



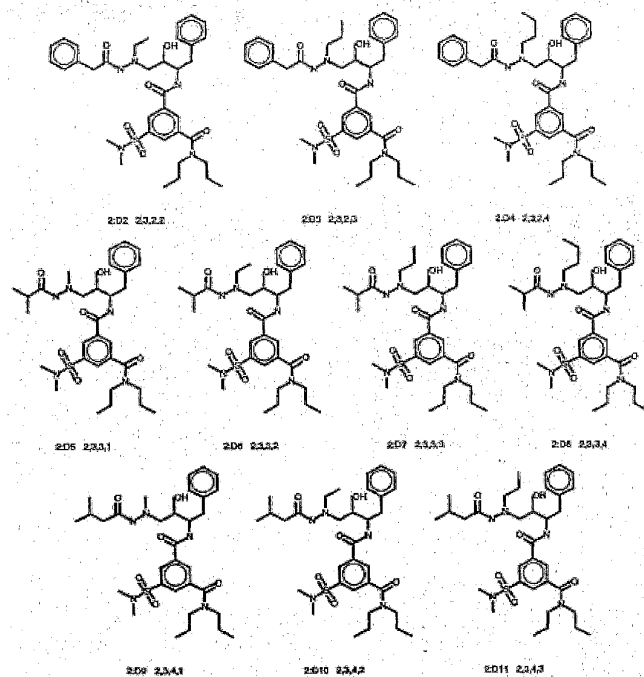
2C12 2.3.1.4



2D1 2.4.2.1

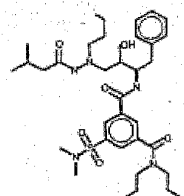
WO 02/094768

PCT/US02/16199

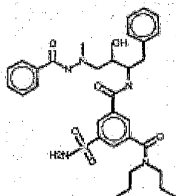


WO 02/094768

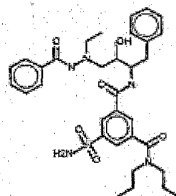
PCT/US02/16199



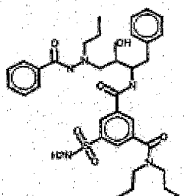
2D12 2,3,4,4



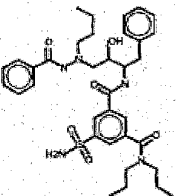
2E1 2,4,1,1



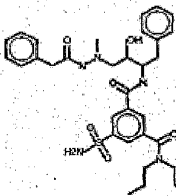
2E2 2,4,1,2



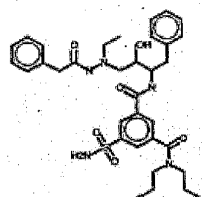
2E3 2,4,1,3



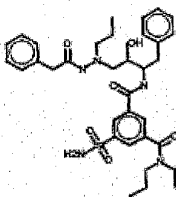
2E4 2,4,1,4



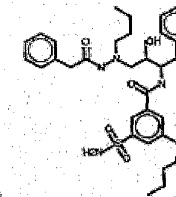
2E5 2,4,2,1



2E6 2,4,2,2



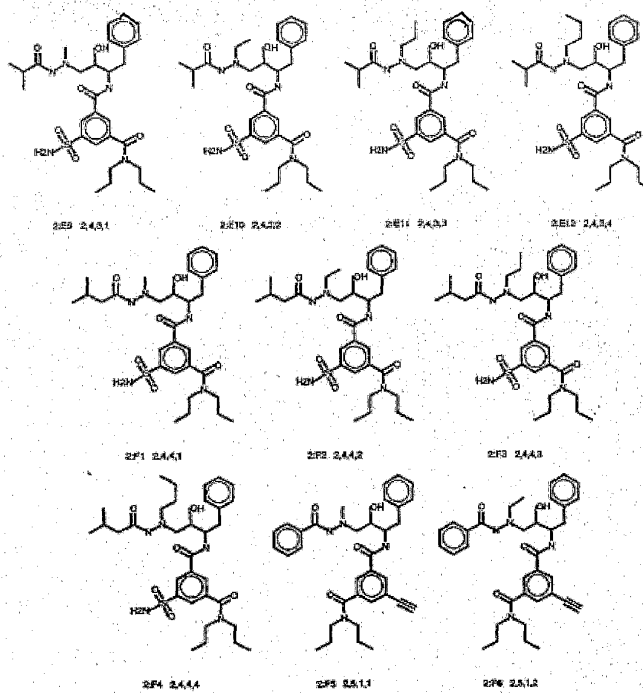
2E7 2,4,2,3



2E8 2,4,2,4

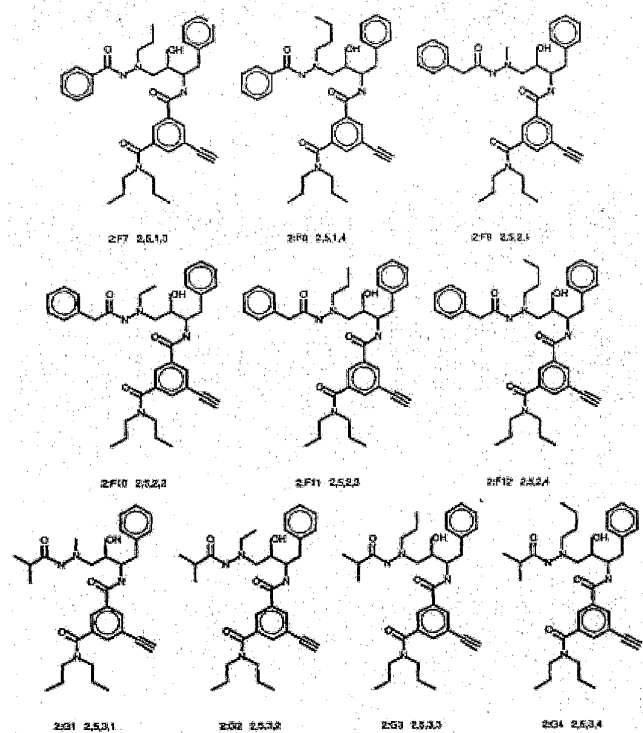
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

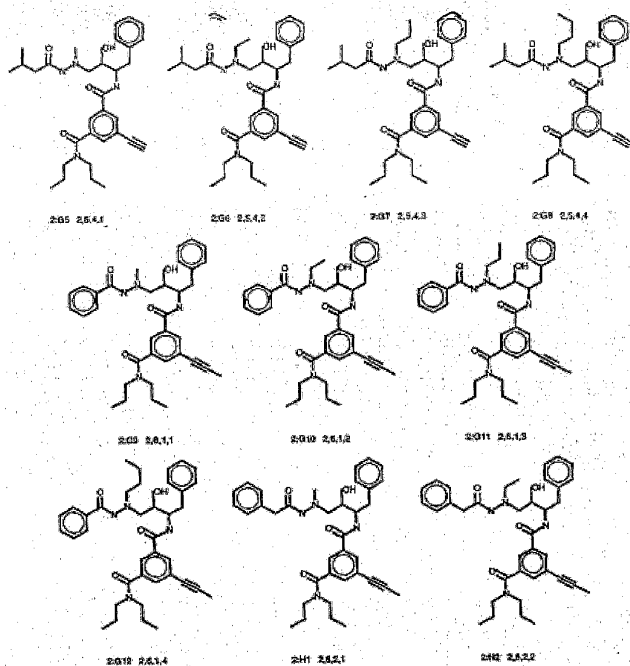
PCT/US02/16199





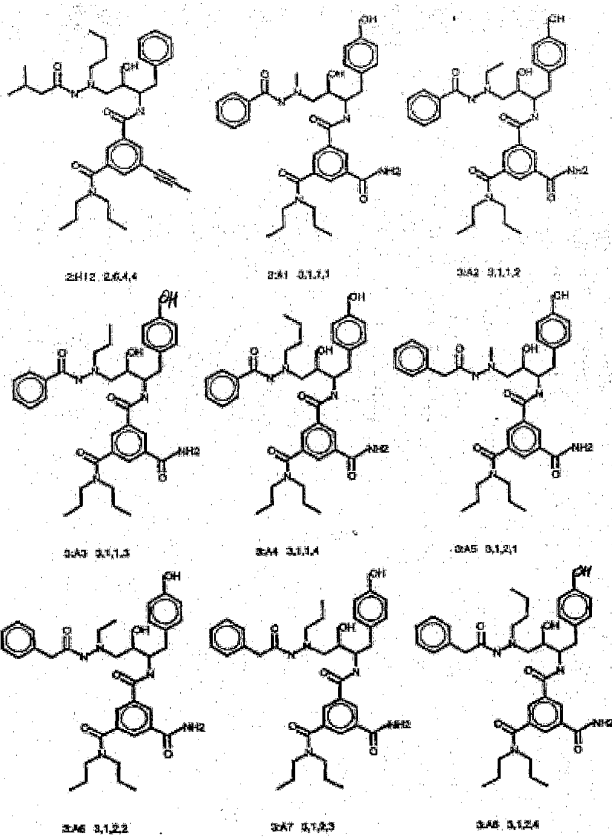
WO 02/094768

PCT/US02/16199



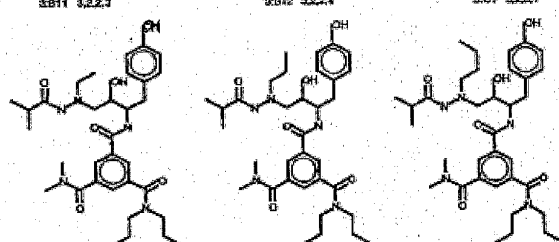
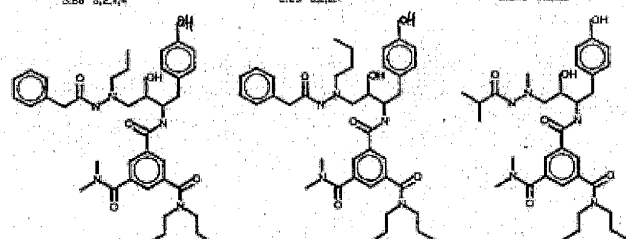
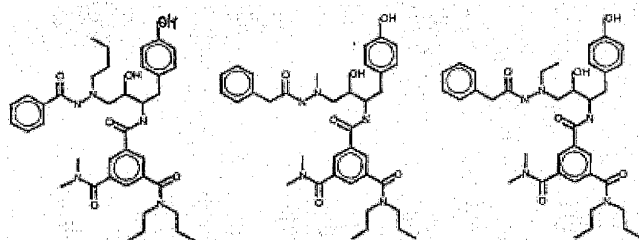
WO 02/094768

PCT/US02/16199



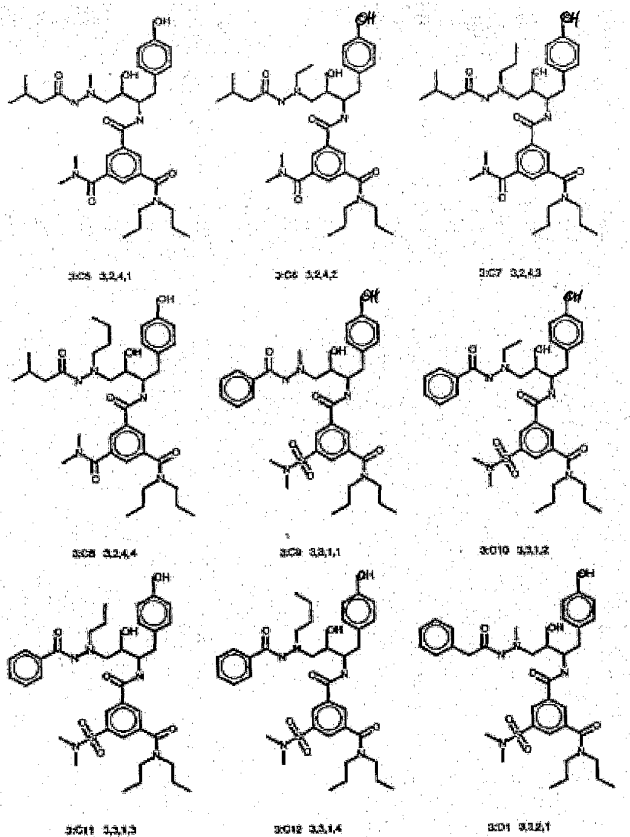
WO 02/094768

PCT/US02/16199



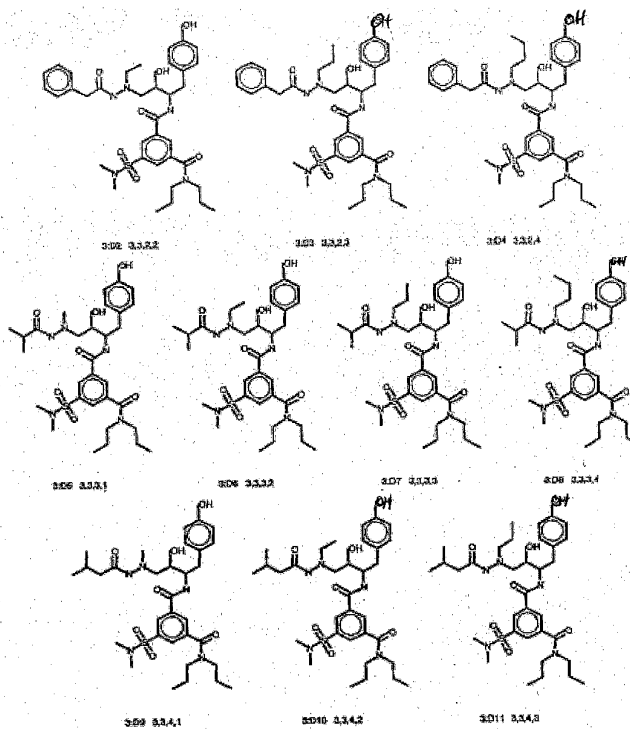
WO 02/094768

PCT/US02/16199



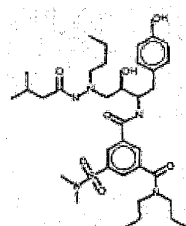
WO 02/094768

PCT/US02/16199

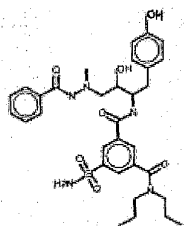


WO 02/094768

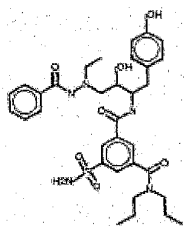
PCT/US02/16199



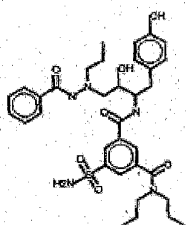
3D12 3,3,4,4



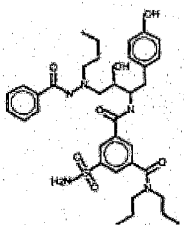
3E1 3,4,1,1



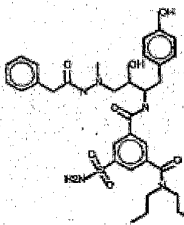
3E2 3,4,1,2



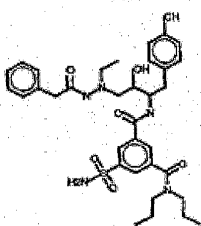
3E3 3,4,1,3



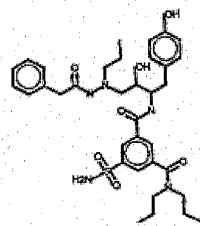
3E4 3,4,1,4



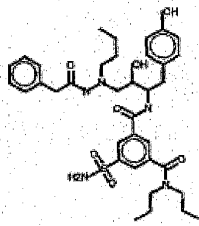
3E5 3,4,2,1



3E6 3,4,2,2



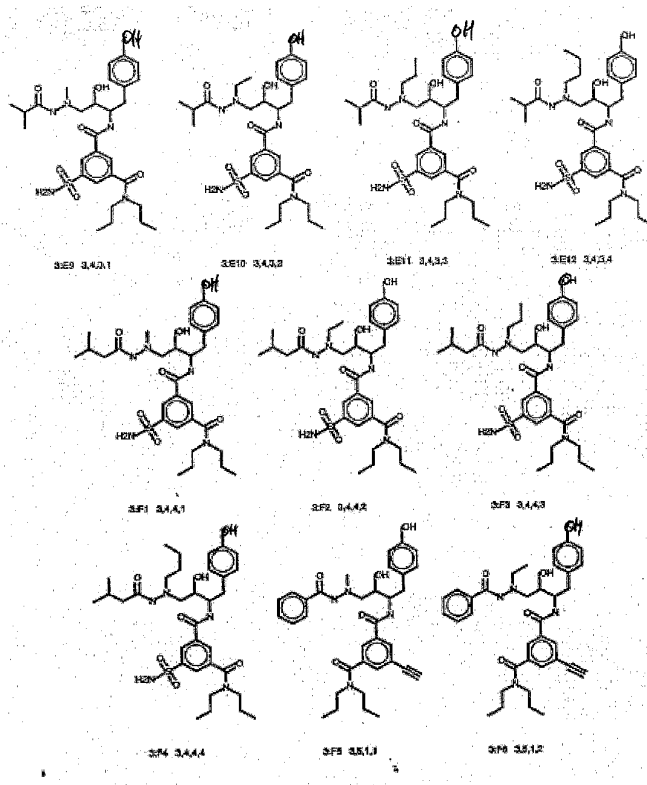
3E7 3,4,2,3



3E8 3,4,2,4

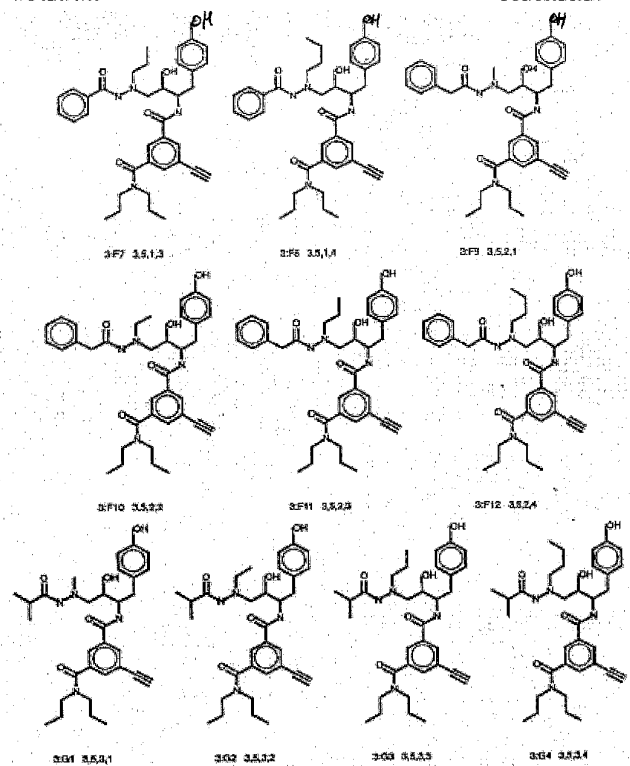
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

