

(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2009-504614

(P2009-504614A)

(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 255/57 (2006.01)	C O 7 C 255/57 C S P	4 C O 2 3
C07C 311/08 (2006.01)	C O 7 C 311/08	4 C O 3 3
C07C 311/21 (2006.01)	C O 7 C 311/21	4 C O 3 6
C07C 307/10 (2006.01)	C O 7 C 307/10	4 C O 5 4
C07D 333/20 (2006.01)	C O 7 D 333/20	4 C O 5 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 188 頁) 最終頁に続く		

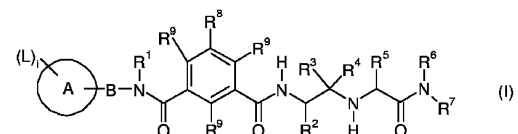
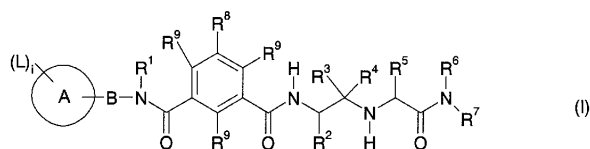
(21) 出願番号	特願2008-525578 (P2008-525578)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成18年8月8日 (2006. 8. 8)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月7日 (2008. 4. 7)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/065157		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02007/017511		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成19年2月15日 (2007. 2. 15)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	05017475.4	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成17年8月11日 (2005. 8. 11)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(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化合物

(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】



(式中、基 $R^1 \sim R^{13}$ 、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。

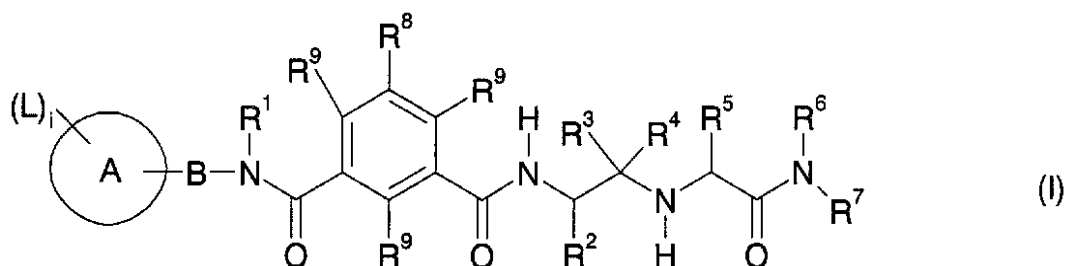
【選択図】 なし

【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】



10

(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} -SO₂- $(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N$ -SO₂又は C_{1-6} -アルキル-SO₂を表し

20

(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HOSO₂-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)、

30

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、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N$ - C_{1-3} -アルキル、 $(R^{12})_2N$ -CO、 R^{12} -SO₂、 R^{12} -CO- $(R^{12})N$ 、 R^{12} -SO₂- $(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 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

40

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} -SO₂- $(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N$ - C_{1-3} -アルキル、 $(R^{12})_2N$ -CO、 $(R^{12})_2N$ -SO₂-及びHOSO₂-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

50

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

10

(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、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 R^{12} -CO- $(R^{12})N$ 、 R^{12} -SO₂- $(R^{12})N$ 及びHOSO₂-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

20

(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、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、HOSO₂、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-S- C_{1-3} -アルキル、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 R^{12} -CO- $(R^{12})N$ 、 R^{12} -SO₂- $(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N$ - 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)、

30

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

40

(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} -SO₂- $(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N$ - C_{1-3} -アルキル、 $(R^{12})_2N$ -CO-及びHOSO₂-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、 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_{1-6} -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_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -ア

50

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_{1-3} -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- C_{2-4} -アルキル-、 $(R^{12})_2N$ -アリール、 $(R^{12})_2N$ -アリール- C_{1-3} -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_{1-3} -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_{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、 $R^{13}-O$ 、 $R^{13}-O-C_{1-3}$ -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、 $(R^{12})_2N-CO$ 、 $R^{12}-CO-(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N-CO-N(R^{12})$ 、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2-(R^{12})N$ 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^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、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、 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、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、 $R^{10}-SO_2-(R^{11})N$ 又は $R^{10}-CO-(R^{11})N$ を表し

(前記基は、任意に、相互独立に、 C_{1-6} -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、 $R^{13}-O$ 、 $R^{13}-O-CO$ 、 $R^{13}-CO$ 、 $R^{13}-O-CO-(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N-CO-O$ 、 $R^{13}-O-C_{1-3}$ -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 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)、

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 $(R^{12})_2N$ 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_{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、ヘテロアリール- C_{3-7} -シクロアルキル又は $(R^{12})_2N$ 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、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、 $R^{12}-CO(R^{12})N$ 、 $R^{12}-SO_2(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2$ 、 $R^{12}-SO$ 、 $R^{12}-S$ 、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N-C_{1-3}$ -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)、

R^{11} 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、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、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} -アルケニル又はヘテロアリール- C_{2-3} -アルキニルを表し

(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、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2$ 、 $R^{12}-SO$ 、 $R^{12}-S$ 、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N-C_{1-3}$ -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若しくはS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、 SO 、 SO_2 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} -アルキル基と一緒に、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、 $(R^{13})_2N-CO$ 及び $(R^{13})_2N$ -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)、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、フェニル、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】

10

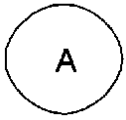
20

30

40

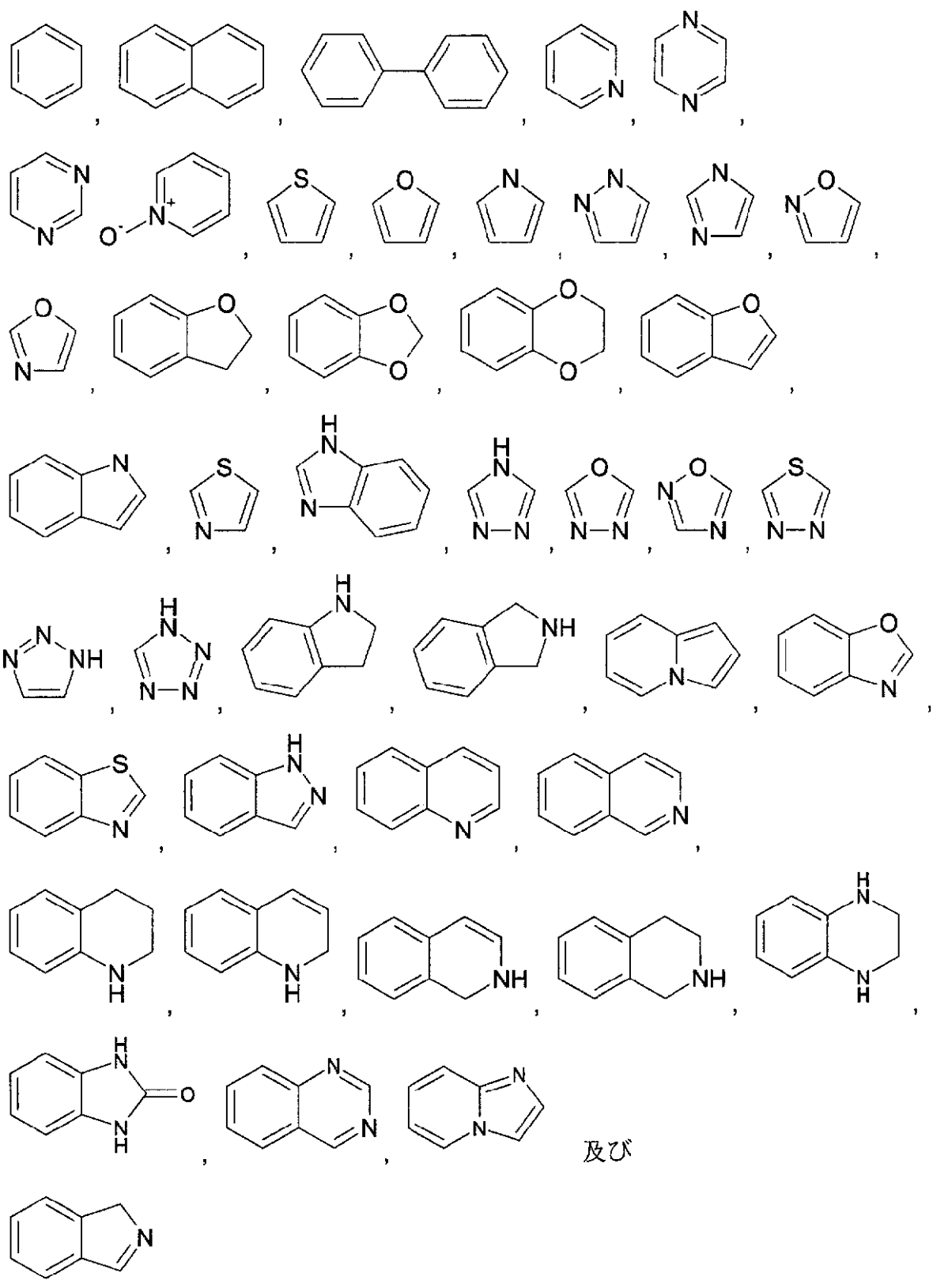
50

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】



10

20

30

40

【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

50

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、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N-CO$ 、 $R^{12}-C-O-(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N-CO-(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2-(R^{12})N$ 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

10

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。

20

【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

30

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

40

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

50

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、C₁₋₂-アルキレンブリッジを表し、

該C₁₋₂-アルキレンブリッジは任意に1又は2以上のC₁₋₄-アルキル基で置換されていてもよく、かつ

該C₁₋₂-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C₁₋₄-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C₁₋₂-アルキレンブリッジ及び/又は前記C₁₋₄-アルキル基及び/又は該C₁₋₄-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以上のフッ素原子と置き換わっていてもよい

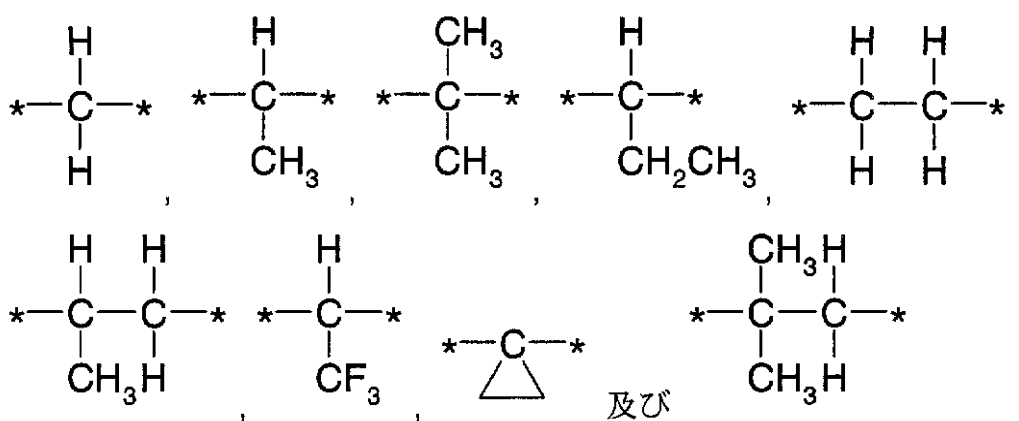
10

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】



20

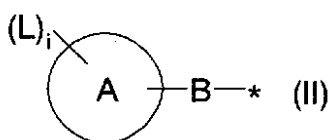
(式中、1又は2以上の水素原子は任意にフッ素と置き換わっていてもよい。)

【請求項 12】

下記部分式(II)

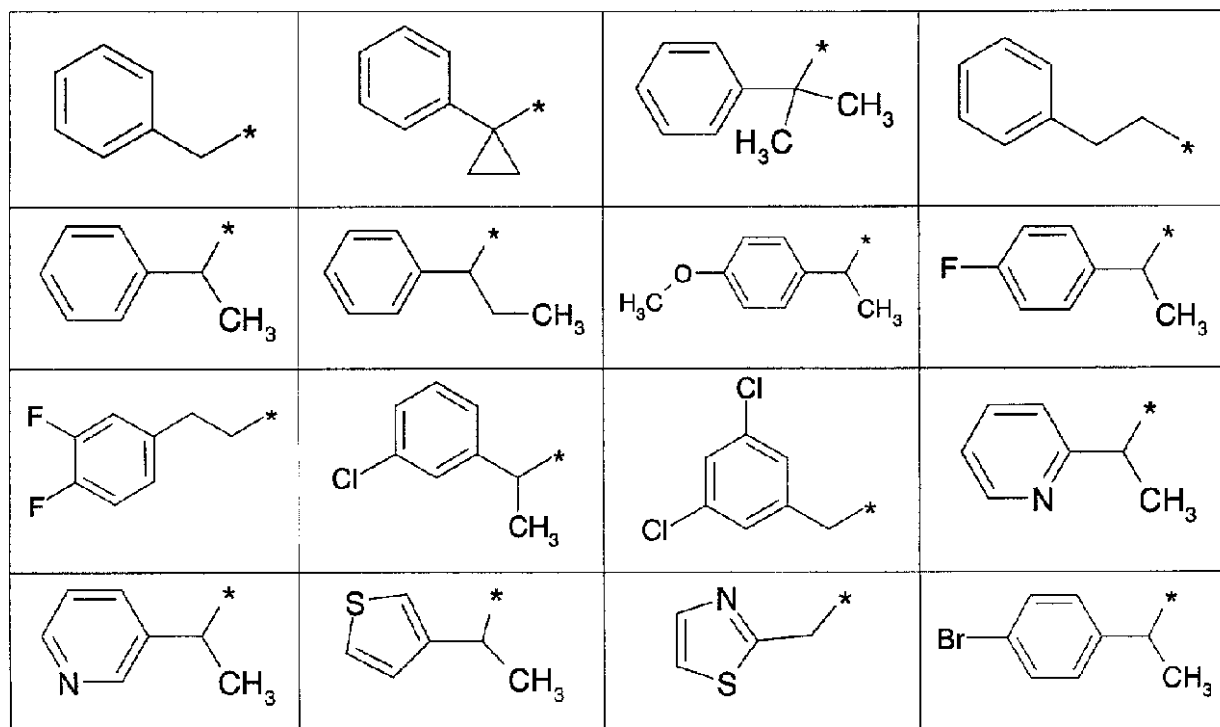
30

【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】



10

20

【請求項 1 3】

R¹が、水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-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、F₃C、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ-及びヒドロキシ-C₁₋₃-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。

30

【請求項 1 4】

R¹が、水素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₄-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-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C₁₋₃-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 1 5】

R²が、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルを表し、

40

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、F₃C、HF₂C、FH₂C、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N、(R¹²)₂N-SO₂、R¹²-C(=O)-(R¹²)N、R¹²-SO₂(R¹²)N、(R¹²)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-CO、R¹³-O-及びR¹³-O-C₁₋₃-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 1 6】

R²が、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルを表し、

50

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む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、 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、 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、 $(R^{12})_2N$ -アリール、 $(R^{12})_2N$ -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、 $(R^{12})_2N-CO$ 、 $R^{12}-CO-(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N-CO-N(R^{12})$ 、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2-(R^{12})N$ 、 $R^{13}-O$ -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、 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_{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、 $(R^{12})_2N$ -フェニル、 $(R^{12})_2N$ -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、

10

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む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、 $(R^{12})_2N-CO$ 、 $(R^{12})_2N-CO-N(R^{12})$ 、 $R^{12}-CO-(R^{12})N$ -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

20

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、 $(R^{12})_2N$ -フェニル- C_{1-3} -アルキル又は 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、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

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^6 が、4-アミノベンジル、シクロブチルメチル、2-シクロプロピルエチル又はシクロプロピルメチルを表し、

30

前記基は、任意に、相互独立に、フッ素及び C_{1-3} -アルキル中から選択される1又は2以上の基、特に好ましくはメチル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27】

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1～26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項28】

R^8 が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 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} -シクロアルケニル、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、 $R^{13}-O$ 、 $R^{13}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{10}-SO_2-(R^{11})N$ 又は $R^{10}-CO-(R^{11})N$ を表し、

40

前記基は、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、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 、 $H F_2C-O$ 、 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

50

R⁹が、各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、F₂HC、FH₂C又はF₃Cを表すことを特徴とする請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

R⁸が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、R¹⁰-CO-(R¹¹)N又はR¹⁰-SO₂-(R¹¹)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、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-S、R¹³-CO、R¹³-O-CO、R¹²-SO₂、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O-及び(R¹²)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

10

R⁹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1～27のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項30】

R⁸が、R¹⁰-SO₂-(R¹¹)N、R¹⁰-CO-(R¹¹)N、シアノフェニル又はシアノチエニルを表し、前記シアノフェニル-及びシアノチエニル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O-及びFH₂C-O-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

R⁹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1～27のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項31】

R¹⁰が、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル又は(R¹²)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、C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、R¹²-CO(R¹²)N、R¹²-SO₂(R¹²)N、(R¹²)₂N、(R¹²)₂N-C₁₋₃-アルキル-及び(R¹²)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

30

R¹¹が、水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-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、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-及び(R¹²)₂N-C₁₋₃-アルキルの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1～30のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項32】

R¹⁰が、C₁₋₆-アルキル、ヘテロサイクリル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル又は(R¹²)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む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、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-及び(R¹²)₂N-C₁₋₃-アルキルの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

R¹¹が、水素、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アル

50

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む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1～30のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

10

R^{10} が、 C_{1-4} -アルキル、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、フェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、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、水素、メチル、 HF_2C 、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1～30のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項34】

20

R^{10} と R^{11} と一緒に、 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若しくはS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、 SO 、 SO_2 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

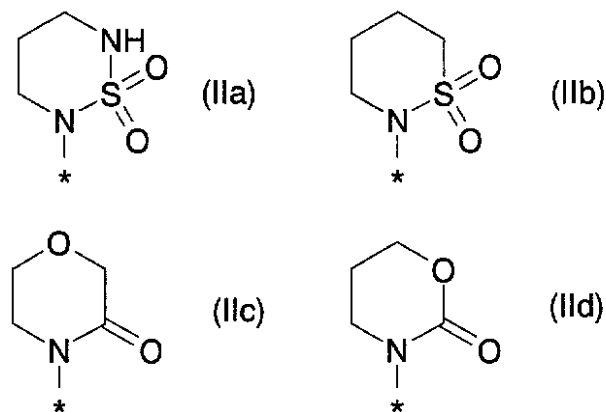
ことを特徴とする請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項35】

30

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 -又は CO 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1～30のいずれか1項に記載の化合物。

【化7】



40

【請求項36】

R^{12} が、各場合相互独立に水素又は 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1～35のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項37】

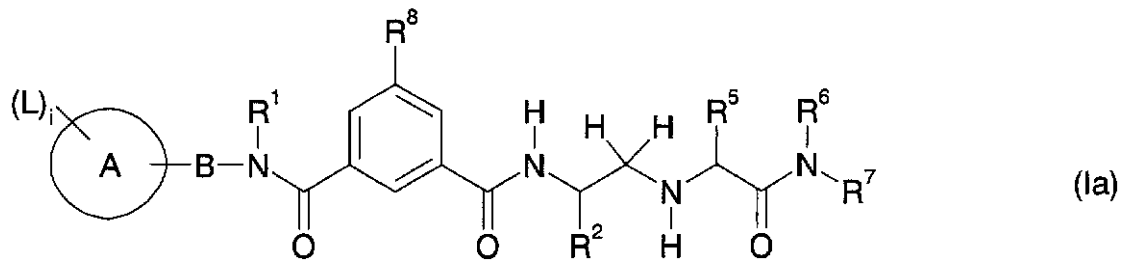
50

R^{13} が、各場合相互独立に水素又は 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。

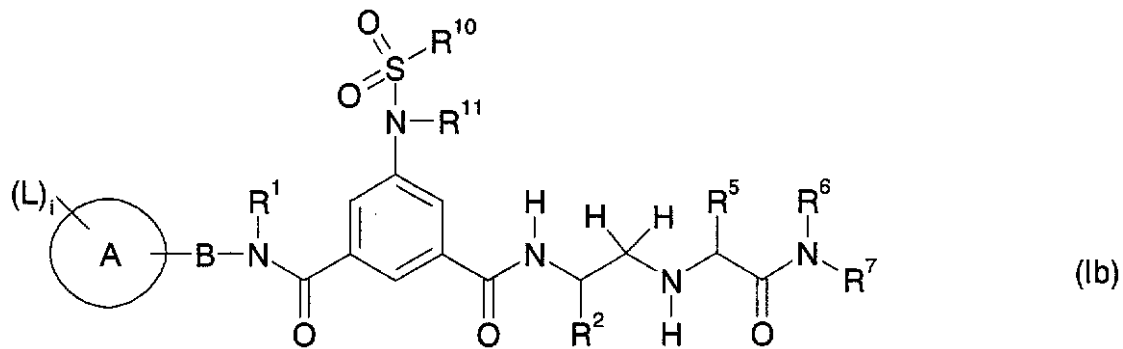
【請求項38】

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

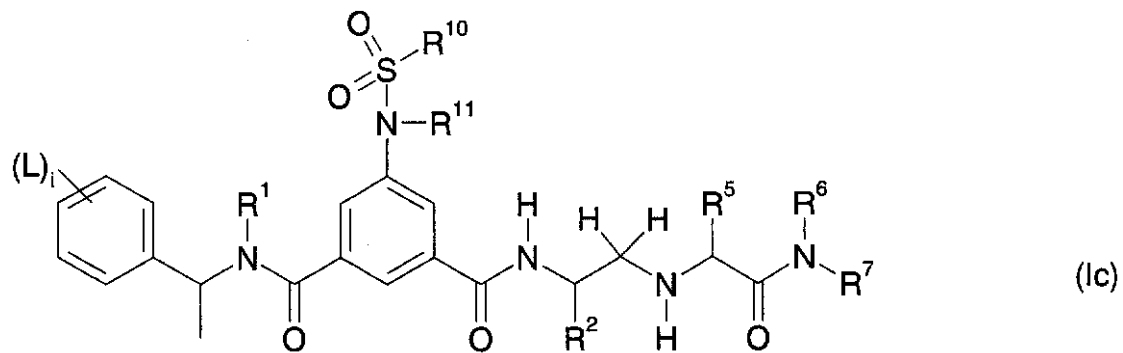
【化8】



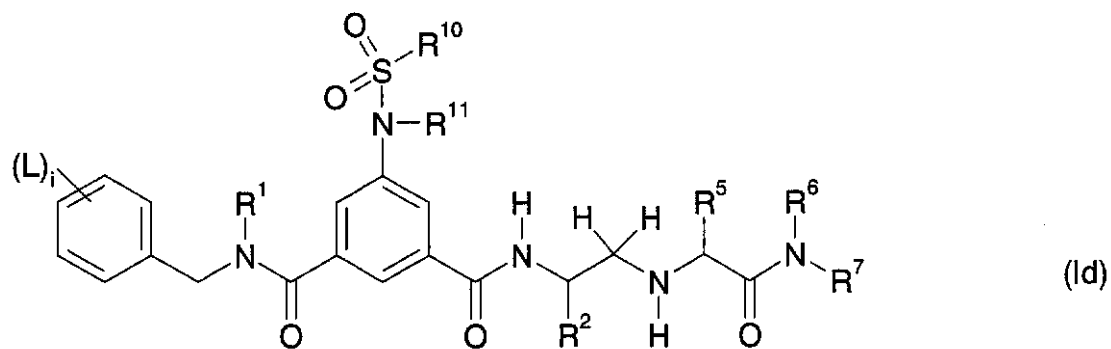
10



20

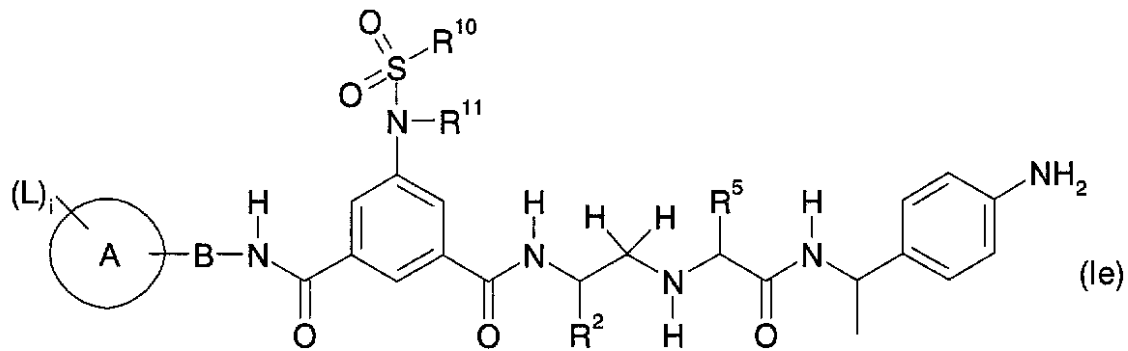


30

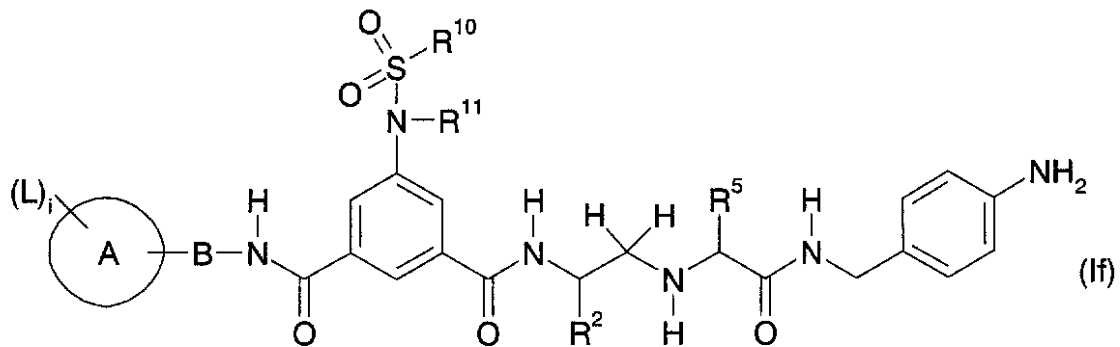


40

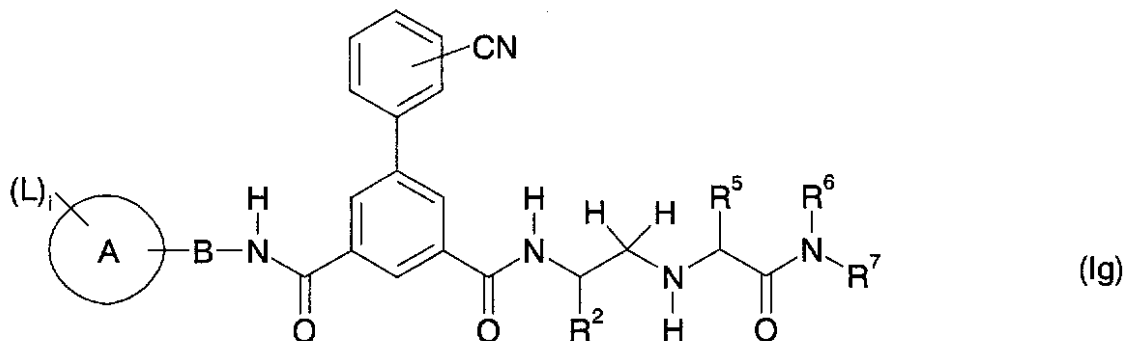
【化 9】



10



20



30

(式中、A、B、L、i、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及びR¹³は、請求項 1～37 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、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、α2-アドレ

40

50

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、ガラントミン、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。

10

【請求項44】

アミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセッシング又はA β 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。

20

【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。

30

【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】

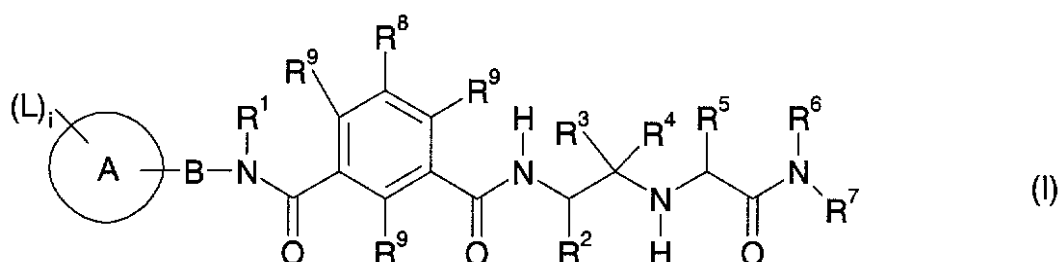
【発明の詳細な説明】

【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。

40

【化1】



【0002】

50

(式中の基 $R^1 \sim R^{13}$ 、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)の異常なプロセッシング又は $A\beta$ 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。

10

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治療の可能性の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。

20

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。

30

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。

40

本発明は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセッシング又は $A\beta$ 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の異常なプロセッシング又は $A\beta$ 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。

50

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。

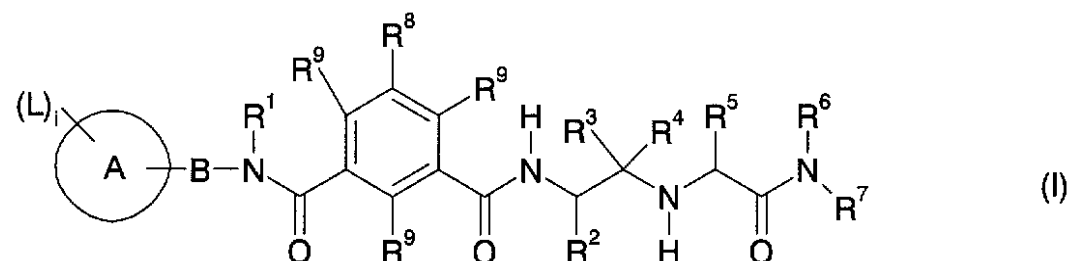
本発明のさらなる目的は、前記所見及び以下の所見から当業者には直ちに明らかになるだろう。

【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】



【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} -SO₂- $(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N$ -SO₂又は C_{1-6} -アルキル-SO₂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HOSO₂-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、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N$ - C_{1-3} -アルキル、 $(R^{12})_2N$ -CO、 R^{12} -SO₂、 R^{12} -CO- $(R^{12})N$ 、 R^{12} -SO₂- $(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 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} -SO₂(R^{12})N、(R^{12})₂N、(R^{12})₂N- C_{1-3} -アルキル、(R^{12})₂N-CO、(R^{12})₂N-SO₂-及びHOSO₂-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-SO₂、 R^{12} -CO-(R^{12})N、 R^{12} -SO₂(R^{12})N-及びHOSO₂-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 、 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、HOSO₂、 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-SO₂、 R^{12} -CO-(R^{12})N、 R^{12} -SO₂(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} -SO₂ $(R^{12})N$ - $(R^{12})_2N$ -SO₂、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N$ -C₁₋₃-アルキル、 $(R^{12})_2N$ -CO-及びHOSO₂-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)

【0008】

R^6 は、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₄-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル-C₂₋₄-アルケニル、ヘテロサイクリル-C₂₋₄-アルキニル、アリール-C₂₋₄-アルキル-、 $(R^{12})_2N$ -アリール、 $(R^{12})_2N$ -アリール-C₁₋₃-アルキル、アリール-C₂₋₄-アルケニル、アリール-C₂₋₄-アルキニル、アリール-C₃₋₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₄-アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₄-アルキニル又はヘテロアリール-C₃₋₇-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、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、 R^{13} -O、 R^{13} -O-C₁₋₃-アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、アリール-C₁₋₆-アルキル、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N$ -C₁₋₃-アルキル、 $(R^{12})_2N$ -CO、 R^{12} -CO- $(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N$ -CO-N (R^{12}) 、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 R^{12} -SO₂- $(R^{12})N$ 及びHOSO₂-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、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-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、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-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、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₆-アルキル、ヘテロサイクリル-C₂₋₆-アルケニル、ヘテロサイクリル-C₂₋₆-アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、アリール-C₂₋₆-アルケニル、アリール-C₂₋₆-アルキニル、アリール-C₃₋₇-シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₆-アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₆-アルキニル、ヘテロアリール-C₃₋₇-シクロアルキル、 R^{13} -O、 R^{13} -O-C₁₋₃-アルキル、 R^{10} -SO₂-(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、C₁₋₆-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、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-アルキル-S、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-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-C₁₋₃-アルキル、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N$ -CO、 R^{12} -CO-(R^{12})N、 $(R^{12})_2N$ -CO-(R^{12})N、 $(R^{12})_2N$ -SO₂、 $(R^{12})_2N$ -SO₂-(R^{12})N、 R^{12} -SO₂、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O-及び R^{12} -SO₂-(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)、

【0009】

R^9 は、各場合相互独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C₁₋₃-アルキル、 R^{13} -O又は $(R^{12})_2N$ 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_{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、ヘテロアリール- C_{3-7} -シクロアルキル又は $(R^{12})_2N$ を表し

10

(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、 $R^{12}-CO(R^{12})N$ 、 $R^{12}-SO_2(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2$ 、 $R^{12}-SO$ 、 $R^{12}-S$ 、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N-C_{1-3}$ -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)、

R^{11} 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、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、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} -アルケニル又はヘテロアリール- C_{2-3} -アルキニルを表し

20

(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、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2$ 、 $R^{12}-SO$ 、 $R^{12}-S$ 、 $(R^{12})_2N$ 、 $(R^{12})_2N-C_{1-3}$ -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} と一緒に、 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若しくはS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、SO、SO₂又は $-N(R^{12})$ -と置き換わっていてよく、かつ

30

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)、

【0010】

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

40

(このとき同一窒素原子に結合している2個の C_{1-6} -アルキル基と一緒に、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、 $(R^{13})_2N-CO$ 及び $(R^{13})_2N$ -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)、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

50

ロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-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、C₁₋₃-アルキル-及びC₁₋₃-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)。)

【0011】

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、α2-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。

【0012】

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)の異常なプロセッシング又は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

10

20

30

40

50

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)の異常なプロセッシング又はA β 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。

10

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。

【0013】

〔発明の詳細な説明〕

特に断らない限り、基、残基及び置換基 $R^1 \sim R^{13}$ 、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。

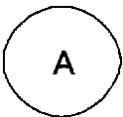
化合物中に残基、置換基又は基が1つより多く存在する場合、それらは同一又は異なる意味を有する。

20

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。

【0014】

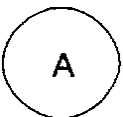
【化3】



別の好ましい実施形態では、下記基

30

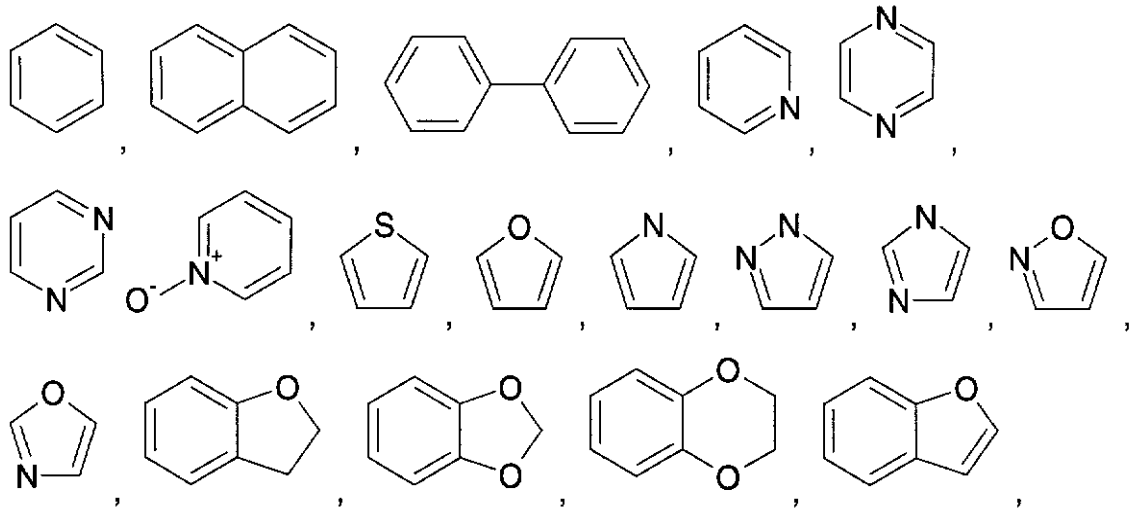
【化4】



は、以下の意味を有する。

【0015】

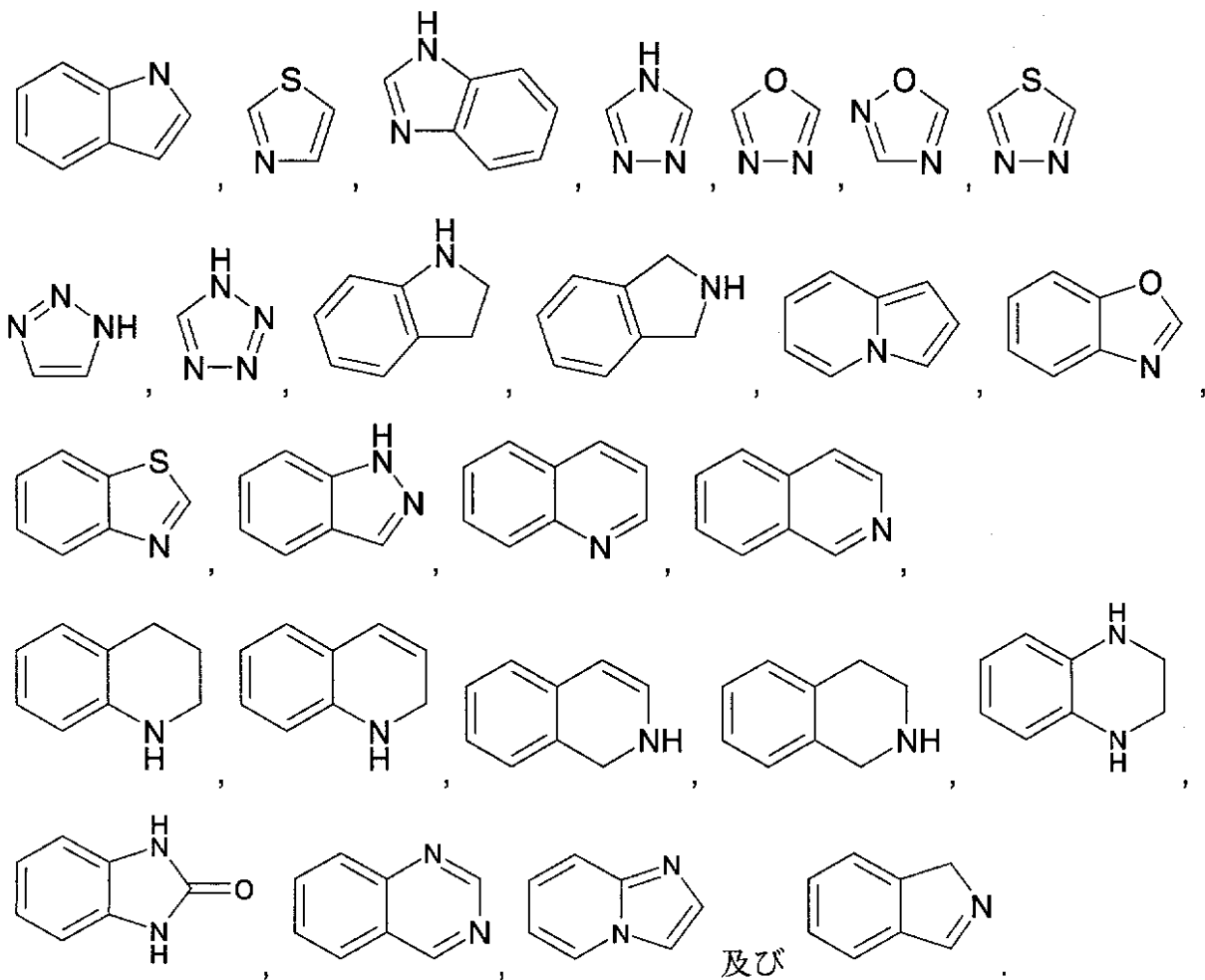
【化5】



10

【0016】

【化6】



20

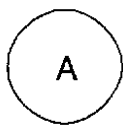
30

40

【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 7】

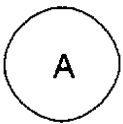


【0018】

本発明の化合物の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、さらに前記フェニル、チエニル、チアゾリル、及びピリジル基が特に好ましいとみなされる。

【化 8】

10



【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。

20

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。

30

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。

40

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

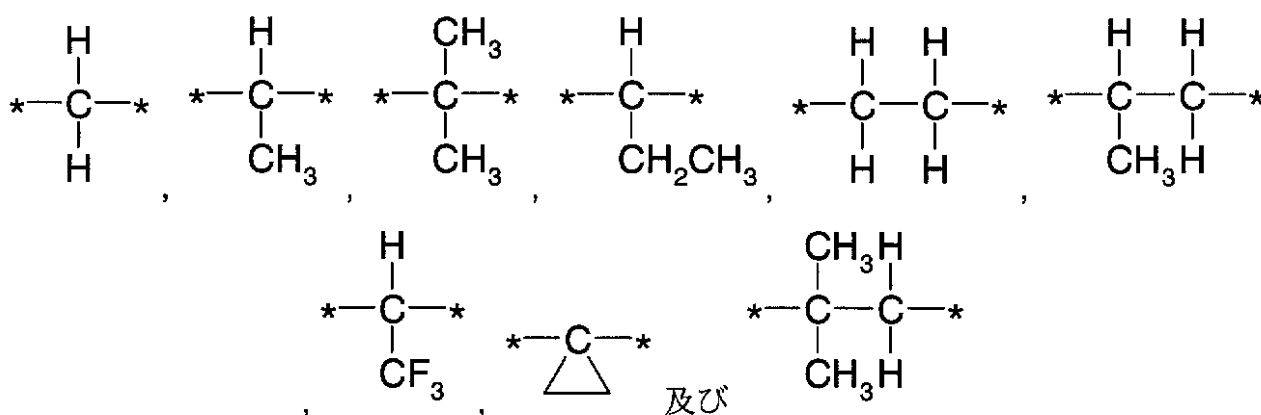
50

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以上の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も最も特に好ましい。

【化9】

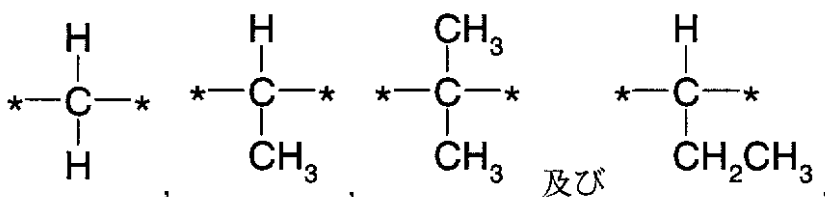


【0021】

(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10】

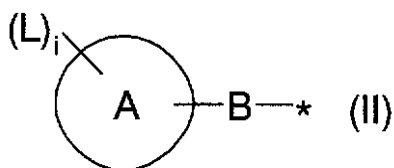


【0022】

(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。)

別の好ましい実施形態は、下記部分式(II)

【化11】



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。

【0023】

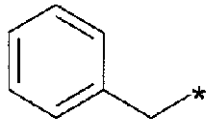
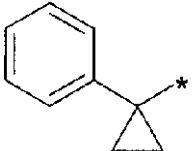
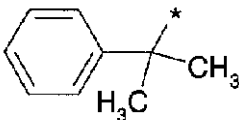
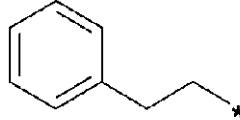
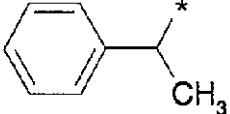
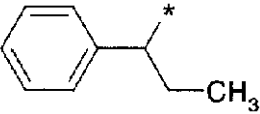
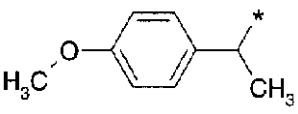
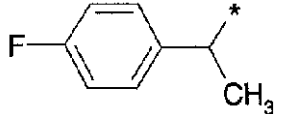
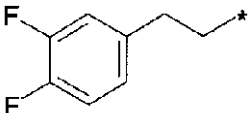
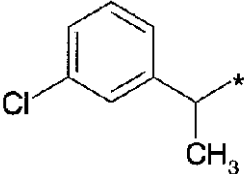
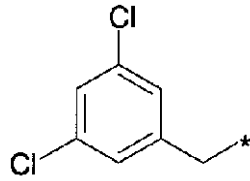
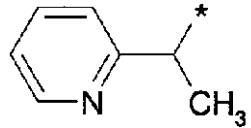
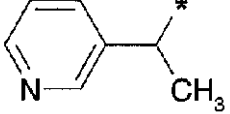
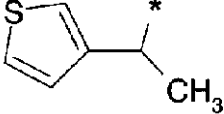
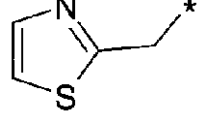
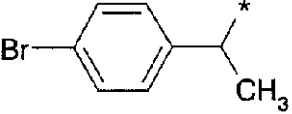
10

20

30

40

【化 1 2】

10

20

【0024】

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。

【0025】

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

30

40

50

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の中から選択される基 R^2 であり、前記 n -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基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、メチル、 F_3C 、 H 10
 F_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2-ピリジルメチル及びチアゾリルメチルの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 又は FH_2C -であり、特に好ましくは R^3 が水素である。

基 R^4 は、好ましくは水素又はフッ素であり、特に好ましくは水素である。

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 及び FH_2C の中から選択され、かつ基 R^4 が水素又はフッ素である。

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。

【0026】

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} -シクロアルケニル- 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、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。

【0027】

本発明の式(I)の化合物中、基 R^6 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、 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、 $(R^{12})_2N$ -アリール、 $(R^{12})_2N$ -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、 $(R^{12})_2N-CO$ 、 $R^{12}-CO-(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N-CO-N(R^{12})$ 、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2-(R^{12})N$ 、 $R^{13}-O$ -及び $R^{13}-O-C_{1-3}$ -アルキルの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、 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、 $(R^{12})_2N$ -フェニル、 $(R^{12})_2N$ -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 50

ール-C₁₋₃-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、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₅-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、アリール、(R¹²)₂N、(R¹²)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-CO、(R¹²)₂N-CO-N(R¹²)、R¹²-CO-(R¹²)N-及び(R¹²)₂N-SO₂-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、(R¹²)₂N-フェニル-C₁₋₃-アルキル-及びC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルの中から選択される当該基R⁶であり、前記基は、任意に、相互独立にフッ素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N、(R¹²)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-CO-N(R¹²)-及び(R¹²)₂N-SO₂-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R⁶として特に好ましくは、4-アミノベンジル、シクロブチルメチル、2-又はシクロプロピルエチル基であり、前記基は、任意に、フッ素及びC₁₋₃-アルキルの中から選択される1又は2以上の基、特に好ましくはメチルで置換されていてもよく、かつ他の基は前記及び後記定義どおりである。

また、基R⁶として特に好ましくはシクロプロピルメチル基であり、該2つの基は、任意に、相互独立に、フッ素及びC₁₋₃-アルキルの中から選択される1又は2以上の基、特に好ましくはメチルで置換されていてもよく、かつ他の基は、前記及び後記定義どおりである。

【0028】

本発明の式(I)の化合物中、基R⁷は、好ましくは水素及びC₁₋₄-アルキルの中から選択され、前記C₁₋₄-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。

本発明の式(I)の化合物中、基R⁸は、好ましくは水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、R¹³-O、R¹³-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁰-SO₂-(R¹¹)N-及びR¹⁰-CO-(R¹¹)Nの中から選択され、前記基は、任意に、相互独立に、C₁₋₄-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、C₃₋₇-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、(R¹²)₂N、(R¹²)₂N-CO、R¹³-CO、R¹³-O-CO、R¹²-CO-(R¹²)N、(R¹²)₂N-CO-(R¹²)N、(R¹²)₂N-SO₂、(R¹²)₂N-SO₂-(R¹²)N、R¹²-SO₂、R¹³-O、C₁₋₄-アルキル-S、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O-及びR¹²-SO₂-(R¹²)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R⁸は、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、R¹⁰-CO-(R¹¹)N-及びR¹⁰-SO₂-(R¹¹)N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、カルボキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-S、R¹³-CO、R¹³-O-CO、R¹²-SO₂、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O-及び(R¹²)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R⁸は、意味R¹⁰-SO₂-(R¹¹)N、R¹⁰-CO-(R¹¹)N、シアノフェニル、特に2-シアノフェニル、又はシアノチエニルを有し、前記シアノフェニル及びシアノチエニル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O-及びFH₂C-O-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。

好ましい基R⁹は、それぞれ独立に水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、F₂HC、FH₂C-及びF₃Cの中から選択され、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 が水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 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} -シクロアルケニル、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^{13} -O- C_{1-3} -アルキル、 R^{10} -SO₂-(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_{1-6} -アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、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-SO₂、(R^{12})₂N-SO₂-(R^{12})N、 R^{12} -SO₂、 R^{13} -O、 C_{1-4} -アルキル-S、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O-及び R^{12} -SO₂-(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 が各場合相互独立に水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、F₂HC、FH₂C又はF₃C-を表す、本発明の当該化合物も好ましい。

10

【0029】

R^8 が水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 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、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、 R^{10} -CO-(R^{11})N-及び R^{10} -SO₂-(R^{11})N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、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} -SO₂、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-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。

20

基 R^8 が R^{10} -SO₂-(R^{11})N又は R^{10} -CO-(R^{11})N、シアノフェニル、特に2-シアノフェニル、又はシアノチエニル基を表し（前記シアノフェニル及びシアノチエニル基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O-及びFH₂C-O-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、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。

別の特に好ましい実施形態では、基 R^8 が2-シアノフェニル又は2-カルバモイルフェニル基を表し、かつ基 R^9 が各場合相互独立に水素、フッ素、塩素又は臭素、特に水素を表す。

