(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2009-504611
(P2009-504611A)
(43)公表日　平成21年2月5日(2009.2.5)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07C 307/10	(2006.01)	C07C 307/10	CSP	4C033
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 417/12		4C036
C07D 285/16	(2006.01)	C07D 285/16		4C054
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 417/14		4C055
C07D 277/28	(2006.01)	C07D 277/28		4C056

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 103 頁）　最終頁に続く

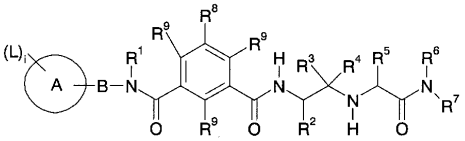
(21)出願番号　特願2008-525574 (P2008-525574)
(86)(22)出願日　平成18年8月8日 (2006.8.8)
(85)翻訳文提出日　平成20年4月7日 (2008.4.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2006/065151
(87)国際公開番号　WO2007/017507
(87)国際公開日　平成19年2月15日 (2007.2.15)
(31)優先権主張番号　05017477.0
(32)優先日　平成17年8月11日 (2005.8.11)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　503385923
ベーリンガー　インゲルハイム　インターナショナル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　ビンガー　シュトラーセ　１７３
(74)代理人　100082005
弁理士　熊倉　禎男
(74)代理人　100084009
弁理士　小川　信夫
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤
(74)代理人　100093300
弁理士　浅井　賢治

最終頁に続く

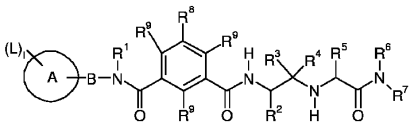
(54)【発明の名称】アルツハイマー病の治療用β－セクレターゼインヒビター

(57)【要約】
本発明は、下記一般式(I)の置換1,2-エチレンジアミンに関する。
【化１】



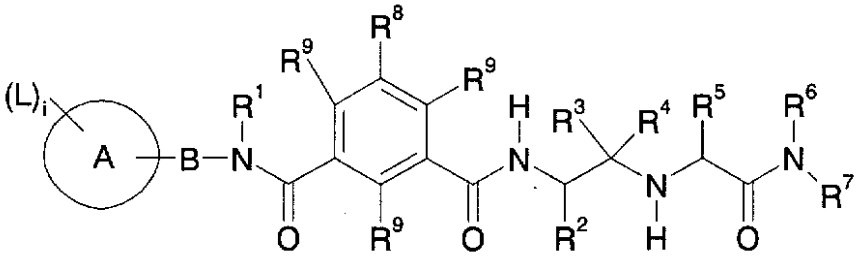
(I)

（式中、基R^1～R^{13}、A、B、L及びiは、本明細書及び特許請求の範囲で定義されるとおりである。）本発明は、アルツハイマー病(AD)及び同様の疾患の治療における前記化合物の使用にも関する。
【選択図】なし



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記一般式(I)の化合物、その薬理学的に許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ化合物、水和物又は溶媒和物。
【化１】



(I)

（式中、
Aは、アリール又はヘテロアリールを表し
（基Aは、基Lに加え、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい）、
Lは、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルキル-S、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、アリール-C_{2-6}-アルケニル、アリール-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルキニル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-SO_2-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-SO_2又はC_{1-6}-アルキル-SO_2を表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ-C_{1-6}-アルキル、C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
iは0、1、2又は3を表し、
BはC_{1-4}-アルキレンブリッジを表し
（該C_{1-4}-アルキレンブリッジは任意に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-4}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル、R^{13}-O、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-SO_2、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-$SO_2(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-CO-及びR^{12}-SO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ
該C_{1-4}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合してC_{3-7}-シクロアルキル基を形成してもよく、かつ
前記C_{1-4}-アルキル基及び前記C_{1-4}-アルキル基から形成された前記C_{3-7}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{12}-CO$(R^{12})N$、R^{12}-$SO_2(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、$(R^{12})_2N$-SO_2-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよ

い）、

R^1は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、アリール-C_{2-6}-アルケニル、アリール-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルキニル又はヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-6}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-$SO_2(R^{12})N$-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^2は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-3}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-3}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-3}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-3}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-3}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{2-3}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルキニル又はヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、F_3C、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$HOSO_2$、C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-$SO_2(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-O-及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキル-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^3、R^4は、各場合相互独立に水素、C_{1-6}-アルキル、フッ素、F_3C、HF_2C又はFH_2Cを表し、

R^5は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-4}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-4}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-4}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-4}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-4}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-4}-アルキル、アリール-C_{2-4}-アルケニル、アリール-C_{2-4}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-4}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-4}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-4}-アルキニル又はヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、C_{1-3}-アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{1-6}-アルキル、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-$SO_2(R^{12})N$-$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^6は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_1

$_{-6}$-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、アリール-C_{2-6}-アルケニル、アリール-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルキニル又はヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキルを表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{1-6}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、$(R^{12})_2N$-CO-N(R^{12})、$(R^{12})_2N$-SO_2-及びHOSO_2-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
R^7は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ及び$(R^{12})_2N$の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
R^8は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルキニル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルキニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルキニル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{10}-SO_2-(R^{11})N又はR^{10}-CO-(R^{11})Nを表し
（前記C_{1-6}-アルキル基及び前記C_{3-7}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、C_{1-6}-アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、C_{2-7}-アルケニル、C_{2-7}-アルキニル、C_{1-6}-アルキル-S、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-CO、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-CO-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$-SO_2-(R^{12})N、R^{12}-SO_2、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-又はR^{12}-SO_2-(R^{12})N-から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ
前記C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルキニル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルキニル及びヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルキニル基は、任意に、相互独立に、C_{1-6}-アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルキル-S、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロ

サイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-CO、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-CO-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-SO_2、(R^{12})$_2$N-SO_2-(R^{12})N、R^{12}-SO_2、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-又はR^{12}-SO_2-(R^{12})Nから選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^9は、各場合相互独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O又は(R^{12})$_2$Nを表し

（前記C_{1-3}-アルキル基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい）、

R^{10}は、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルキニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルキニル-ヘテロアリール-C_{2-3}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{2-3}-アルキル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル又は(R^{12})$_2$を表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{12}-CO(R^{12})N、R^{12}-SO_2(R^{12})N、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-C_{1-3}-アルキル及び(R^{12})$_2$N-COの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^{11}は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{2-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-C_{1-3}-アルキル-及びR^{12}CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

或いは

R^{10}とR^{11}が一緒に、R^{11}に結合している窒素原子とR^{10}に結合しているSO_2-又はCO-基を含めてヘテロ環式環が形成されるようにC_{2-6}-アルキレンブリッジを形成し

（このとき該C_{2-6}-アルキレンブリッジの1又は2個の-CH_2基が、各場合2個のO、S若しくはN原子又は1個のO原子と1個のS原子が直接相互に結合しないように、相互独立にO、S又は-N(R^{12})-と置き換わっていてよく、かつ

前記C_{2-6}-アルキレンブリッジのC原子は、任意に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、F_3C、C_{1-6}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、オキソ及びニトロの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

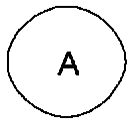
R^{12}は、各場合相互独立に、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（このとき同一窒素原子に結合している2個のC_{1-6}-アルキル基が一緒に、基R^{12}に結合している窒素原子を含めてヘテロ環式環が形成されるようにC_{2-6}-アルキレンブリッジを形成してよく、

該C_{2-6}-アルキレンブリッジの-CH_2基がO、S又は-N(R^{13})-と置き換わっていてもよく、かつ

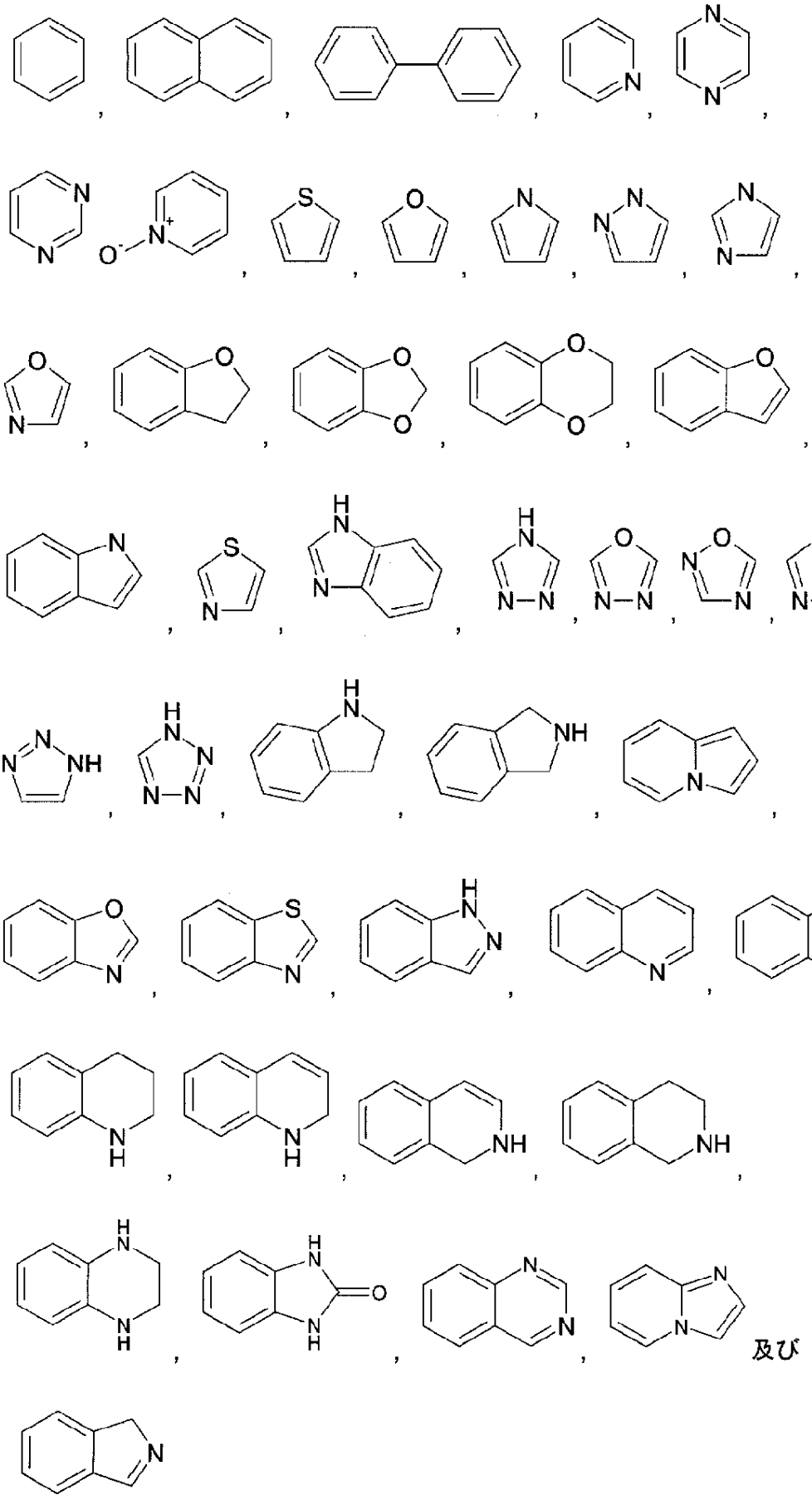
前記基及びヘテロ環式環は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、(R^{13})$_2$N-CO-又は(R^{13})$_2$N-から選択される1又は2以上

の基で置換されていてもよい）、及び
R^{13}は、各場合相互独立に、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表す
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル-及びC_{1-3}-アルコキシ-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）。）
【請求項２】
Aが、N、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を表すことを特徴とする請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
下記基
【化２】



が、下記基の中から選択されることを特徴とする請求項１に記載の化合物。

【化３】



【請求項４】

Aが、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル又はピリジルを表すことを特徴とする請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

Lが、各場合独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-CO-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-SO_2-$(R^{12})N$又はC_{1-3}-アルキル-SO_2を表し、

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ

iが、0、1又は2を表す

ことを特徴とする請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項６】

Lが、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-6}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-SO_2-$(R^{12})N$又は$(R^{12})_2N$-SO_2を表し、

前記基は、任意に、1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよく、かつ

iが、0、1又は2を表す

ことを特徴とする請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項７】

Lが、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、C_{1-4}-アルキル又はC_{1-4}-アルコキシを表し、

前記基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよく、かつ

iが、0、1又は2を表す

ことを特徴とする請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項８】

Bが、C_{1-4}-アルキレンブリッジを表し、

該C_{1-4}-アルキレンブリッジは、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-4}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、$(R^{12})_2N$-SO_2-及び$(R^{12})_2N$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ

該C_{1-4}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合してC_{3-7}-シクロアルキル基を形成してもよく、かつ

前記基及び前記C_{1-4}-アルキル基から形成された前記C_{3-7}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ-及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい

ことを特徴とする請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。

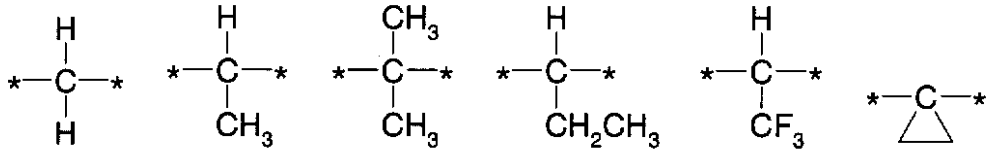
【請求項９】

Bが、C_{1-4}-アルキレンブリッジを表し、

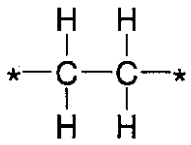
該C_{1-4}-アルキレンブリッジは、任意に、相互独立に、フッ素、C_{1-4}-アルキル、フェニル及びベンジルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ

前記C_{1-4}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が

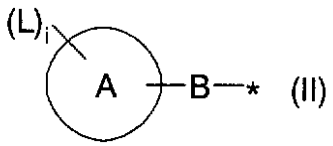
結合してC_{3-6}-シクロアルキル基を形成してもよく、かつ
前記基及び前記C_{1-4}-アルキル基から形成された前記C_{3-6}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１０】
Bが、C_{1-2}-アルキレンブリッジを表し、
該C_{1-2}-アルキレンブリッジは任意に1又は2以上のC_{1-4}-アルキル基で置換されていてもよく、かつ
該C_{1-2}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合してシクロプロピル基を形成してもよく、かつ
前記C_{1-2}-アルキレンブリッジ及び/又は前記C_{1-4}-アルキル基及び/又は該C_{1-4}-アルキル基から形成された前記シクロプロピル基の1又は2以上の水素原子は、任意に1又は2以上フッ素原子と置き換わっていてもよい
ことを特徴とする請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
Bが以下の基の中から選択されることを特徴とする請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【化４】



及び

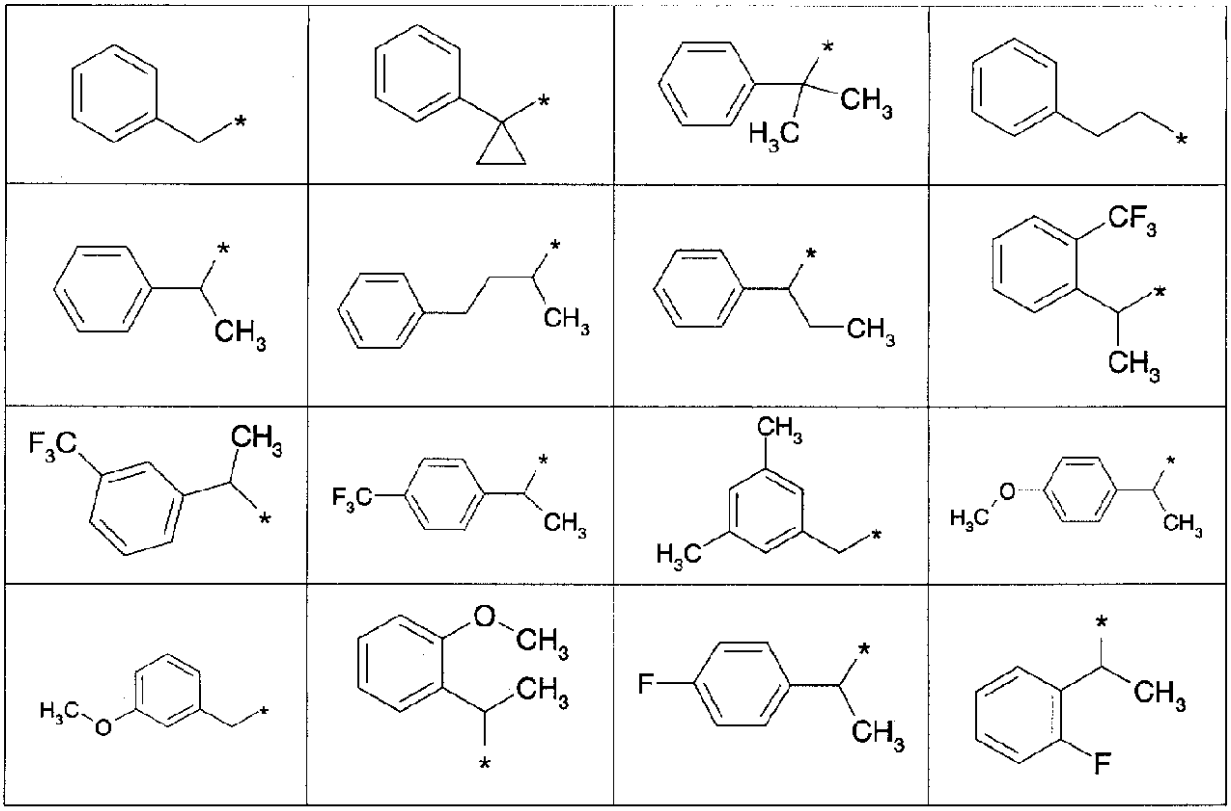


（式中、1又は2以上の水素原子は任意にフッ素と置き換わっていてもよい。）
【請求項１２】
下記部分式(II)
【化５】

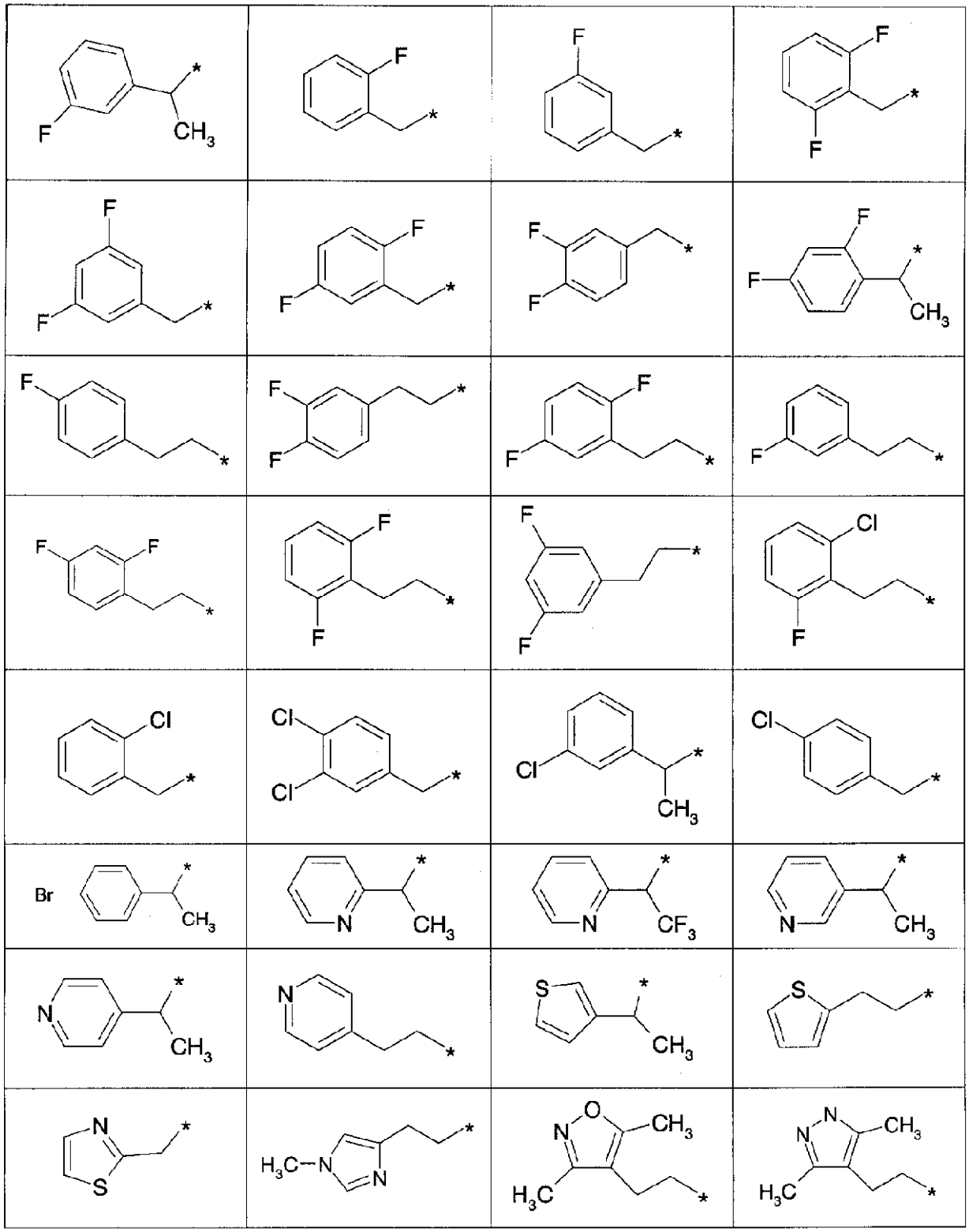


が下記部分式の中から選択されることを特徴とする請求項１に記載の化合物。

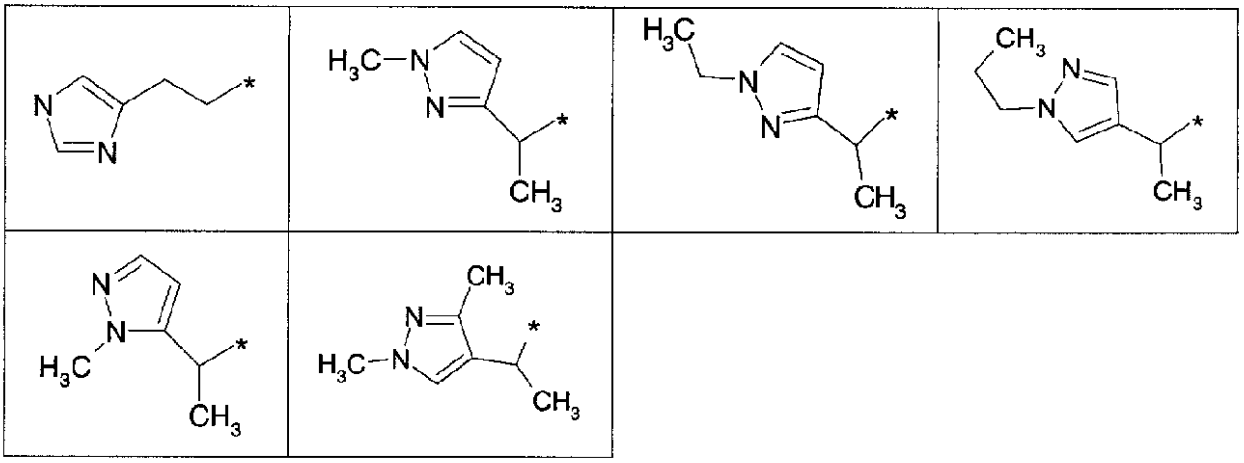
【化６】



【化７】



【化８】



【請求項１３】

R^1が、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し、

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ-及びヒドロキシ-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい

ことを特徴とする請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１４】

R^1が、水素、C_{1-4}-アルキル、C_{3-4}-アルケニル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキルを表し、

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい

ことを特徴とする請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１５】

R^2が、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し、

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-$SO_2(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-O-及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい

ことを特徴とする請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１６】

R^2が、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し、

前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-3}-アルキル、F_3C、HF_2C、FH_2C、H_2N-及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい

ことを特徴とする請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１７】

R^2が、n-プロピル、n-ブチル、2-プロピニル、2-ブチニル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、フェニルメチル、2-フェニルエチル、ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル又はチアゾリルメチルを表し、
前記プロピル、ブチル、プロピニル、ブチニル、シクロヘキシルメチル-及びシクロペンチルメチル基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよく、かつ
前記ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル又はチアゾリルメチル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、メチル、F_3C、HF_2C、FH_2C-及びH_2Nの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
R^3が水素、フッ素、メチル、F_3C、HF_2C又はFH_2Cを表し、かつ
R^4が水素又はフッ素を表す
ことを特徴とする請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９】
R^3が水素を表し、かつ
R^4が水素を表す
ことを特徴とする請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０】
R^5が、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-3}-アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１】
R^5が、C_{1-6}-アルキル、シクロプロピル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル又はフェニル-C_{1-3}-アルキルを表し、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C_{1-4}-アルキル、C_{1-4}-アルコキシ及び$(R^{12})_2N$の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２２】
R^5が、C_{1-4}-アルキル又はシクロプロピルを表し、
前記基の1又は2以上の水素原子は、任意にフッ素原子と置き換わっていてもよい
ことを特徴とする請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２３】
R^6が、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、$(R^{12})_2N$-CO-$N(R^{12})$、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{13}-O-及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい

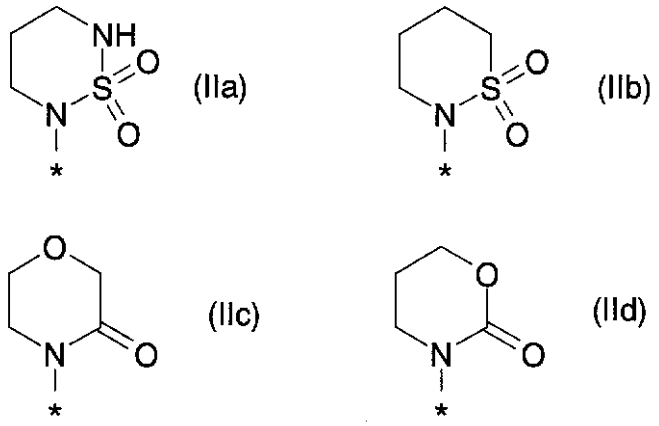
ことを特徴とする請求項１～２２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２４】
R^6が、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し、
前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-3}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO-N(R^{12})-及び$(R^{12})_2N$-SO_2-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～２２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２５】
R^6が、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-5}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル-C_{1-3}-アルキル又はテトラヒドロピラニル-C_{1-3}-アルキルを表し、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、ピロリジン-1-イルメチル、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、H_2N、H_2N-C_{1-3}-アルキル、H_2N-CO-NH-及びH_2N-SO_2-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～２２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２６】
R^7が、水素又はC_{1-4}-アルキルを表し、
前記C_{1-4}-アルキル基の1又は2以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい
ことを特徴とする請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２７】
R^8が、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{10}-SO_2-(R^{11})N又はR^{10}-CO-(R^{11})Nを表し、
前記基は、任意に、相互独立に、C_{1-4}-アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$-SO_2-(R^{12})N、R^{12}-SO_2、R^{13}-CO、C_{1-4}-アルキル-S、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-及びR^{12}-SO_2-(R^{12})N-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ
R^9が、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、F_2HC、FH_2C又はF_3Cを表す
ことを特徴とする請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２８】
R^8が、C_{1-4}-アルコキシ、C_{3-6}-シクロアルキル-オキシ、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルコキシ、R^{10}-SO_2-(R^{11})N-又はR^{10}-CO-(R^{11})Nを表し、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、カルボキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-4}-アルキル-S、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO、R^{12}-SO_2、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ
R^9が、各場合相互独立に、水素、フッ素、塩素又は臭素を表す
ことを特徴とする請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２９】
R^8がR^{10}-SO_2-(R^{11})N又はR^{10}-CO-(R^{11})N-を表し、かつ

R^9が、各場合相互独立に、水素、フッ素、塩素又は臭素を表す
ことを特徴とする請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３０】
R^{10}が、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル又は$(R^{12})_2N$を表し、
前記基は、任意に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、R^{12}-CO(R^{12})N、R^{12}-$SO_2(R^{12})$N、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ
R^{11}が、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３１】
R^{10}が、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル又は$(R^{12})_2N$を表し、
前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ
R^{11}が、C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し、
前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、
かつ前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３２】
R^{10}が、モルフォリニル、ピペリジニル、4-メチルピペリジニル、ピロリジニル、ピリジル又は$(CH_3)_2N$を表し
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、
R^{11}が、メチル、エチル、フェニル又は4-フルオロフェニルを表し、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３３】
R^{10}とR^{11}が一緒に、R^{11}に結合している窒素原子とR^{10}に結合しているSO_2-又はCO-基と

を含めてヘテロ環式環が形成されるようにC_{2-6}-アルキレンブリッジを形成し、
前記C_{2-6}-アルキレンブリッジの1又は2個の-CH_2基は、各場合2個のO、S若しくはN原子又は1個のO原子と1個のS原子が直接相互に結合しないように、相互独立にO、S又は-N(R^{12})-と置き換わっていてもよく、かつ
前記C_{2-6}-アルキレンブリッジのC原子は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、F_3C、C_{1-3}-アルキル-及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい
ことを特徴とする請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３４】
R^{10}とR^{11}が、R^{11}に結合している窒素原子とR^{10}に結合しているSO_2-基を含めて下記式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)のヘテロ環式環を形成することを特徴とする請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物。

【化９】

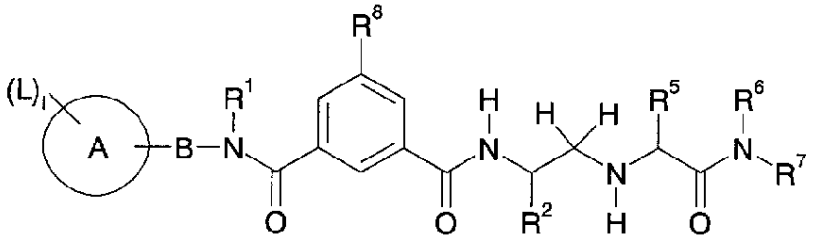


【請求項３５】
R^{12}が、水素又はC_{1-6}-アルキル基を表し、
前記C_{1-6}-アルキル基の1又は2以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい
ことを特徴とする請求項１～３４のいずれか１項に記載の化合物。

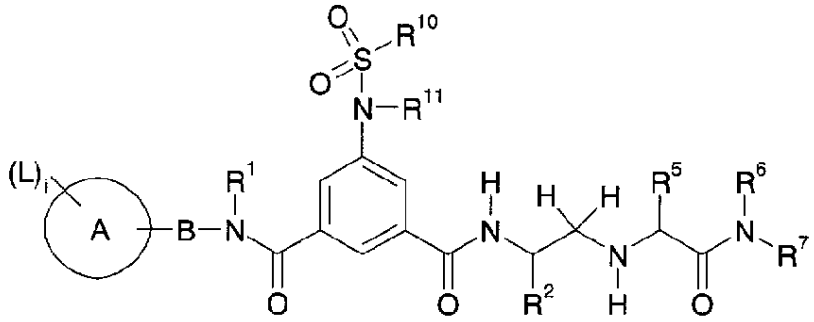
【請求項３６】
R^{13}が、水素又はC_{1-3}-アルキル基を表し、
前記C_{1-3}-アルキル基の1又は2以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい
ことを特徴とする請求項１～３５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３７】
下記式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)及び(Ie)の中から選択される、請求項１～３６のいずれか１項に記載の化合物。