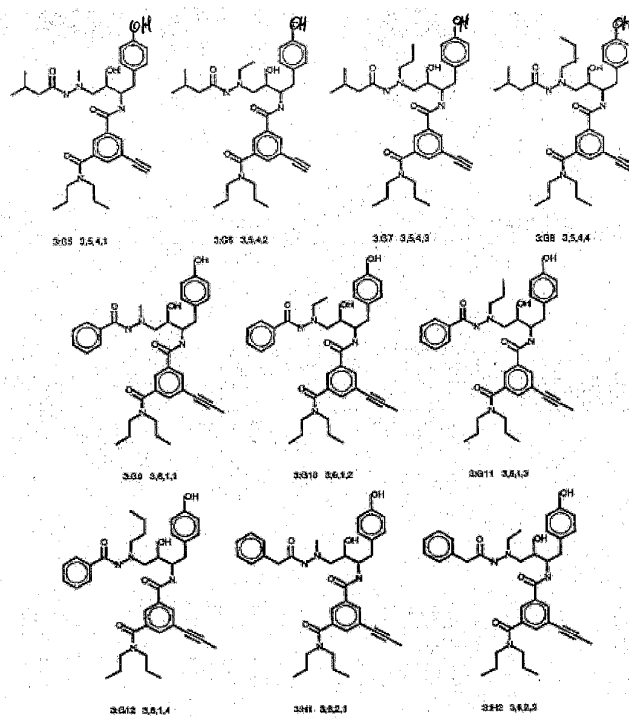
PCT/US02/16199





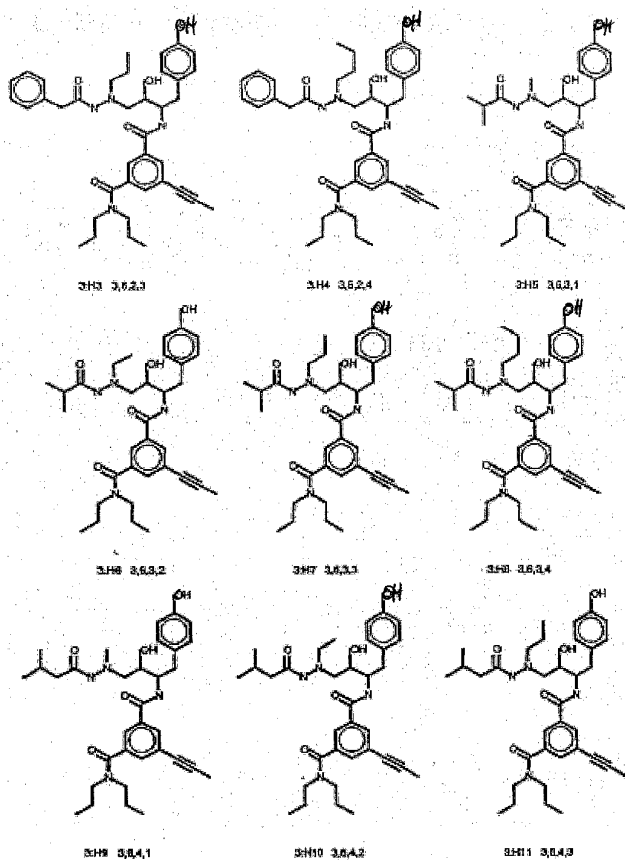
WO 02/094768

PCT/US02/16199



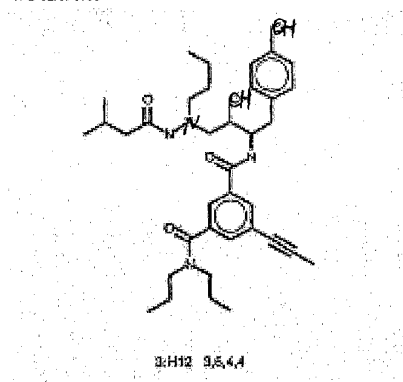
WO 02/094768

PCT/US02/16199



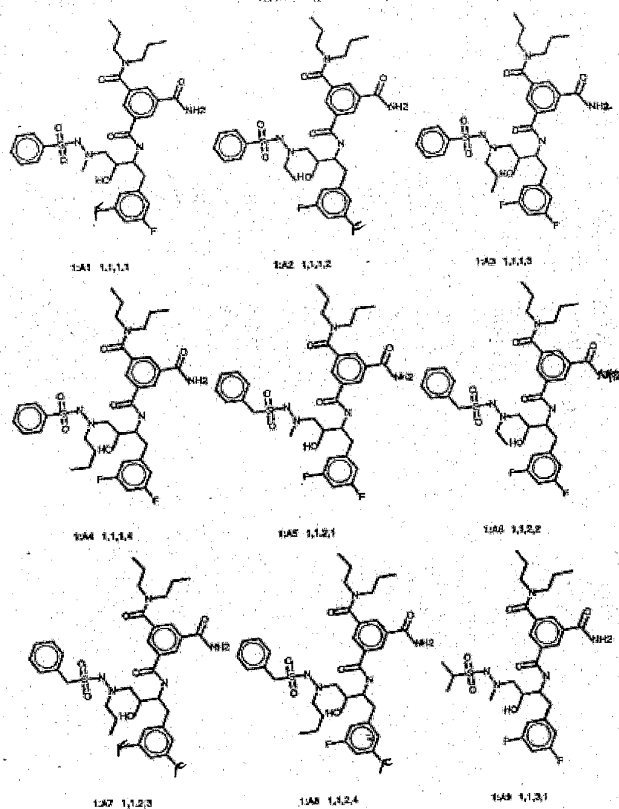
WO 02/094768

PCT/US02/16199



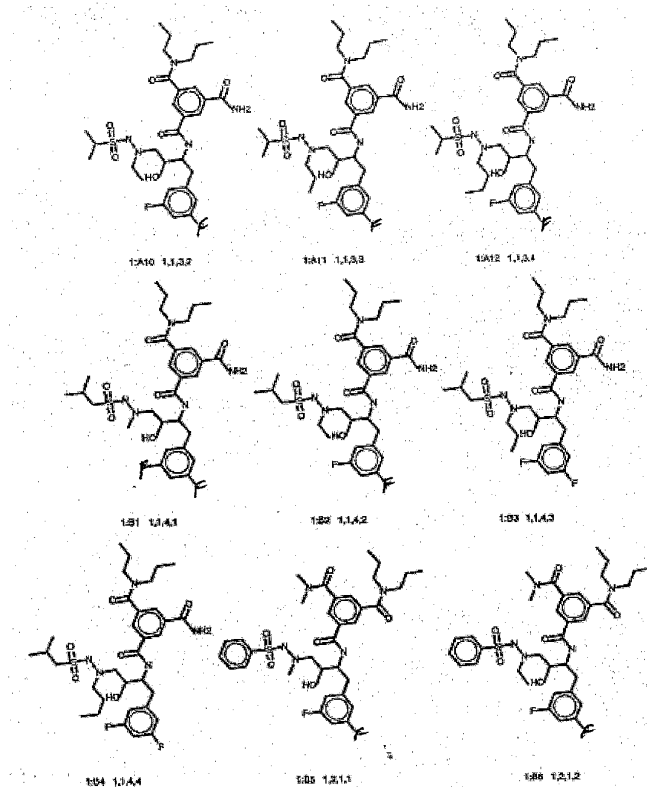
WO 02/094768

PCT/US02/16199

Chart of library "PDABSI-2"  
With location, precursors

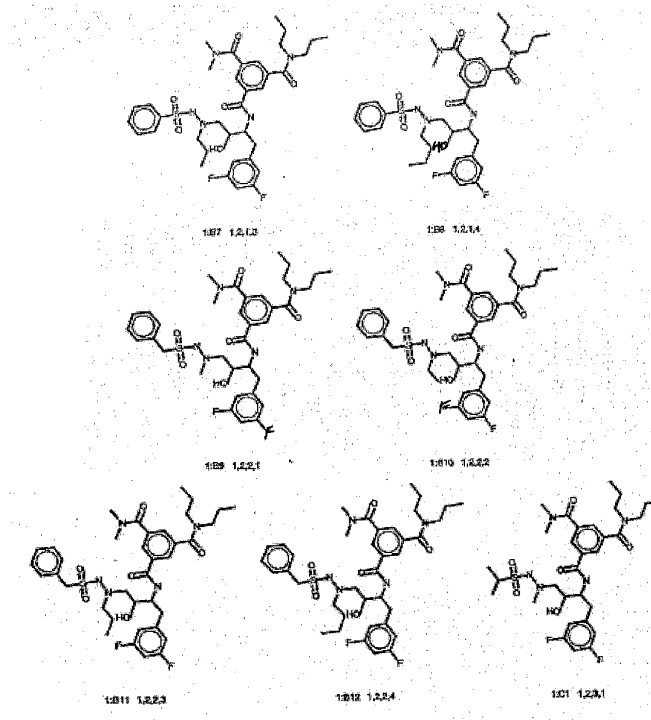
WO 02/094768

PCT/US02/16199



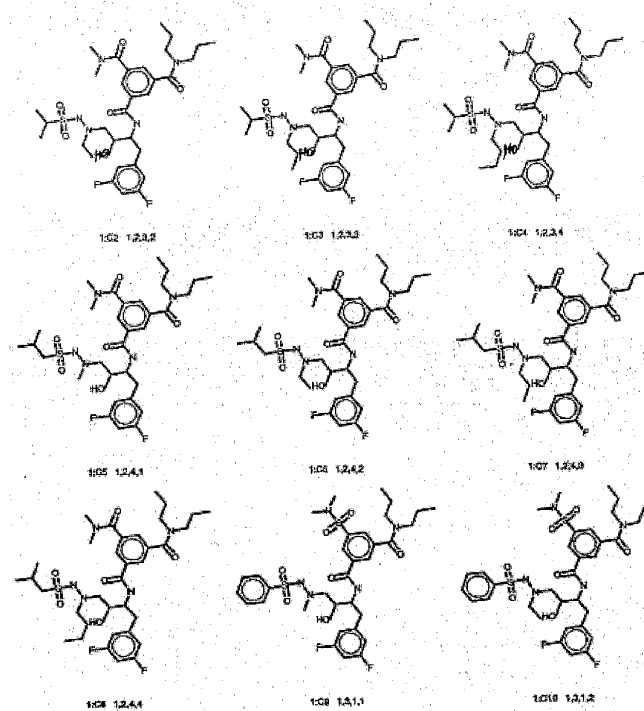
WO 02/094768

PCT/US02/16199



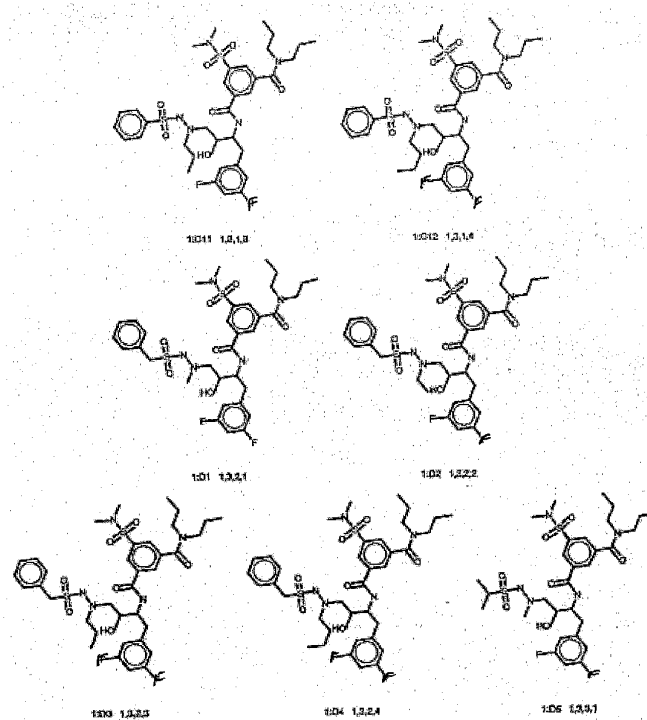
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