30

【0030】

本発明の式(I)の化合物中、基 R^{10} 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_{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、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} -SO₂(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、 C_{1-6} -アルキル、ヘテロサイクリル、フェニル、フェニル- 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。

40

【0031】

最も特に好ましい基 R^{10} は、 C_{1-4} -アルキル、特にメチル又はエチル、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、フェニル、4-フルオロフェニル、

50

ベンジル、ピリジル及び $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ 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。

【0032】

本発明の式(I)の化合物中、基 R^{11} 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、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、 $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ -及び $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ - 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。

10

特に好ましい基 R^{11} は、水素、 C_{1-6} -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、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、 $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ -及び $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ - 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。

20

最も特に好ましい基 R^{11} は、水素、メチル、 HF_2C 、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_{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、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル-及び $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ 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、 $\text{R}^{12}\text{-CO}(\text{R}^{12})\text{N}$ 、 $\text{R}^{12}\text{-SO}_2(\text{R}^{12})\text{N}$ 、 $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ 、 $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ - C_{1-3} -アルキル-及び $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ - 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）、かつ

30

【0033】

R^{11} 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、 $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ -及び $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ - 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）、当該化合物も本発明で好ましい。

40

式中、 R^{10} が C_{1-6} -アルキル、ヘテロサイクリル、フェニル、フェニル- 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 $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ 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、 $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ -及び $(\text{R}^{12})_2\text{N}$ - 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} が水素、 C_{1-6} -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、フェニル、フェニル- C_{1-3} -ア

50

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）当該化合物も特に好ましい。

式中、 R^{10} が C_{1-4} -アルキル、特にメチル若しくはエチル、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、フェニル、4-フルオロメチル、ベンジル、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

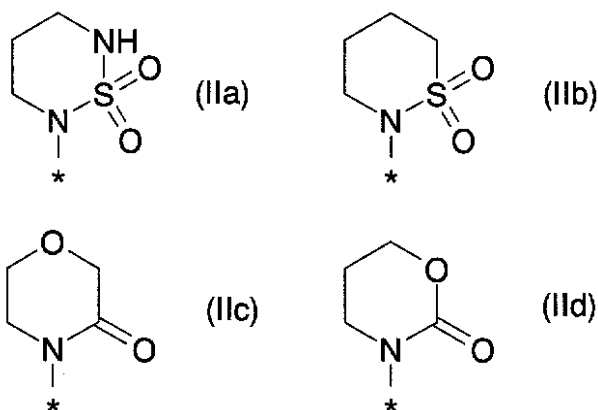
R^{11} が水素、メチル、エチル、 HF_2C 、フェニル及び4-フルオロフェニルの中から選択される（前記基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素及び臭素の中から選択される1又は2以上の基で置換されていてもよい）化合物も特に好ましい。

R^{10} と R^{11} と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若しくはS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、SO、 SO_2 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。

【0034】

【化13】



【0035】

特に好ましくは、式中、基 R^8 が基 R^{10} 及び R^{11} と一緒に前記式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IIId)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、好ましくは各場合相互独立に水素及び C_{1-6} -アルキル基の中から選択され、かつ前記 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。

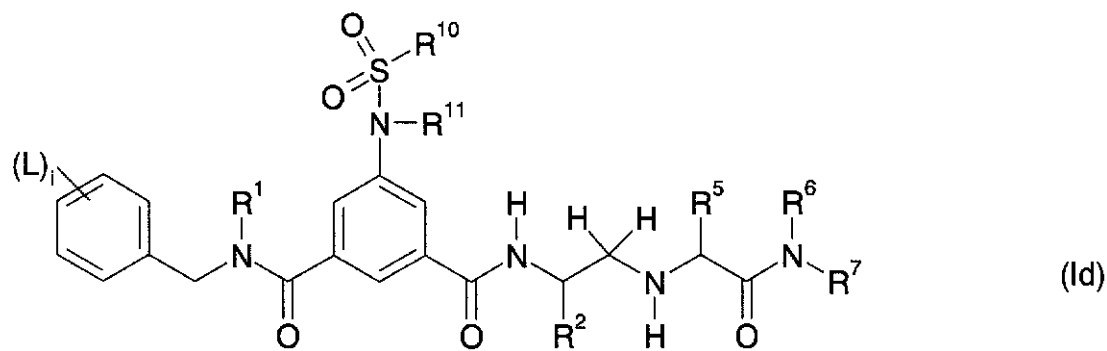
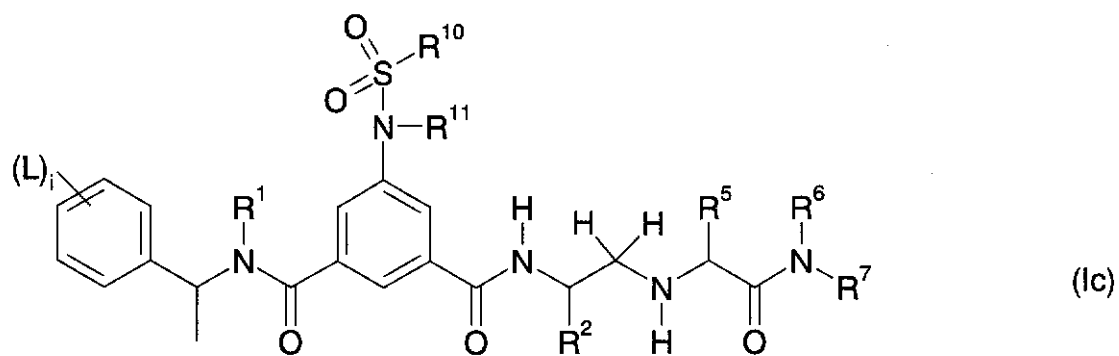
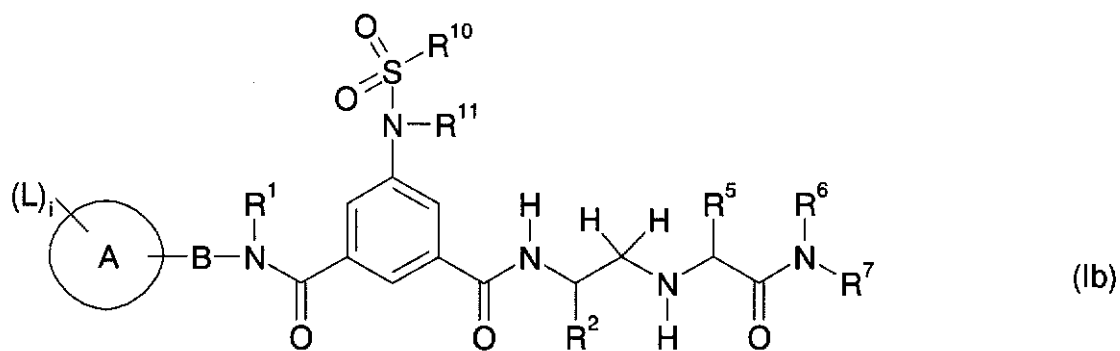
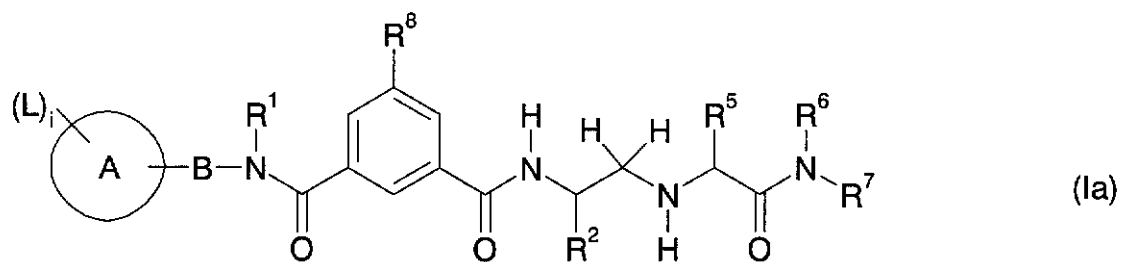
本発明の式(I)の化合物中、基 R^{13} は、好ましくはそれぞれ独立に水素及び C_{1-3} -アルキルの中から選択され、前記 C_{1-3} -アルキル基の1又は2以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい。

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)、(Ie)、(If)及び(Ig)の群で示される。

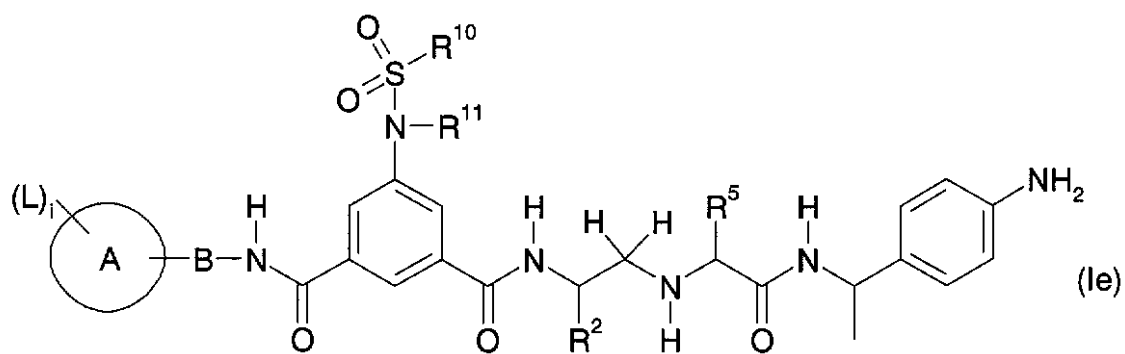
【0036】

【化14】

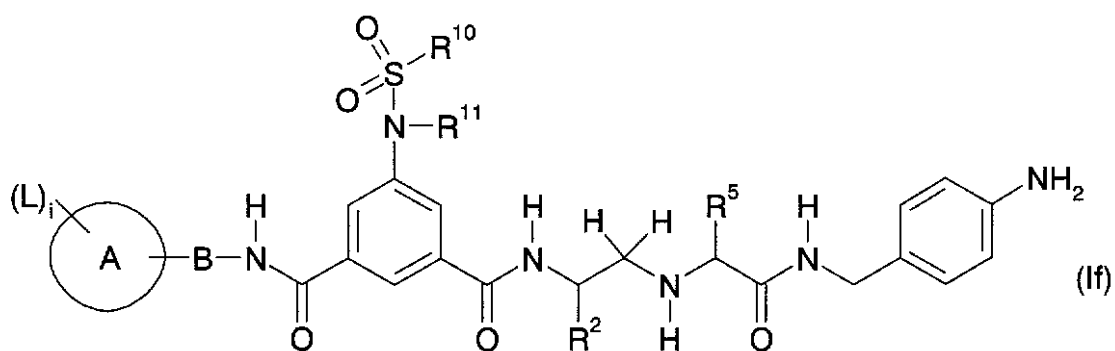


【0037】

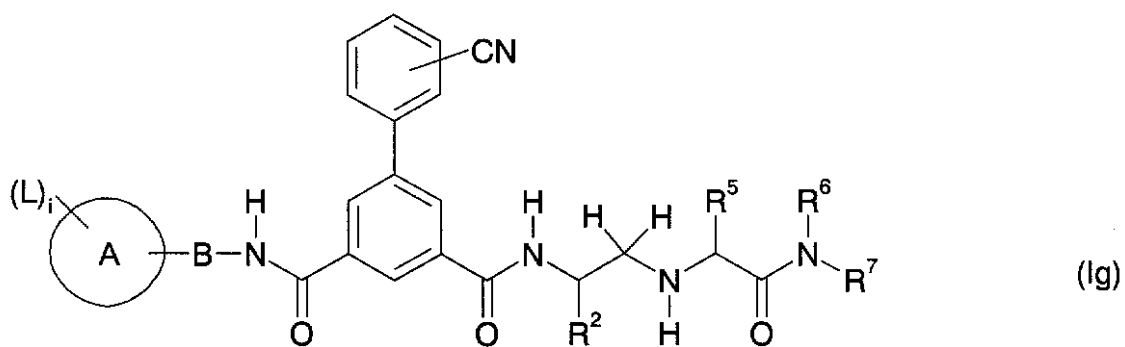
【化 1 5】



10



20



30

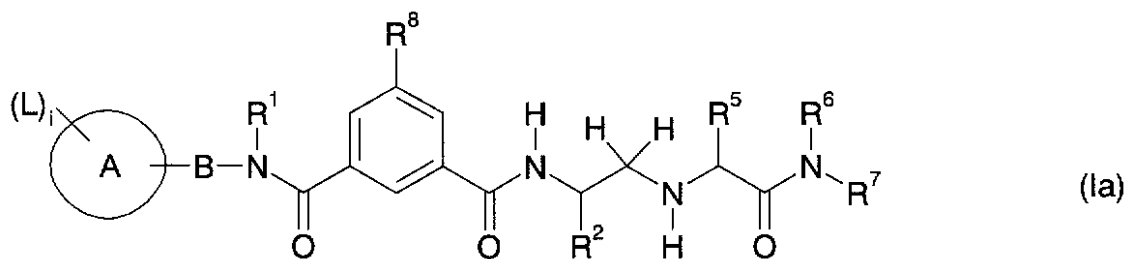
【 0 0 3 8】

式中、A、B、L、i、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及びR¹³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 1 6】

40



【 0 0 3 9】

(式中、

50

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

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)、

【0040】

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)、

R^6 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、 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、 $(R^{12})_2N$ -アリール、 $(R^{12})_2N$ -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、 $(R^{12})_2N-CO$ 、 $R^{12}-CO-(R^{12})N$ 、 $(R^{12})_2N-SO_2$ 、 $R^{12}-SO_2-(R^{12})N$ 、 $R^{13}-O$ -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^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、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 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} -シクロアルケニル、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、 $R^{13}-O$ 、 $R^{13}-O-C_{1-3}$ -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_{1-6} -アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、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^{10} 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_{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、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)、

【0041】

R^{11} 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、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若しくはS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、 SO 、 SO_2 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

10

20

30

40

50

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、各場合相互独立に水素又は C_{1-3} -アルキル基を表す

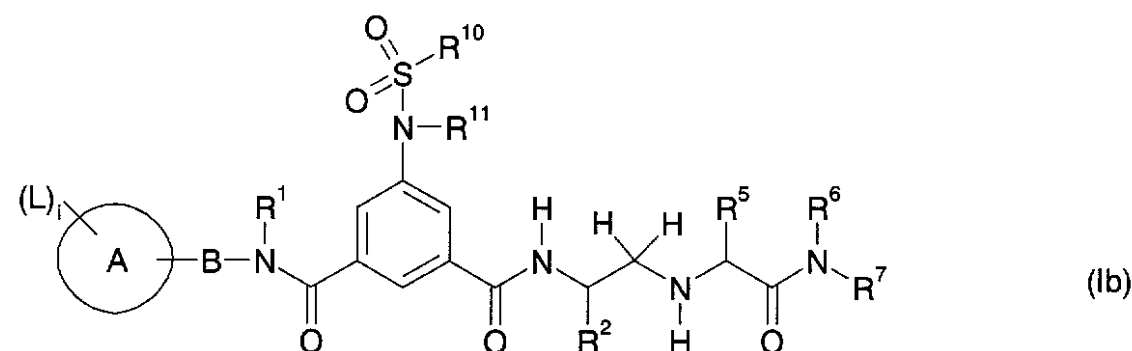
(前記 C_{1-3} -アルキル基の1又は2以上の水素原子がフッ素と置き換わっていてもよい)。

)

本発明の下記式(Ib)の当該化合物も特に好ましい。

【0042】

【化17】



10

【0043】

(式中、

20

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、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)、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

30

(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)、

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)、

40

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

50

ニル-C₁₋₃-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、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-及び(R¹²)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)、

R⁶は、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-フェニル、(R¹²)₂N-フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-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む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ

【0044】

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、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₅-シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、アリール、(R¹²)₂N、(R¹²)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-CO、(R¹²)₂N-CO-N(R¹²)、R¹²-CO-(R¹²)N-及び(R¹²)₂N-SO₂-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)、

R⁷は、水素又はC₁₋₄-アルキルを表し

(前記C₁₋₄-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)、

R¹⁰は、C₁₋₆-アルキル、ヘテロサイクリル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル又は(R¹²)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む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、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-及び(R¹²)₂N-C₁₋₃-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)、

R¹¹は、水素、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-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む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、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル-C₁₋₃-アルキル、(R¹²)₂N-及び(R¹²)₂N-C₁₋₃-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

R¹⁰とR¹¹と一緒に、R¹¹に結合している窒素原子とR¹⁰に結合しているSO₂-又はCO基を含めてヘテロ環式環が形成されるようにC₂₋₆-アルキレンブリッジを形成し

(前記C₂₋₆-アルキレンブリッジの1又は2個の-CH₂基は、各場合2個のO若しくはS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、相互独立にO、S、SO、SO₂又は-N(R¹²)-と置き換わっていてもよく、かつ

前記C₂₋₆-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、F₃C、C₁₋₃-アルキル-及びC₁₋₃-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)、

R¹²は、各場合相互独立に水素又はC₁₋₆-アルキル基を表す

(前記C₁₋₆-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)。

)

下記式(Ic)及び(Id)の本発明の化合物も特に好ましい。

【0045】

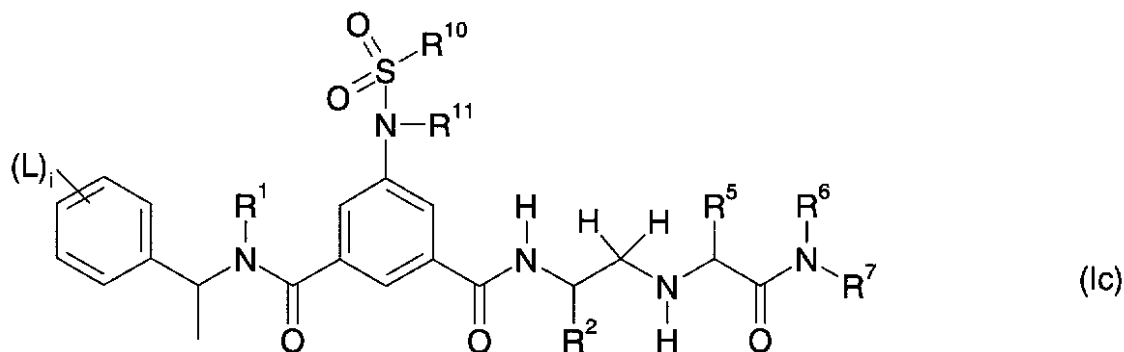
10

20

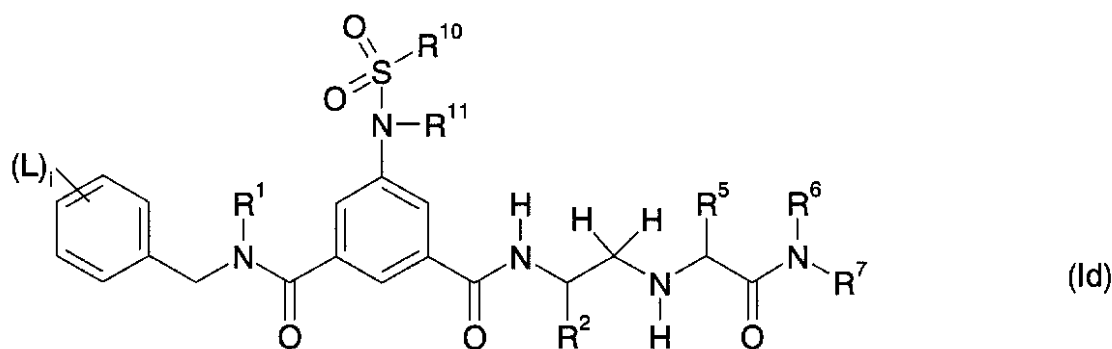
30

40

【化 18】



10



20

【0046】

(式中、

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)、かつ

iは0、1又は2を表し、

30

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む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)、

40

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、 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_{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、 $(R^{12})_2N$ -フェニル、 $(R^{12})_2N$ -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、

50

(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む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_{3-5} -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、 $(R^{12})_2N$ -CO- $N(R^{12})$ 、 R^{12} -CO- $(R^{12})N$ -及び $(R^{12})_2N$ -SO₂-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以上の水素原子は、フッ素と置き換わっていてもよい)

10

R^{10} は、 C_{1-6} -アルキル、ヘテロサイクリル、フェニル、フェニル- 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む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、かつ

【0047】

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)、

20

R^{11} は、水素、 C_{1-6} -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、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む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SO₂-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

30

(このとき前記 C_{2-6} -アルキレンブリッジの1又は2個の-CH₂基は、各場合2個のO若しくはS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、相互独立にO、S、SO、SO₂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、F₃C、 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、各場合相互独立に水素又は 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以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい)。

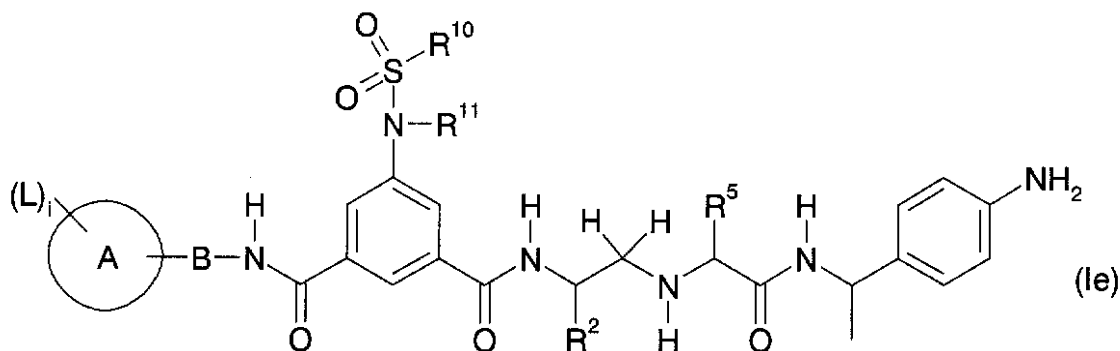
)

40

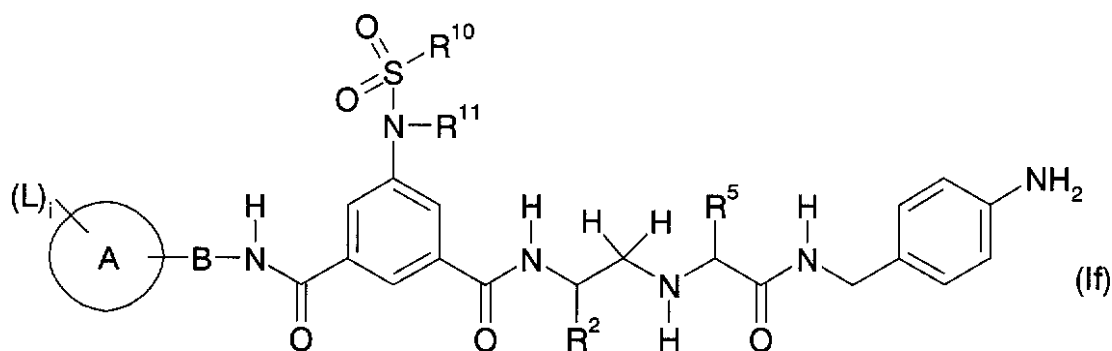
下記式(Ie)及び(If)の本発明の化合物も特に好ましい。

【0048】

【化 1 9】



10



20

【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、C₁₋₄-アルキル又はC₁₋₄-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)、

iは0、1又は2、好ましくは0又は1を表し、

Bは、C₁₋₂-アルキレンブリッジを表し(前記C₁₋₂-アルキレンブリッジは、任意に1又は2以上のC₁₋₄-アルキル基で置換されていてもよく、かつ前記C₁₋₂-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C₁₋₄-アルキル基が結合してシクロプロピル基を形成してよく、かつ前記C₁₋₂-アルキレンブリッジ及び/又は前記C₁₋₄-アルキル基及び/又は該C₁₋₄-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以上のフッ素原子と置き換わっていてもよい)、

或いは、好ましい実施形態では、

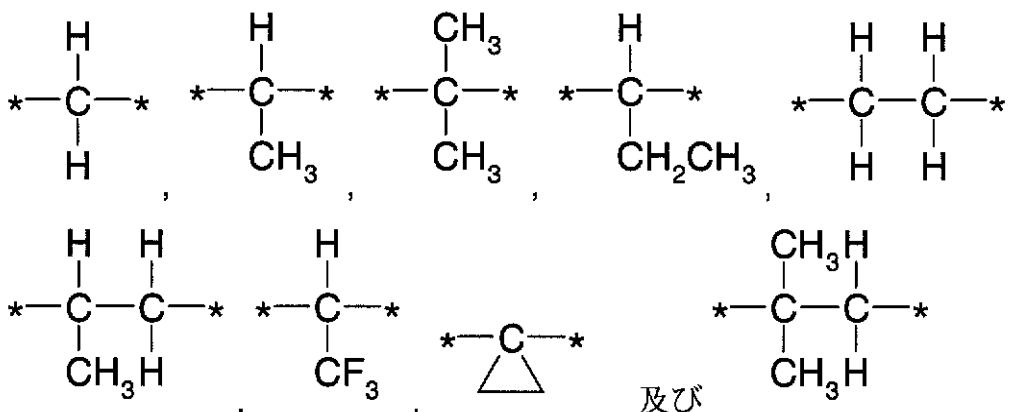
Bは下記基

【0050】

30

40

【化 2 0】



10

【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、

R²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、特に2-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

20

(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基は、任意に、相互独立に、フッ素、塩素、臭素、メチル、F₃C、HF₂C、FH₂C-及びH₂N-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)、

R⁵は、C₁₋₄-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)、

R¹⁰は、C₁₋₄-アルキル、特にメチル又はエチル、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、フェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、ピリジル又は(CH₃)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)、

30

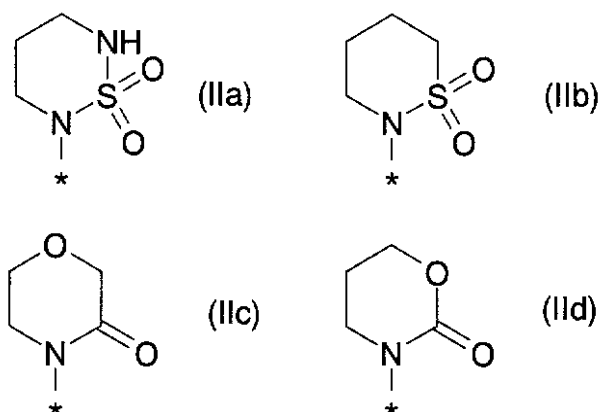
R¹¹は、水素、メチル、HF₂C、エチル、フェニル又は4-フルオロフェニルを表し

(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

R¹⁰とR¹¹が、R¹¹に結合している窒素原子とR¹⁰に結合しているSO₂-又はCO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 2 1】



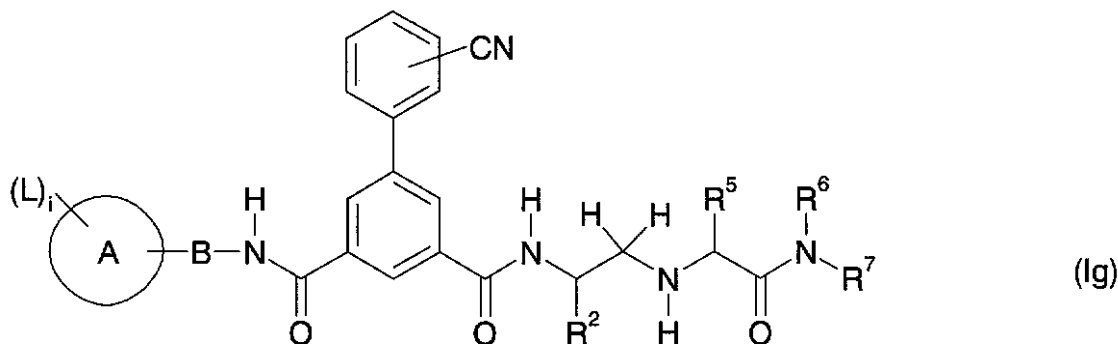
40

50

【0053】

本発明の下記式(Ig)の化合物も特に好ましい。

【化22】



10

【0054】

(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、

20

Bは、 C_{1-2} -アルキレンブリッジを表し

(前記 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

前記 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以上のフッ素原子と置き換わっていてもよい)、

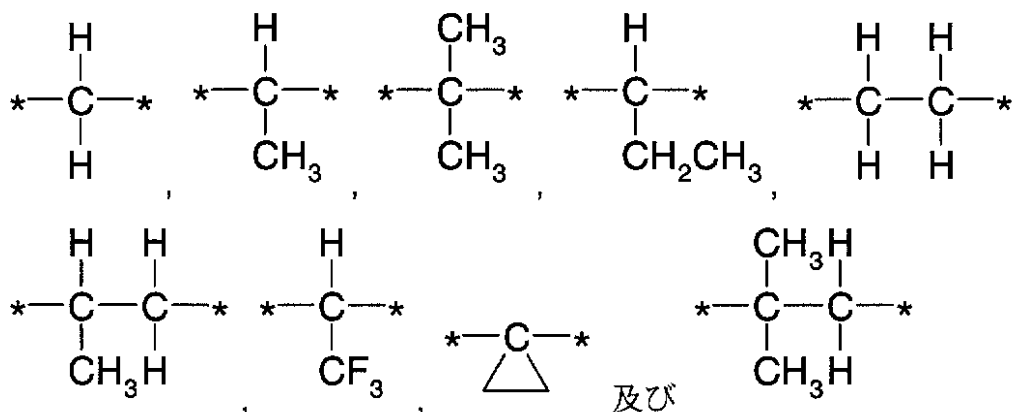
或いは、好ましい実施形態では、

Bは下記基

30

【0055】

【化23】



40

【0056】

(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、特に2-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

50

(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、4-アミノベンジル、シクロブチルメチル、2-シクロプロピルエチル又はシクロプロピルメチルを表し

(前記基は、任意に、相互独立に、フッ素及び C_{1-3} -アルキルの中から選択される1又は2以上の基、特に好ましくはメチルで置換されていてもよい)、

R^7 は、水素又は C_{1-4} -アルキルを表す

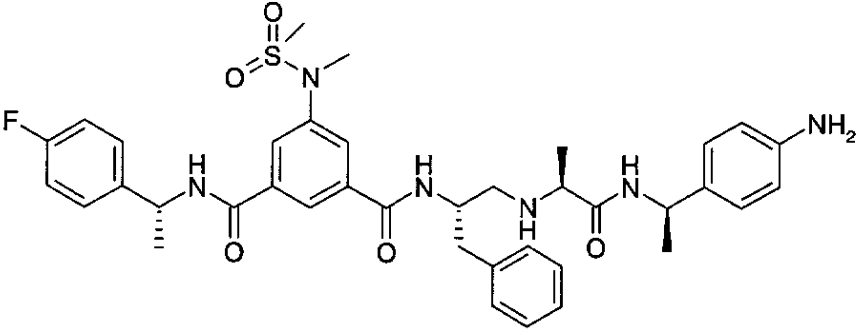
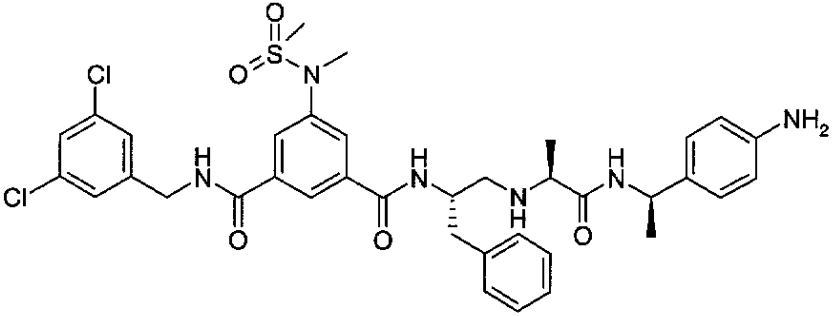
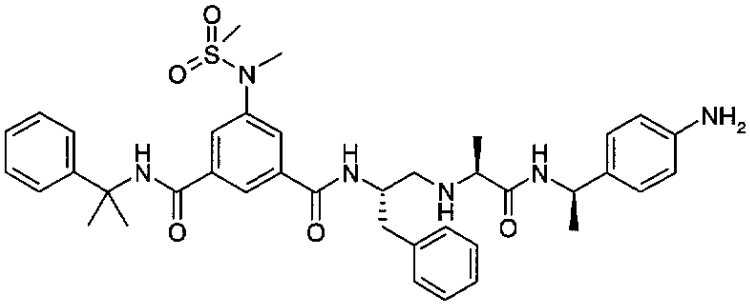
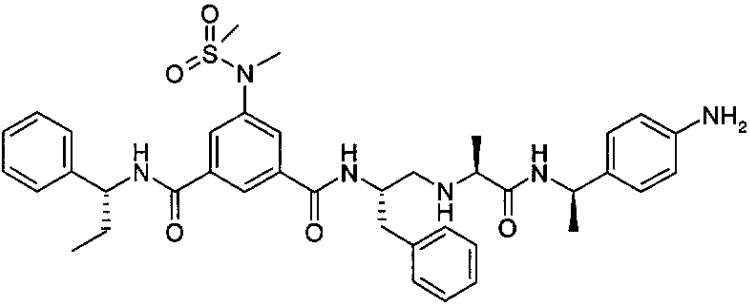
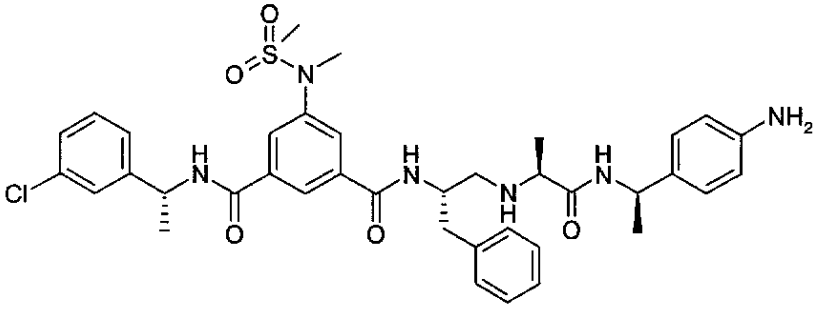
(前記 C_{1-4} -アルキル基の1又は2以上の水素原子はフッ素と置き換わっていてもよい)。
)

【0057】

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。

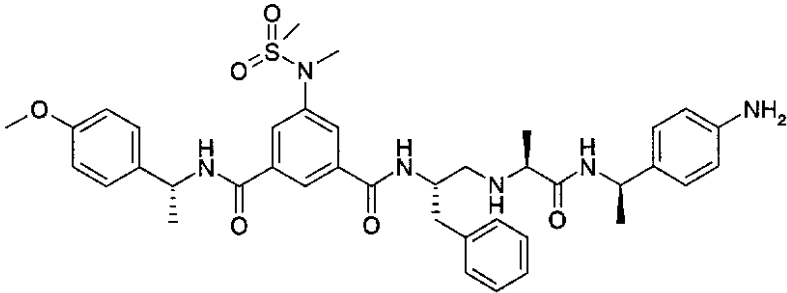
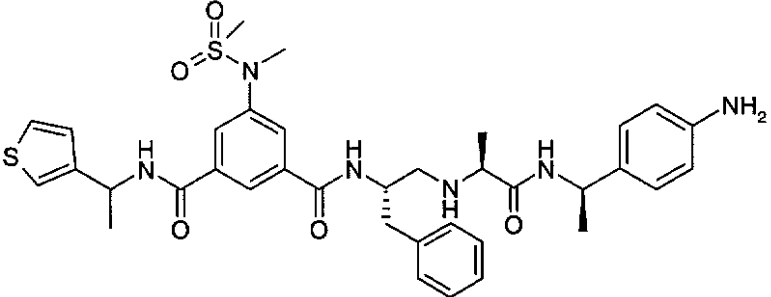
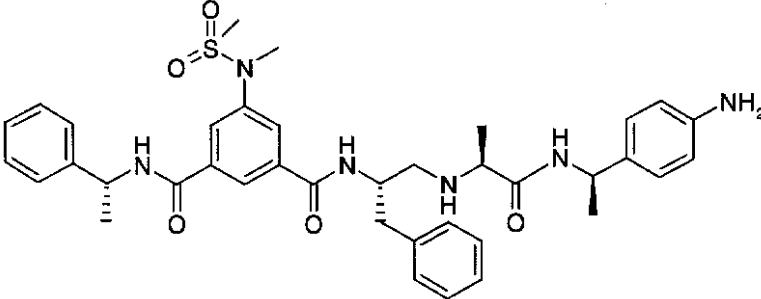
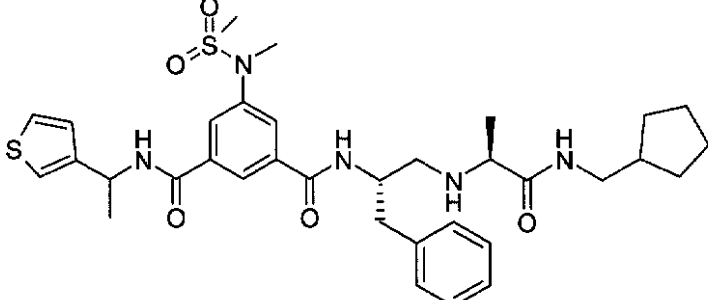
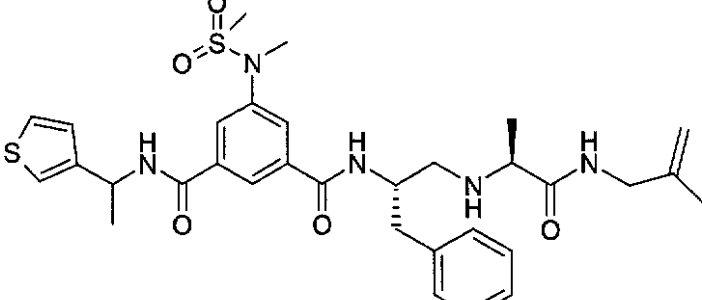
【0058】

【化 2 4】

	化合物	実施例 番号
(1)		1
(2)		1.2
(3)		1.3
(4)		1.4
(5)		1.5

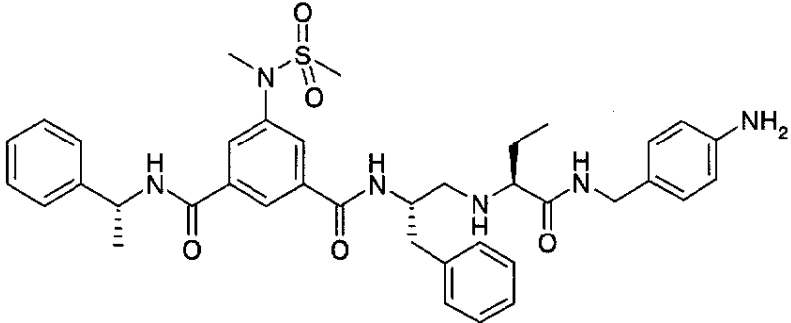
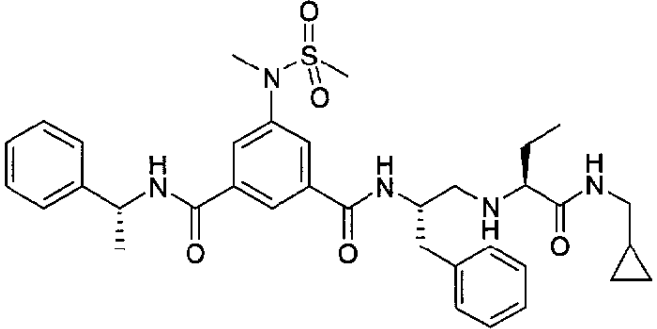
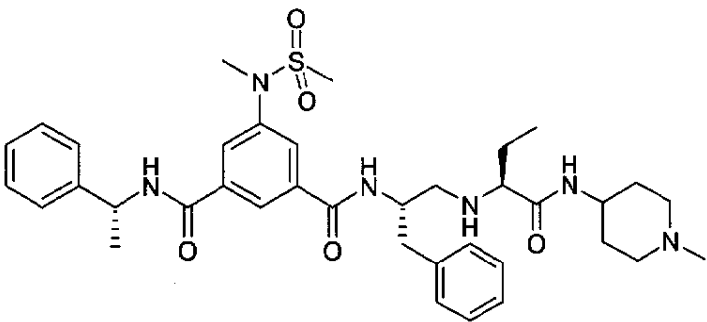
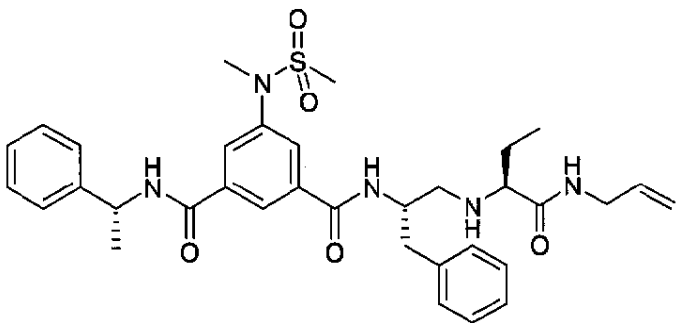
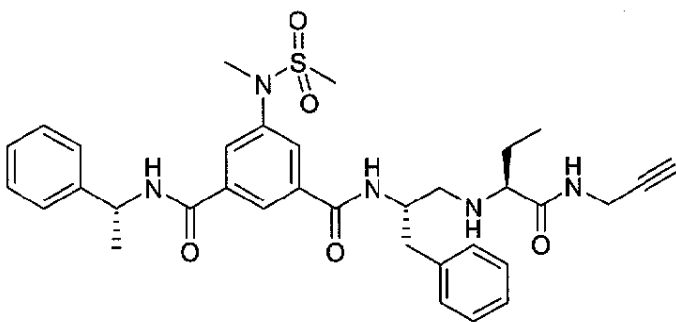
【0059】

【化 2 5】

(6)		1.6
(7)		1.7
(8)		1.8
(9)		1.9
(10)		1.10

【0060】

【化 2 6】

(11)		2
(12)		2.1
(13)		2.2
(14)		2.3
(15)		2.4

【0061】

10

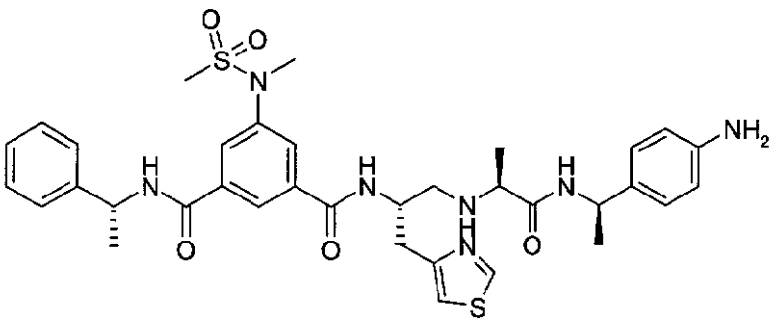
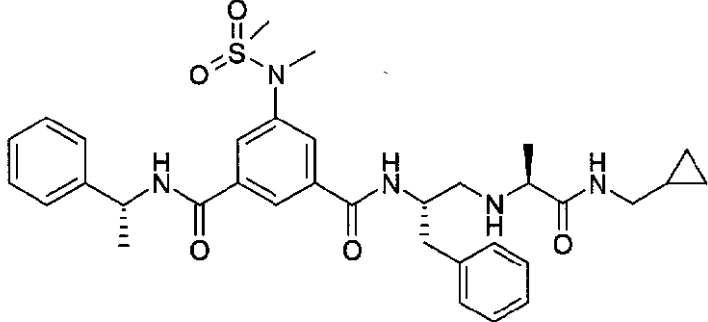
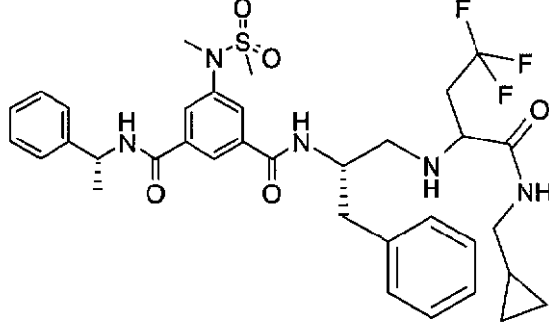
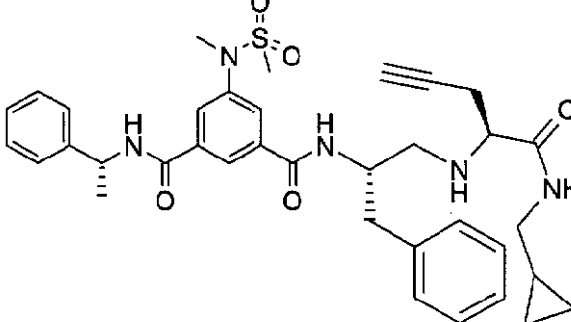
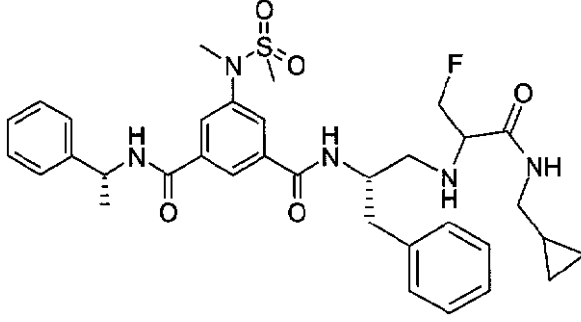
20

30

40

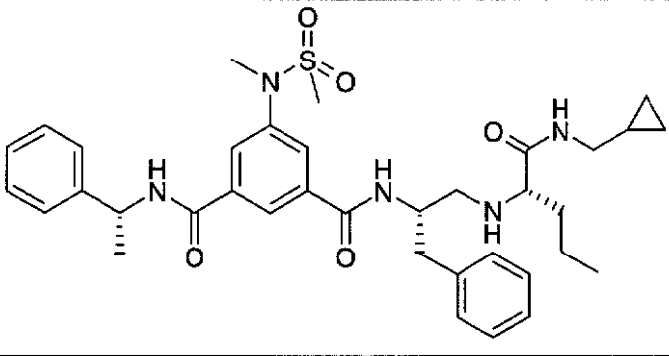
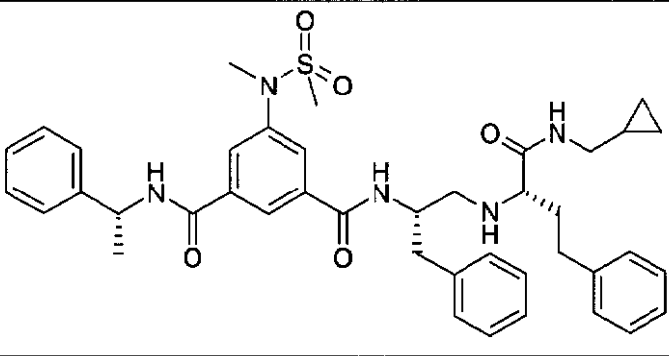
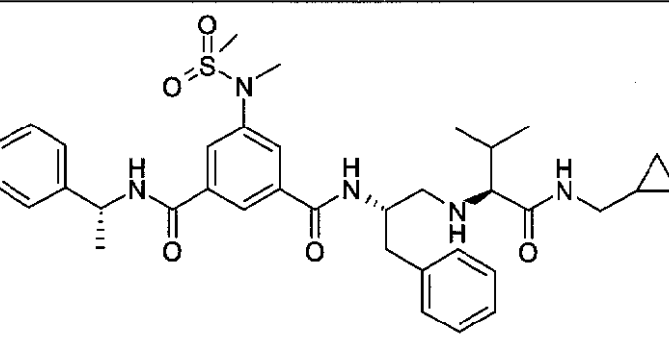
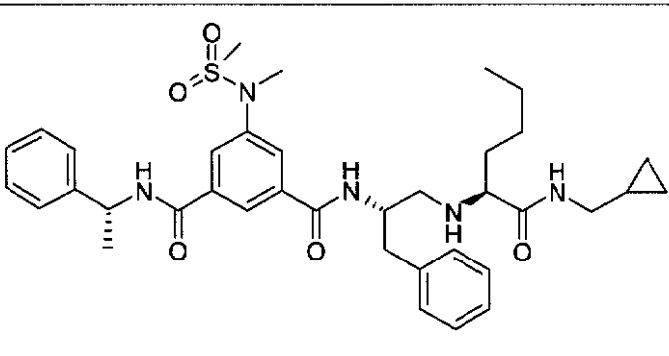
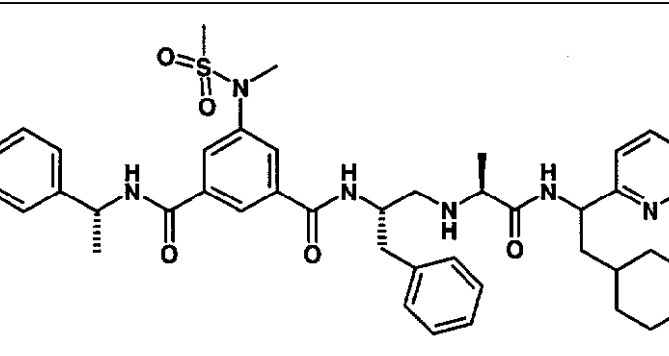
50