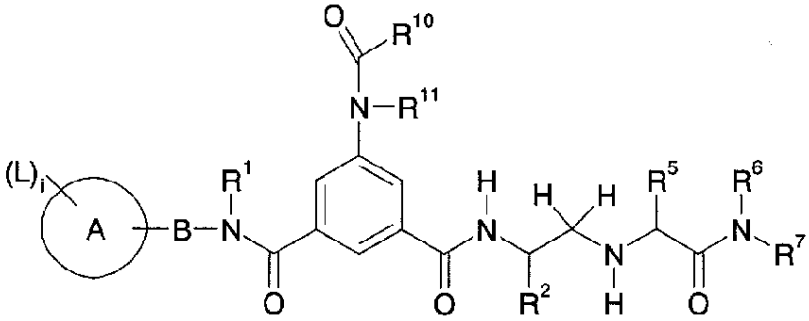
【化１０】



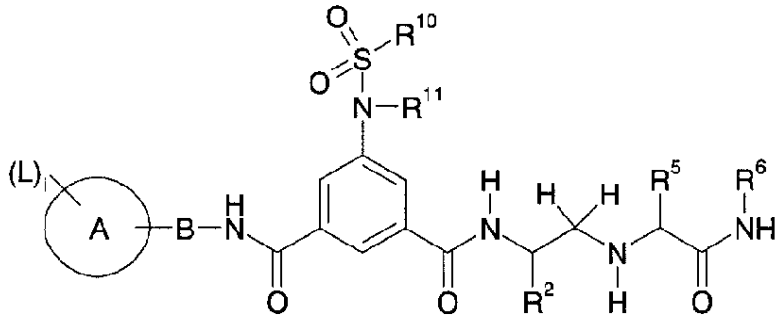
(Ia)



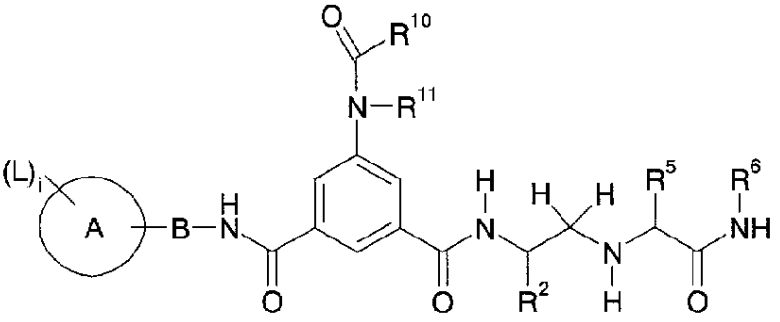
(Ib)



(Ic)



(Id)

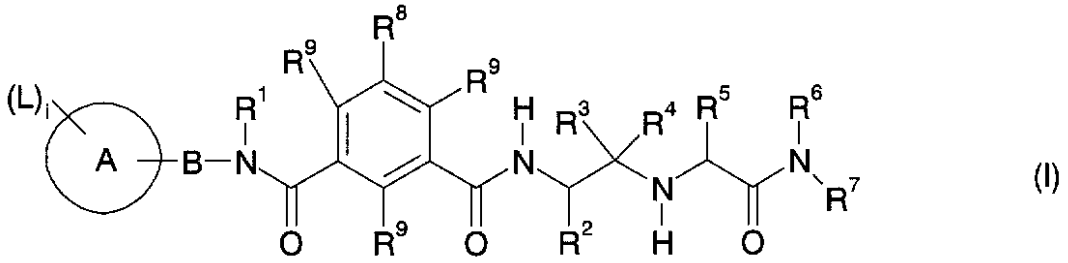


(Ie)

（式中、A、B、L、i、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{13}は、

請求項１～３６に記載の意味を有する。）
【請求項３８】
請求項１～３７のいずれか１項に記載の化合物の生理学的に許容しうる塩。
【請求項３９】
医薬としての請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物の使用。
【請求項４０】
請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物を含み、任意に、１又は２以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を共に含有しうる医薬組成物。
【請求項４１】
β-セクレターゼインヒビター、γ-セクレターゼインヒビター、アミロイド凝集インヒビター、直接又は間接的に作用する神経保護物質、抗酸化剤、Coxインヒビター、付加的又はAβ低減特性のみ有するNSAIDs；HMG-CoAレダクターゼインヒビター、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、NMDA受容体アンタゴニスト、AMPAアゴニスト；神経伝達物質の濃度又は放出を調節する物質、成長ホルモンの分泌を誘導する物質、CB-1受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト、抗生物質、PDE-IVインヒビター、PDE-IXインヒビター、$GABA_A$インバースアゴニスト、ニコチンアゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、5HT-4アゴニスト又は部分アゴニスト、5HT-6アンタゴニスト、a2-アドレノレセプターアンタゴニスト、ムスカリン性M1アゴニスト、ムスカリン性M2アンタゴニスト及び代謝調節型グルタミン酸-受容体5ポジティブモジュレーターの中から選択される１又は２以上の医薬的に有効な活性物質を含む、請求項４０に記載の医薬組成物。
【請求項４２】
アルゼメド、ビタミンE、ギンコリド、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガランタミン、メマンチン、NS-2330、イブタモレンメシラート、カプロモレリン、ミノサイクリン及びリファンピシンの中から選択される１又は２以上の医薬的に有効な活性物質を含む、請求項４０又は４１に記載の医薬組成物。
【請求項４３】
請求項１～３８のいずれか１項に記載の少なくとも１種の化合物の、β-セクレターゼインヒビターとしての使用。
【請求項４４】
アミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAβペプチドの凝集と関係がある疾患又は状態の治療又は予防に適切な薬物を製造するための、請求項１～３８のいずれか１項に記載の少なくとも１種の化合物又は請求項４０～４２のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４５】
β-セクレターゼを阻害することによって影響を受けうる疾患又は状態の治療又は予防に適切な薬物を製造するための、請求項１～３８のいずれか１項に記載の少なくとも１種の化合物又は請求項４０～４２のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４６】
アルツハイマー病(AD)、MCI(“軽度認知障害”)、トリソミー21(ダウン症候群)、脳アミロイド血管症、変性認知症、オランダ型アミロイド症を伴う遺伝性脳溢血(HCHWA-D)、レビー小体、外傷、脳卒中、膵臓炎、封入体筋炎(IBM)を伴うアルツハイマー型認知症、並びに末梢性アミロイド症、糖尿病又はアテローム性動脈硬化症の治療又は予防用薬物を製造するための、請求項１～３８のいずれか１項に記載の少なくとも１種の化合物又は請求項４０～４２のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４７】
アルツハイマー病(AD)の治療又は予防用薬物を製造するための、請求項１～３８のいずれか１項に記載の少なくとも１種の化合物又は請求項４０～４２のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４８】
β-セクレターゼ活性の阻害方法であって、β-セクレターゼを阻害量の請求項１～３８

のいずれか１項に記載の化合物と接触させることを特徴とする方法。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、下記一般式(I)の置換1,2-エチレンジアミンに関し、その薬理学的に許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ化合物、水和物及び溶媒和物を包含する。
【化１】



(I)

【０００２】
（式中の基R^1～R^{13}、A、B、L及びiは以下に定義される。）本発明は、本発明の式Iの化合物を含む医薬組成物及び本発明の化合物の、アルツハイマー病(AD)及びアミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAβペプチドの凝集と関係がある他の疾患、並びにβ-セクレターゼを阻害することによって治療又は軽減することができる疾患の治療及び/又は予防用医薬組成物製造のための使用にも関する。対応する疾患として、MCI(“軽度認知障害(mild cognitive impairment)”)、トリソミー21(ダウン症候群)、脳アミロイド血管症、変性認知症、オランダ型アミロイド症を伴う遺伝性脳溢血(hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis - Dutch type)(HCHWA-D)、レビー小体、外傷、脳卒中、膵臓炎、封入体筋炎(IBM)を伴うアルツハイマー型認知症、並びに他の末梢性アミロイド症、糖尿病及びアテローム性動脈硬化症が挙げられる。
本発明の化合物は、アスパルチルプロテアーゼカテプシンDをも阻害するので、腫瘍細胞の転移を抑制するのに適している。
本発明は、本発明の医薬組成物及び化合物の製造方法にも関する。
【０００３】
〔発明の背景〕
EP 652 009 A1は、細胞培養及びin vivoでβ-アミロイドペプチドの生産を阻害する、アスパルテートプロテアーゼのインヒビターを開示している。
WO 00/69262は、β-セクレターゼと、AD治療の可能性がある活性物質を発見するアッセイにおけるその使用を開示している。
WO 01/00663は、メマプシン2(ヒトβ-セクレターゼ)及び触媒的に活性な組換え酵素をも開示している。さらに、メマプシン2のインヒビターの同定方法を開示している。
WO 01/00665は、ADの治療用のメマプシン2のインヒビターを開示している。
WO 03/057721は、ADの治療用の置換アミノカルボキサミドを開示している。
WO 05/004802は、ADの治療用の置換ベンジル-置換N-アルキル-フェニルカルボキサミドを開示している。
現在、ADを予防、停止、又は逆転できる有効な治療法はない。
【０００４】
〔発明の課題〕
従って、本発明の課題は、APP(アミロイド前駆体タンパク質)のβセクレターゼ-媒介分解を阻害する新規な置換1,2-エチレンジアミンを提供することである。
本発明は、本発明の化合物と無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩を提供することをも企図する。
本発明のさらなる目的は、少なくとも1種の本発明の化合物又は本発明の生理学的に許

容しうる塩を含み、任意に1又は2以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を共に含有しうる医薬組成物を提供することである。

さらに本発明は、本発明の化合物及び/又は対応する塩の中から選択される1又は2以上、好ましくは1種の活性物質、並びに1又は2以上、好ましくは1種のさらなる活性物質を含み、任意に1又は2以上の不活性な担体及び/又は希釈剤をさらに含有しうる医薬組成物に関する。

この発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物の、β-セクレターゼを阻害するための使用に関する。

本発明は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAβペプチドの凝集と関係がある疾患又は状態の治療又は予防に適する新規な医薬組成物を提供することをも企図する。

この発明のさらなる目的は、β-セクレターゼ活性を阻害することによって影響を受けうる疾患又は状態の治療又は予防に適する新規な医薬組成物を提供することである。

本発明は、アルツハイマー病(AD)のみならず、APPの異常なプロセシング又はAβペプチドの凝集と関係がある他の疾患、並びにβ-セクレターゼを阻害することによって治療又は予防できる疾患、特にADの治療及び/又は予防に適する新規な医薬組成物を提供することをも企図する。

さらなる局面では、この発明は、β-セクレターゼ活性を阻害する方法に関する。

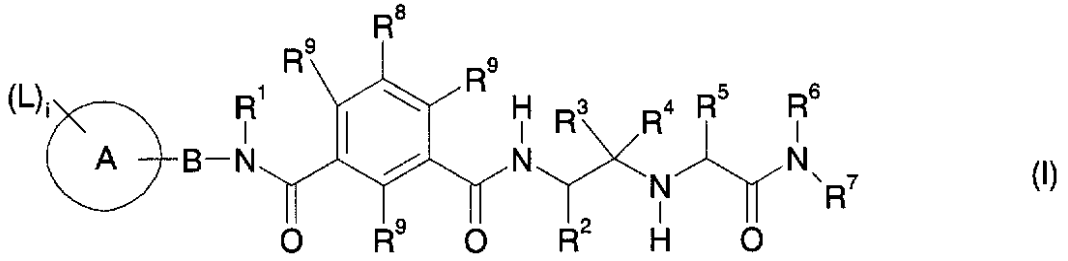
本発明のさらなる目的は、前記所見及び以下の所見から当業者には直ちに明らかになるだろう。

【０００５】

〔発明の主題〕

本発明の第一局面では、本発明は、下記一般式(I)の置換1,2-エチレンジアミン、その薬理学的に許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ化合物、水和物及び溶媒和物に関する。

【化２】



(I)

【０００６】

（式中、

Aは、アリール又はヘテロアリールを表し

（基Aは、基Lに加え、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい）、

Lは、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルキル-S、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、アリール-C_{2-6}-アルケニル、アリール-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルキニル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-S

O_2-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-SO_2又はC_{1-6}-アルキル-SO_2を表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ-C_{1-6}-アルキル、C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-C_{1-3}-アルキル、(R^{12})$_2$N-CO-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
iは0、1、2又は3を表し、
BはC_{1-4}-アルキレンブリッジを表し
（該C_{1-4}-アルキレンブリッジは任意に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-4}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル、R^{13}-O、(R^{12})$_2$N-SO_2、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-C_{1-3}-アルキル、(R^{12})$_2$N-CO、R^{12}-SO_2、R^{12}-CO-(R^{12})N、R^{12}-SO_2(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-SO_2、R^{12}-CO-及びR^{12}-SO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ
該C_{1-4}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合してC_{3-7}-シクロアルキル基を形成してもよく、かつ
【０００７】
前記C_{1-4}-アルキル基及び前記C_{1-4}-アルキル基から形成された前記C_{3-7}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{12}-CO(R^{12})N、R^{12}-SO_2(R^{12})N、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-C_{1-3}-アルキル、(R^{12})$_2$N-CO、(R^{12})$_2$N-SO_2-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
R^1は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、アリール-C_{2-6}-アルケニル、アリール-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルキニル又はヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキルを表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-6}-アルキル、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-C_{1-3}-アルキル、(R^{12})$_2$N-CO、(R^{12})$_2$N-SO_2、R^{12}-CO-(R^{12})N、R^{12}-SO_2(R^{12})N-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
R^2は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-3}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-3}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-3}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-3}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-3}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{2-3}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルキニル又はヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキルを表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、F_3C、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-C_{1-}

$_{3}$-アルキル、$HOSO_2$、C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-CO-(R^{12})N、R^{12}-$SO_2(R^{12})$N、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-O-及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキル-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^3、R^4は、各場合相互独立に水素、C_{1-6}-アルキル、フッ素、F_3C、HF_2C又はFH_2Cを表し、

【０００８】

R^5は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-4}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-4}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-4}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-4}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-4}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-4}-アルキル、アリール-C_{2-4}-アルケニル、アリール-C_{2-4}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-4}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-4}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-4}-アルキニル又はヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキルを表し（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、C_{1-3}-アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{1-6}-アルキル、R^{12}-CO-(R^{12})N、R^{12}-$SO_2(R^{12})$N-$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^6は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-6}-アルキニル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、アリール-C_{2-6}-アルケニル、アリール-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-6}-アルキニル又はヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキルを表し（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{1-6}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、$(R^{12})_2N$-CO-N(R^{12})、$(R^{12})_2N$-SO_2-及び$HOSO_2$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^7は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ及び$(R^{12})_2N$の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

【０００９】

R^8は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロアリ

ール-C_{2-3}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルキニル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルキニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルキニル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{10}-SO_2-(R^{11})N又はR^{10}-CO-(R^{11})Nを表し

（前記C_{1-6}-アルキル基及び前記C_{3-7}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、C_{1-6}-アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、C_{2-7}-アルケニル、C_{2-7}-アルキニル、C_{1-6}-アルキル-S、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-CO、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-CO-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-SO_2、(R^{12})$_2$N-SO_2-(R^{12})N、R^{12}-SO_2、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-又はR^{12}-SO_2-(R^{12})N-から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ

前記C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルキニル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルキニル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルキニル及びヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルキニル基は、任意に、相互独立に、C_{1-6}-アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルキル-S、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-6}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-6}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-6}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-CO、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-CO-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-CO-(R^{12})N、(R^{12})$_2$N-SO_2、(R^{12})$_2$N-SO_2-(R^{12})N、R^{12}-SO_2、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-又はR^{12}-SO_2-(R^{12})Nから選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

【００１０】

R^9は、各場合相互独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O又は(R^{12})$_2$N-を表し

（前記C_{1-3}-アルキル基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい）、

R^{10}は、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロアリール-C_{2-3}-アルケニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルケニル、アリール-C_{2-3}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{2-4}-アルキニル、ヘテロサイクリル-C_{2-4}-アルキニル-ヘテロアリール-C_{2-3}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-6}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{2-6}-アルキニル、アリール-C_{2-3}-アルキル、アリール-C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール-C_{3-7}-シクロアルキル又は(R^{12})$_2$を表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{12}-CO(R^{12})N、R^{12}-SO_2(R^{12})N、(R^{12})$_2$N、(R^{12})$_2$N-C_{1-3}-アルキル及び(R^{12})$_2$N-COの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^{11}は、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{2-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロア

リール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$R^{12}CO$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
或いは
R^{10}とR^{11}が一緒に、R^{11}に結合している窒素原子とR^{10}に結合しているSO_2-又はCO-基を含めてヘテロ環式環が形成されるようにC_{2-6}-アルキレンブリッジを形成し
（このとき該C_{2-6}-アルキレンブリッジの1又は2個の-CH_2基が、各場合2個のO、S若しくはN原子又は1個のO原子と1個のS原子が直接相互に結合しないように、相互独立にO、S又は-$N(R^{12})$-と置き換わっていてよく、かつ
前記C_{2-6}-アルキレンブリッジのC原子は、任意に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、F_3C、C_{1-6}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、オキソ及びニトロの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
【００１１】
R^{12}は、各場合相互独立に、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し
（このとき同一窒素原子に結合している2個のC_{1-6}-アルキル基が一緒に、基R^{12}に結合している窒素原子を含めてヘテロ環式環が形成されるようにC_{2-6}-アルキレンブリッジを形成してよく、
該C_{2-6}-アルキレンブリッジの-CH_2基がO、S又は-$N(R^{13})$-と置き換わっていてもよく、かつ
前記基及びヘテロ環式環は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、$(R^{13})_2N$-CO-又は$(R^{13})_2N$-から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、及び
R^{13}は、各場合相互独立に、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表す
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル-及びC_{1-3}-アルコキシ-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）。）
【００１２】
本発明の一般式(I)の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、有益な薬理学的特性、特にβ-セクレターゼ活性、特にAPPのβ-セクレターゼ媒介分解に対する阻害効果を有する。
カテプシンD活性に及ぼす本発明の化合物の阻害特性に鑑み、本化合物は、腫瘍細胞の転移の抑制にも適する。
本発明は、本発明の化合物と無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩にも関する。
従って、別の局面では、本発明は、本発明の化合物又はその生理学的に許容しうる塩の薬物としての使用にも関する。
さらに、本発明は、本発明の少なくとも1種の化合物又は本発明の生理学的に許容しうる塩を含み、任意に1又は2以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を共に含有しうる医薬組成物に関する。
本発明は、さらに、本発明の化合物及び/又は対応する塩の中から選択される1又は2以上、好ましくは1種の活性物質のみならず、例えばβ-セクレターゼインヒビター；γ-セクレターゼインヒビター；アミロイド凝集インヒビター(例えば、アルゼメド(Alzhemed))

；直接又は間接的に作用する神経保護物質；抗酸化剤、例えばビタミンE又はギンコリド；抗炎症性物質、例えばCox-インヒビター、付加的又はAβ低減特性のみ有するNSAIDs；HMG-CoAレダクターゼインヒビター(スタチン)；アセチルコリンエステラーゼインヒビター、例えばドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガランタミン；NMDA受容体アンタゴニスト(例えばメマンチン)；AMPAアゴニスト；神経伝達物質の濃度又は放出を調節する物質(例えばNS-2330)；成長ホルモンの分泌を誘導する物質(例えばイブタモレンメシラート(ibutamoren mesylate)及びカプロモレリン(capromorelin))；CB-1受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト；ミノサイクリン又はリファンピシンのような抗生物質；PDE-IV及びPDE-IXインヒビター、$GABA_A$インバースアゴニスト、ニコチンアゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、5HT-4アゴニスト又は部分アゴニスト、5HT-6アンタゴニスト、a2-アドレノレセプターアンタゴニスト、ムスカリン性M1アゴニスト、ムスカリン性M2アンタゴニスト、代謝調節型グルタミン酸-受容体5ポジティブモジュレーター、並びに本発明の化合物の効力及び/又は安全性が上昇するか、及び/又は望ましくない副作用が低減するように受容体又は酵素を調節する他の物質の中から選択される1又は2以上、好ましくは1種の活性物質を含み、任意に1又は2以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を共に含有しうる医薬組成物に関する。

本発明は、さらに、本発明の化合物及び/又は対応する塩の中から選択される1又は2以上、好ましくは1種の活性物質のみならず、アルゼメド、ビタミンE、ギンコリド、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガランタミン、メマンチン、NS-2330、イブタモレンメシラート、カプロモレリン、ミノサイクリン及び/又はリファンピシンから選択される1又は2以上、好ましくは1種の活性物質を含み、任意に1又は2以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を共に含有しうる医薬組成物に関する。

【００１３】

本発明は、さらにβ-セクレターゼを阻害するための本発明の少なくとも1種の化合物の使用に関する。

本発明は、本発明の少なくとも1種の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩の、アミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAβペプチドの凝集と関係がある疾患又は状態の治療又は予防に適する医薬組成物製造のための使用にも関する。

本発明は、本発明の少なくとも1種の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩の、β-セクレターゼ活性を阻害することによって影響を受けうる疾患又は状態の治療又は予防に適する医薬組成物製造のための使用にも関する。

本発明は、さらに、本発明の少なくとも1種の化合物又は本発明の医薬組成物の、アルツハイマー病(AD)及びアミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAβペプチドの凝集と関係がある他の疾患、並びにβ-セクレターゼを阻害することによって治療又は軽減することができる疾患、特にADの治療及び/又は予防に適する医薬組成物製造のための使用に関する。対応する疾患として、MCI(“軽度認知障害”)、トリソミー21(ダウン症候群)、脳アミロイド血管症、変性認知症、オランダ型アミロイド症を伴う遺伝性脳溢血(HCHWA-D)、レビー小体、外傷、脳卒中、膵臓炎、封入体筋炎(IBM)を伴うアルツハイマー型認知症、並びに他の末梢性アミロイド症、糖尿病及びアテローム性動脈硬化症が挙げられる。

本発明は、さらに、β-セクレターゼ活性の阻害方法であって、阻害量の本発明の1種の化合物にβ-セクレターゼを接触させることを特徴とする方法に関する。

本発明のさらなる主題は、本発明の前記説明及び以下の説明から当業者には明白な様式で明かになるだろう。

【００１４】

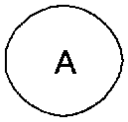
〔発明の詳細な説明〕

特に断らない限り、基、残基及び置換基R^1～R^{13}、A、B、L及びiは前述した意味及び後述する意味を有する。

化合物中に残基、置換基又は基が1つより多く存在する場合、それらは同一又は異なる意味を有しうる。

本発明の化合物の好ましい実施形態では、下記基はフェニル環、又はN、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員若しくは6員芳香族ヘテロアリール基を表す。

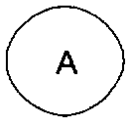
【化３】



【００１５】

別の好ましい実施形態では、下記基

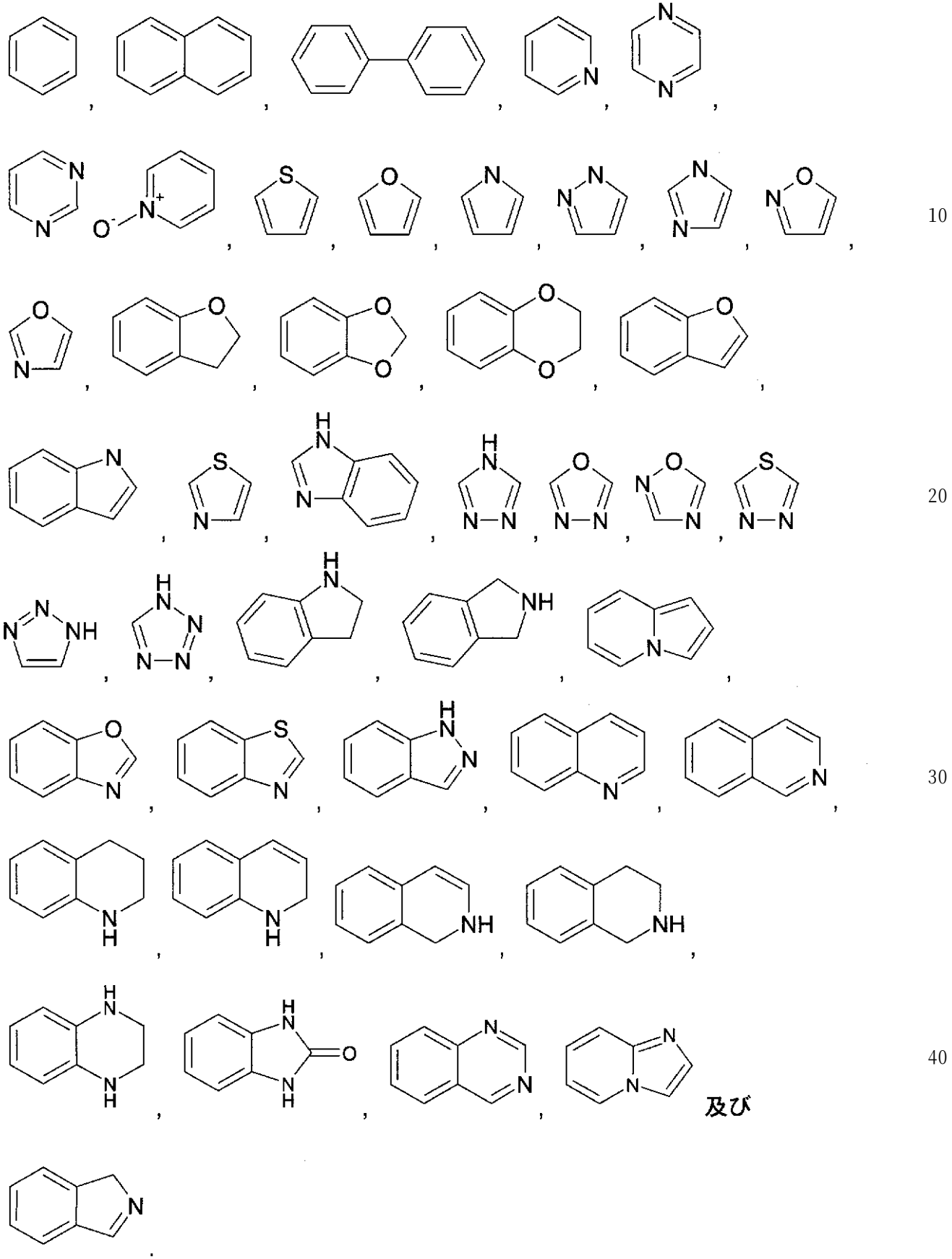
【化４】



は、以下の意味を有する。

【００１６】

【化５】

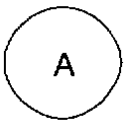


【００１７】

本発明の化合物のさらに好ましい実施形態では、下記基は、N、O及びSから選択される1

又は2個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を表し、このとき最大1個のO又はS原子が存在しうる。

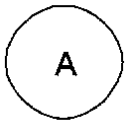
【化６】



【００１８】

特に好ましい実施形態では、下記基はフェニル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル又はピリジル基を表し、このとき前記フェニル、チエニル、特に3-チエニル、チアゾリル、特に2-チアゾリル及びピリジル基、特に2-ピリジルと3-ピリジル基が特に好ましい。

【化７】



【００１９】

好ましくは、置換基Lは各場合独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-SO_2-(R^{12})N又はC_{1-3}-アルキル-SO_2を表し、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましくは、置換基Lは各場合独立に水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-6}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-CO-(R^{12})N、R^{12}-SO_2-(R^{12})N又は$(R^{12})_2N$-SO_2を表し、前記基は、任意に、1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい。

置換基Lの最も特に好ましい意味は、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、C_{1-4}-アルキル又はC_{1-4}-アルコキシであり、前記基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい。

置換基Lの特に好ましい意味は、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル及びメトキシである。

好ましくは指数iは、値0、1又は2と想定しうる。特に好ましい実施形態では、指数iの値は0又は1である。

【００２０】

本発明の化合物の好ましい実施形態では、基BはC_{1-4}-アルキレンブリッジを表し、該C_{1-4}-アルキレンブリッジは、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-4}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、$(R^{12})_2N$-SO_2-及び$(R^{12})_2N$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ該C_{1-4}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合してC_{3-7}-シクロアルキル基を形成してもよく、かつ前記基及び前記C_{1-4}-アルキル基から形成された前記C_{3-7}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ及びR^{13}-O

-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

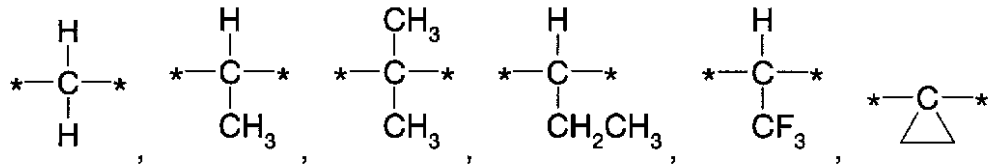
特に好ましくは、基BはC_{1-4}-アルキレンブリッジを表し、さらに該C_{1-4}-アルキレンブリッジは、任意に、相互独立に、フッ素、C_{1-4}-アルキル、フェニル及びベンジルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ前記C_{1-4}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合してC_{3-6}-シクロアルキル基を形成してもよく、かつ前記基及び前記C_{1-4}-アルキル基から形成された前記C_{3-6}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

最も特に好ましい実施形態では、BがC_{1-2}-アルキレンブリッジであり、該C_{1-2}-アルキレンブリッジは任意に1又は2以上のC_{1-4}-アルキル基で置換されていてもよく、かつ該C_{1-2}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合してシクロプロピル基を形成してもよく、かつ前記C_{1-2}-アルキレンブリッジ及び/又は前記C_{1-4}-アルキル基及び/又は該C_{1-4}-アルキル基から形成された前記シクロプロピル基の1又は2以上の水素原子は、任意に1又は2以上フッ素原子と置き換わっていてもよい。

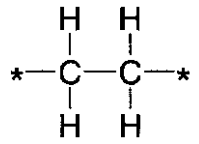
基Bが以下の基の中から選択される本発明の当該化合物が特に好ましい。

【００２１】

【化８】



及び

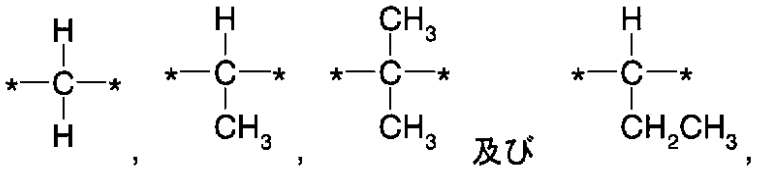


【００２２】

（式中、1又は2以上の水素原子は任意にフッ素と置き換わっていてもよい。）

基Bが以下の基の中から選択される本発明の当該化合物が特に好ましい。

【化９】

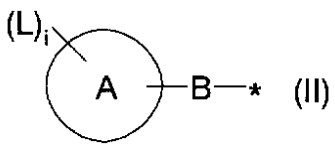


【００２３】

（式中、1又は2以上の水素原子は任意にフッ素と置き換わっていてもよい。）

別の好ましい実施形態は、下記部分式(II)