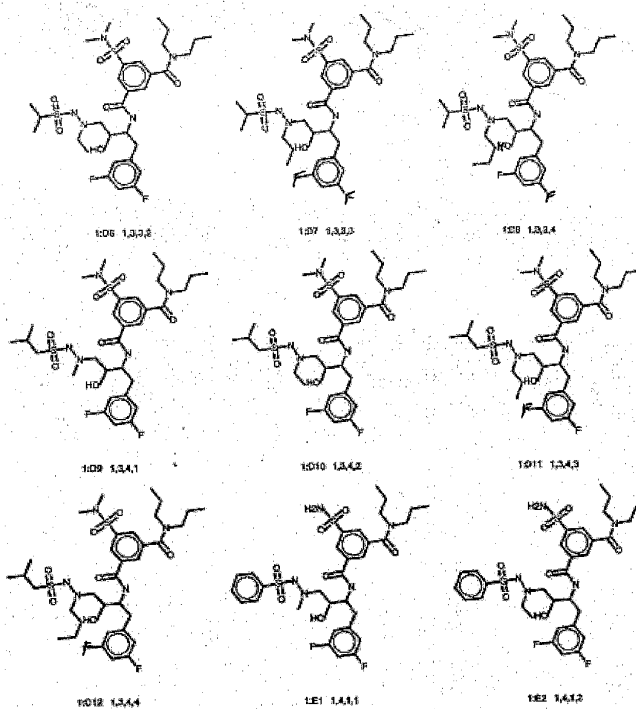
PCT/US02/16199





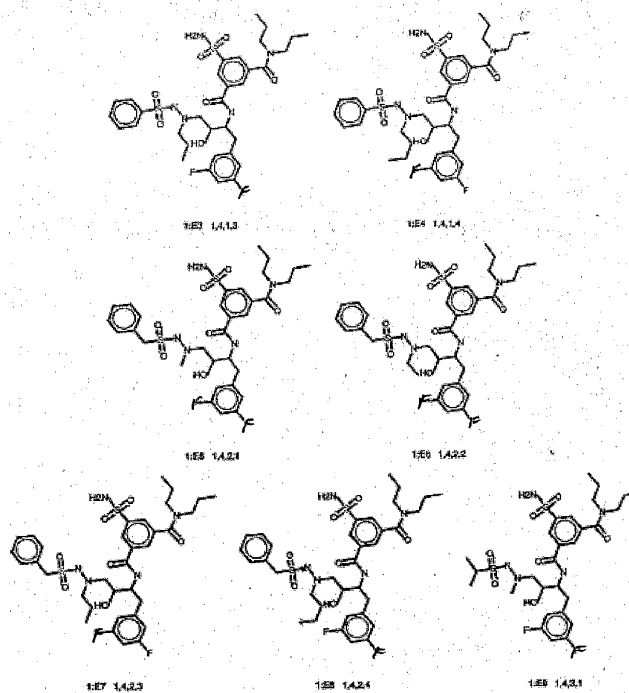
WO 02/094768

PCT/US02/16199



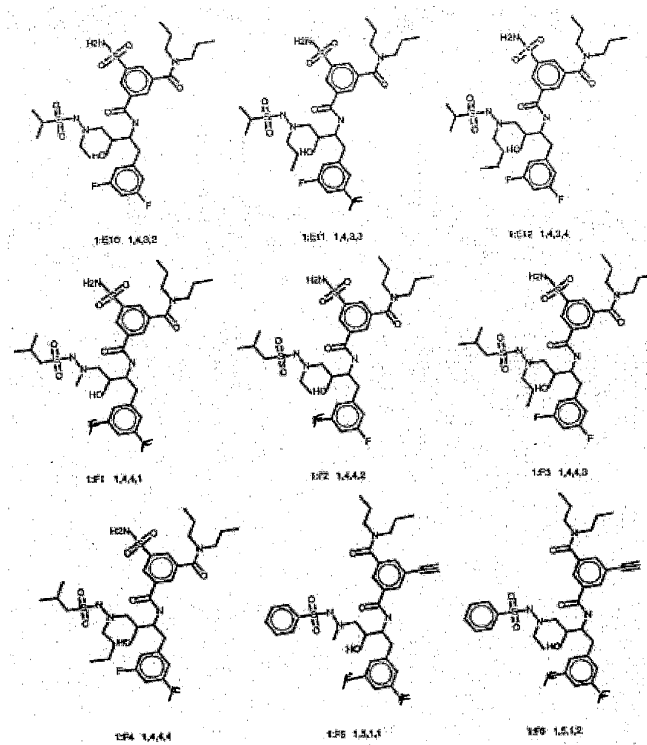
WO 02/094768

PCT/US02/16199



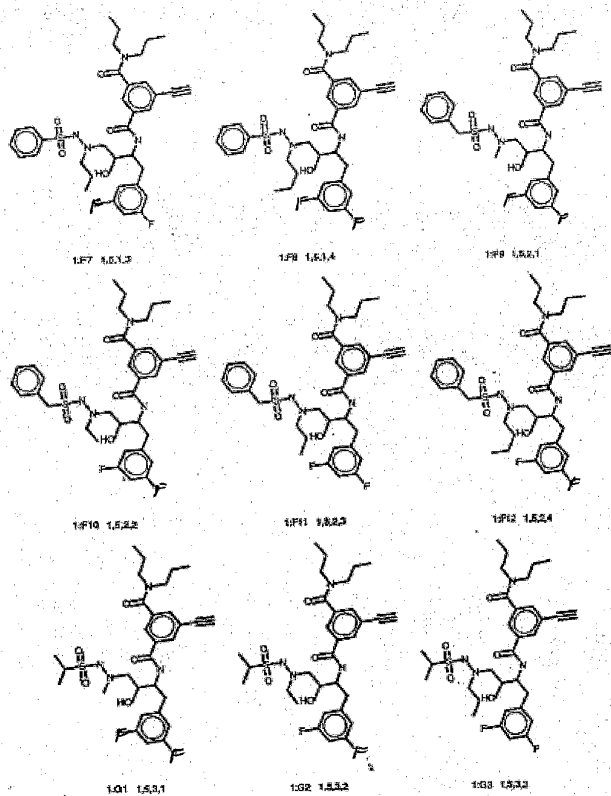
WO 02/094768

PCT/US02/16199



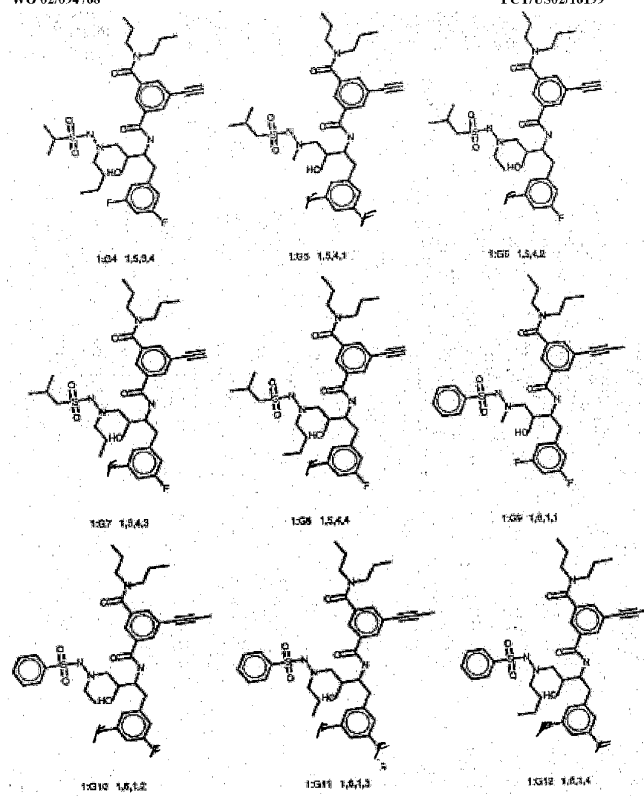
WO 02/094768

PCT/US02/16199



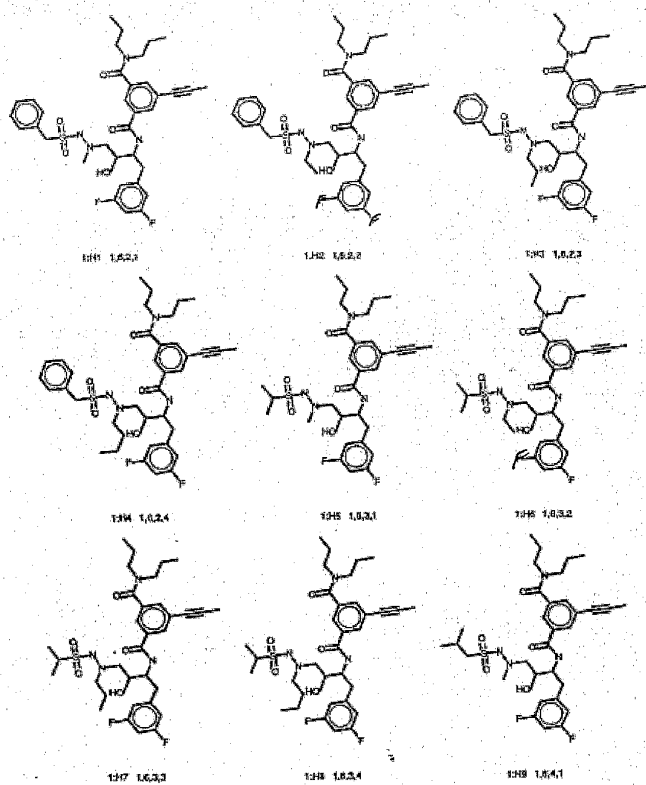
WO 02/094768

PCT/US02/16199



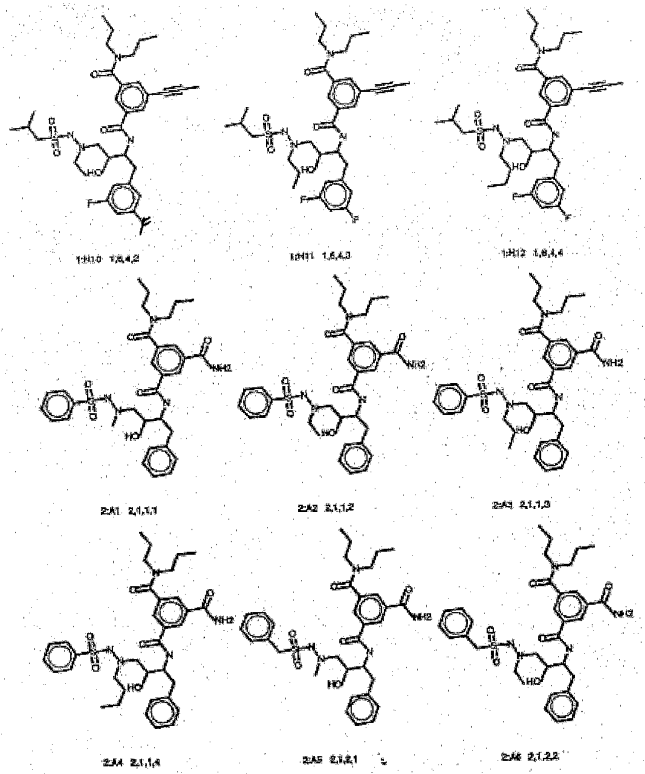
WO 02/094768

PCT/US02/16199



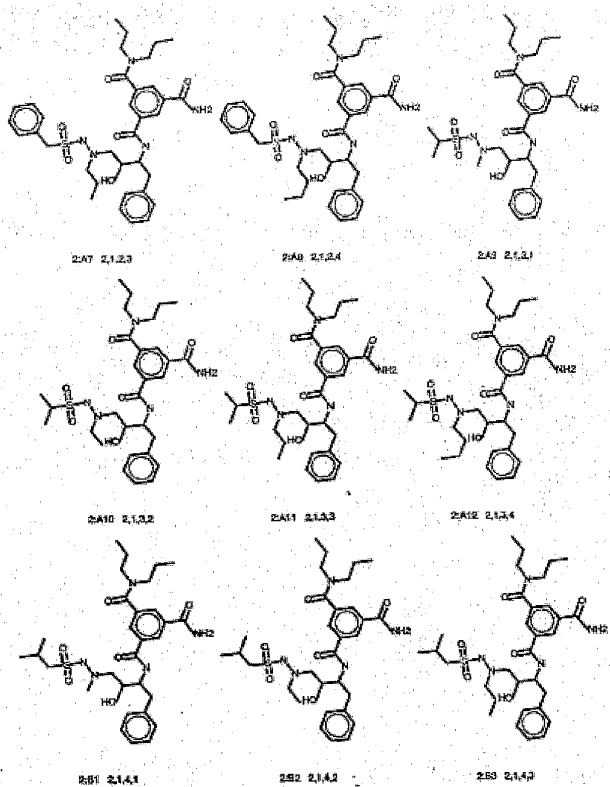
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

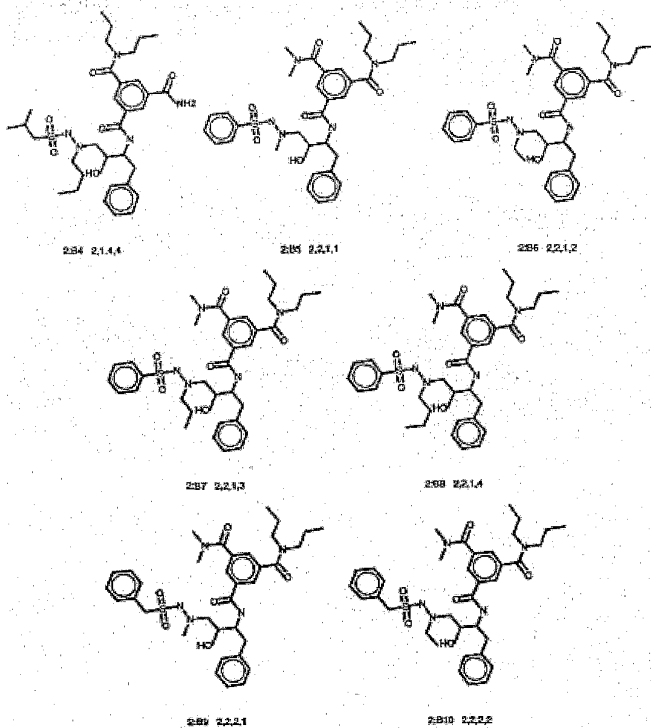
PCT/US02/16199





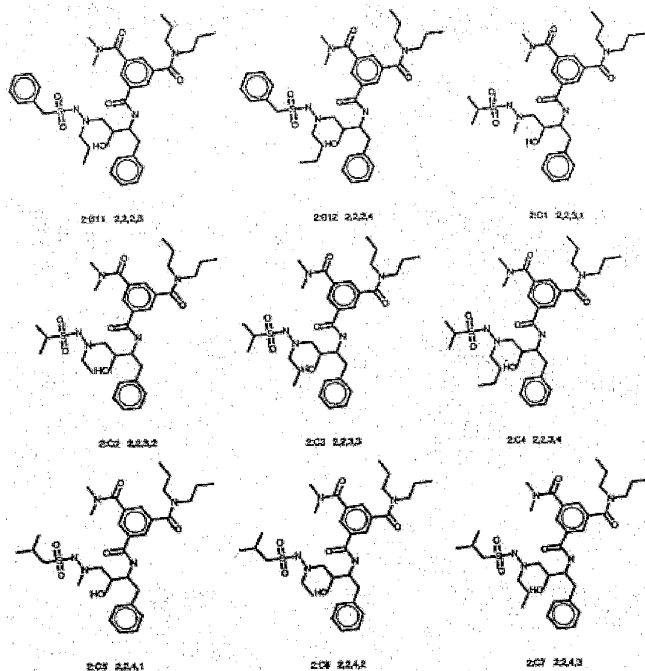
WO 02/094768

PCT/US02/16199



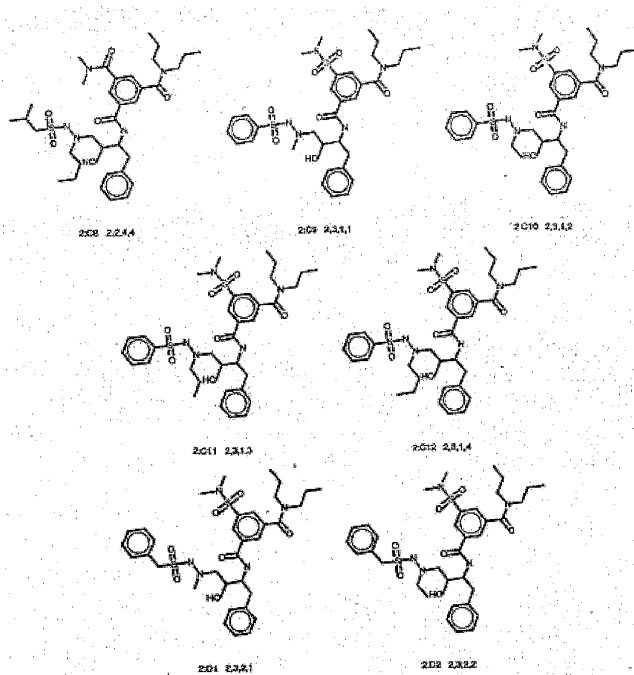
WO 02/094768

PCT/US02/16199



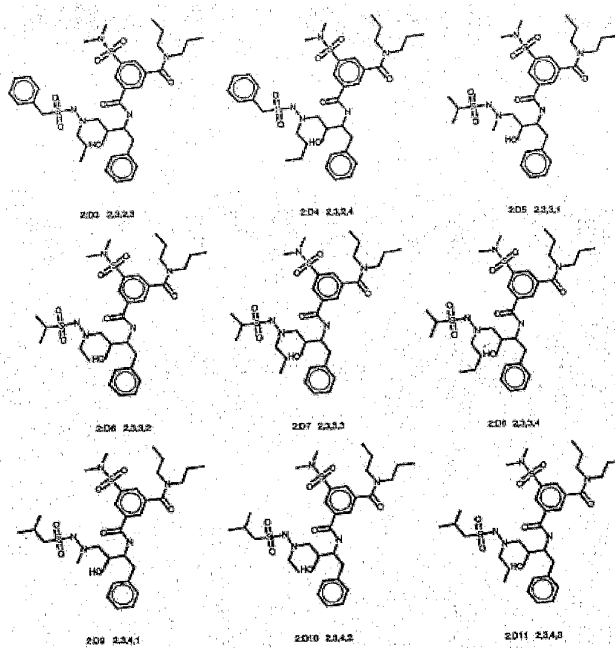
WO 02/094768

PCT/US02/16199



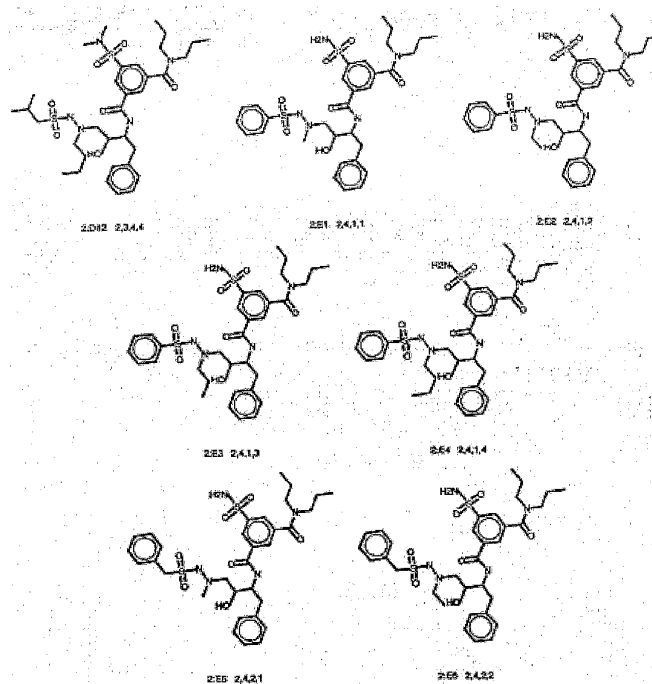
WO 02/094768

PCT/US02/16199



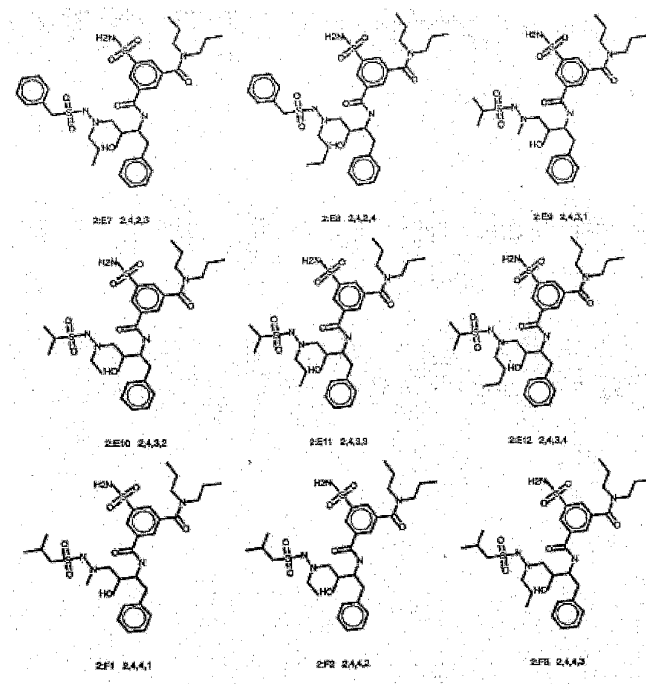
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