【化 2 7】

(16)		3
(17)		4
(18)		4.2
(19)		4.3
(20)		4.4

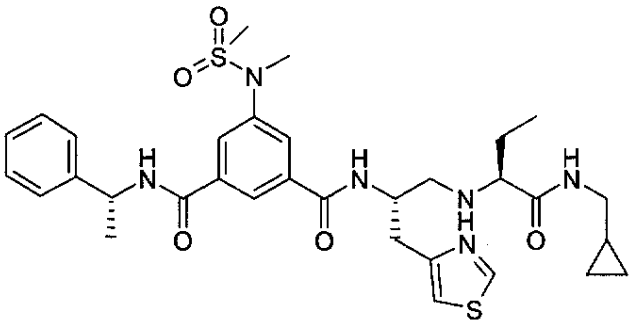
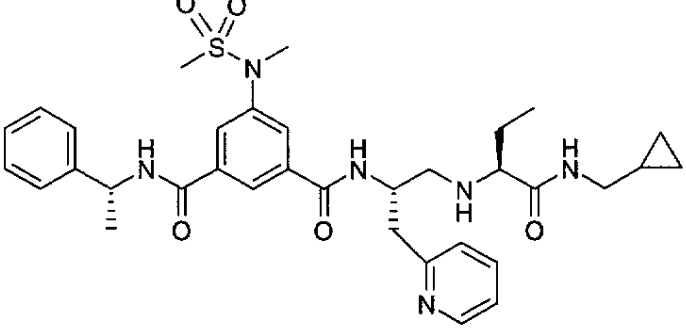
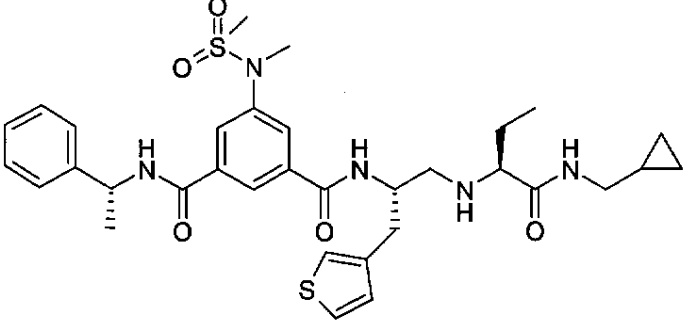
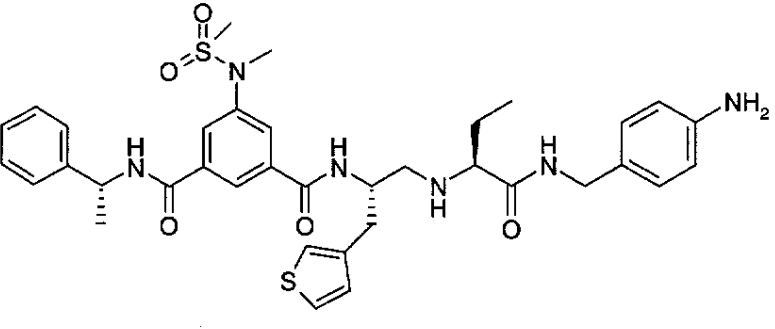
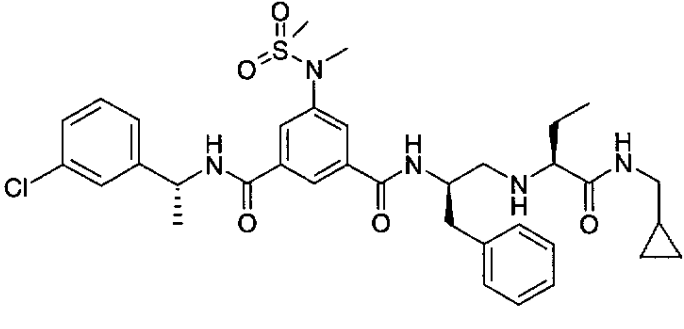
【 0 0 6 2 】

【化 2 8】

(21)		4.5
(22)		4.6
(23)		4.7
(24)		4.8
(25)		4.9

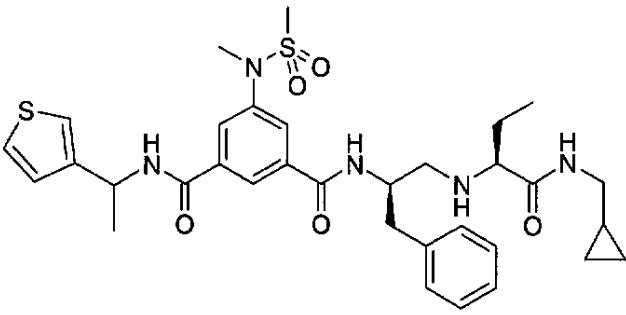
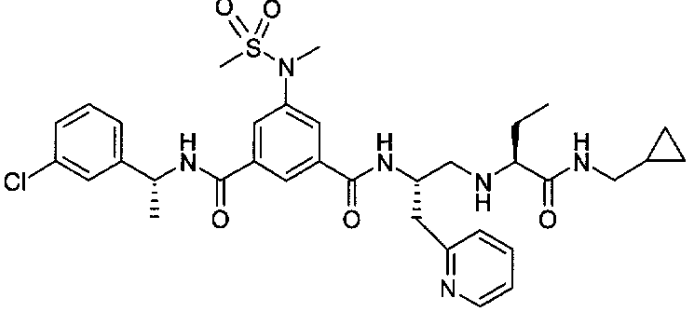
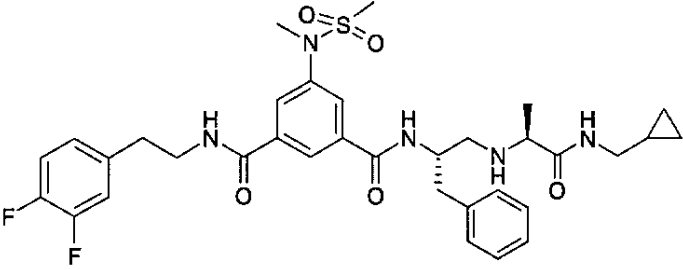
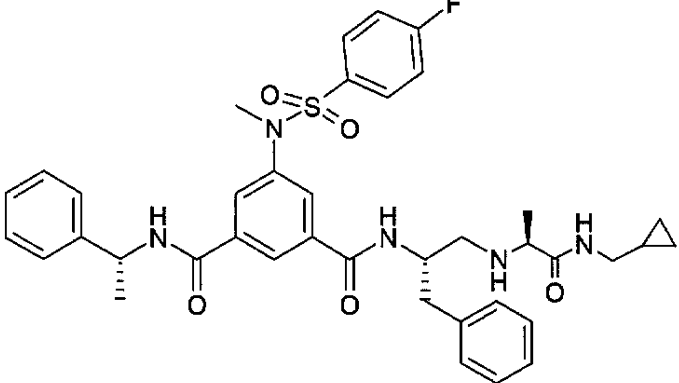
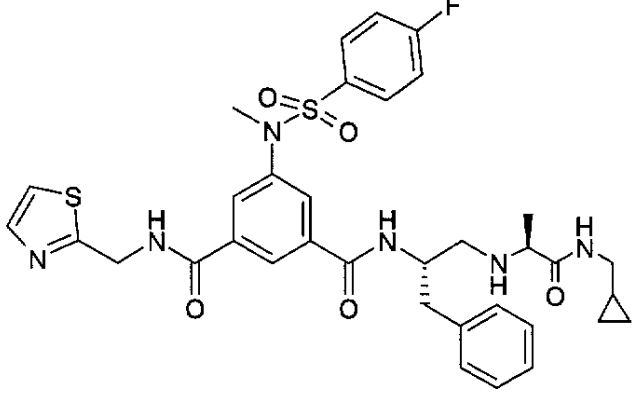
【0063】

【化 2 9】

(26)		5
(27)		5.2
(28)		6
(29)		6.2
(30)		6.3

【0064】

【化 30】

(31)		6.4
(32)		6.5
(33)		6.6
(34)		6.7
(35)		6.8

【0065】

10

20

30

40

50

【化 3 1】

(36)		6.9
(37)		6.10
(38)		6.11
(39)		6.12

10

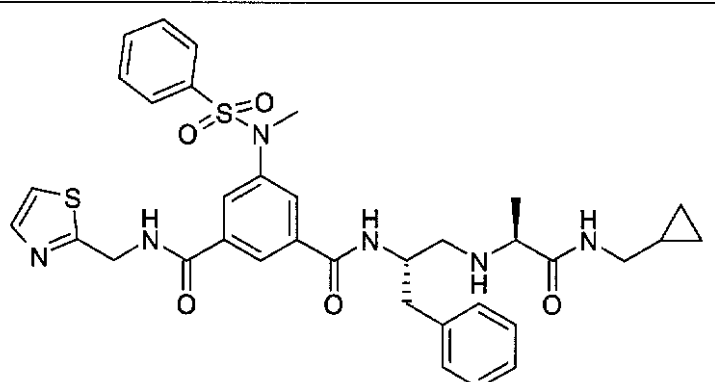
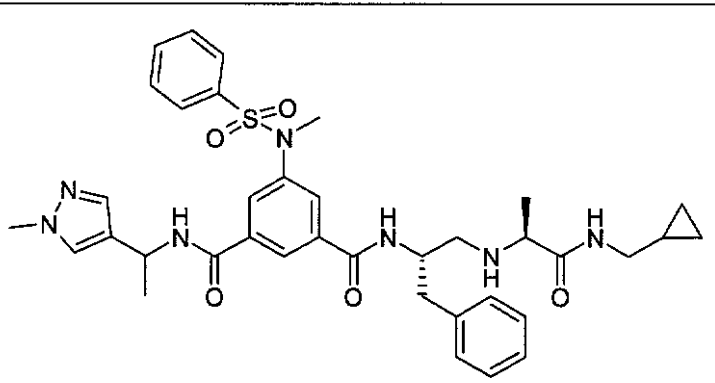
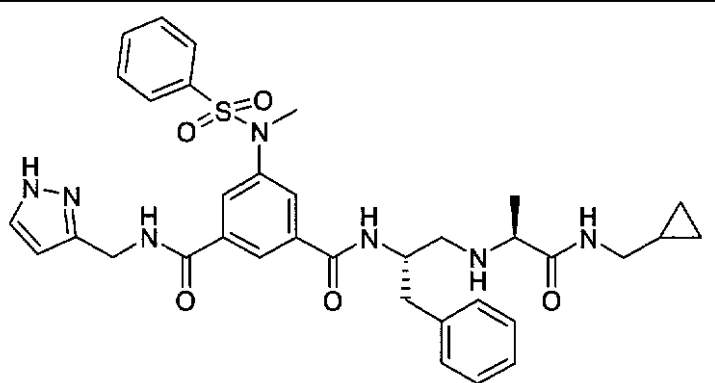
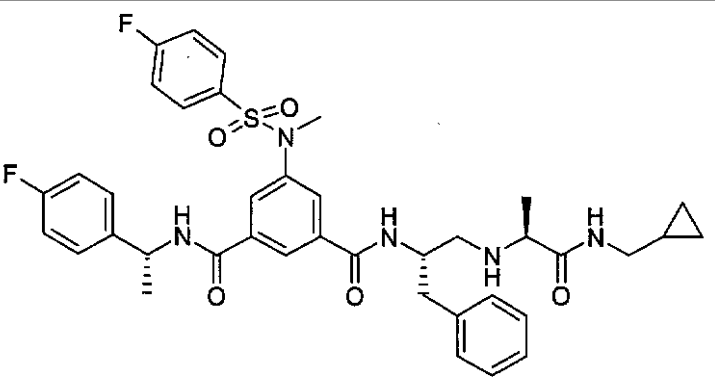
20

30

40

【0066】

【化 3 2】

(40)		6.13
(41)		6.14
(42)		6.15
(43)		6.16

10

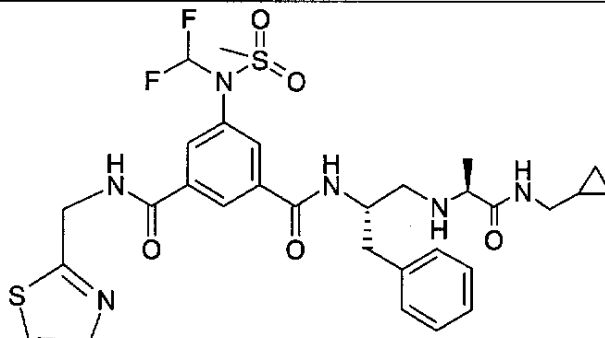
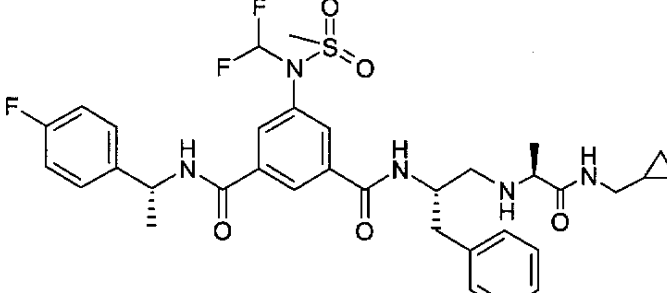
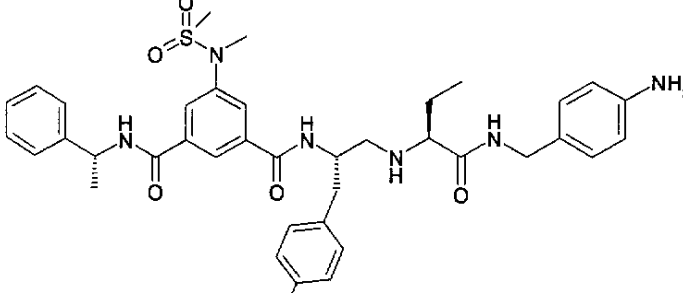
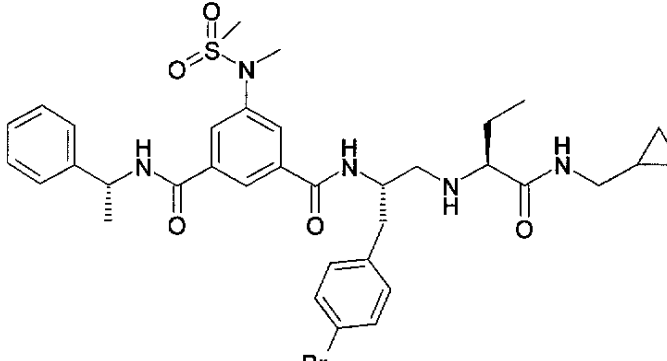
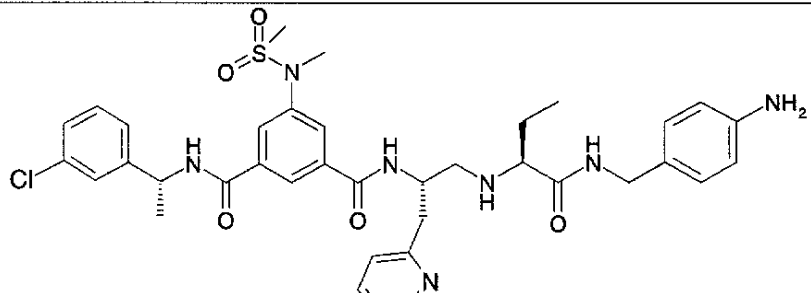
20

30

40

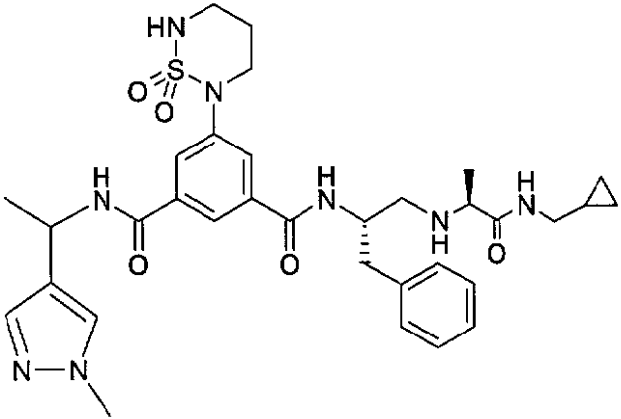
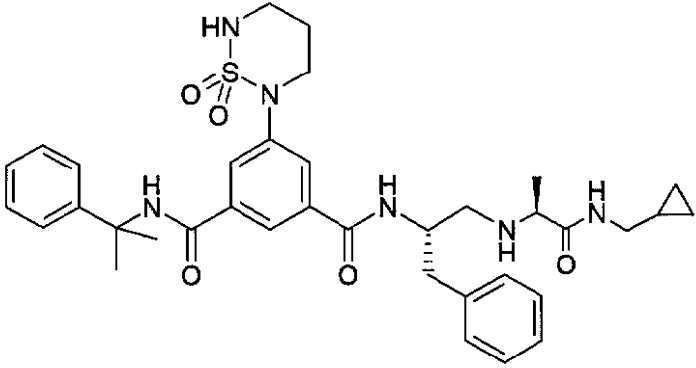
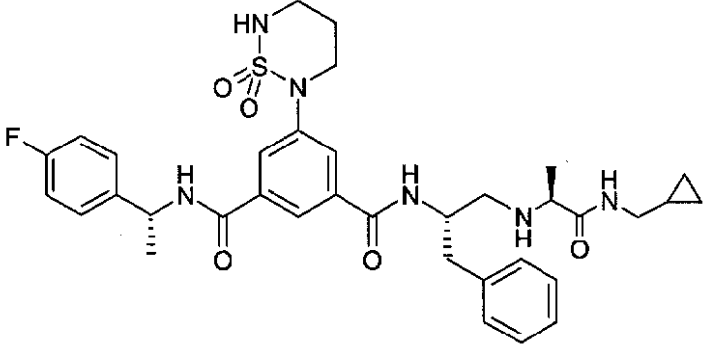
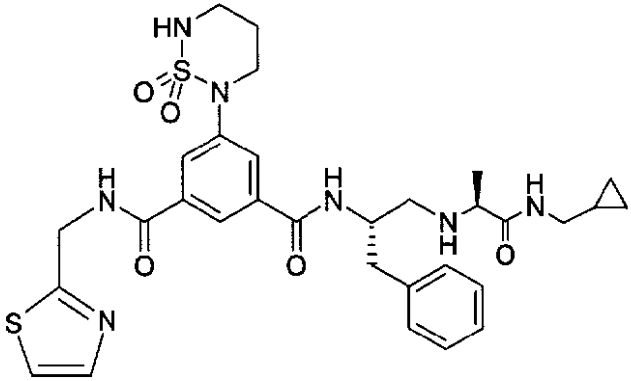
【0067】

【化 3 3】

(44)		6.17
(45)		6.18
(46)		6.19
(47)		6.20
(48)		6.21

【0068】

【化 3 4】

(49)		7
(50)		7.1
(51)		7.2
(52)		7.3

10

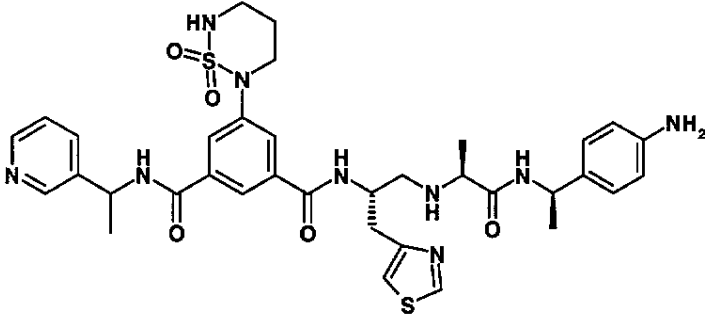
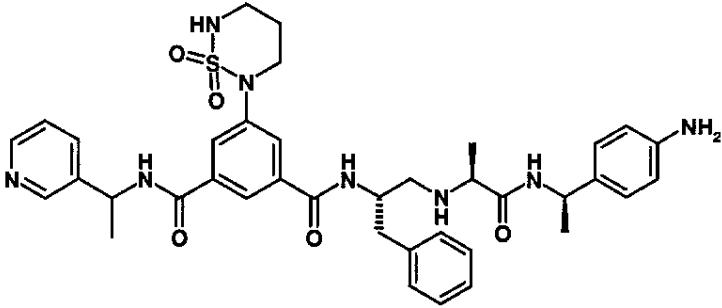
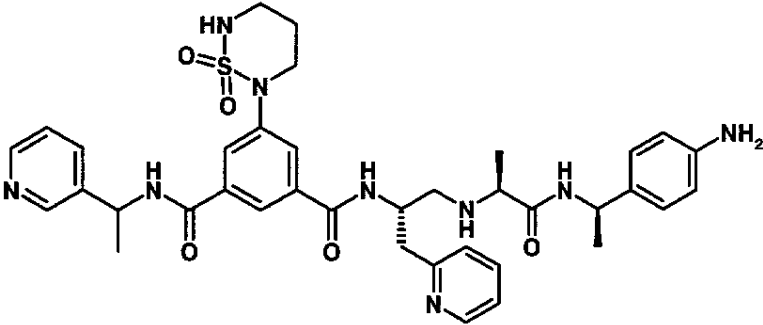
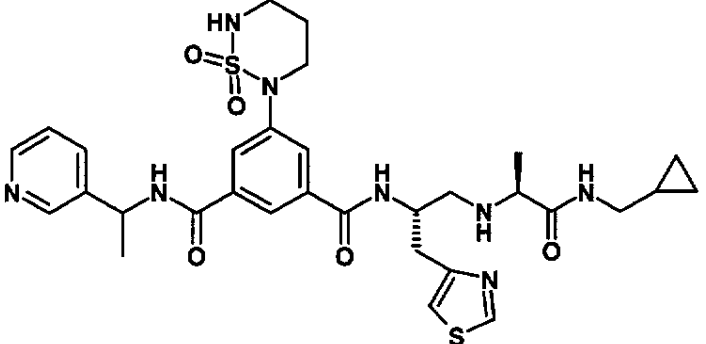
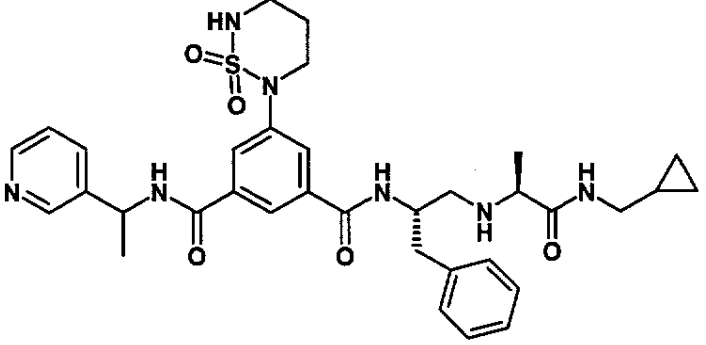
20

30

40

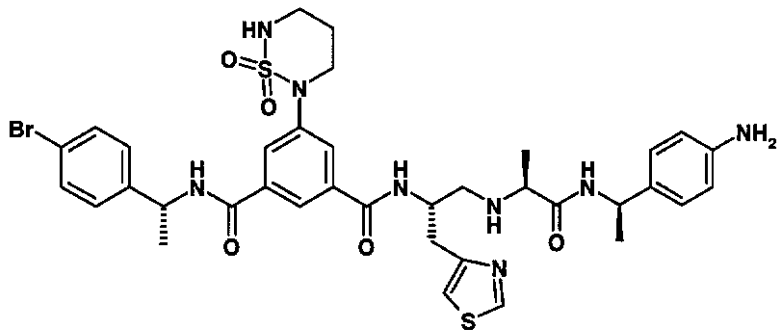
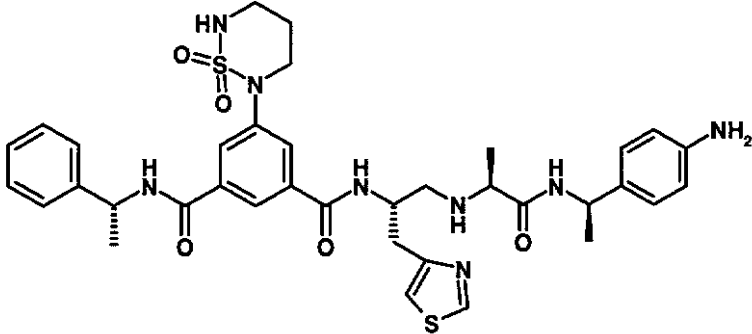
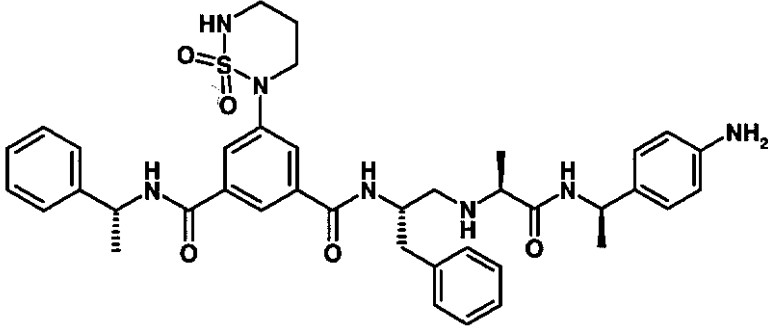
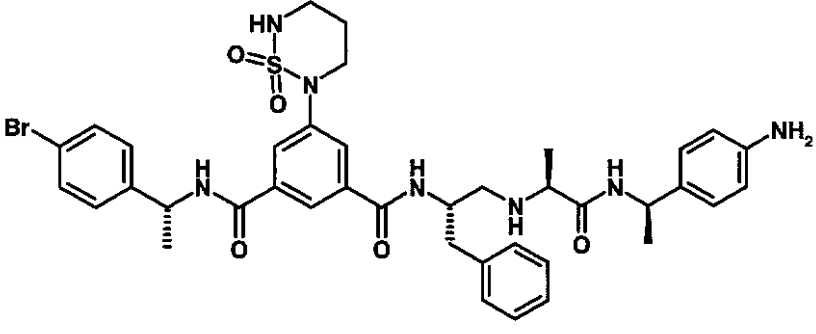
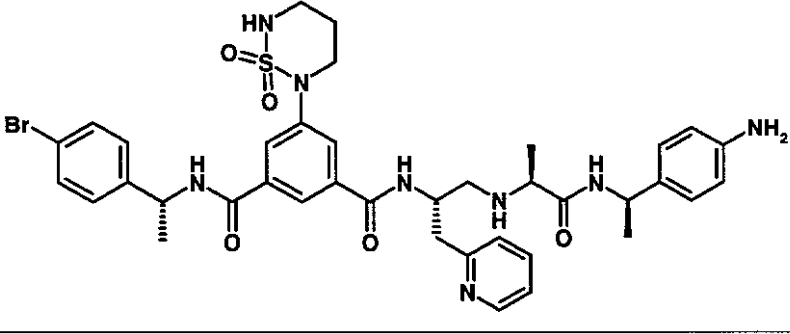
【 0 0 6 9 】

【化 3 5】

(53)		7.4
(54)		7.5
(55)		7.6
(56)		7.7
(57)		7.8

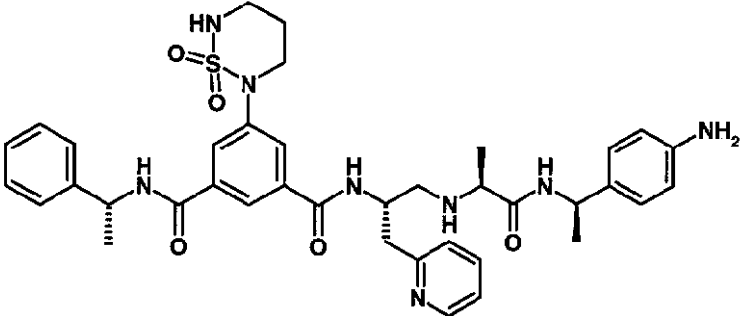
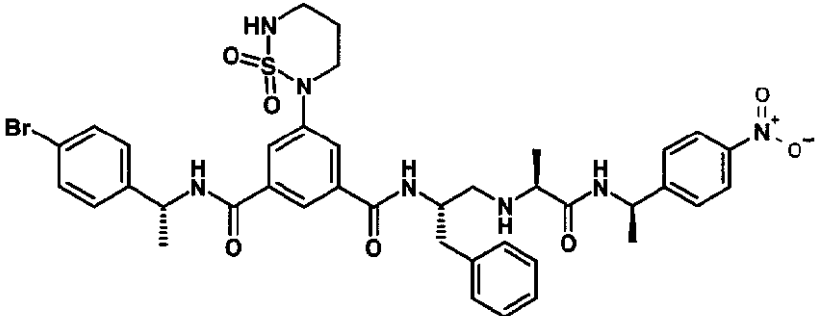
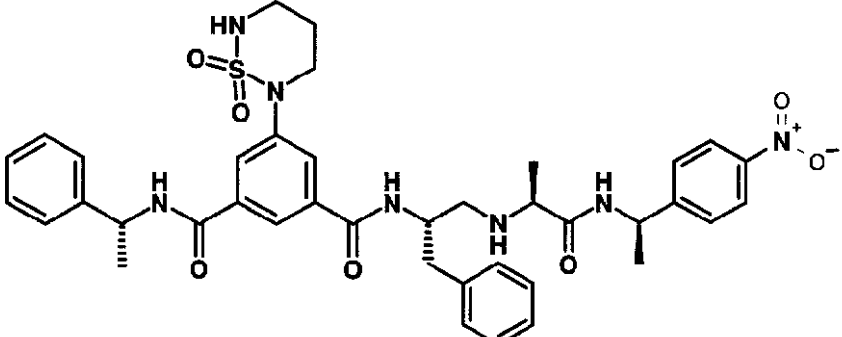
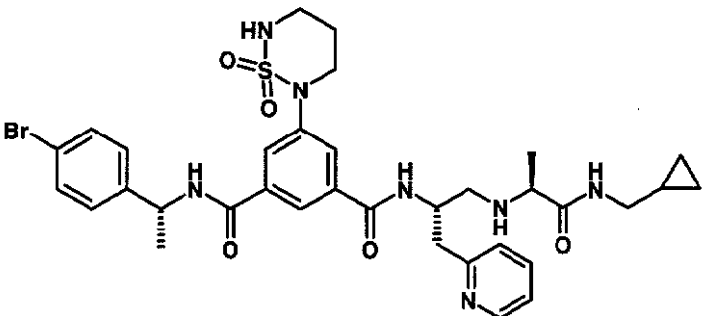
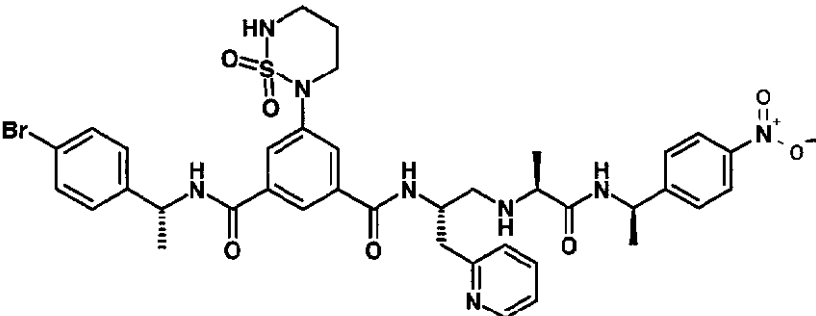
【0070】

【化 3 6】

(58)		7.9
(59)		7.10
(60)		7.11
(61)		7.12
(62)		7.13

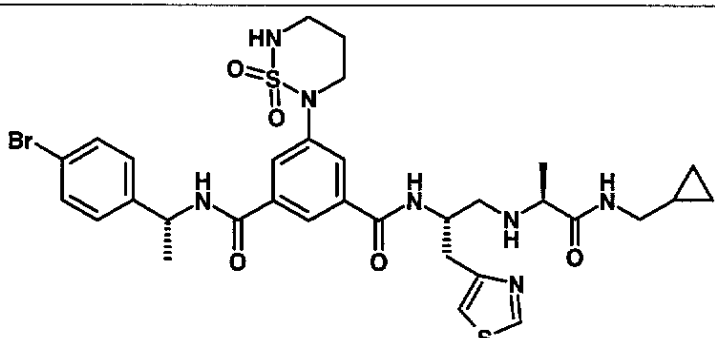
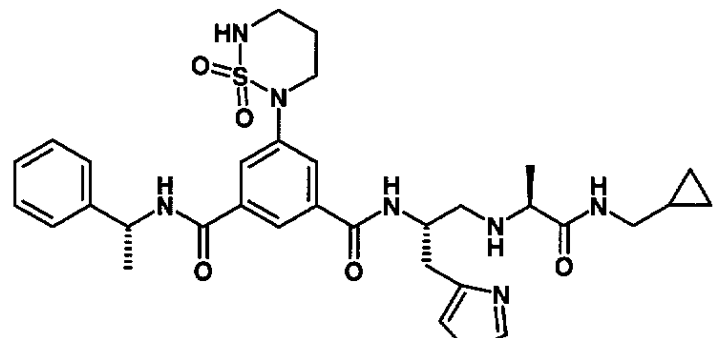
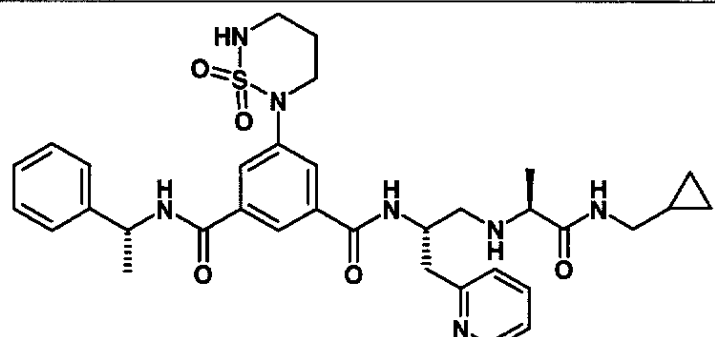
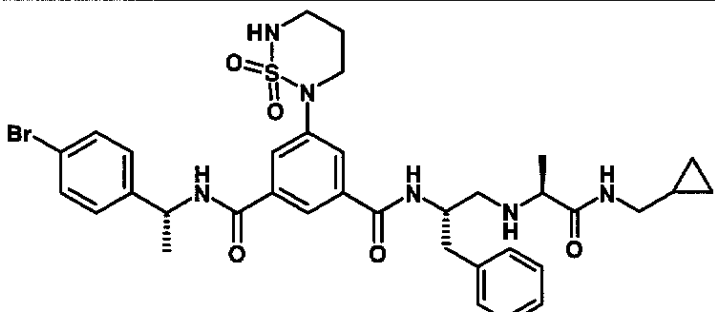
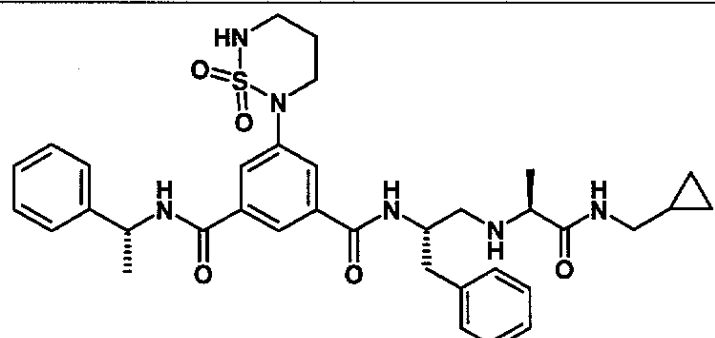
【 0 0 7 1 】

【化 3 7】

(63)		7.14
(64)		7.15
(65)		7.16
(66)		7.17
(67)		7.18

【0072】

【化 3 8】

(68)		7.19
(69)		7.20
(70)		7.21
(71)		7.22
(72)		7.23

【0073】

10

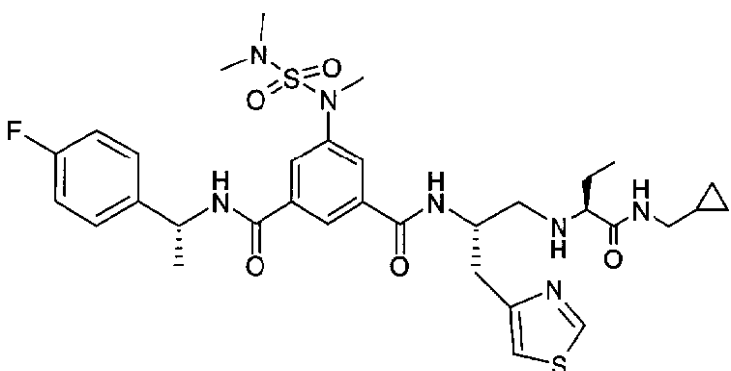
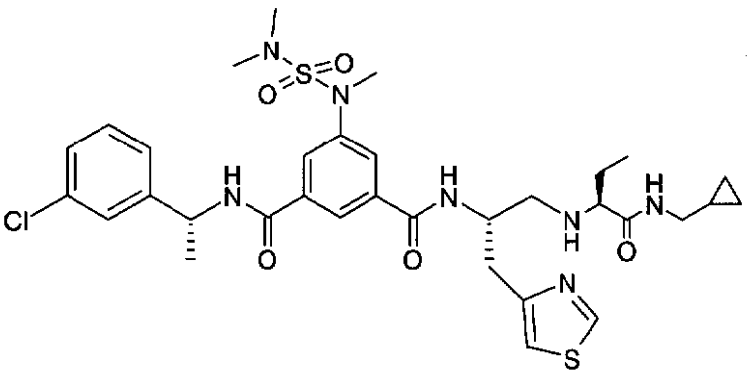
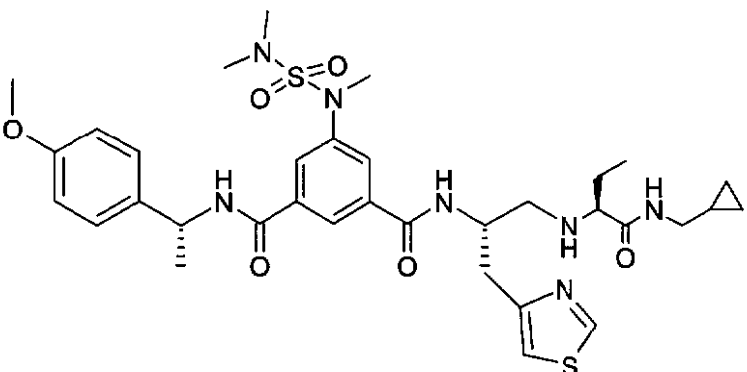
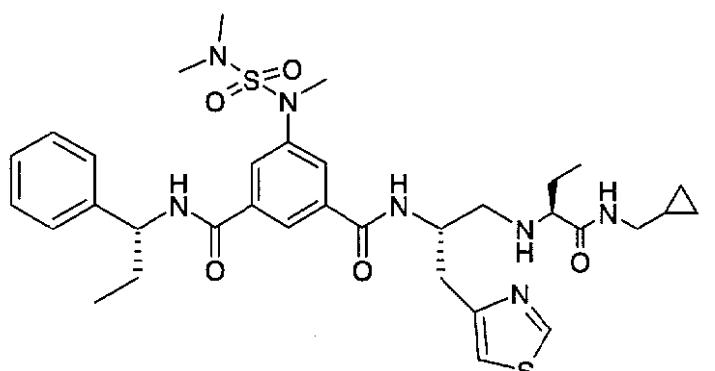
20

30

40

50

【化 3 9】

(73)		8
(74)		8.1
(75)		8.2
(76)		8.3

10

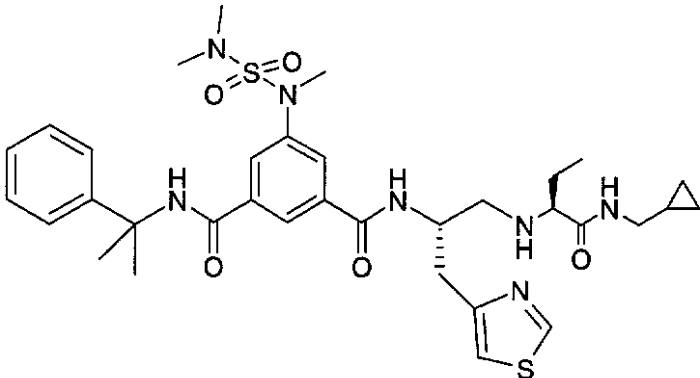
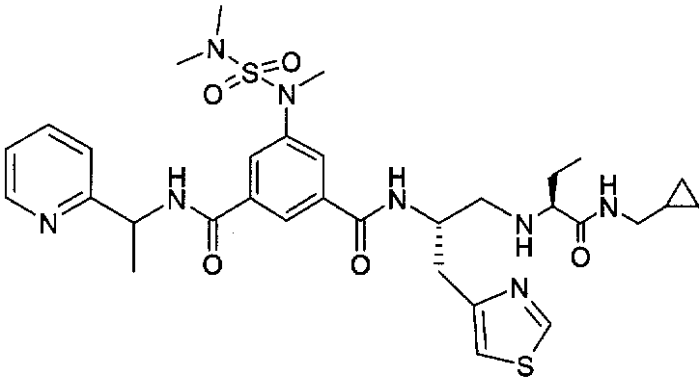
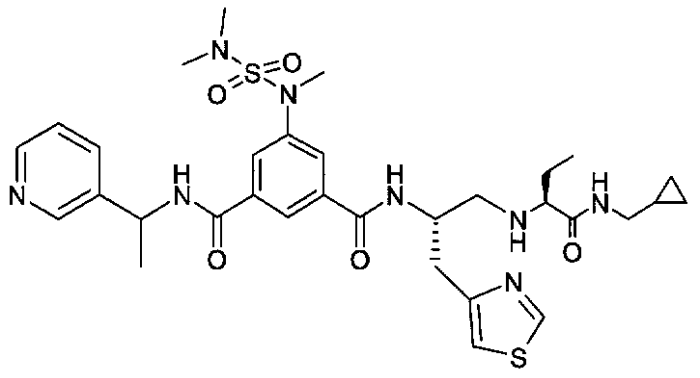
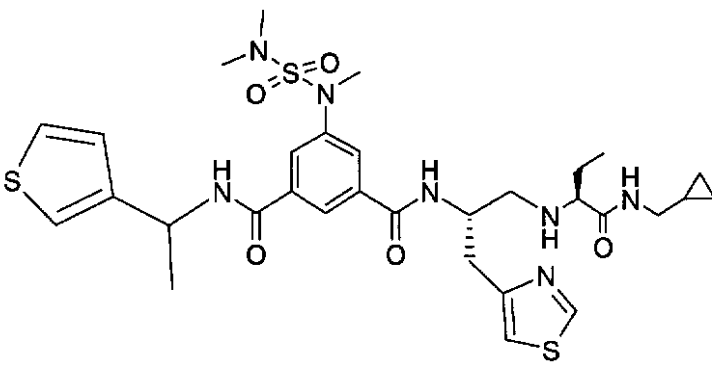
20

30

40

【0074】

【化 4 0】

(77)		8.4
(78)		8.5
(79)		8.6
(80)		8.7

10

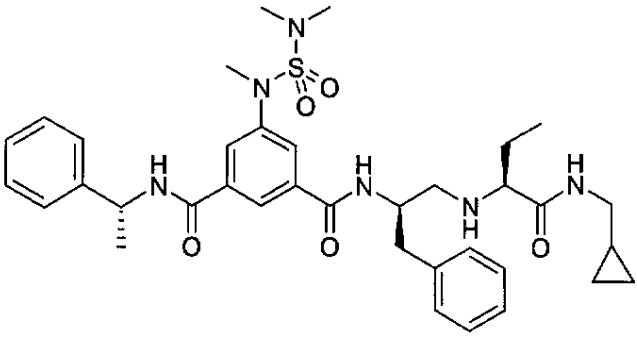
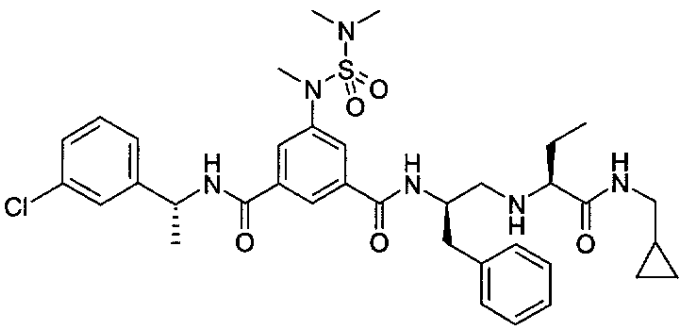
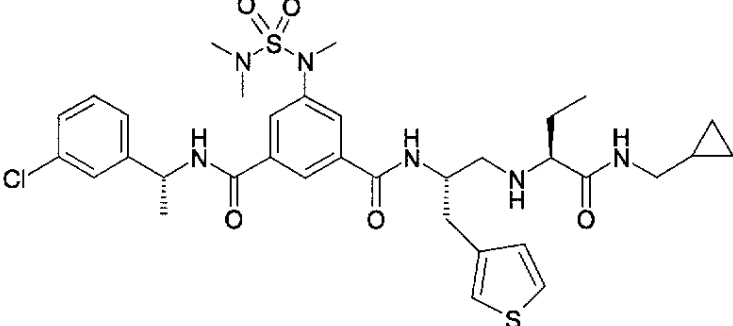
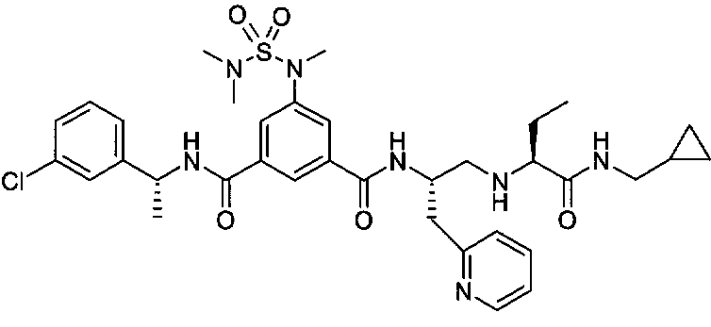
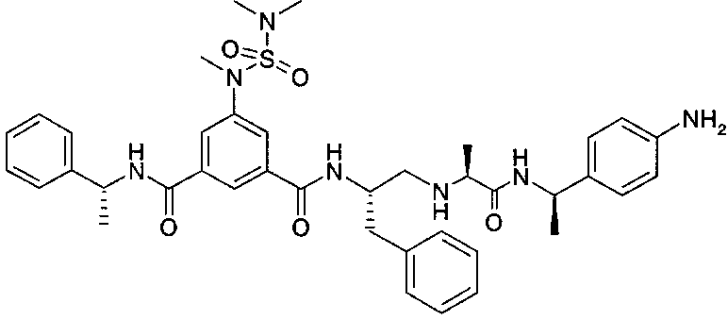
20

30

40

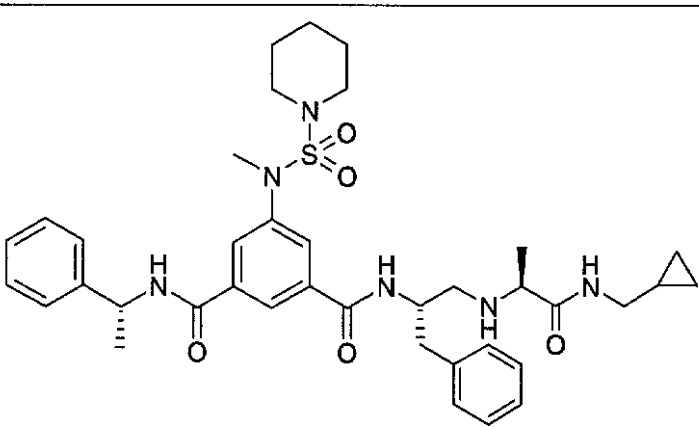
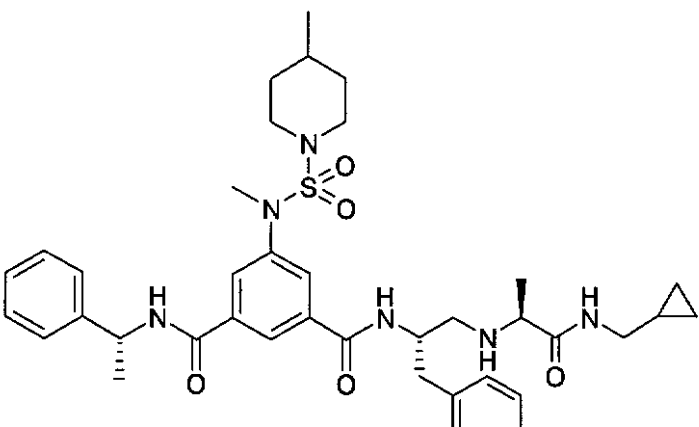
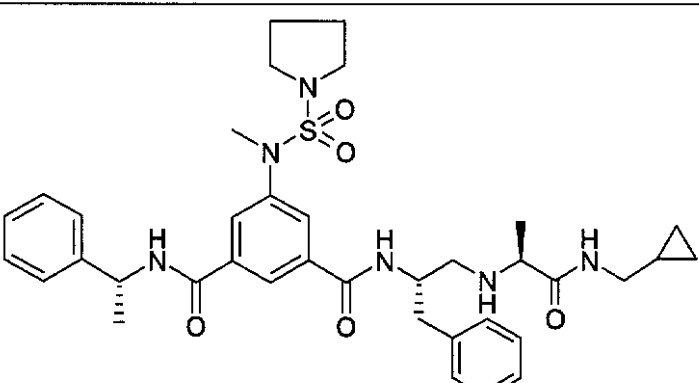
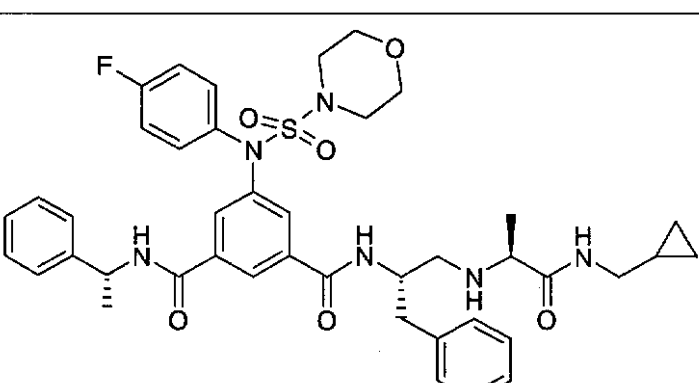
【0075】