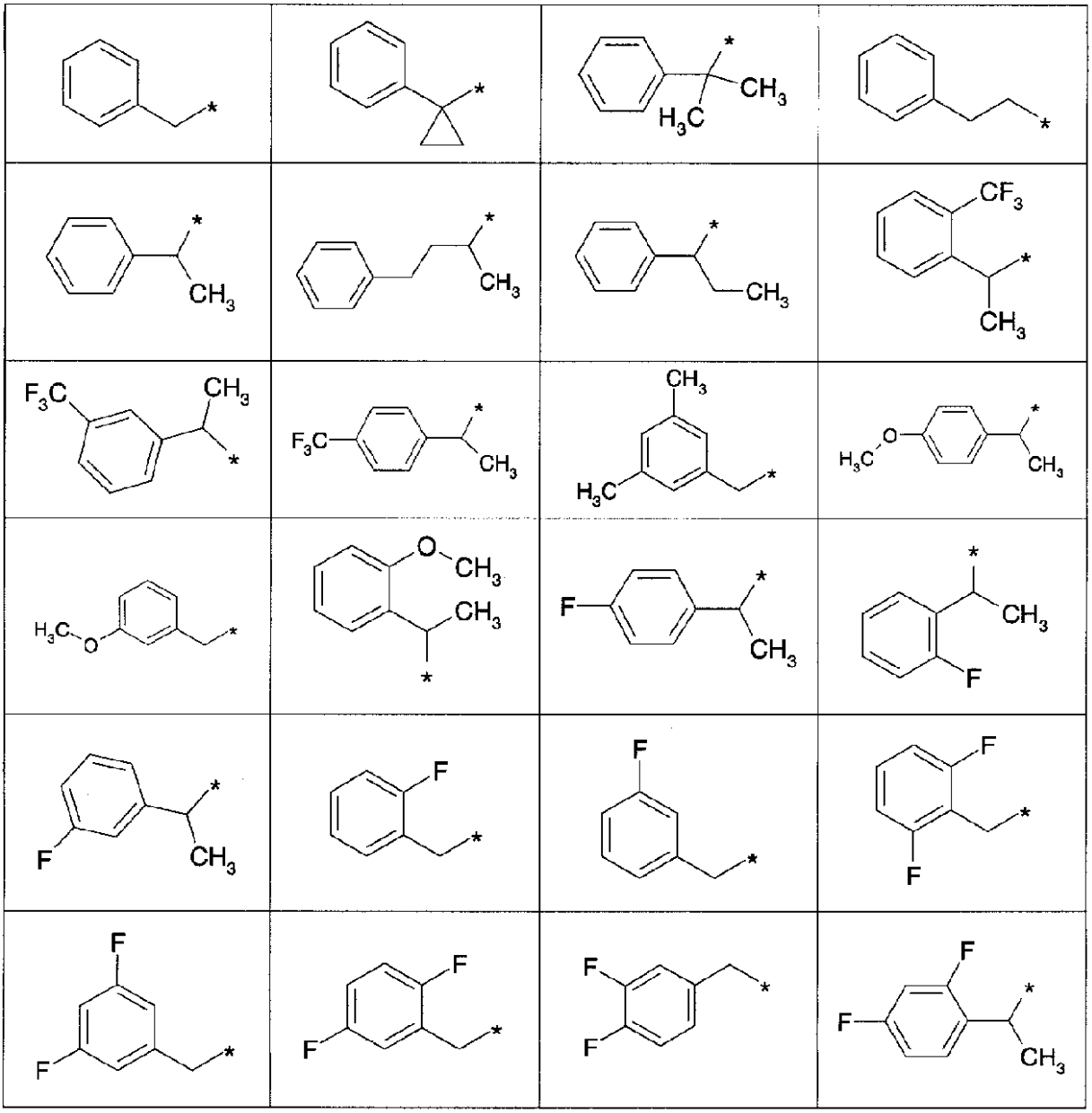
【化１０】



が下記部分式の中から選択される本発明の当該化合物を包含する。

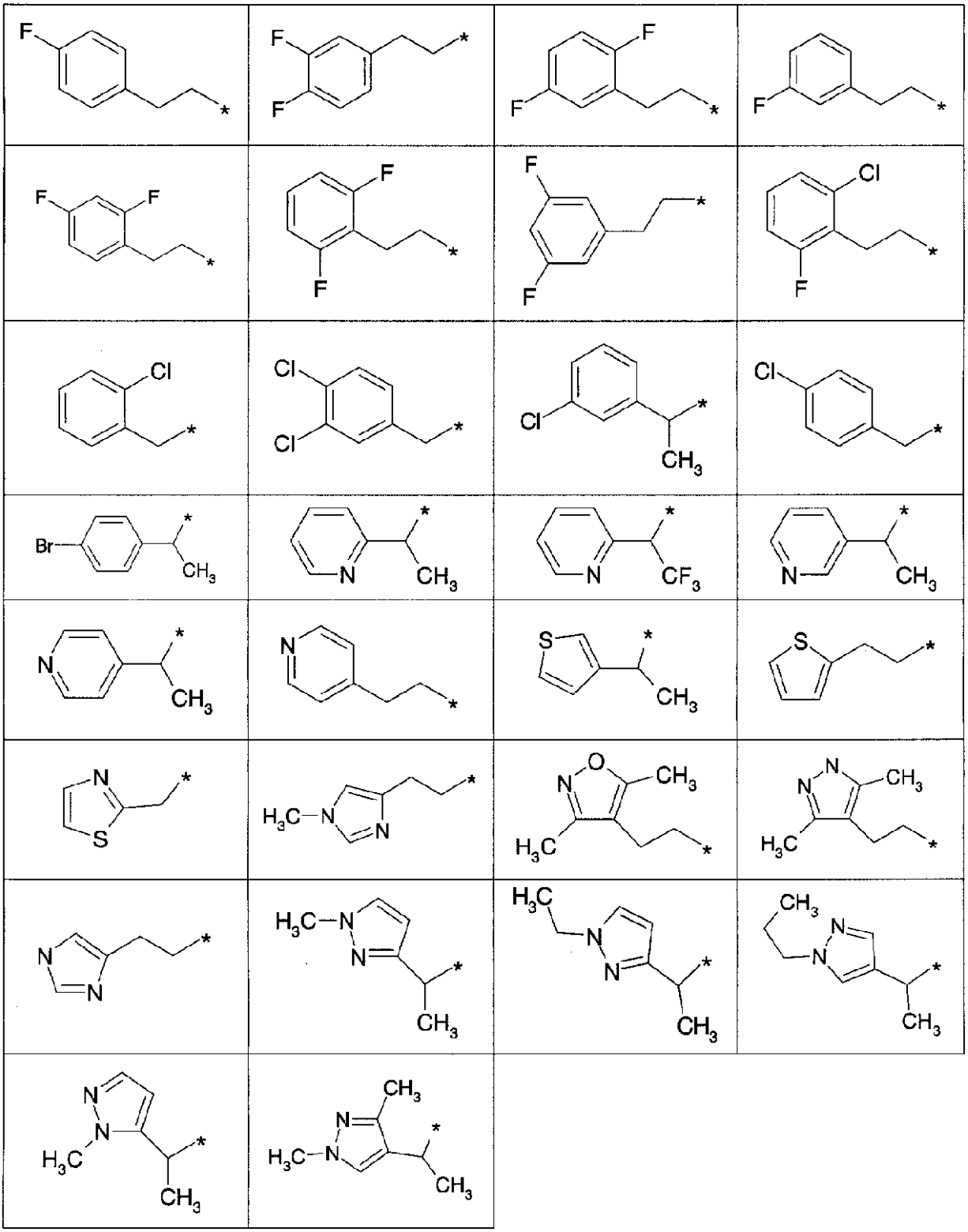
【００２４】

【化１１】



【００２５】

【化１２】



【００２６】

本発明の式(I)の化合物中、基R^1は、好ましくは水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ-及びヒドロキシ-C_{1-3}-アルキルの中か

ら選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましくは、水素、C_{1-4}-アルキル、C_{3-4}-アルケニル、C_{3-6}-シクロアルキル及びC_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキルの中から選択される当該基R^1であり、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

最も特に好ましくは、水素及びC_{1-4}-アルキルの中から選択される基R^1であり、前記C_{1-4}-アルキル基は1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい。

R^1が水素である本発明の当該化合物が特に好ましい。

【００２７】

式(I)の本発明の化合物中、基R^2は好ましくはC_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-CO-(R^{12})N、R^{12}-$SO_2(R^{12})$N、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-O-及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましい基R^2は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-3}-アルキル、F_3C、HF_2C、FH_2C、H_2N-及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

最も特に好ましくは、n-プロピル、n-ブチル、2-プロピニル、2-ブチニル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、フェニルメチル、2-フェニルエチル、ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル及びチアゾリルメチルの中から選択され、前記プロピル、ブチル、プロピニル、ブチニル、シクロヘキシルメチル及びシクロペンチルメチル基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよく、かつ前記ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル又はチアゾリルメチル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、メチル、F_3C、HF_2C、FH_2C-及びH_2N-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましくは、フェニルメチル、チエニルメチル、ピリジルメチル、特にオルト-ピリジルメチル及びチアゾリルメチルの中から選択される当該基R^2である。

本発明の式(I)の化合物中、基R^3は、好ましくは水素、フッ素、メチル、F_3C、HF_2C-及びFH_2C-の中から選択され、特に好ましくはR^3が水素である。

本発明の式(I)の化合物中、基R^4は、好ましくは水素及びフッ素の中から選択され、特に好ましくはR^4が水素である。

本発明の化合物の特に好ましい実施形態では、基R^3が水素、フッ素、メチル、F_3C、HF_2C又はFH_2C-から選択され、基R^4が水素又はフッ素である。

【００２８】

本発明の化合物の最も特に好ましい実施形態では、基R^3及びR^4が水素である。

本発明の式(I)の化合物中、基R^5は、好ましくは水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-3}-アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-

アルキル、アリール-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましい基R^5は、C_{1-6}-アルキル、シクロプロピル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル及びフェニル-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C_{1-4}-アルキル、C_{1-4}-アルコキシ及び$(R^{12})_2N$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

最も特に好ましくは、R^5がC_{1-4}-アルキル又はシクロプロピル基であり、前記基の1又は2以上の水素原子は、任意にフッ素原子と置き換わっていてもよい。特に好ましいC_{1-4}-アルキル基のうち、n-ブチル基が特に好ましい。

【００２９】

本発明の式(I)の化合物中、基R^5は、好ましくは水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-3}-アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-COの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましい基R^5は、C_{1-6}-アルキル、シクロプロピル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル及びフェニル-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C_{1-4}-アルキル、C_{1-4}-アルコキシ及び$(R^{12})_2N$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

最も特に好ましくは、R^5がC_{1-4}-アルキル又はシクロプロピル基であり、前記基の1又は2以上の水素原子は、任意にフッ素原子と置き換わっていてもよい。特に好ましいC_{1-4}-アルキル基のうち、n-ブチル基が特に好ましい。

【００３０】

本発明の式(I)の化合物中、基R^6は、好ましくは水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、$(R^{12})_2N$-CO-N(R^{12})、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{13}-O-及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましい基R^6は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択される基であり、前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-3}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO-N(R^{12})-及び$(R^{12})_2N$-SO_2-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

最も特に好ましくは、水素、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-5}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル-C_{1-3}-アルキル及びテトラヒドロピラニル-C_{1-3}-アルキルの中から選択される当該基R^6であり、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、ピ

ロリジン-1-イルメチル、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO-N(R^{12})及び$(R^{12})_2N$-SO_2の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

基R^6として特に好ましくは、シクロプロピル-C_{1-3}-アルキル又はフェニル-C_{1-3}-アルキル基であり、前記フェニル基は任意に1又は2以上のアミノ基で置換されていてもよい。

【００３１】

本発明の式(I)の化合物中、基R^7は、好ましくは水素及びC_{1-4}-アルキルの中から選択され、前記C_{1-4}-アルキル基の1又は2以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい。特に好ましくは、R^7が水素原子を表す当該化合物である。

本発明の式(I)の化合物中、基R^8は、好ましくはヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{10}-SO_2-(R^{11})N及びR^{10}-CO-(R^{11})Nの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、C_{1-4}-アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$-SO_2-(R^{12})N、R^{12}-SO_2、R^{13}-O、C_{1-4}-アルキル-S、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-及びR^{12}-SO_2-(R^{12})N-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましい基R^8は、C_{1-4}-アルコキシ、C_{3-6}-シクロアルキル-オキシ、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルコキシ、R^{10}-SO_2-(R^{11})N-及びR^{10}-CO-(R^{11})Nの中から選択される基であり、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、カルボキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ-、C_{1-4}-アルキル-S、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO、R^{12}-SO_2、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

本発明の化合物の最も特に好ましい実施形態では、基R^8は意味R^{10}-SO_2-(R^{11})N又はR^{10}-CO-(R^{11})N-を有する。

好ましい基R^9は、それぞれ独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、F_2HC、FH_2C-及びF_3Cの中から選択され、前記基水素、フッ素、塩素又は臭素が特に好ましく、基水素が最も好ましい。

R^8がヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{10}-SO_2-(R^{11})N-及びR^{10}-CO-(R^{11})Nの中から選択され（前記基は、任意に、相互独立に、C_{1-4}-アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$-SO_2-(R^{12})N、R^{12}-SO_2、R^{13}-O、C_{1-4}-アルキル-S、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-及びR^{12}-SO_2-(R^{12})N-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつR^9がそれぞれ相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、F_2HC、FH_2C又はF_3C-を表す、本発明の式(I)の当該化合物も好ましい。

R^8がC_{1-4}-アルコキシ、C_{3-6}-シクロアルキル-オキシ、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルコキシ、R^{10}-SO_2-(R^{11})N又はR^{10}-CO-(R^{11})Nを表し（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、カルボキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-4}-アルキル-S、R^{13}-CO、R^{13}-O-CO、R^{12}-SO_2、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつR^9が各場合相互独立に、水素、フッ素、塩素又は臭素を表す、本発明の当該化合物が特に好ましい。

基R^8がR^{10}-SO_2-(R^{11})N又はR^{10}-CO-(R^{11})N-を表し、かつR^9が各場合相互独立に水素、フッ素、塩素又は臭素、特に好ましくは水素を表す、本発明の当該化合物が最も特に好ましい。

【００３２】

本発明の式(I)の化合物中、基R^{10}は、好ましくはC_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$の中から選択され、
前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、R^{12}-$CO(R^{12})N$、R^{12}-$SO_2(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましい基R^{10}は、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$の中から選択される基であり、前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

最も特に好ましい基R^{10}は、モルフォリニル、ピペリジニル、4-メチルピペリジニル、ピロリジニル、ピリジル及び$(CH_3)_2N$の中から選択される基であり、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

【００３３】

本発明の式(I)の化合物中、基R^{11}は、好ましくはC_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましい基R^{11}は、C_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択される基であり、前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

最も特に好ましい基R^{11}は、メチル、エチル、フェニル及び4-フルオロフェニルの中から選択される基であり、前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

式中、R^{10}がC_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル及び$(R^{12})_2N$の中から選択され（前記基は、任意に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、R^{12}-$CO(R^{12})N$、R^{12}-$SO_2(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル及び$(R^{12})_2N$-COの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつ

R^{11}がC_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択される

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、当該化合物も好ましい。

【００３４】

式中、R^{10}がヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル及び$(R^{12})_2N$の中から選択され（前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつ

R^{11}がC_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルの中から選択される（前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）化合物も特に好ましい。

式中、R^{10}がモルフォリニル、ピペリジニル、4-メチルピペリジニル、ピロリジニル、ピリジル及び$(CH_3)_2N$の中から選択され（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつ

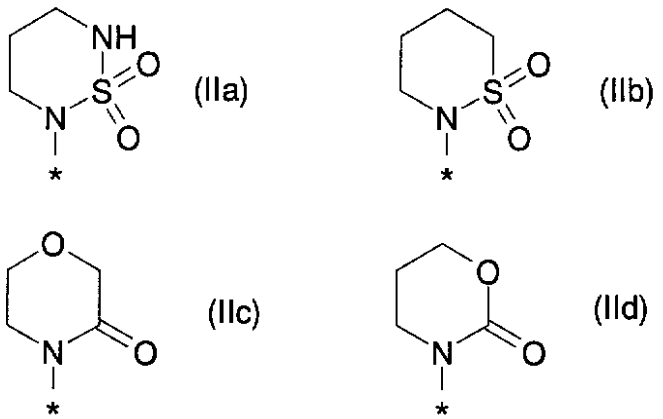
R^{11}がメチル、エチル、フェニル及び4-フルオロフェニルの中から選択される（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）化合物も特に好ましい。

R^{10}とR^{11}が一緒にアルキレンブリッジを形成する場合、R^{11}に結合している窒素原子とR^{10}に結合しているSO_2又はCO-基とを含めてヘテロ環式環が形成されるようなC_{2-6}-アルキレンブリッジが好ましく、前記C_{2-6}-アルキレンブリッジの1又は2個の-CH_2基は、各場合2個のO、S若しくはN原子又は1個のO原子と1個のS原子が直接相互に結合しないように、相互独立にO、S又は-N(R^{12})-と置き換わっていてもよく、かつ前記C_{2-6}-アルキレンブリッジのC原子は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、F_3C、C_{1-3}-アルキル-及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい。

特に好ましくは、下記式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)のヘテロ環式環である。

【００３５】

【化１３】



【００３６】

特に好ましくは、式中、R^8が基R^{10}及びR^{11}と一緒に前記式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)のヘテロ環式環を形成し、かつ他の基が前記又は後記定義どおりである、式(I)の当該化合物である。

本発明の式(I)の化合物中、基R^{12}は、好ましくは水素及びC_{1-6}-アルキル基の中から各場合独立に選択され、前記C_{1-6}-アルキル基の1又は2以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい。

特に好ましい基R^{12}は、各場合相互独立に水素又はC_{1-6}-アルキル基を表す。

最も特に好ましい基R^{12}は、各場合相互独立に水素又はメチル基を表す。

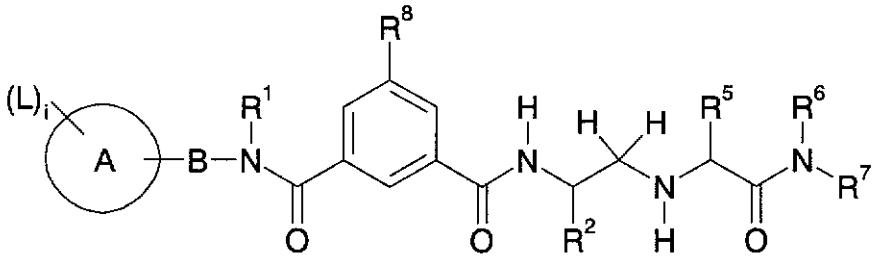
本発明の式(I)の化合物中、基R^{13}は、好ましくはそれぞれ独立に水素及びC_{1-3}-アルキルの中から選択され、前記C_{1-3}-アルキル基の1又は2以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい。

特に好ましい基R^{13}は、各場合相互独立に水素又はメチル基を表す。

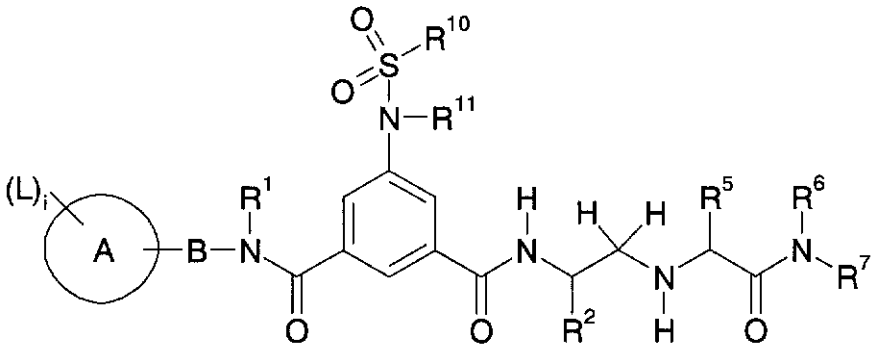
本発明の特に好ましい化合物は、下記式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)及び(Ie)の群で示される。

【００３７】

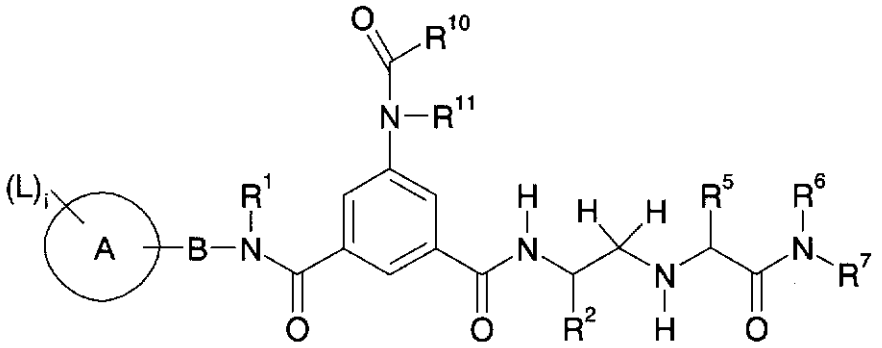
【化１４】



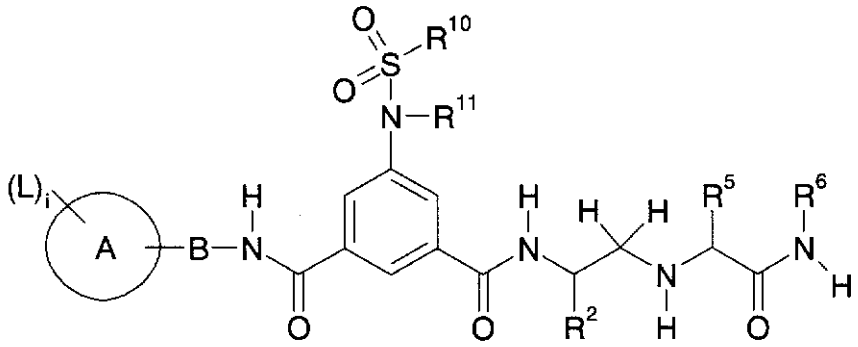
(Ia)



(Ib)



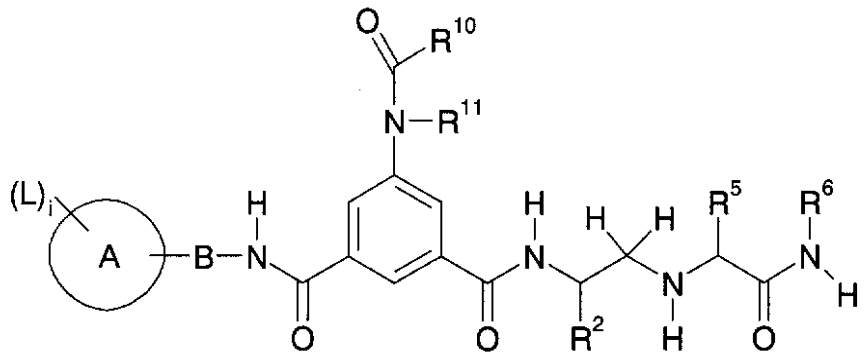
(Ic)



(Id)

【００３８】

【化１５】



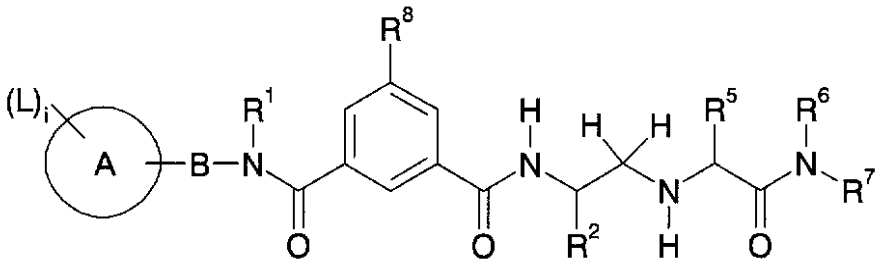
(Ie)

【００３９】

式中、A、B、L、i、R^1、R^2、R^5、R^6、R^7、R^8、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{13}は、上記意味を有する。

本発明の下記式(Ia)の化合物が特に好ましい。

【化１６】



(Ia)

【００４０】

（式中、

Aは、フェニル、又はN、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を表し、

Lは、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-CO-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-SO_2-$(R^{12})N$又はC_{1-3}-アルキル-SO_2を表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつ

iは0、1又は2を表し、

BはC_{1-4}-アルキレンブリッジを表し

（前記C_{1-4}-アルキレンブリッジは、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、HF_2C、FH_2C、C_{1-4}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、$(R^{12})_2N$-SO_2-及び$(R^{12})_2N$-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ

前記C_{1-4}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合して、C_{3-7}-シクロアルキル基を形成してもよく、かつ

【００４１】

前記基及び前記C_{1-4}-アルキル基から形成された前記C_{3-7}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^1は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F_3C、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ-及びヒドロキシ-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^2は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{1-6}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{1-6}-アルキル-S-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、F_3C、HF_2C、FH_2C、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{12}-CO-(R^{12})N、R^{12}-$SO_2(R^{12})$N、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-O及びR^{13}-O-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^5は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-3}-アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、アリール-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

【００４２】

R^6は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO、$(R^{12})_2N$-CO-$N(R^{12})$、$(R^{12})_2N$-SO_2、R^{13}-O-、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^7は、水素又はC_{1-4}-アルキルを表し

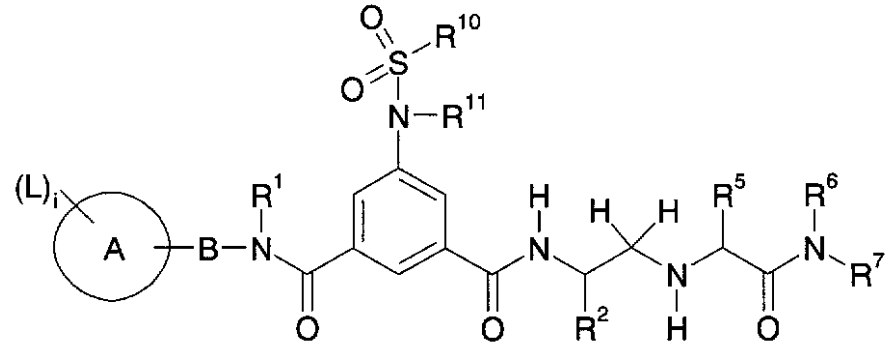
（前記C_{1-4}-アルキル基の1又は2以上の水素原子がフッ素と置き換わっていてもよい）、

R^8は、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル、R^{13}-O、R^{13}-O-C_{1-3}-アルキル、R^{10}-SO_2-(R^{11})N又はR^{10}-CO-(R^{11})Nを表し

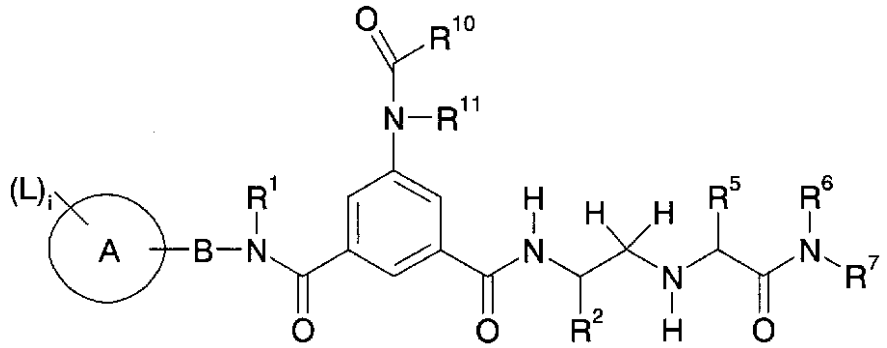
（前記基は、任意に、相互独立に、C_{1-4}-アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{13}-O、R^{13}-O-CO、R^{12}-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-CO-(R^{12})N、$(R^{12})_2N$-SO_2、$(R^{12})_2N$-SO_2-(R^{12})N、R^{12}-SO_2、R^{13}-O、C_{1-4}-アルキル-S、F_3C、HF_2C、FH_2C、F_3C-O、HF_2C-O、FH_2C-O-及びR^{12}-SO_2-(R^{12})Nの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつ

R^{10}がC_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルケニル、C_{3-7}-シクロアルケニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル又は$(R^{12})_2N$を表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、R^{12}-CO(R^{12})N、R^{12}-SO_2(R^{12})N、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル-及び$(R^{12})_2N$-CO-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつ
R^{11}がC_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、或いは
【００４３】
R^{10}とR^{11}が一緒に、R^{11}に結合している窒素原子とR^{10}に結合しているSO_2-又はCO-基を含めてヘテロ環式環が形成されるようにC_{2-6}-アルキレンブリッジを形成し
（このとき、各場合2個のO、S若しくはN原子又は1個のO原子と1個のS原子が相互に直接結合しないように、前記C_{2-6}-アルキレンブリッジの1又は2個の-CH_2基が相互独立にO、S又は-N(R^{12})-と置き換わっていてもよく、かつ
前記C_{2-6}-アルキレンブリッジのC原子は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、F_3C、C_{1-3}-アルキル-及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
R^{12}は、水素又はC_{1-6}-アルキル基を表し
（前記C_{1-6}-アルキル基の1又は2以上の水素原子がフッ素と置き換わっていてもよい）、
R^{13}は、水素又はC_{1-3}-アルキル基を表す
（前記C_{1-3}-アルキル基の1又は2以上の水素原子がフッ素と置き換わっていてもよい）。
）
本発明の下記式(Ib)及び(Ic)の当該化合物も特に好ましい。
【００４４】

【化１７】



(Ib)



(Ic)

【００４５】

（式中、

Aは、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル又はピリジルを表し、

Lは、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-6}-アルキル、C_{1-6}-アルコキシ、C_{3-7}-シクロアルキル、C_{3-7}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-CO、R^{12}-CO-$(R^{12})N$、$(R^{12})_2N$-CO-$(R^{12})N$、R^{12}-SO_2-$(R^{12})N$又は$(R^{12})_2N$-SO_2を表し

（前記基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい）、

iは0、1又は2を表し、

Bは、C_{1-4}-アルキレンブリッジを表し

（前記C_{1-4}-アルキレンブリッジは、任意に、相互独立に、フッ素、C_{1-4}-アルキル、フェニル又はベンジルから選択される1又は2以上の基で置換されていてもよく、かつ

前記C_{1-4}-アルキレンブリッジの同一炭素原子に結合している2個のC_{1-4}-アルキル基が結合してC_{3-6}-シクロアルキル基を形成してよく、かつ

前記基及び前記C_{1-4}-アルキル基から形成された前記C_{3-6}-シクロアルキル基は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

【００４６】

R^1は、水素、C_{1-4}-アルキル、C_{3-4}-アルケニル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^2は、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-3}-アルキル-、F_3C、HF_2C、FH_2C、H_2N-及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^5は、C_{1-6}-アルキル、シクロプロピル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル又はフェニル-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C_{1-4}-アルキル、C_{1-4}-アルコキシ及び$(R^{12})_2N$の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^6は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{2-6}-アルケニル、C_{2-6}-アルキニル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、C_{1-3}-アルコキシ-C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、C_{3-7}-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、アリール、$(R^{12})_2N$、$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-CO-N(R^{12})-及び$(R^{12})_2N$-SO_2-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^7は、水素又はC_{1-4}-アルキルを表し

（前記C_{1-4}-アルキル基の1又は2以上の水素原子がフッ素と置き換わっていてもよい）、

【００４７】

R^{10}がヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1-3}-アルキル又は$(R^{12})_2N$を表し

（前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$-及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、かつ

R^{11}がC_{1-6}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル、フェニル-C_{1-3}-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C_{1-3}-アルキルを表し

（前記ヘテロアリール基は、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C_{1-3}-アルキル、$(R^{12})_2N$及び$(R^{12})_2N$-C_{1-3}-アルキルの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、或いは

R^{10}とR^{11}が一緒に、R^{11}に結合している窒素原子とR^{10}に結合しているSO_2-又はCO-基を含めてヘテロ環式環が形成されるようにC_{2-6}-アルキレンブリッジを形成し

（このとき、各場合2個のO、S若しくはN原子又は1個のO原子と1個のS原子が相互に直接結合しないように、前記C_{2-6}-アルキレンブリッジの1又は2個の-CH_2基が相互独立にO、S又は-N(R^{12})-と置き換わっていてもよく、かつ

前記C_{2-6}-アルキレンブリッジのC原子は、任意に、相互独立に、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、F_3C、C_{1-3}-アルキル及びC_{1-3}-アルコキシの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、

R^{12}は、水素又はC_{1-6}-アルキル基を表す

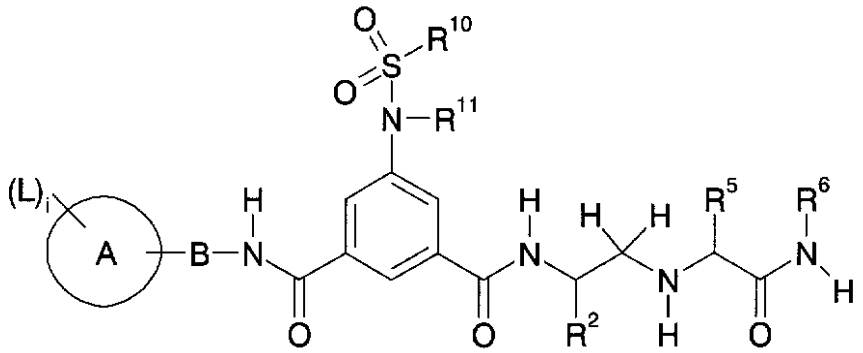
（前記C_{1-6}-アルキル基の1又は2以上の水素原子がフッ素と置き換わっていてもよい）。