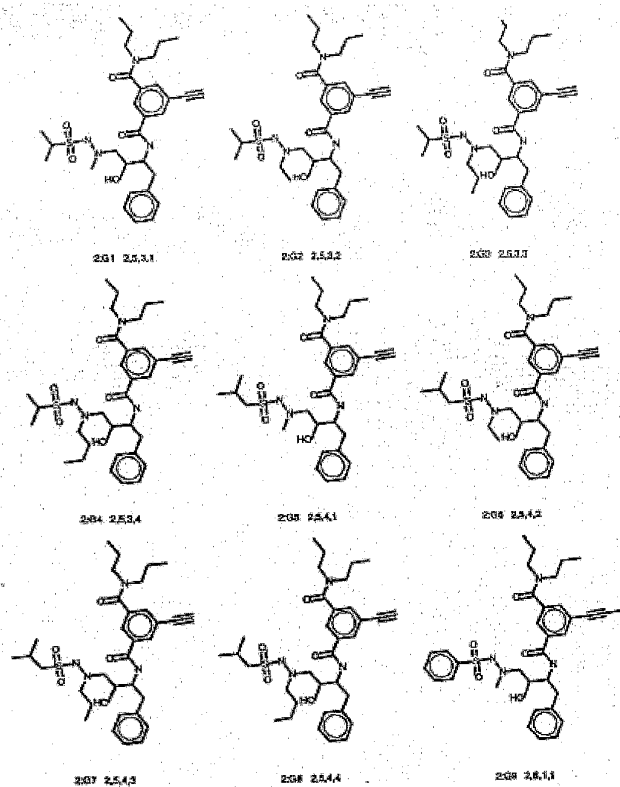
PCT/US02/16199





WO 02/094768

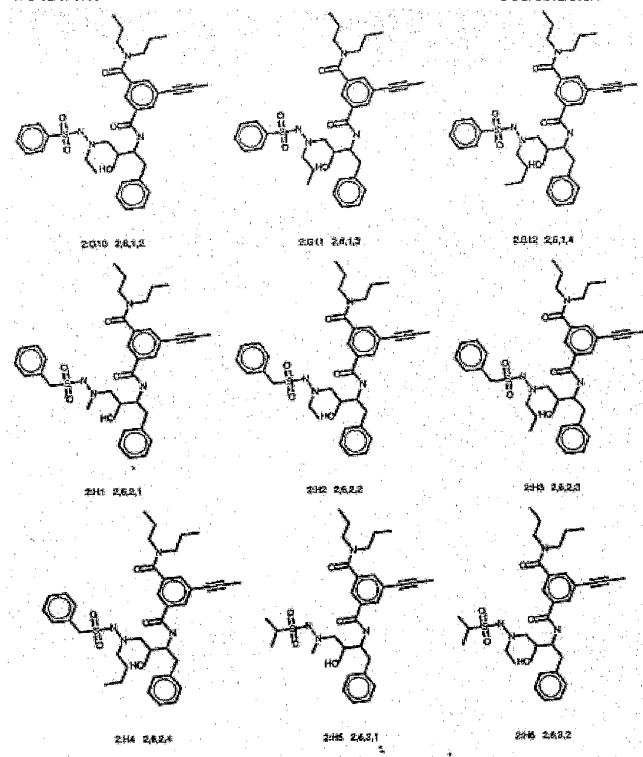
PCT/US02/16199





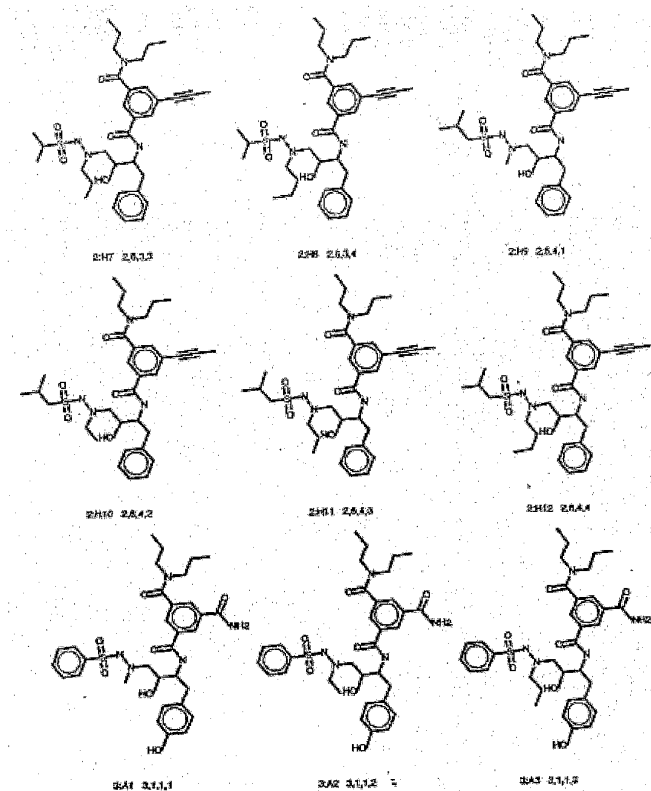
WO 02/094768

PCT/US02/16199



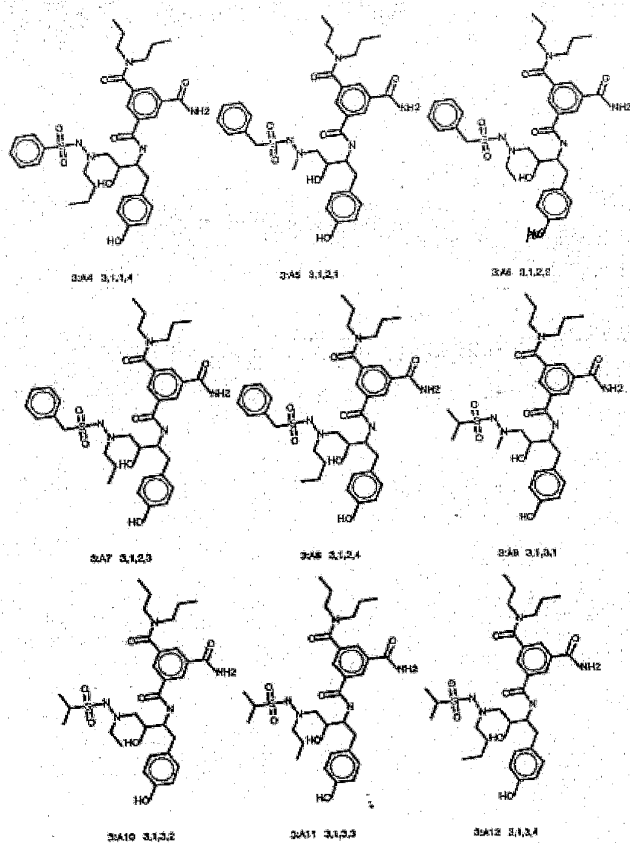
WO 02/094768

PCT/US02/16199



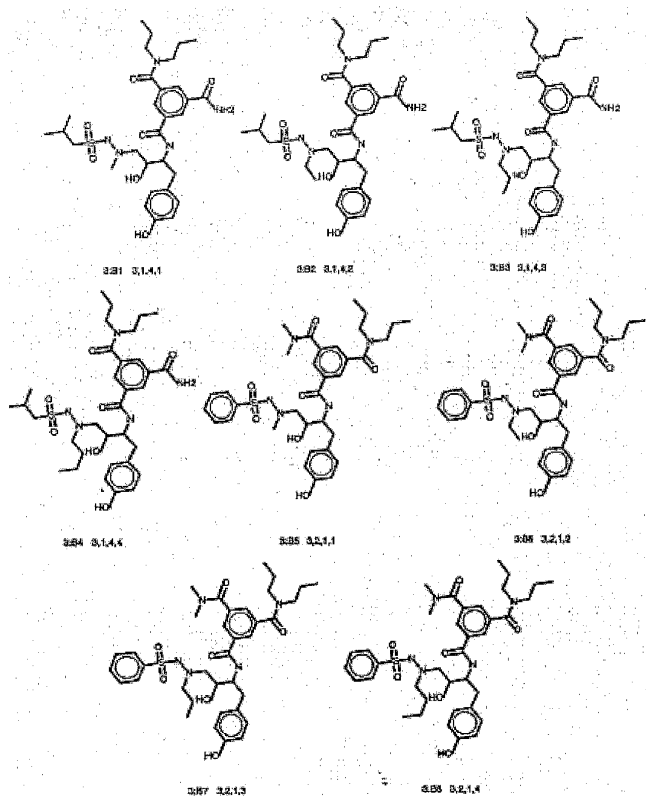
WO 02/094768

PCT/US02/16199



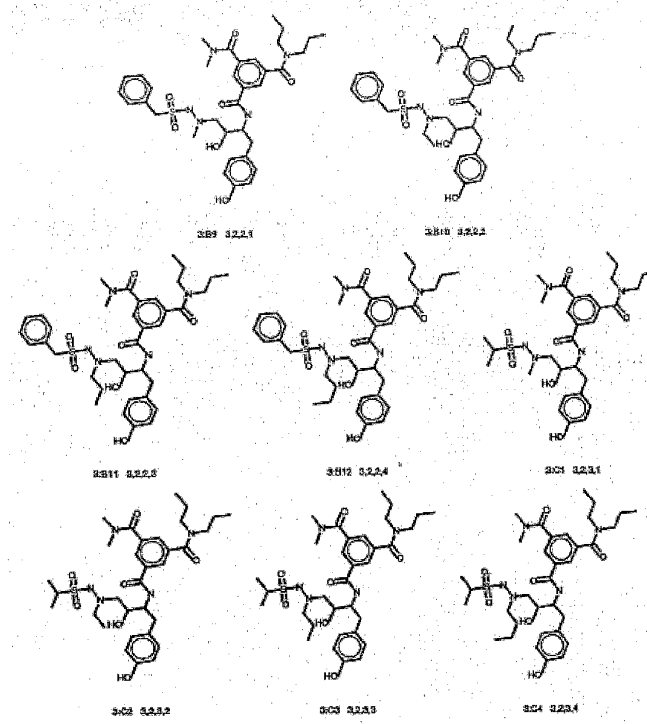
WO 02/094768

PCT/US02/16199



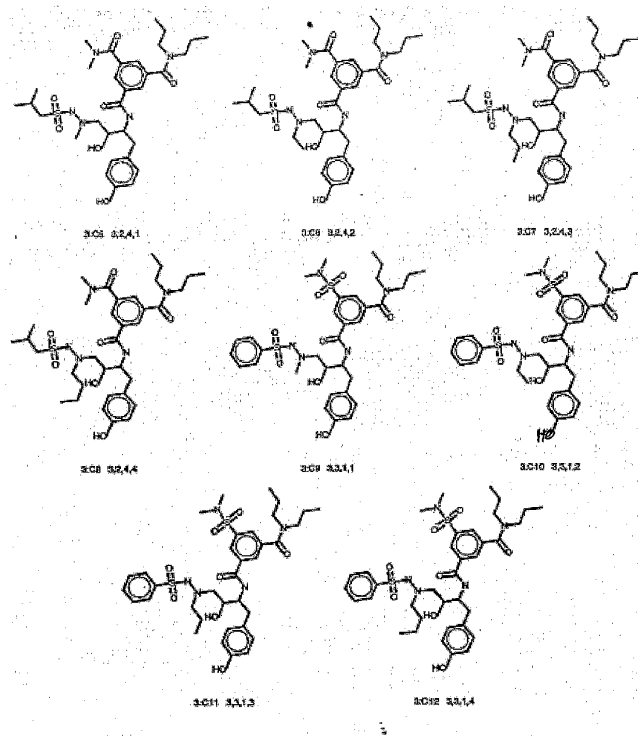
WO 02/094768

PCT/US02/16199



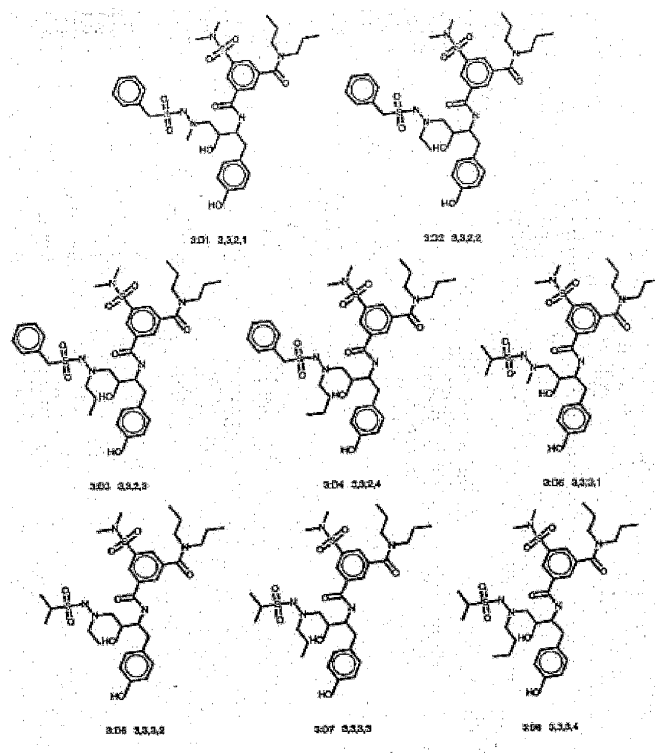
WO 02/094768

PCT/US02/16199



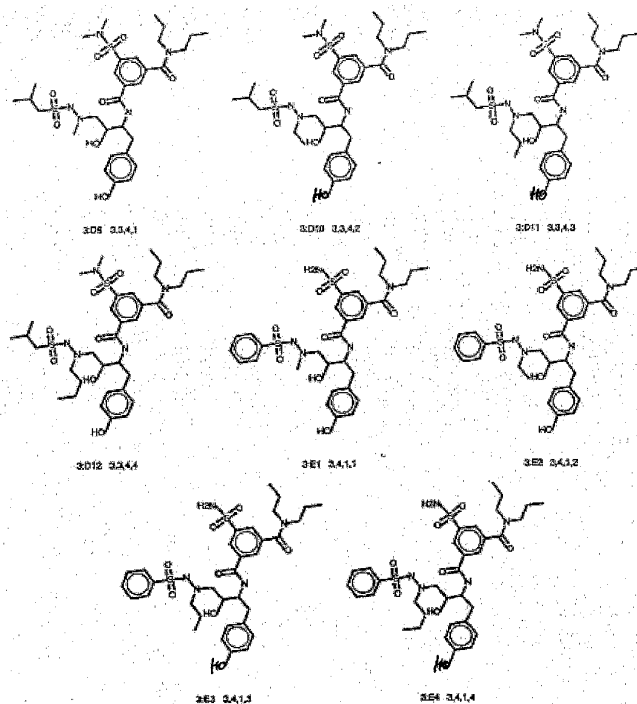
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

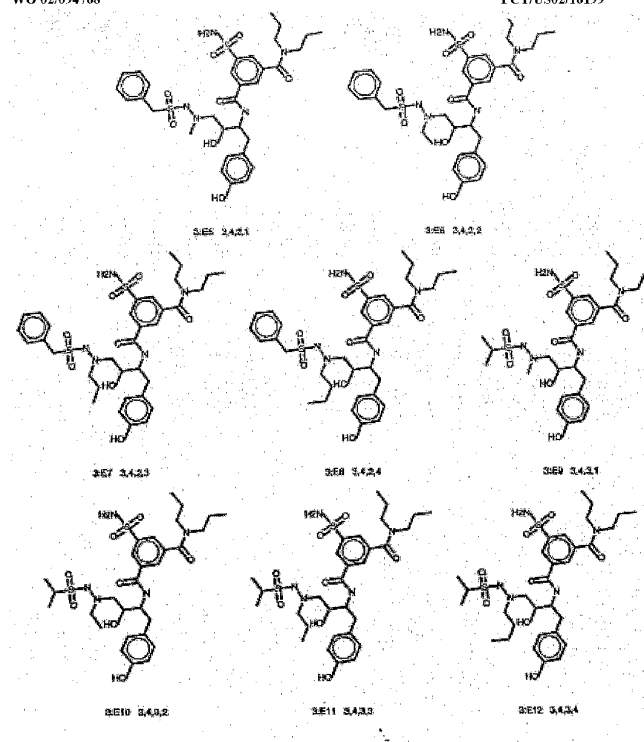
PCT/US02/16199





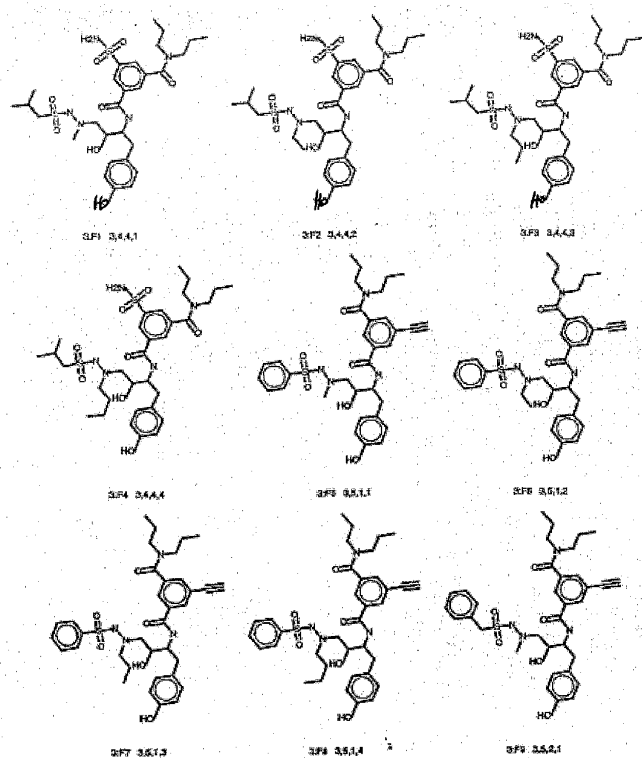
WO 02/094768

PCT/US02/16199



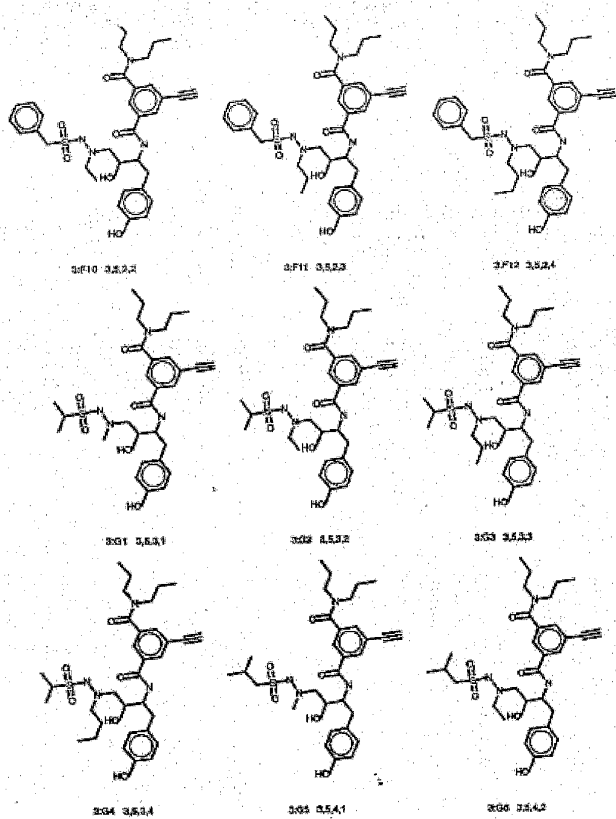
WO 02/094768

PCT/US02/16199



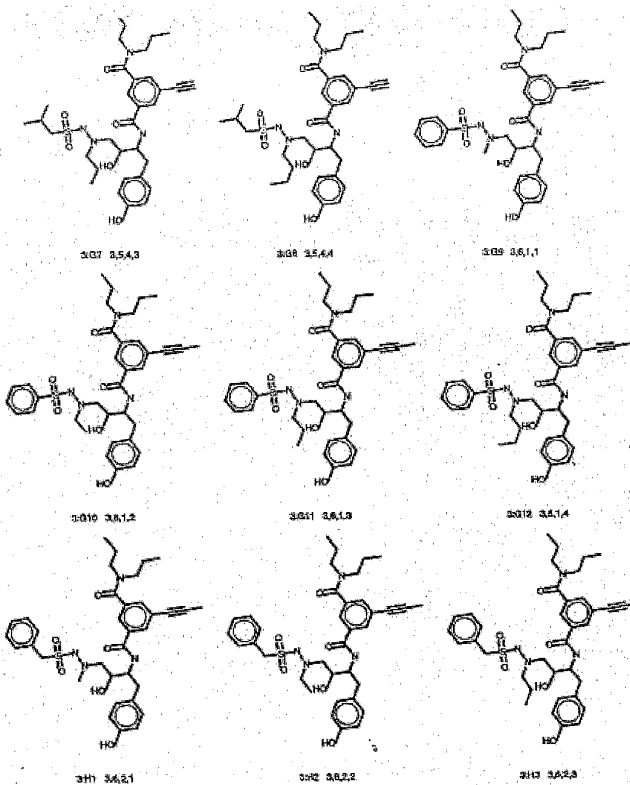
WO 02/094768

PCT/US02/16199



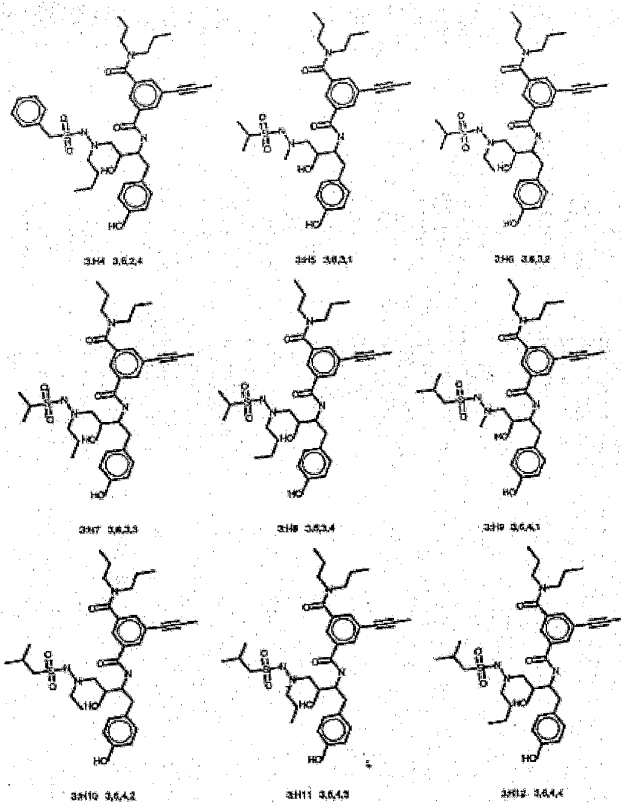
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

PCT/US02/16199



5 The compounds of the invention may exist as geometric or stereoisomers as well as tautomers. Thus, the invention includes all tautomers and geometric isomers, such as the *E* and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

Z geometric isomers, as well as mixtures thereof. Furthermore, the invention includes pure enantiomers and diastereomers as well as mixtures thereof, including racemic mixtures. The individual geometric isomers, enantiomers, or diastereomers may  
5 be prepared or isolated by methods known in the art.

Compounds of the invention of designated stereochemistry may be included in mixtures, including racemic mixtures, with other enantiomers, diastereomers, geometric isomers or tautomers. Compounds of the invention with designated  
10 stereochemistry are typically present in these mixtures in excess of 50 percent. Preferably, compounds of the invention with designated stereochemistry are present in these mixtures in excess of 80 percent. Most preferably, compounds of the invention with designated stereochemistry are present in these  
15 mixtures in excess of 90 percent.

Several of the compounds of formula (I) above are amines, and as such form salts when reacted with acids. Pharmaceutically acceptable salts are generally preferred over the corresponding amines of the invention since they typically  
20 produce compounds which are more water soluble, stable and/or more crystalline. Pharmaceutically acceptable salts are any salt which retains the activity of the parent compound and does not impart any deleterious or undesirable effect on the subject to whom it is administered and in the context in which it is  
25 administered. Pharmaceutically acceptable salts include salts of both inorganic and organic acids. The preferred pharmaceutically acceptable salts include salts of the following acids: acetic, aspartic, benzenesulfonic, benzoic, bicarbonic, bisulfuric, bitartaric, butyric, calcium edetate, camsyllic, carbonic, chlorobenzoic, citric, edetic, edisylic, estolic,  
30 esyl, esylic, formic, fumaric, gluceptic, gluconic, glutamic, glycolylarsanilic, hexamic, hexylresorcinoic, hydrabamic, hydrobromic, hydrochloric, hydroiodic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, methylnitric, methylsulfuric, mucic,  
35

WO 02/094768

PCT/US02/16199

muconic, napeylic, nitric, oxalic, p-nitromethanesulfonic, pamoic, pantothenic, phosphoric, monohydrogen phosphoric, dihydrogen phosphoric, phthalic, polygalactouronic, propionic, salicylic, stearic, succinic, succinic, sulfamic, sulfanilic, sulfonic, sulfuric, tannic, tartaric, teoclic and toluenesulfonic. For other acceptable salts, see *Int. J. Pharm.*, 33, 201-217 (1986) and *J. Pharm. Sci.*, 66(1), 1, (1977).

The invention provides compounds, compositions, kits, 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.

#### Methods of the Invention

As previously mentioned, compounds of the invention, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof, are useful for treating humans 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 useful 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. The compounds and compositions of the invention are particularly useful for treating or

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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.