【化 4 1】

(81)		8.8
(82)		8.9
(83)		8.10
(84)		8.11
(85)		8.12

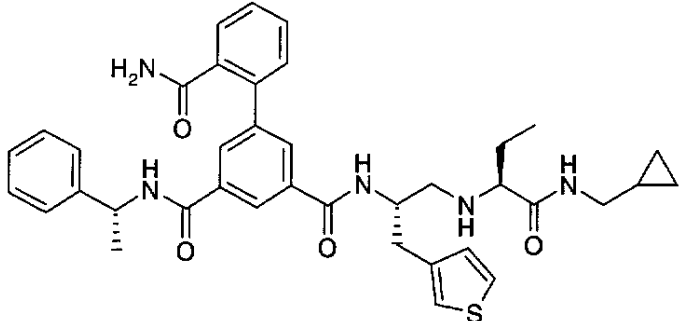
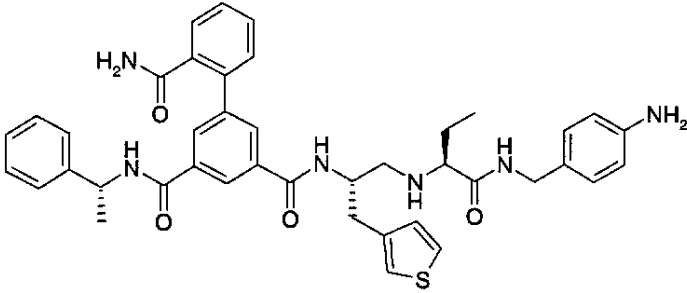
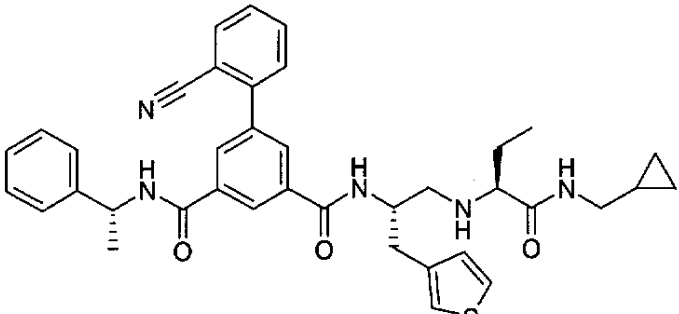
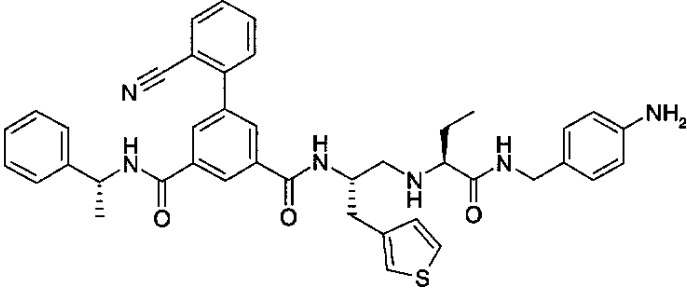
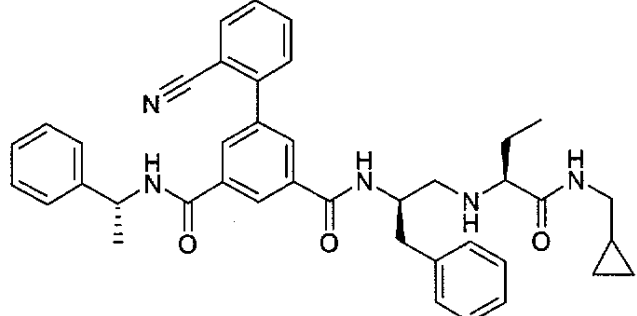
【0076】

【化 4 2】

(86)		9
(87)		9.1
(88)		9.2
(89)		10

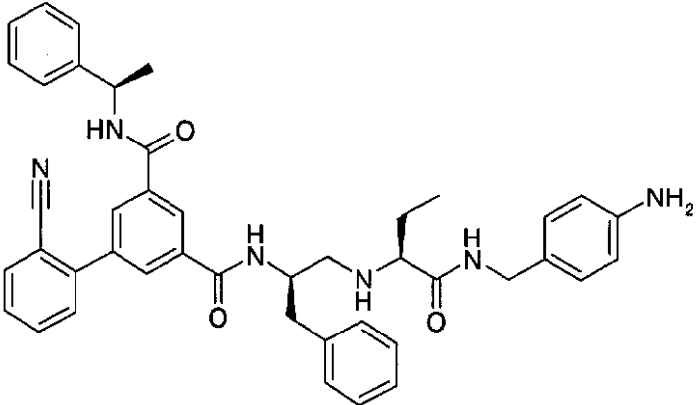
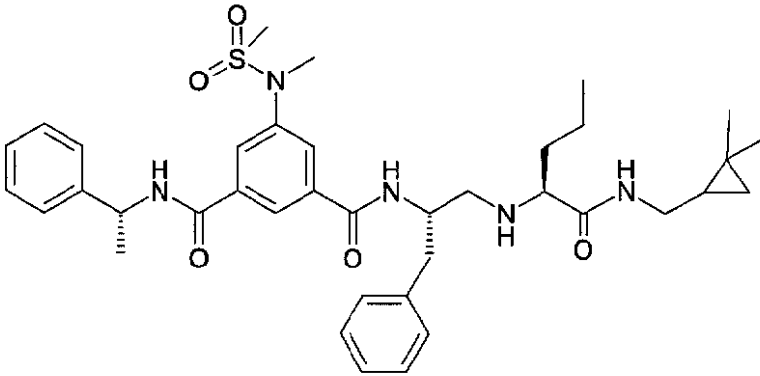
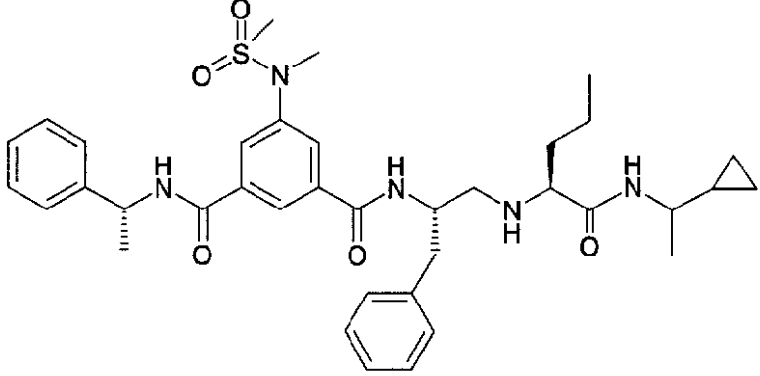
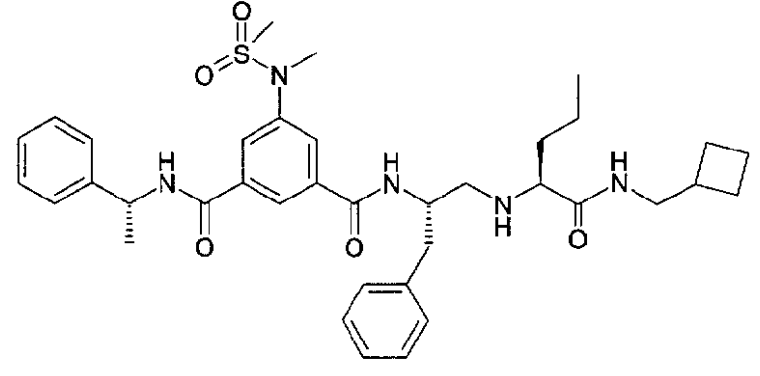
【0077】

【化 4 3】

(90)		11
(91)		11.1
(92)		11.2
(93)		11.3
(94)		11.4

【0078】

【化 4 4】

(95)		11.5
(96)		12
(97)		12.2
(98)		12.3

10

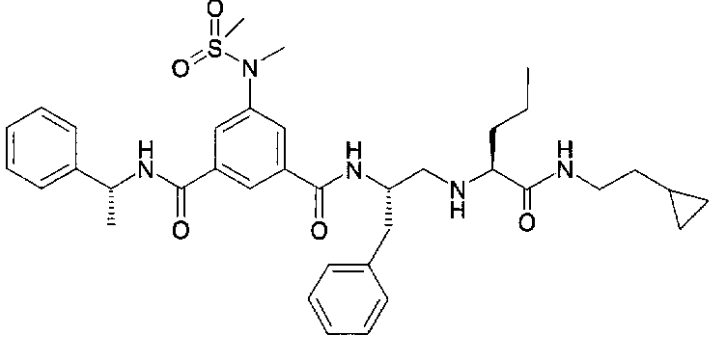
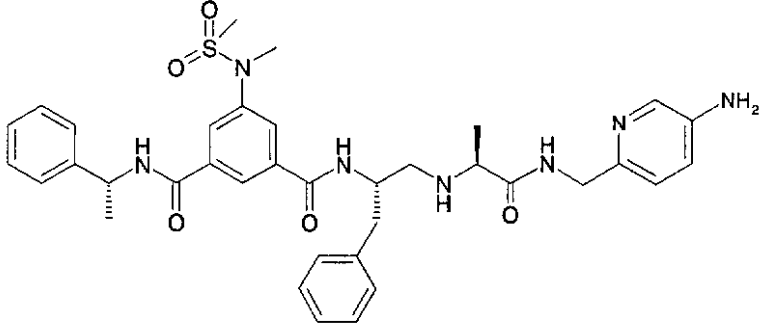
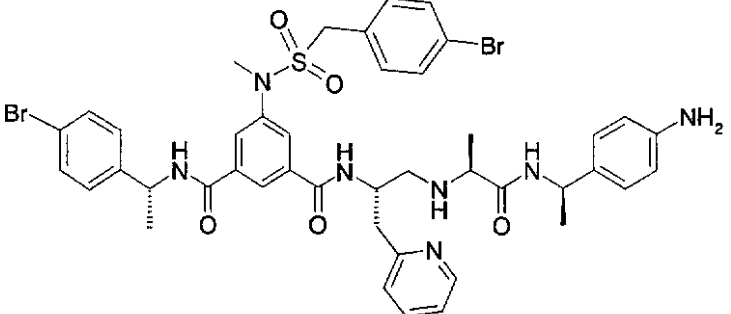
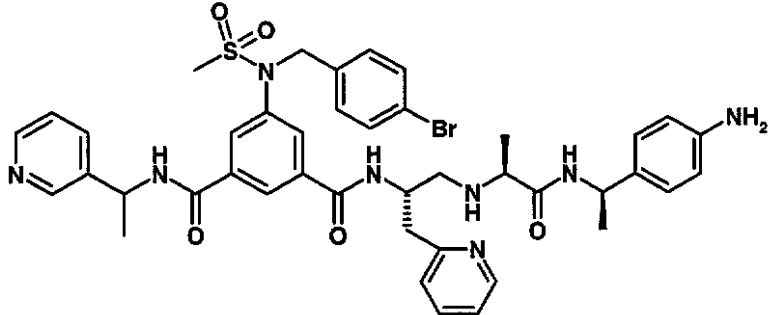
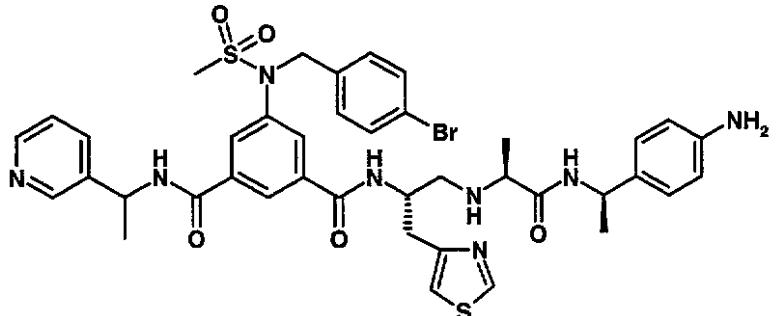
20

30

40

【0079】

【化 4 5】

(99)		12.4
(100)		13
(101)		14
(102)		14.1
(103)		14.2

【0080】

10

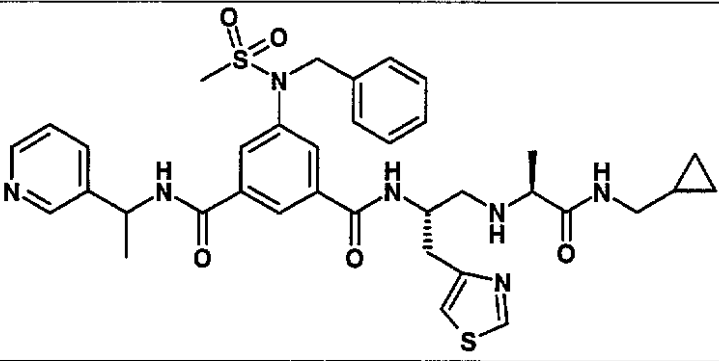
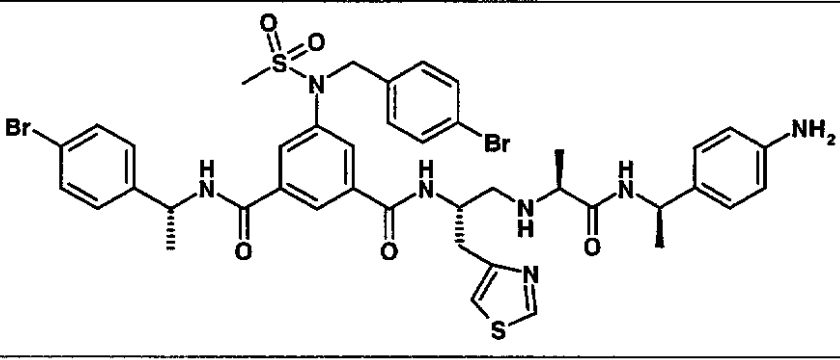
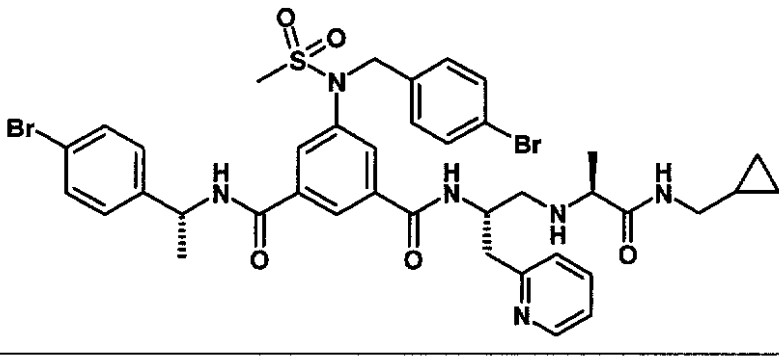
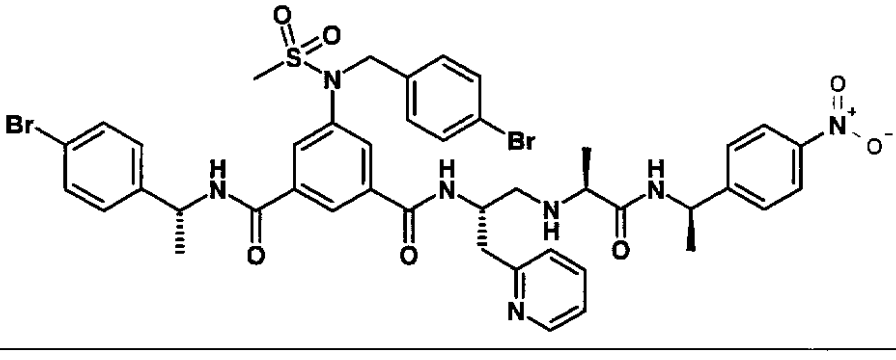
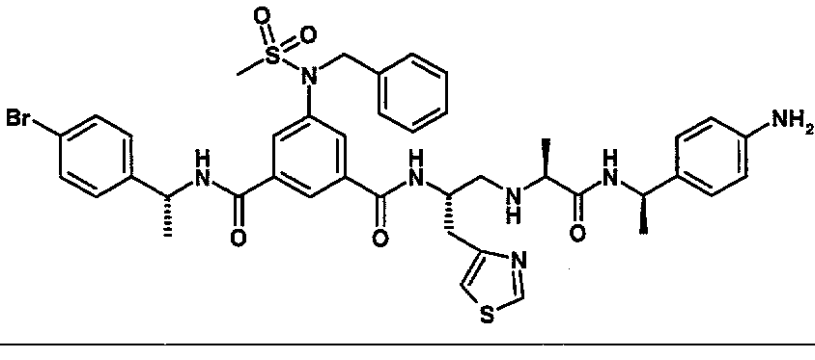
20

30

40

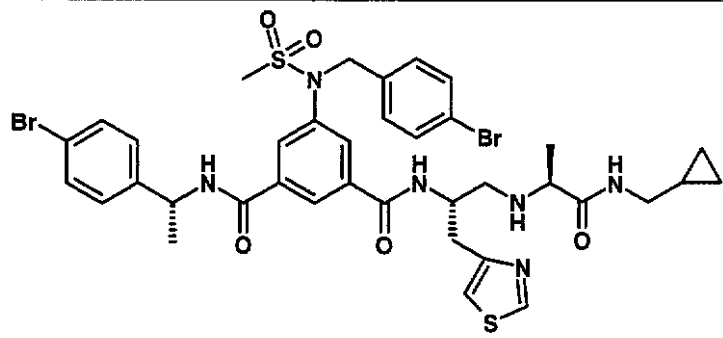
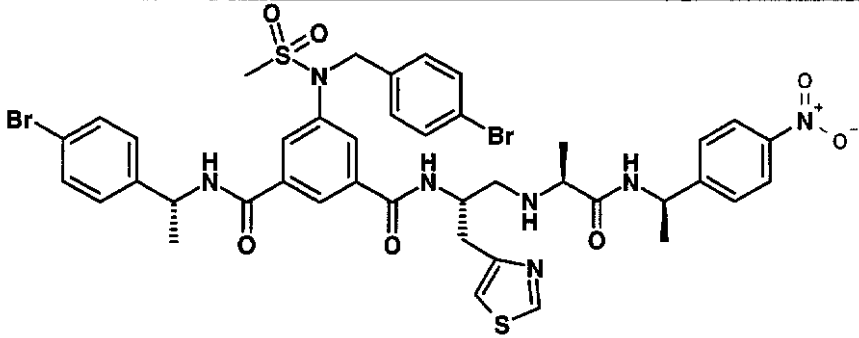
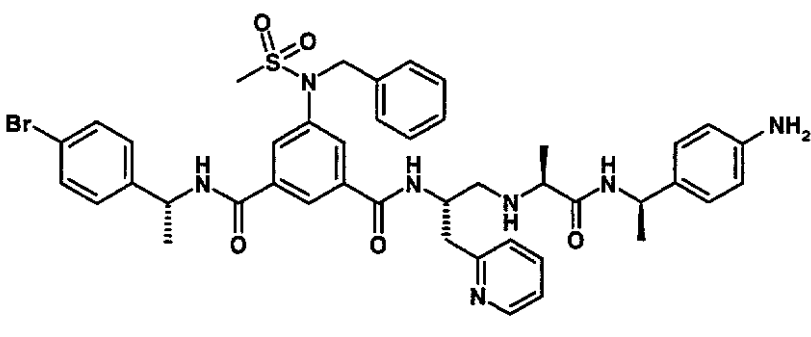
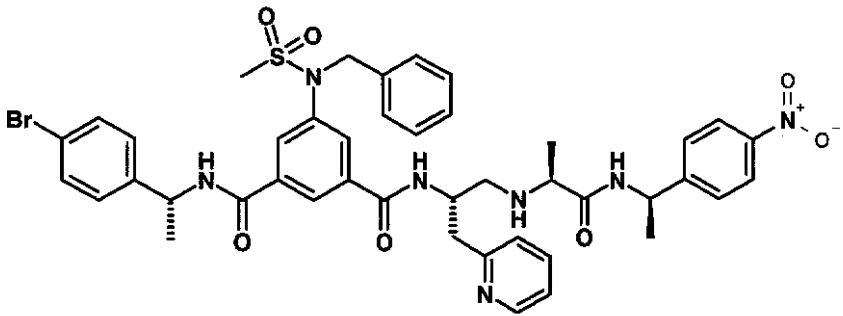
【 0 0 8 1 】

【化 4 7】

(109)		14.8
(110)		14.9
(111)		14.10
(112)		14.11
(113)		14.12

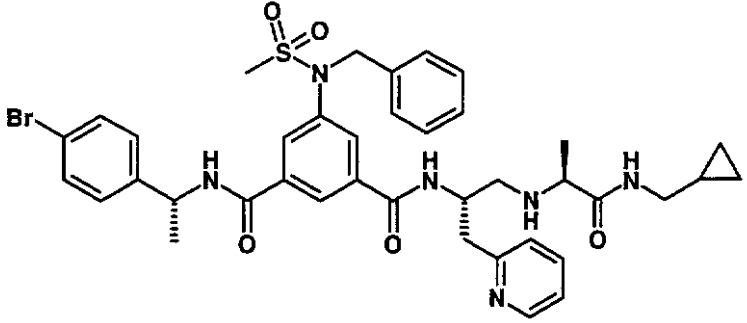
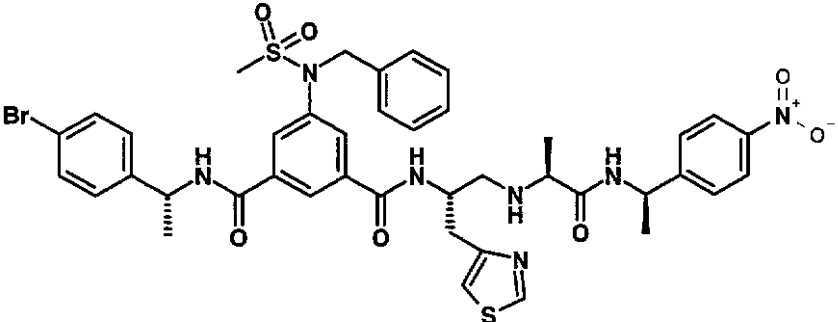
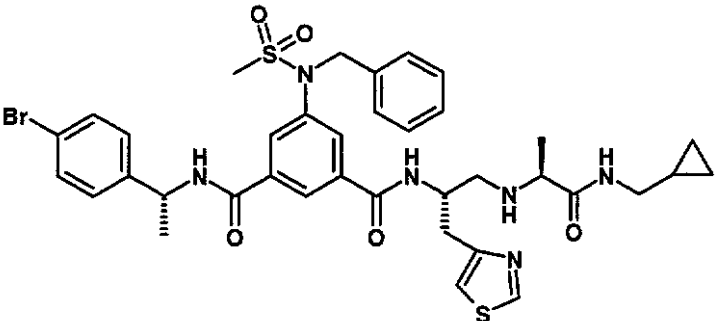
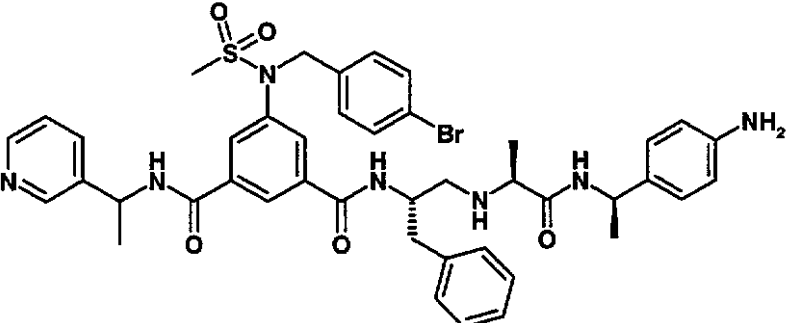
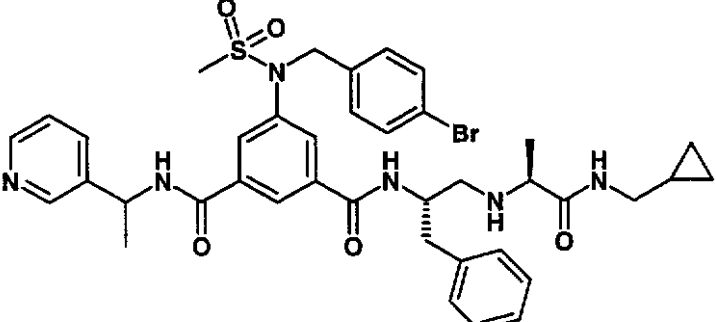
【0082】

【化 4 8】

(114)		14.13
(115)		14.14
(116)		14.15
(117)		14.16

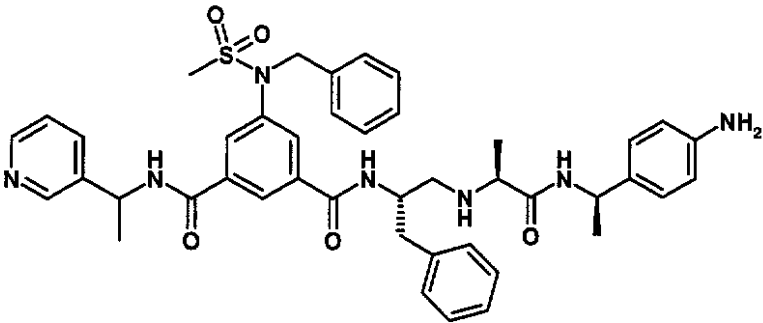
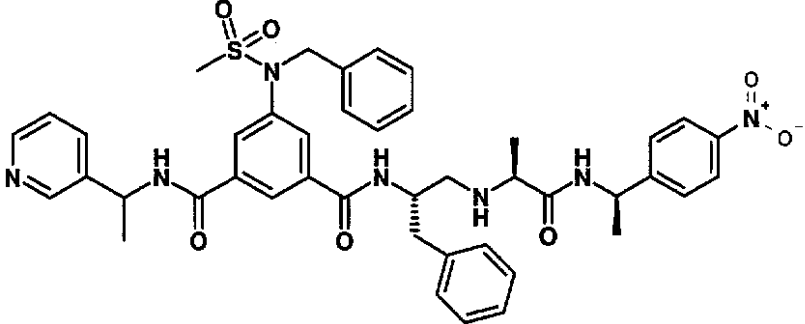
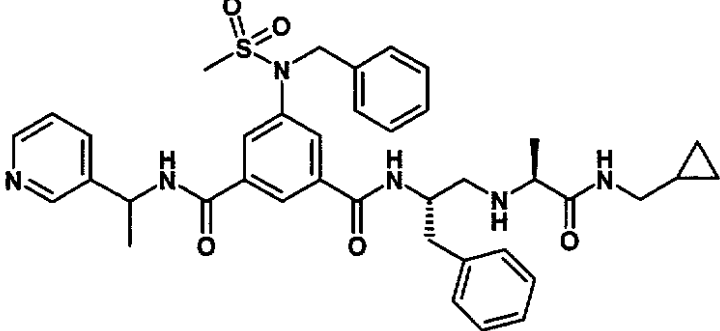
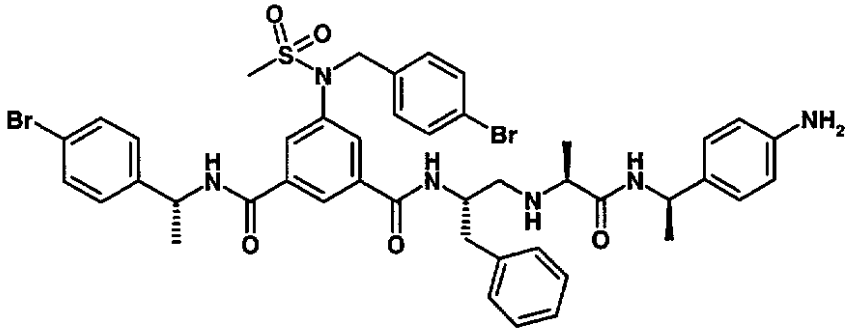
【0083】

【化 4 9】

(118)		14.17
(119)		14.18
(120)		14.19
(121)		14.20
(122)		14.21

【 0 0 8 4 】

【化 5 0】

(123)		14.22
(124)		14.23
(125)		14.24
(126)		14.25

【 0 0 8 5】

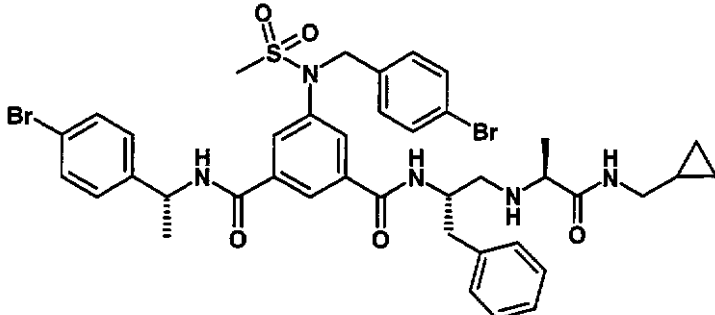
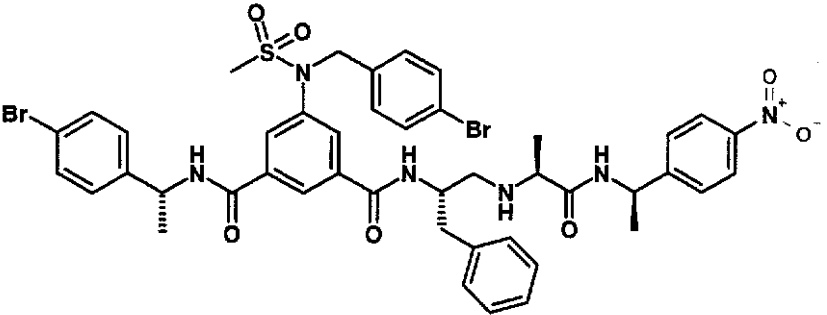
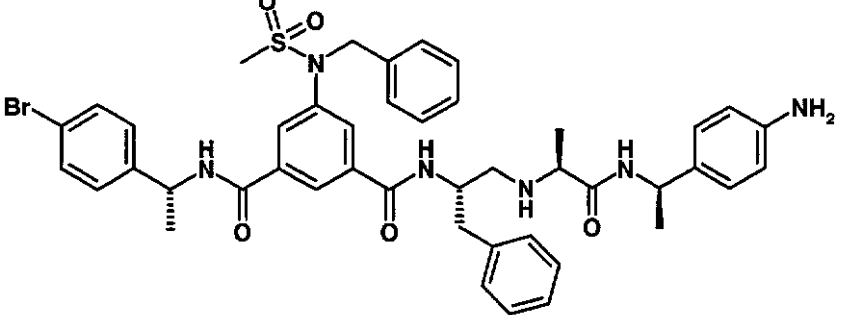
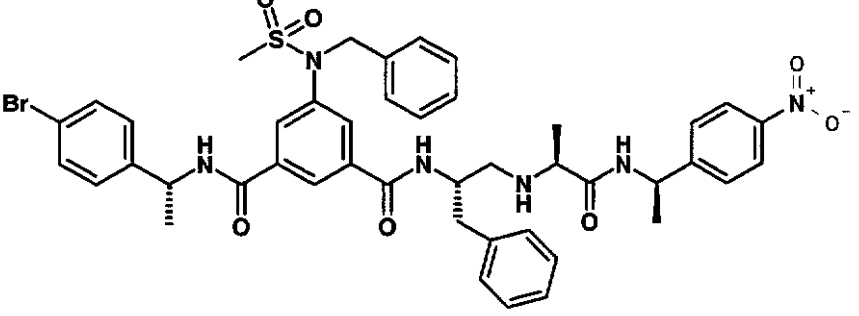
10

20

30

40

【化 5 1】

(127)		14.26
(128)		14.27
(129)		14.28
(130)		14.29

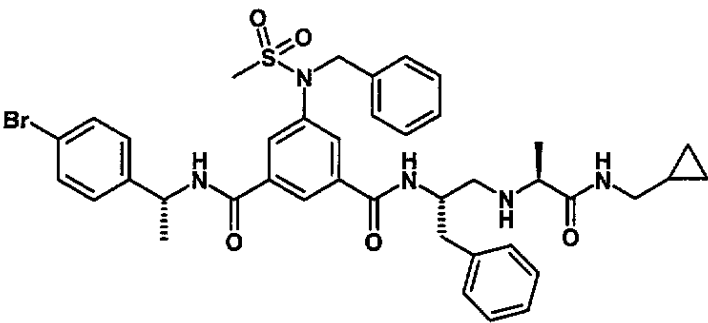
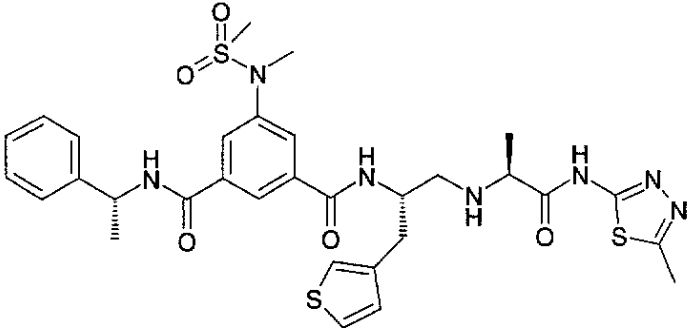
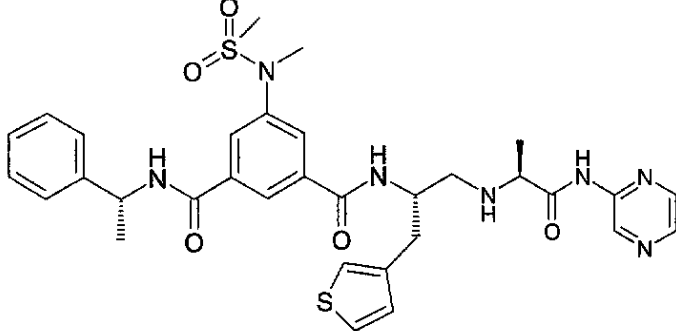
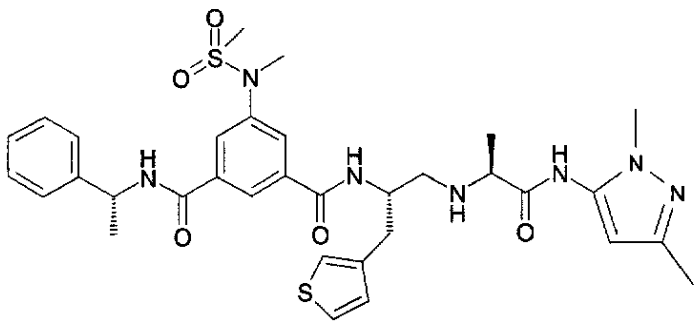
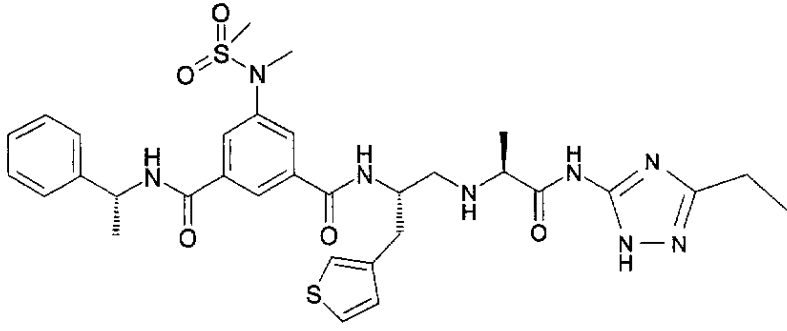
10

20

30

【 0 0 8 6 】

【化 5 2】

(131)		14.30
(132)		15
(133)		15.1
(134)		15.2
(135)		15.3

【0087】

【化 5 3】

(136)		15.4
(137)		15.5
(138)		15.6
(139)		15.7
(140)		16

【0088】

10

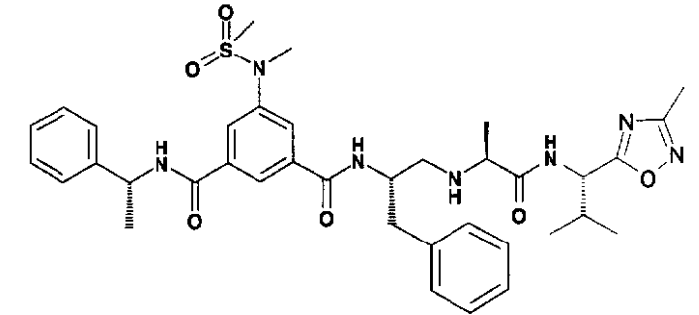
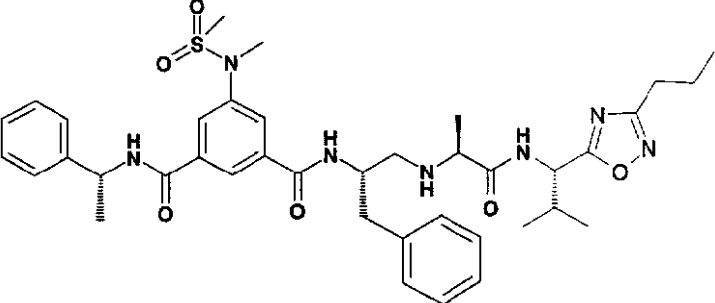
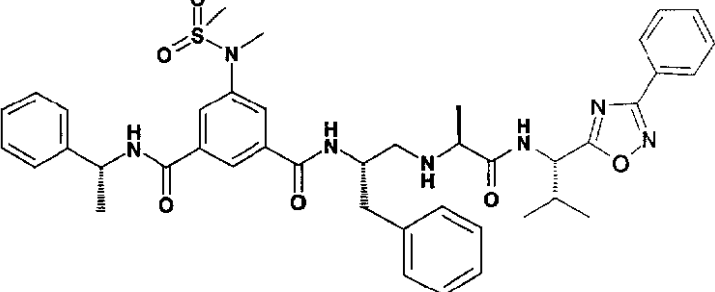
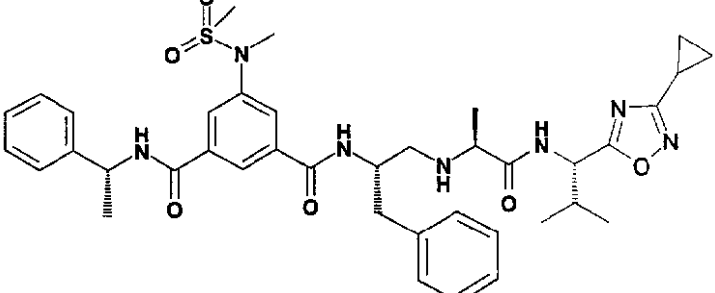
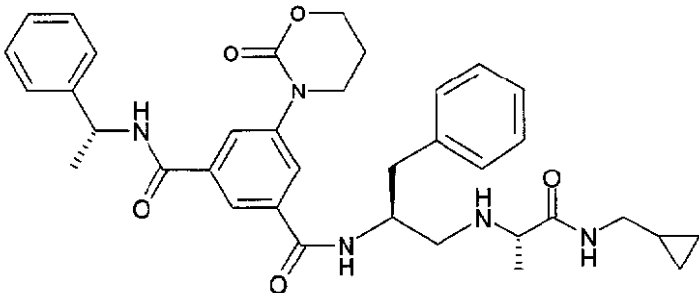
20

30

40

50

【化 5 4】

(141)		16.1
(142)		16.2
(143)		16.3
(144)		16.4
(145)		17

10

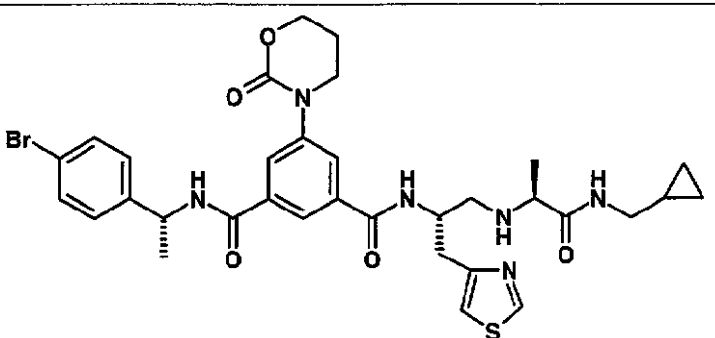
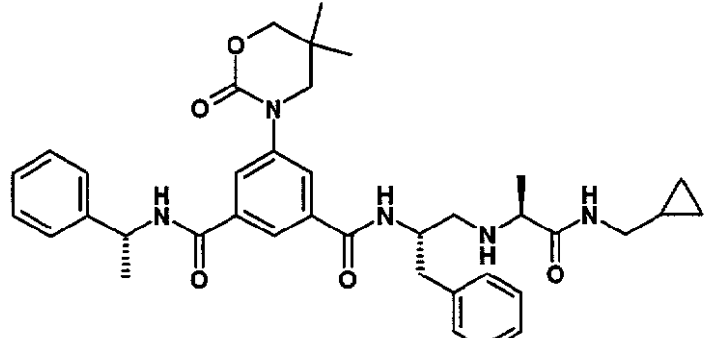
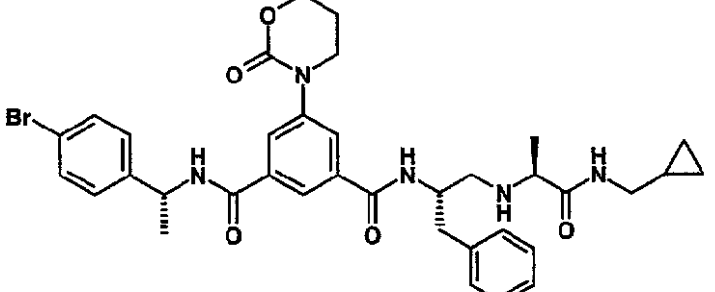
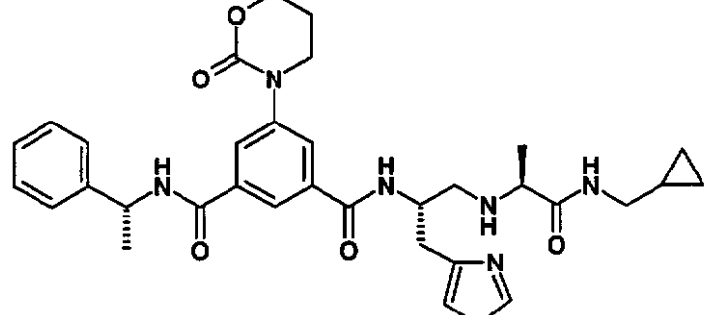
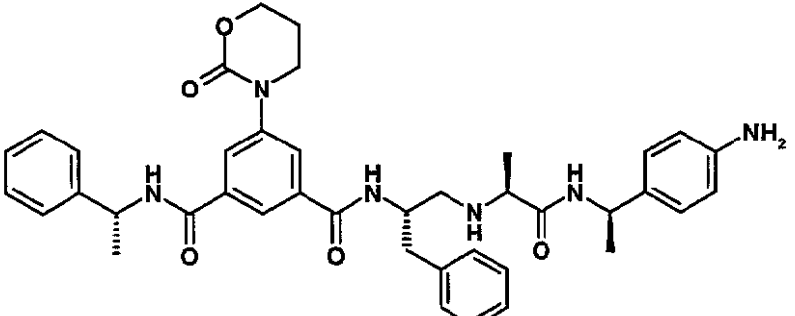
20

30

40

【0089】

【化 5 5】

(146)		17.1
(147)		17.2
(148)		17.3
(149)		17.4
(150)		17.5

【0090】

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(-CH₂-)、エチレン(-CH₂-CH₂-)、1-メチル-メチレン(-CH(CH₃)-)、1-メチル-エチレン(-CH(CH₃)-CH₂-)、1,1-ジメチル-エチレン(-C(CH₃)₂-CH₂-)、 n -プロパ-1,3-イレン(-CH₂-CH₂-CH₂-)、1-メチルプロパ-1,3-イレン(-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-)、2-メチルプロパ-1,3-イレン(-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-)等、並びに対応するミラー対称形が挙げられる。

10

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。

20

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。

30

【0091】

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_{3-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。

40

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。

【0092】

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

50

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。

【0093】

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-ベンゾジオキサソリル、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-オキシインダニル、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-ベンゾジオキサソリル、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。

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。

【0094】

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。

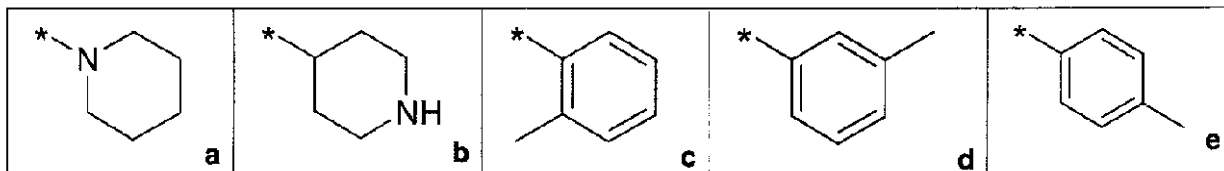
定義イソインドールは、異性体1H-及び2H-イソインドールを含む。

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。

【0095】

【化56】

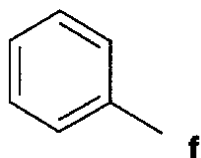


10

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。

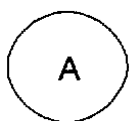
【0096】

【化57】



下記基

【化58】



20

30

【0097】

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。

40

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

50

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する。

【0098】

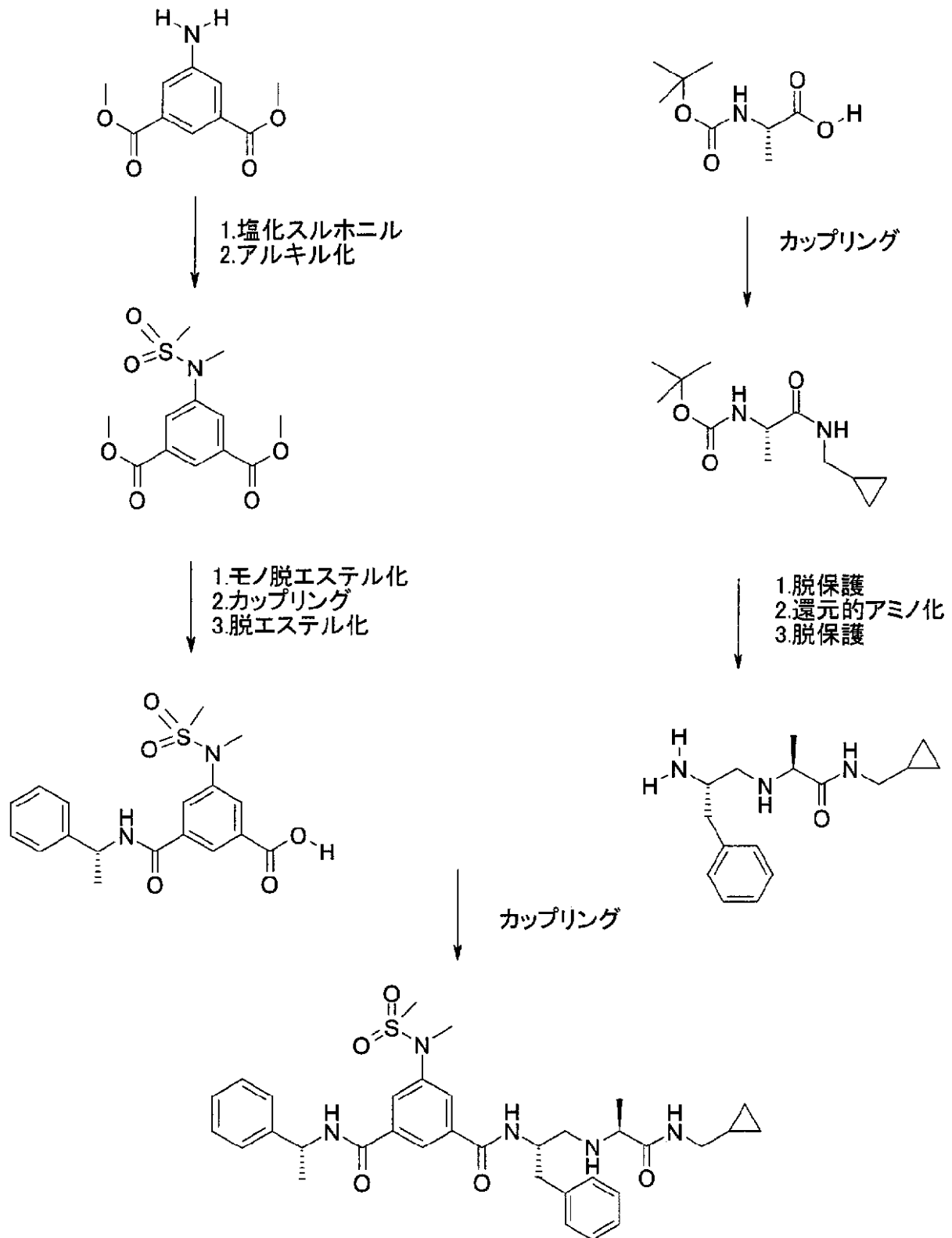
当業者に周知の出発化合物から、原則として既知の合成法を用いて本発明の化合物を得ることができる(例えば以下の文献参照：Houben Weyl - Methods of Organic Chemistry, Vol. E22, Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo Eds., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York)。化合物の構造が分かっていることを条件に、当業者は如何なるさらなる指導がなくても既知の出発原料から出発して本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