）

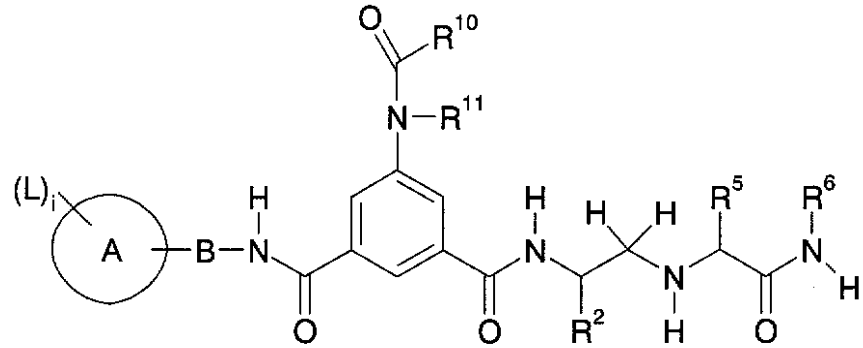
本発明の下記式(Id)及び(Ie)の当該化合物も特に好ましい。

【００４８】

【化１８】



(Id)



(Ie)

【００４９】

（式中、

Aはフェニル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル又はピリジルを表し、

Lは、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、C_{1-4}-アルキル又はC_{1-4}-アルコキシを表し

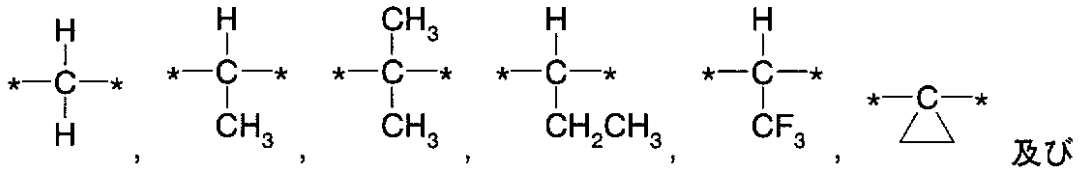
（前記基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよい）、かつ

iは0、1又は2、好ましくは0又は1を表し、

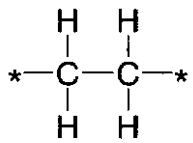
Bは、下記基

【００５０】

【化１９】



及び



【００５１】

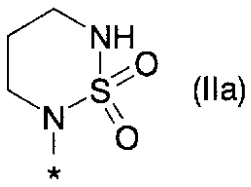
（式中、1又は2以上の水素原子は任意にフッ素と置き換わっていてもよい）

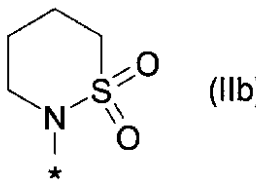
の中から選択され、

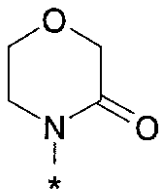
R^2は、n-プロピル、n-ブチル、2-プロピニル、2-ブチニル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、フェニルメチル、2-フェニルエチル、ピリジルメチル、フラニルメ

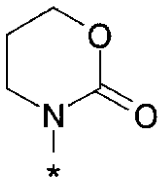
チル、チエニルメチル又はチアゾリルメチルを表し
（前記プロピル、ブチル、プロピニル、ブチニル、シクロヘキシルメチル及びシクロペンチルメチル基は、任意に1又は2以上のフッ素原子で置換されていてもよく、かつ前記ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル又はチアゾリルメチル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、メチル、F_3C、HF_2C、FH_2C-及びH_2Nの中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
R^5は、C_{1-4}-アルキル又はシクロプロピルを表し
（前記基の1又は2以上の水素原子は、任意にフッ素原子と置き換わっていてもよい）、
R^6は、水素、C_{1-6}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-5}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル、フェニル-C_{1-3}-アルキル又はテトラヒドロピラニル-C_{1-3}-アルキルを表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、ピロリジン-1-イルメチル、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-3}-アルキル、C_{1-3}-アルコキシ、ヒドロキシ-C_{1-3}-アルキル、H_2N、H_2N-C_{1-3}-アルキル、H_2N-CO-NH-及びH_2N-SO_2-の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
R^{10}は、モルフォリニル、ピペリジニル、4-メチルピペリジニル、ピロリジニル、ピリジル-又は$(CH_3)_2N$を表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、
R^{11}は、メチル、エチル、フェニル又は4-フルオロフェニルを表し
（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）、或いは
R^{10}とR^{11}が、R^{11}に結合している窒素原子とR^{10}に結合しているSO_2-基を含めて一緒に下記式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)のヘテロ環式環を形成している。）

【００５２】
【化２０】


(IIa)


(IIb)

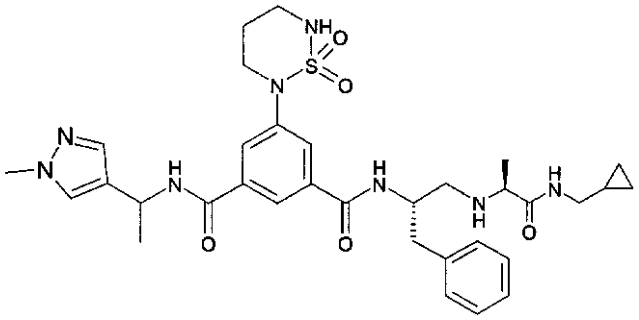
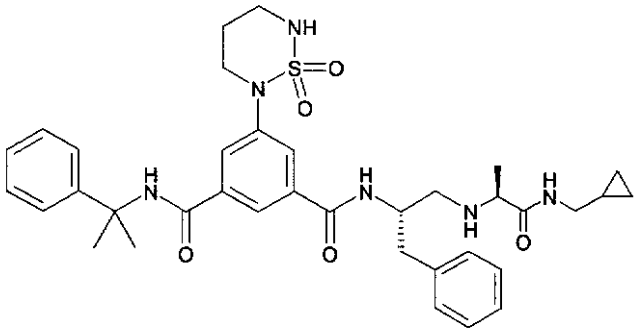
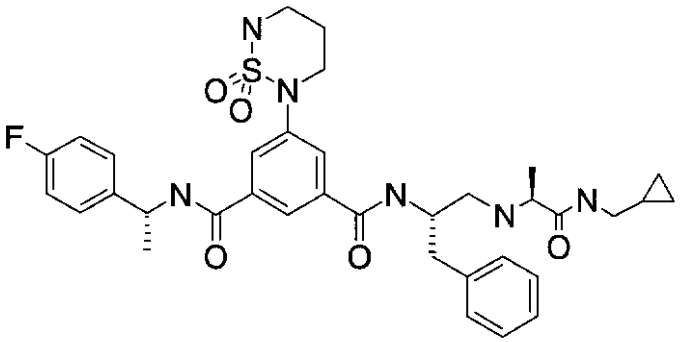
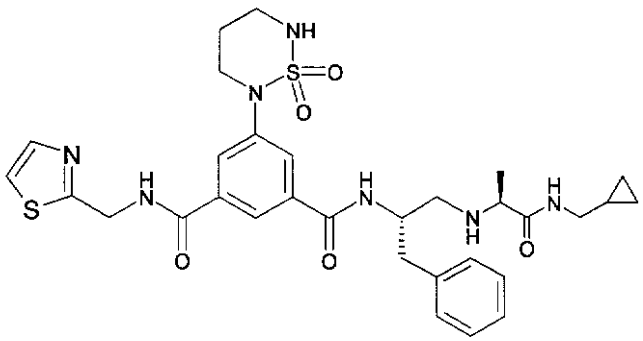

(IIc)


(IId)

特に好ましい個々の化合物は下記化合物の中から選択される。

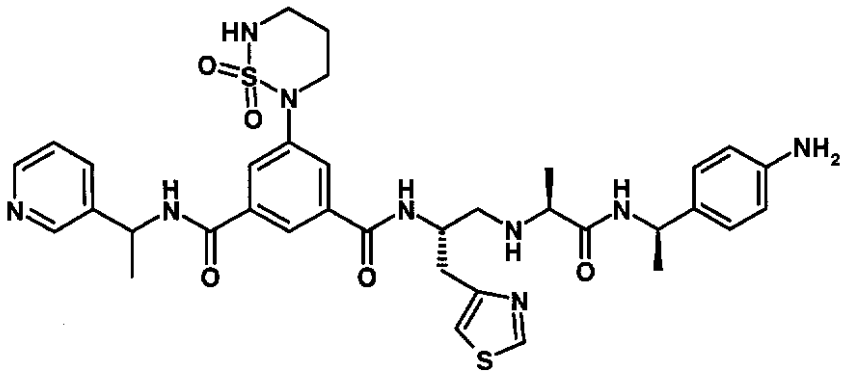
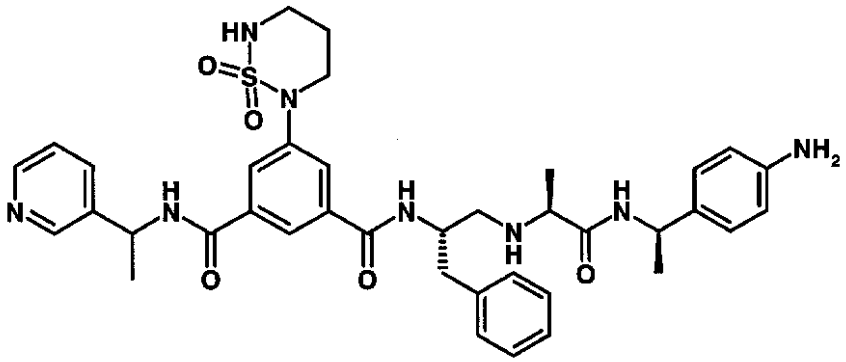
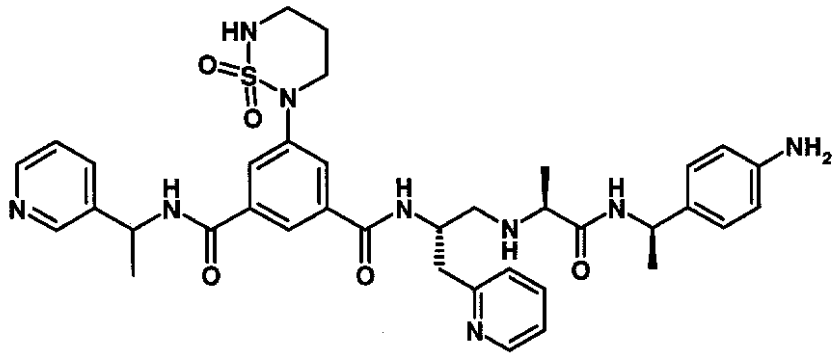
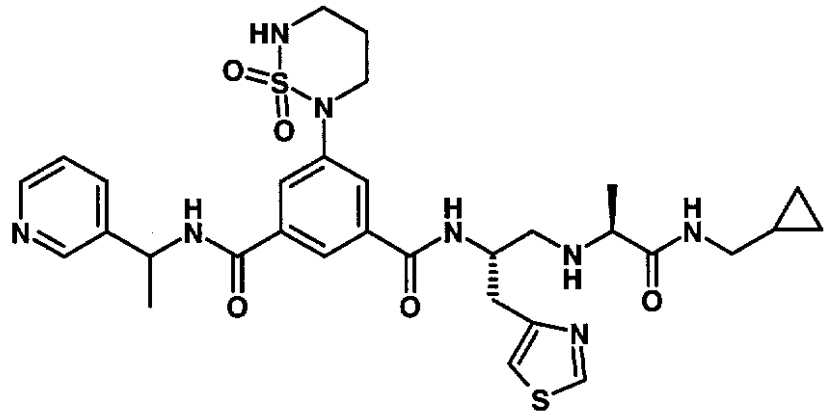
【００５３】

【化２１】

	化合物	実施例番号
(1)		1
(2)		1.1
(3)		1.2
(4)		1.3

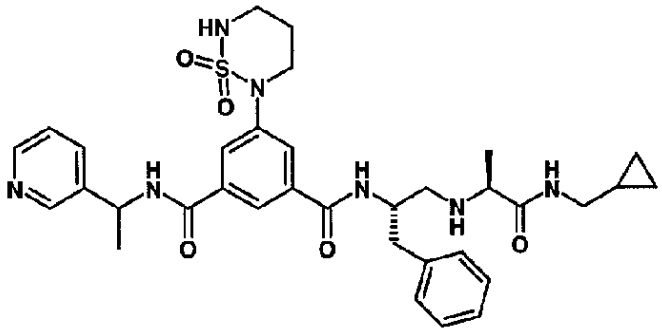
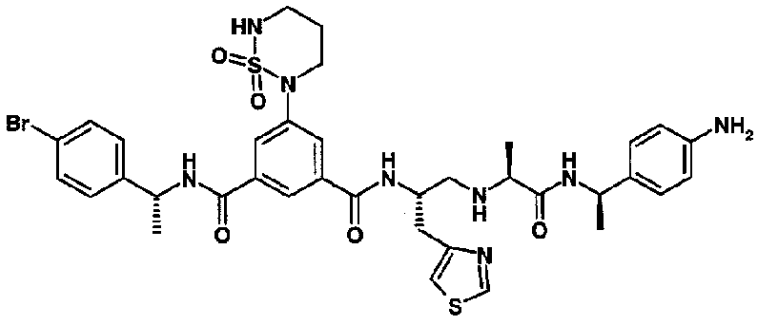
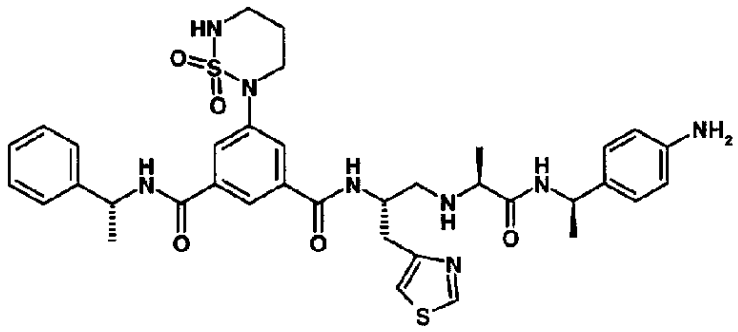
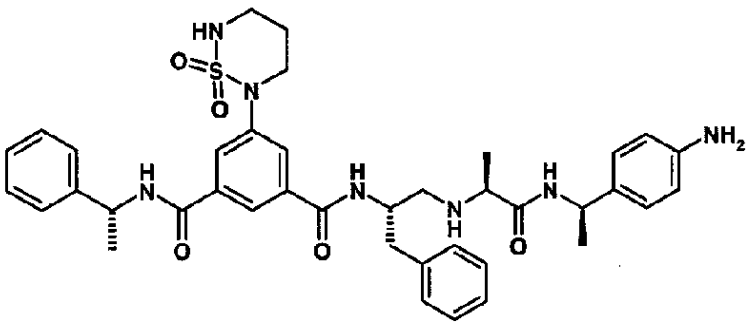
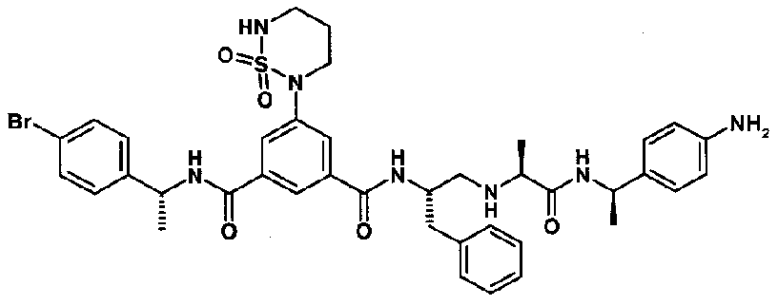
【００５４】

【化２２】

	化合物	実施例番号
(5)		1,4
(6)		1.5
(7)		1.6
(8)		1.7

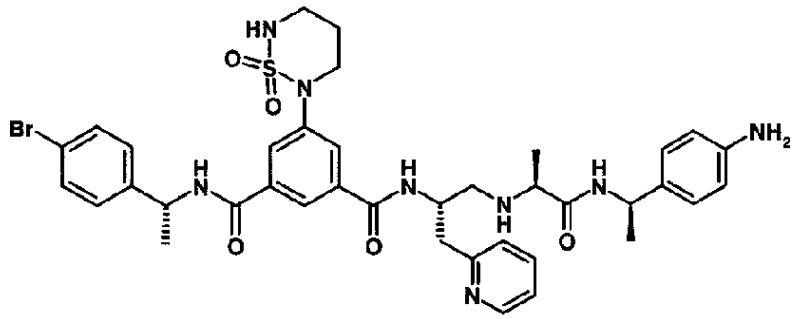
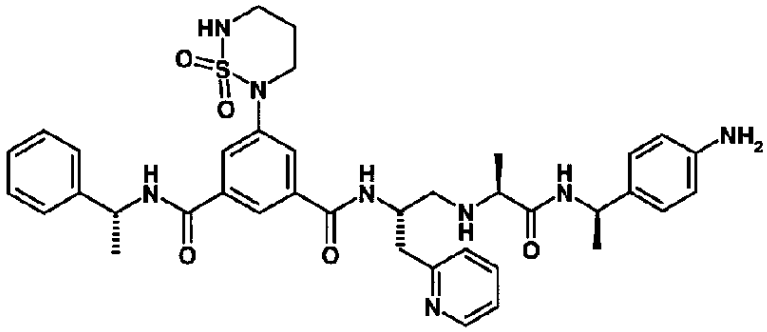
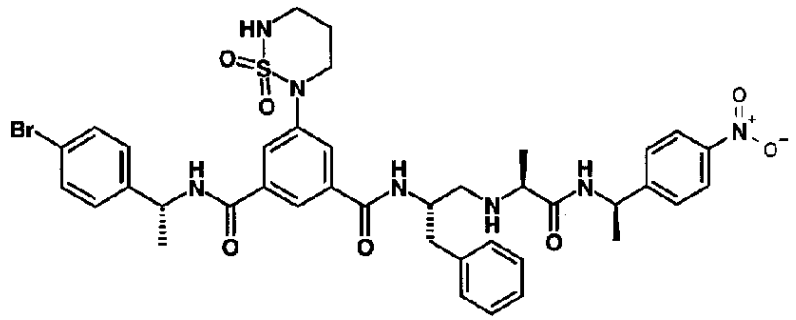
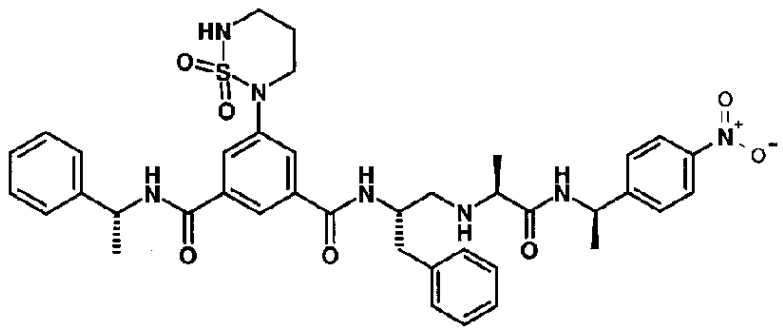
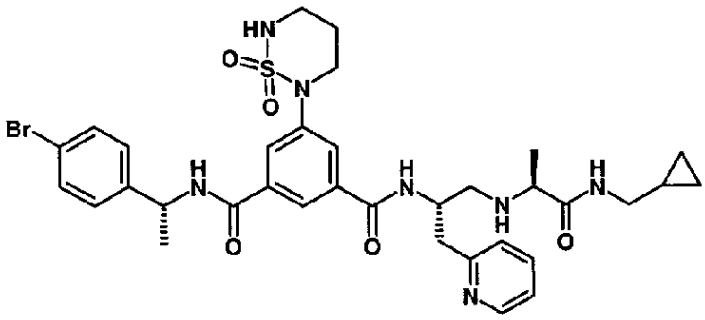
【００５５】

【化２３】

	化合物	実施例番号
(9)		1.8
(10)		1.9
(11)		1.10
(12)		1.11
(13)		1.12

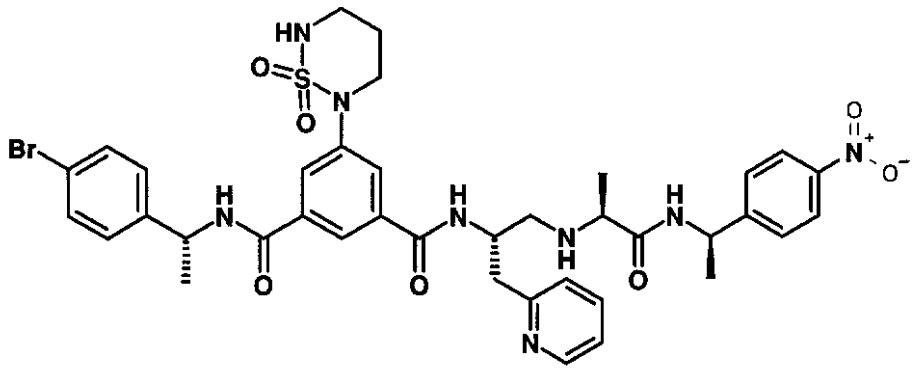
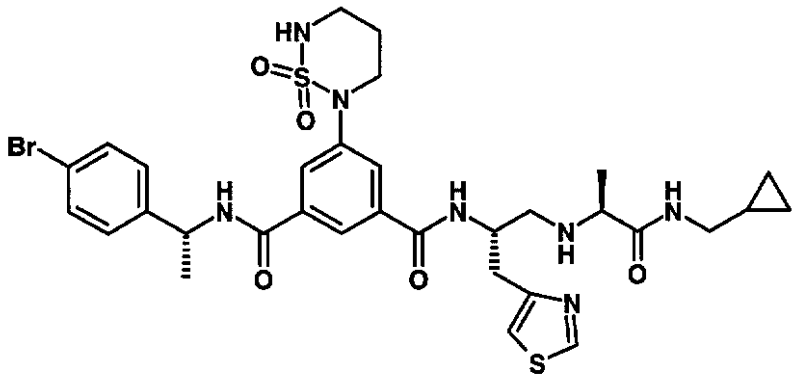
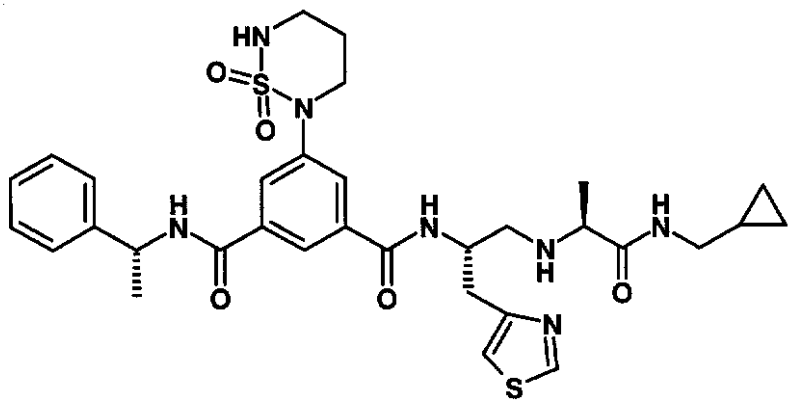
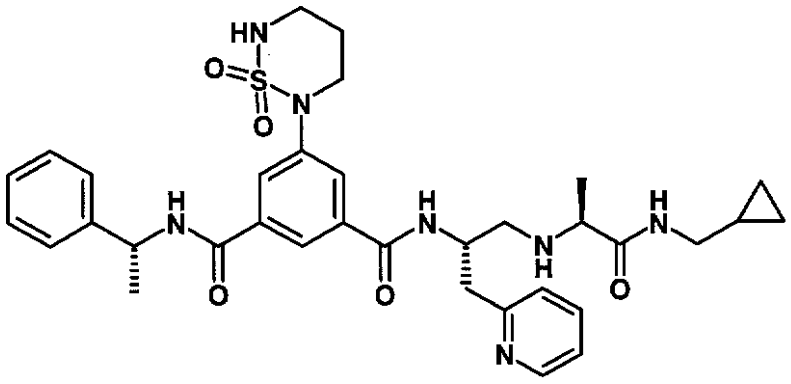
【００５６】

【化２４】

	化合物	実施例番号
(14)		1.13
(15)		1.14
(16)		1.15
(17)		1.16
(18)		1.17

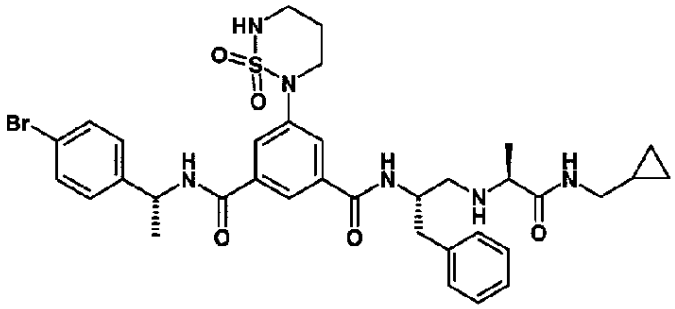
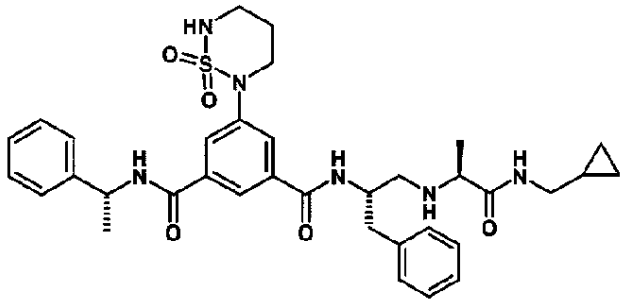
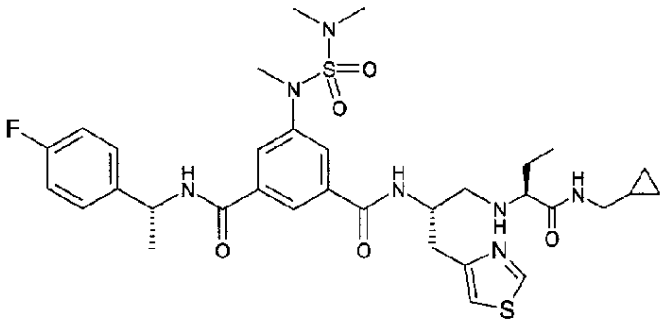
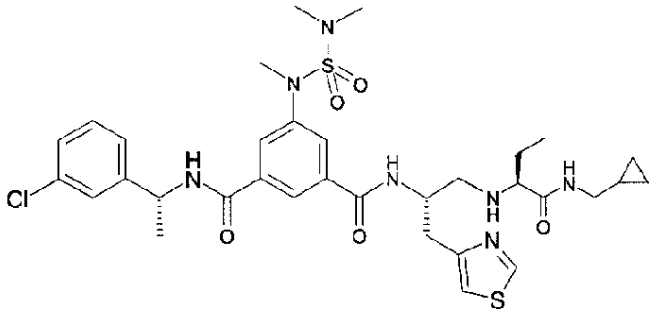
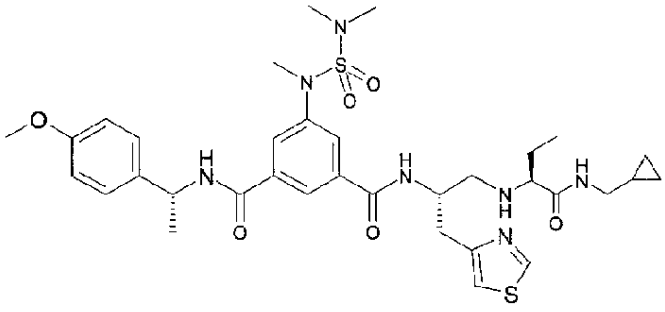
【００５７】

【化２５】

	化合物	実施例番号
(19)		1.18
(20)		1.19
(21)		1.20
(22)		1.21

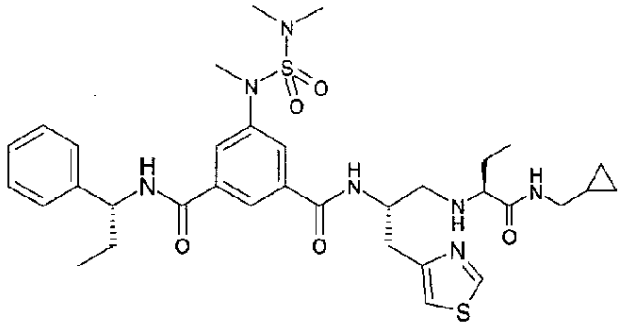
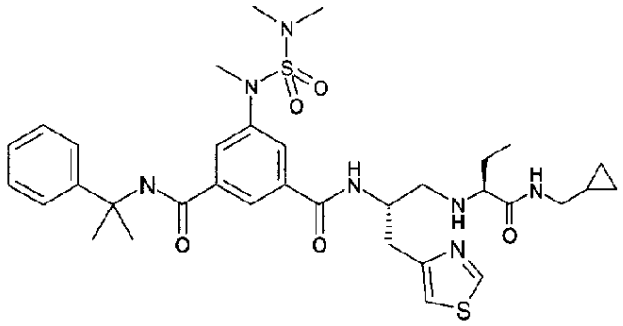
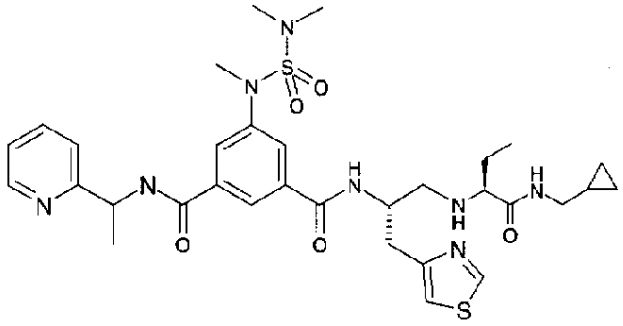
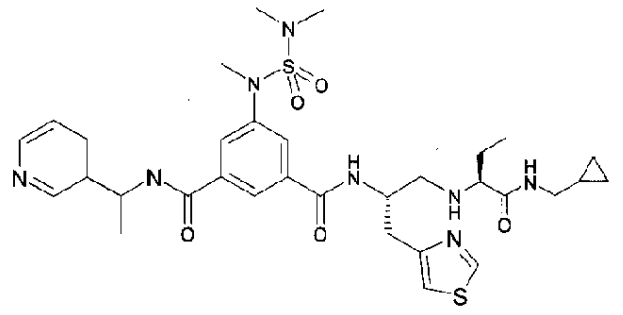
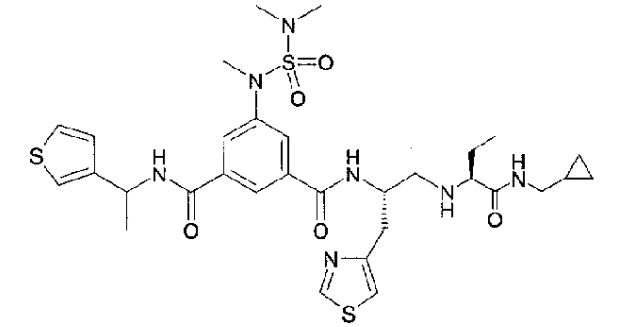
【００５８】