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 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



WO 02/094768

PCT/US02/16199

least one symptom of the disorder for which the compound is administered. Typically, the compositions are formulated for single dosage administration.

5 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 carriers include controlled release formulations, such as, but not limited to, microencapsulated delivery systems. The active compound is included in the pharmaceutically acceptable carrier  
10 in an amount sufficient to exert a therapeutically useful effect 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.

15 The compounds and compositions of the invention can be enclosed in multiple or single dose containers. The enclosed 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  
20 diluent may be provided as separated components for combination 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,  
25 each container holding one or more unit dose of the compound of 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,  
30 ampoules, vials, and the like for parenteral administration; and patches, medipads, creams, and the like for topical administration.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, inactivation, and  
35 excretion rates of the active compound, the dosage schedule, and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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 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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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, 5 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.

When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in 10 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. The compounds can also be administered as a component of an 15 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.

The active materials can also be mixed with other active 20 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 following components: a sterile diluent such as water for 25 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, propylene glycol, or other synthetic solvent; antimicrobial 30 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 adjustment of tonicity such as sodium chloride and dextrose. 35 Parenteral preparations can be enclosed in ampoules, disposable

WO 02/094768

PCT/US02/16199

syringes, or multiple dose vials made of glass, plastic, or other suitable material. Buffers, preservatives, antioxidants, and the like can be incorporated as required.

Where administered intravenously, suitable carriers include  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 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  
30 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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

release type so that the compounds of the invention need to be administered only once or twice daily.

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 U.S. Patent No. 6,045,829. The nano crystalline formulations typically afford greater bioavailability of drug compounds.

The compounds of the invention can be used in combination, 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®),

WO 02/094768

PCT/US02/16199

donepezil hydrochloride, (marketed as Aricept® and rivastigmine (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; 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.

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.

The invention may be further understood with reference to the following biological examples. These examples are intended to be representative of specific embodiments of the invention, and are not intended as limiting the scope of the invention.

#### BIOLOGY EXAMPLES

##### Biology Example A

##### 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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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.

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.

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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

the highest curve point is in 5% DMSO, 20 millimolar NaOAc, 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  
 5 microliters/well cold specimen diluent is added to stop the reaction and 20 microliters/well was 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  
 10 the next day after a 2 hour 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  
 15 percent reduction in detected signal ( $IC_{50}$ ) compared to the enzyme reaction signal in the control wells with no added compound. In this assay, the compounds of the invention exhibited an  $IC_{50}$  of less than 50 micromolar.

#### Biology Example B

#### 20 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  
 25 of the inhibitory compounds of the invention. Useful substrates include the following:

|                                                           |                |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| Biotin-SEVNL-DAEFR[Oregon green]KK                        | [SEQ ID NO: 1] |
| Biotin-SEVKM-DAEFR[Oregon green]KK                        | [SEQ ID NO: 2] |
| 30 Biotin-GLNIKTEEISEISY-EVEFRC[Oregon green]KK           | [SEQ ID NO: 3] |
| Biotin-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF[Oregon green]KK    | [SEQ ID NO: 4] |
| Biotin-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCOxGERGFFYPKA[Oregon green]KK | [SEQ ID NO: 5] |

35



WO 02/094768

PCT/US02/16199

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 for 30 minutes. The reaction is initiated by addition of 150 millimolar substrate to a final  
5 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  
10 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  
15 is detected by changes in the fluorescence polarization that 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  
20 invention exhibited an IC<sub>50</sub> of less than 50 micromolar.

Biology 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  
25 methods described, for example, in published PCT application WO00/47618. The P26-P4'SW substrate is a peptide of the sequence:

(biotin)CGGADRGLITRPGSGLTNIKTEEISEVNDAEF [SEQ ID NO: 6]

30

The P26-P1 standard has the sequence:

(biotin)CGGADRGLITRPGSGLTNIKTEEISEVNL [SEQ ID NO: 7].

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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.

5 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  
10 125 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  
15 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.

Cleavage products can be assayed by ELISA. Diluted samples  
20 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 streptavidin-AP according to the manufacturer's  
25 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  
30 effective inhibitors of beta-secretase activity demonstrate reduced cleavage of the substrate as compared to a control.

#### Biology Example D

#### Assays using Synthetic Oligopeptide-Substrates

Synthetic oligopeptides are prepared that incorporate the  
35 known cleavage site of beta-secretase, and optionally detectable

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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 SEVNL-DAEF [SEQ ID NO: 8], and the cleavage site is between residues 5 and 6. Another preferred substrate has the sequence ADKGLTTTRPGSG/LINIKTEEISEVNL-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 compound inhibitor to control results provides a measure of the compound's inhibitory activity.

#### Biology Example E

##### 20 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 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 U.S. Patent No. 5,604,102.

The cells are incubated in the presence/absence of the inhibitory compound (diluted in DMSO) at the desired 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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

measured in the presence and absence of the compound inhibitors to demonstrate specific inhibition of beta-secretase mediated cleavage of APP substrate.

Biology Example F

5 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 useful in the invention include, but are not limited to, mouse, guinea pig, dog, and the like. The animals used can be wild type, 10 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.

15 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 U.S. Patent No. 6,191,166, 4 month old PDAPP mice are administered compound formulated in vehicle, such as 20 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 25 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 30 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

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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.

#### Biology 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 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.

#### Biology Example H

##### Prevention 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.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

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  
5 hippocampal volume; amyloid plaque in the brain; and scores for cognitive and memory function, as compared with control, non-treated patients.

It should be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the"  
10 include plural referents unless the content clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to a composition containing "a compound" includes a mixture of two or more compounds. It should also be noted that the term "or" is generally employed in its sense including "and/or" unless the  
15 content clearly dictates otherwise.

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.

All patents and publications referred to herein are hereby  
20 incorporated by reference for all purposes.

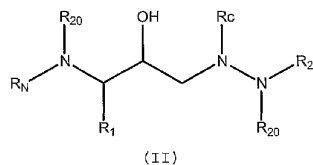
The invention has been described with reference to various specific and preferred embodiments and techniques. However, it should be understood that many variations and modifications may be made while remaining within the spirit and scope of the  
25 invention.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,  
where R<sub>c</sub> is

- (I) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -OC(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -S(=O)<sub>0-2</sub>R<sub>1-a</sub>, -NR<sub>1-a</sub>C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, and -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> wherein

- R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> at each occurrence are independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

- (II) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>

- (III) -(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C</sub>-aryl where R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are independently selected from the group consisting of

- H,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen,

- (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl containing one or two double bonds,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl containing one or two triple bonds, and  
phenyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

or

$R_{C-x}$  and  $R_{C-y}$  are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-,  
 5 -NR<sub>N-2</sub>- and R<sub>C-aryl</sub>, wherein

R<sub>C-aryl</sub> is phenyl, which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently:

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

15 (4) halogen,

(5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where

R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are independently selected from the group consisting of:

(a) -H,

(b) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(i) -OH, and

25 (ii) -NH<sub>2</sub>,

(c) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -Br, -I, or OH,

(d) -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl,

30 (e) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl),

(f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl),

(g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl

(h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl

35 (i) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl chain with one double bond and one triple bond,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (j)  $-R_{1-aryl}$  wherein  $R_{1-aryl}$  at each occurrence is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,
  - (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (iv) -F, Cl, -Br and -I,
  - (v)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 -F,
  - (vi)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,
  - (vii) -OH,
  - (viii)  $-C\equiv N$ ,
  - (ix)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,
  - (xi)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
  - (xii)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , or
  - (xiii)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,
- (k)  $-R_{1-heteroaryl}$  wherein  $R_{1-heteroaryl}$  at each occurrence is independently selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

isoquinolyl, quinazoliny, quinoxaliny, phthalaziny,  
 imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl,  
 indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl,  
 benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl,  
 5 thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl,  
 imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnoliny,  
 carbazolyl, beta-carboliny, isochromanyl, chromanyl,  
 tetrahydroisoquinoliny, isoindoliny,  
 isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl,  
 10 isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl,  
 benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl,  
 benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,  
 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
 15 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
 oxide, tetrahydroquinoliny, dihydroquinoliny,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl,  
 20 benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide,  
 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinoliny N-oxide,  
 indolyl N-oxide, indoliny N-oxide, isoquinolyl N-oxide,  
 quinazoliny N-oxide, quinoxaliny N-oxide, phthalaziny N-  
 oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide,  
 25 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, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, and  
 benzothiopyranyl S,S-dioxide,

30 where the R<sub>1</sub>-heteroaryl group is  
 optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are  
 independently:

(i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from

WO 02/094768

PCT/US02/16199

the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,

(ii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -

5 Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(iii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

10 (iv) -F, -Cl, -Br and -I,

(v) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,

(vi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(vii) -OH,

15 (viii) -C≡N,

(ix) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl,

optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

20 (x) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),

(xi) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(xii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,

(xiii) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

alkyl),

25 (xiv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-SO<sub>2</sub>-,

and

(xv) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(R<sub>N-2</sub>)-C(O)-,

(8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl),

(9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl),

30 (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl),

(11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl),

(12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-aryl</sub>,

(13) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-heteroaryl</sub>,

(14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-heterocycle</sub> wherein

WO 02/094768

PCT/US02/16199

$R_1$ -heterocycle at each occurrence is independently selected from the group consisting of morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 5 tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, 10 dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide, where the  $R_1$ -heterocycle group is bonded by any atom of the parent  $R_1$ -heterocycle group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_1$ -heterocycle group replaces the 15 hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

(a)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, halogen, -OH, 20 -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,

(b)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$  25

(c)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$

(d) halogen,

(e)  $C_1-C_6$  alkoxy,

(f)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally 30 substituted with one, two, or three -F,

(g)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,

(h) -OH,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (i)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,
- (j)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently  
 selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,
- (k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,
- (l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,
- (m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,
- (n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ , and
- (o)  $=\text{O}$ ,
- (p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{SO}_2-$
- (q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{C}(\text{O})-$
- (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{N-4}$  wherein  
 $\text{R}_{N-4}$  at each occurrence is independently  
 selected from the group consisting of morpholinyl,  
 thiomorpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thienyl,  
 pyridyl N-oxide, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S-oxide,  
 homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl  
 where each group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4  
 groups that are independently  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,
- (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}_2-\text{R}_{N-5}$  where  
 $\text{R}_{N-5}$  at each occurrence is independently  
 selected from the group consisting of:
- (a)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,
- (b)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1-\text{aryl}})$ ,
- (c)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl,
- (d)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl,
- (e)  $\text{C}_3-\text{C}_7$  cycloalkyl, and
- (f)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{R}_{1-\text{heteroaryl}})$ ,
- (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$
- (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,
- (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl})$ ,
- (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H or } \text{R}_{N-5})-\text{CO}_2-\text{R}_{N-5}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 5 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,  
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  where  $R_{100}$  is  
 independently H or  $C_1-C_4$  alkyl,  
 (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 10 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,  
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,  
 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,  
 (34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$  wherein the  
 15 alkyl group is optionally substituted with one, two, three,  
 four, or five substituents independently selected from the group  
 consisting of F, Cl, Br, and I,  
 (35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (36)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted  
 20 with  $C_1-C_3$  alkyl, halogen,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, or  
 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (37)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted  
 with  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$   
 alkoxy, or  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , and  
 25 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ;  
 (IV)  $-(CR_C-R_{C-y})_{0-4}-R_C\text{-heteroaryl}$  wherein  $R_C\text{-heteroaryl}$  at each  
 occurrence is independently selected from the group consisting  
 of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl,  
 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl,  
 30 quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl,  
 pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl,  
 benzoisothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl,  
 thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl,  
 tetrazolyl, oxazolopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl,  
 35 cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl,  
 isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl,  
 isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl,  
 benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl,  
 5 benzodioxolyl, triazinyl, hexoxazinyl, phenothiazinyl,  
 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranlyl, benzothiopyranlyl,  
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl,  
 10 tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl,  
 benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, imidazopyrazolyl,  
 quinazolinonyl, pyrazopyridyl, benzooxadiazolyl,  
 15 dihydropyrimidinonyl, dihydrobenzofuranonyl,

where the  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group is bonded by any atom of the  
 parent  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that the new  
 bond to the  $R_{C\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom and its  
 bond, where heteroaryl is optionally substituted 1, 2, 3, or 4  
 20 groups that are independently:

- (1)  $C_1\text{-}C_6$  alkyl, optionally substituted with 1, 2, or  
 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1\text{-}$   
 $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy,  
 and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,  
 25 (2) -OH,  
 (3) -NO<sub>2</sub>,  
 (4) -F, -Cl, -Br, -I,  
 (5) -CO-OH,  
 (6) -C≡N,  
 30 (V)  $C_2\text{-}C_{10}$  alkenyl optionally substituted with one, two  
 or three substituents independently selected from the group  
 consisting of  $C_1\text{-}C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N,  
 -CF<sub>3</sub>,  $C_1\text{-}C_6$  alkoxy, -O-phenyl, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(VI)  $C_2-C_{10}$  alkynyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$  alkoxy, -O-phenyl, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

5 (VII) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-OH,

(VIII) -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

(IX) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sub>1-a</sub>)(NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>);

where R<sub>N</sub> is

(I) R<sub>N-1</sub>-X<sub>N</sub>- where X<sub>N</sub> is -CO-, and where R<sub>N-1</sub> is selected from the group consisting of:

(A) phenyl, which is optionally substituted with one, two or three of the following substituents which can be the same or different and are:

(1)  $C_1-C_6$  alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

wherein R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> at each occurrence are independently H or  $C_1-C_6$  alkyl,

20 (2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

(5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N,

25 (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are the same or different and are selected from the group consisting of:

(a) -H,

(b) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

30 (i) -OH,

(ii) -NH<sub>2</sub>,

(iii) phenyl,

(c) -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -Br, or -I,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (d)  $-C_3-C_8$  cycloalkyl,  
 (e)  $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (f)  $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$ ,  
 (g)  $-C_2-C_6$  alkenyl,  
 5 (h)  $-C_2-C_6$  alkynyl,  
 (i)  $-C_1-C_6$  alkyl chain with one double bond  
 and one triple bond,  
 (j)  $-R_{1-aryl}$ , wherein  $R_{1-aryl}$  at each occurrence  
 is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl,  
 10 dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:  
 (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally  
 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  
 15  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,  
 (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two  
 double bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 20 (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently  
 selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  
 $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (iv)  $-F$ ,  $Cl$ ,  $-Br$  and  $-I$ ,  
 25 (v)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally  
 substituted with 1, 2, or 3  $-F$ ,  
 (vi)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,  
 (vii)  $-OH$ ,  
 (viii)  $-C\equiv N$ ,  
 30 (ix)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally  
 substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the  
 group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy,  
 and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(xi)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,(xii)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ , or(xiii)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,

(k)  $-\text{R}_1\text{-heteroaryl}$ , wherein  $\text{R}_1\text{-heteroaryl}$  at each  
 5 occurrence is independently selected from the group consisting  
 of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl,  
 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl,  
 quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl,  
 isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny,  
 10 indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl,  
 furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,  
 triazolyl, tetrazolyl, oxazopyridinyl, imidazopyridinyl,  
 isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-  
 carbolinyl, isochromanly, chromanly, tetrahydroisoquinolinyl,  
 15 isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranly,  
 isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranly, benzotetrahydrothienyl,  
 purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,  
 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 20 dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranly, benzothiopyranly,  
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
 oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 25 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,  
 quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-  
 30 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, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranly S-oxide, and  
 35 benzothiopyranly S,S-dioxide,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

where the  $R_1$ -heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and  $C_1-C_3$  alkoxy,
- (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (iv) -F, -Cl, -Br and -I,
- (v)  $C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (vii) -OH,
- (viii) -C≡N,
- (ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$  cycloalkyl,
- optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
- (xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
- (xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ , and
- (xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ ,

(1)  $-R_1$ -heterocycle, wherein

$R_1$ -heterocycle at each occurrence is independently selected from the group consisting of morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranlyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl,  
 dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl,  
 5 dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide,  
 tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide,

where the  $R_1$ -heterocycle group is bonded by  
 any atom of the parent  $R_1$ -heterocycle group substituted by hydrogen  
 such that the new bond to the  $R_1$ -heterocycle group replaces the  
 10 hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

(a)  $C_1-C_6$  alkyl optionally  
 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, halogen, -OH,  
 15 -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,

(b)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two  
 double bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$

(c)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two  
 20 triple bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$

(d) halogen,

(e)  $C_1-C_6$  alkoxy,

(f)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally  
 substituted with one, two, or three -F,

(g)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,

(h) -OH,

(i)  $-C\equiv N$ ,

(j)  $(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8$  cycloalkyl),  
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently  
 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ , -  
 30  $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,  
 (l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ , and  
 (o)  $=\text{O}$ ,  
 (p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{SO}_2-$   
 (q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{C}(\text{O})-$   
 (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkenyl})$ ,  
 (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkynyl})$ ,  
 (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-aryl}$ ,  
 (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heteroaryl}$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heterocycle}$ ,  
 (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{H-4}$  wherein  $\text{R}_{H-4}$  is selected from  
 the group consisting of phenyl, morpholinyl, thiomorpholinyl,  
 piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 pyrrolinyl, thienyl, pyrazolyl, pyridyl N-oxide, oxazolyl,  
 thiazolyl, imidazolyl, and pyrrolidinyl where each group is  
 optionally substituted with one, two, three, or four groups that  
 are independently  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$  where  $\text{R}_{N-5}$  is selected  
 from the group consisting of:  
 (a)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (b)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-aryl})$ ,  
 (c)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl,  
 (d)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl,  
 (e)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 (f)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-heteroaryl})$ , and  
 (g)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-heterocycle})$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5},$   
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2,$   
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2,$   
 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2},$   
 5 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3},$   
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4},$   
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl}),$   
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  wherein  
 $R_{100}$  at each occurrence is independently -H  
 10 or  $C_1-C_4$  alkyl,  
 (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2,$   
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2,$   
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5}),$   
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH,$   
 15 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5}),$   
 (34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl optionally}$   
 substituted with one, two, three, four, or five of -F),  
 (35)  $C_3-C_8$  cycloalkyl,  
 (36)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with  $C_1-$   
 20  $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy,  
 or  $-NR_{1-a}R_{1-b},$   
 (37)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with  $C_1-$   
 $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy,  
 or  $-NR_{1-a}R_{1-b},$   
 25 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2},$   
 (39)  $-(CH_2)_{1-4}-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}),$   
 (B)  $-R_{N-heteroaryl}$  where  $R_{N-heteroaryl}$  is selected from the  
 group consisting of pyridinyl, indolyl, indolinyl, isoindolyl,  
 imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny and  
 30 isochromanyl,  
 where the  $R_{N-heteroaryl}$  group is bonded by any atom of the  
 parent  $R_{N-heteroaryl}$  group substituted by hydrogen such that the new  
 bond to the  $R_{N-heteroaryl}$  group replaces the hydrogen atom and its  
 bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two,  
 35 three, or four of:

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 5 (2) -OH,  
 (3) -NO<sub>2</sub>,  
 (4) -F, -Cl, -Br, -I,  
 (5) -CO<sub>2</sub>H,  
 (6) -C≡N,
- 10 (7) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,  
 (8) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl),  
 (9) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl),  
 (10) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl),  
 (11) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl),
- 15 (12) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-aryl</sub>,  
 (13) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-heteroaryl</sub>,  
 (14) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1-heterocycle</sub>,  
 (15) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>N-4</sub>,  
 (16) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-O-R<sub>N-5</sub>,
- 20 (17) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,  
 (18) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),  
 (19) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl),  
 (20) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl),  
 (21) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(H or R<sub>N-5</sub>)-CO-O-R<sub>N-5</sub>,
- 25 (22) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(H or R<sub>N-5</sub>)-CO-N(R<sub>N-5</sub>)<sub>2</sub>,  
 (23) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N-CS-N(R<sub>N-5</sub>)<sub>2</sub>,  
 (24) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(-H or R<sub>N-5</sub>)-CO-R<sub>N-2</sub>,  
 (25) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,  
 (26) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>N-4</sub>,
- 30 (27) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),  
 (28) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-P(O)-(OR<sub>100</sub>)<sub>2</sub>,  
 (29) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-CO-N(R<sub>N-5</sub>)<sub>2</sub>,  
 (30) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-CS-N(R<sub>N-5</sub>)<sub>2</sub>,  
 (31) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-(R<sub>N-5</sub>),
- 35 (32) - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-(R<sub>N-5</sub>)-COOH,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})$ ,
- (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl optionally substituted with one, two, three, four, or five of } -\text{F})$ ,
- (35)  $\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,
- 5 (36)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl optionally substituted with } \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl, } -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy, or } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,
- (37)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl optionally substituted with } \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl, } -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy, or } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,
- 10 (38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ or } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{\text{N}-2}$ ,
- (39)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,
- (C)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{aryl}-\text{W}-\text{R}_{\text{N}}-\text{aryl}$ ,
- (D)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{aryl}-\text{W}-\text{R}_{\text{N}}-\text{heteroaryl}$ ,
- 15 (E)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{aryl}-\text{W}-\text{R}_1-\text{heterocycle}$ ,
- (F)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{heteroaryl}-\text{W}-\text{R}_{\text{N}}-\text{aryl}$ ,
- (G)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{heteroaryl}-\text{W}-\text{R}_{\text{N}}-\text{heteroaryl}$ ,
- (H)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{heteroaryl}-\text{W}-\text{R}_{\text{N}-1}-\text{heterocycle}$ ,
- (I)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{heterocycle}-\text{W}-\text{R}_{\text{N}}-\text{aryl}$ ,
- 20 (J)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{heterocycle}-\text{W}-\text{R}_{\text{N}}-\text{heteroaryl}$ ,
- (K)  $\text{R}_{\text{N}}-\text{heterocycle}-\text{W}-\text{R}_{\text{N}-1}-\text{heterocycle}$ ,
- where W is
- (19)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ ,
- (20)  $-\text{O}-$ ,
- 25 (21)  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ ,
- (22)  $-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})-$ ,
- (23)  $-\text{CO}-$ ; or
- (24) a bond;
- (II)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{M}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ , where M is S, SO or  $\text{SO}_2$ , and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with one, two, or three of substituents independently selected from the group consisting of:
- (A)  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,
- (B)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,
- 35 (C)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ;



WO 02/094768

PCT/US02/16199

where  $R_1$  is

$-(CH_2)_{n_1}$ -phenyl, where  $n_1$  is zero or one, and which is optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the phenyl ring:

5 (A)  $C_1$ - $C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1$ - $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(B)  $C_2$ - $C_6$  alkenyl with one or two double bonds, 10 optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(C)  $C_2$ - $C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents 15 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(D) -F, Cl, -Br or -I,

(F) - $C_1$ - $C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two or three of -F,

20 (G) -NR<sub>M-2</sub>R<sub>M-3</sub> where R<sub>M-2</sub> and R<sub>M-3</sub> are as defined below,

(H) -OH,

(I) -C≡N,

(J)  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 25 one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(K) -CO-( $C_1$ - $C_4$  alkyl),

(L) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

30 (M) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(N) -SO<sub>2</sub>-( $C_1$ - $C_4$  alkyl); and

where  $R_2$  is

(I) -(Z)- $C_1$ - $C_6$  alkyl, where Z is a bond, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>- or -SO<sub>2</sub>-, wherein the alkyl group is optionally substituted with

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alkyl (optionally substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> where R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> are independently -H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and -OC=O NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (II) -(Z)-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (III) -(Z)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),
- (IV) -(Z)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (V) -(Z)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (VI) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-aryl</sub>), where Z is a bond, CO, CO<sub>2</sub> or SO<sub>2</sub>, where n<sub>1</sub> is zero or one and where R<sub>1-aryl</sub> is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, or tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:
- (A) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (B) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (C) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (D) -F, Cl, -Br or -I,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(F)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two or three of - F,

(G)  $-NR_{M-2}R_{M-3}$  where  $R_{M-2}$  and  $R_{M-3}$  are as defined below,

5 (H)  $-OH$ ,

(I)  $-C\equiv N$ ,

(J)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -

10  $NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(K)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,

(L)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(M)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,

(N)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,

15 (VII)  $-(Z)-(CH_2)_{n1}-(R_{1-\text{heteroaryl}})$  where  $n_1$  is as defined above and where  $R_{1-\text{heteroaryl}}$  is selected from the group consisting of:

pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranlyl, benzothiopyranlyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,

35

WO 02/094768

PCT/US02/16199

dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl,  
 benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide,  
 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide,  
 5 indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide,  
 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-  
 10 oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-  
 oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide,  
 benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the  $R_{1\text{-heteroaryl}}$  group is bonded to  $-(CH_2)_{n1}-$  by any ring atom  
 of the parent  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that  
 15 the new bond to the  $R_{1\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom  
 and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with  
 one, two, three or four of:

(1)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one,  
 two or three substituents selected from the group consisting of  
 20  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH,  
 -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds,  
 optionally substituted with one, two or three substituents  
 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -  
 25 CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(3)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds,  
 optionally substituted with one, two or three substituents  
 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -  
 CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

30 (4) -F, Cl, -Br or -I,

(6)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with  
 one, two, or three of -F,

(7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where  $R_{N-2}$  and  $R_{N-3}$  are as defined  
 below,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted  
with one, two or three substituents selected from the group  
5 consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -  
NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),(12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,(13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or

10 (14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), with the proviso that  
when n<sub>1</sub> is zero R<sub>1-heterocaryl</sub> is not bonded to the carbon chain by  
nitrogen, or

(VIII) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-heterocycle</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined  
above and R<sub>1-heterocycle</sub> is selected from the group consisting of:

15 morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide,  
thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl,  
homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,  
tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,  
tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,  
20 homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-  
dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl,  
dihydropyrrolyl dihydropyrazinyl dihydropyridinyl  
dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl,  
tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-  
25 dioxide, homothiomorpholinyl S-oxide,

where the R<sub>1-heterocycle</sub> group is bonded by any atom of the parent  
R<sub>1-heterocycle</sub> group substituted by hydrogen such that the new bond  
to the R<sub>1-heterocycle</sub> group replaces the hydrogen atom and its  
bond, where heterocycle is optionally substituted with one, two,  
30 three or four:

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with  
one, two or three substituents selected from the group  
consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -  
CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (2) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 5 (3) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (4) -F, Cl, -Br, or -I,
- 10 (5) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,
- (6) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,
- 15 (8) -OH,
- (9) -C≡N,
- (10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>
- 20 alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- 25 (15) =O, with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero R<sub>1-heterocycle</sub> is not bonded to the carbon chain by nitrogen; and
- where R<sub>30</sub> is H or C<sub>1-6</sub> alkyl or alkenyl.
- 30 2. A compound according to claim 1, wherein R<sub>c</sub> is -(CR<sub>c-x</sub>R<sub>c-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>c-aryl</sub> where R<sub>c-x</sub> and R<sub>c-y</sub> are independently selected from the group consisting of
- H,
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl containing one or two double bonds,

5 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl containing one or two triple bonds, and phenyl,

or

R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, 10 five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>N-2</sub>- and R<sub>C-aryl</sub>, wherein

R<sub>C-aryl</sub> is phenyl, which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently:

15 (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-3</sub>R<sub>1-3</sub>,

(2) -OH,

20 (3) -NO<sub>2</sub>,

(4) halogen,

(5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N.

25 3. A compound according to claim 1, wherein R<sub>C</sub> is -(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C-aryl</sub> where R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are independently selected from the group consisting of

-H,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,

30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl containing one or two double bonds,

35 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl containing one or two triple bonds, and phenyl,

WO 02/094768

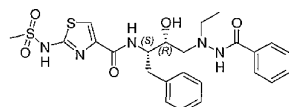
PCT/US02/16199

or

$R_{C-x}$  and  $R_{C-y}$  are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>N-2</sub>- and R<sub>C-aryl</sub>, wherein

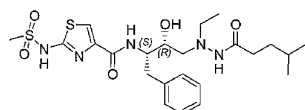
-(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C-heteroaryl</sub> is selected from the group consisting of pyridinyl, indolyl, indolinyl, isoindolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny and isochromanyl.

4. A compound according to claim 1, of the formula:



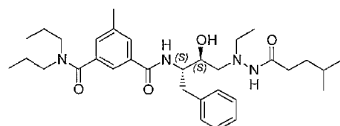
15

5. A compound according to claim 1, of the formula:



20

6. A compound according to claim 1, of the formula:

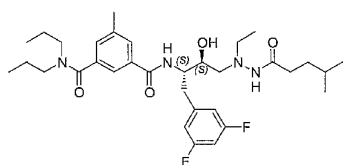


7. A compound according to claim 1, of the formula:



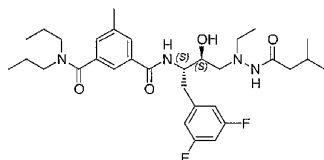
WO 02/094768

PCT/US02/16199



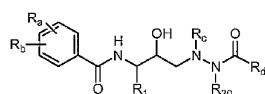
5

8. A compound according to claim 1, of the formula:



10

9. A compound of the formula III:



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein

15 R<sub>1</sub> represents phenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl where the phenyl is optionally substituted with up to three groups independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoxy, amino, nitro, trifluoromethyl, cyano, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino and di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino;

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> independently represent hydrogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminosulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl sulfonylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, trifluoromethyl, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl, or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl and provided that not both R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> are hydrogen simultaneously;
- 10 R<sub>c</sub> represents hydrogen, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl each of which is optionally substituted with halogen, hydroxy, amino, cyano, or trifluoromethyl;
- R<sub>d</sub> represents
- 15 phenyl optionally substituted with hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminosulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl sulfonylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl;
- 20 or
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, or trifluoromethyl; and
- 25 R<sub>20</sub> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, or trifluoromethyl.

WO 02/094768

PCT/US02/16199

10. A compound according to claim 9, wherein R<sub>1</sub> is benzyl where the phenyl is optionally substituted.

5 11. A compound according to claim 10, wherein the phenyl is substituted with one or two groups independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, amino, and trifluoromethyl.

12. A compound according to claim 11, wherein phenyl is  
10 substituted with two groups independently selected from halogen, hydroxy, and trifluoromethyl.

13. A compound according to claim 12, wherein phenyl is disubstituted with halogen.  
15

14. A compound according to claim 13, wherein R<sub>1</sub> is 3,5-difluorobenzyl.

15. A compound according to claim 12, wherein R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub>  
20 are different and R<sub>b</sub> represents mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl.

16. A compound according to claim 12, wherein R<sub>d</sub> is phenyl optionally substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, amino,  
25 hydroxy, or halogen.

WO 02/094768

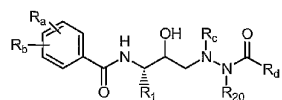
PCT/US02/16199

17. A compound according to claim 12, wherein  $R_c$  is hydrogen or  $C_1$ - $C_4$  alkyl.

18. A compound according to claim 17, wherein  $R_c$  is  $C_1$ - $C_3$  alkyl.

19. A compound according to claim 12, wherein  $R_d$  is  $C_1$ - $C_6$  lower alkyl and  $R_{20}$  is hydrogen.

20. A compound according to claim 12, which has the formula IV:



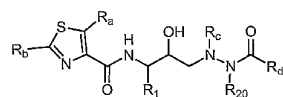
(IV)

21. A compound according to claim 20, wherein  $R_1$  is benzyl where the phenyl is disubstituted with chloro or fluoro;  
 $R_c$  is  $C_1$ - $C_3$  alkyl;  
 $R_d$  is  $C_1$ - $C_6$  lower alkyl;  
 $R_{20}$  is hydrogen or  $C_1$ - $C_6$  alkyl; and  
 $R_b$  is di( $C_1$ - $C_6$ )alkylaminocarbonyl attached to the 3-position of the phenyl group.

22. A compound of the formula V:

WO 02/094768

PCT/US02/16199



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein

R<sub>1</sub> represents phenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl where the phenyl is optionally substituted with up to three groups independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoxy, amino, nitro, trifluoromethyl, cyano, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino and di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino;

R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> independently represent hydrogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminosulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl sulfonylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, trifluoromethyl, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl, or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminocarbonyl and provided that not both R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> are hydrogen simultaneously;

R<sub>c</sub> represents hydrogen, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl each of which is optionally substituted with halogen, hydroxy, amino, cyano, or trifluoromethyl;

R<sub>d</sub> represents

phenyl optionally substituted with hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halogen,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, mono- or di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminosulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl sulfonylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl; or

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halogen, cyano, amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, or trifluoromethyl; and

R<sub>20</sub> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, or trifluoromethyl.

10

23. A compound according to claim 22, wherein R<sub>1</sub> is benzyl where the phenyl is optionally substituted.

15 24. A compound according to claim 23, wherein the phenyl is substituted with one or two groups independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, amino, and trifluoromethyl.

25. A compound according to claim 24, wherein phenyl is substituted with two groups independently selected from halogen, hydroxy, and trifluoromethyl.

20

26. A compound according to claim 25, wherein phenyl is disubstituted with halogen.

25

WO 02/094768

PCT/US02/16199

27. A compound according to claim 26, wherein  $R_1$  is 3,5-difluorobenzyl.

28. A compound according to claim 25, wherein  $R_a$  and  $R_b$  are different and  $R_b$  represents  $C_1$ - $C_6$  alkylsulfonylamino.

29. A compound according to claim 25, wherein  $R_d$  is phenyl optionally substituted with  $C_1$ - $C_3$  alkyl,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy, amino, hydroxy, or halogen.

10

30. A compound according to claim 25, wherein  $R_c$  is hydrogen or  $C_1$ - $C_4$  alkyl.

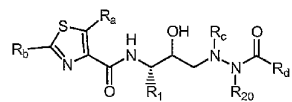
31. A compound according to claim 30, wherein  $R_c$  is  $C_1$ - $C_3$  alkyl.

15

32. A compound according to claim 25, wherein  $R_d$  is  $C_1$ - $C_6$  lower alkyl and  $R_{20}$  is hydrogen.

33. A compound according to claim 25, which has the formula VI:

20



(VI)

WO 02/094768

PCT/US02/16199

34. A compound according to claim 33, wherein

$R_1$  is benzyl where the phenyl is disubstituted with chloro or fluoro;

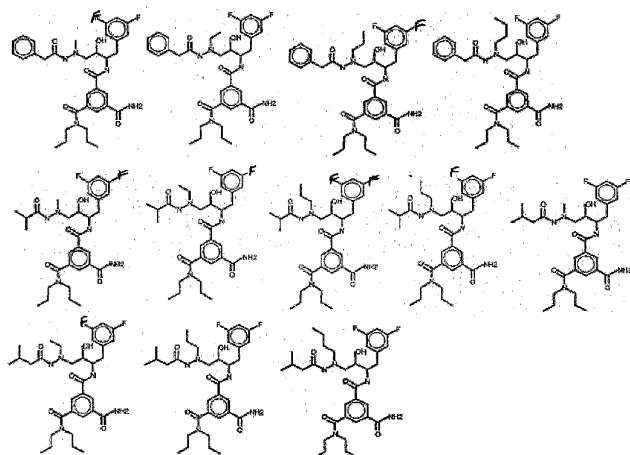
$R_c$  is  $C_1$ - $C_3$  alkyl;

5  $R_d$  is  $C_1$ - $C_6$  lower alkyl;

$R_{20}$  is hydrogen or  $C_1$ - $C_6$  alkyl; and

$R_2$  is alkylsulfonylamino attached to the 2-position of the thiazolyl group.

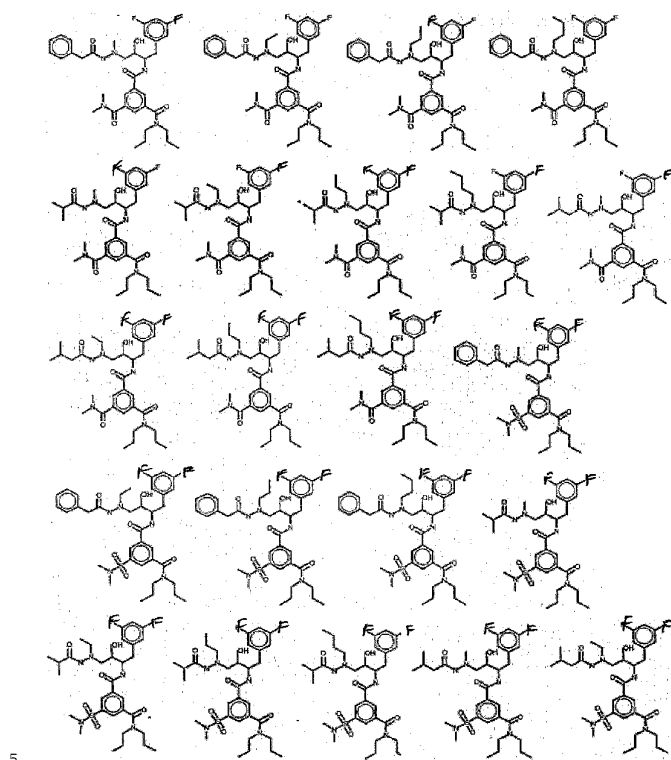
10 35. A compound according to claim 1, selected from the group consisting of:





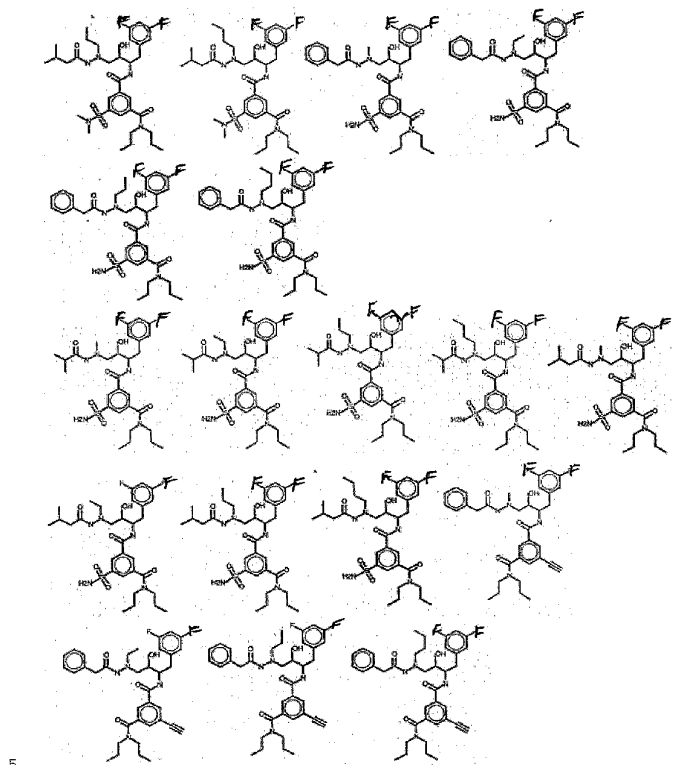
WO 02/094768

PCT/US02/16199



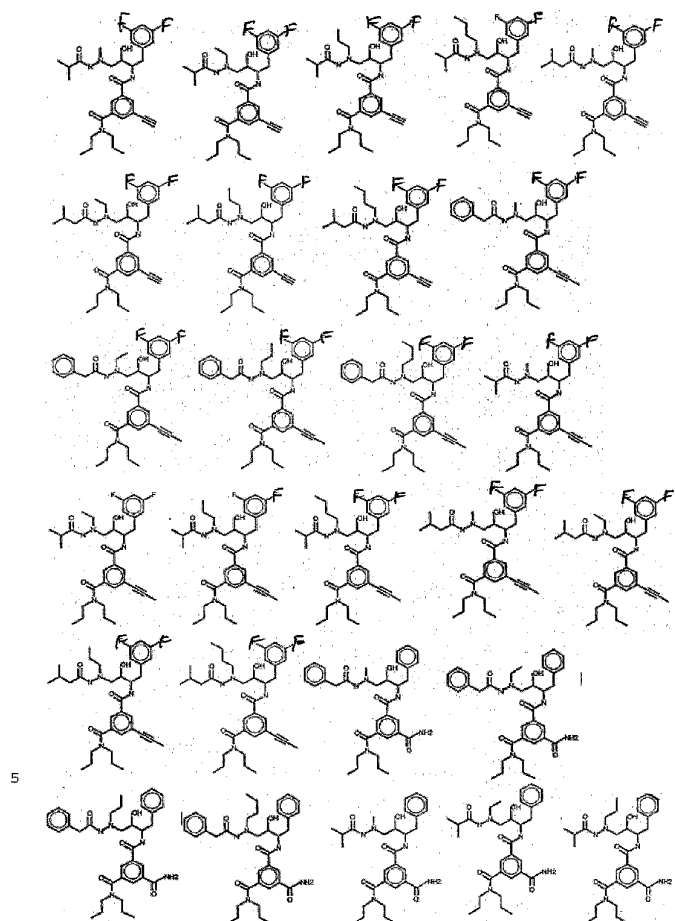
WO 02/094768

PCT/US02/16199



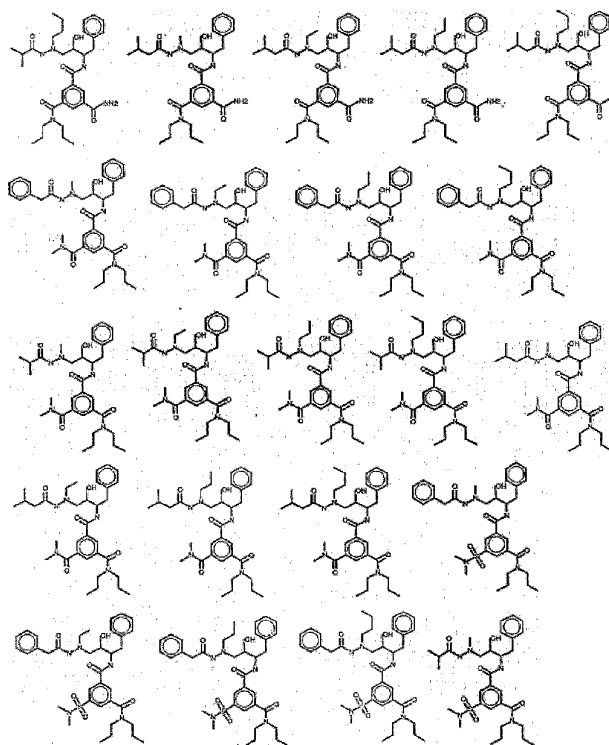
WO 02/094768

PCT/US02/16199



WO 02/094768

PCT/US02/16199

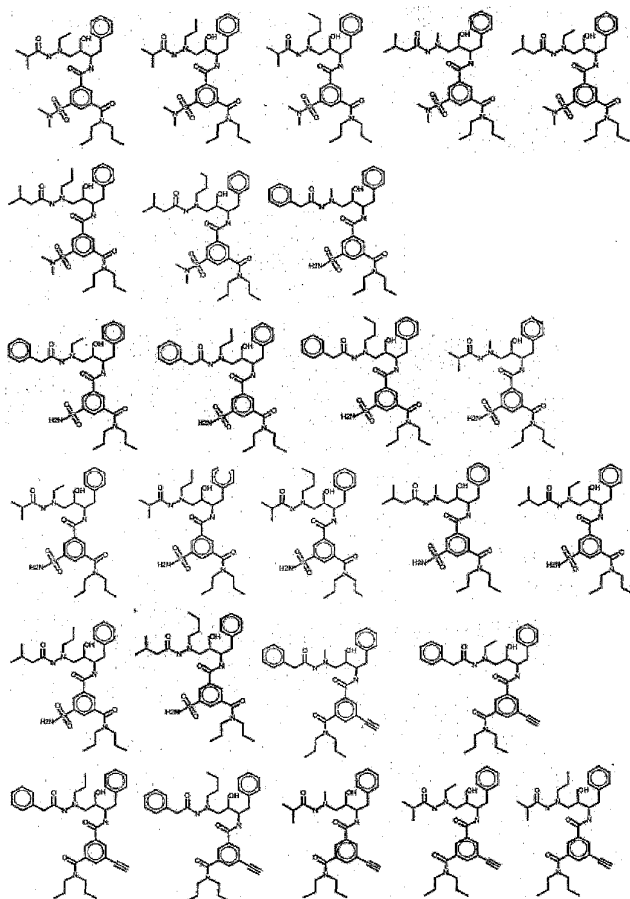


5

WO 02/094768

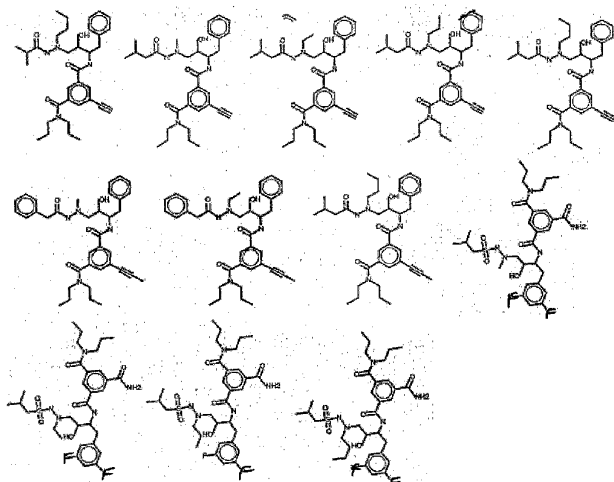
PCT/US02/16199

5



WO 02/094768

PCT/US02/16199



5

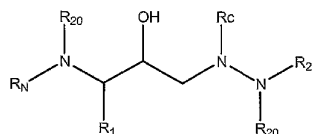
36. A method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating 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, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need

WO 02/094768

PCT/US02/16199

of such treatment which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of an aza hydroxylated ethyl amine of the formula II:

5



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

10 where R<sub>c</sub> is

(I) -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -OC(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -S(=O)<sub>0-2</sub>R<sub>1-a</sub>, -NR<sub>1-a</sub>C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,  
 15 -C(=O)NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, and -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub> wherein

R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> at each occurrence are independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

(II) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>

(III) -(CR<sub>C-x</sub>R<sub>C-y</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>C</sub>-aryl where R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are independently selected from the group consisting of

25 -H,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with 1 or 2 -OH,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 halogen,

30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl containing one or two double bonds,  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl containing one or two triple bonds, and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

phenyl,

or

R<sub>C-x</sub> and R<sub>C-y</sub> are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a group selected from -O-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>N-2</sub>- and R<sub>C-aryl</sub>, wherein

R<sub>C-aryl</sub> is phenyl, which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently:

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) halogen,

(5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where

R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are independently selected from the group consisting of:

(a) -H,

(b) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(i) -OH, and

(ii) -NH<sub>2</sub>,

(c) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -Br, -I, or OH,

(d) -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl,(e) -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl),(f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl),(g) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl(h) -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (i)  $-C_1-C_6$  alkyl chain with one double bond and one triple bond,
- (j)  $-R_{1-aryl}$  wherein  $R_{1-aryl}$  at each occurrence is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl, 5 dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , 10  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,
- (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (iv)  $-F$ ,  $Cl$ ,  $-Br$  and  $-I$ ,
- (v)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3  $-F$ ,
- (vi)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,
- (vii)  $-OH$ ,
- (viii)  $-C\equiv N$ ,
- (ix)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the group consisting of  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, 25 and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (x)  $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,
- (xi)  $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (xii)  $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ , or
- (xiii)  $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ ,
- (k)  $-R_{1-heteroaryl}$  wherein  $R_{1-heteroaryl}$  at each occurrence is independently selected from the group

WO 02/094768

PCT/US02/16199

consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl,  
indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl,  
isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl,  
imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl,  
5 indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl,  
benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl,  
thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl,  
imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl,  
carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl,  
10 tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl,  
isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl,  
isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl,  
benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl,  
benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,  
15 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
dihydrobenzothiazinyl, benzopyranlyl, benzothiopyranlyl,  
coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
20 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,  
25 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-  
30 oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranlyl S-oxide, and  
benzothiopyranlyl S,S-dioxide,

where the R<sub>1</sub>-heteroaryl group is  
optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are  
independently:

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,
- 5 (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- 10 (iv) -F, -Cl, -Br and -I,
- (v)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- 15 (vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (vii) -OH,
- (viii)  $-C\equiv N$ ,
- (ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- 20 (x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
- (xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- (xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- 25 (xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
- (xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ , and
- (xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ ,
- 30 (8)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$ ,
- (9)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkenyl})$ ,
- (10)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkynyl})$ ,
- (11)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-(CH_2)_{0-4} (C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ,
- (12)  $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-aryl}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heteroaryl},$ (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1\text{-heterocycle}$  wherein $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  at each occurrence is

independently selected from the group consisting of morpholinyl,  
 5 thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-  
 dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,  
 tetrahydropyranlyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,  
 tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 10 oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl,  
 dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl,  
 dihydrofuxyl, dihydropyranlyl, tetrahydrothienyl S-oxide,  
 tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide,

where the  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group is bonded by

15 any atom of the parent  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group substituted by hydrogen  
 such that the new bond to the  $\text{R}_1\text{-heterocycle}$  group replaces the  
 hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally  
 substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:

(a)  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl optionally

20 substituted with one, two or three substituents independently  
 selected from the group consisting of  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl, halogen, -OH,  
 -SH,  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ , and  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy,

(b)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkenyl with one or two

double bonds, optionally substituted with one, two or three  
 25 substituents independently selected from the group consisting of  
 -F, -Cl, -OH, -SH,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$

(c)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkynyl with one or two

triple bonds, optionally substituted with one, two or three  
 substituents independently selected from the group consisting of  
 30 -F, -Cl, -OH, -SH,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$

(d) halogen,

(e)  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy,(f)  $-\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy optionally

substituted with one, two, or three -F,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (g)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ,  
 (h)  $-\text{OH}$ ,  
 (i)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
 (j)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 5 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently  
 selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,  
 (l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 10 (m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ , and  
 (o)  $=\text{O}$ ,  
 (p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{SO}_2-$   
 (q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-2})-\text{C}(\text{O})-$   
 15 (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$  wherein  
 $\text{R}_{\text{N}-4}$  at each occurrence is independently  
 selected from the group consisting of morpholinyl,  
 thiomorpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thienyl,  
 pyridyl N-oxide, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl,  
 20 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S-oxide,  
 homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl  
 where each group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4  
 groups that are independently  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}_2-\text{R}_{\text{N}-5}$  where  
 25  $\text{R}_{\text{N}-5}$  at each occurrence is independently  
 selected from the group consisting of:  
 (a)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (b)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-aryl})$ ,  
 (c)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl,  
 30 (d)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl,  
 (e)  $\text{C}_3-\text{C}_7$  cycloalkyl, and  
 (f)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{R}_1\text{-heteroaryl})$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$   
 (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 35 (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (20)  $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (21)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO_2-R_{N-5}$ ,  
 (22)  $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (23)  $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 5 (24)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,  
 (26)  $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ ,  
 (27)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (28)  $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{100})_2$  where  $R_{100}$  is  
 10 independently H or  $C_1-C_4$  alkyl,  
 (29)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})$ ,  
 (32)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})-COOH$ ,  
 15 (33)  $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})$ ,  
 (34)  $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$  wherein the  
 alkyl group is optionally substituted with one, two, three,  
 four, or five substituents independently selected from the group  
 consisting of F, Cl, Br, and I,  
 20 (35)  $-(CH_2)_{0-4}-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (36)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted  
 with  $C_1-C_3$  alkyl, halogen,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, or  
 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  
 (37)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted  
 25 with  $C_1-C_3$  alkyl,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$   
 alkoxy, or  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ , and  
 (38)  $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ;  
 (IV)  $-(CR_C-xR_C-y)_{0-4}-R_C\text{-heteroaryl}$  wherein  $R_C\text{-heteroaryl}$  at each  
 occurrence is independently selected from the group consisting  
 30 of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl,  
 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl,  
 quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl,  
 pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizynyl, indazolyl,  
 benzoisothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl,  
 35 thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

tetrazolyl, oxazolopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl,  
 cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl,  
 tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl,  
 isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl,  
 5 isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl,  
 benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl,  
 benzodioxolyl, triazinyl, henoxazinyl, phenothiazinyl,  
 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl,  
 10 dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl,  
 tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl,  
 15 benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, imidazopyrazolyl,  
 quinazolinonyl, pyrazopyridyl, benzooxadiazolyl,  
 dihydropyrimidinonyl, dihydrobenzofuranonyl,

where the  $R_C$ -heteroaryl group is bonded by any atom of the  
 parent  $R_C$ -heteroaryl group substituted by hydrogen such that the new  
 20 bond to the  $R_C$ -heteroaryl group replaces the hydrogen atom and its  
 bond, where heteroaryl is optionally substituted 1, 2, 3, or 4  
 groups that are independently:

(1)  $C_1$ - $C_6$  alkyl, optionally substituted with 1, 2, or  
 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1$ -  
 25  $C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy,  
 and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

30 (5) -CO-OH,

(6) -C≡N,

(V)  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl optionally substituted with one, two  
 or three substituents independently selected from the group

WO 02/094768

PCT/US02/16199

consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(VI) C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkynyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group

5 consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -O-phenyl, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(VII) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-OH,

(VIII) -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

(IX) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sub>1-a</sub>)(NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>);

10 where R<sub>N</sub> is

(I) R<sub>N-1</sub>-X<sub>N</sub>- where X<sub>N</sub> is -CO-, and where R<sub>N-1</sub> is selected from the group consisting of:

(A) phenyl, which is optionally substituted with one, two or three of the following substituents which can be the same  
15 or different and are:

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

20 wherein R<sub>1-a</sub> and R<sub>1-b</sub> at each occurrence are independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

(2) -OH,

(3) -NO<sub>2</sub>,

(4) -F, -Cl, -Br, -I,

25 (5) -CO<sub>2</sub>H,

(6) -C≡N,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are the same or different and are selected from the group consisting of:

(a) -H,

30 (b) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(i) -OH,

(ii) -NH<sub>2</sub>,

(iii) phenyl,



WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (c)  $-C_1-C_8$  alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -Br, or -I,
- (d)  $-C_3-C_8$  cycloalkyl,
- (e)  $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,
- 5 (f)  $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$ ,
- (g)  $-C_2-C_6$  alkenyl,
- (h)  $-C_2-C_6$  alkynyl,
- (i)  $-C_1-C_6$  alkyl chain with one double bond and one triple bond,
- 10 (j)  $-R_{1-ary1}$ , wherein  $R_{1-ary1}$  at each occurrence is independently phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, or tetralinyl each of which is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,
- (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ , -
- 25  $CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,
- (iv) -F, Cl, -Br and -I,
- (v)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 -F,
- (vi)  $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
- 30 (vii) -OH,
- (viii)  $-C\equiv N$ ,
- (ix)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are selected from the

WO 02/094768

PCT/US02/16199

group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(x) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(xi) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

5 (xii) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or

(xiii) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(k) -R<sub>1-heteroaryl</sub>, wherein R<sub>1-heteroaryl</sub> at each occurrence is independently selected from the group consisting of pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, 10 indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, 15 triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, 20 pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranlyl, benzothiopyranlyl, 25 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanlyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide, 30 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, 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, 35 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-

WO 02/094768

PCT/US02/16199

oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, and benzothiopyranyl S,S-dioxide,

- where the  $R_1$ -heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- (i)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, and  $C_1-C_3$  alkoxy,
  - (ii)  $C_2-C_6$  alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
  - (iii)  $C_2-C_6$  alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, or -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
  - (iv) -F, -Cl, -Br and -I,
  - (v)  $C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
  - (vi)  $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
  - (vii) -OH,
  - (viii) -C≡N,
  - (ix)  $(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
  - (x)  $(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
  - (xi)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
  - (xii)  $(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ,
  - (xiii)  $(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,
  - (xiv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-$ , and
  - (xv)  $(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-C(O)-$ ,
- (1)  $-R_1$ -heterocycle, wherein  $R_1$ -heterocycle at each occurrence is independently selected from the group consisting of morpholinyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, 5 homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranlyl, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide, and homothiomorpholinyl S-oxide,
- 10 where the  $R_1$ -heterocycle group is bonded by any atom of the parent  $R_1$ -heterocycle group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_1$ -heterocycle group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently:
- 15 (a)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, halogen, -OH, -SH,  $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ , and  $C_1-C_3$  alkoxy,
- (b)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two 20 double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$
- (c)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three 25 substituents independently selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH,  $-C\equiv N$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1-C_3$  alkoxy, and  $-NR_{1-a}R_{1-b}$
- (d) halogen,
- (e)  $C_1-C_6$  alkoxy,
- (f)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally 30 substituted with one, two, or three -F,
- (g)  $-NR_{1-2}R_{1-3}$ ,
- (h) -OH,
- (i)  $-C\equiv N$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (j)  $(\text{CH}_2)_{0-4}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently  
 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -  
 $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,
- 5 (k)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (l)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (m)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (n)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ , and  
 (o) =O,
- 10 (p)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{SO}_2-$   
 (q)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{N-2})-\text{C}(\text{O})-$   
 (8)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (9)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkenyl})$ ,  
 (10)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkynyl})$ ,  
 15 (11)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (12)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{aryl}}$ ,  
 (13)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{heteroaryl}}$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ ,  
 (15)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{N-4}$  wherein  $\text{R}_{N-4}$  is selected from  
 20 the group consisting of phenyl, morpholinyl, thiomorpholinyl,  
 piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl,  
 homothiomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide,  
 pyrrolinyl, thienyl, pyrazolyl, pyridyl N-oxide, oxazolyl,  
 thiazolyl, imidazolyl, and pyrrolidinyl where each group is  
 25 optionally substituted with one, two, three, or four groups that  
 are independently  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$  where  $\text{R}_{N-5}$  is selected  
 from the group consisting of:  
 (a)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl,  
 30 (b)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1-\text{aryl}})$ ,  
 (c)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl,  
 (d)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl,  
 (e)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 (f)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1-\text{heteroaryl}})$ , and  
 35 (g)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1-\text{heterocycle}})$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (17)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 5 (21)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{N-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$ ,  
 (22)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{N-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (24)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{N-5})-\text{CO}-\text{R}_{N-2}$ ,  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ ,  
 10 (26)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{N-4}$ ,  
 (27)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,  
 (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$  wherein  
 $\text{R}_{100}$  at each occurrence is independently -H  
 or  $\text{C}_3-\text{C}_4 \text{ alkyl}$ ,  
 15 (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{N-5})$ ,  
 (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{N-5})-\text{COOH}$ ,  
 (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{N-5})$ ,  
 20 (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$  optionally  
 substituted with one, two, three, four, or five of -F),  
 (35)  $\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
 (36)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$  optionally substituted with  $\text{C}_1-$   
 $\text{C}_3 \text{ alkyl}$ , -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ ,  
 25 or  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (37)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$  optionally substituted with  $\text{C}_1-$   
 $\text{C}_3 \text{ alkyl}$ , -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ ,  
 or  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 30 (38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ or } \text{R}_{N-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{N-2}$ ,  
 (39)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  
 (B)  $-\text{R}_{N-\text{heteroaryl}}$  where  $\text{R}_{N-\text{heteroaryl}}$  is selected from the  
 group consisting of pyridinyl, indolyl, indolinyl, isoindolyl,  
 imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny and  
 isochromanyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

where the  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group is bonded by any atom of the parent  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that the new bond to the  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three, or four of:

- (1)  $C_1\text{-}C_6$  alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1\text{-}C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1\text{-}C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (2) -OH,
- (3) -NO<sub>2</sub>,
- (4) -F, -Cl, -Br, -I,
- (5) -CO<sub>2</sub>H,
- (6) -C≡N,
- (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl),
- (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl),
- (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl),
- (11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl),
- (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-aryl,
- (13) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-heteroaryl,
- (14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>1</sub>-heterocycle,
- (15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-R<sub>N-4</sub>,
- (16) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CO-O-R<sub>N-5</sub>,
- (17) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (18) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl),
- (19) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl),
- (20) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl),
- (21) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(H or R<sub>N-5</sub>)-CO-O-R<sub>N-5</sub>,
- (22) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(H or R<sub>N-5</sub>)-CO-N(R<sub>N-5</sub>)<sub>2</sub>,
- (23) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N-CS-N(R<sub>N-5</sub>)<sub>2</sub>,
- (24) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-N(-H or R<sub>N-5</sub>)-CO-R<sub>N-2</sub>,
- (25) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub>,
- (26) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-R<sub>N-4</sub>,
- (27) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl),

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (28)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{100})_2$ ,  
 (29)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (30)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{N-5})_2$ ,  
 (31)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{N-5}$ ,  
 5 (32)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{N-5}-\text{COOH}$ ,  
 (33)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-\text{R}_{N-5}$ ,  
 (34)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl optionally substituted with one, two, three, four, or five of -F),  
 (35)  $\text{C}_3\text{-C}_8$  cycloalkyl,  
 10 (36)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkenyl optionally substituted with  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy, or  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (37)  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkynyl optionally substituted with  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkoxy,  
 15 or  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,  
 (38)  $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H}$  or  $\text{R}_{N-5})-\text{SO}_2-\text{R}_{N-2}$ ,  
 (39)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}_3\text{-C}_8$  cycloalkyl,  
 (C)  $\text{R}_{N\text{-aryl}}-\text{W}-\text{R}_{N\text{-aryl}}$ ,  
 (D)  $\text{R}_{N\text{-aryl}}-\text{W}-\text{R}_{N\text{-heteroaryl}}$ ,  
 20 (E)  $\text{R}_{N\text{-aryl}}-\text{W}-\text{R}_{1\text{-heterocycle}}$ ,  
 (F)  $\text{R}_{N\text{-heteroaryl}}-\text{W}-\text{R}_{N\text{-aryl}}$ ,  
 (G)  $\text{R}_{N\text{-heteroaryl}}-\text{W}-\text{R}_{N\text{-heteroaryl}}$ ,  
 (H)  $\text{R}_{N\text{-heteroaryl}}-\text{W}-\text{R}_{N-1\text{-heterocycle}}$ ,  
 (I)  $\text{R}_{N\text{-heterocycle}}-\text{W}-\text{R}_{N\text{-aryl}}$ ,  
 25 (J)  $\text{R}_{N\text{-heterocycle}}-\text{W}-\text{R}_{N\text{-heteroaryl}}$ ,  
 (K)  $\text{R}_{N\text{-heterocycle}}-\text{W}-\text{R}_{N-1\text{-heterocycle}}$ ,  
 where W is  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ ,  
 (26)  $-\text{O}-$ ,  
 30 (27)  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ ,  
 (28)  $-\text{N}(\text{R}_{N-5})-$ ,  
 (29)  $-\text{CO}-$ ; or  
 (30) a bond;  
 (II)  $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})-\text{M}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$ , where M is S, SO or  
 35  $\text{SO}_2$ , and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with



WO 02/094768

PCT/US02/16199

one, two, or three of substituents independently selected from the group consisting of:

(A)  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,

(B)  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ ,

5 (C)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ;

where  $\text{R}_1$  is

$-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{phenyl}$ , where  $n_1$  is zero or one, and which is optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the phenyl ring:

10 (A)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkyl,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(B)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkenyl with one or two double bonds, 15 optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(C)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents 20 selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(D)  $-\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  or  $-\text{I}$ ,

(F)  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  alkoxy optionally substituted with one, two or three of  $-\text{F}$ ,

25 (G)  $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$  where  $\text{R}_{\text{N}-2}$  and  $\text{R}_{\text{N}-3}$  are as defined below,

(H)  $-\text{OH}$ ,

(I)  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,

(J)  $\text{C}_3-\text{C}_7$  cycloalkyl, optionally substituted with 30 one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alkoxy, and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(K)  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ,

(L)  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

(M)  $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,(N)  $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$ ; andwhere  $\text{R}_2$  is

(I)  $-(\text{Z})-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ , where Z is a bond,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CO}_2-$  or  $-\text{SO}_2-$ , wherein the alkyl group is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_7 \text{ alkyl}$  (optionally substituted with  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$  and  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ ),  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ ,  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$  where  $\text{R}_{1-a}$  and  $\text{R}_{1-b}$  are independently  $-\text{H}$  or  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ , and  $-\text{OC}=\text{O NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(II)  $-(\text{Z})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,(III)  $-(\text{Z})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ ,

(IV)  $-(\text{Z})-\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$  with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(V)  $-(\text{Z})-\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$  with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(VI)  $-(\text{Z})-(\text{CH}_2)_{n_1}-(\text{R}_{1-\text{aryl}})$ , where Z is a bond,  $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$  or  $\text{SO}_2$ , where  $n_1$  is zero or one and where  $\text{R}_{1-\text{aryl}}$  is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, or tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A)  $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$  optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

(B)  $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$  with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkoxy}$ , and  $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ ,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

- (C) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- 5 (D) -F, Cl, -Br or -I,
- (F) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two or three of -F,
- (G) -NR<sub>K-2</sub>R<sub>K-3</sub> where R<sub>K-2</sub> and R<sub>K-3</sub> are as defined below,
- 10 (H) -OH,
- (I) -C≡N,
- (J) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -
- 15 NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (K) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- (L) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (M) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (N) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),
- 20 (VII) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-(R<sub>1-heteroaryl</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined above and where R<sub>1-heteroaryl</sub> is selected from the group consisting of:
- pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl,
- 25 quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl,
- 30 isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanly, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranly, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranly, benzotetrahydrothienyl,

WO 02/094768

PCT/US02/16199

purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl,  
 pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl,  
 dihydrobenzisoaxazinyl, benzisoaxazinyl, benzoxazinyl,  
 dihydrobenzothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl,  
 5 coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-  
 oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl,  
 dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl,  
 dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl,  
 benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide,  
 10 pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide,  
 indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide,  
 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,  
 15 benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-  
 oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-  
 oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide,  
 benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the  $R_{1\text{-heteroaryl}}$  group is bonded to  $-(CH_2)_{n1}-$  by any ring atom  
 20 of the parent  $R_{N\text{-heteroaryl}}$  group substituted by hydrogen such that  
 the new bond to the  $R_{1\text{-heteroaryl}}$  group replaces the hydrogen atom  
 and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with  
 one, two, three or four of:

(1)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one,  
 25 two or three substituents selected from the group consisting of  
 $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH,  
 -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(2)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds,  
 optionally substituted with one, two or three substituents  
 30 selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -  
 CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(3)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds,  
 optionally substituted with one, two or three substituents

WO 02/094768

PCT/US02/16199

selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(4) -F, Cl, -Br or -I,

(6) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optionally substituted with one, two, or three of -F,

(7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,

(8) -OH,

(9) -C≡N,

(10) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(11) -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl),

(12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,

(13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>, or

(14) -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero R<sub>1-heteroaryl</sub> is not bonded to the carbon chain by nitrogen, or

(VIII) -(Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>1</sub></sub>-(R<sub>1-heterocycle</sub>) where n<sub>1</sub> is as defined above and R<sub>1-heterocycle</sub> is selected from the group consisting of:

morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide,

thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl,

homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,

tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,

homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-

dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl,

dihydropyrrolyl dihydropyrazinyl dihydropyridinyl

dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl,

tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-

dioxide, homothiomorpholinyl S-oxide,

where the R<sub>1-heterocycle</sub> group is bonded by any atom of the parent R<sub>1-heterocycle</sub> group substituted by hydrogen such that the new bond

WO 02/094768

PCT/US02/16199

to the  $R_{1\text{-heterocycle}}$  group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with one, two, three or four:

- (1)  $C_1-C_6$  alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of  $C_1-C_3$  alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (2)  $C_2-C_6$  alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (3)  $C_2-C_6$  alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (4) -F, Cl, -Br, or -I,
- (5)  $C_1-C_6$  alkoxy,
- (6)  $-C_1-C_6$  alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,
- (7) -NR<sub>N-2</sub>R<sub>N-3</sub> where R<sub>N-2</sub> and R<sub>N-3</sub> are as defined below,
- (8) -OH,
- (9) -C≡N,
- (10)  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF<sub>3</sub>,  $C_1-C_3$  alkoxy, and -NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (11) -CO-( $C_1-C_4$  alkyl),
- (12) -SO<sub>2</sub>-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (13) -CO-NR<sub>1-a</sub>R<sub>1-b</sub>,
- (14) -SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_4$  alkyl),
- (15) =O, with the proviso that when n<sub>1</sub> is zero  $R_{1\text{-heterocycle}}$  is not bonded to the carbon chain by nitrogen; and

WO 02/094768

PCT/US02/16199

where  $R_{20}$  is H or  $C_{1-6}$  alkyl or alkenyl.

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/094768 A3(51) International Patent Classification: C07C 243/28,  
A61K 31/16, A61P 25/28, C07D 277/56

(21) International Application Number: PCT/US02/16199

(22) International Filing Date: 22 May 2002 (22.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/292,856 22 May 2001 (22.05.2001) US  
60/301,355 27 June 2001 (27.06.2001) US  
60/360,601 1 March 2002 (01.03.2002) US(81) Designated States (national): AF, AG, AI, 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, GI,  
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, MY, 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.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, 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 Gateway  
Blvd., South San Francisco, CA 94080 (US); PHARMA-  
CIA & UPJOHN COMPANY [US/US], 301 Henrietta  
Street, Kalamazoo, MI 49007 (US).(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHOSTAREZ,  
Heinrich [US/US], 3236 Lost Pine Way, Portage, MI  
49024 (US); CHRUSCIEL, Robert, Allan [US/US], 519  
Cherryview Drive, Portage, MI 49024 (US); CENTKO,  
Rebecca, S. [US/US], 8465 Shirley Court, Apt. 3, Portage,  
MI 49024 (US).(74) Agent: TULLY, Paul, S.; McDonnell Boehnen Hulbert &  
Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200, Chicago,  
IL 60606 (US).

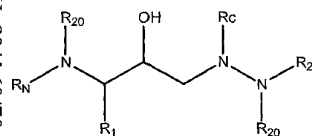
## Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:  
20 March 2003

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

(54) Title: AZA HYDROXYLATED ETHYL AMINE COMPOUNDS

(57) Abstract: Disclosed are compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, useful in treating and/or preventing Alzheimer's disease and other similar diseases, wherein R<sub>N</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>20</sub> are defined herein. These compounds include inhibitors of the beta-secretase enzyme that are useful in 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 02/094768 A3



## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      | International Application No.<br>PCT/US 02/16199                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C07C243/28 A61K31/16 A61P25/28 C07D277/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                      |                                                                  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |                                                                  |
| 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 forms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                      |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                      |                                                                  |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                   | Relevant to claim No.                                            |
| P,X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 02 02506 A (ELAN PHARM INC)<br>10 January 2002 (2002-01-10)<br>page 1, line 14 - line 29<br>page 106 -page 107; examples 1-3<br>chart A, B and C' | 1-36                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO 99 36404 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO)<br>22 July 1999 (1999-07-22)<br>page 1, line 1 - line 20                                                     | 1-36                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | US 6 225 345 B1 (BOLD GUIDO ET AL)<br>1 May 2001 (2001-05-01)<br>column 2, line 6 - line 64                                                          | 1-36                                                             |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |                                                                  |
| * Special categories of cited documents:<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*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<br>*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<br>*Z* document member of the same patent family |                                                                                                                                                      |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>20 December 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                      | Date of mailing of the international search report<br>07/01/2003 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl<br>Fax. (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      | Authorized officer<br>O'Sullivan, P                              |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                         | International application No.<br>PCT/US 02/16199 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                   | Claims Nos.:<br>because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:<br><br>Although claim 36 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. |                                                  |
| 2. <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                   | Claims Nos.:<br>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:<br><br>see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210          |                                                  |
| 3. <input type="checkbox"/>                                                                                                              | Claims Nos.:<br>because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).                                                                                                                                                 |                                                  |
| <b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
|                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| 1. <input type="checkbox"/>                                                                                                              | As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.                                                                                                                                                |                                                  |
| 2. <input type="checkbox"/>                                                                                                              | As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.                                                                                                                                    |                                                  |
| 3. <input type="checkbox"/>                                                                                                              | 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. <input type="checkbox"/>                                                                                                              | 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.:                                                                        |                                                  |
|                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| <b>Remark on Protest</b>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |

International Application No. PCT/US 02 /6199

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-3, 36 relate to an extremely large number of possible compounds and their uses. In fact, the claims contain so many options, variables, possible permutations and run to such unnecessary length (23 pages for claim 1) that a lack of conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be concise namely the subject matter of claims 4-35. Claim 36 has also been searched with regard to the alleged effects of the compounds of claims 4-35.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 02/16199

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0202506                                | A  | 10-01-2002          | AU 7168601 A               | 14-01-2002          |
|                                           |    |                     | AU 7309401 A               | 14-01-2002          |
|                                           |    |                     | AU 7311301 A               | 14-01-2002          |
|                                           |    |                     | AU 7313201 A               | 14-01-2002          |
|                                           |    |                     | AU 7313701 A               | 14-01-2002          |
|                                           |    |                     | WO 0202505 A2              | 10-01-2002          |
|                                           |    |                     | WO 0202518 A2              | 10-01-2002          |
|                                           |    |                     | WO 0202506 A2              | 10-01-2002          |
|                                           |    |                     | WO 0202520 A2              | 10-01-2002          |
|                                           |    |                     | WO 0202512 A2              | 10-01-2002          |
|                                           |    |                     | US 2002143177 A1           | 03-10-2002          |
|                                           |    |                     | US 2002128255 A1           | 12-09-2002          |
|                                           |    |                     | US 2002016320 A1           | 07-02-2002          |
| WO 9936404                                | A  | 22-07-1999          | AT 219057 T                | 15-06-2002          |
|                                           |    |                     | AU 735875 B2               | 19-07-2001          |
|                                           |    |                     | AU 2010199 A               | 02-08-1999          |
|                                           |    |                     | BG 104618 A                | 28-02-2001          |
|                                           |    |                     | BR 9814736 A               | 24-10-2000          |
|                                           |    |                     | CA 2317736 A1              | 22-07-1999          |
|                                           |    |                     | CN 1283188 T               | 07-02-2001          |
|                                           |    |                     | DE 69806067 D1             | 18-07-2002          |
|                                           |    |                     | DK 1056722 T3              | 30-09-2002          |
|                                           |    |                     | EE 200000798 A             | 17-06-2002          |
|                                           |    |                     | EP 1056722 A1              | 06-12-2000          |
|                                           |    |                     | HU 0101389 A2              | 28-08-2001          |
|                                           |    |                     | JP 2002509136 T            | 26-03-2002          |
|                                           |    |                     | LT 2000067 A , B           | 27-11-2000          |
|                                           |    |                     | LV 12522 A                 | 20-08-2000          |
|                                           |    |                     | LV 12522 B                 | 20-10-2000          |
|                                           |    |                     | NO 20003692 A              | 19-07-2000          |
|                                           |    |                     | NZ 504417 A                | 28-09-2001          |
|                                           |    |                     | PL 342019 A1               | 07-05-2001          |
|                                           |    |                     | RU 2186070 C2              | 27-07-2002          |
|                                           |    |                     | SK 10622000 A3             | 12-02-2001          |
|                                           |    |                     | TR 200001876 T2            | 21-11-2000          |
|                                           |    |                     | WO 9936404 A1              | 22-07-1999          |
|                                           |    |                     | US 6087383 A               | 11-07-2000          |
|                                           |    |                     | ZA 9900056 A               | 05-07-2000          |
| US 6225345                                | B1 | 01-05-2001          | AT 218538 T                | 15-06-2002          |
|                                           |    |                     | AU 7623796 A               | 11-06-1997          |
|                                           |    |                     | CA 2237016 A1              | 29-05-1997          |
|                                           |    |                     | DE 69621651 D1             | 11-07-2002          |
|                                           |    |                     | DE 69621651 T2             | 21-11-2002          |
|                                           |    |                     | WO 9719055 A1              | 29-05-1997          |
|                                           |    |                     | EP 0876336 A1              | 11-11-1998          |
|                                           |    |                     | JP 11514996 T              | 21-12-1999          |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 P 25/16            | A 6 1 P 25/16  |             |
| 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 C 243/32           | C 0 7 C 243/32 |             |
| C 0 7 C 311/16           | C 0 7 C 311/16 |             |
| C 0 7 C 311/49           | C 0 7 C 311/49 |             |
| C 0 7 D 277/20           | C 0 7 D 277/56 |             |
| C 0 7 D 277/56           | C 0 7 M 7:00   |             |
| // C 0 7 M 7:00          |                |             |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,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 100066692  
弁理士 浅村 皓

(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 ショスタレス、ハインリッヒ  
アメリカ合衆国 ミシガン、ポータージ、ロスト パイン ウェイ 3 2 3 6

(72)発明者 クルシエル、ロバート、アラン  
アメリカ合衆国 ミシガン、ポータージ、チェリービュー ドライブ 5 1 9

(72)発明者 セントコ、レベッカ、エス  
アメリカ合衆国 ミシガン、ポータージ、シャーリー コート 8 4 6 5、アパートメント 3

Fターム(参考) 4C033 AD13 AD17 AD20  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16  
ZC20  
4C206 AA01 AA02 AA03 HA03 JA13 KA01 MA01 MA04 MA14 NA14  
ZA02 ZA15 ZA16 ZC20  
4H006 AA01 AA03 AB21