10

スキームA：

【0099】

【化 5 9】

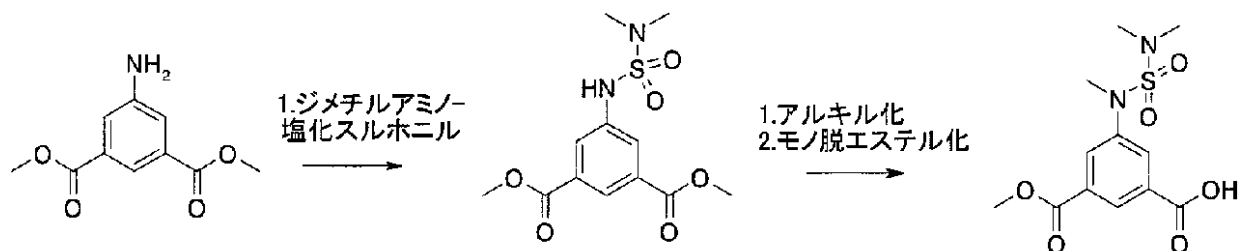


【0100】

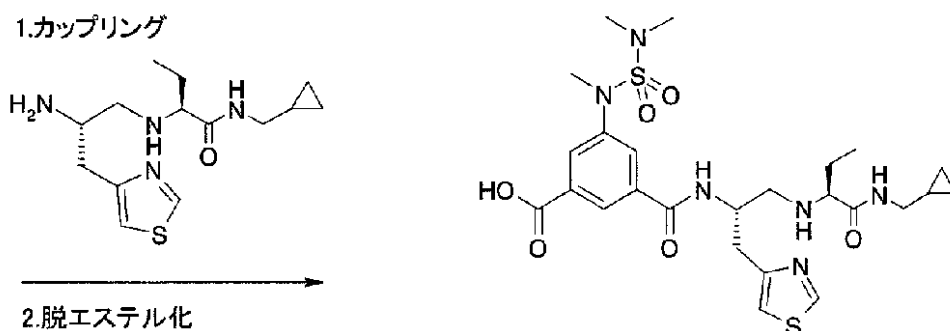
例として、ダイアグラムAは、本発明の化合物の合成を示す。Boc-保護アミノ酸から出発し、標準的なカップリング法でアミドを調製する。再び脱保護を行った後に得られるアミンをBoc-保護アミノアルデヒドで還元的にアミノ化する。再び脱保護を行った後に得られるアミンをイソフタル酸モノアミド成分とカップリングして最終生成物を得る。

代替合成法では、下記スキームBに従って本発明の化合物を調製できる。

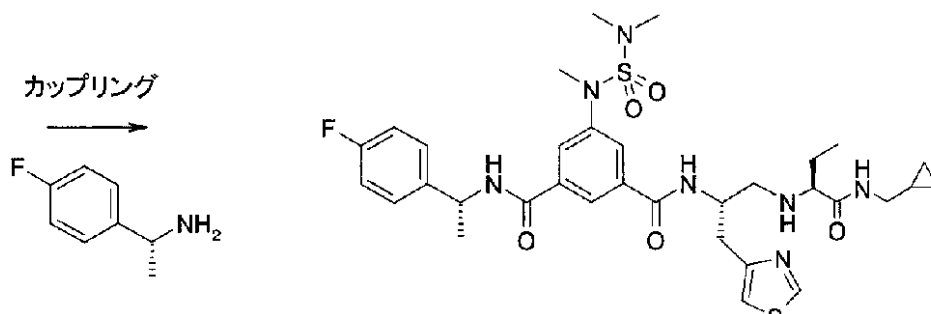
スキームB:
【0101】
【化60】



10



20



30

【0102】

このため、アミノイソフタル酸ジエステルを対応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つのエステル基の1つを切断する。次に、該化合物を、スキームAに従って還元的アミノ化によって調製されるジペプチド成分にカップリングし、該エステル官能基を鹼化し、該酸を対応アミンとカップリングして最終生成物を得る。

【0103】

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。

40

50

【0104】

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)の異常なプロセッシング又は $A\beta$ 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。

10

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。

20

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。

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。

30

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。

【0105】

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。

40

【0106】

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

50

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 $A\beta$ 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、ガラントミン；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、 α 2-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。

10

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、ガラントミン、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。

20

【0107】

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 $A\beta$ 若しくはその一部による能動的免疫化又はヒト化抗- $A\beta$ 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。

30

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と一緒に投与し；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。

40

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。

【0108】

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($A\beta$)の生産の減少をもたらすはずである。

50

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及びメマブシン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る。

【0109】

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に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50 μ M未満、好ましくは10 μ M未満、特に好ましくは1 μ M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10 μ l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1 μ M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200 μ l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IC₅₀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)~(150)は、上記試験で測定したIC₅₀値が30 μ M未満である。

【0110】

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、 $A\beta$ は β -セクレターゼによるAPPのプロセッ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 $A\beta$ 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。

$A\beta$ 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 $A\beta$ 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する細胞は、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 $A\beta$ 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 IC_{50} 値が $50\mu M$ 未満、好ましくは $10\mu M$ 未満、特に好ましくは $1\mu M$ 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。

【0111】

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 $37^{\circ}C$ 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、 $50\mu M$ ~ $50pM$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 40-及び $A\beta$ 42-特異性抗体(Nanotools, Germany)を使用するELISAを用いて検出する。 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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プロセッシング及び $A\beta$ 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。

【0112】

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5 μ M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: NH₂-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IC₅₀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)~(150)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】

【0113】

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

TLC 薄層クロマトグラフィー

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

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

HATU O-(7-アザ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ホスフェート

HOBt 1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール-水和物

conc. 濃縮した

RF 保持係数

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

【0114】

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 C₁₈ 3 μm、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。

【0115】

以下の条件下でHPLC 2データを作成した。

Abimed Gilson, Autoinjector 231 XL, フラクションコレクター202 C, 検出器118 UV/Vis, 溶出液は以下のとおり：

A：水と0.10%のTFA

B：アセトニトリルと0.10%のTFA

10

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0	90	10	20.00
5	90	10	20.00
16	50	50	20.00
25	50	50	20.00
31	0	100	20.00
32	90	10	20.00
37	90	10	20.00

用いた固定相はVarianカラム、Microsorb C₁₈ 8 μm、21.2mm×250mm；210～300nmの波長範囲でダイオードアレイ検出を行った。

20

同法(HPLC 2)を分取用HPLCについて行った。

【0116】

以下の条件下でHPLC 3データを作成した。

Waters ZQ2000, HP1100LC, Gilson Autoampler 215, HP1100PDAダイオードアレイ検出器

A：水と0.1%のTFA

B：アセトニトリルと0.1%のTFA

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95	5	1.00
0.50	95	5	1.00
4.00	2	98	1.00
4.35	2	98	1.00
4.50	95	5	1.00

30

用いた固定相はWatersカラム、Xterra MS C₁₈ 2.5 μm、4.6mm。

【0117】

以下の条件下でHPLC 4データを作成した。

Waters ZQ2000, Alliance 2795, Waters996 PDAダイオードアレイ検出器

A：水と0.1%のTFA

B：アセトニトリルと0.1%のTFA

時間(分)	%A	%B	流速(ml/分)
0.00	95	5	1.00
0.10	95	5	1.00
5.10	2	98	1.00
6.50	2	98	1.00
7.00	95	5	1.00

40

用いた固定相はWatersカラム、Xterra MS C₁₈ 2.5 μm、4.6mm。

【0118】

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

50

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

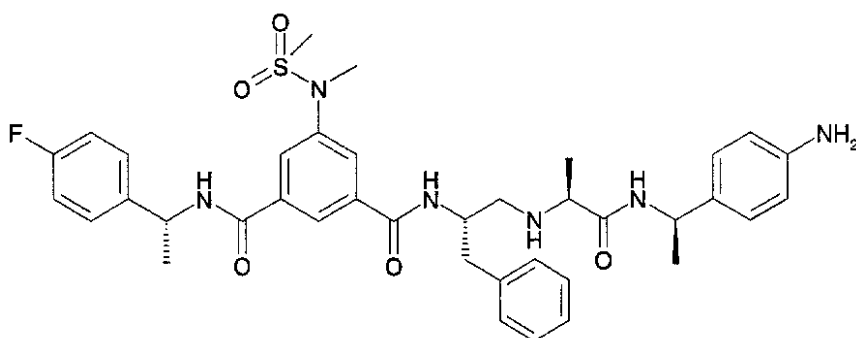
用いた固定相はWatersカラム、Xterra MS C₁₈ 2.5 μm、4.6mm×30mm(カラム温度：25℃で一定)。

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：

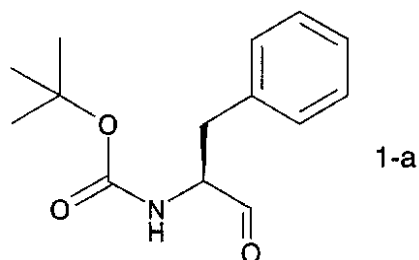
【0119】

【化61】



a) 1-aの調製：

【化62】



【0120】

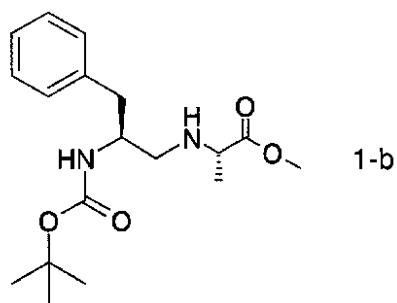
11.4g(26.9mmol)のDess-Martinペルヨージナンを75mlのジクロロメタンに懸濁させ、この既成懸濁液に周囲温度にて15分以内で6.08g(24.2mmol)の(S)-(-)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニル-1-プロパノールと25mlのジクロロメタンの溶液を滴加してから周囲温度で14時間攪拌した。次に、Na₂S₂O₃溶液(10%)と飽和NaHCO₃を滴加し、混合物を周囲温度で30分間攪拌した。相を分け、無機相をジクロロメタンで抽出し、混ぜ合わせた有機相を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥させ、真空中でエバポレートした。粗生成物を何らさらに精製せずに次の試験で使用した。

収量：6.0g(20.5mmol)(85%)の1-a。

ES-MS (M⁺) = 249

1-bの調製：

【化 6 3】



【 0 1 2 1】

10

150mlのジクロロメタン中の5.0g(20.1mmol)の1-a、2.8g(20.1mmol)のL-アラニンメチルエステル塩酸塩、3.43ml(20.1mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を周囲温度で1時間攪拌してから6.3g(28.1mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドと1.2ml(20.1mmol)の酢酸を加えて混合物を周囲温度で一晩攪拌した。この懸濁液を飽和NaHCO₃溶液と混ぜ合わせて20分間攪拌し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させて真空中でエバポレートした。Flashmaster(50gのシリカゲル；溶出勾配(ジクロロメタン/エタノール,100%→95%/5%))を用いて粗生成物を精製した。

収量：3.9g(58%)の1-b。

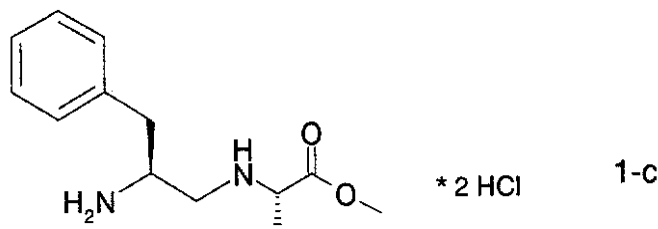
ES-MS (M+H)⁺ = 337

RT(HPLC-MS) = 2.51分

20

1-cの調製：

【化 6 4】



【 0 1 2 2】

30

ジオキサン中の5ml(20mmol)のHClを酢酸エチル中の3.9g(11.6mmol)の1-bの溶液に加えて混合物を周囲温度で14時間攪拌した。次に、固体を吸引ろ過した。

収量：3.1g(84%)の1-c。

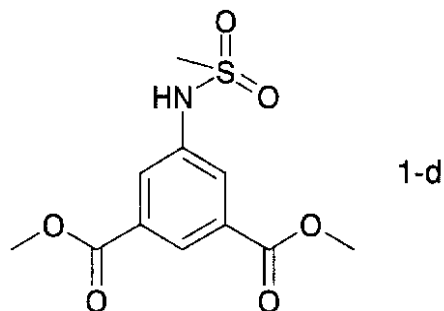
ES-MS (M+H)⁺ = 237

RT(HPLC-MS) = 2.88分

1-dの調製：

【化 6 5】

40



【 0 1 2 3】

1.5ml(19.1mmol)のピリジンに19mlのジクロロメタン中の2.0g(9.56mmol)の5-アミノイソフタル酸ジメチルの溶液を加えた。次に、混合物を0℃に冷却し、ゆっくり0.82ml(10.5mmol)の塩化メタンスルホン酸を加えて混合物を周囲温度で2時間攪拌した。それを1N 塩

50

酸で抽出し、有機相中に生じた結晶を吸引ろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。結晶を50℃で14時間乾燥させた。

収量：2.7g(96%)の1-d。

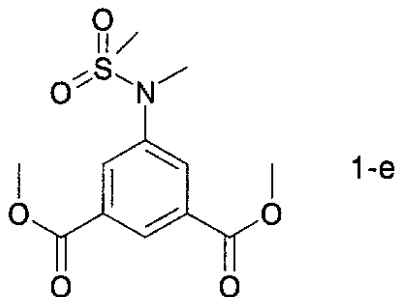
ジクロロメタン/メタノール(95/5)中のTLCにより均一物質

ES-MS (M-H)⁺ = 286

RT(HPLC-MS) = 2.65分

1-eの調製：

【化66】



【0124】

2.65g(9.22mmol)の1-dを0.74g(18.5mmol)の水素化ナトリウム(鉱油中60%)と10mlのN,N-ジメチルホルムアミドの懸濁液に添加してから1.38ml(18.4mmol)のヨウ化メチルと混ぜ合わせた。溶液を周囲温度で1時間攪拌してから100mlの水を加え、該溶液を酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、真空中でエバポレートした。

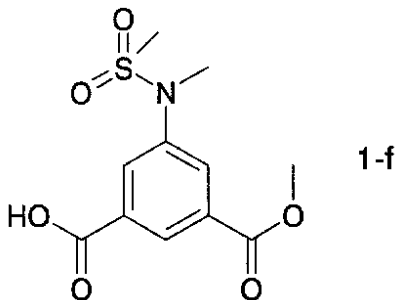
収量：2.7g(97%)の1-e。

ES-MS (M+NH₄)⁺ = 319

RT(HPLC-MS) = 2.72分

1-fの調製：

【化67】



【0125】

2.7g(8.96mmol)の1-eを20mlのメタノールと20mlのテトラヒドロフランの混合物に溶かして0℃に冷却した。次に、8.9ml(8.96mmol)の1Nの水酸化ナトリウム溶液を加え、混合物を周囲温度で4時間攪拌した。次に、反応混合物をエバポレートし、30mlの1N塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥させ、真空中でエバポレートした。溶出液混合物ジクロロメタン/メタノール(95/5)を用いて粗生成物をフラッシュカラム(容積500ml)で精製した。

収量：1.2g(47%)の1-f。

ES-MS (M+H)⁺ = 288

RT(HPLC-MS) = 3.36分

RT (HPLC 1) = 3.86分

1-gの調製：

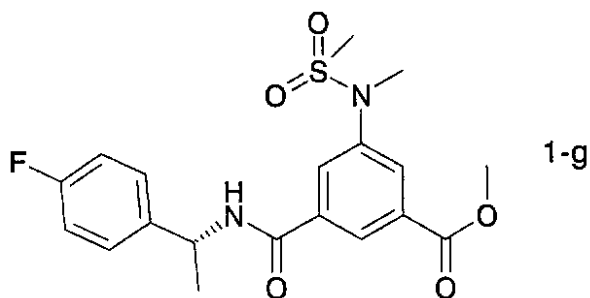
10

20

30

40

【化 6 8】



【 0 1 2 6】

10

0.20g(0.70mmol)の1-fを10mlのジクロロメタンに溶かしてから0.47ml(2.79mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、0.25g(0.77mmol)のTBTU、0.10g(0.70mmol)のR-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミンを加えて混合物を1時間攪拌した。反応混合物をまずKHCO₃溶液で洗浄してから水で洗浄した。相分離カートリッジに通して有機相を分別し、真空中でエバポレートした。粗生成物をフラッシュカラム(容積250ml)に通してジクロロメタン/メタノール100%→99%/1%の勾配を用いて精製した。

収量：0.28g(98%)の1-g。

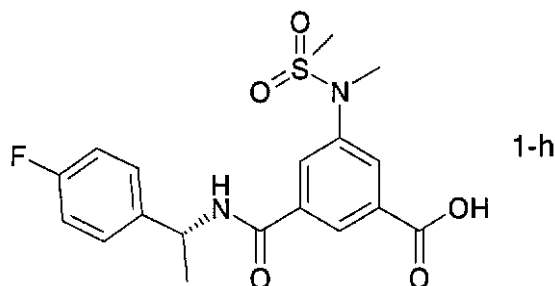
ES-MS (M+H)⁺ = 409

RT (HPLC-MS) = 3.00分

1-hの調製：

20

【化 6 9】



【 0 1 2 7】

30

0.26g(0.64mmol)の1-gを10mlのメタノールに溶かし、3.18ml(6.37mmol)の1Nの水酸化ナトリウム溶液を加え、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。次に、真空中で溶媒を除去し、残留物を2Mの塩酸で酸性に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、真空中でエバポレートした。

収量：200mg(80%)の1-h。

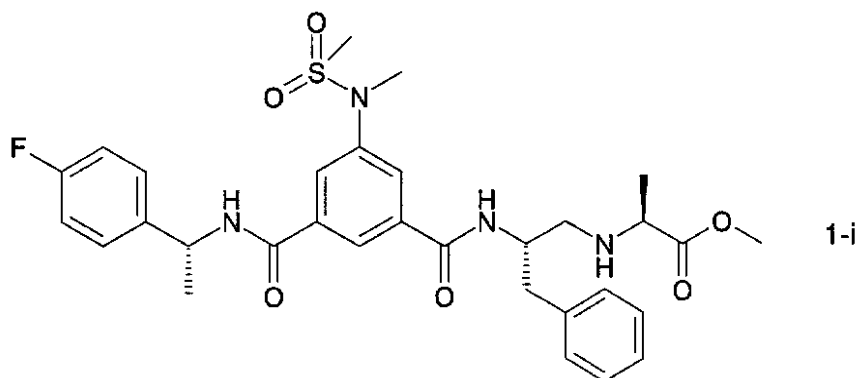
ES-MS (M-H)⁻ = 393

RT (HPLC-MS) = 2.75分

1-iの調製：

【化 7 0】

40



50

【0128】

5mlのテトラヒドロフラン中63.8mg(0.16mmol)の1-hと50.0mg(0.16mmol)の1-cから1-gと同様に1-iを調製した。

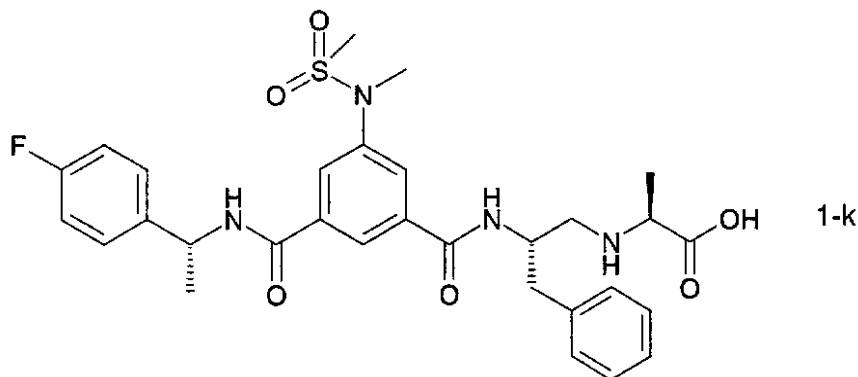
収量：100mg(74%)の1-i。

HPLC-MS (M+H)⁺ = 613

RT (HPLC 1) = 4.58分

1-kの調製：

【化71】



10

【0129】

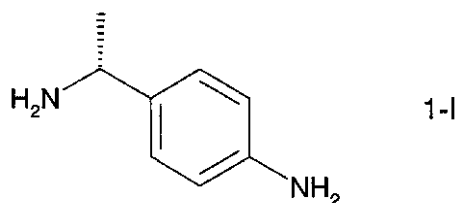
1-iを2mlのメタノールに溶かしてから0.3ml(1.00mmol)の水酸化リチウム溶液(8%)と混ぜ合わせて周囲温度で2時間攪拌した。次に、混合物を2Nの塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出し、有機相を真空中でエバポレートした。粗生成物を次工程で用いた。

収量：100mg(102%)の1-k。

HPLC-MS (M+H)⁺ = 599

1-lの調製：

【化72】



30

【0130】

1.9g(9.38mmol)のR-α-メチル-4-ニトロベンジルアミンを50mlの酢酸エチルに溶かしてから7.4g(32.8mmol)の塩化スズ(II)二水和物を加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。次に、混合物を濃アンモニアでアルカリ性にし、沈殿した固体を吸引ろ過し、ろ液を水で洗浄し、乾燥させ、真空中でエバポレートした。

収量：794mg(62%)の1-l。

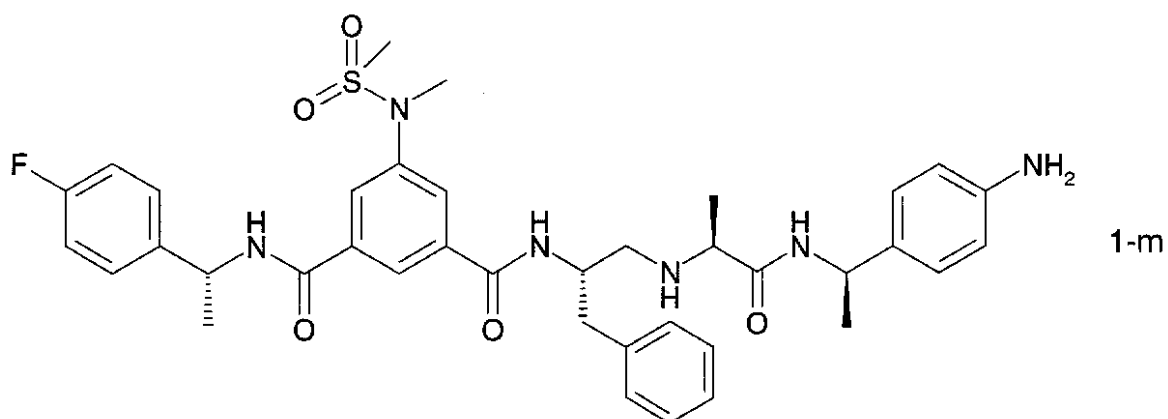
ES-MS (M+H)⁺ = 137

RT (HPLC-MS) = 1.71分

1-mの調製：

40

【化 7 3】



10

【0 1 3 1】

5mlのテトラヒドロフラン中50mg(0.084mmol)の1-kと11.4mg(0.084mmol)の1-lから1-iと同様に1-mを調製した。

収量：29mg(48%)の1-m。

ES-MS (M+H)⁺ = 717

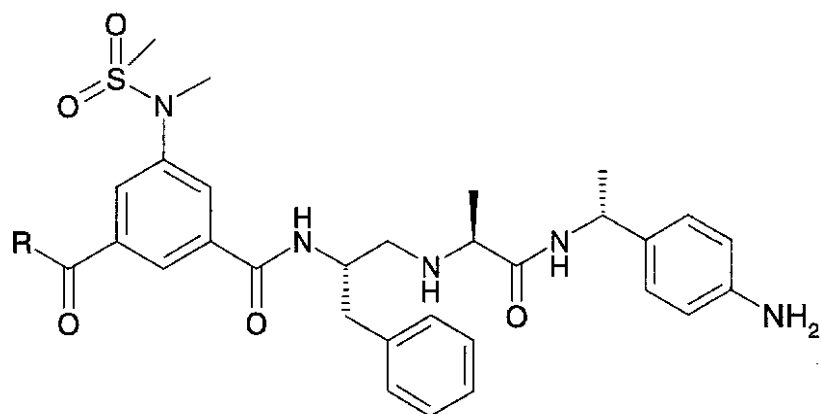
RT (HPLC-MS) = 2.5分

一連の1-d~1-mと同様に以下の実施例を調製した。

20

【0 1 3 2】

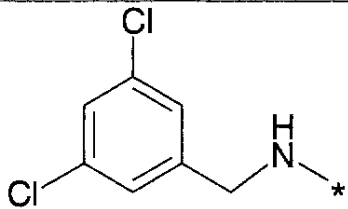
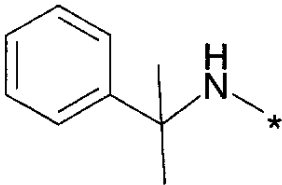
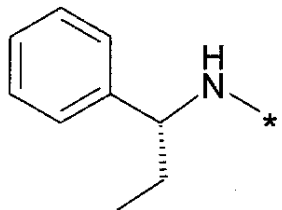
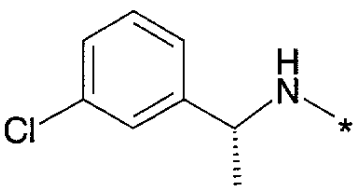
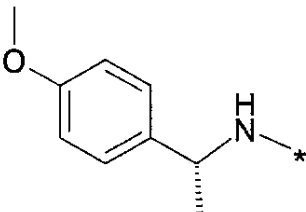
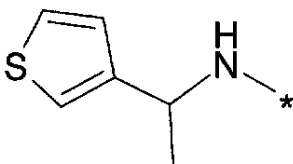
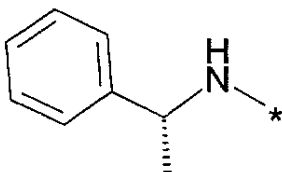
【化 7 4】



30

【0 1 3 3】

【化 7 5】

実施例	R	MS	RT HPLC-MS
1.2		753/755/757 (M+H) ⁺	2.81 分
1.3		713 (M+H) ⁺	2.56 分
1.4		713 (M+H) ⁺	2.54 分
1.5		733/735 (M+H) ⁺	2.63 分
1.6		729 (M+H) ⁺	2.47 分
1.7		705 (M+H) ⁺	2.47 分
1.8		699 (M+H) ⁺	2.51 分

10

20

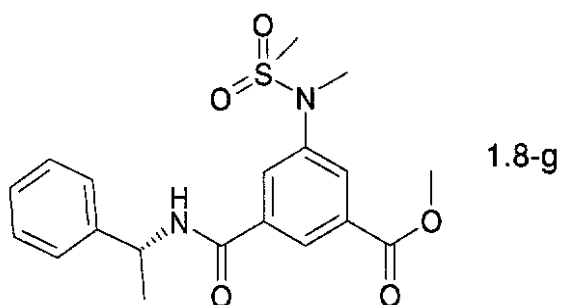
30

40

【 0 1 3 4 】

50

1.8-gの調製：
【化76】



10

【0135】

0.50g(1.74mmol)の1-fを10mlのジクロロメタンに溶かしてから1.18ml(6.92mmol)のDIPEA、0.62g(1.91mmol)のTBTU及び0.23ml(1.74mmol)の(R)-1-フェニル-エチルアミンを加えた。1時間後、溶液をKHCO₃飽和水溶液と水で抽出した。有機相を真空中でエバポレートした。粗生成物を250gのシリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル)上でクロマトグラフ処理した。

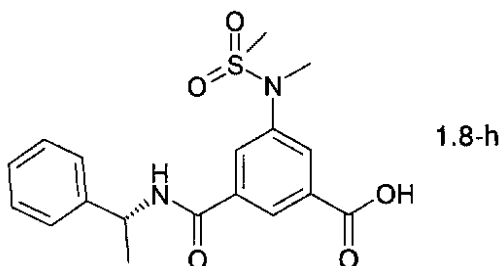
収量：0.58g(85%)の1.8-g

RT (HPLC-MS) = 2.99分。

ES-MS (M+H)⁺ = 391

1.8-hの調製：

【化77】



20

【0136】

0.17g(0.44mmol)の1.8-gを5mlのTHF/メタノール(1:1)に溶かし、0.44ml(1.76mmol)の4Mの水酸化ナトリウム溶液を加え、混合物を周囲温度で5時間攪拌した。2Mの塩酸を用いて溶液をpH 3に調整して真空中でエバポレートした。生じた沈殿物をろ別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。

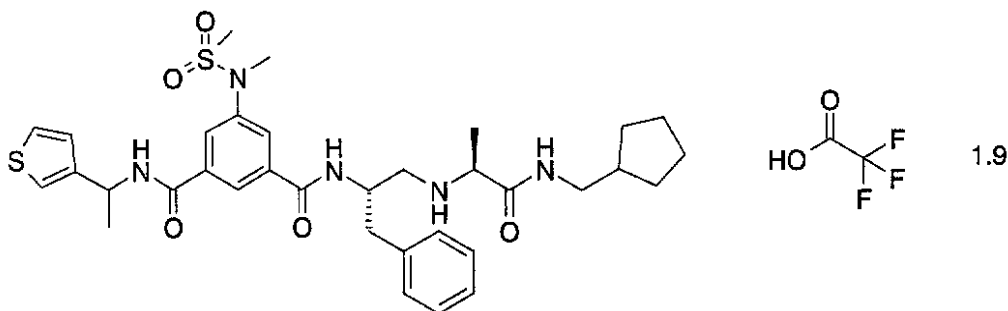
収量：0.13g(79%)の1.8-g

ES-MS (M-H)⁺ = 375

RT (HPLC-MS) = 2.71分

実施例1.9：

【化78】



40

【0137】

実施例1と同様に実施例1.9を調製した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

50

収量 : 33mg (58%)

ES-MS (M-H)⁺ = 688

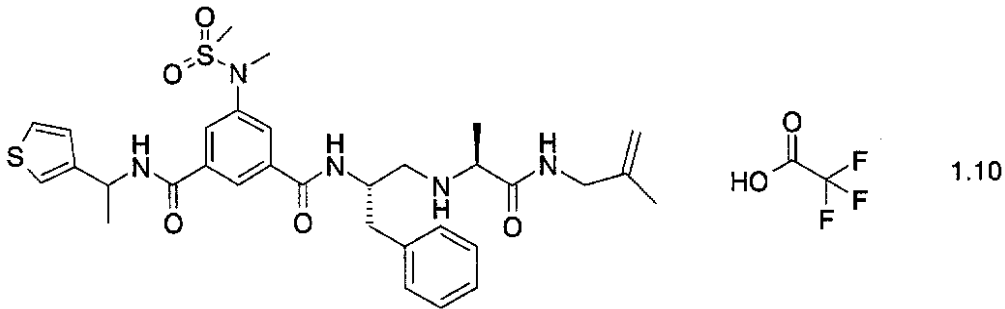
RT (HPLC-MS) = 2.87分

RT (HPLC-1) = 4.85分

RT (HPLC-2) = 20.1分

実施例1.10 :

【化79】



10

【0138】

実施例1と同様に実施例1.10を調製した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

収量 : 26mg (60%)

ES-MS (M-H)⁺ = 640

RT (HPLC-MS) = 2.76分

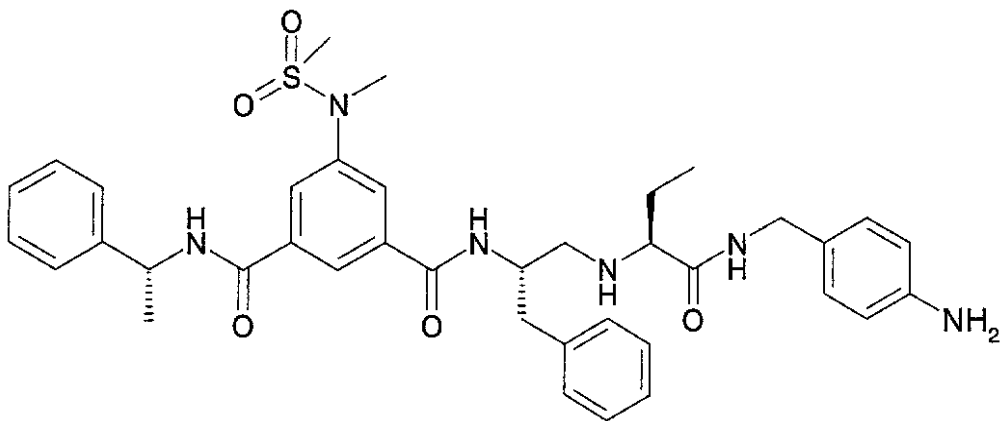
RT (HPLC-1) = 4.63分

RT (HPLC-2) = 19.2分

【0139】

実施例2 :

【化80】

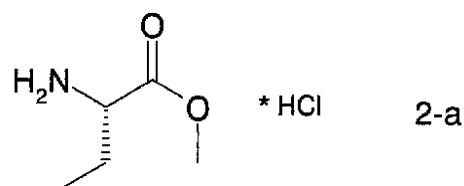


30

【0140】

2-aの調製 :

【化81】



40

【0141】

10.0g (49.2mmol) のBOC-L-2-アミノ酪酸を100mlのメタノールに溶かして6ml (82.2mmol) の塩化チオニルを0℃で滴加した。この溶液を周囲温度で14時間攪拌してから真空中でエ

50

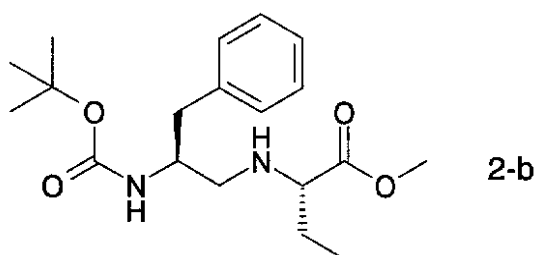
バポレートした。

収量：7.6g(101%)の2-a。

ES-MS (M+H)⁺ = 118

2-bの調製：

【化 8 2】



10

【 0 1 4 2 】

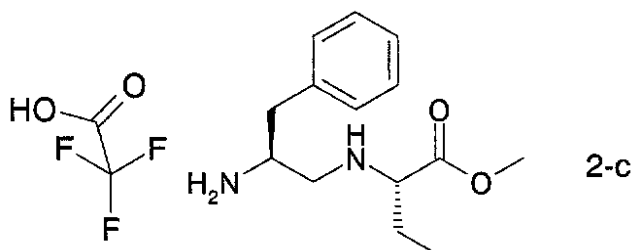
3.3g(21.5mmol)の2-aと5.3g(21.3mmol)のBOC-L-フェニルアラニノールから出発して1-bと同様に2-bの調製を進めた。

収量：7.46g(99%)の2-b。

RT (HPLC-MS) = 2.51分

2-cの調製：

【化 8 3】



20

【 0 1 4 3 】

200mlのジクロロメタンに溶かした7.46g(21.3mmol)の2-bに8mlのトリフルオロ酢酸を加え、混合物を周囲温度で14時間攪拌した。次に、溶液を再び2時間還流させ、冷まして真空中でエバポレートした。

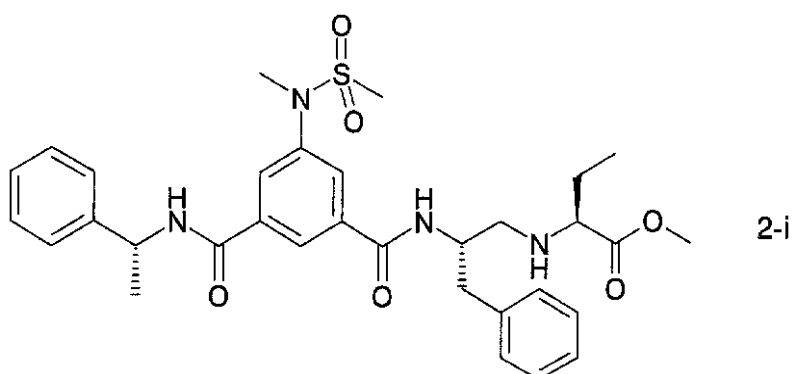
収量：粗製形態で12.7g(164%)の2-c。

ES-MS (M+H)⁺ = 251

RT (HPLC-MS) = 1.87分

2-iの調製

【化 8 4】



40

【 0 1 4 4 】

40mlのテトラヒドロフラン中1.2g(3.1mmol)の1.8-hと1.16g(3.19mmol)の2-cから出発して1-iと同様に2-iを調製した。

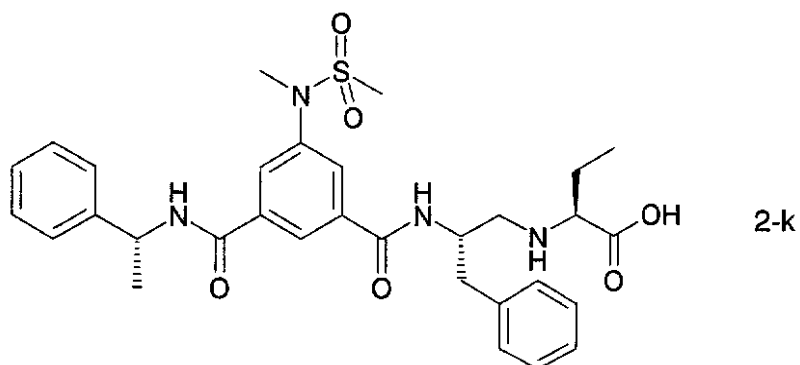
収量：1.03g(53%)の2-i。

50

ES-MS (M+H)⁺ = 609

2-kの調製：

【化 8 5】



10

【 0 1 4 5 】

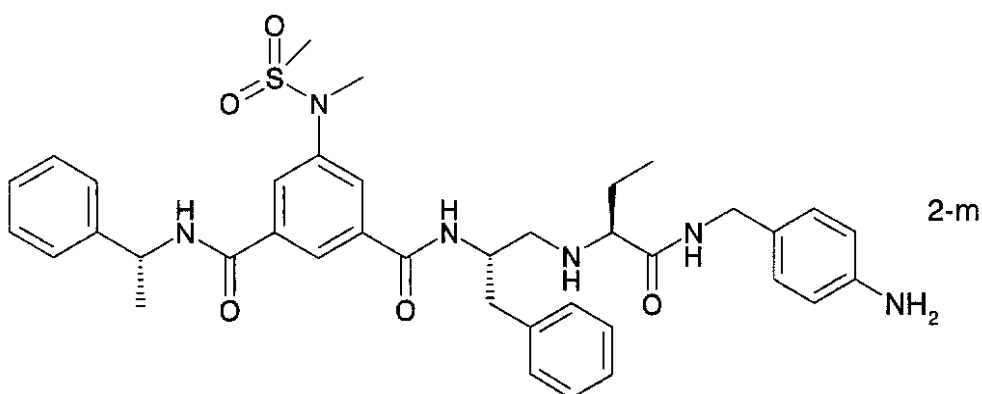
630mg(1.04mmol)の2-iから出発して1-kと同様に2-kの調製を行った。

ES-MS (M+H)⁺ = 595

RT (HPLC 1) = 4.4分

2-mの調製：

【化 8 6】



20

30

【 0 1 4 6 】

20mg(0.034mmol)の2-kと4.2mg(0.034mmol)の4-アミノベンジルアミンから出発して1-mと同様に2-mの調製を行った。

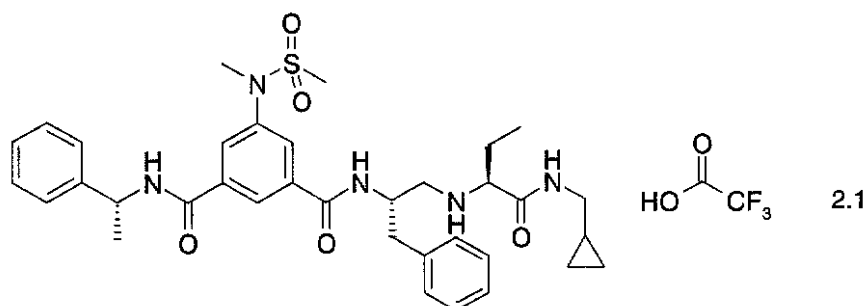
収量：9.0mg(33%)の2-m

ES-MS (M+H)⁺ = 699

RT (HPLC 2) = 18分

2.1の調製：

【化 8 7】



40

【 0 1 4 7 】

20.2mg(0.034mmol)の2-kと2.42mg(0.034mmol)のシクロプロピルメチルアミンから出発して2-mと同様に2.1を調製した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

50

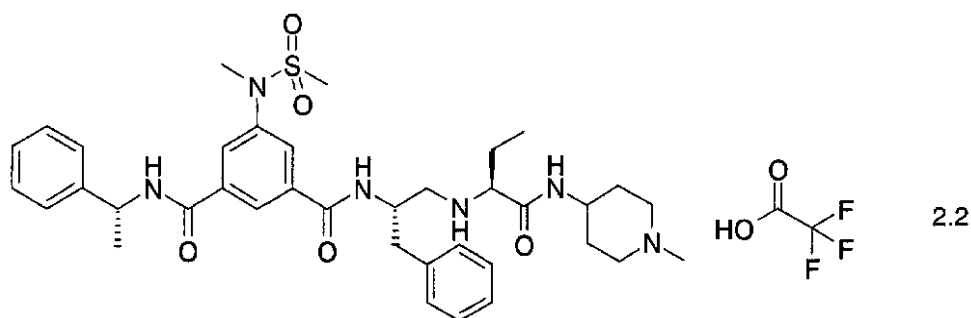
収量：12.0mg (55%) の2.1

ES-MS (M+H)⁺ = 648

RT (HPLC 2) = 20.4分

2.2の調製：

【化 8 8】



10

【0 1 4 8】

20.2mg (0.034mmol) の2-kと3.88mg (0.034mmol) の4-アミノ-1-メチルピペリジンから出発して2-mと同様に2.2を調製した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

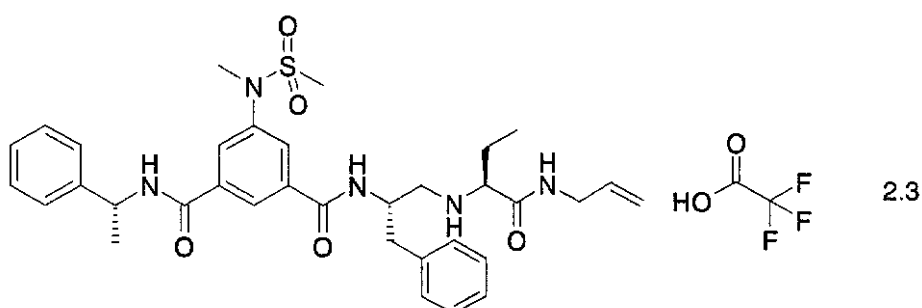
収量：8mg (29%) の2.2

ES-MS (M+H)⁺ = 691

RT (HPLC 2) = 17.6分

2.3の調製：

【化 8 9】



30

【0 1 4 9】

19.4mg (0.031mmol) の2-kと20mg (0.35mmol) のアリルアミンから出発して2-mと同様に2.3を調製した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

収量：8mg (35%) の2.3

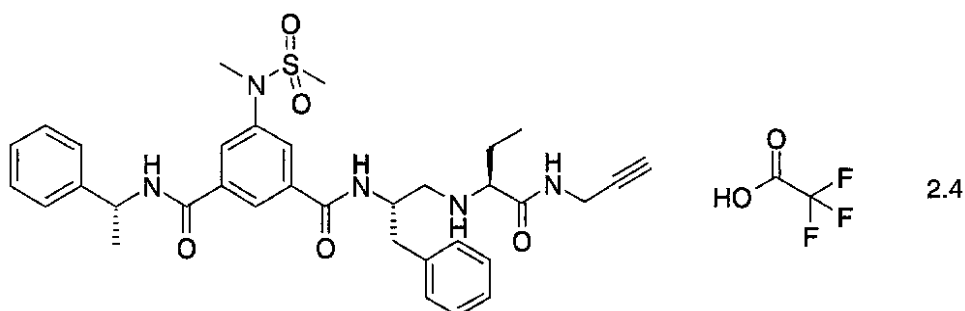
ES-MS (M+H)⁺ = 634

RT (HPLC 1) = 2.7分

RT (HPLC 2) = 19.1分

2.4の調製：

【化 9 0】



40

【0 1 5 0】

50

19.9mg(0.033mmol)の2-kと20mg(0.36mmol)の2-プロピニルアミンから出発して2-mと同様に2.4を調製した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

収量：9mg(36%) 2.4

ES-MS (M+H)⁺ = 632

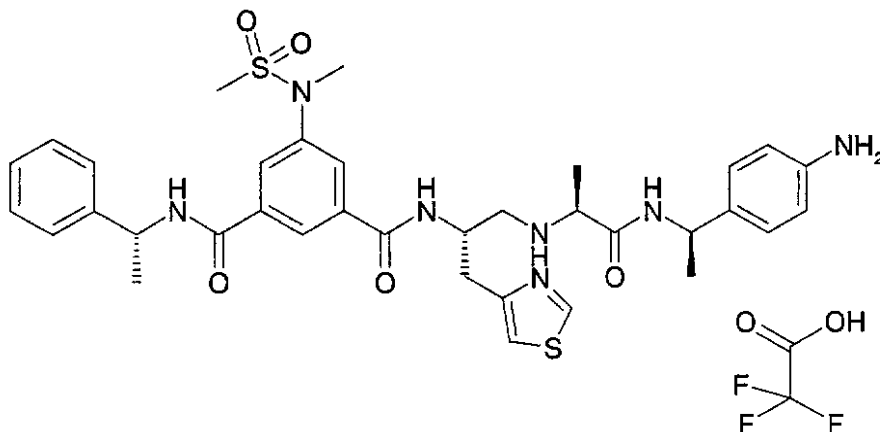
RT (HPLC-MS) = 2.75分

RT (HPLC 2) = 19.2分

【0151】

実施例3：

【化91】



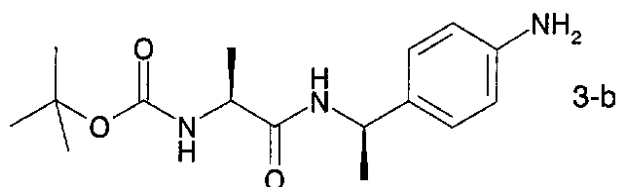
10

20

【0152】

3-bの調製：

【化92】



30

【0153】

700mg(3.70mmol)のBOC-L-アラニンを30mlのアセトニトリルに入れ、500mg(3.70mmol)のHOBTと1.4mlのジイソプロピルエチルアミンを加え、混合物を0℃に冷却し、1.0mlの1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを加えた。15分後、1-lを加えて混合物を周囲温度で6時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残留物をアセトニトリル/水(1:1)に取り、1%のトリフルオロ酢酸と混ぜ合わせてHPLC 1で精製した。

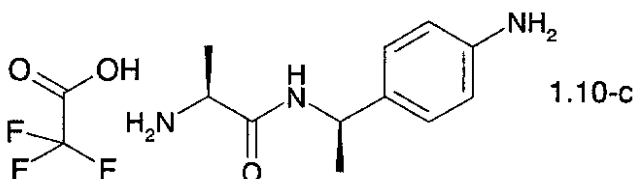
収量：850mg(75%)の3-b。

RT (HPLC-MS) = 2.06分

ES-MS (M+H)⁺ = 308

3-cの調製：

【化93】



40

【0154】

850mg(2.77mmol)の3-bを5mlのジクロロメタンに溶かしてから5mlのトリフルオロ酢酸を加えて混合物を周囲温度で3時間攪拌した。次に、真空中で溶媒を除去し、粗生成物をジ

50

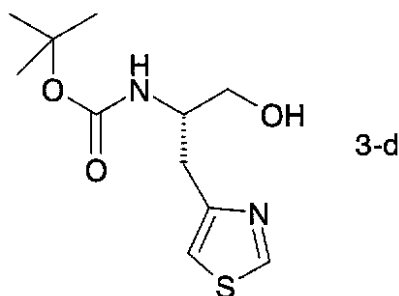
エチルエーテルと摩砕し、固体を吸引ろ過し、真空中乾燥させた。

収量：900mg(101%)の3-c。

ES-MS (M+H)⁺ = 208

3-dの調製：

【化94】



10

【0155】

1.0g(3.67mmol)のBOC-L-4-チアゾリルアラニンを10mlのジメトキシエタンに溶かし、-2℃に冷却して0.4ml(3.64mmol)のN-メチルモルホリンと混ぜ合わせた。次に0.48ml(369mmol)のイソブチルクロロホルメートを2mlのジメトキシエタンに溶かして-22℃で滴加した。これをすべて添加した後、溶液を周囲温度に加熱して1時間撹拌した。

生じた沈殿物を吸引ろ過し、ろ液を再び-15℃に冷却して0.22g(5.81mmol)の水素化ホウ素ナトリウム及び数滴の水と混ぜ合わせた。混合物を緩徐に周囲温度に戻してからさらに30分間撹拌した。さらに水を添加後、真空中で蒸留して有機溶媒を除き、水相を酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、真空中でエバポレートした。

20

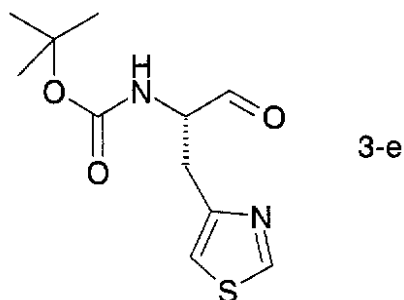
収量：0.9g(76%)の3-d。

RT (HPLC-MS) = 2.03分

RT (HPLC 1) = 3.22分

3-eの調製：

【化95】



30

【0156】

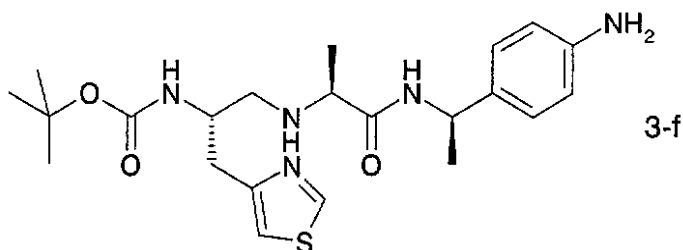
1-aと同様に3-eの調製を行った。0.20g(0.77mmol)の3-dと対応量のDess-Martinペルヨージナンを用いた。