【化２６】

	化合物	実施例番号
(23)		1.22
(24)		1.23
(25)		2
(26)		2.1
(27)		2.2

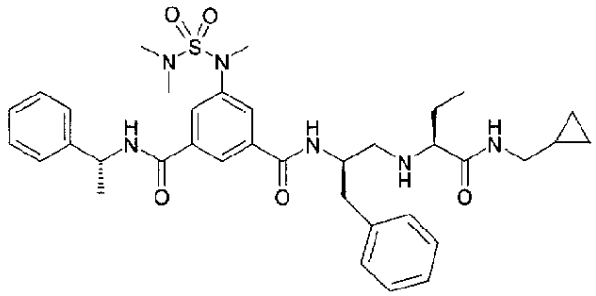
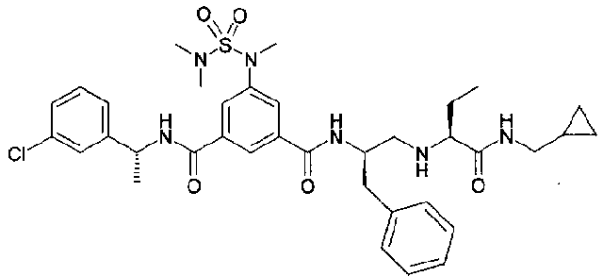
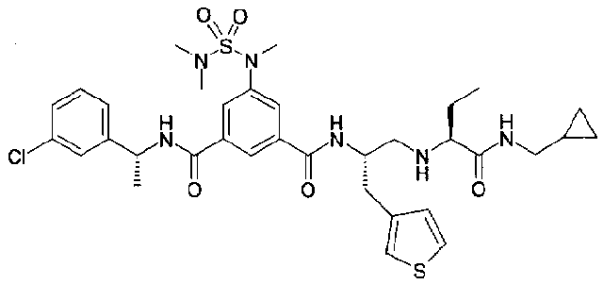
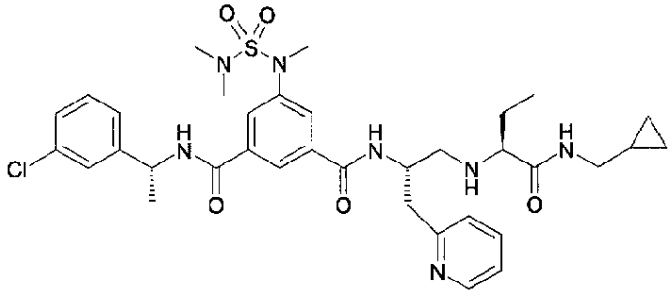
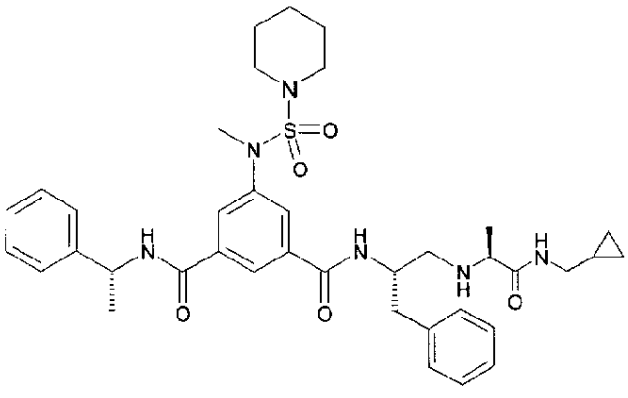
【００５９】

【化２７】

	化合物	実施例番号
(28)		2,3
(29)		2.4
(30)		2.5
(31)		2.6
(32)		2.7

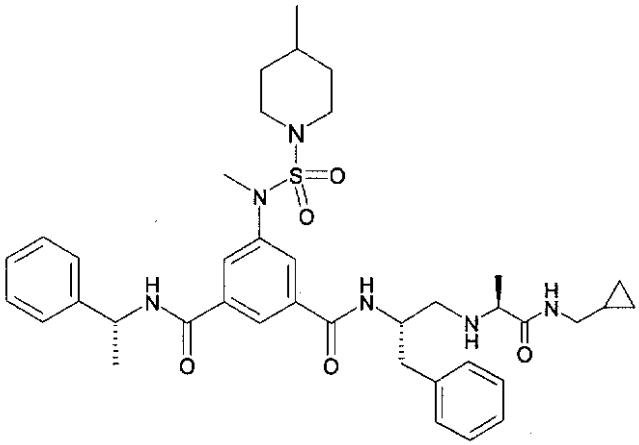
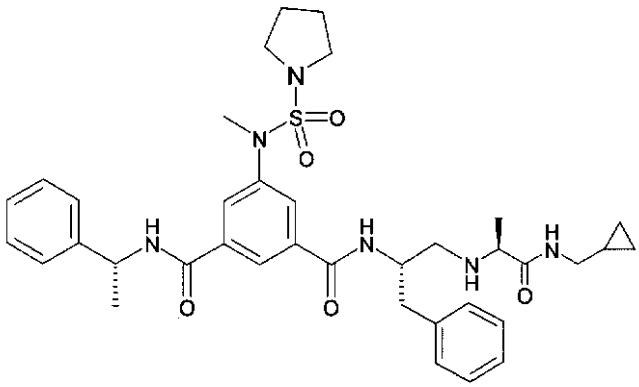
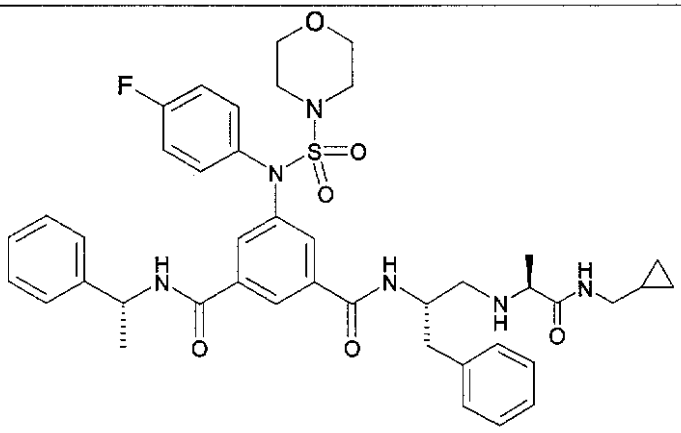
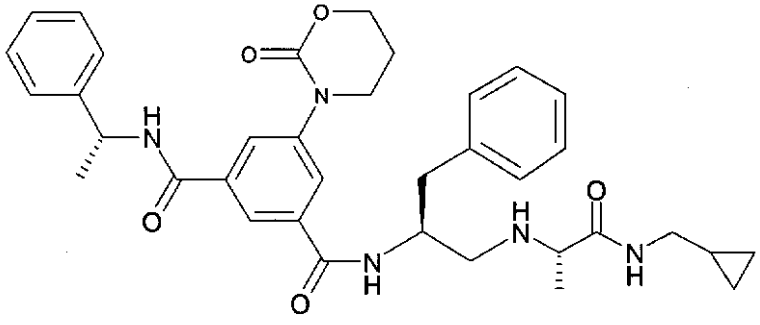
【００６０】

【化２８】

	化合物	実施例番号
(33)		2.8
(34)		2.9
(35)		2.10
(36)		2.11
(37)		3

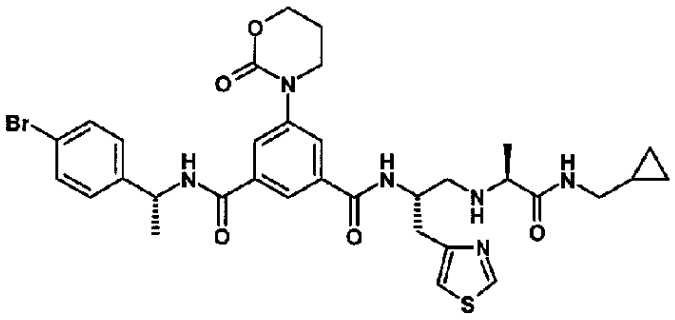
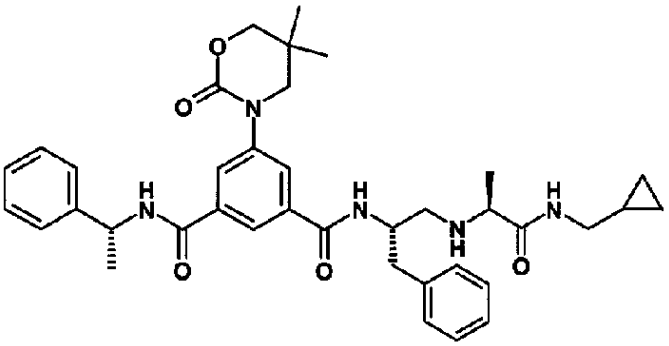
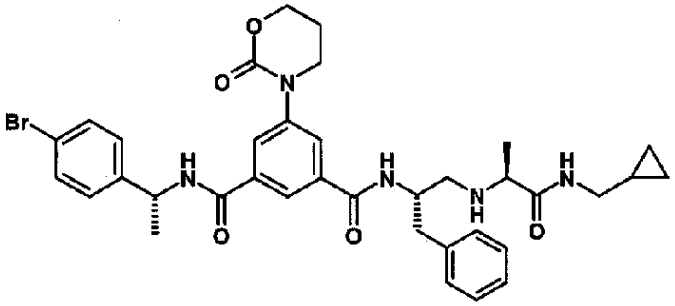
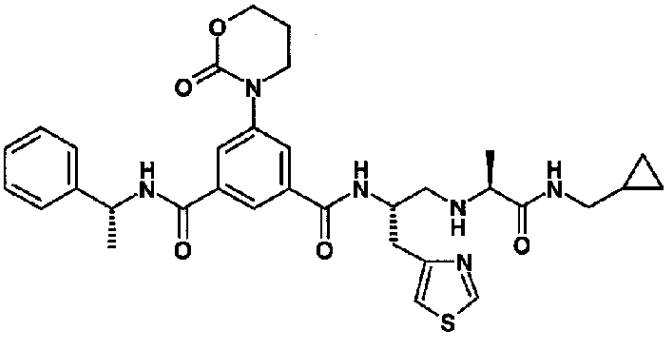
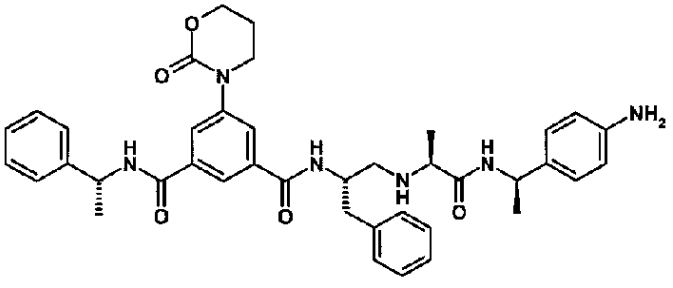
【００６１】

【化２９】

	化合物	実施例番号
(38)		3.1
(39)		3.2
(40)		4
(41)		5

【００６２】

【化３０】

	化合物	実施例番号
(42)		5.1
(43)		5.2
(44)		5.3
(45)		5.4
(46)		5.5

【００６３】

本発明の化合物を説明するために前記及び後記で使用するいくつかの用語を以下に定義する。

用語ハロゲンは、F、Cl、Br及びIの中から選択される原子を意味する。

用語C_{1-n}-アルキル（特に断らない限り、nは1～10の値を有しうる）は、1～n個のC原子を有する飽和した分岐若しくは不分岐の炭化水素基を意味する。該基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソ-ヘキシル等が挙げられる。

用語C_{1-n}-アルキレン（特に断らない限り、nは1～8の値を有しうる）は、1～n個のC原子を有する飽和した分岐若しくは不分岐の炭化水素ブリッジを意味する。該基の例として、メチレン(-CH_2-)、エチレン(-CH_2-CH_2-)、1-メチル-メチレン(-CH(CH_3)-)、1-メチル-エチレン(-CH(CH_3)-CH_2-)、1,1-ジメチル-エチレン(-C(CH_3)$_2$-CH_2-)、n-プロパ-1,3-イレン(-CH_2-CH_2-CH_2-)、1-メチルプロパ-1,3-イレン(-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-)、2-メチルプロパ-1,3-イレン(-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-)等、並びに対応するミラー対称形が挙げられる。

用語C_{2-n}-アルケニル（特に断らない限り、nは2～6の値を有しうる）は、2～n個のC原子とC=C-二重結合を有する分岐若しくは不分岐の炭化水素基を意味する。該基の例として、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソ-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

用語C_{2-n}-アルキニル（特に断らない限り、nは2～6の値を有しうる）は、2～n個のC原子とC≡C三重結合を有する分岐若しくは不分岐の炭化水素基を意味する。該基の例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

用語C_{1-n}-アルコキシ又はC_{1-n}-アルキルオキシは、C_{1-n}-アルキル-O基（式中、C_{1-n}-アルキルは前記定義どおり）を意味する。該基の例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソ-ペントキシ、ネオ-ペントキシ、tert-ペントキシ、n-ヘキソキシ、イソ-ヘキソキシ等が挙げられる。

【００６４】

用語C_{3-n}-シクロアルキルは、3～n個のC原子を有する飽和した単環式基を意味する。該基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。

用語C_{3-n}-シクロアルキルオキシは、C_{3-n}-シクロアルキル-O基（式中、C_{3-n}-シクロアルキルは前記定義どおり）を意味する。該基の例として、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ等が挙げられる。

用語C_{3-n}-シクロアルキル-C_{1-n}-アルコキシは、C_{1-n}-アルコキシ基の炭素原子を介してC_{1-n}-アルコキシ基に結合しているC_{3-n}-シクロアルキル基（式中、C_{3-n}-シクロアルキルは前記定義どおり）を意味する。該基の例として、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルエチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロヘキシルエチルオキシ等が挙げられる。

用語C_{3-n}-シクロアルケニルは、前記定義どおりのC_{3-n}-シクロアルキル基が、さらに少なくとも1個のC=C-二重結合を有するが、芳香族性でない基を意味する。

【００６５】

この出願で使用する用語ヘテロサイクリルは、N、O及び/又はSから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む、飽和した5員、6員又は7員の環系又は5員～12員の二環式環系、例えば、モルフォリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルフォリニル、オキサチアニル、ジチアニル、ジオキサニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキ

ソラニル、オキサチオラニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、ホモモルフォリニル、ホモチオモルフォリニル、アゼチジニル、1,3-ジアザシクロヘキサニル又はピラゾリジニル基を意味する。

この出願で使用する用語アリールは、フェニル、ビフェニル、インダニル、インデニル、6,7,8,9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル又はナフチル基を意味する。

この出願で使用する用語ヘテロアリールは、少なくとも1個のC原子に加え、N、O及び/又はSから選択される1又は2以上のヘテロ原子を含む、ヘテロ環式の単環式又は二環式芳香族環系を意味し、この用語ヘテロアリールは、部分的に水素化したヘテロ環式の芳香族環系をも包含する。該基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル-N-オキシド、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、トリアゾリル、1,2,4-オキサジアゾイル、1,3,4-オキサジアゾイル、1,2,5-オキサジアゾイル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル、イソインドイル、インドリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ピロロピリミジニル、プリニル、ピリドピリミジニル、プテリジニル、ピリミドピリミジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、チエノ[3,2-b]チオフェニル、チエノ[3,2-b]ピロリル、チエノ[2,3-d]イミダゾリル、ナフチリジニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、オキサゾロピリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、3,4-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジニル、ベンゾ[1,4]-オキサジニル、2,3-ジヒドロインドリル、2,3-ジヒドロイソインドリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロインドリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、クロマニル、クロメニル、クロモニル、イソクロメニル、イソクロマニル、ジヒドロキノリン-4-オニル、ジヒドロキノリン-2-オニル、キノリン-4-オニル、イソキノリン-2-オニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、1-オキソインダニル、ベンゾオキサゾール-2-オニル、イミダゾ[4,5-d]チアゾリル又は6,7-ジヒドロピロリジニル基である。

好ましいヘテロアリール基はフラニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル-1,3-ベンゾジオキソリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル及び2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニルである。

【００６６】

定義ピラゾールは、異性体1H-、3H-及び4H-ピラゾールを含む。好ましくは、ピラゾリルは1H-ピラゾリルを表す。

定義イミダゾールは、異性体1H-、2H-及び4H-イミダゾールを含む。イミダゾリルの好ましい定義は1H-イミダゾリルである。

定義トリアゾールは、異性体1H-、3H-及び4H-[1,2,4]-トリアゾール並びに1H-、2H-及び4H-[1,2,3]-トリアゾールを含む。従って、定義トリアゾリルは1H-[1,2,4]-トリアゾール-1、3-及び-5-イル、3H-[1,2,4]-トリアゾール-3-及び-5-イル、4H-[1,2,4]-トリアゾール-3、4-及び-5-イル、1H-[1,2,3]-トリアゾール-1、4-及び-5-イル、2H-[1,2,3]-トリアゾール-2、4-及び-5-イル並びに4H-[1,2,3]-トリアゾール-4-及び-5-イルを含む。

用語テトラゾールは、異性体1H-、2H-及び5H-テトラゾールを含む。従って、定義テトラゾリルは、1H-テトラゾール-1-及び-5-イル、2H-テトラゾール-2-及び-5-イル並びに5H-テトラゾール-5-イルを含む。

定義インドールは、異性体1H-及び3H-インドールを含む。用語インドリルは、好ましく

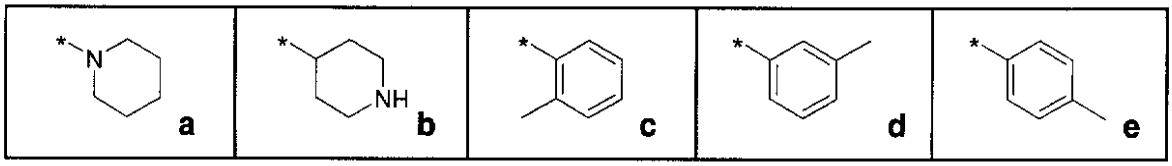
は1H-インドール-1-イルを表す。

定義イソインドールは、異性体1H-及び2H-イソインドールを含む。

一般的に、前記ヘテロ環式又はヘテロ芳香族基の１つへの結合は、C原子を介して起こり、或いは任意にN原子を介して起こりうる。

この出願の範囲内では、可能な置換基の定義において、これら置換基を構造式の形で表すこともできる。置換基の構造式中のアスタリスク(＊)は、該分子の残部への連結点を示す。従って、例えば、基N-ピペリジニル(a)、4-ピペリジニル(b)、2-トリル(c)、3-トリル(d)及び4-トリル(e)は以下のように示される。

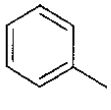
【化３１】



【００６７】

置換基の構造式中にアスタリスク(＊)がない場合、あらゆる水素原子が該置換基から除去されて自由になった原子価が、分子の残部への結合部位として使用されうる。従って、例えば下記式(f)は、2-トリル、3-トリル、4-トリル及びベンジルの意味を有しうる。

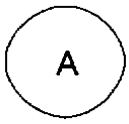
【化３２】



【００６８】

下記基

【化３３】



【００６９】

中、置換基の結合が基Aの中心に向かって示される様式は、特に断らない限り、この置換基が、H原子を有する該基Aのいずれの自由な位置にも結合されうることを意味する。

この出願で使用する“任意に置換されていてもよい”という表現は、このように命名される基が、無置換であるか、又は指定した置換基で一置換若しくは多置換されていることを意味する。問題の基が多置換されている場合、それら置換基は同一又は異なってよい。

前記基及び置換基は、特に断らない限りフッ素で一置換又は多置換されていてもよい。好ましいフッ素化アルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルである。好ましいフッ素化アルコキシ基は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシである。好ましいフッ素化アルキルスルフィニル及びアルキルスルホニル基は、トリフルオロメチルスルフィニル及びトリフルオロメチルスルホニルである。

本発明の一般式Iの化合物は、酸性基、優先的にはカルボキシル基、及び/又は塩基性基、例えばアミノ官能基を有しうる。従って、一般式Iの化合物は、内部塩として、或いは医薬的に使用可能な無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸など又は有機酸(例えばマレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸など)との塩として、或いは医薬的に使用可能な塩基、例えばアルカリ若しくはアルカリ土類金属の水酸化物又は炭酸塩、水酸化亜鉛若しくは水酸化アンモニウム又は有機アミン、とりわけ例えばジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン等との塩として存在しう

る。

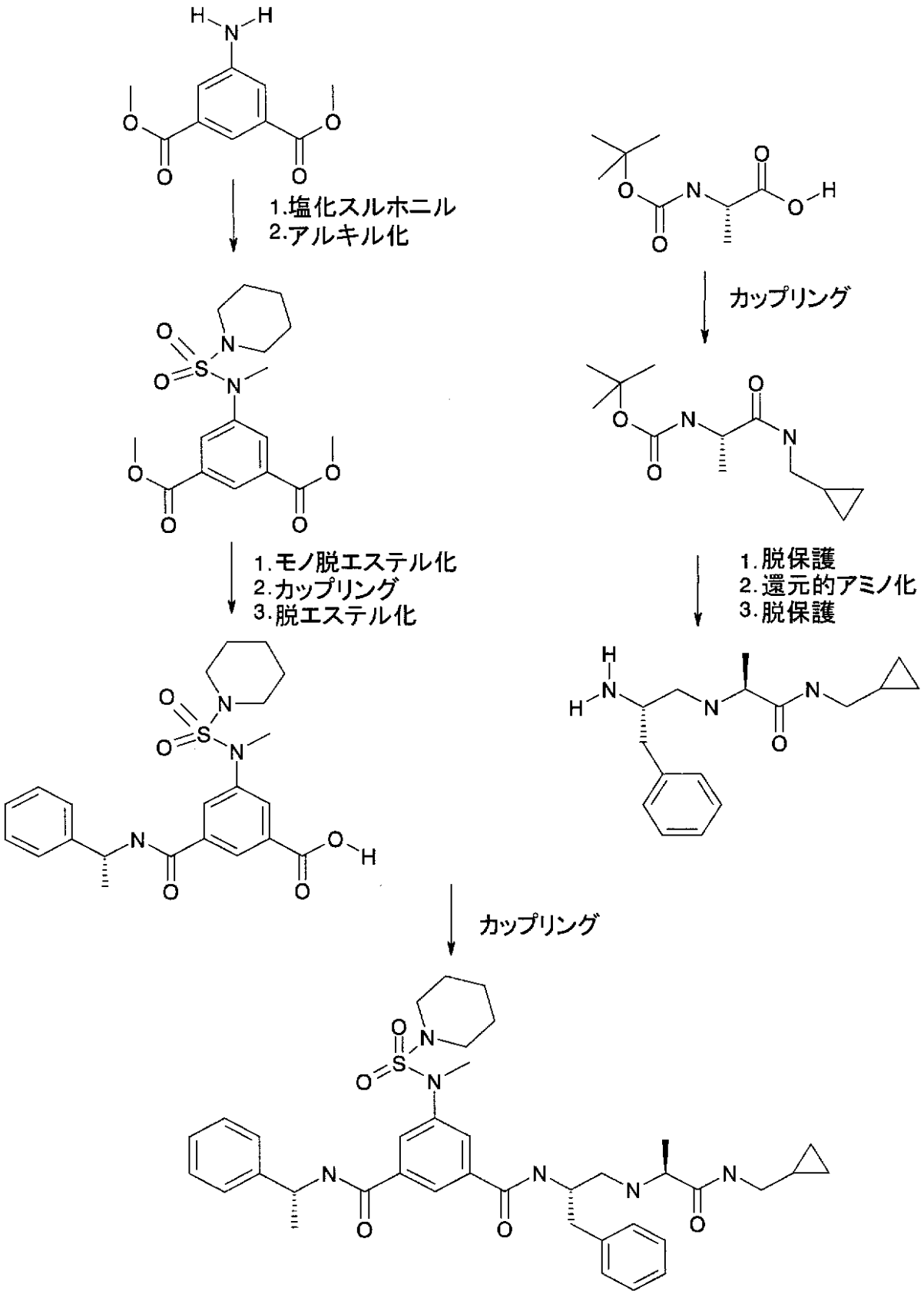
【００７０】

当業者に周知の出発化合物から、原則として既知の合成法を用いて本発明の化合物を得ることができる(例えば以下の文献参照：Houben Weyl - Methods of Organic Chemistry, Vol. E22, Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, M. Goodman、A. Felix、L. Moroder, C. Toniolo Eds., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York)。化合物の構造が分かっていることを条件に、当業者は如何なるさらなる指導がなくても既知の出発原料から出発して本発明の化合物を合成できるだろう。よって、以下に詳述する調製法に従って本化合物を得ることができる。

スキームA：

【００７１】

【化３４】



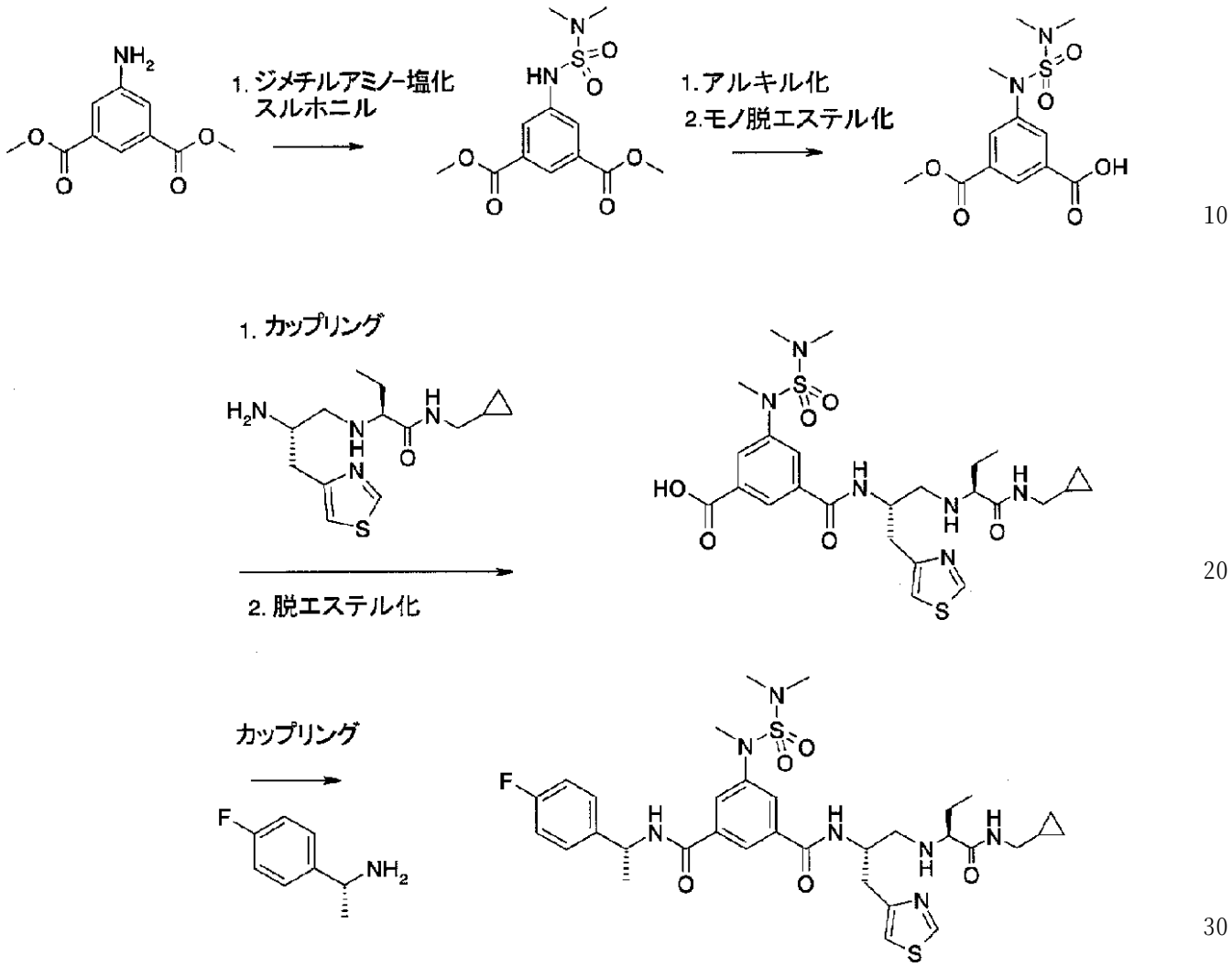
【００７２】

例として、ダイアグラムAは、本発明の化合物の合成を示す。Boc-保護アミノ酸から出発して標準的カップリング法でアミドを調製する。脱保護を行った後に得られたアミンを再びBoc-保護アミノアルデヒドで還元的にアミノ化する。脱保護を行った後得られたアミンを再びイソフタル酸モノアミド成分とカップリングして最終生成物を得る。

代替合成法では、本発明の化合物を下記スキームBに従って調製しうる。

【００７３】

【化３５】



【００７４】

このため、アミノイソフタル酸ジエステルを対応するスルホン酸クロリドと反応させ、該スルホンアミドの窒素をアルキル化し、2個のエステル基の1個を分解する。次に、この化合物をスキームAに従って還元アミノ化で調製されるジペプチドにカップリングし、エステル官能基を鹸化し、この酸を対応するアミンとカップリングして最終生成物を得る。

前述したように、式(I)の化合物をその塩に変換してよく、特に医薬用途のため、生理学的及び薬理学的に許容しうるその塩に変換してよい。これら塩は、一方で式(I)の化合物と無機又は有機酸との生理学的及び薬理学的に許容しうる酸付加塩として存在しうる。他方、酸性的に結合している水素の場合、式(I)の化合物は無機塩基との反応によって、対イオンとしてアルカリ又はアルカリ土類金属カチオンとの生理学的及び薬理学的に許容しうる塩に変換される。酸付加塩は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸を用いて調製される。上記酸のさらなる混合物を用いてもよい。酸性的に水素が結合している式(I)の化合物のアルカリ及びアルカリ土類金属塩を調製するため、アルカリ及びアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物を使用することが好ましく、アルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物が特に好ましい。

【００７５】

本発明の一般式(I)の化合物及びその対応する医薬的に許容しうる塩は、β-アミロイド-ペプチド、例えばβ-アミロイド-斑の病的形態によって特徴づけられるか又はβ-セクレターゼを阻害することによって影響を受けうる当該すべての状態又は疾患の治療及び/又は予防に理論的に適する。例えば、本発明の化合物は、特にアルツハイマー病(AD)及びアミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAβペプチドの凝集と関係がある他の疾患、死亡、並びにβ-セクレターゼ又はカテプシンDを阻害することによって治療又は予防できる疾患の予防、治療又は前記疾患の進行を減速するために特に適する。対応する疾患として、MCI(“軽度認知障害”)、トリソミー21(ダウン症候群)、脳アミロイド血管症、変性認知症、オランダ型アミロイド症を伴う遺伝性脳溢血(HCHWA-D)、レビー小体、外傷、脳卒中、膵臓炎、封入体筋炎(IBM)を伴うアルツハイマー型認知症、並びに他の末梢性アミロイド症、糖尿病及びアテローム性動脈硬化症が挙げられる。

本化合物は、好ましくはアルツハイマー病の予防及び治療に適する。本発明の化合物を単剤療法として使用してよく、また上記疾患の治療のために投与しうる他の化合物と併用してもよい。

本発明の化合物は、上記状態及び疾患の治療及び/又は予防のため、哺乳動物、好ましくは霊長類、特に好ましくはヒトに使うのに特に適する。

本発明の化合物を経口、非経口（静脈内、筋肉内経路など）、鼻腔内、舌下、吸入、くも膜下腔内、局所又は直腸経路で投与しうる。

好ましい経口投与の場合、酸性の胃液と本発明の化合物が接触しないように本発明の化合物を調合しうる。好適な経口製剤は、例えば、小腸内でのみ活性物質を放出する胃液耐性コーティングを有しうる。このような錠剤コーティングは当業者に周知である。

本発明の化合物の投与に適した医薬製剤は、例えば、錠剤、粒剤、コーティング錠剤、カプセル剤、散剤、座剤、溶液、エリキシル剤、活性物質膏薬、エアロゾル及び懸濁液である。

約0.1～1000mgの本発明の1種の化合物又は数種のこれら化合物の混合物を単独で調合し、或いは製薬上一般的な賦形剤、例えば担体、希釈剤、結合剤、安定剤、保存剤、分散剤などと一緒に調合して、当業者に周知の様式で投薬単位を形成する。