収量：0.18g(91%)の3-e。

40

3-fの調製：

【化96】



50

【0157】

200mg(0.62mmol)の3-cと150mg(0.59mmol)の3-eから出発して1-bと同様に3-fの調製を行った。

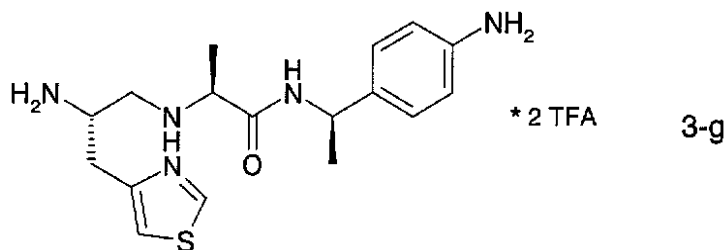
収量：25mg(9%)の3-f

RT (HPLC-MS) = 2.00分

ES-MS (M+H)⁺ = 448

3-gの調製：

【化97】



10

【0158】

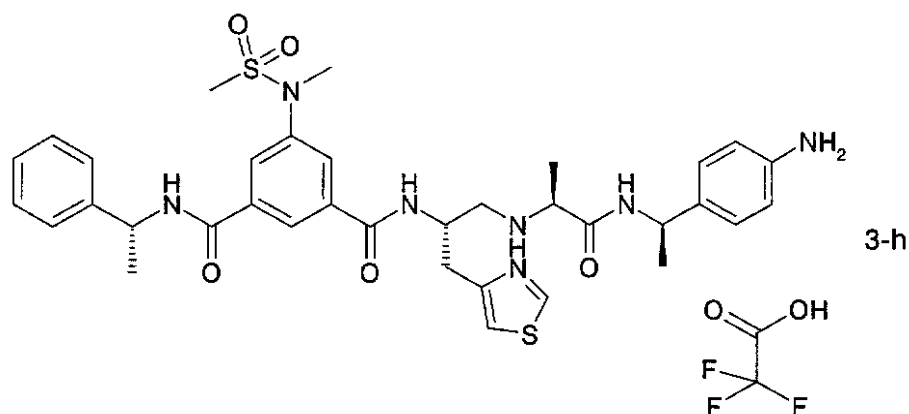
25mg(0.056mmol)の3-fから出発して3-cと同様に3-gの調製を行った。

収量：25mg(97%)の3-g。

ES-MS (M+H)⁺ = 348

3-hの調製：

【化98】



30

【0159】

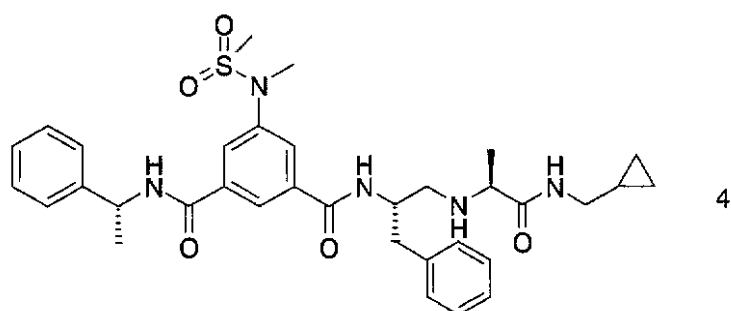
5mlのテトラヒドロフラン中22mg(0.058mmol)の1.8-hと25mg(0.054mmol)の3-gから出発して1-gと同様に3-hを調製した。

収量：8mg(17%)の3-h。

ES-MS (M+H)⁺ = 707

4の調製：

【化99】

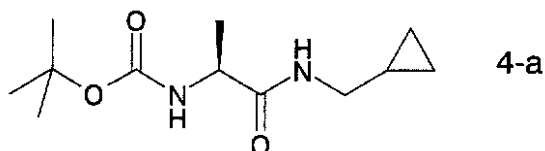


50

【0160】

4-aの調製：

【化100】



【0161】

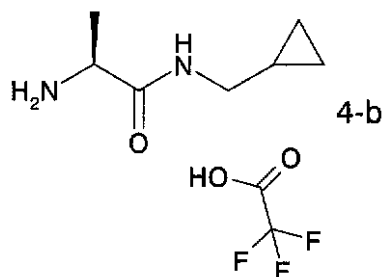
氷浴で冷却しながら、9.46g(50.0mmol)のBOC-L-アラニンを120mlのジクロロメタン中、16.1g(50.0mmol)のTBTU及び25.5ml(15.0mmol)のDIPEAと混ぜ合わせてから5.38g(50.0mmol)のシクロプロピルメチルアミン-塩酸塩を加えた。反応溶液を周囲温度で5時間攪拌してから20% KHCO_3 溶液と水で抽出した。相分離カートリッジに通して有機相を分別し、真空中で蒸発乾固させた。

収量：12.8g(95%)の無色油4-a。

RT (HPLC-MS) = 2.48分

4-bの調製：

【化101】



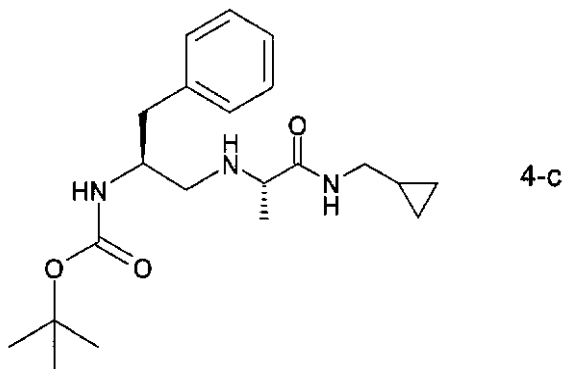
【0162】

29.0g(0.1mol)の4-aを130mlのジクロロメタンに溶かして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時間攪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。

収量：黄色油として定量的な4-b。

4-cの調製：

【化102】



【0163】

15.4g(61.2mmol)の4-b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分間攪拌し、15.3g(61.2mmol)の1-aを加えて混合物を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て攪拌しながら周囲温度で一晩放置した。反応溶液を回転エバポレーターで蒸発乾固させ、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。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)を用いて残留物を精製した。

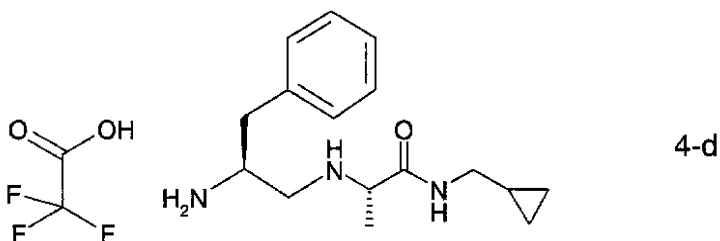
収量：13.1g(43%)の明黄色結晶4-c。

RT (HPLC 1) = 4.36分

ES-MS (M+H)⁺ = 376

4-dの調製：

【化103】



10

【0164】

2.59g(6.90mmol)の4-cを37mlのジクロロメタンに溶かして7.4ml(96.6mmol)のトリフルオロ酢酸と混ぜ合わせた。次に、反応溶液を周囲温度で3時間攪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。

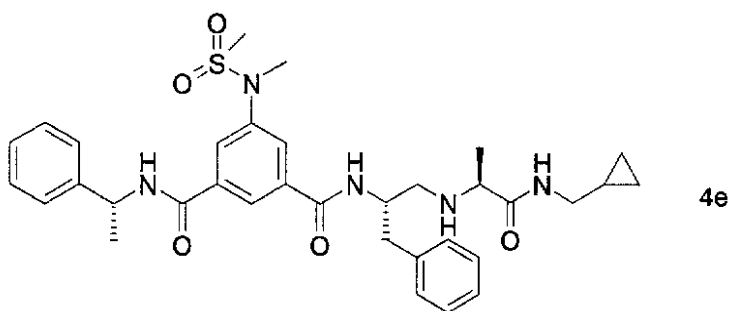
20

収量：無色油として定量的な1-d。

RT (HPLC 1) = 3.37分

4-eの調製：

【化104】



30

【0165】

82.0mg(0.218mmol)の1.8-hと84.8mg(0.218mmol)の4-dから出発して1-gと同様に4-eを調製した。Flashmaster(20-g-カラム)を用いてDCM:MeOH 100%→95/5(実行時間35分)で粗生成物を精製した。

収量：53mg(38%)の4-e。

RT (HPLC-MS) = 2.83分

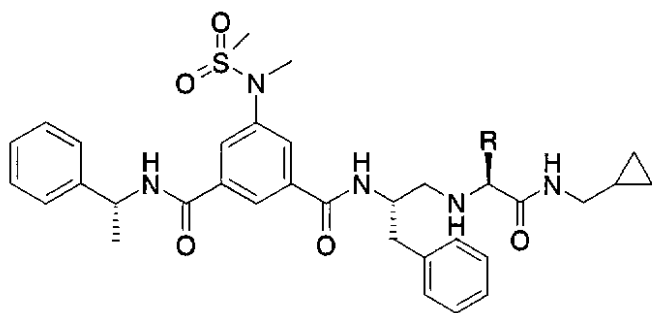
ES-MS (M+H)⁺ = 634

40

4と同様に以下の実施例を調製した。

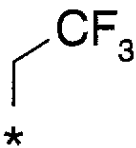
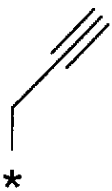
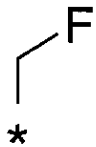
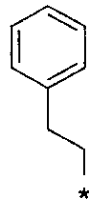
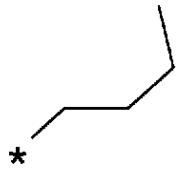
【0166】

【化 1 0 5】



【 0 1 6 7】

【化 1 0 6】

実施例	R	MS	RT HPLC-MS
4.2		703 (M+H) ⁺	
4.3		658 (M+H) ⁺	
4.4		653 (M+H) ⁺	
4.5		663 (M+H) ⁺	2.98 分
4.6		724 (M+H) ⁺	3.17 分
4.7		662 (M+H) ⁺	2.95 分
4.8		676 (M+H) ⁺	1.51 分

【 0 1 6 8】

10

20

30

40

50

このため、4.2では230mg(0.895mmol)のL-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4,4,4-トリフルオロ酪酸と69mg(0.976mmol)のシクロプロピルメチルアミンを4-aと同様に用いた。

4.3では200mg(0.938mmol)のBOC-L-プロパルギルグリシンと73mg(1.03mmol)のシクロプロピルメチルアミンを4-aと同様に用いた。

4.4では240mg(1.16mmol)のL-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フルオロプロピオン酸と90mg(1.26mmol)のシクロプロピルメチルアミンを4-aと同様に用いた。

4.5では400mg(1.84mmol)のBOC-L-ノルバリンと131mg(1.84mmol)のシクロプロピルメチルアミンを4-aと同様に用いた。

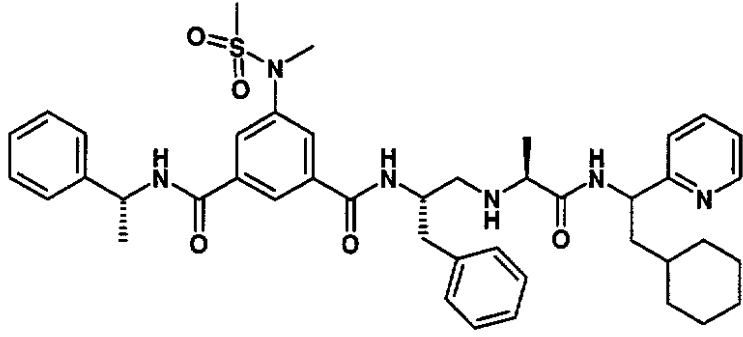
4.6では400mg(1.43mmol)のBOC-L-フェニルアラニンと102mg(1.43mmol)のシクロプロピルメチルアミンを4-aと同様に用いた。

300mg(0.856mmol)の2-(S,S)-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-メチル酪酸と73.4 μ L(0.856mmol)のシクロプロピルメチルアミンから出発して4と同様に4.7の合成を行った。

4.8ではBOC-L-ノルロイシンとシクロプロピルメチルアミンを4-aと同様に用いた。

対応する遊離体を用いて下記化合物を実施例4と同様に調製した。

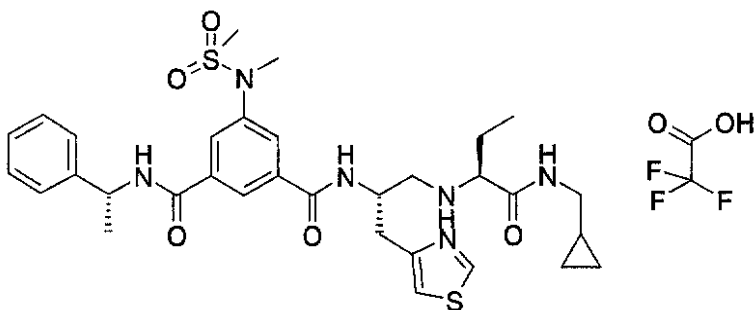
【化107】

実施例		
4.9		RT (HPLC1) = 4.70 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 767

【0169】

実施例5：

【化108】



【0170】

5-aの調製：

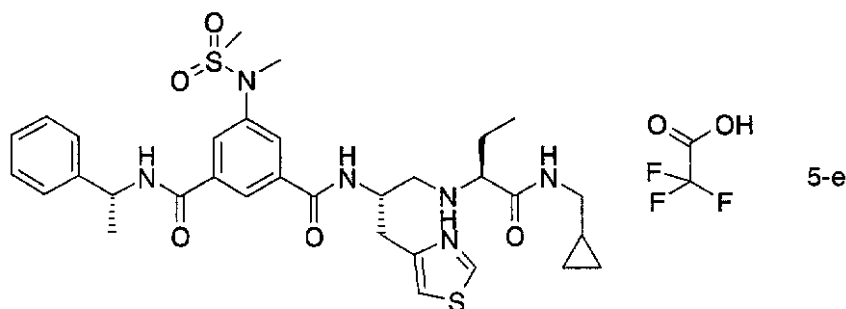
10

20

30

40

【化 1 1 3】



10

【 0 1 7 5】

56mg(0.149mmol)の1.8-hと44mg(0.148mmol)の5-dから出発して1-gと同様に5-eを調製した。

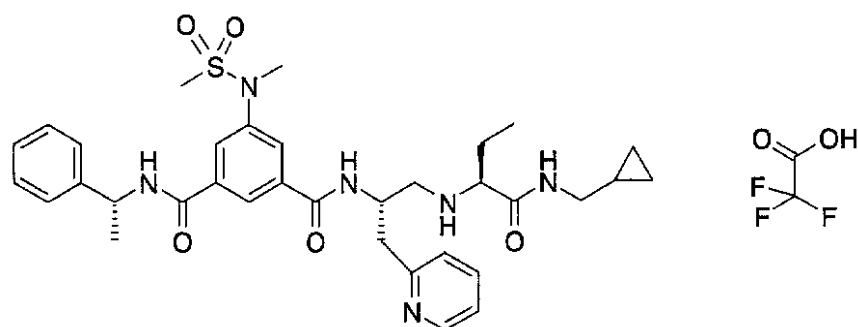
収量：23mg(20%)の白色固体

RT (HPLC-MS) = 2.59分

ES-MS (M+H)⁺ = 655

実施例5.2：

【化 1 1 4】

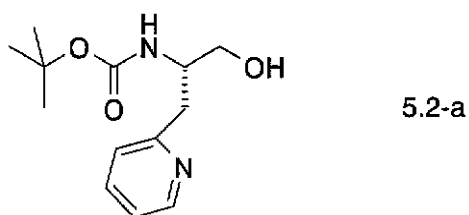


20

【 0 1 7 6】

5.2-aの調製：

【化 1 1 5】



30

【 0 1 7 7】

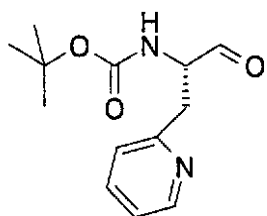
20mlのTHF中の500mg(1.88mmol)のBOC-L-2-ピリジルアラニンの溶液を0℃で4ml(4mmol)のLiAlH₄の1M溶液(THF中)に滴加した。1時間後混合物を周囲温度に戻し、0.15mlの水、0.19mlのNaOH溶液及びさらに0.66mlの水を添加して加水分解した。生じた沈殿物を水で洗浄した。真空中でろ液からTHFを除去し、残留物をジクロロメタンで抽出し、真空中でエバポレートした。

40

収量：410mg(87%)の5.2-a

5.2-bの調製：

【化 1 1 6】



5.2-b

【0 1 7 8】

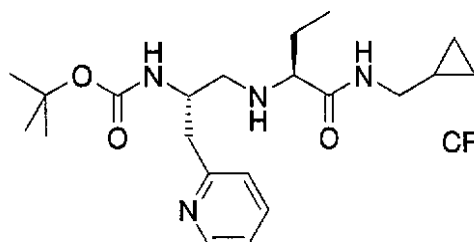
1.00g(3.96mmol)の5.2-aと2.69g(6.34mmol)のDess-Martinペルヨージナンから出発して1-aと同様に5.2-bを調製した。

10

収量：1.0g(含量：90%)の5.2-b

5.2-cの調製：

【化 1 1 7】

CF₃COOH

5.2-c

20

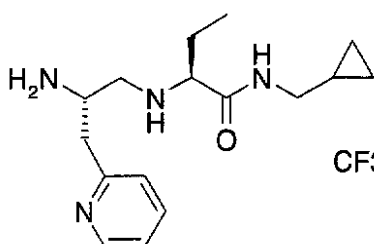
【0 1 7 9】

1.00g(90%,3.60mmol)の5.2-bと972mg(3.60mmol)の5-bから出発して4-cと同様に5.2-cを合成した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

収量：730mg(40%)の5.2-c

5.2-dの調製：

【化 1 1 8】

CF₃COOH

5.2-d

30

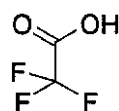
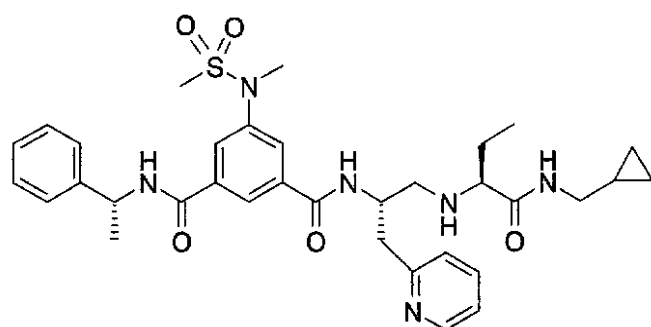
【0 1 8 0】

730mg(1,45mmol)の5.2-cから出発して4-dと同様に5.2-dを調製した。

収量：585mg(100%)

5.2-eの調製：

【化 1 1 9】



5.2-e

40

【0 1 8 1】

61.1mg(0.148mmol)の1.8-hと60mg(0.148mmol)の5.2-dから出発して1-gと同様に5.2-eを

50

調製した。

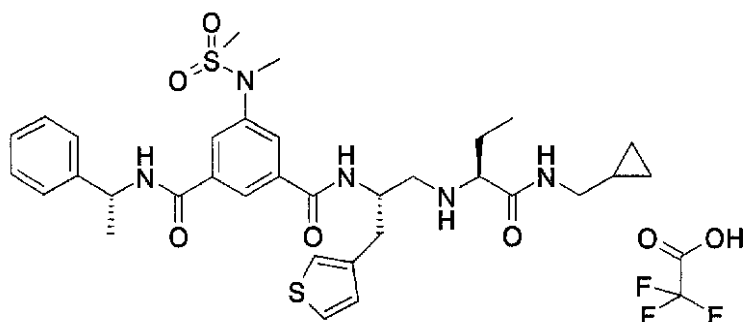
収量：37mg(33%) 白色固体

RT (HPLC-MS) = 2.44分

ES-MS (M+H)⁺ = 649

実施例6：

【化 1 2 0】

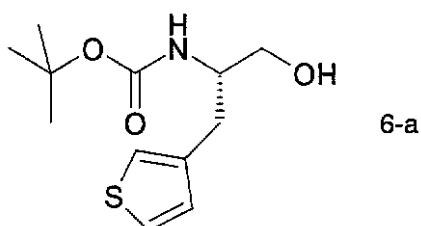


10

【 0 1 8 2 】

6-aの調製：

【化 1 2 1】



20

【 0 1 8 3 】

1.00g(3.69mmol)のBOC-L-3-チエニルアラニンと84.8mg(0.218mmol)の4-dから出発して3-dと同様に6-aを調製した。

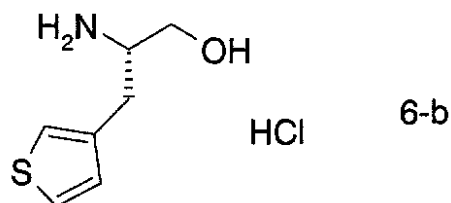
収量：油として900mg(96%)の6-a。

RT (HPLC-1) = 2.75分

ES-MS (M+H)⁺ = 258

6-bの調製：

【化 1 2 2】



30

【 0 1 8 4 】

300mg(1.17mmol)の6-aから出発して1-cと同様に6-bを調製した。反応混合物をエバポレートし、エーテルと摩砕し、樹脂生成物を分別した。

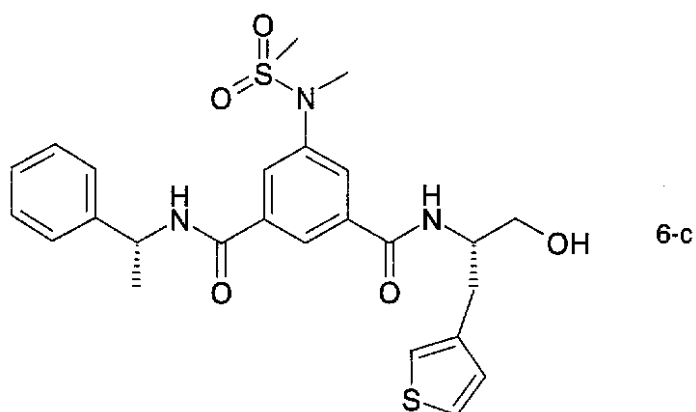
収量：180mg(80%)の6-b

RT (HPLC-1) = 1.44分

6-cの調製：

40

【化 1 2 3】



10

【 0 1 8 5】

320mg(0.850mmol)の1.8-hと180mg(0.929mmol)の6-bから出発して1-gと同様に6-cを調製した。

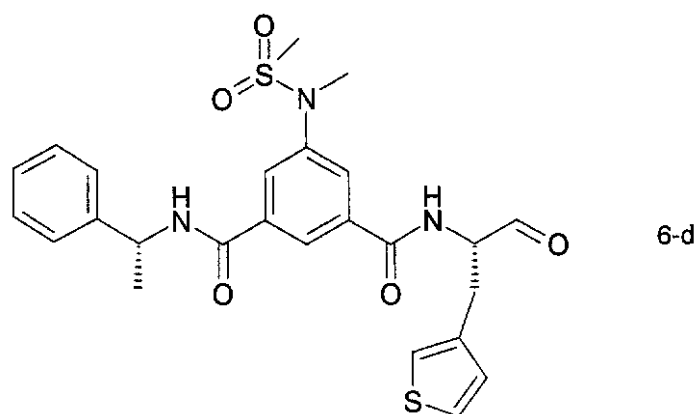
収量：400mg(91%)の6-c

RT (HPLC-1) = 2.88分

6-dの調製：

【化 1 2 4】

20



30

【 0 1 8 6】

400mg(0.776mmol)の6-cと526mg(1.24mmol)のDess-Martinペルヨージナンから出発して1-aと同様に6-dを調製した。生成物を直接次工程で使用した。

収量：398mg(含量90%)の6-d

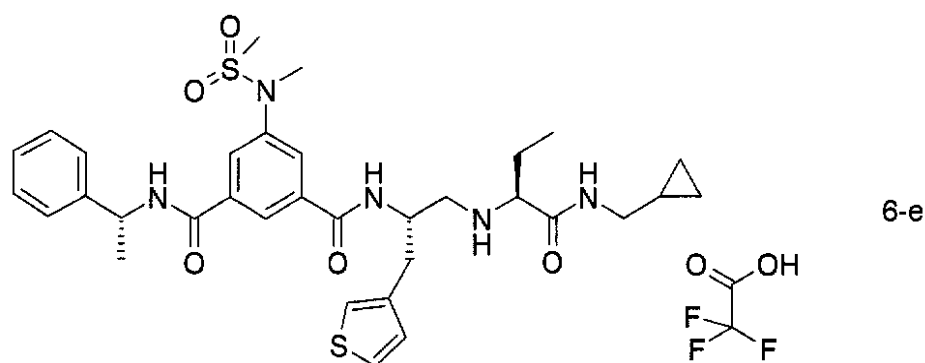
RT (HPLC-1) = 2.88分

ES-MS (M+H)⁺ = 516

6-eの調製：

【化 1 2 5】

40



【 0 1 8 7】

150mg(0.292mmol)の6-dと79.0mg(0.292mmol)の5-bから出発して1-bと同様に6-eを調製

50

した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

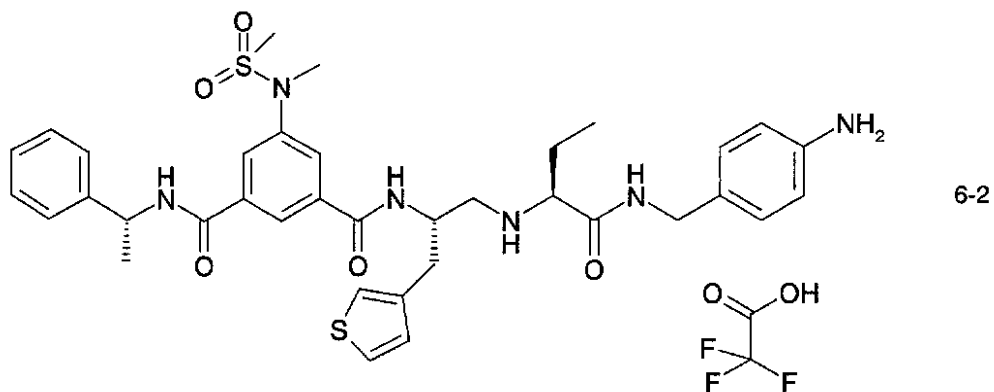
収量：26.9mg(12%)の6-e

RT (HPLC-MS) = 2.77分

ES-MS (M+H)⁺ = 654

実施例6.2：

【化126】

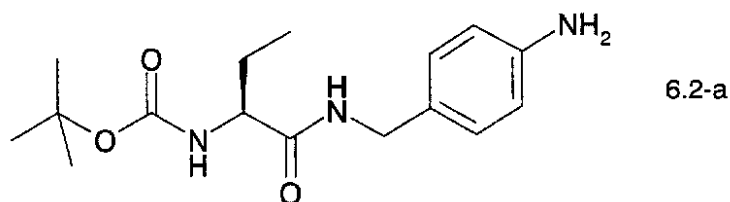


10

【0188】

6.2-aの調製：

【化127】



20

【0189】

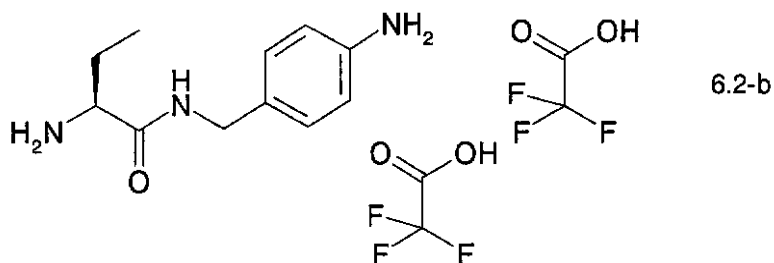
5.00g(24.6mmol)のBOC-L-2-アミノ酪酸と2.90g(23.7mmol)の4-アミノメチルフェニルアミンから出発して3-bと同様に6.2-aの合成を行った。粗生成物をHPLC-2で精製した。

収量：3.82g(51%)の6.2-a

30

6.2-bの調製：

【化128】



40

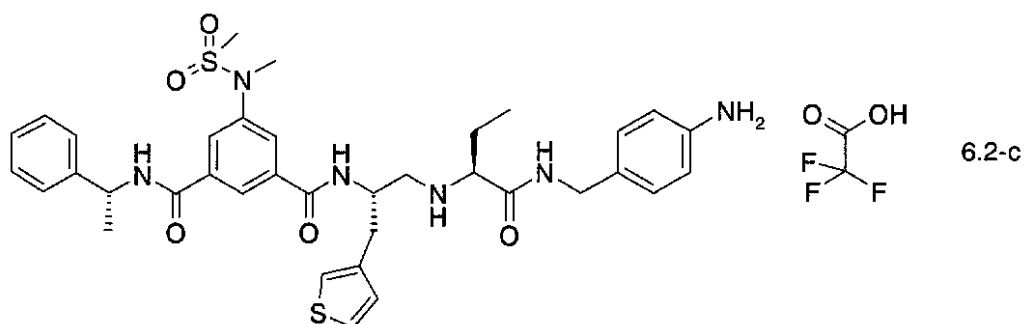
【0190】

3.82g(12.4mmol)の6.2-aから出発して3-cと同様に6.2-bの合成を行った。

収量：3.79g(70%)

6.2-cの調製：

【化 1 2 9】



10

【 0 1 9 1】

250mg(0.487mmol)の6-dと212mg(0.487mmol)の6.2-bから出発して1-bと同様に6.2-cを調製した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

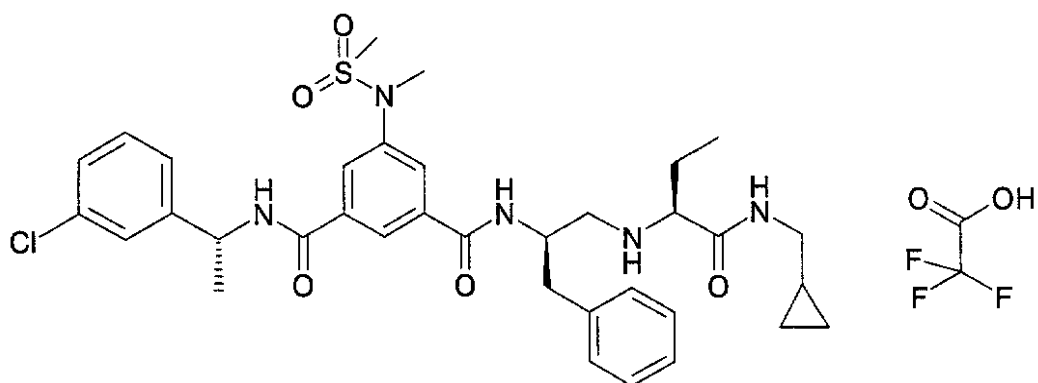
収量：18mg(5%)の6.2-c

RT (HPLC-MS) = 2.44分

ES-MS (M+H)⁺ = 705

実施例6.3：

【化 1 3 0】

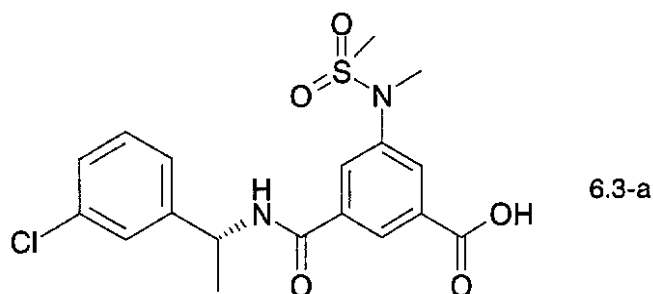


20

【 0 1 9 2】

6.3-aの調製：

【化 1 3 1】



30

【 0 1 9 3】

R-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミンの代わりにR-1-(3-クロロフェニル)エチルアミンを用いて1-hと同様に6.3-aの調製を行った。

最終工程の収量：880mgの6.3-a

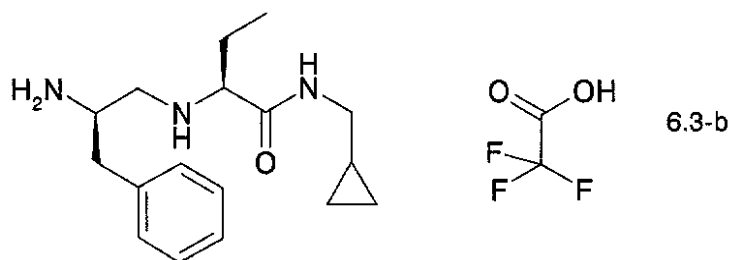
RT (HPLC-1) = 2.91分

ES-MS (M+H)⁺ = 411/413 (Cl)

6.3-bの調製：

40

【化 1 3 2】



【 0 1 9 4】

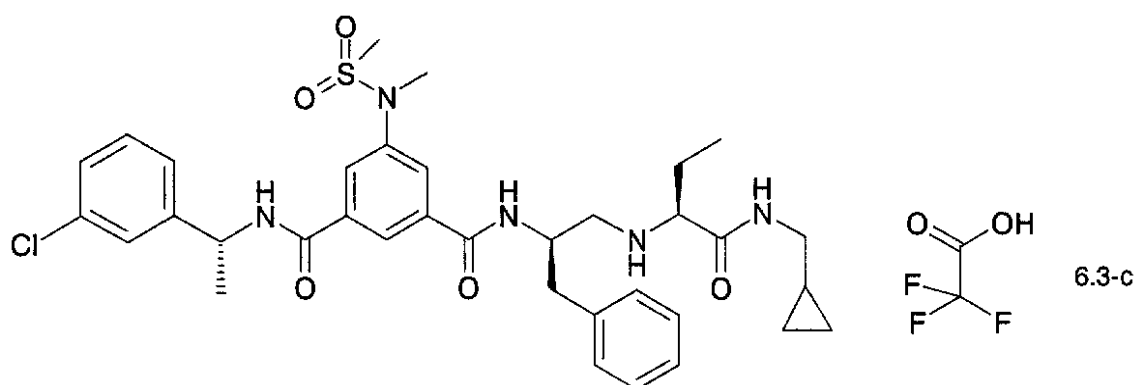
10

工程4-aでBOC-L-アラニンの代わりにBOC-D-2-アミノ酪酸を用い、工程4-cでBOC-L-フェニルアラニノールの代わりにBOC-D-フェニルアラニノールを用いて4-dと同様に6.3-bを調製した。

6.3-cの調製：

【化 1 3 3】

20



【 0 1 9 5】

50mg (0.173mmol) の6.3-bと71.1mg (0.173mmol) の6.3-aから出発して4-eと同様に6.3-cを調製した。粗生成物をHPLC-2で精製した。

収量：白色固体として6mg (4%) の6.3-c。

30

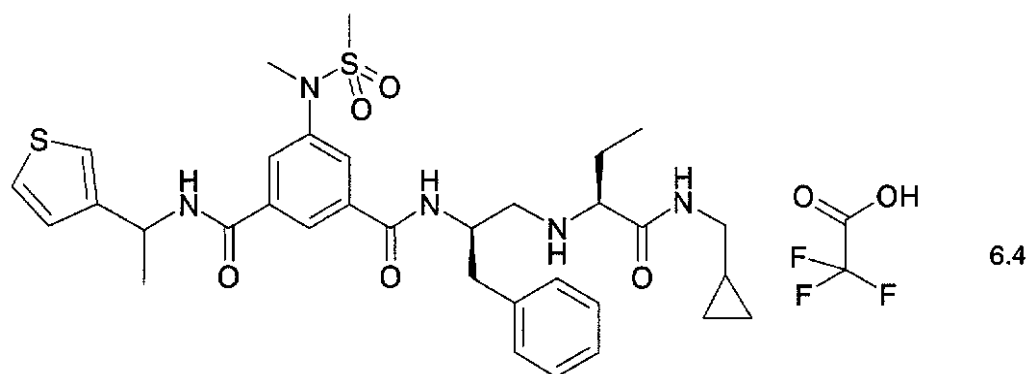
RT (HPLC-MS) = 2.85分

ES-MS (M+H)⁺ = 682/684

実施例6.4：

【化 1 3 4】

40



【 0 1 9 6】

4-eと同様に6.4を調製した。最終生成物をHPLC-2で精製した。

収量：白色固体として5.8mg (4%) の6.4。

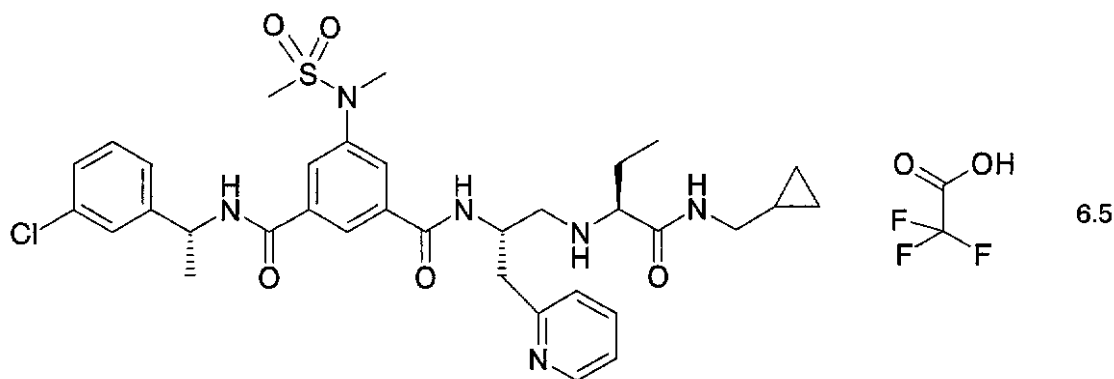
RT (HPLC-MS) = 2.71

ES-MS (M+H)⁺ = 654

実施例6.5：

50

【化 1 3 5】



10

【0 1 9 7】

4-eと同様に6.5を調製した。最終生成物をHPLC-2で精製した。

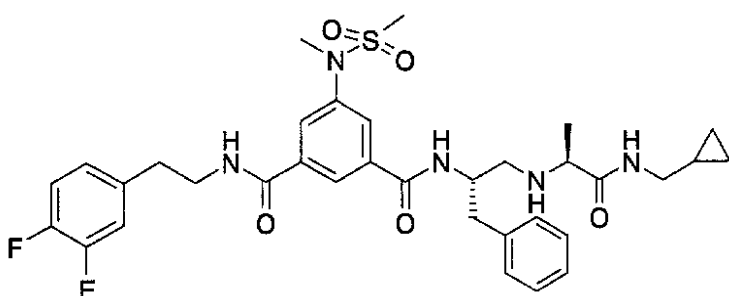
収量：白色固体として25mg(21%)の6.5。

RT (HPLC-MS) = 2.62

ES-MS (M+H)⁺ = 683/685 (Cl)

実施例6.6：

【化 1 3 6】



20

【0 1 9 8】

4-eと同様に6.6を調製した。最終生成物をMPLCで精製した。

収量：無色油として99mg(78%)の6.6

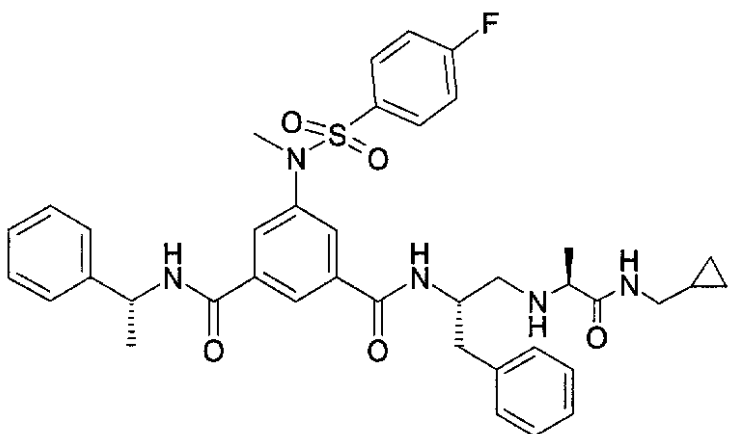
RT (HPLC-1) = 2.84分

RT (HPLC-MS) = 4.67分

ES-MS (M+H)⁺ = 670

実施例6.7：

【化 1 3 7】

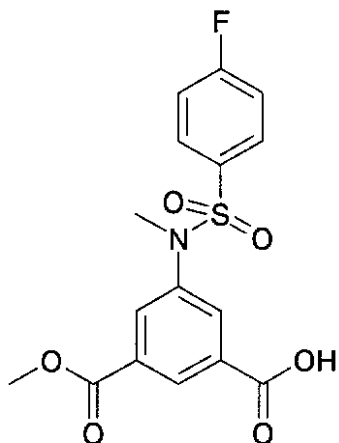


40

【0 1 9 9】

6.7-aの調製：

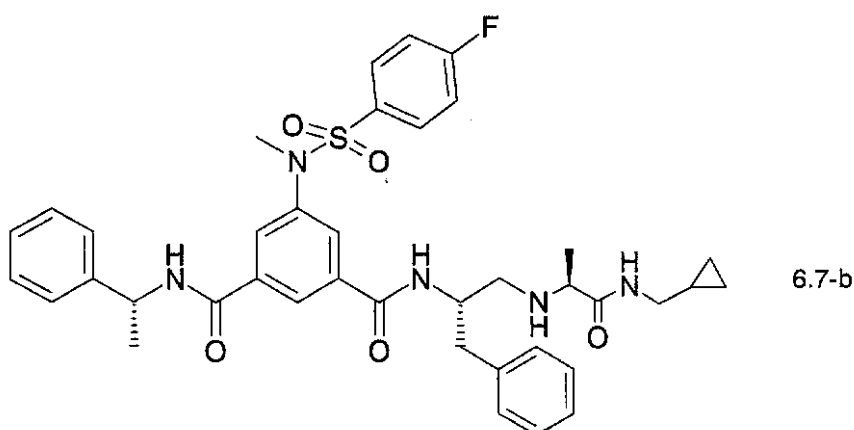
10



20

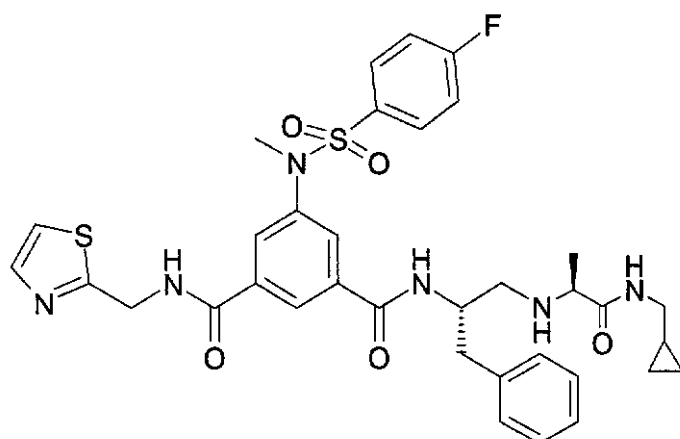
30

【化 1 3 9】



实例6.8：

【化 1 4 0】



10

【 0 2 0 2】

6.7と同様に6.8を調製した。最終生成物をMPLCで精製した。

収量：黄色結晶として20mg (15%) の6.8

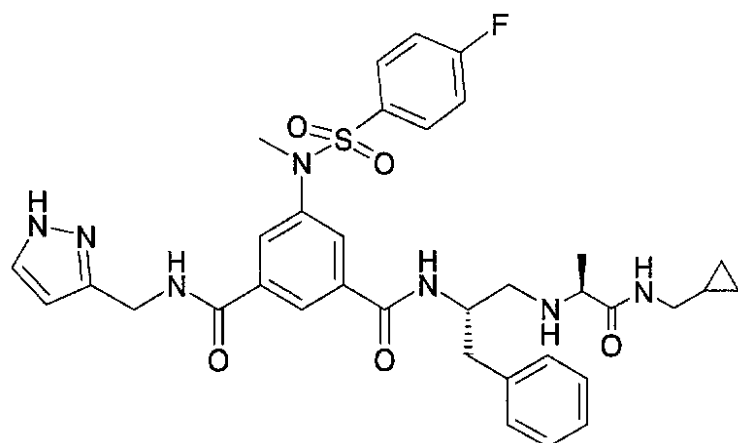
RT (HPLC-MS) = 2.77分

ES-MS (M+H)⁺ = 707/708

実施例6.9：

【化 1 4 1】

20



30

【 0 2 0 3】

6.7と同様に6.9を調製した。最終生成物をMPLCで精製した。

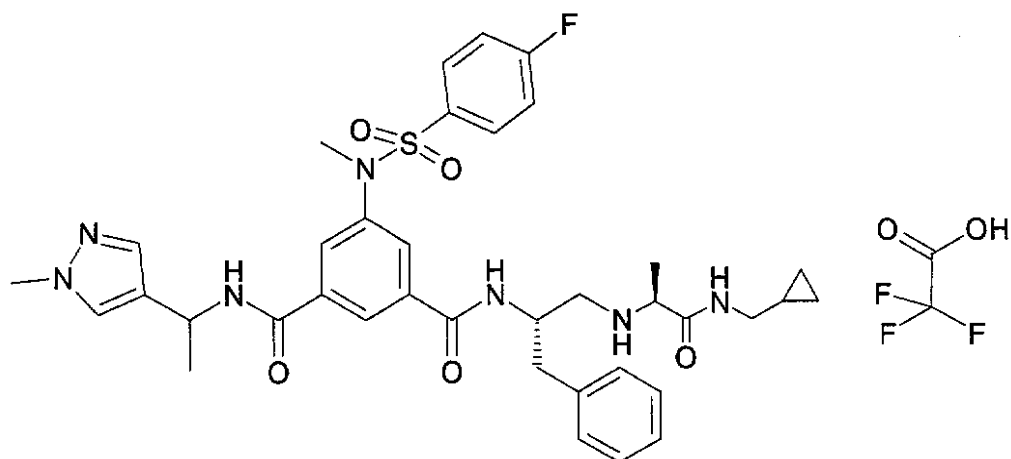
収量：黄色結晶として30mg (23%) の6.9

RT (HPLC-MS) = 2.63分

ES-MS (M+H)⁺ = 690

実施例6.10：

【化 1 4 2】



10

【 0 2 0 4】

6.7と同様に6.10を調製した。最終生成物をHPLC-2で精製した。

収量：白色固体として30mg (34%) の6.10

RT (HPLC-1) = 4.61分

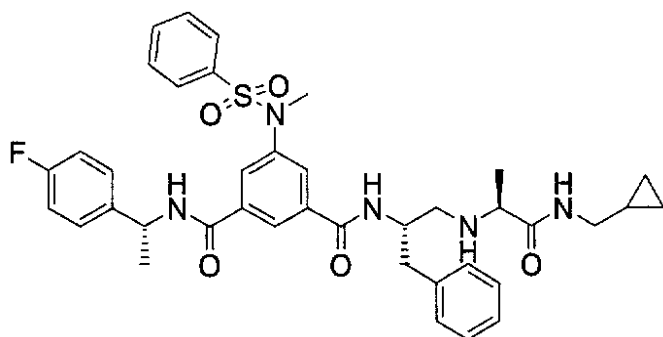
RT (HPLC-MS) = 2.72分

ES-MS (M+H)⁺ = 718

20

実施例6.11：

【化 1 4 3】



30

【 0 2 0 5】

6.7と同様に6.11を調製した。最終生成物をクロマトグラフィー(溶出液：CH₂Cl₂/MeOH 100%→95/5)でフラッシュ精製した。

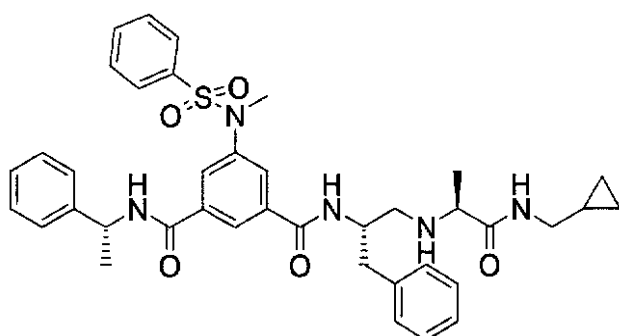
収量：黄色固体として30mg (19%) の6.11

RT (HPLC-MS) = 3.07分

ES-MS (M+H)⁺ = 714/715/717

実施例6.12：

【化 1 4 4】



40

【 0 2 0 6】

6.7と同様に6.12を調製した。最終生成物をクロマトグラフィー(溶出液：CH₂Cl₂/MeOH

50

100%→97/3)でフラッシュ精製した。

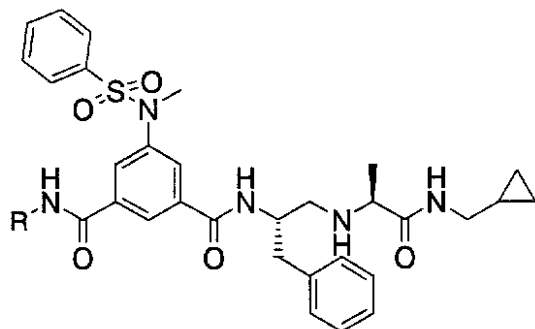
収量：白色固体として185mg(40%)の6.12

RT (HPLC-MS) = 3.01分

ES-MS (M+H)⁺ = 696

6.7と同様に以下の実施例を調製した。

【化145】



【0207】

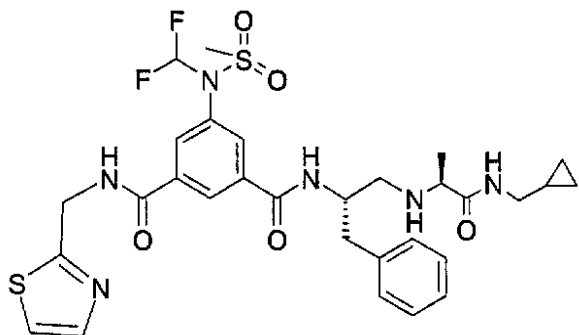
【化146】

実施例	R	MS	RT HPLC-MS
6.13		689 (M+H) ⁺	
6.14		700 (M+H) ⁺	
6.15		672 (M+H) ⁺	
6.16		732 (M+H) ⁺	

【0208】

実施例6.17：

【化 1 4 7】

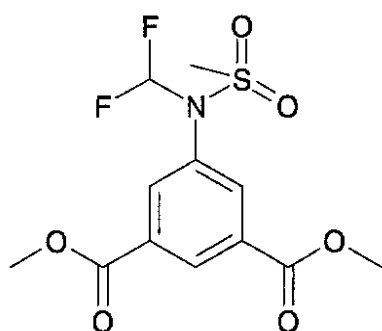


10

【 0 2 0 9】

6.17-aの調製：

【化 1 4 8】



6.17-a

20

【 0 2 1 0】

50mlのDMF中の2.00g(6.96mmol)の1-dをオートクレーブ内に置き、1.2gのKOH粉末を加えた。次に、5バールのクロロジフルオロメタンを押し込んだ。反応混合物を80℃に加熱して14時間攪拌した。さらに1.0gのKOH粉末を添加し、クロロジフルオロメタンを押し込み、80℃で14時間攪拌した。溶液を冷まし、水をゆっくり加え(激しく発泡)、混合物を酢酸エチルで抽出した。エバポレーション後、褐色結晶を得、MeOHで抽出して吸引ろ過した。

収量：褐色結晶として400mg(17%)の6.17-a

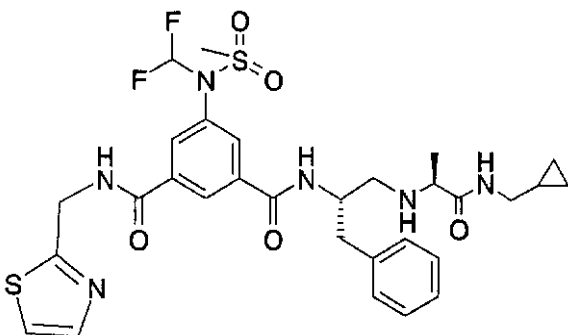
30

RT (HPLC-MS) = 3.04分

ES-MS (M)⁺ = 337

6.17-bの調製：

【化 1 4 9】



6.17-a

40

【 0 2 1 1】

6.17-aを用いて6.7と同様に6.17-bを調製した。最終生成物をMPLCで精製した。

収量：無色油として42mg(51%)の6.17-b

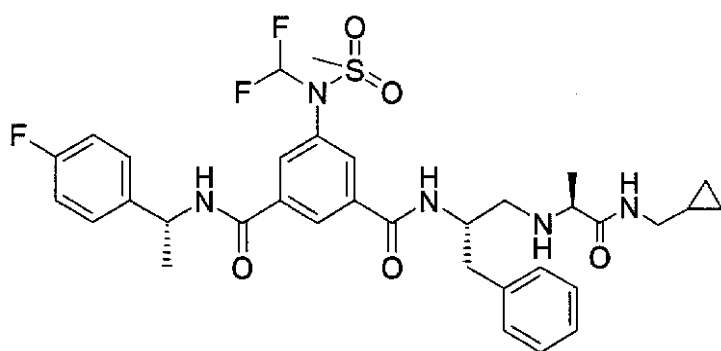
RT (HPLC-1) = 4.35分

RT (HPLC-MS) = 2.61分

ES-MS (M+H)⁺ = 663

50

実施例6.18：
【化150】



10

【0212】

6.17と同様に6.18を調製した。最終生成物をMPLCで精製した。

収量：無色油として42mg(61%)の6.18

RT (HPLC-1) = 4.81分

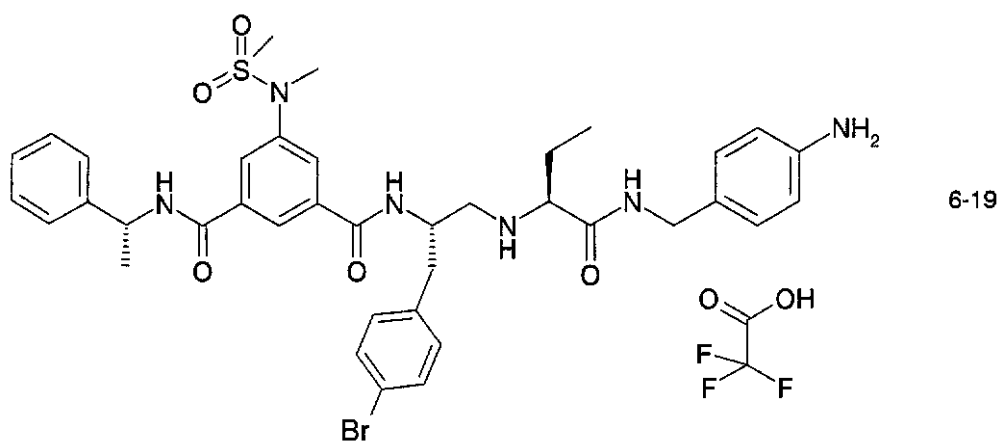
RT (HPLC-MS) = 2.90分

ES-MS (M+H)⁺ = 688

実施例6.19：

【化151】

20



6-19

30

【0213】

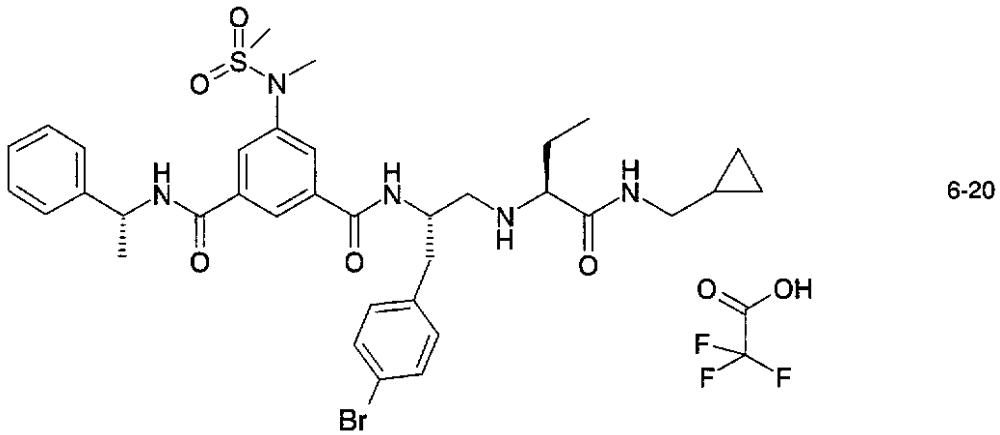
6.2-bと、BOC-L-3-チエニルアラニンに代えてBOC-4-ブロモ-L-フェニルアラニン(工程6-a)を用いて得た6-dと同様のアルデヒドから出発して1-bと同様に6.19を調製した。粗生成物を分取用HPLCで精製した。

RT (HPLC-MS) = 2.63分

ES-MS (M+H)⁺ = 777/779 (Br)

実施例6.20：

【化 1 5 2】



10

【 0 2 1 4】

5-bと、BOC-L-3-チエニルアラニンに代えてBOC-4-ブromo-L-フェニルアラニン(工程6-a)を用いて得た6-dと同様のアルデヒドから出発して1-bと同様に6.20を調製した。粗生成物を分取用HPLCで精製した。

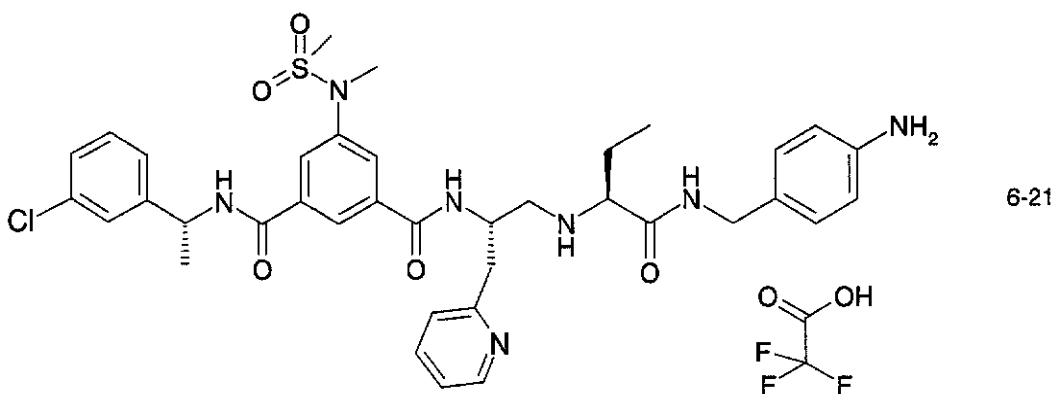
RT (HPLC-MS) = 2.98分

ES-MS (M+H)⁺ = 726/728 (Br)

実施例6.21:

20

【化 1 5 3】



30

【 0 2 1 5】

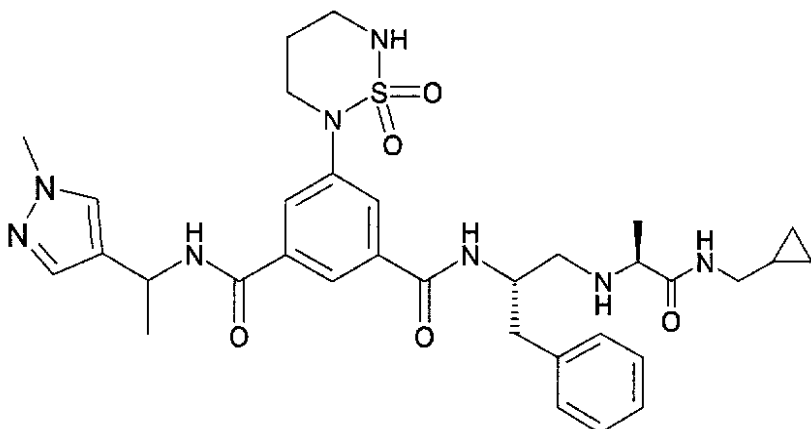
6.2-bと、BOC-L-3-チエニルアラニンに代えてBOC-L-2-ピリジル-アラニンをうい(工程6-a)、1.8-hに代えて6.3-aを用いて(工程6-c)得た6-dと同様のアルデヒドから出発して1-bと同様に6.21を調製した。粗生成物を分取用HPLCで精製した。

RT (HPLC-MS) = 2.39分

ES-MS (M+H)⁺ = 734

実施例7:

【化 1 5 4】

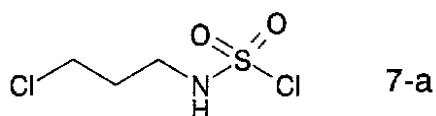


10

【 0 2 1 6】

a) 7-aの調製：

【化 1 5 5】



7-a

20

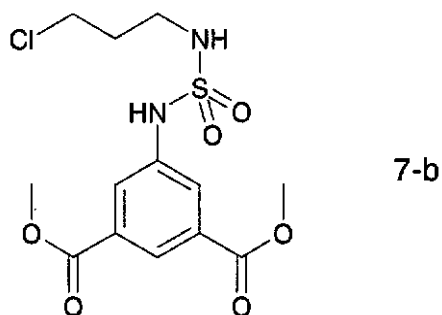
【 0 2 1 7】

冷浴で冷却しながら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1.3ml(15.4mmol)の塩化スルホニルを計り入れ、85℃で一晩攪拌した。次に、反応溶液を真空中でエバポレートした。

定量的収率で7-aを得た。

b) 7-bの調製：

【化 1 5 6】



7-b

30

【 0 2 1 8】

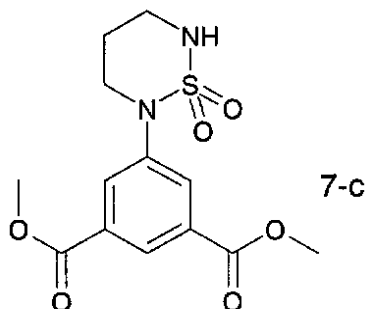
1.0g(4.8mmol)の5-アミノ-イソフタル酸ジメチルを10mlのピリジンに懸濁させ、ゆっくり1.5g(7.8mmol)の7-aと混ぜ合わせて周囲温度で一晩攪拌した。次に、反応溶液をジクロロメタンと混ぜ合わせて1N HClと水で洗浄し、相分離カートリッジに通して有機相を分別し、真空中でエバポレートした。これが1.1g(41%)の褐色結晶7-bを与えた。

40

RT (HPLC 1) = 4.51分

c) 7-cの調製：

【化 1 5 7】



10

【 0 2 1 9】

10.86g(29.8mmol)の7-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℃で一晩攪拌した。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MgSO₄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)を用いて精製した。これが黄色がかった結晶として2.65g(27%)の7-cを与えた。

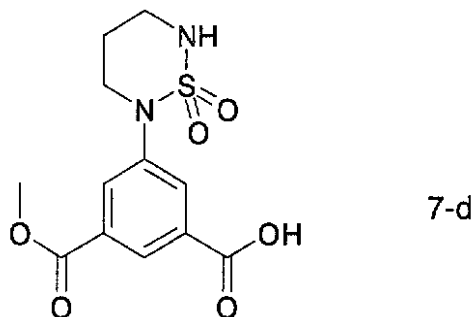
ES-MS (M+H)⁺ = 329

RT (HPLC 1) = 4.29分

d) 7-dの調製：

【化 1 5 8】

20



【 0 2 2 0】

30

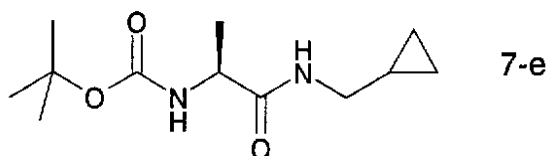
2.65g(8.1mmol)の7-cを50mlのメタノールと50mlのTHFに溶かし、0℃にて8.0ml(8.0mmol)の1N NaOHを加え、反応溶液を周囲温度で7時間攪拌した。次に、回転エバポレーターを用いて溶媒を除去し、残留物を30mlの1N HClに溶かして酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、溶出液(ジクロロメタン/メタノール 80:20)を用いてシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。これが1.3g(51%)の白色結晶7-dを与えた。

RT (HPLC 1) = 3.79分

e) 7-eの調製：

【化 1 5 9】

40



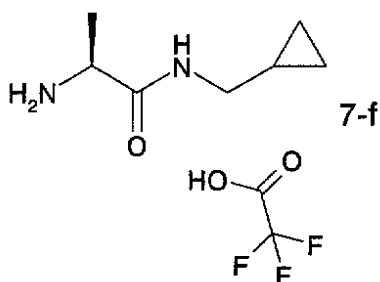
【 0 2 2 1】

冷浴で冷却しながら、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時間攪拌してから20% KHCO₃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て真空中で蒸発乾固させた。これが12.8g(95%)の無色油7-eを与えた。

RT (HPLC-MS) = 2.48分

50

f) 7-fの調製：
【化160】

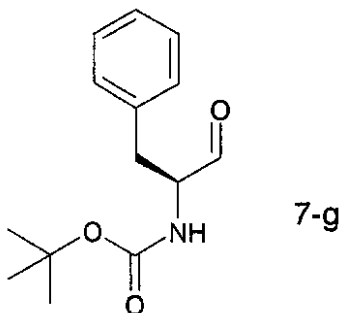


10

【0222】

29.0g(0.1mol)の7-eを130mlのジクロロメタンに溶かして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時間攪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。これが定量的収率の7-fを黄色油として与えた。

g) 7-gの調製：
【化161】



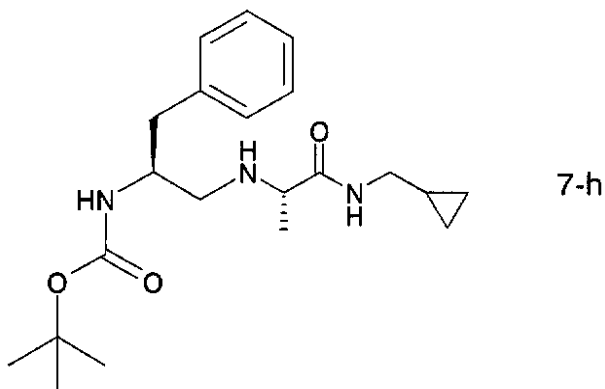
20

【0223】

29.7g(70.0mmol)のDess-Martin-ペルヨージナンを150mlのジクロロメタンに懸濁させてから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時間攪拌してから200mlの20% KHCO_3 溶液及び200mlの10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液と混ぜ合わせた。混合物を周囲温度で20分間攪拌してから相を分け、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。これが定量的収率の7-gを白色結晶として与えた。

30

h) 7-hの調製：
【化162】



40

【0224】

15.4g(61.2mmol)の7-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分間攪拌し、15.3g(61.2mmol)の7-gを加えて混合物を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て周囲温度で一晩攪拌した。反応溶液を回

50

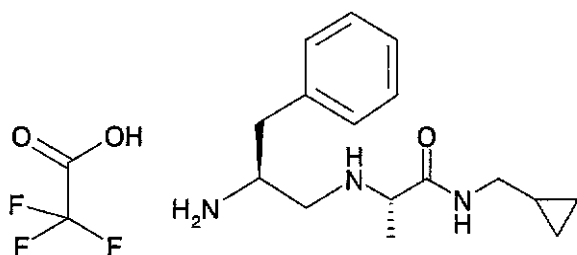
転エバポレーターを用いて蒸発乾固させ、残留物をジクロロメタン及び1N NaHCO₃溶液と混ぜ合わせた。相を分け、有機相を乾燥させ、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで溶出液(酢酸エチル/ヘプタン 7:3→酢酸エチル/ヘプタン 1:0)を用いて精製した。これが13.1g(43%)の明黄色結晶7-hを与えた。

RT (HPLC 1) = 4.36分

ES-MS (M+H)⁺ = 376

i) 7-iの調製：

【化 1 6 3】



7-i

10

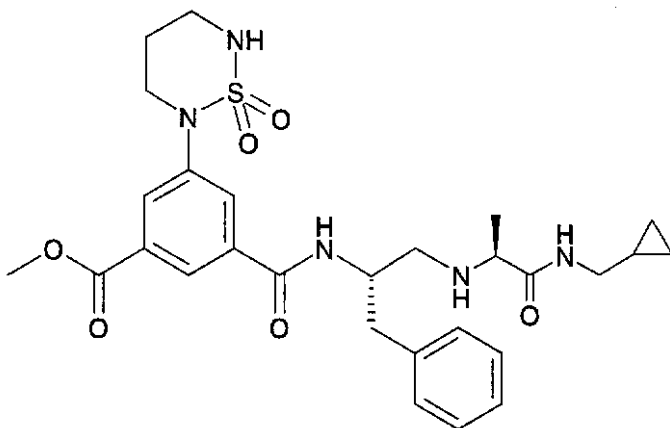
【 0 2 2 5】

7-hから実施例7-fと同様に7-iを調製した。

RT (HPLC 1) = 3.37分

j) 7-jの調製：

【化 1 6 4】



7-j

30

【 0 2 2 6】

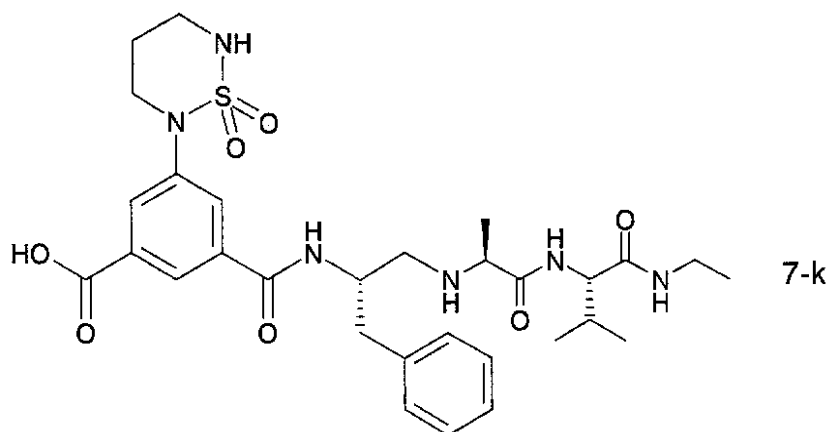
7-dと7-iから7-eと同様に7-jを調製した。

RT (HPLC-MS) = 2.55分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 573

k) 7-kの調製：

【化 1 6 5】



10

【 0 2 2 7】

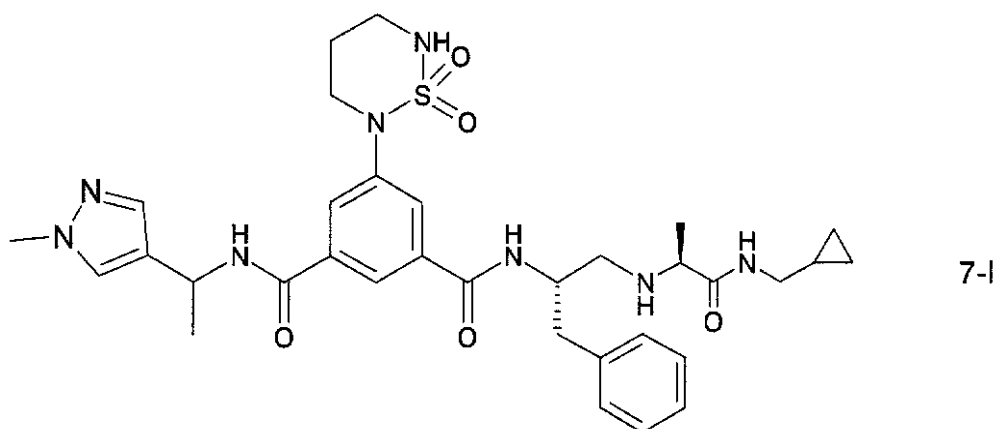
7-j から7-dと同様に7-kを調製した。

RT (HPLC 1) = 4.03分

ES-MS (M+H)⁺ = 556

1) 7-lの調製：

【化 1 6 6】



20

30

【 0 2 2 8】

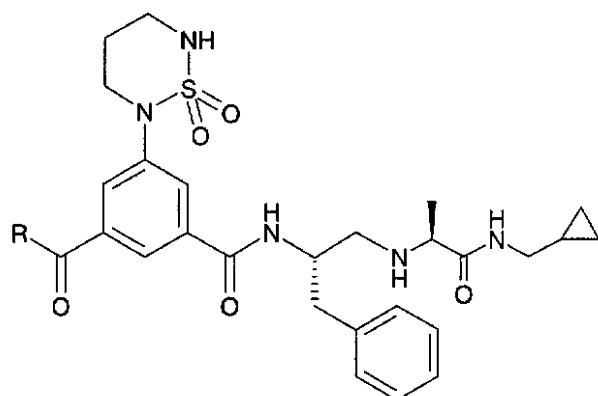
7-kと1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エチルアミンから7-eと同様に7-lを調製した。

RT (HPLC 1) = 4.08分

ES-MS (M+H)⁺ = 665

7-kと対応量のアミンから7-lと同様に下記化合物を調製した。

【化 1 6 7】

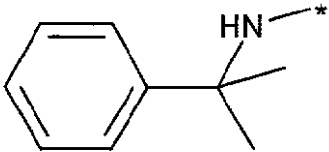
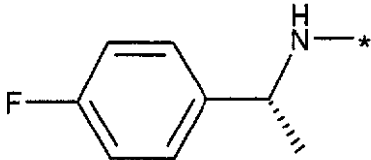
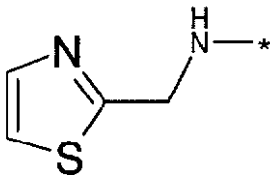


40

【 0 2 2 9】

50

【化 1 6 8】

実施例	R	
7.1		RT (HPLC 1) = 4.72 分 ES-MS (M-H) ⁺ = 673
7.2		RT (HPLC 1) = 4.62 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 679
7.3		RT (HPLC 1) = 4.09 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 654

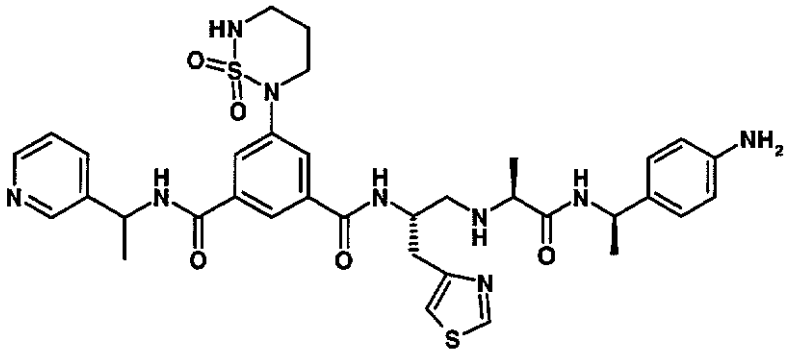
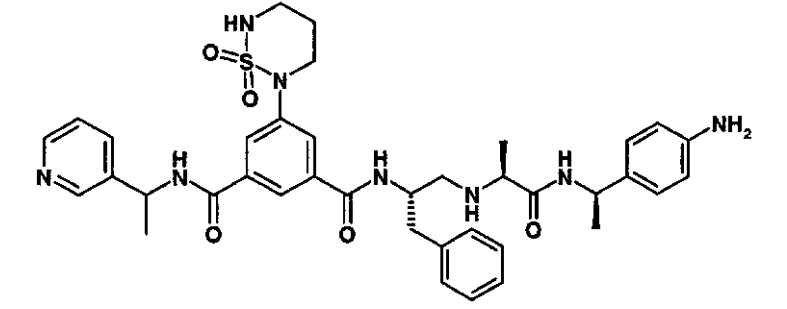
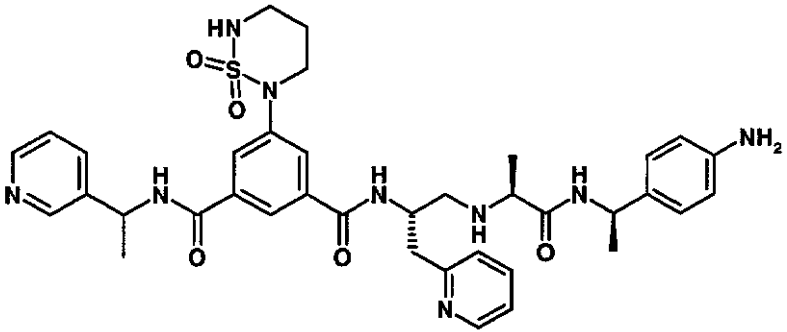
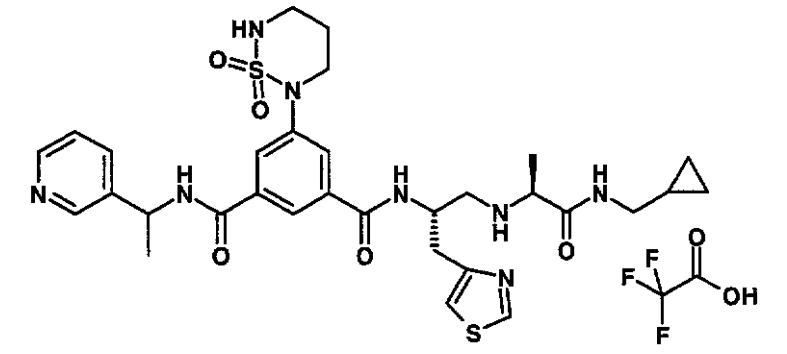
10

20

対応する遊離体を用いて実施例7と同様に以下の化合物を調製した。

【0 2 3 0】

【化 1 6 9】

実施例		
7.4		RT (HPLC-MS) = 1.91 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 734
7.5		RT (HPLC-MS) = 2.01 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 727
7.6		RT (HPLC-MS) = 1.77 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 728
7.7		RT (HPLC-1) = 3.56 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 669

10

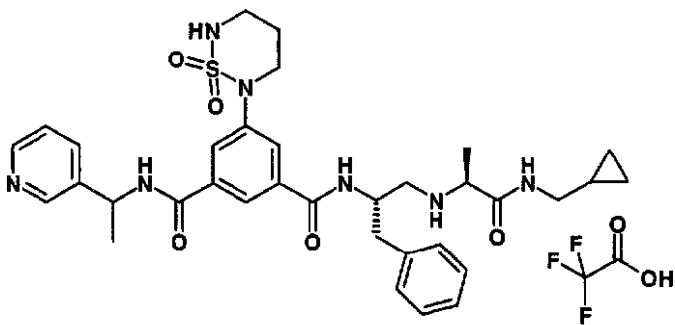
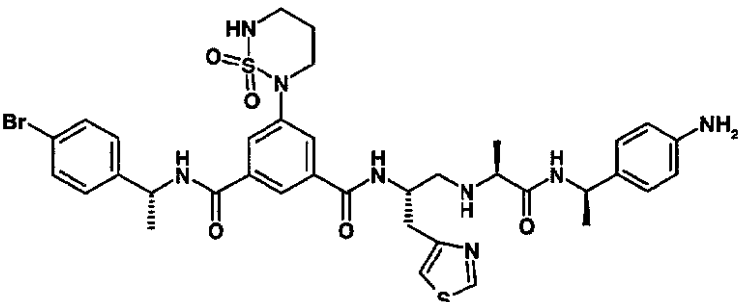
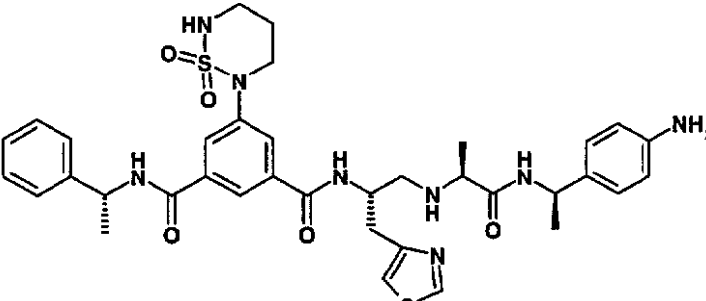
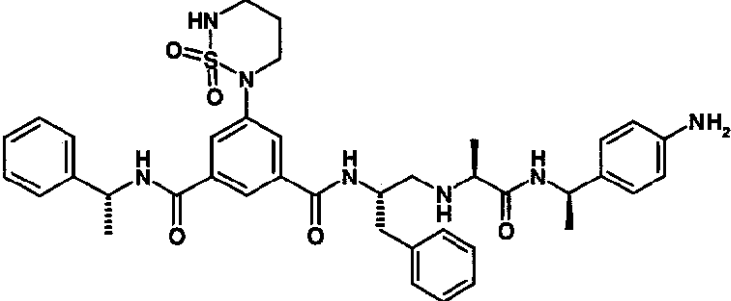
20

30

40

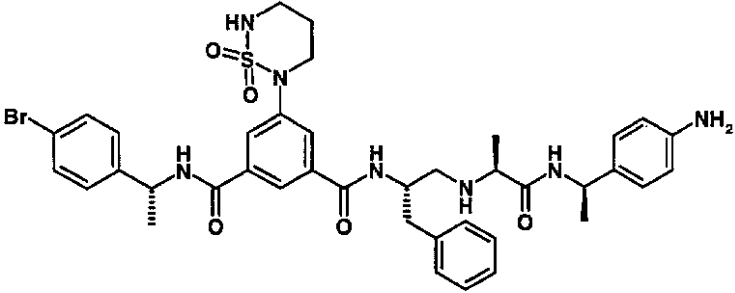
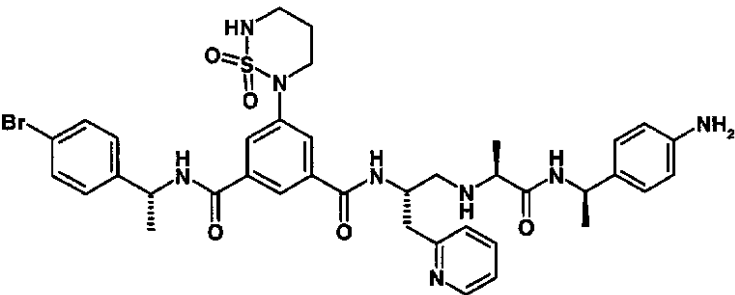
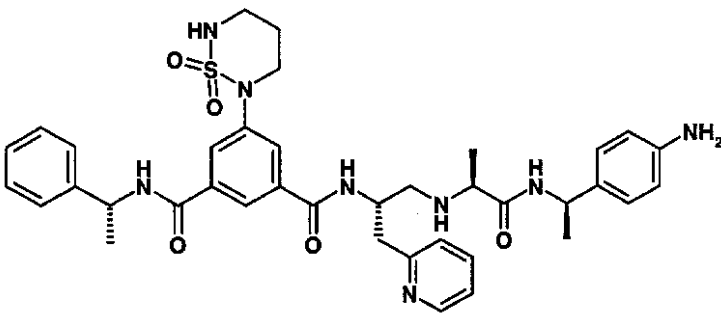
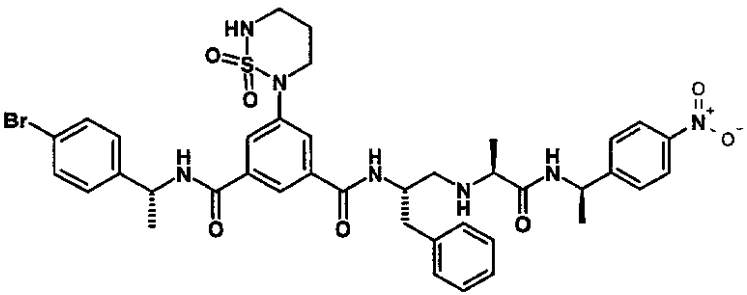
【 0 2 3 1】

【化 1 7 0】

7.8		RT (HPLC-1) = 3.80 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 662
7.9		RT (HPLC-MS) = 2.49 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 811/813 (Br)
7.10		RT (HPLC-MS) = 2.37 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 733
7.11		RT (HPLC-MS) = 2.49 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 726

【 0 2 3 2 】

【化 1 7 1】

7.12		RT (HPLC-MS) = 2.59 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 804/806 (Br)
7.13		RT (HPLC-MS) = 2.36 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 805/807 (Br)
7.14		RT (HPLC-1) = 3.80 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 727
7.15		RT (HPLC-1) = 4.98 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 834/836 (Br)

10

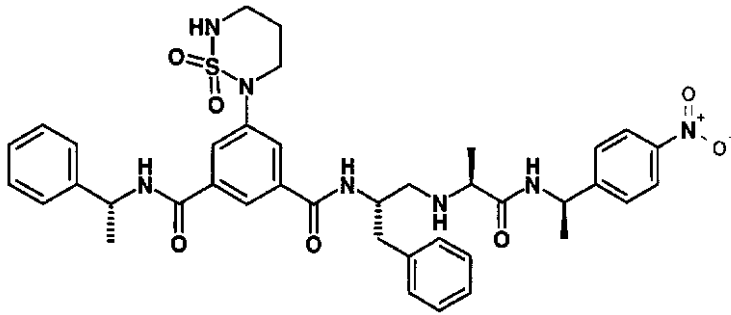
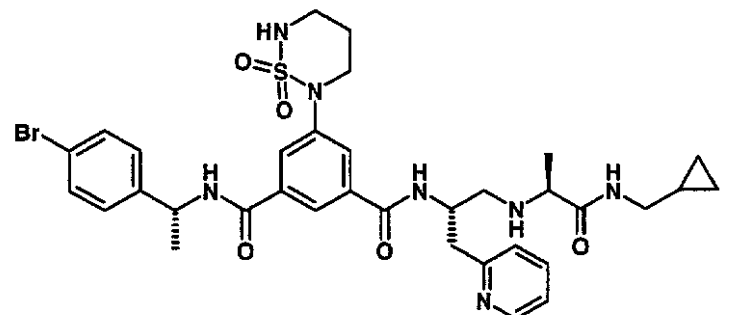
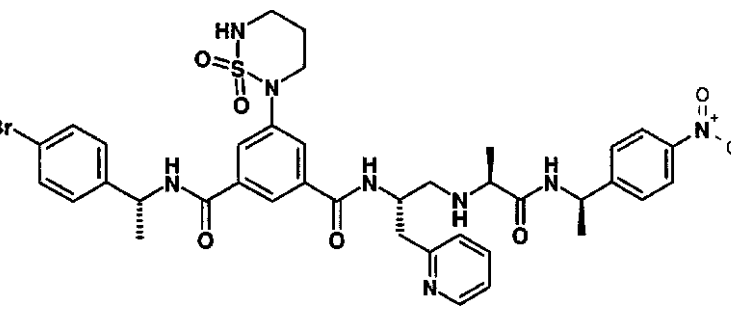
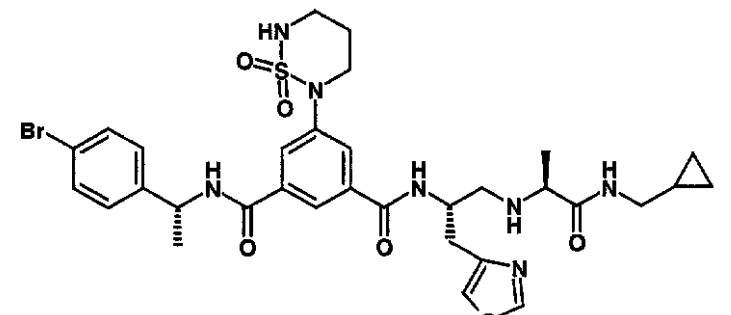
20

30

40

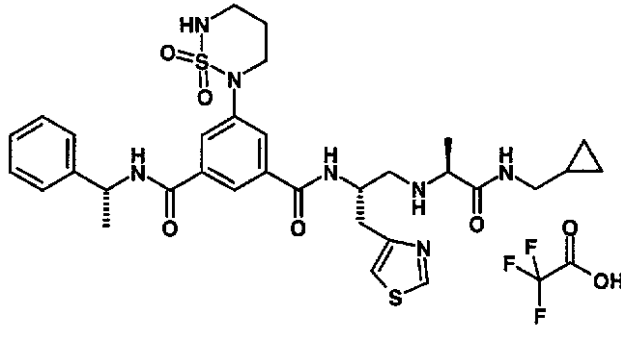
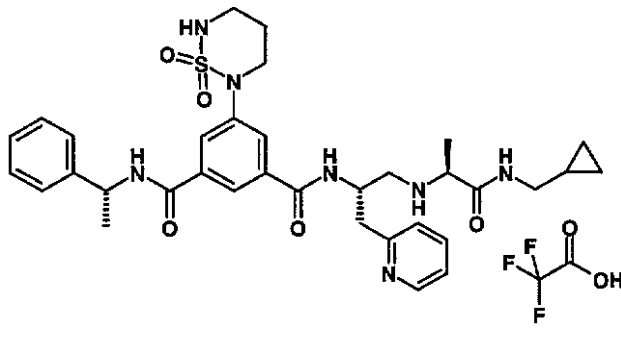
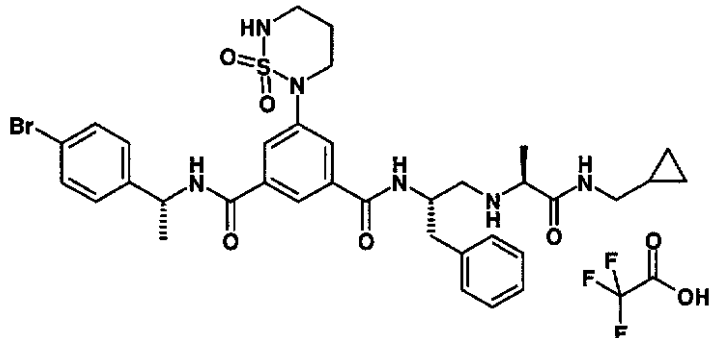
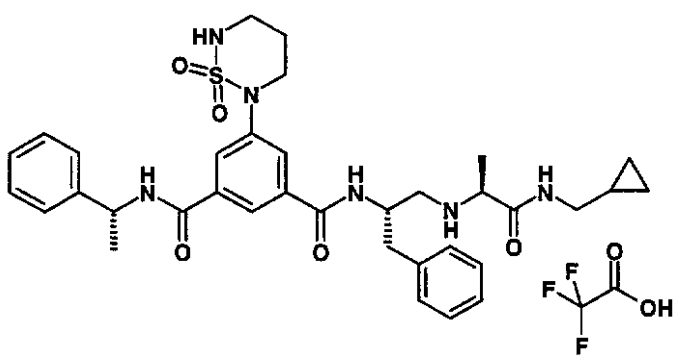
【 0 2 3 3】

【化 1 7 2】

7.16		RT (HPLC-1) = 4.82 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 756
7.17		RT (HPLC-1) = 4.30 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 740/742 (Br)
7.18		RT (HPLC-1) = 4.51 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 835/837 (Br)
7.19		RT (HPLC-1) = 4.55 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 746/748 (Br)

【 0 2 3 4】

【化 1 7 3】

7.20		RT (HPLC-1) = 4.34 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 668
7.21		RT (HPLC-1) = 3.98 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 662
7.22		RT (HPLC-1) = 4.79 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 739/741 (Br)
7.23		RT (HPLC-1) = 4.63 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 661

10

20

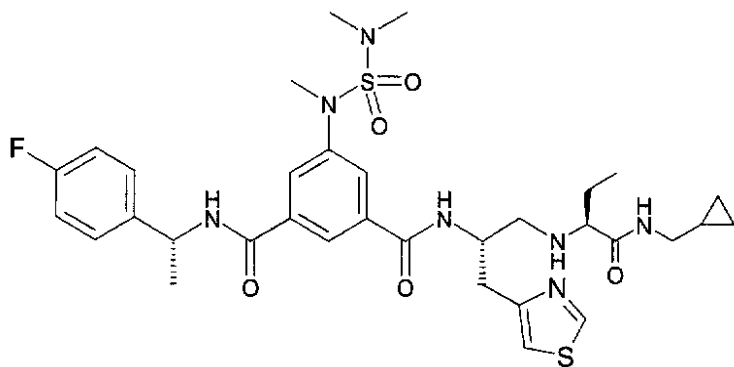
30

40

【 0 2 3 5】

実施例8：

【化 1 7 4】

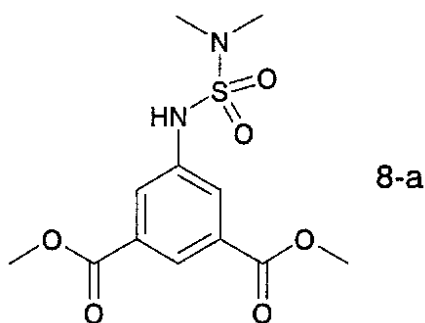


10

【 0 2 3 6】

a) 8-aの調製：

【化 1 7 5】



20

【 0 2 3 7】

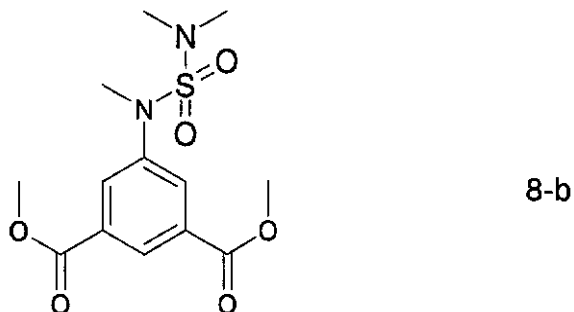
15g(70.3mmol)の5-アミノ-イソフタル酸ジメチルを150mlのピリジンに溶かした。反応溶液を0℃に冷却し、この温度で12.0ml(111.7mmol)のジメチルアミノスルホニルクロリドを計り入れ、混合物を90℃に加熱して12時間攪拌した。次に、混合物を200mlの4N HCl上に注ぎ、沈殿した結晶を吸引ろ過した。ジエチルエーテルで抽出し、再び吸引ろ過した後、残留物を乾燥カップボード内で40℃にて乾燥させて17.9g(64%)の白っぽい結晶8-aを得た。

30

RT (HPLC 1) = 4.14分

b) 8-bの調製：

【化 1 7 6】



40

【 0 2 3 8】

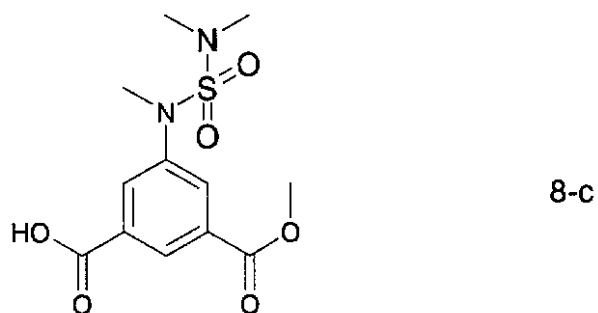
500mlのDMF中の5.0g(125mmol)の水素化ナトリウム(鉱油中60%)の溶液に、まず17.9g(56.6mmol)の8-a、次に9.3ml(124.5mmol)のヨウ化メチルを加えた。反応溶液を周囲温度で1時間攪拌し、500mlの水と混ぜ合わせて酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ、回転エバポレーターを用いて蒸発乾固させた。これが12.5g(57%)の8-bを褐色結晶として与えた。

RT (HPLC 1) = 4.67分

c) 8-cの調製：

50

【化 1 7 7】



10

【 0 2 3 9】

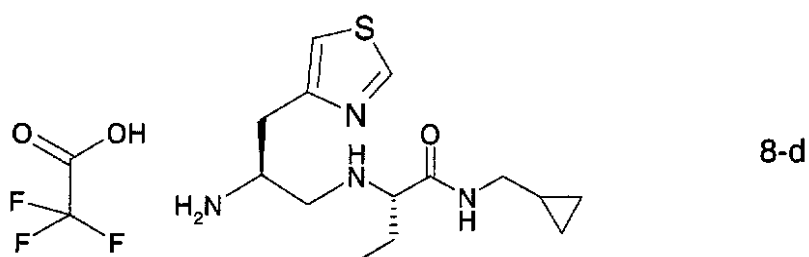
8-bから7-dと同様に8-cを得た。

RT (HPLC-MS) = 2.58分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 318

d) 8-dの調製：

【化 1 7 8】



20

【 0 2 4 0】

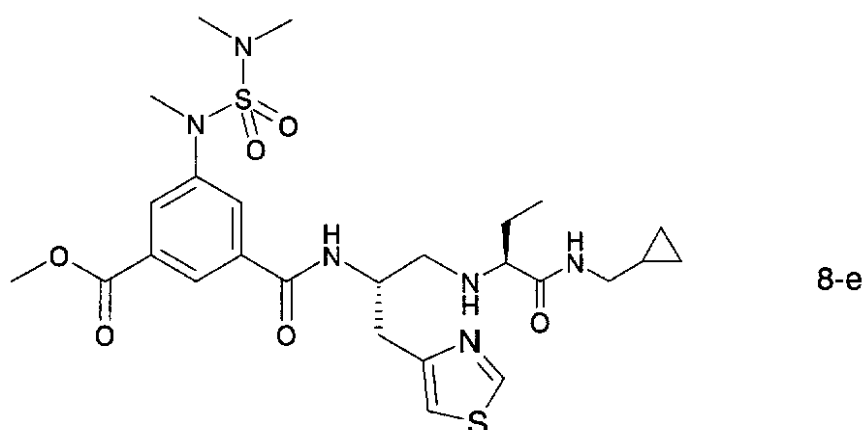
Boc-L-アラニンに代えてBoc-L-アミノ酪酸を用い(工程1e)、Boc-フェニル-アラニノールに代えてBoc-L-チアゾール-4-イル-アラニノールを用いて(工程1g)、7-iと同様に8-dを調製した。

RT (HPLC-MS) = 1.85分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 298

e) 8-eの調製：

【化 1 7 9】



40

【 0 2 4 1】

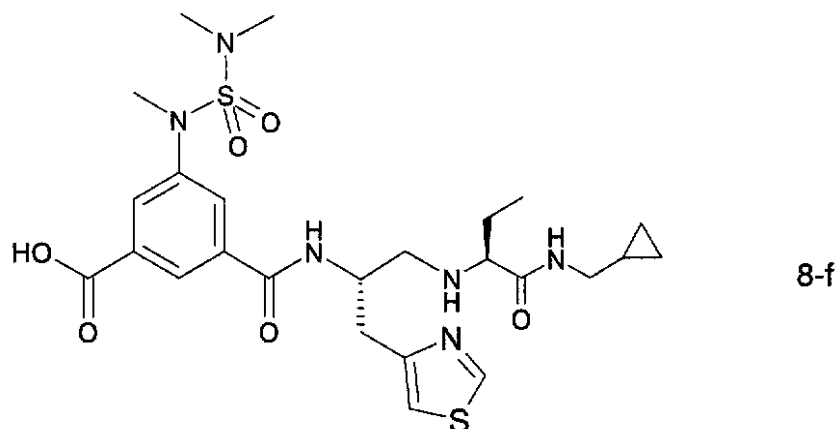
8-cと8-dから7-jと同様に8-eを調製した。

RT (HPLC-MS) = 2.54分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 596

f) 8-fの調製：

【化 1 8 0】



10

【 0 2 4 2】

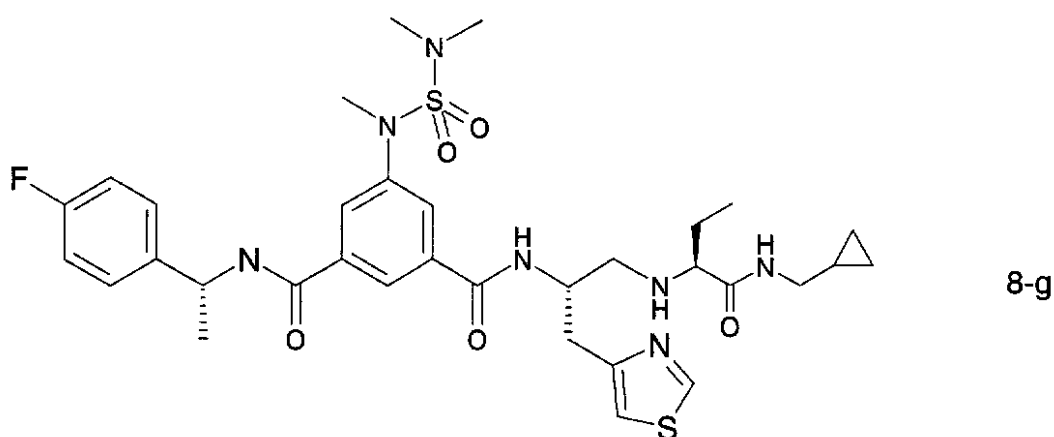
8-eから7-kと同様に8-fを調製した。

RT (HPLC 1) = 3.95分

ES-MS (M-H)⁺ = 579

g) 8-gの調製：

【化 1 8 1】



20

30

【 0 2 4 3】

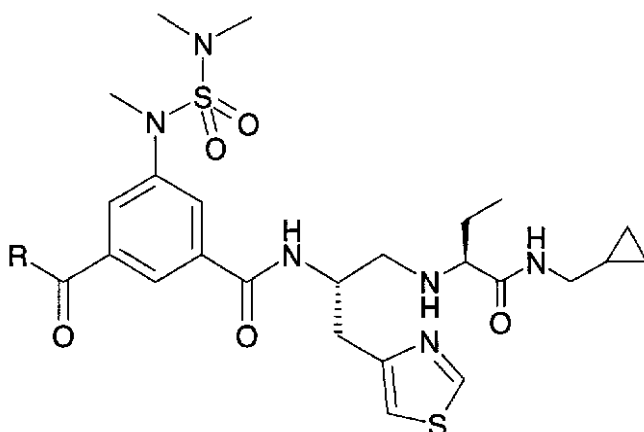
8-fと(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチルアミンから7-lと同様に8-gを調製した。