【００７６】

投薬単位(例えば錠剤)は、好ましくは2～250mg、特に好ましくは10～100mgの本発明の化合物を含有する。

好ましくは、医薬製剤は、1日1、2、3又は4回、特に好ましくは1回又は2回、最も好ましくは1回投与される。

治療又は予防に相当する活性を達成するのに必要な用量は、一般的に、投与する予定の化合物、患者、病気若しくは状態の性質と重度及び投与の方法と頻度によって決まり、患者の医師が決定することである。

【００７７】

便宜上、投与される本発明の化合物の量は、経口投与の場合、0.1～1000mg/日、好ましくは2～250mg/日、特に好ましくは5～100mg/日の範囲である。この目的のため、本発明に従って調製される式(I)の化合物は、任意に他の活性物質と共に、1又は2以上の不活性な通常の担体及び/又は希釈剤、例えばトウモロコシデンプン、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪性物質、例えば硬質脂肪又はその適切な混合物と共に調合され、通常のガレヌス製剤、例えば錠剤、粒剤、コーティング錠剤、カプセル剤、散剤、座剤、溶液、エリキシル剤、活性物質膏薬、エアロゾル及び懸濁液が製造される。

【００７８】

本発明の化合物は、特に上述した疾患及び状態の治療及び/又は予防のため、他の活性物質と併用してもよい。このような併用に好適な他の活性物質として、特に、上述した適応症の１つについて本発明の化合物の治療効果を増強するか及び/又は本発明の化合物の

用量を減らすことのできる当該物質が挙げられる。このような併用に好適な治療薬として、例えば、β-セクレターゼインヒビター；γ-セクレターゼインヒビター；アミロイド凝集インヒビター、例えばアルゼメド；直接又は間接的に作用する神経保護物質；抗酸化剤、例えばビタミンE又はギンコリド；抗炎症性物質、例えばCox-インヒビター、付加的又はAβ低減特性のみ有するNSAIDs；HMG-CoAレダクターゼインヒビター(スタチン)；アセチルコリンエステラーゼインヒビター、例えばドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガランタミン；NMDA受容体アンタゴニスト、例えばメマンチン；AMPAアゴニスト；神経伝達物質の濃度又は放出を調節する物質、例えばNS-2330；成長ホルモンの分泌を誘導する物質、例えばイブタモレンメシラート及びカプロモレリン；CB-1受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト；ミノサイクリン又はリファンピシンのような抗生物質；PDE-IV及びPDE-IXインヒビター、$GABA_A$インバースアゴニスト、ニコチンアゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、5HT-4アゴニスト又は部分アゴニスト、5HT-6アンタゴニスト、a2-アドレノレセプターアンタゴニスト、ムスカリン性M1アゴニスト、ムスカリン性M2アンタゴニスト、代謝調節型グルタミン酸-受容体5ポジティブモジュレーター、並びに本発明の化合物の効力及び/又は安全性が上昇するか、及び/又は望ましくない副作用が低減するように受容体又は酵素を調節する他の物質が挙げられる。

好ましい組合せは、1又は2以上の本発明の化合物と、以下の物質：アルゼメド、ビタミンE、ギンコリド、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガランタミン、メマンチン、NS-2330、イブタモレンメシラート、カプロモレリン、ミノサイクリン及び/又はリファンピシンの中から選択される1又は2以上の物質とを含む当該組合せである。

【００７９】

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩と、それと併用する他の活性物質とが１つの投薬単位、例えば錠剤又はカプセル剤中に一緒に存在してもよく、或いは例えばいわゆるキットの部品として２つの同一又は異なる投薬単位に別々に存在してもよい。

本発明の化合物を上述した疾患及び状態の治療のための免疫療法、例えばAβ若しくはその一部による能動的免疫化又はヒト化抗-Aβ抗体による受動的免疫化などと併用することもできる。

上記併用相手の用量は、有用には、一般的に推奨される最低用量の1/5から一般的に推奨される用量の1/1までである。

従って、別の局面では、この発明は、β-セクレターゼを阻害することによって影響を受けうる疾患又は状態の治療又は予防に適切な医薬組成物を製造するための、本発明の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩と併用相手として上述した活性物質の少なくとも１種と組み合わせた使用に関する。

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩の別の活性物質と組み合わせた使用は、同時に行われ、又はずらした時間であるが、特に短い間隔内で行われる。それらを同時に投与する場合、それら２つの活性物質を患者に一緒に投与し；それらを時間をずらして使用する場合、それら２つの活性物質を12時間以下の時間内、特に6時間以下の時間内に投与する。

結果として、別の局面では、この発明は、本発明の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩と、併用相手として少なくとも１種の上記活性物質とを含み、任意に、1又は2以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を共に含有しうる医薬組成物に関する。

従って、例えば、本発明の医薬組成物は、本発明の式(I)の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩と、少なくとも１種の上記活性物質との組合せを含み、任意に1又は2以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を共に含有しうる。

【００８０】

本発明の化合物は、アミノ酸Met595及びAsp596(番号付けはAPP695イソ型に関する)間のAPPタンパク質のタンパク質分解、或いは他のAPPイソ型、例えばAPP751及びAPP770又はβ-セクレターゼ切断部位とも呼ばれる対応部位にて変異したAPP等のタンパク質分解を阻害する。従って、β-セクレターゼの阻害は、β-アミロイドペプチド(Aβ)の生産の減少をもたらすはずである。

種々の検出技術に基づいたアッセイでβ-セクレターゼの活性を調べることができる。試験装備では、触媒的に活性な形態のβ-セクレターゼを可能性のある基質と共に適切な緩衝液中でインキュベートする。使用する基質によって決まる種々の技術を用いて該基質濃度の減少又は産物濃度の増加を達成することができ：HPLS-MS分析、蛍光アッセイ、蛍光-消光アッセイ、ルミネッセンスアッセイは、種々の可能性の非代表的選択である。化合物の効力を実証できるアッセイシステムは、例えば米国特許US 5.942.400及びUS 5.744.346に記載されており、かつ後述される。代替アッセイ形式は、既知のβ-セクレターゼリガンドを試験物質と置換することを含む(US 2003/0125257)。

使用する基質はAPPタンパク質若しくはその一部又はβ-セクレターゼによって加水分解されうるいずれのアミノ酸配列でもよい。これら配列の選択は、例えば、Tomasselli et al. 2003, J. Neurochem 84: 1006で見つけられる。この種のペプチド配列を適切な色素に結合してタンパク質分解の間接的な証拠を得ることができる。

使用する酵素源は、完全なβ-セクレターゼ酵素又は触媒活性のある変異体又はβ-セクレターゼの一部のみであるが触媒活性ドメインを含む部分でもよい。種々形態のβ-セクレターゼが既知かつ入手可能であり、対応する試験装備で酵素源として役に立ちうる。これには天然酵素及び組換え又は合成酵素も含まれる。ヒトβ-セクレターゼは、名称β部位APP切断酵素(Beta Site APP Cleaving Enzyme(BACE))、Asp2及びメマプシン2で知られ、例えば米国特許US 5.744.346並びに特許出願WO 98/22597、WO 00/03819、WO 01/23533、及びWO 00/17369のみならず科学文献(Hussain et al., 1999, Mol. Cell. Neurosci. 14: 419-427; Vassar et. al., 1999, Science 286 : 735-741; Yan et al., 1999, Nature 402: 533-537; Sinha et. al., 1999, Nature 40: 537-540;及びLin et. al., 2000, PNAS USA 97 : 1456-1460)に記載されている。該酵素の合成型も開示されている(WO 98/22597及びWO 00/17369)。β-セクレターゼを例えばヒト脳組織から抽出かつ精製することができ、或いは哺乳動物細胞培養、昆虫細胞培養、酵母菌又は細菌内で組換え的に生じさせうる。

【００８１】

ある物質のIC50値を計算するため、アッセイにおいて種々の量の物質をβ-セクレターゼとインキュベートする。ある化合物のIC50値は、いずれの試験化合物もない混合物と比較して検出シグナルの50％の減少が測定されるときの該物質濃度として定義される。物質は、この条件下でそのIC50値が50μM未満、好ましくは10μM未満、特に好ましくは1μM未満、最も特に好ましくは100nM未満の場合、β-セクレターゼに対して阻害作用を有すると評価される。

β-セクレターゼ活性を検出するためのアッセイは、詳細に以下の体裁を有しうる。

抗-Myc抗体の認識配列及びポリ-ヒスチジンに融合した、BACEの外部ドメイン(アミノ酸1～454)を、OptiMEM(登録商標)(Invitrogen)中でHEK293/APP/$BACE_{ect}$細胞によって一晩分泌させる。この細胞培養上清の10μlアリコートが酵素源として働く。この酵素はOptiMEM(登録商標)中で4℃又は-20℃にて貯蔵すると、3カ月以上にわたって安定である。使用する基質は、N-末端にCy3発蛍光団(Amersham)を結合し、C-末端にCy5Q発蛍光団(Amersham)を結合したアミノ酸配列SEVNLDAEFKを有するペプチドである。この基質をDMSOに1mg/mlの濃度で溶かし、試験では1μMの濃度で使用する。さらに、試験混合物は20mMのNaOAc、pH 4.4を含み、最高1% DMSOである。96-ウェル皿内、総体積200μlで30℃にて30分にわたって試験を行う。蛍光計で動力学的に基質の切断を記録する(ex：530nm、em：590nm)。基質を添加してアッセイを始める。

対照として、酵素のない混合物とインヒビターのない混合物を各皿上に含める。標準ソフトウェア(例えばGraphPad Prism(登録商標))を用いて、種々の試験濃度における該物質の阻害パーセンテージから試験化合物のIC_{50}値を計算する。該物質なしのシグナル強度を基礎として、該物質の存在下でのシグナル強度の低減から相対的な阻害を計算する。

上表に列挙した化合物(1)～(46)は、上記試験で測定したIC_{50}値が30μM未満である。

【００８２】

β-セクレターゼの活性を細胞システムで調べることもできる。APPはβ-セクレターゼ

の基質であり、Aβはβ-セクレターゼによる APPのプロセシング後の細胞によって分泌されるので、β-セクレターゼ活性を検出するための細胞試験システムは、所定時間にわたって形成されるAβの量を検出することに基づく。

好適な細胞の選択は、限定するものではないが、ヒト胎児腎臓線維芽細胞293(HEK293)、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)、ヒトH4神経膠腫(neuroglioma)細胞、ヒトU373-MG星細胞種神経膠芽腫(astrocytoma glioblastoma)細胞、マウスの神経芽細胞腫N2a細胞を含み、これらは安定して又は過渡的にAPP又は例えばスウェーデン若しくはロンドン/インディアナ突然変異などのAPPの変異型を発現する。細胞のトランスフェクションは、製造業者の使用説明書に従い、例えばヒトAPPのcDNAを発現ベクター、例えばPcDNA3(Invitrogen)にクローン化し、それをLipofectamine(Invitrogen)等のトランスフェクション試薬と共に前記細胞に添加することによって行われる。

Aβの分泌は、遺伝子修飾のない細胞から、例えばELISA又はHTRF等の適宜感受性のAβ検出アッセイを用いて測定することもできる。このアッセイで使用しうる細胞は、他の細胞に加え、例えば、ヒトIMR32神経芽細胞腫細胞である。

APPトランスジェニックマウスの胎仔又は子の脳から得られる細胞内、例えば、Hsiao et al 1996 Science 274: 99-102によって得られた当該細胞内、或いは例えばモルモット又はラット等の他の生物から得られる細胞内でAβの分泌を調査することもできる。

物質は、この条件下でそのIC50値が50μM未満、好ましくは10μM未満、特に好ましくは1μM未満、最も特に好ましくは100nM未満の場合、β-セクレターゼに対して阻害作用を有すると評価される。

【００８３】

細胞アッセイを行う手順の例を以下に述べる：安定してAPP(イソ型751)を発現するU373-MG細胞を、培養基、例えばDMEM+グルコース、ピルビン酸ナトリウム、グルタミン及び10% FCS中で37℃にて5% CO_2を含有する飽和蒸気圧で培養する。物質のβ-セクレターゼ阻害活性を調べるため、50μM～50pMの種々濃度の該化合物と細胞を12～24時間インキュベートする。この物質をDMSOに溶かし、アッセイのため培養基でDMSO濃度が0.5%を超えないように希釈する。この時間中のAβの生産を、マイクロタイタープレートに結合させる捕獲抗体として抗体6E10(Senentek)とSGY3160(C. Eckman, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)及び検出抗体としてアルカリ性ホスファターゼに結合させるAβ40-及びAβ42-特異性抗体(Nanotools, Germany)を使用するELISAを用いて検出する。Aβ含有培養上清の添加前にタンパク質のマイクロタイタープレートへの非特異的結合をBlock Ace(Serotec)で阻止する。製造業者の使用説明書に従ってアルカリ性ホスファターゼCSPD/Sapphire II(Applied Biosystems)の基質を添加することによって、細胞上清中に含まれるAβの量を数量化する。該細胞の生命力に及ぼすと考えられる試験化合物の非特異的作用を、60分の時間にわたってAlamarBlue(レザズリン)還元によるこれら作用を正確に定量することによって排除する。

未処理細胞に比べて分泌されるAβの量を50%減少させる濃度を計算することによって、無毒物質の効力を決定する。

さらに、異なる動物モデルを用いてβ-セクレターゼ活性及び/又はAPPプロセシング及びAβの放出を調べることができる。従って、例えば、APP及び/又はβ-セクレターゼを発現するトランスジェニック動物を用いてこの発明の化合物の阻害活性を試験してもよい。対応するトランスジェニック動物は、例えば米国特許US 5,877,399、US 5,612,486、US 5,387,742、US 5,720,936、US 5,850,003、US 5,877,015及びUS 5,811,633、並びにGames et al., 1995, Nature 373: 523に記載されている。好ましくは、AD病理のいくつかの特徴を示す動物モデルを使用する。この発明のβ-セクレターゼインヒビターの投与と、その後の動物の病理の調査が、該化合物を用いてβ-セクレターゼの阻害を実証するさらなる代替方法を構成する。本化合物が医薬的に有効な形態及び品質でその意図した活性部位に到達できるように、本化合物を投与する。

【００８４】

カテプシンD(EC：3.4.23.5)の阻害を検出するための試験を以下のように行った。

20mMの酢酸ナトリウム緩衝液(pH 4.5)中の20mUの組換えカテプシンD(Calbiochem, カタログ番号219401)と5μMの基質ペプチド及び種々濃度の試験物質とを96-ウェル皿内で37℃にてインキュベートし、蛍光計で60分間転化率を記録する(発光：535nm、吸光：340nm)。使用するペプチド基質は以下の配列を有する：NH_2-Arg-Glu(Edans)-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-phe-Lys(Dabcyl)-Arg-COOH(Bachem)。しかし、カテプシンDからタンパク質分解によって切断されうる配列を有するペプチド又はタンパク質を使用してもよい。試験物質をDMSOに溶かして、最大1% DMSOに希釈後アッセイで使用する。

基質の添加によってアッセイを開始する。

対照として、酵素のない混合物とインヒビターのない混合物を各皿上に含める。標準ソフトウェア(例えばGraphPad Prism(登録商標))を用いて、種々の試験濃度における該物質の阻害パーセンテージから試験化合物のIC_{50}値を計算する。該物質なしのシグナル強度を基礎として、該物質の存在下でのシグナル強度の低減から相対的な阻害を計算する。

上表に列挙した化合物(1)～(46)は、ここで述べた試験においてカテプシンDに及ぼす阻害作用を示した。

以下の実施例は、本発明を制限することなく、本発明を説明することを意図する。

【実施例】

【００８５】

試験の記載では以下の略語を使用する。

BOC　tert.-ブトキシカルボニル
DIPEA　N-エチル-ジイソプロピルアミン
DMF　ジメチルホルムアミド
ES-MS　エレクトロスプレー質量分析
HPLC　高圧液体クロマトグラフィー
HPLC-MS　高圧液体クロマトグラフィー(質量検出と共に)
sat.　飽和した
HOBt　1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール-水和物
i. vac.　真空中
conc.　濃縮した
MPLC　中圧液体クロマトグラフィー
RT　保持時間
TBTU　O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
TEA　トリエチルアミン
TFA　トリフルオロ酢酸
THF　テトラヒドロフラン
→＊　基の結合部位を示す。

【００８６】

以下の条件下でHPLC 1データを作成した：

Waters Alliance 2695 HPLC, Waters 2700 Autosampler, Waters 2996ダイオードアレイ検出器

使用した溶出液は以下のとおり：

A：水と0.13%のTFA
B：アセトニトリルと0.10%のTFA

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95	5	1.00
0.75	95	5	1.00
5.25	2	98	1.00
5.75	2	98	1.00
6.05	95	5	1.00
6.55	95	5	1.00

用いた固定相はVarianカラム、Microsorb 100 C_{18} 3μm、4.6mm×50mm、バッチ番号223 1108(カラム温度：25℃で一定)。

210～300nmの波長範囲でダイオードアレイ検出を行った。

【００８７】

以下の条件下でHPLC-MSデータを作成した。

Waters ZMD, Waters Alliance 2690 HPLC, Waters 2700 Autosampler, Waters 996ダイオードアレイ検出器

使用した溶出液は以下のとおり：

A：水と0.13%のTFA

B：アセトニトリルと0.10%のTFA

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.0	95	5	1.00
0.1	95	5	1.00
3.1	2	98	1.00
4.5	2	98	1.00
5.0	95	5	1.00

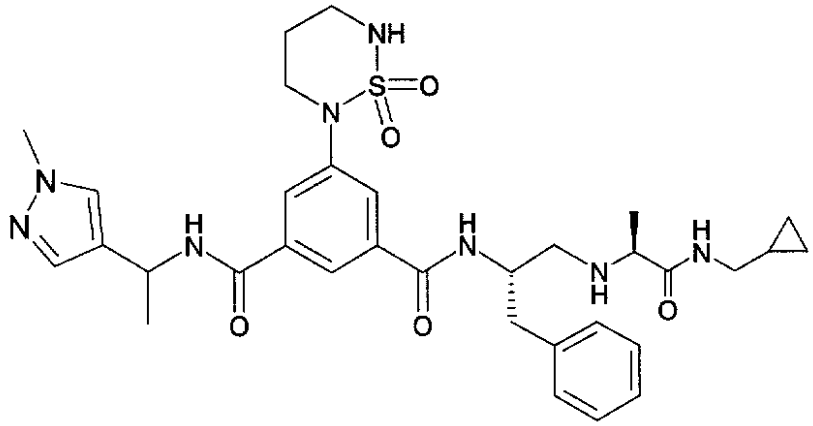
【００８８】

用いた固定相はWatersカラム、Xterra MS C_{18} 2.5μm、4.6mm×30mm(カラム温度：25℃で一定)。

210～500nmの波長範囲でダイオードアレイ検出を行った。

実施例1：

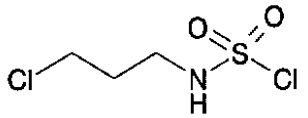
【化３６】



【００８９】

a) 1-aの調製：

【化３７】



1-a

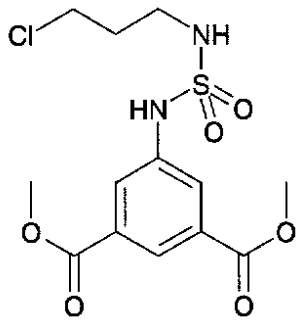
【００９０】

10mlのアセトニトリル中の1.0g(7.7mmol)の3-クロロ-プロピルアミン-塩酸塩の溶液に氷浴で冷却しながら1.3ml(15.4mmol)の塩化スルホニルを計り入れて、85℃で一晩撹拌した。次に、反応溶液を真空中でエバポレートした。

これが定量的収率の1-aを与えた。

b) 1-bの調製：

【化３８】



1-b

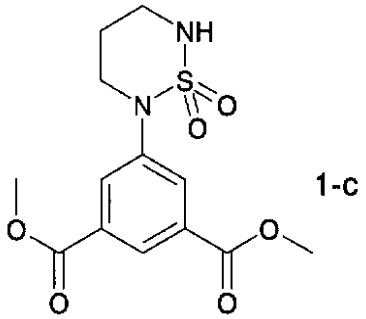
【００９１】

1.0g(4.8mmol)の5-アミノ-イソフタル酸ジメチルを10mlのピリジン中に懸濁させ、1.5g(7.8mmol)の1-aと混ぜ合わせて周囲温度で一晩撹拌した。次に、反応溶液をジクロロメタンと混ぜ合わせて1N HClと水で洗浄し、相分離カートリッジを用いて有機相を分別し、真空中でエバポレートした。これが1.1g(41%)の褐色結晶1-bを与えた。

RT (HPLC 1) = 4.51分

c) 1-cの調製：

【化３９】



1-c

【００９２】

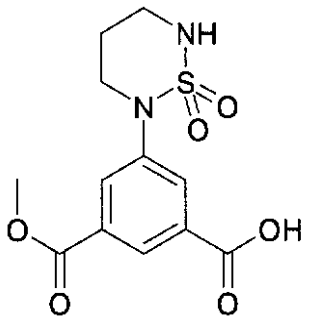
10.86g(29.8mmol)の1-bを100mlのDMFに溶かし、6.85g(61.0mmol)のカリウム-tert-ブトキシドと混ぜ合わせて60℃で一晩撹拌した。次に、反応溶液を水と混ぜ合わせてジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機相を$MgSO_4$上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空中で蒸発乾固させた。残留物をMPLCで溶出液(酢酸エチル/ヘプタン 7:3→純粋メタノール性)を用いて抽出した。これが黄色がかった結晶として2.65g(27%)の1-cを与えた。

ES-MS $(M+H)^+$ = 329

RT (HPLC 1) = 4.29分

d) 1-dの調製：

【化４０】

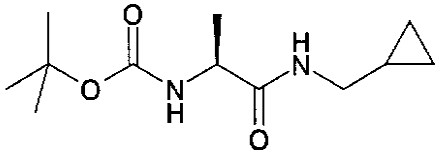


1-d

【００９３】

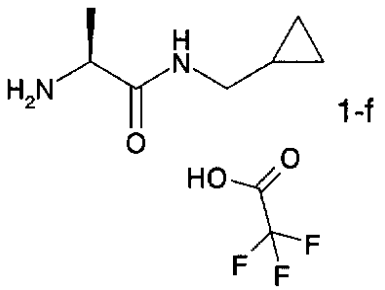
2.65g(8.1mmol)の1-cを50mlのメタノールと50mlのTHFに溶かし、0℃にて8.0ml(8.0mmol)の1N NaOHを加え、反応溶液を周囲温度で7時間撹拌した。次に、回転エバポレーターを用いて溶媒を除去し、残留物を30mlの1N HClに溶かして酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わ

せた有機相を乾燥させ、シリカゲル上クロマトグラフィーで溶出液(ジクロロメタン/メタノール 80:20)を用いて精製した。これが1.3g(51%)の白色結晶1-dを与えた。
RT (HPLC 1) = 3.79分
e) 1-eの調製：
【化４１】



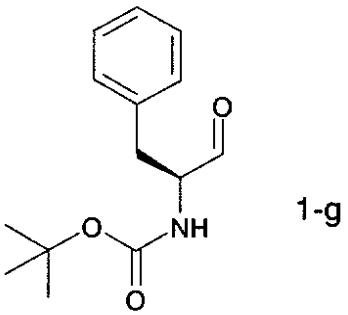
1-e

【００９４】
120mlのジクロロメタン中の9.46g(50.0mmol)のBoc-L-アラニンを16.1g(50.0mmol)のTBTU及び25.5ml(15.0mmol)のDIPEAと、氷浴で冷却しながら混ぜ合わせてから5.38g(50.0mmol)のシクロプロピルメチルアミン-塩酸塩を加えた。反応溶液を周囲温度で5時間撹拌してから20% $KHCO_3$溶液と水で抽出した。相分離カートリッジを用いて有機相を分離し、真空中で蒸発乾固させた。これが12.8g(95%)の無色油1-eを与えた。
RT (HPLC-MS) = 2.48分
f) 1-fの調製：
【化４２】



1-f

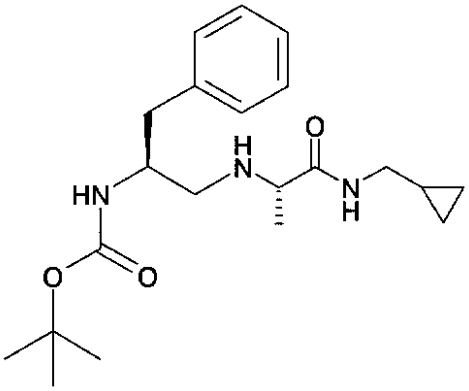
【００９５】
29.0g(0.1mol)の1-eを130mlのジクロロメタンに溶かし、100ml(1.3mol)のトリフルオロ酢酸と混ぜ合わせた。反応溶液を周囲温度で1時間撹拌してから回転エバポレーターを用いて蒸発乾固させた。これが黄色油として定量的収率の1-fを与えた。
g) 1-gの調製：
【化４３】



1-g

【００９６】
29.7g(70.0mmol)のDess-Martin-ペルヨージナンを150mlのジクロロメタン中に懸濁させてから40分以内で150mlのジクロロメタン中の16.0g(63.7mmol)のBoc-フェニルアラニノールの溶液を計り入れた。反応溶液を周囲温度で2時間撹拌してから200mlの20% $KHCO_3$溶液及び200mlの10% $Na_2S_2O_3$溶液と混ぜ合わせた。混合物を周囲温度で20分撹拌し、相を分け、有機相を20% $KHCO_3$溶液と水で洗浄した。有機相を乾燥させ、回転エバポレーターを用いて蒸発乾固させた。これが白色結晶として定量的収率の1-gを与えた。
h) 1-hの調製：

【化４４】



1-h

【００９７】

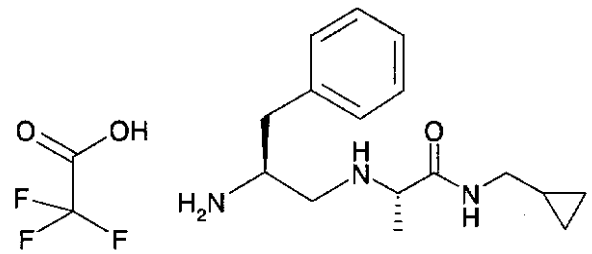
15.4g(61.2mmol)の1-fを200mlのアセトニトリルに溶かして10.5ml(61.2mmol)のDIPEAと混ぜ合わせた。混合物を周囲温度で10分撹拌し、15.3g(61.2mmol)の1-gを加えてから0℃に冷却した。次に、反応溶液を7.0ml(122mmol)の酢酸及び20.5g(91.8mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと混ぜ合わせ、撹拌しながら周囲温度で一晩放置した。回転エバポレーターを用いて反応溶液を蒸発乾固させ、残留物をジクロロメタン及び1N $NaHCO_3$溶液と混ぜ合わせた。相を分け、有機相を乾燥させ、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで溶出液(酢酸エチル/ヘプタン 7:3→酢酸エチル/ヘプタン 1:0)を用いて精製した。これが13.1g(43%)の明黄色結晶1-hを与えた。

RT (HPLC 1) = 4.36分

ES-MS $(M+H)^+$ = 376

i) 1-iの調製：

【化４５】



1-i

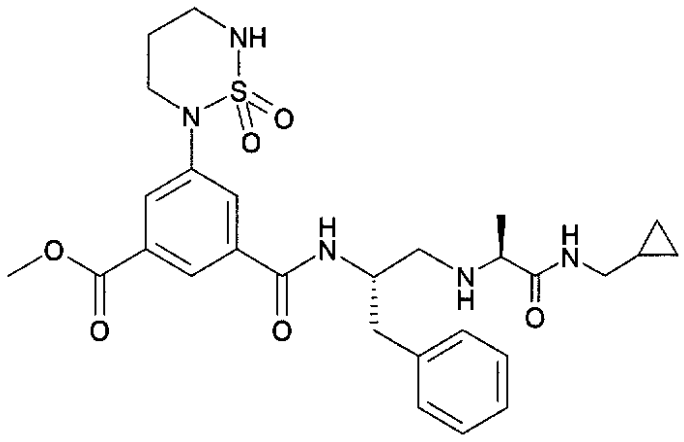
【００９８】

1-hから実施例1-fと同様に1-iを調製した。

RT (HPLC 1) = 3.37分

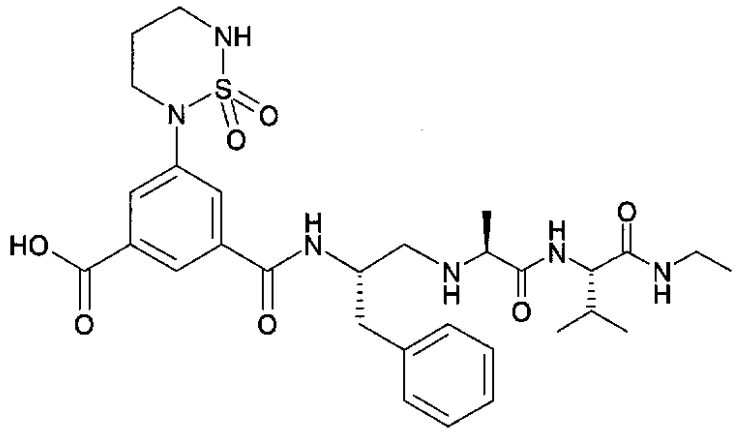
j) 1-jの調製：

【化４６】



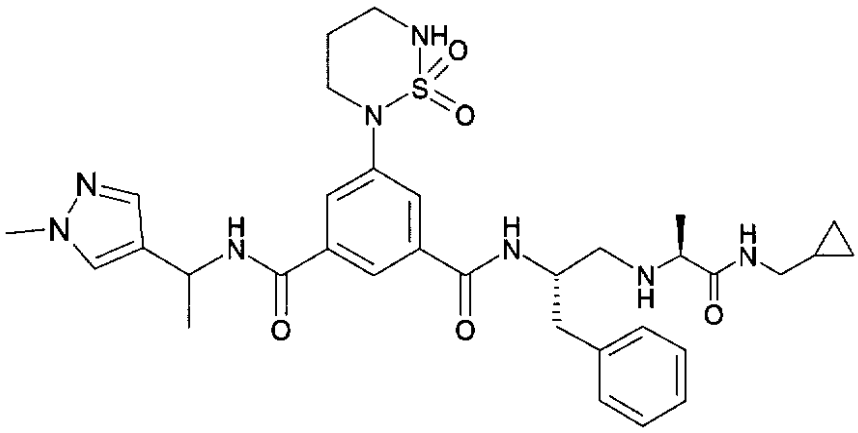
1-j

【００９９】
1-dと1-iから1-eと同様に1-jを調製した。
RT (HPLC-MS) = 2.55分
$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 573
k) 1-kの調製：
【化４７】



1-k

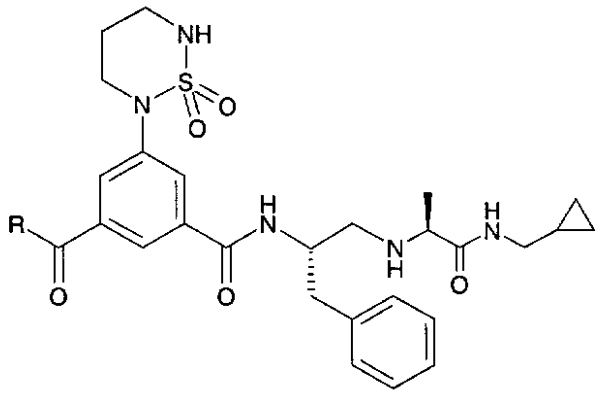
【０１００】
1-jから1-dと同様に1-kを調製した。
RT (HPLC 1) = 4.03分
ES-MS $(M+H)^+$ = 556
l) 1-lの調製：
【化４８】



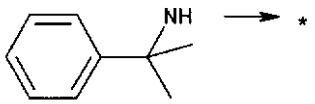
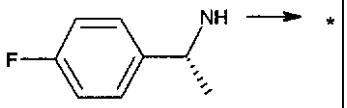
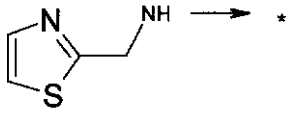
1-l

【０１０１】
1-kと1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エチルアミンから1-eと同様に1-kを調製した。
RT (HPLC 1) = 4.08分
ES-MS $(M+H)^+$ = 665
1-kと対応量のアミンから1-lと同様に以下の化合物を調製した。

【化４９】

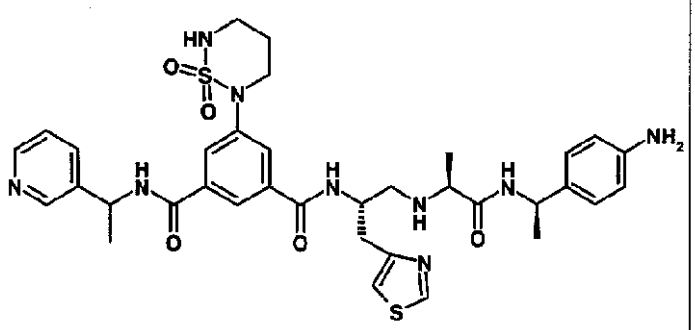
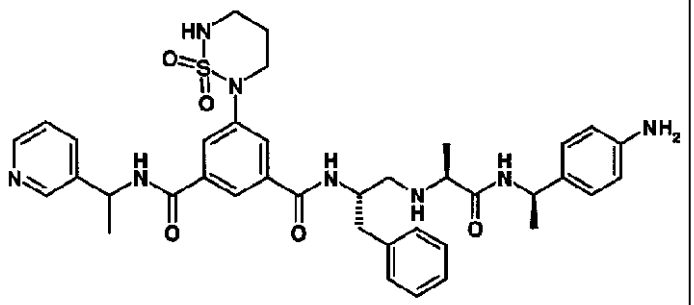
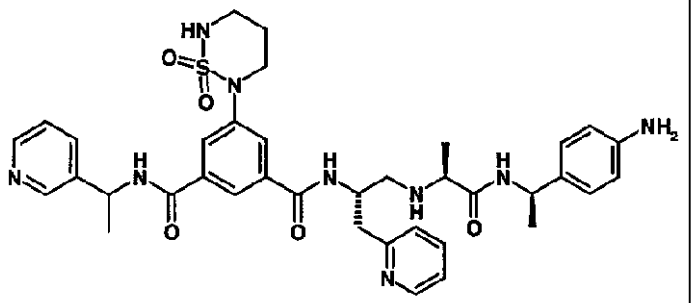
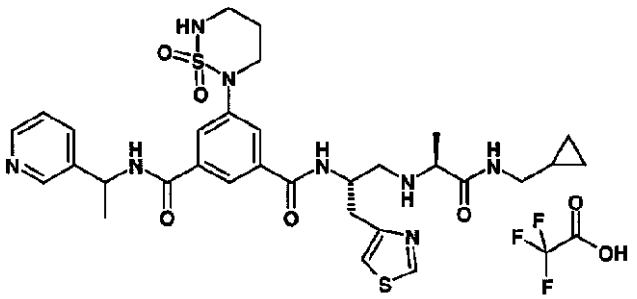
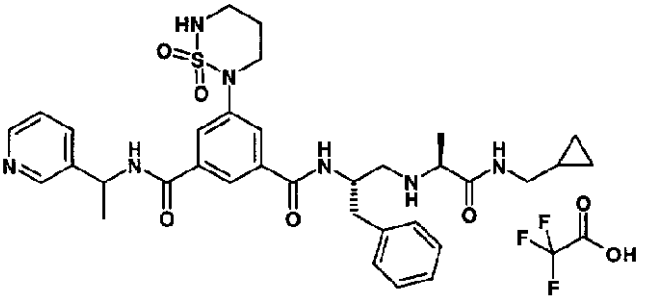


【０１０２】
【化５０】

実施例	R	
1.1		RT (HPLC 1) = 4.72 分 ES-MS $(M-H)^+$ = 673
1.2		RT (HPLC 1) = 4.62 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 679
1.3		RT (HPLC 1) = 4.09 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 654

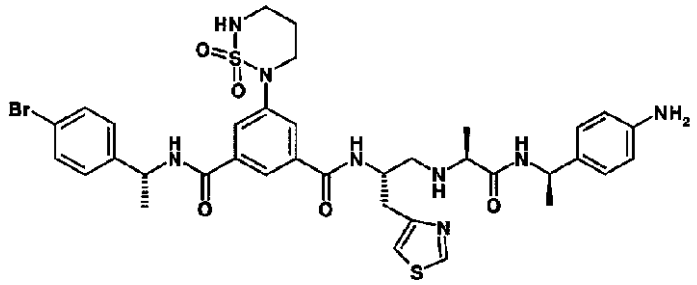
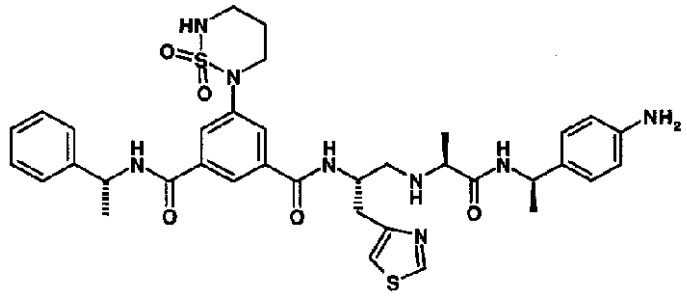
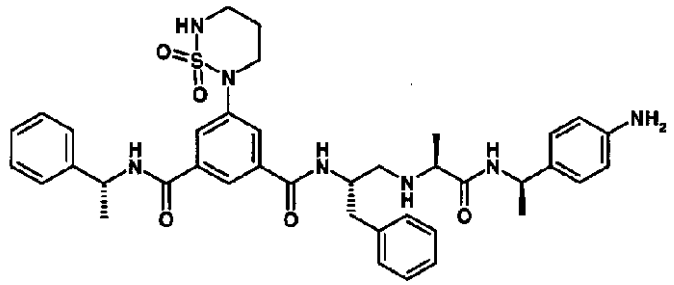
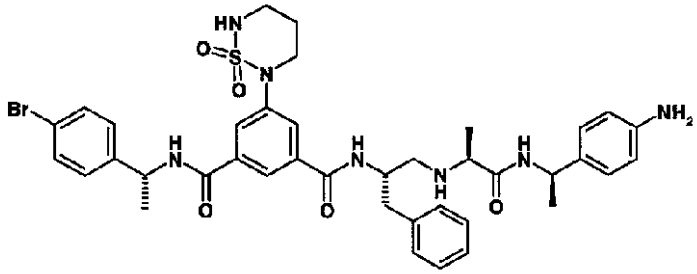
対応する遊離体を用いて実施例1と同様に以下の化合物を調製した。
【０１０３】

【化５１】

実施例		
1,4		RT (HPLC-MS) = 1.91 分 ES-MS (M+H)+ = 734
1.5		RT (HPLC-MS) = 2.01 分 ES-MS (M+H)+ = 727
1.6		RT (HPLC-MS) = 1.77 分 ES-MS (M+H)+ = 728
1.7		RT (HPLC-1) = 3.56 分 ES-MS (M+H)+ = 669
1.8		RT (HPLC-1) = 3.80 分 ES-MS (M+H)+ = 662

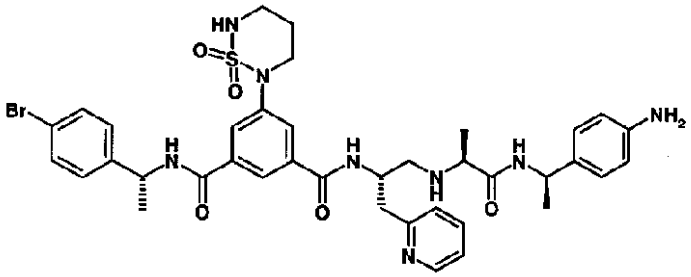
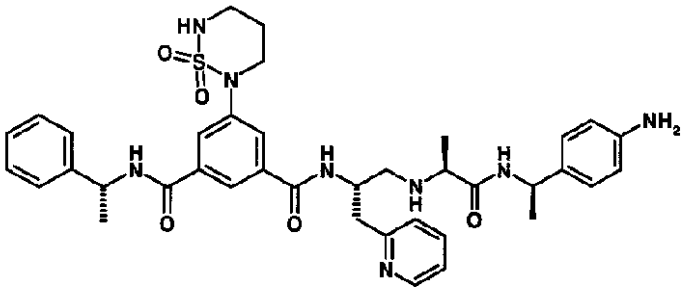
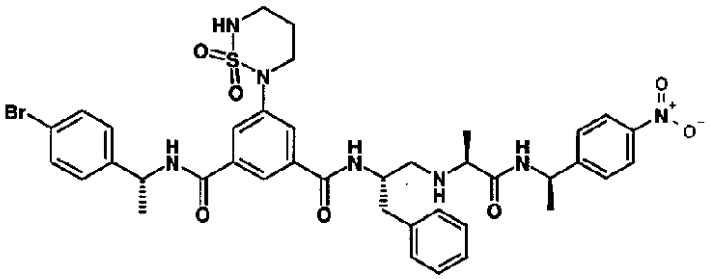
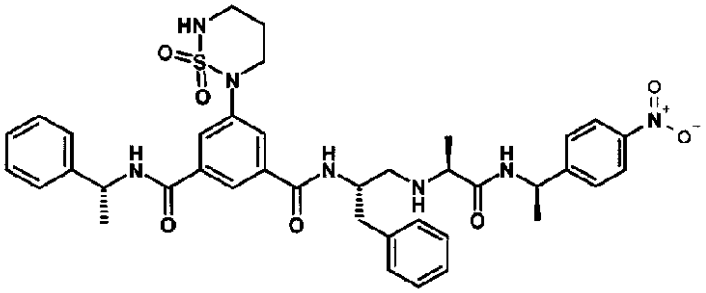
【０１０４】

【化５２】

実施例		
1.9		RT (HPLC-MS) = 2.49 分 ES-MS (M+H)+ = 811/813 (Br)
1.10		RT (HPLC-MS) = 2,37 分 ES-MS (M+H)+ = 733
1.11		RT (HPLC-MS) = 2.49 分 ES-MS (M+H)+ = 726
1.12		RT (HPLC-MS) = 2.59 分 ES-MS (M+H)+ = 804/806 (Br)

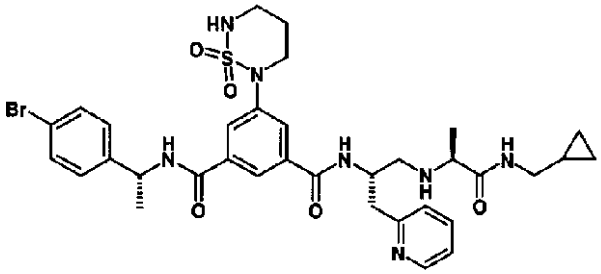
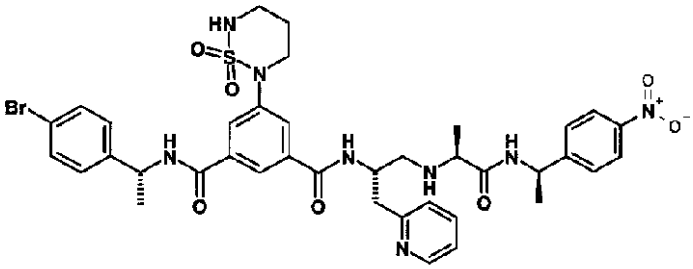
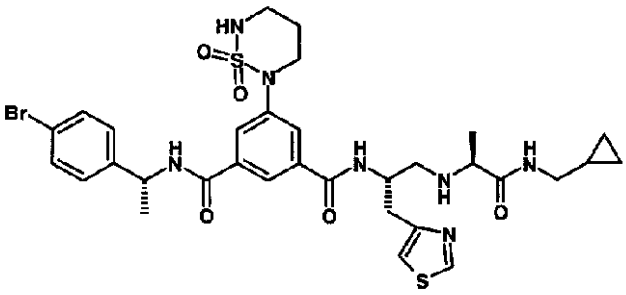
【０１０５】

【化５３】

実施例		
1.13		RT (HPLC-MS) = 2,36 分 ES-MS (M+H)+ = 805/807 (Br)
1.14		RT (HPLC-1) = 3.80 分 ES-MS (M+H)+ = 727
1.15		RT (HPLC-1) = 4.98 分 ES-MS (M+H)+ = 834/836 (Br)
1.16		RT (HPLC-1) = 4.82 分 ES-MS (M+H)+ = 756

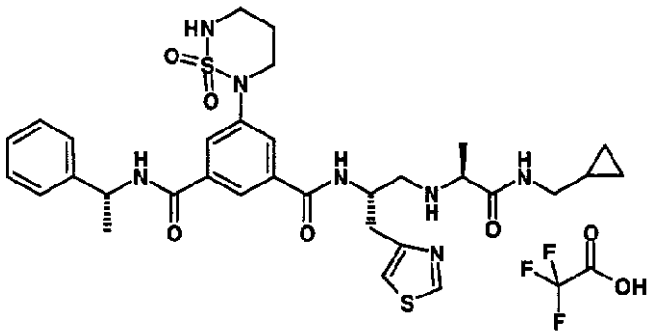
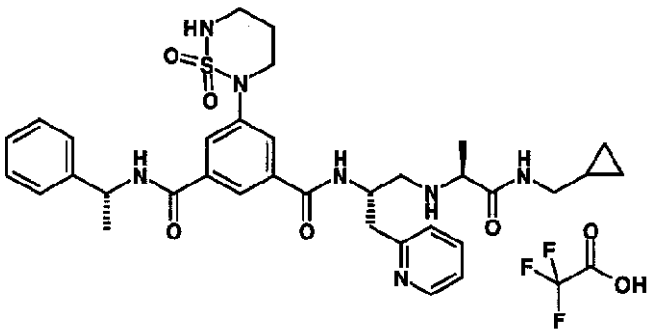
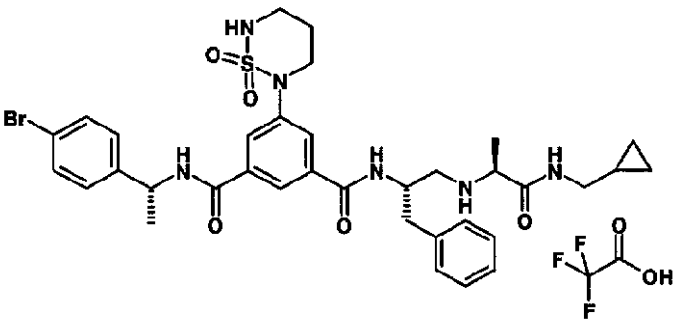
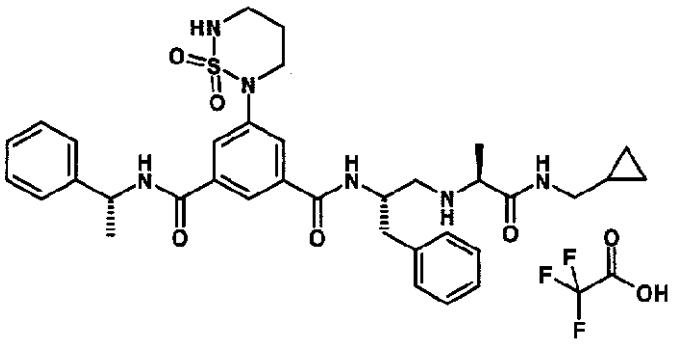
【０１０６】

【化５４】

実施例		
1.17		RT (HPLC-1) = 4.30 分 ES-MS (M+H)+ = 740/742 (Br)
1.18		RT (HPLC-1) = 4.51 分 ES-MS (M+H)+ = 835/837 (Br)
1.19		RT (HPLC-1) = 4.55 分 ES-MS (M+H)+ = 746/748 (Br)

【０１０７】

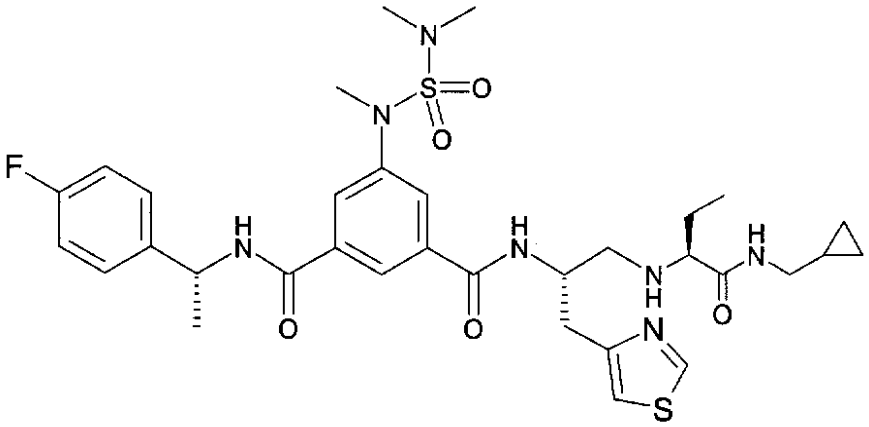
【化５５】

実施例		
1.20		RT (HPLC-1) = 4.34 分 ES-MS (M+H)+ = 668
1.21		RT (HPLC-1) = 3.98 分 ES-MS (M+H)+ = 662
1.22		RT (HPLC-1) = 4.79 分 ES-MS (M+H)+ = 739/741 (Br)
1.23		RT (HPLC-1) = 4.63 分 ES-MS (M+H)+ = 661

【０１０８】

実施例2：

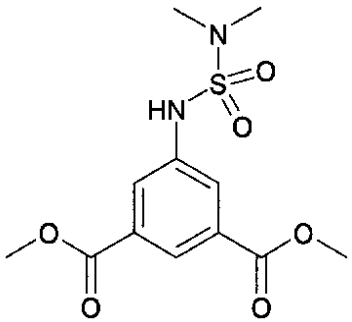
【化５６】



【０１０９】

a) 2-aの調製：

【化５７】



2-a

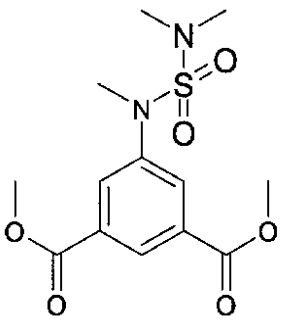
【０１１０】

15g(70.3mmol)の5-アミノ-イソフタル酸ジメチルを150mlのピリジンに溶かした。反応溶液を0℃に冷却し、この温度で12.0ml(111.7mmol)の塩化ジメチルアミノスルホニルを計り入れ、混合物を90℃に加熱し、12時間撹拌した。次に、混合物を200mlの4N HCl上に注ぎ、沈殿した結晶を吸引ろ過した。酢酸ジエチルで抽出し、再び吸引ろ過した後、これを乾燥カップボード内40℃にて乾燥させて17.9g(64%)の白っぽい結晶2-aを得た。

RT (HPLC 1) = 4.14分

b) 2-bの調製：

【化５８】



2-b

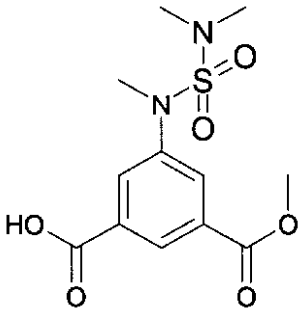
【０１１１】

500mlのDMF中の5.0g(125mmol)の水素化ナトリウム(鉱油中60%)の溶液にまず17.9g(56.6mmol)の2-a、次いで9.3ml(124.5mmol)のヨウ化メチルを加えた。反応溶液を周囲温度で1時間撹拌し、500mlの水と混ぜ合わせて酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、回転エバポレーターを用いて蒸発乾固させた。これが褐色結晶として12.5g(57%)の2-bを与えた。

RT (HPLC 1) = 4.67分

c) 2-cの調製：

【化５９】



2-c

【０１１２】

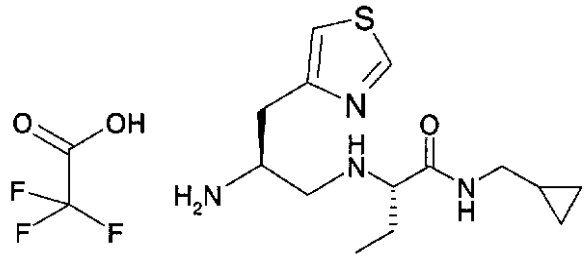
2-bから1-dと同様に2-cを得た。

RT (HPLC-MS) = 2.58分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 318

d) 2-dの調製：

【化６０】



2-d

【０１１３】

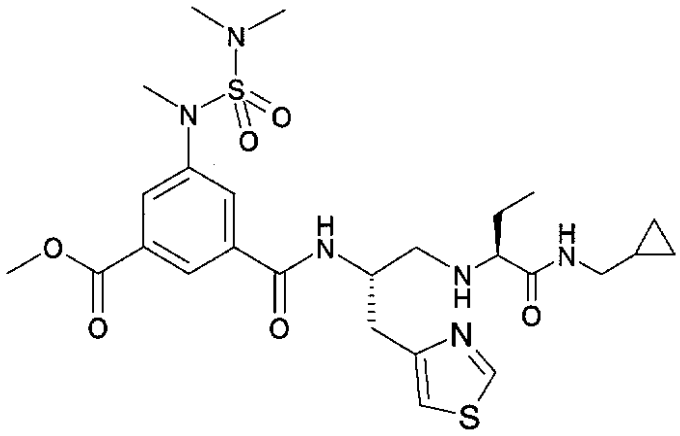
Boc-L-アラニンに代えてBoc-L-アミノ酪酸(工程1e)及びBoc-フェニル-アラニノールに代えてBoc-L-チアゾール-4-イル-アラニノール(工程1g)を用いて、1-iと同様に2-dを調製した。

RT (HPLC-MS) = 1.85分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 298

e) 2-eの調製：

【化６１】



2-e

【０１１４】

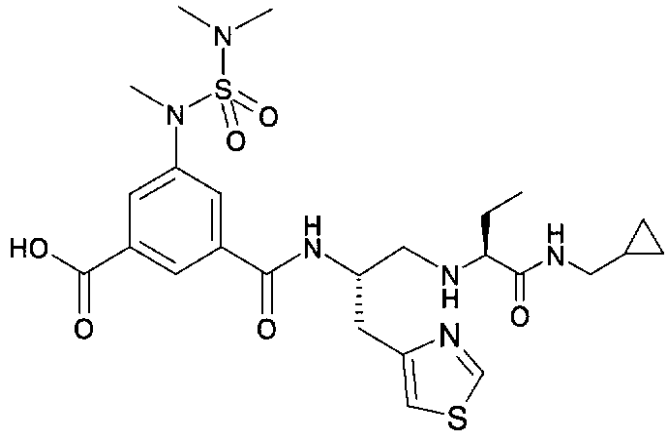
2-cと2-dから1-jと同様に2-eを調製した。

RT (HPLC-MS) = 2.54分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 595

f) 2-fの調製：

【化６２】



2-f

【０１１５】

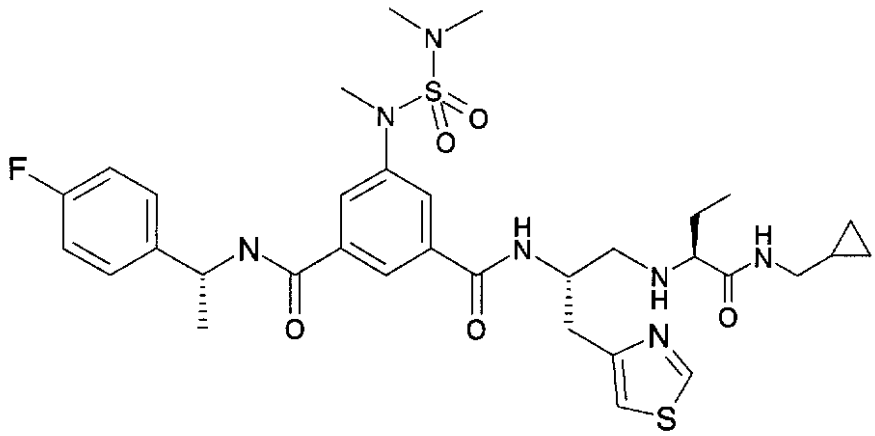
2-eから1-kと同様に2-fを調製した。

RT (HPLC 1) = 3.95分

ES-MS $(M-H)^-$ = 579

g) 2-gの調製：

【化６３】



2-g

【０１１６】

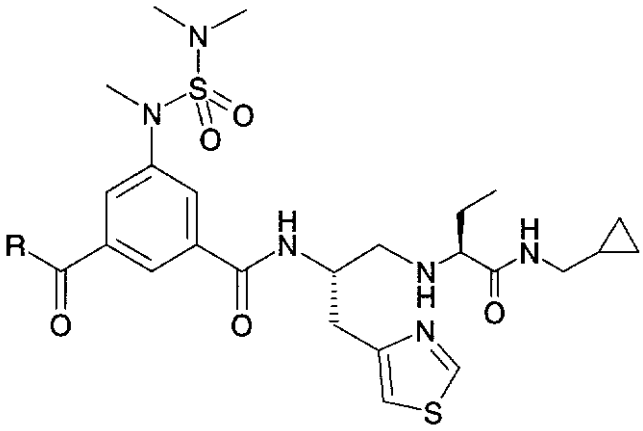
2-fと(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチルアミンから1-lと同様に2-gを調製した。

RT (HPLC 1) = 4.62分

ES-MS $(M+H)^+$ = 702

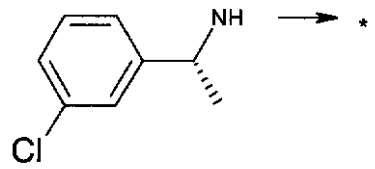
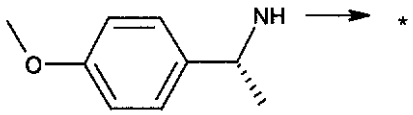
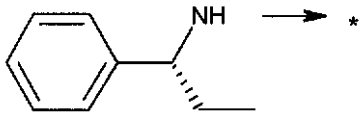
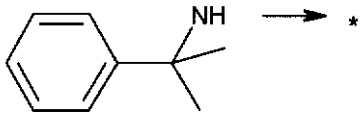
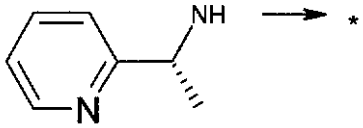
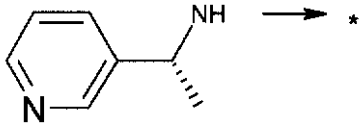
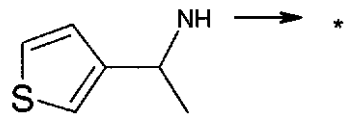
2-fと対応量のアミンから2-gと同様に以下の化合物を調製した。

【化６４】



【０１１７】

【化６５】

実施例	R	
2.1		RT (HPLC 1) = 4.82 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 718/720 (Cl)
2.2		RT (HPLC 1) = 4.57 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 714
2,3		RT (HPLC 1) = 4.74 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 698
2.4		RT (HPLC 1) = 4.68 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 698
2.5		RT (HPLC 1) = 3.83 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 685
2.6		RT (HPLC 1) = 3.78 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 685
2.7		RT (HPLC 1) = 4.55 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 690

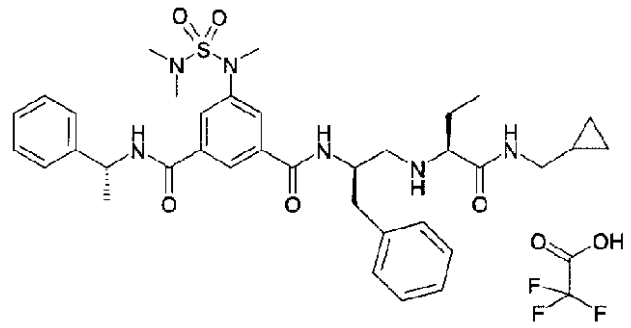
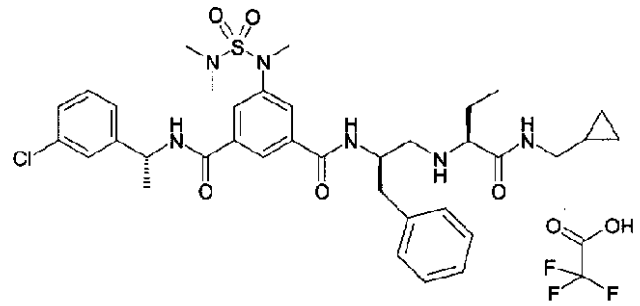
【０１１８】

Boc-L-アラニンに代えてBoc-L-アミノ酪酸(工程1e)及びBoc-フェニル-アラニノールに代えてBoc-D-フェニル-アラニノール(工程1g)を用いて調製した、2-dと同様のアミンから2-gと同様に以下の化合物を調製した。最後の工程で用いたアミン成分は、(R)-1-フェニ

ル-エチルアミン又は(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチルアミンだった。

【０１１９】

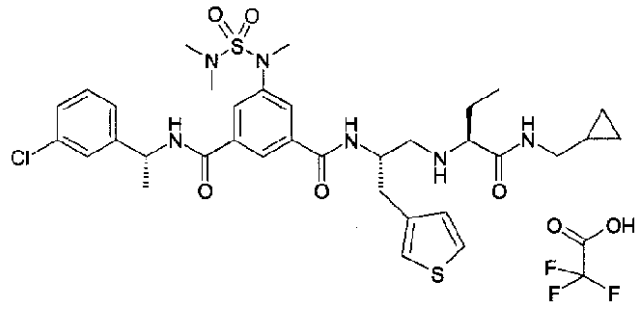
【化６６】

実施例		
2.8		RT (HPLC-MS) = 2.83 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 677
2.9		RT (HPLC-MS) = 2.93 分 ES-MS (M+H)+ = 711/713 (Cl)

【０１２０】

Boc-L-アラニンに代えてBoc-L-アミノ酪酸(工程1e)及びBoc-フェニル-アラニノールに代えてBoc-L-3-チエニルアラニノール(工程1g)を用いて調製した、2-dと同様のアミンから2-gと同様に以下の化合物を調製した。最後の工程用のアミン成分として(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチルアミンを用いた。

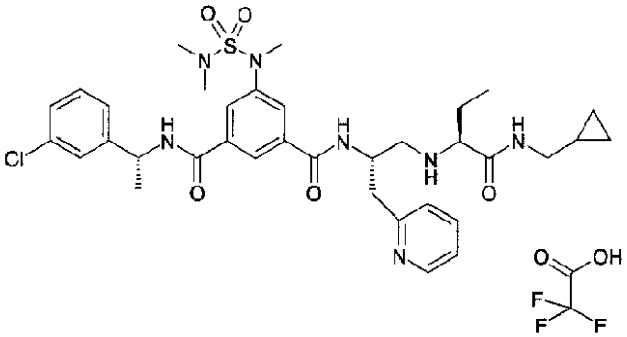
【化６７】

実施例		
2.10		RT (HPLC-MS) = 3.01 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 717/719 (Cl)

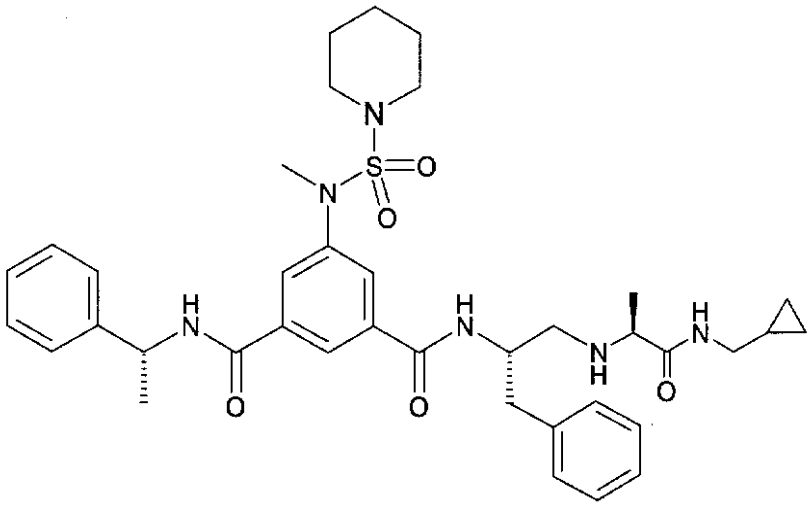
【０１２１】

Boc-L-アラニンに代えてBoc-L-アミノ酪酸(工程1e)及びBoc-フェニル-アラニノールに代えてBoc-L-2-ピリジルアラニノール(工程1g)を用いて調製した、2-dと同様のアミンから2-gと同様に以下の化合物を調製した。最後の工程用のアミン成分として(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチルアミンを用いた。

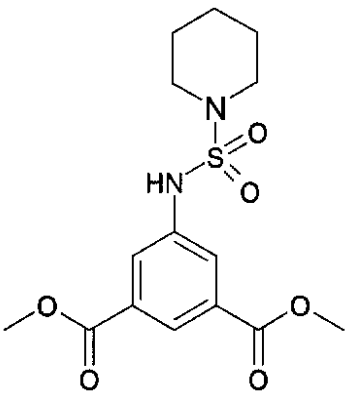
【化６８】

実施例		
2.11		RT (HPLC-MS) = 2.69 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 712/714 (Cl)

【０１２２】
実施例3：
【化６９】



【０１２３】
a) 3-aの調製：
【化７０】



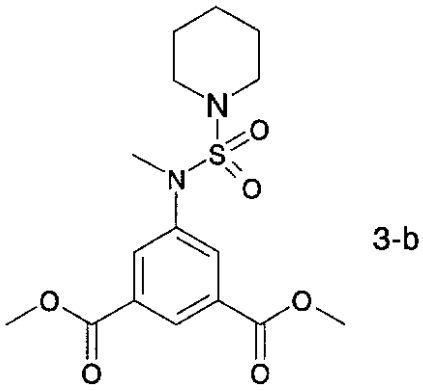
3-a

【０１２４】
塩化ジメチルアミノスルホニルに代えて塩化ピペリジルスルホニルを用いて2-aと同様に3-aを得た。
RT (HPLC-MS) = 3.13分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 356

b) 3-bの調製：

【化７１】



3-b

【０１２５】

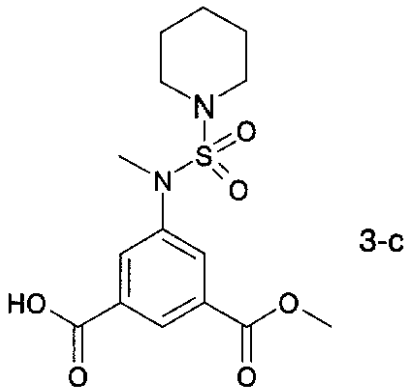
3-aから2-bと同様に3-bを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.34分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 370

c) 3-cの調製：

【化７２】



3-c

【０１２６】

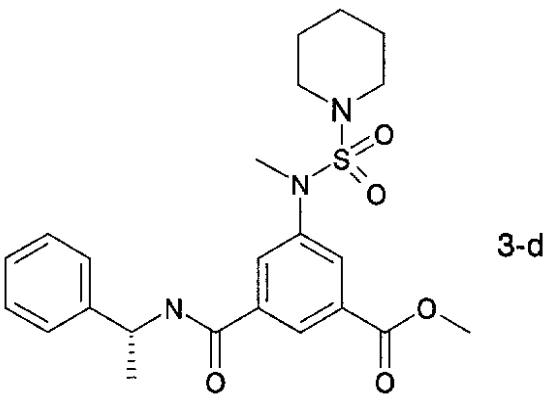
3-bから2-cと同様に3-cを得た。

RT (HPLC-MS) = 2.91分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 356

d) 3-dの調製：

【化７３】



3-d

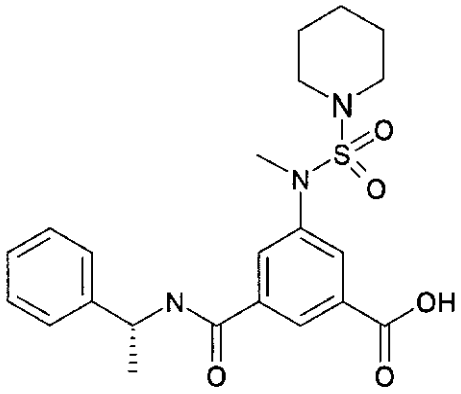
【０１２７】

30mlのジクロロメタン中の1.45g(3.25mmol)の3-cを1.04g(3.25mmol)のTBTU及び1.67ml(

9.75mmol)のDIPEAと混ぜ合わせてから0.42ml(3.25mmol)の(R)-1-フェニル-エチルアミンを加え、混合物を周囲温度で1時間撹拌した。反応溶液を20% $KHCO_3$溶液と水で抽出した。相分離カートリッジを用いて有機相を分離し、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで溶出液(酢酸エチル/ヘプタン 9:1)を用いて精製した。これが2.24g(90%)のベージュ色の結晶3-dを与えた。

e) 3-eの調製：

【化７４】



3-e

【０１２８】

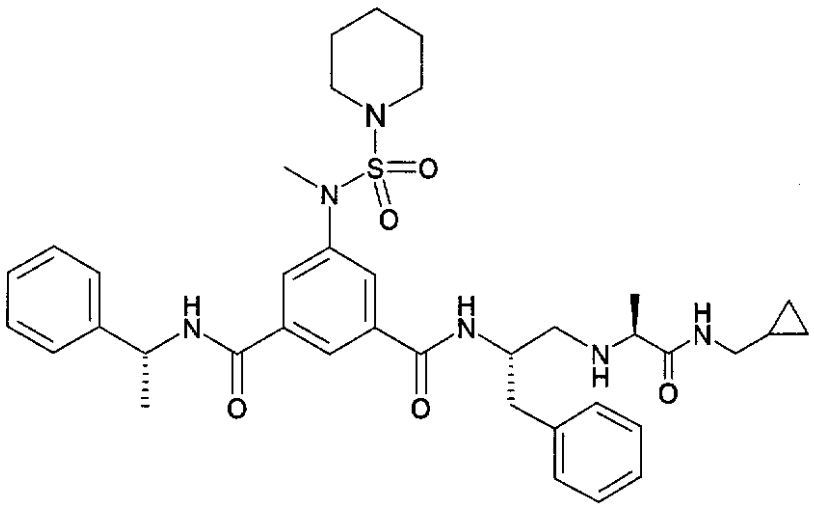
3-dから1-dと同様に3-eを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.05分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 445

f) 3-fの調製：

【化７５】



3-f

【０１２９】

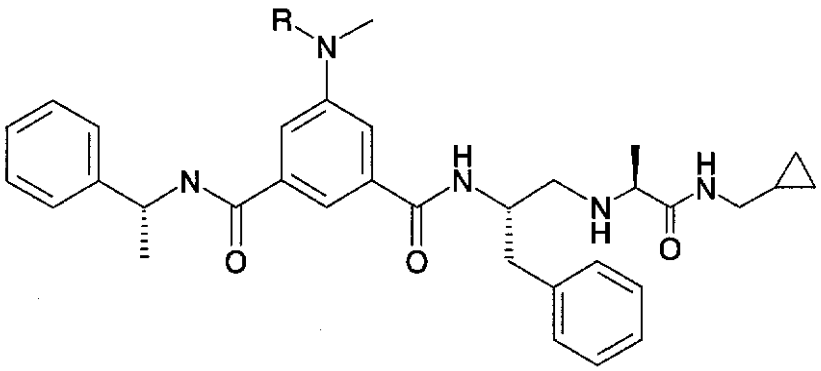
3-eと1-iから1-jと同様に3-fを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.02分

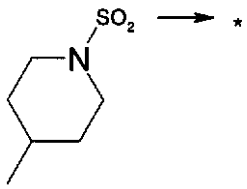
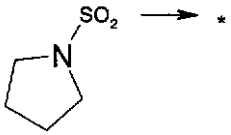
$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 703

対応する塩化スルホニルを用いて実施例3と同様に以下の化合物を得た。

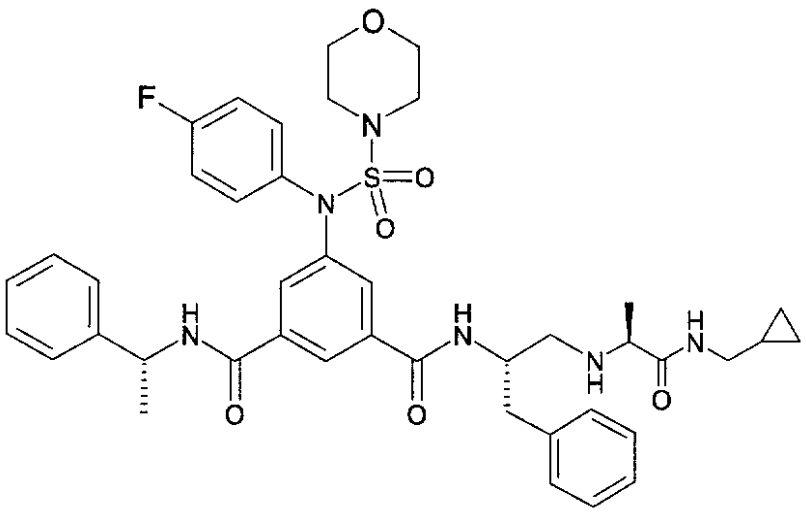
【化７６】



【０１３０】
【化７７】

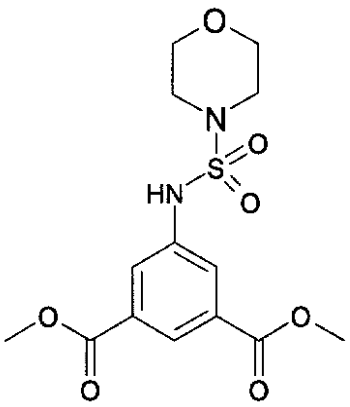
実施例	R	
3.1		RT (HPLC-MS) = 3.08分 ES-MS $(M+H)^+$ = 717
3.2		RT (HPLC-MS) = 2.94分 ES-MS $(M+H)^+$ = 689

【０１３１】
実施例4：
【化７８】



【０１３２】
a）4-aの調製：

【化７９】



4-a

【０１３３】

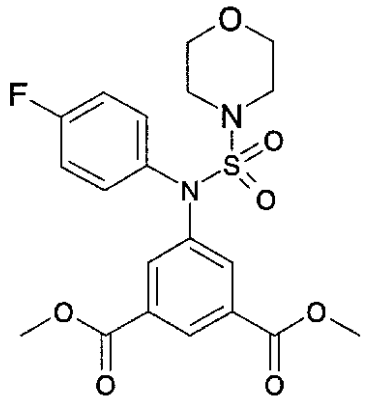
塩化ジメチルアミノスルホニルに代えて塩化モルフォリニルスルホニルを用いて2-aと同様に4-aを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.58分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 359

b) 4-bの調製：

【化８０】



4-b

【０１３４】

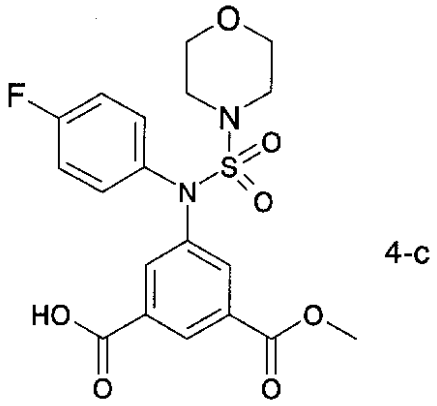
20mlのジクロロメタン中の1g(2.79mmol)の4-aと780mg(5.56mmol)の4-フルオロフェニルホウ酸を590mg(3.25mmol)の酢酸銅(II)、800μl(5.77mmol)のトリエチルアミン及び500mgの分子ふるい4Åと混ぜ合わせた。反応溶液を周囲温度で一晩撹拌し、シリカゲルに通してろ過した。ろ液をまず2N HClで洗浄してから飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄した。相分離カートリッジで有機相を分け、蒸発乾固させた。残留物をHPLCで精製した。これが200mg(16%)の4-bを与えた。

RT (HPLC-MS) = 2.75分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 453

c) 4-cの調製：

【化８１】



4-c

【０１３５】

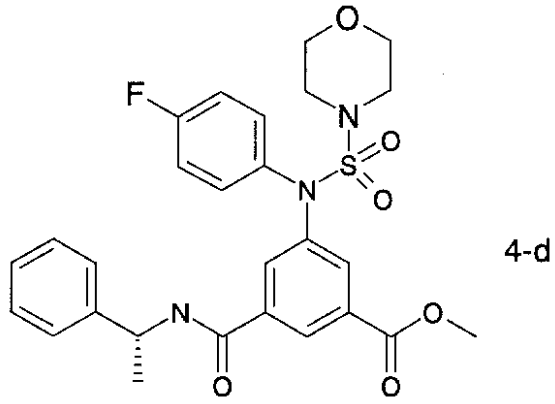
4-bから2-cと同様に4-cを得た。

RT (HPLC-MS) = 2.98分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 439

d) 4-dの調製：

【化８２】



4-d

【０１３６】

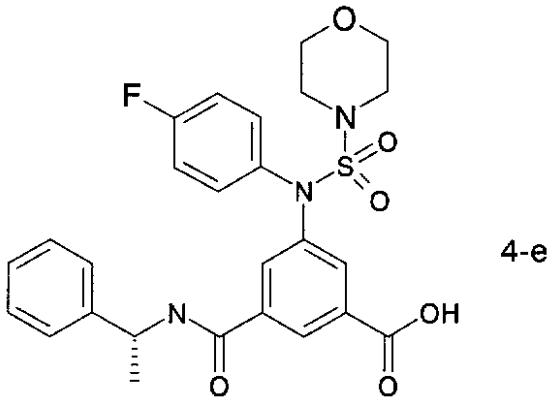
4-cから3-dと同様に4-dを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.30分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 543

e) 4-eの調製：

【化８３】



4-e

【０１３７】

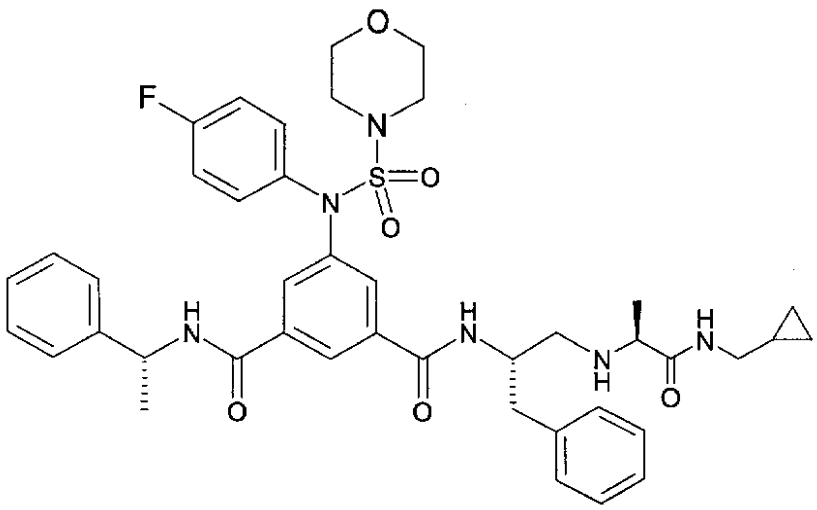
4-dから1-dと同様に4-eを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.11分

$(M+H)^+$ (HPLC-MS) = 528

f) 4-fの調製:

【化８４】



4-f

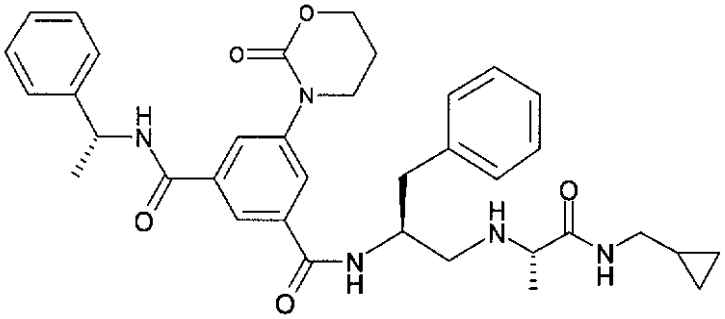
【０１３８】

4-eと1-iから1-jと同様に4-fを得た。

ES-MS $(M+H)^+$ = 785

実施例5：

【化８５】



【０１３９】

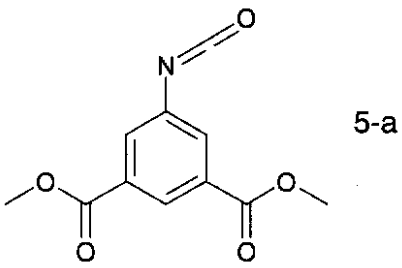
5-cと対応前駆物質から実施例1と同様に実施例5を調製した。

ES-MS $(M+H)^+$ = 626

RT (HPLC-MS): 2.66分

a) 5-aの調製：

【化８６】



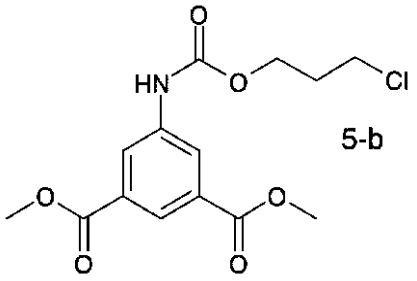
5-a

【０１４０】

10.46g(50mmol)の5-アミノ-イソフタル酸ジメチルを200mlのトルエンに溶かして7.3ml(60mmol)のジホスゲンと混ぜ合わせた。反応溶液を1時間還流させた。次に、反応溶液を真空中でエバポレートし、トルエンと2回混合し、再び蒸留した。残留物(10.6g)を精製せずに5-bの調製で使用した。

b) 5-bの調製：

【化８７】



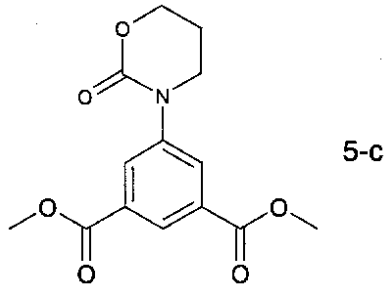
【０１４１】

10.6g(45mmol)の5-aを450mlのトルエンに溶かして3.88ml(45mmol)の3-クロロ-1-プロパノールと混ぜ合わせた。反応溶液を75℃に1時間加熱した。次に、反応溶液を真空中でエバポレートした。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで溶出液(酢酸エチル/ヘプタン 7:3)を用いて精製した。これが8.5gの5-b(57%)を与えた。

ES-MS $(M+H)^+$ = 330

c) 5-cの調製：

【化８８】



【０１４２】

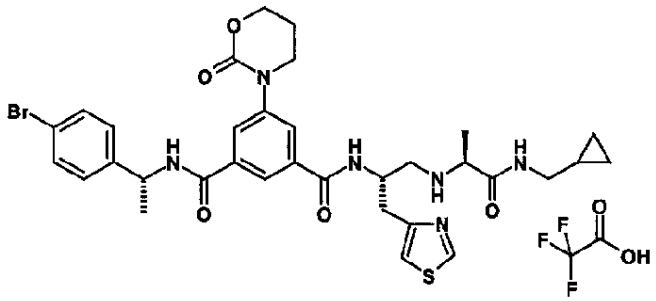
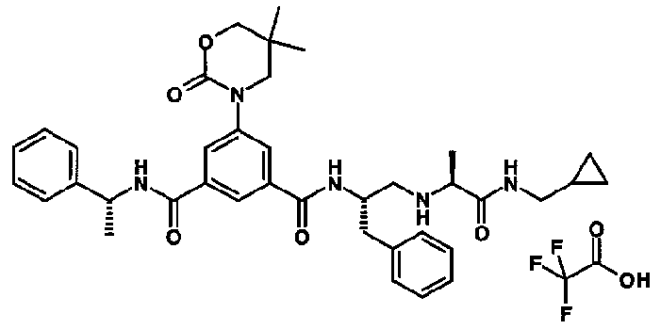
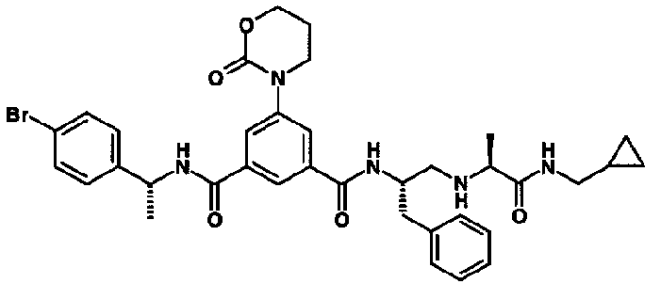
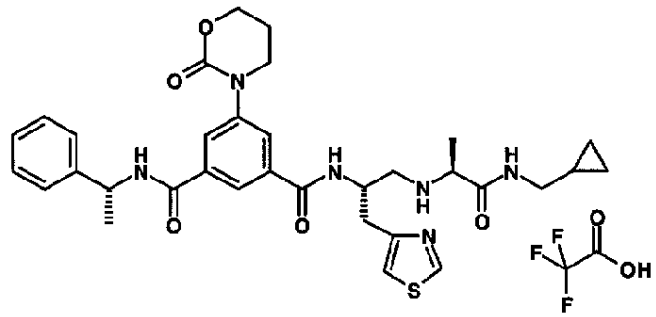
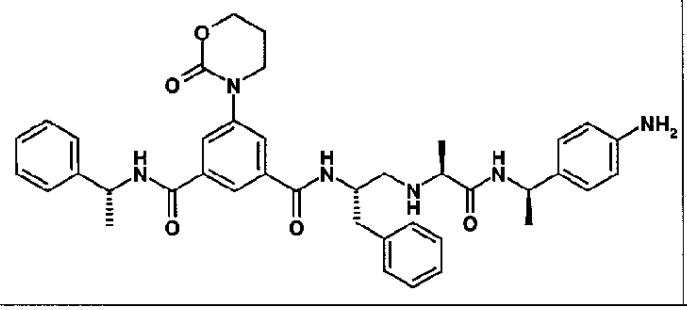
8.49g(25.8mmol)の5-bを140mlのアセトニトリルに溶かし、4.27g(30.9mmol)の炭酸カリウムと混ぜ合わせて2時間還流させた。次に、ろ過していずれの不溶成分も除去し、反応溶液を真空中でエバポレートし、エーテルと撹拌した。残存結晶をろ別し、エーテルで洗浄した。これが6.5gの5-c(77%)を与えた。

ES-MS $(M+H)^+$ = 294

対応遊離体を用いて実施例5と同様に以下の化合物を調製した。

【０１４３】

【化８９】

実施例		
5.1		RT (HPLC-MS) = 2.62 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 711/713 (Br)
5.2		RT (HPLC-MS) = 2.79 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 654
5.3		RT (HPLC-MS) = 2.79 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 704/706 (Br)
5.4		RT (HPLC-MS) = 2.40 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 633
5.5		RT (HPLC-MS) = 2,38 分 ES-MS $(M+H)^+$ = 691

【０１４４】

以下は製剤形態の例であり、用語“活性物質”は本発明の1又は2以上の化合物を表し、その塩も包含する。1又は2以上の追加活性物質と併用する製剤形態の場合、用語“活性物質”はその追加活性物質をも包含する。

〔実施例A〕

100mgの活性物質を含む錠剤

組成：

1錠は以下の成分を含む：

活性物質	100.0mg
ラクトース	80.0mg
トウモロコシデンプン	34.0mg
ポリビニルピロリドン	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	220.0mg

調製方法：

活性物質、ラクトース及びデンプンを一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせる。この湿潤組成物をふるい(2.0mmメッシュサイズ)、ラック型乾燥器内50℃にて乾燥させた後、これを再びふるい(1.5mmメッシュサイズ)、潤沢剤を加える。完成混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤の重量：220mg

直径：10mm、二平面、両面に小面を持ち、一面にノッチ付き。

【０１４５】

〔実施例B〕

150mgの活性物質を含む錠剤

組成：

1錠剤は以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg
粉末ラクトース	89.0mg
トウモロコシデンプン	40.0mg
コロイドシリカ	10.0mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
	300.0mg

製法：

ラクトース、トウモロコシデンプン及びシリカと混合した活性物質を20%のポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5mmのふるいに通す。この45℃で乾燥させた顆粒を再び同じふるいに通し、指定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物から錠剤をプレス加工する。

錠剤の重量：300mg

ダイ：10mm、平面

【０１４６】

〔実施例C〕

150mgの活性物質を含む硬ゼラチンカプセル剤

組成：

1カプセル剤は以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg
トウモロコシデンプン(乾燥)	約180.0mg
ラクトース(粉末)	約87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
	約420.0mg

製法：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmのふるいに通し、適切な装置を用いて均一に混合する。完成混合物を1号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。

カプセルの充填物：約320mg

カプセルシェル：1号サイズの硬ゼラチンカプセル。

【０１４７】

〔実施例D〕

150mgの活性物質を含む座剤

組成：

1座剤は以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg
ポリエチレングリコール1500	550.0mg
ポリエチレングリコール6000	460.0mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	840.0mg
	2,000.0mg

製法：

座剤用練薬を融かした後、その中に活性物質を均一に分散させ、この溶融物を冷却型中に注ぐ。

【０１４８】

〔実施例E〕

10mgの活性物質を含むアンプル

組成：

活性物質	10.0mg
0.01Nの塩酸	適量
２回蒸留した水を加えて	2.0ml

製法：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶かし、塩化ナトリウムで等張にし、無菌ろ過して2mlのアンプルに移す。

【０１４９】

〔実施例F〕

10mgの活性物質を含むアンプル

組成：

活性物質	50.0mg
0.01Nの塩酸	適量
２回蒸留した水を加えて	10.0ml

製法：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶かし、塩化ナトリウムで等張にし、無菌ろ過して10mlのアンプルに移す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C307/10 C07D417/12 C07D285/16 C07D277/28 C07D213/40
C07D295/22 C07D265/10 A61K31/54 A61K31/535 A61K31/426
A61K31/427 A61P25/28 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07C A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/004802 A2 (MERCK & CO INC [US]; COBURN CRAIG A [US]; STACHEL SHAWN J [US]; VACCA) 20 January 2005 (2005-01-20) cited in the application claims examples 1,27	1-48
A	WO 03/057721 A2 (ELAN PHARM INC [US]; UPJOHN CO [US]; JAGODZINSKA BARBARA [US]; WARPEHO) 17 July 2003 (2003-07-17) cited in the application claims examples 1-23	1-47

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 October 2006	09/11/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	KOLLMANNSBERGER, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065151

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LARNER A J: "Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: Patents 2000 2004" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2004 UNITED KINGDOM, vol. 14, no. 10, 2004, pages 1403-1420, XP002404250 ISSN: 1354-3776 page 1405 - page 1410	1-48

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/065151

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

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

Although claims 43 and 48 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/065151

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005004802 A2	20-01-2005	AU 2004255183 A1	20-01-2005
		CA 2529994 A1	20-01-2005
		CN 1812963 A	02-08-2006
		EP 1641748 A2	05-04-2006
WO 03057721 A2	17-07-2003	AU 2003206413 A1	24-07-2003
		BR PI0306724 A	11-04-2006
		CA 2472617 A1	17-07-2003
		EP 1458745 A2	22-09-2004
		JP 2005534614 T	17-11-2005
		MX PA04006575 A	04-10-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/065151

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07C307/10 C07D417/12 C07D285/16 C07D277/28 C07D213/40
C07D295/22 C07D265/10 A61K31/54 A61K31/535 A61K31/426
A61K31/427 A61P25/28 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D C07C A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/004802 A2 (MERCK & CO INC [US]; COBURN CRAIG A [US]; STACHEL SHAWN J [US]; VACCA) 20. Januar 2005 (2005-01-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Beispiele 1,27	1-48
A	WO 03/057721 A2 (ELAN PHARM INC [US]; UPJOHN CO [US]; JAGODZINSKA BARBARA [US]; WARPEHO) 17. Juli 2003 (2003-07-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Beispiele 1-23	1-47

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. Oktober 2006	09/11/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	KOLLMANNSBERGER, M

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/065151

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	LARNER A J: "Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: Patents 2000 2004" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2004 UNITED KINGDOM, Bd. 14, Nr. 10, 2004, Seiten 1403-1420, XP002404250 ISSN: 1354-3776 Seite 1405 - Seite 1410	1-48

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/065151

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl sich die Ansprüche 43 und 48 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/065151

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005004802 A2	20-01-2005	AU 2004255183 A1	20-01-2005
		CA 2529994 A1	20-01-2005
		CN 1812963 A	02-08-2006
		EP 1641748 A2	05-04-2006
WO 03057721 A2	17-07-2003	AU 2003206413 A1	24-07-2003
		BR PI0306724 A	11-04-2006
		CA 2472617 A1	17-07-2003
		EP 1458745 A2	22-09-2004
		JP 2005534614 T	17-11-2005
		MX PA04006575 A	04-10-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C07D 333/18	*(2006.01)*	C07D 333/18		4C063
C07D 213/53	*(2006.01)*	C07D 213/53		4C069
C07D 211/06	*(2006.01)*	C07D 211/06		4C084
C07D 207/06	*(2006.01)*	C07D 207/06		4C086
C07D 295/08	*(2006.01)*	C07D 295/08	Z	4C206
C07D 265/10	*(2006.01)*	C07D 265/10		4H006
A61K 31/549	*(2006.01)*	A61K 31/549		
A61K 31/426	*(2006.01)*	A61K 31/426		
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K 31/4439		
A61K 31/427	*(2006.01)*	A61K 31/427		
A61K 31/381	*(2006.01)*	A61K 31/381		
A61K 31/18	*(2006.01)*	A61K 31/18		
A61K 31/4402	*(2006.01)*	A61K 31/4402		
A61K 31/4453	*(2006.01)*	A61K 31/4453		
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K 31/40		
A61K 31/495	*(2006.01)*	A61K 31/495		
A61K 31/351	*(2006.01)*	A61K 31/351		
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K 45/00		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	111	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P 25/28		
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P 17/02		
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P 9/00		
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P 1/18		
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 3/10		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P 9/10		

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

(74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二
(72)発明者 アイクマイアー クリシュティアン
ドイツ連邦共和国 ８８４４１ ミッテルビベラッハ アイエシュトラーセ １０／２
(72)発明者 フューフス クラウス
ドイツ連邦共和国 ８８４４１ ミッテルビベラッハ クリンゲネッカー ２７
(72)発明者 ハイネ ニクラス
ドイツ連邦共和国 ８８４００ ビベラッハ ゲオルク シンバイン シュトラーセ ６６
(72)発明者 ペーターズ シュテファン
ドイツ連邦共和国 ８８４００ ビベラッハ フリートホフヴェーク ６
(72)発明者 ドルナー ツィオセック コルネリア
ドイツ連邦共和国 ８８２１３ ラーフェンズブルク ヒューブシャー ６／１
(72)発明者 ハントシュー ザンドラ
ドイツ連邦共和国 ８８４００ ビベラッハ バイム フォールヘルデーレ １６

(72)発明者　ナー　ヘルベルト
ドイツ連邦共和国　８８４１６　オッホゼンハウゼン　ヘクセンヴェーク　１９
(72)発明者　クリンダー　クラウス
ドイツ連邦共和国　８８４２２　オーゲルスハウゼン　シュトルヘンヴェーク　３

Ｆターム(参考) 4C033 AD06 AD17 AD20
4C036 AD04 AD21 AD27 AD30
4C054 AA02 CC08 DD01 EE01 FF01
4C055 AA01 BA02 BA27 BB04 BB14 CA01 DA01
4C056 DB04 DC05
4C063 AA01 AA03 BB09 CC62 CC67 DD12 DD22 DD54 DD67 EE01
4C069 AA23 BC18
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA151 ZA161 ZA261 ZA451 ZA891 ZC201 ZC351
4C086 AA01 AA03 BB02 BC07 BC17 BC21 BC72 BC73 BC82 BC87
GA03 GA06 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA26 ZA45
ZA89 ZC20 ZC35
4C206 AA01 AA03 JA16 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA26 ZA45
ZA89 ZC20 ZC35
4H006 AA01 AB20 AB21 AB23 AB27