RT (HPLC 1) = 4.62分

ES-MS (M+H)⁺ = 702

8-fと対応量のアミンから8-gと同様に以下の化合物を調製した。

【化 1 8 2】

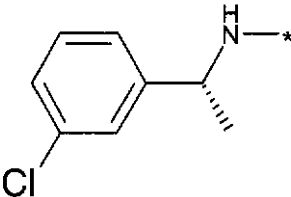
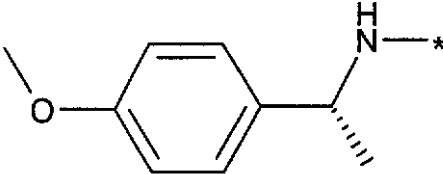
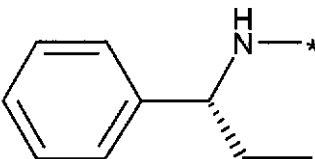
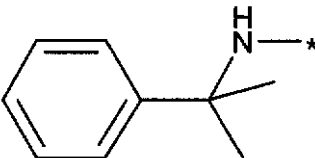
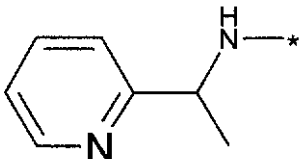
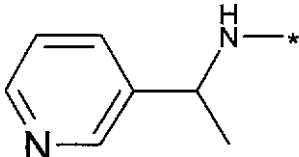
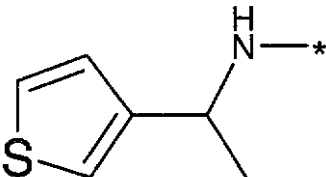


40

【 0 2 4 4】

50

【化 1 8 3】

実施例	R	
8.1		RT (HPLC 1) = 4.82 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 718/720 (Cl)
8.2		RT (HPLC 1) = 4.57 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 714
8.3		RT (HPLC 1) = 4.74 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 698
8.4		RT (HPLC 1) = 4.68 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 698
8.5		RT (HPLC 1) = 3.83 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 685
8.6		RT (HPLC 1) = 3.78 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 685
8.7		RT (HPLC 1) = 4.55 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 690

【0 2 4 5】

Boc-L-アラニンに代えてBoc-L-アミノ酪酸を用い(工程1e)、Boc-フェニル-アラニノー

10

20

30

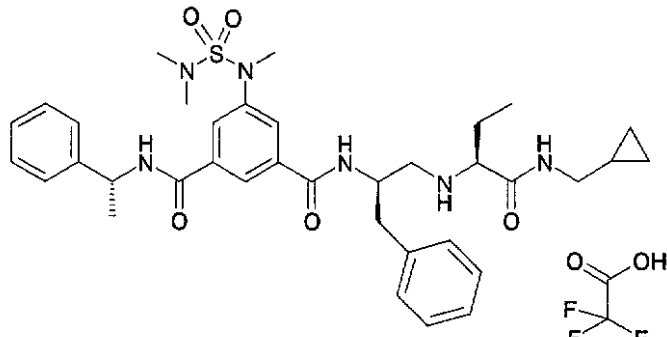
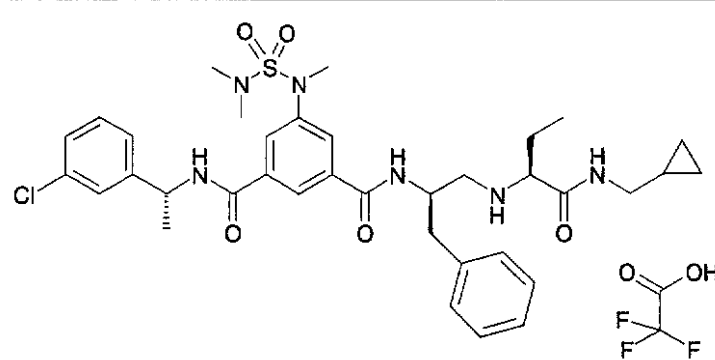
40

50

ルに代えてBoc-D-フェニル-アラニノールを用いて(工程1g)調製した8-dと同様のアミンから8-gと同様に以下の化合物を得た。最終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。

【0246】

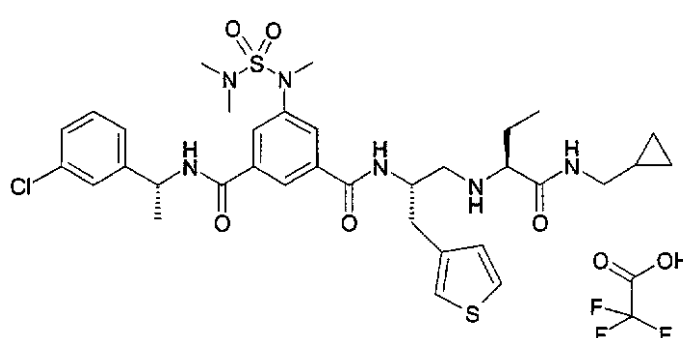
【化184】

実施例		
8.8		RT (HPLC-MS) = 2.83 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 677
8.9		RT (HPLC-MS) = 2.93 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 711/713 (Cl)

【0247】

Boc-L-アラニンに代えてBoc-L-アミノ酪酸を用い(工程1e)、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を用いて(工程1g)調製した8-dと同様のアミンから8-gと同様に以下の化合物を得た。最終工程で用いたアミン成分は(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチルアミンだった。

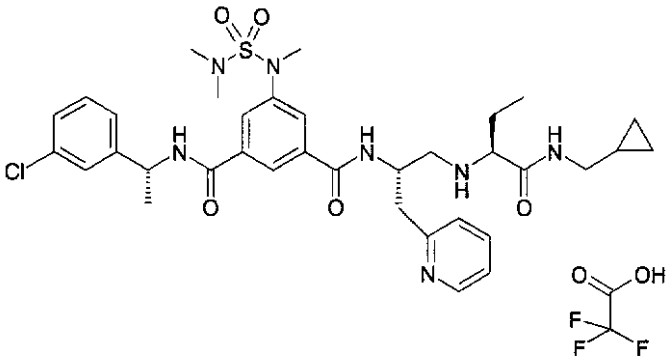
【化185】

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

【0248】

Boc-L-アラニンに代えてBoc-L-アミノ酪酸を用い(工程1e)、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を用いて(工程1g)調製した8-dと同様のアミンから8-gと同様に以下の化合物を得た。最終工程で用いたアミン成分は(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチルアミンだった。

【化186】

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

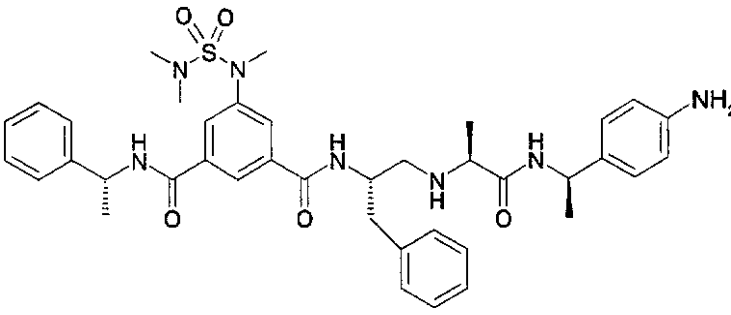
10

【0249】

8.8と同様に実施例8.12を調製した。

20

【化187】

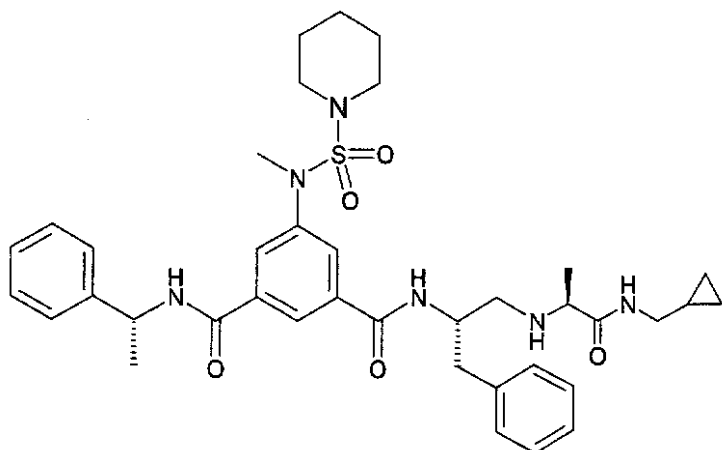
実施例		
8.12		RT (HPLC-MS) = 2.49 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 728

30

【0250】

実施例9：

【化 1 8 8】

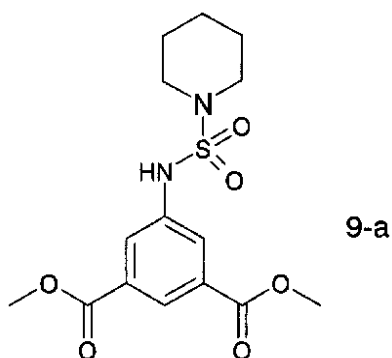


10

【 0 2 5 1】

a) 9-aの調製：

【化 1 8 9】



9-a

20

【 0 2 5 2】

塩化ジメチルアミノスルホニルの代わりに塩化ピペリジルスルホニルを用いて8-aと同様に9-aを得た。

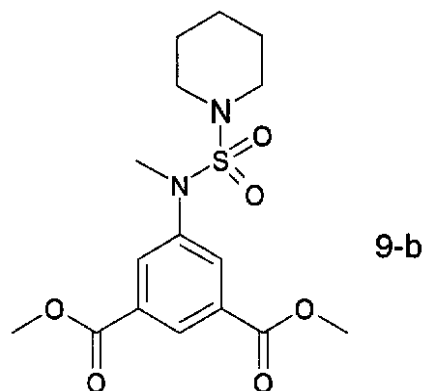
RT (HPLC-MS) = 3.13分

30

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 356

b) 9-bの調製：

【化 1 9 0】



9-b

40

【 0 2 5 3】

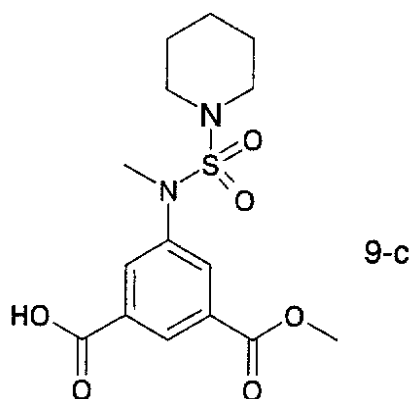
9-aから8-bと同様に9-bを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.34分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 370

c) 9-cの調製：

【化 1 9 1】



10

【 0 2 5 4】

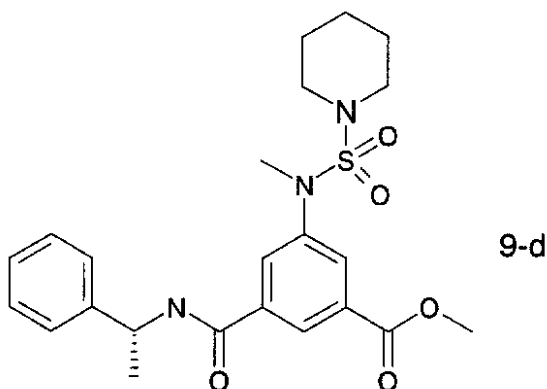
9-bから8-cと同様に9-cを得た。

RT (HPLC-MS) = 2.91分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 356

d) 9-dの調製：

【化 1 9 2】



20

【 0 2 5 5】

30

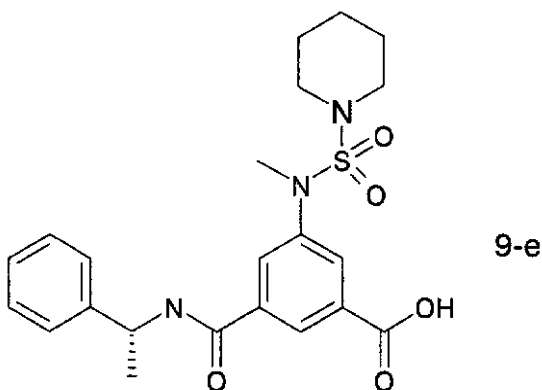
30mlのジクロロメタン中の1.45g(3.25mmol)の9-cを1.04g(3.25mmol)のTBTU及び1.67ml(9.75mmol)のDIPEAと混ぜ合わせてから0.42ml(3.25mmol)の(R)-1-フェニル-エチルアミンを加え、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。

反応溶液を20% KHCO₃溶液と水で抽出した。相分離カートリッジに通して有機相を分離して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%)のベージュ色結晶9-dを与えた。

e) 9-eの調製：

【化 1 9 3】

40



50

【 0 2 5 6 】

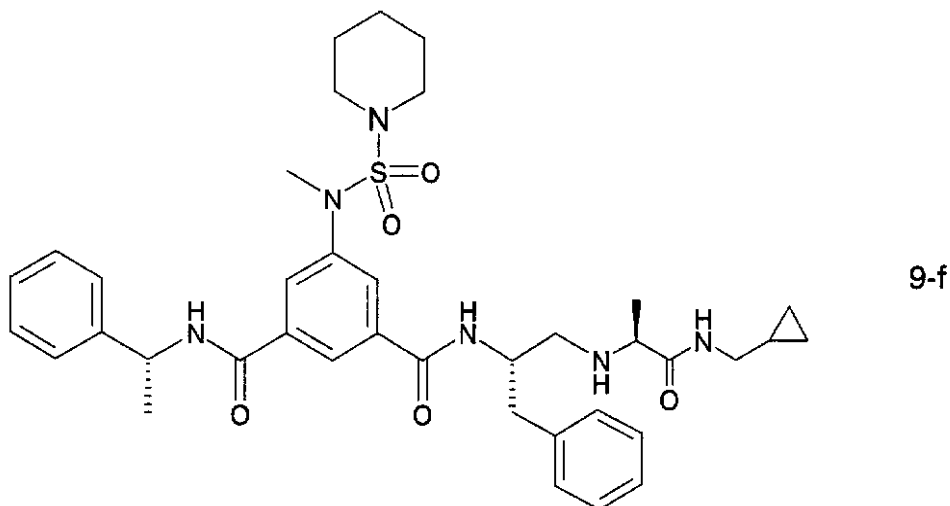
9-dから8-dと同様に9-eを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.05分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 445

f) 9-fの調製：

【 化 1 9 4 】



10

20

【 0 2 5 7 】

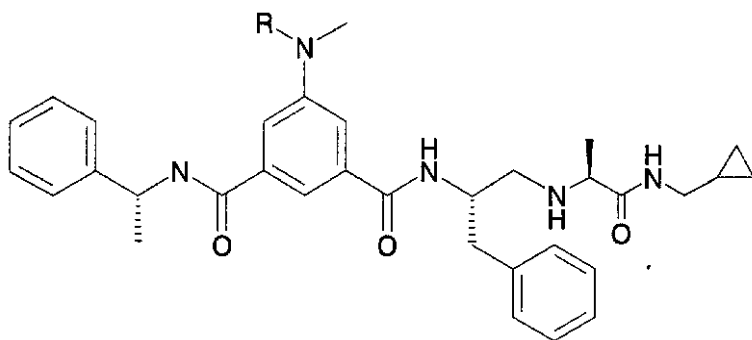
9-eと7-iから7-jと同様に9-fを得た。

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9と同様に以下の化合物を得た。

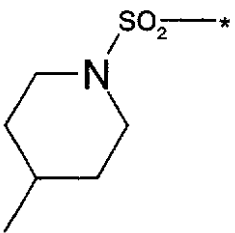
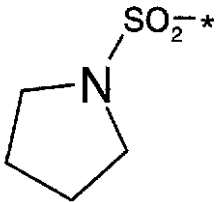
【 化 1 9 5 】



30

【 0 2 5 8 】

【化 1 9 6】

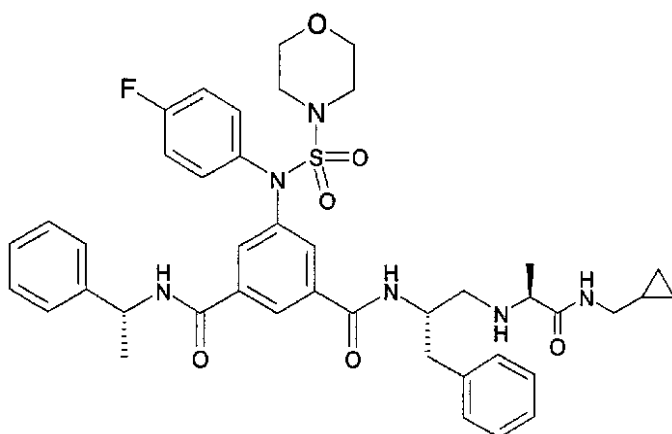
実施例	R	
9.1		RT (HPLC-MS) = 3.08 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 717
9.2		RT (HPLC-MS) = 2.94 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 689

10

【0 2 5 9】

実施例10：

【化 1 9 7】

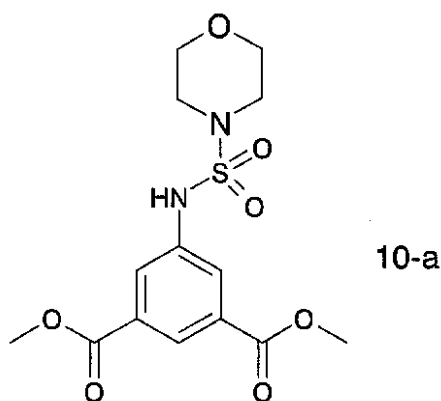


30

【0 2 6 0】

a) 10-aの調製：

【化 1 9 8】



40

【0 2 6 1】

塩化ジメチルアミノスルホニルの代わりに塩化モルフォリニルスルホニルを用いて8-a

50

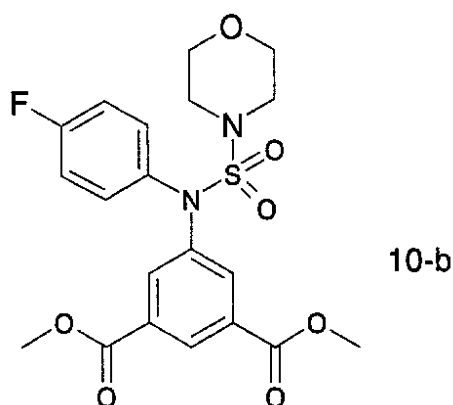
と同様に10-aを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.58分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 359

b) 10-bの調製：

【化 1 9 9】



10

【 0 2 6 2】

1g(2.79mmol)の10-aと780mg(5.56mmol)の4-フルオロフェニルホウ酸を20mlのジクロロメタン中で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攪拌し、シリカゲルに通してろ別した。ろ液をまず2N HCl、次に飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。相分離カートリッジを用いて有機相を分けて蒸発乾固させた。残留物をHPLCで精製した。これが200mg(16%)の10-bを与えた。

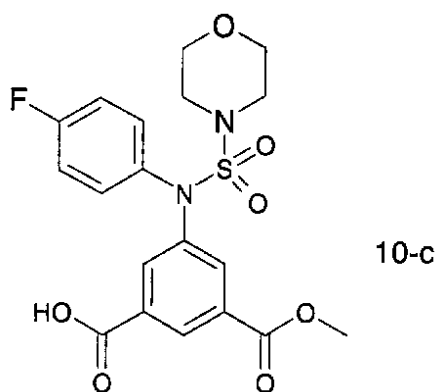
20

RT (HPLC-MS) = 2.75分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 453

c) 10-cの調製：

【化 2 0 0】



30

【 0 2 6 3】

10-bから8-cと同様に10-cを得た。

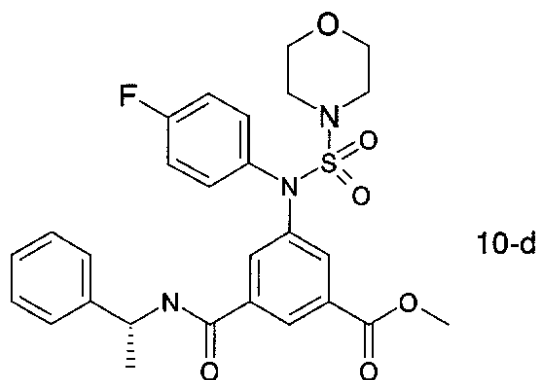
40

RT (HPLC-MS) = 2.98分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 439

d) 10-dの調製：

【化 2 0 1】



10

【 0 2 6 4】

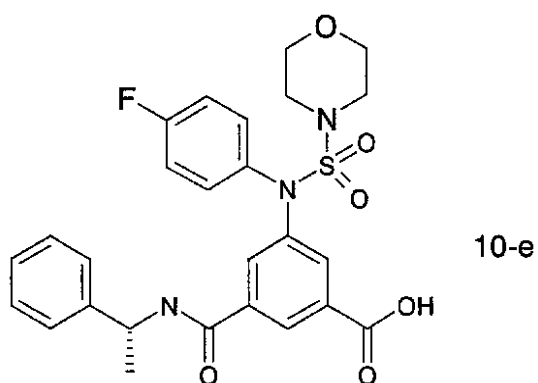
10-cから9-dと同様に10-dを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.30分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 543

e) 10-eの調製：

【化 2 0 2】



20

【 0 2 6 5】

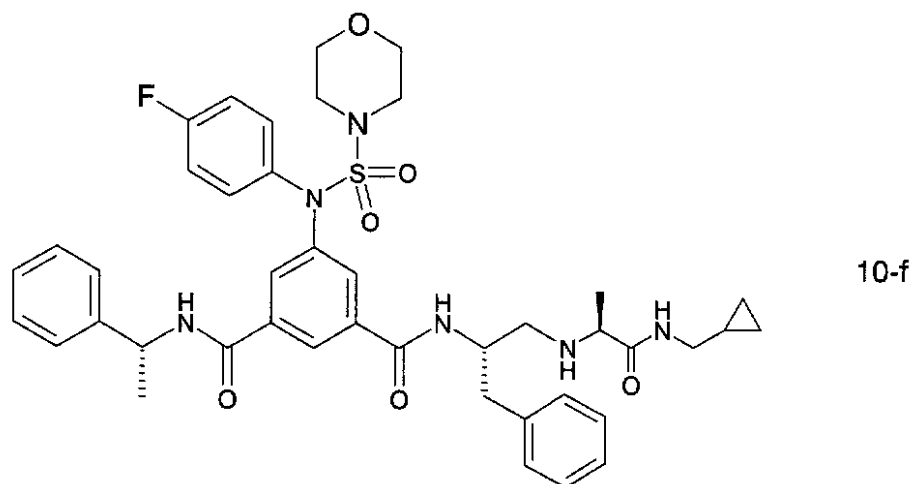
10-dから7-dと同様に10-eを得た。

RT (HPLC-MS) = 3.11分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) = 528

f) 10-fの調製：

【化 2 0 3】



40

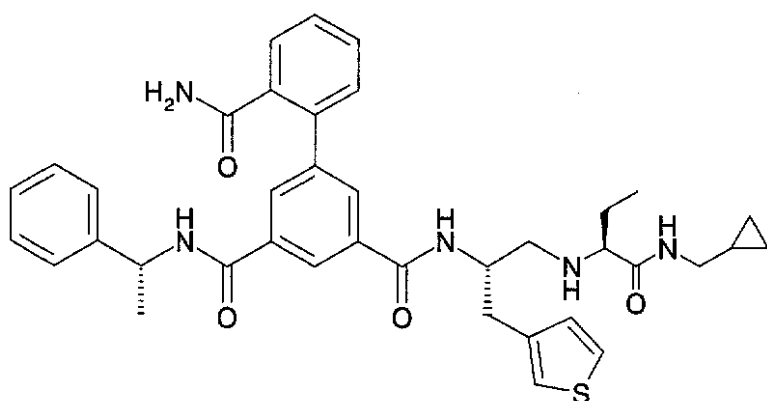
【 0 2 6 6】

10-eと7-iから7-jと同様に10-fを得た。

ES-MS (M+H)⁺ = 785

50

実施例11：
【化204】

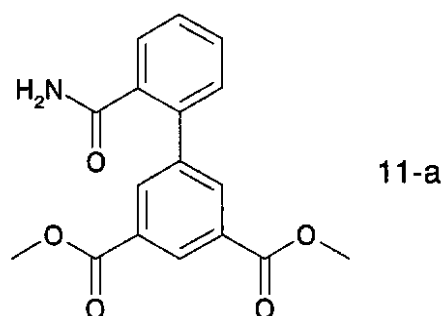


10

【0267】

a) 11-aの調製：

【化205】



20

【0268】

4.10g(12.8mmol)の5-ヨード-イソフタル酸ジメチルを80mlのDMFに溶かした。3.32g(20.1mmol)の2-カルバモイル-フェニルホウ酸、3.00ml(21.6mmol)のTEA、3.00ml(167mmol)の水、75mg(0.33mmol)の酢酸パラジウム(II)及び102mg(0.34mmol)のトリ-オルト-トリルホスフィンを加え、該溶液を100℃に2.5時間加熱した。反応溶液を冷まして真空中で溶媒を蒸留して除いた。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフ処理した(勾配：DCM→DCM/MeOH 7:3)。2.53g(63%)の11-aを得た。

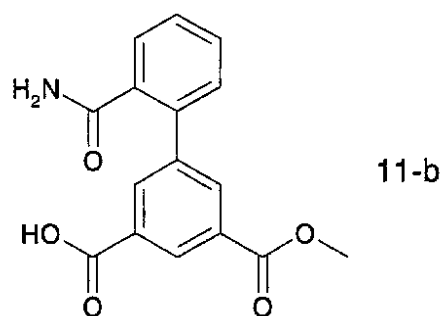
30

RT (HPLC-MS) = 2.68分。

ES-MS (M+H)⁺ = 314

b) 11-bの調製：

【化206】



40

【0269】

11-aから1-fと同様に11-bを得た。

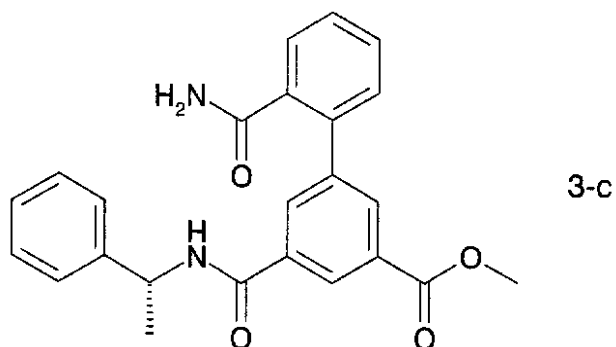
RT (HPLC-MS) = 2.40分。

ES-MS (M+H)⁺ = 300

d) 11-cの調製：

50

【化 2 0 7】



10

【 0 2 7 0】

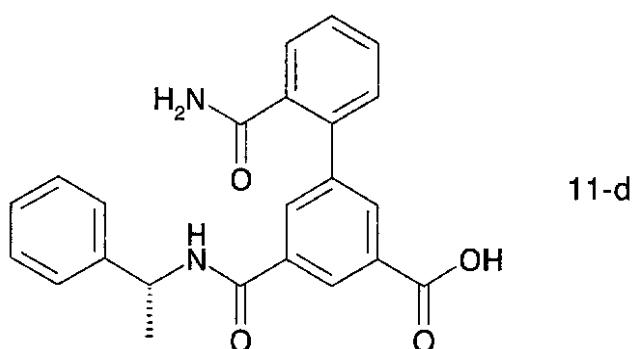
11-bから1-gと同様に11-cを調製した。

RT (HPLC-MS) = 2.87分。

ES-MS (M+H)⁺ = 403

e) 11-dの調製：

【化 2 0 8】



20

【 0 2 7 1】

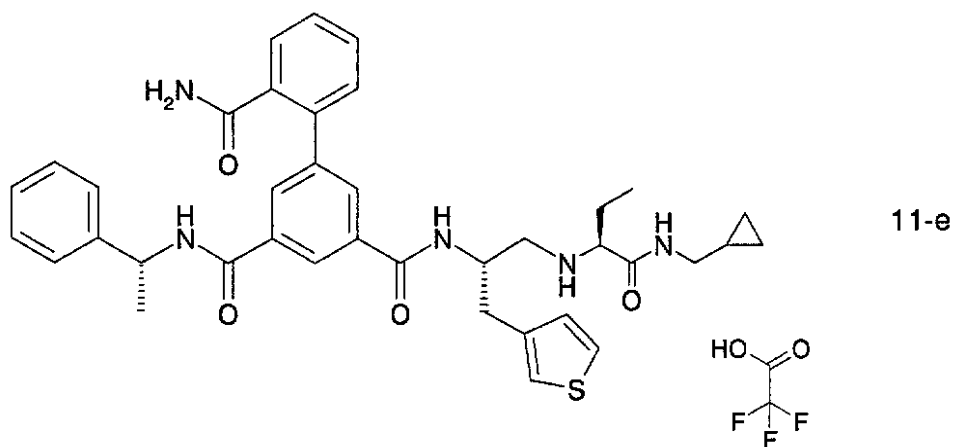
11-cから1-hと同様に11-dを調製した。

RT (HPLC-MS) = 2.89分。

ES-MS (M+H)⁺ = 389

f) 11-eの調製：

【化 2 0 9】



40

【 0 2 7 2】

11-dと、BOC-L-アラニンに代えてBOC-L-アミノ酪酸を用い、1-lに代えてシクロプロピルメチルアミンを用い(工程3b)、またBOC-L-4-チアゾリルアラニンに代えてBOC-L-3-チエニルアラニンを用いて(工程3d)得た3-gと同様のアミンから1-gと同様に11-eを調製した。

50

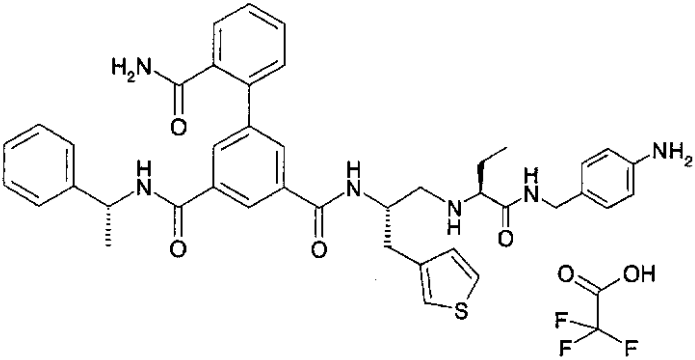
生成物を分取用HPLCで精製した。

RT (HPLC-MS) = 2.79分。

ES-MS (M+H)⁺ = 666

11-dと、BOC-L-アラニンに代えてBOC-L-アミノ酪酸、1-1に代えて4-アミノベンジルアミンを用い(工程3b)、またBOC-L-4-チアゾリルアラニンに代えてBOC-L-3-チエニルアラニンを用いて(工程3d)得た3-gと同様のアミンから11-eと同様に下記化合物を調製した。

【化 2 1 0】

実施例		
11.1		RT (HPLC-MS) = 2.42 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 717

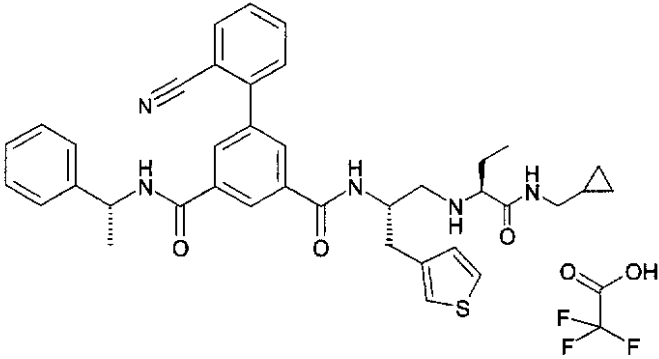
10

20

【 0 2 7 3 】

2-カルバモイル-フェニルホウ酸に代えて2-シアノ-フェニルホウ酸を用いて(工程11a)調製した11-dと同様の酸と、BOC-L-アラニンに代えてBOC-L-アミノ酪酸、かつ1-1に代えてシクロプロピルメチルアミンを用い(工程3b)、BOC-L-4-チアゾリルアラニンに代えてBOC-L-3-チエニルアラニンを用いて(工程3d)得た3-gと同様のアミンとから11-eと同様に下記化合物を得た。

【化 2 1 1】

実施例		
11.2		RT (HPLC-MS) = 3.01 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 648

30

40

【 0 2 7 4 】

2-カルバモイル-フェニルホウ酸に代えて2-シアノ-フェニルホウ酸を用いて(工程11a)得た11-dと同様の酸と、BOC-L-アラニンに代えてBOC-L-アミノ酪酸、かつ1-1に代えて4-アミノベンジルアミンを用い(工程3b)、またBOC-L-4-チアゾリルアラニンに代えてBOC-L-3-チエニルアラニンを用いて(工程3d)得た3-gと同様のアミンとから11-eと同様に下記化合物を得た。

【化 2 1 2】

实施例		
11.3		RT (HPLC-MS) = 2.59 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 699

【 0 2 7 5 】

2-カルバモイル-フェニルホウ酸に代えて2-シアノ-フェニルホウ酸を用いて(工程11a)得た11-dと同様の酸と6-3-bから11-eと同様に下記化合物を調製した。

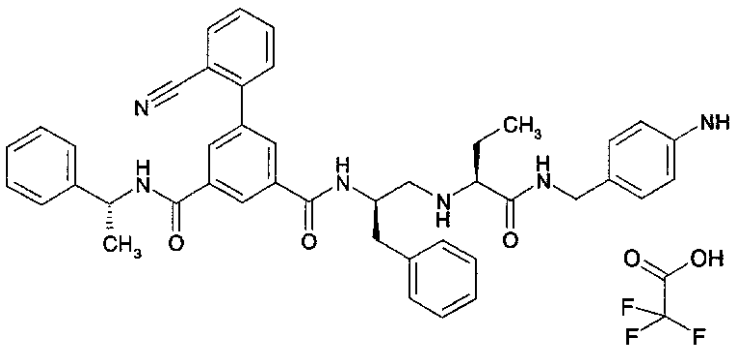
【化 2 1 3】

实施例		
11.4		RT (HPLC-MS) = 2.93 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 642

【 0 2 7 6 】

2-カルバモイル-フェニルホウ酸に代えて2-シアノ-フェニルホウ酸を用いて(工程11a)得た11-dと同様の酸と、BOC-L-アラニンに代えてBOC-L-アミノ酪酸、かつ1-1に代えて4-アミノベンジルアミンを用い(工程3b)、BOC-L-4-チアゾリルアラニンに代えてBOC-D-フェニルアラニンを用いて(工程3d)得た3-gと同様のアミンとから11-eと同様に下記化合物を調製した。

【化 2 1 4】

実施例		
11.5		RT (HPLC-MS) = 2.83 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 693

10

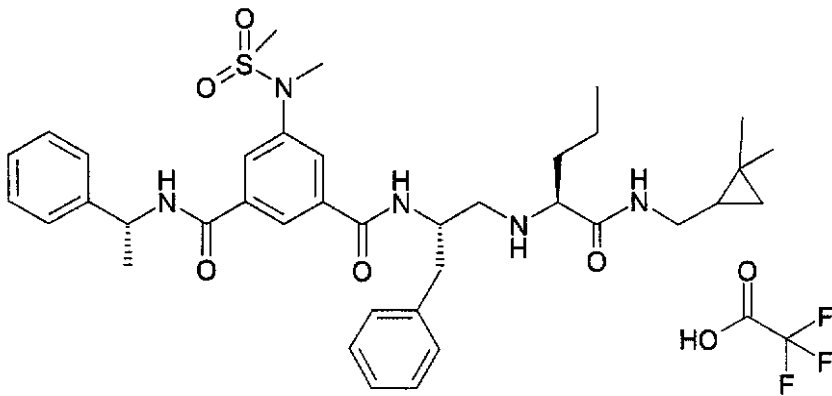
【 0 2 7 7 】

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12：

【化 2 1 5】

20



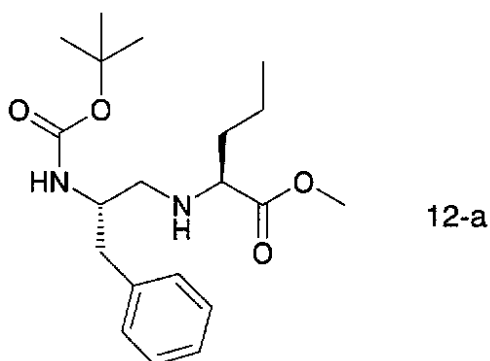
30

【 0 2 7 8 】

12-aの調製：

【化 2 1 6】

40



【 0 2 7 9 】

10g(40.1mmol)の1-aを1-bと同様に9.0g(40.2mmol)のBoc-L-ノルバリンメチルエステル塩酸塩と反応させて12-aを調製した。

収量：4.1g(28%)。

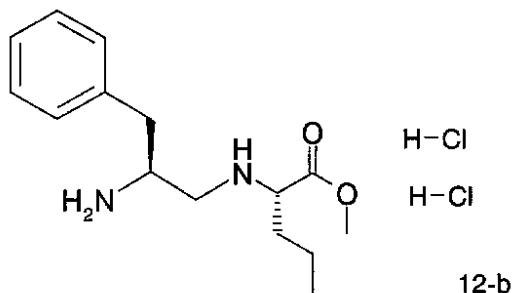
50

ES-MS (M+H)⁺ = 365

RT (HPLC-MS) = 1.90分

12-bの調製：

【化 2 1 7】



【 0 2 8 0 】

300mlのメタノール中の6.8g(18.7mmol)の12-aの溶液に1.2ml(16.5mmol)の塩化チオニルを滴加した。混合物を14時間攪拌し、反応混合物をエバポレートして所望生成物を得た。収量：5.3g(85%)。

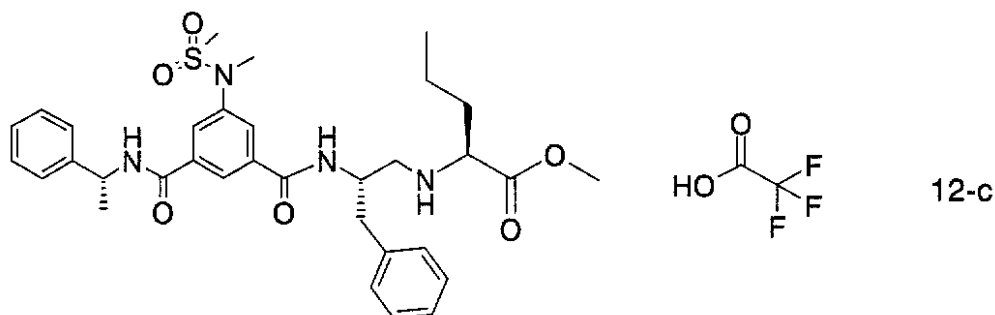
ES-MS $(M+H)^+ = 265$

RT (HPLC-MS) = 1.41 分

12-cの調製：

20

【化 2 1 8】



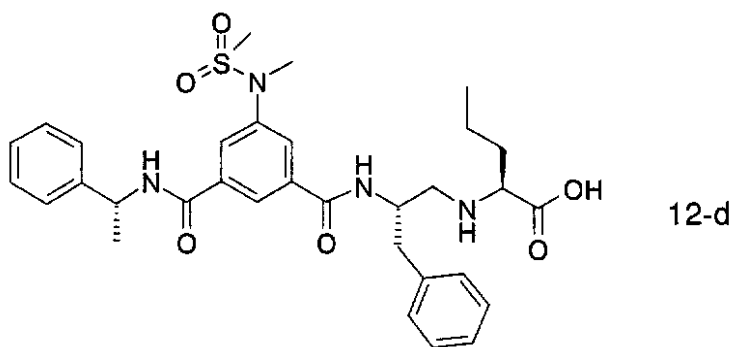
【 0 2 8 1 】

1.88g(5.00mmol)の1.8-hと1.67g(5.00mmol)の12-bから出発して2-iと同様に12-cを調製した。

RT (HPLC-MS) = 1.96分

12-dの調製：

【化 2 1 9】



【 0 2 8 2 】

1.70g(2.31mmol)の12-cから出発して2-kと同様に12-dの調製を行った。

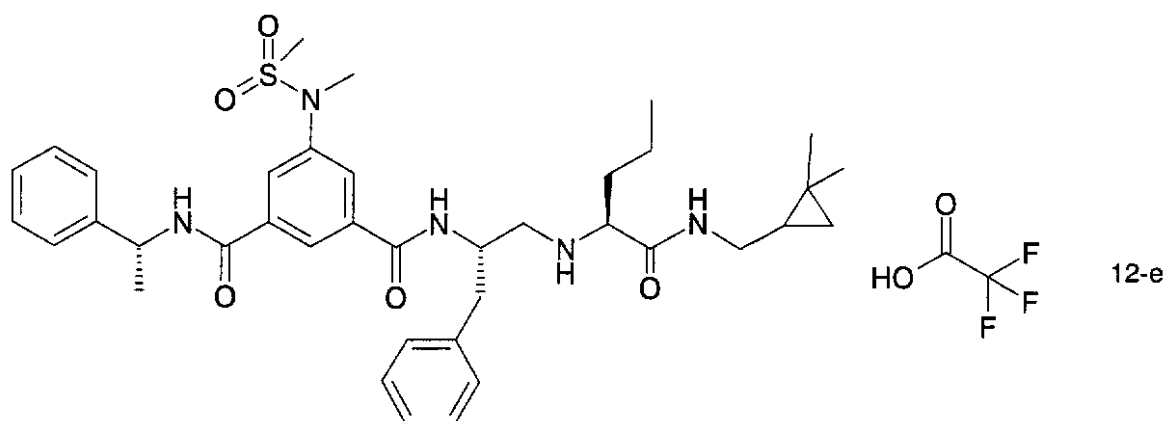
収量：1.25g(89%)。

ES-MS $(M+H)^+ = 609$

RT (HPLC-MS) = 1.89分

12-eの調製：

【化 2 2 0】



10

【 0 2 8 3 】

100mg(0.164mmol)の12-dと25.5mg(0.18mmol)の(2,2-ジメチルシクロプロピル)-メチルアミン塩酸塩(カタログ番号：AL BW 0960, Rare Chemicals GmbH, Schulstrasse 6, D-24 214 Gettorf, GERMANY)から出発して2-mと同様に12-eを調製した。粗生成物を分取用HPLCで精製してトリフルオロアセテートとして得た。

20

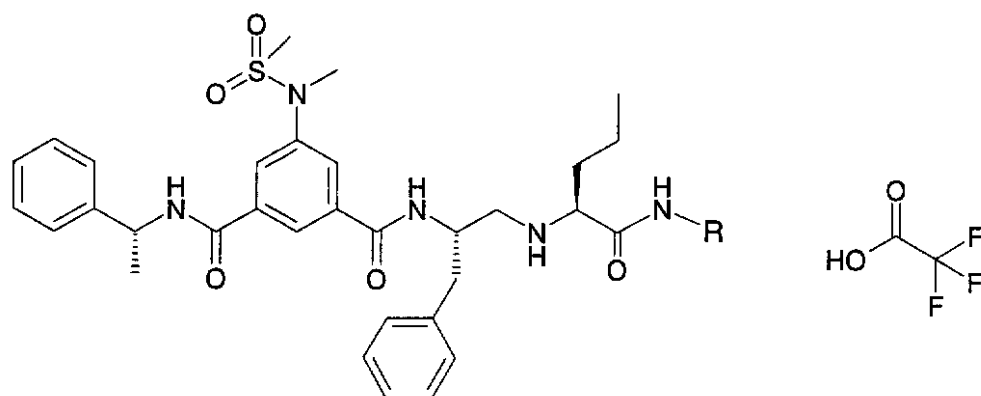
収量：7.6mg(6%)。

ES-MS (M+H)⁺ = 690

RT (HPLC-MS) = 1.57分

実施例12-eと同様に以下の実施例を調製した。

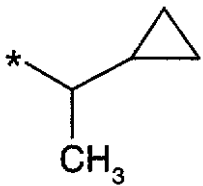
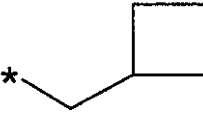
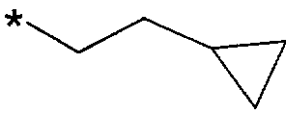
【化 2 2 1】



30

【 0 2 8 4 】

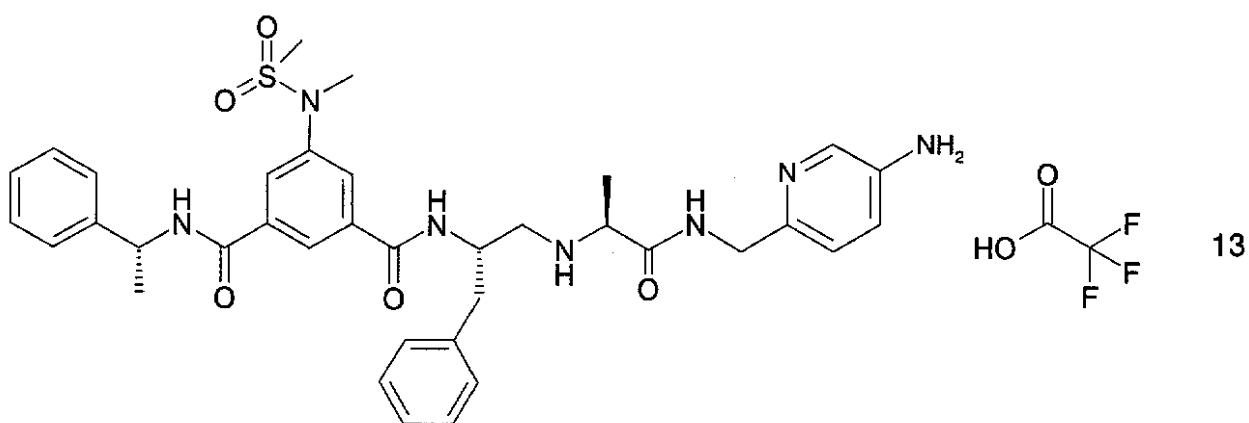
【化 2 2 2】

実施例	R	MS	RT HPLC-MS
12.2		676 (M+H) ⁺	1.51 分
12.3		676 (M+H) ⁺	2.09 分
12.4		676 (M+H) ⁺	1.50 分

【 0 2 8 5】

13の調製：

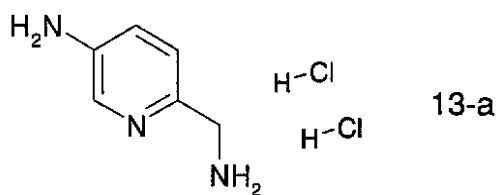
【化 2 2 3】



【 0 2 8 6】

13-aの調製：

【化 2 2 4】



【 0 2 8 7】

メタノール性アンモニア溶液中の1.24g(96%,10.0mmol)の5-アミノ-2-シアノピリジンを5バールの水素圧と周囲温度で24時間ラネーニッケルを介して水素化した。次に、触媒を

分別し、混合物をシリカゲルに通してろ過した。エバポレーション後に残存する500mgの残留物をジクロロメタンと撹拌した。次に、4-モル濃度の塩化水素/ジオキサン混合物を加えて14時間撹拌した。結果として生じた固体を吸引ろ過して乾燥させた。

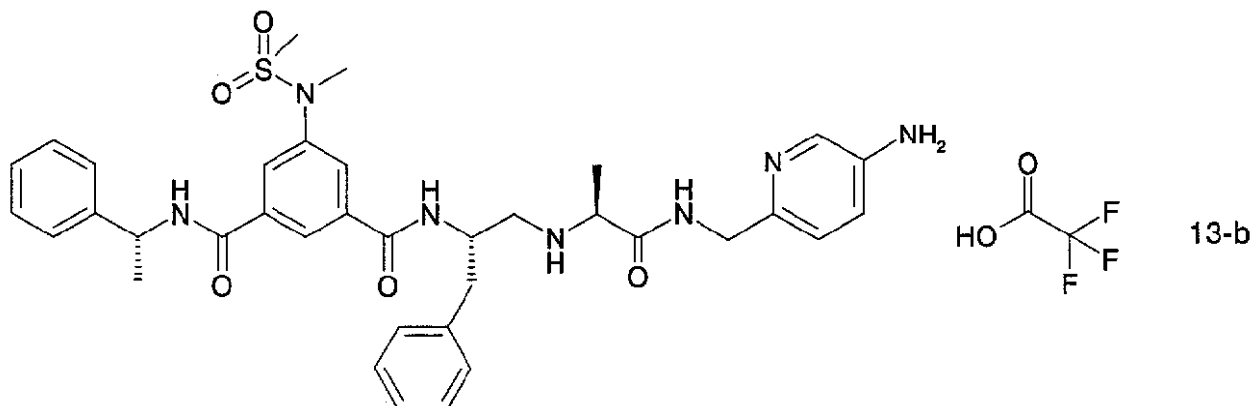
収量：750mg(57%)。

ES-MS (M+H)⁺ = 124

RT (HPLC-MS) = 0.73分

13-bの調製：

【化 2 2 5】



【 0 2 8 8 】

20

Boc-L-アラニンを用いて工程“4-aの調製”のアミン成分13-aと反応させて4-eと同様に13-bを調製した。粗生成物をHPLCで精製し、この方法は生成物をトリフルオロアセテートとして得た。

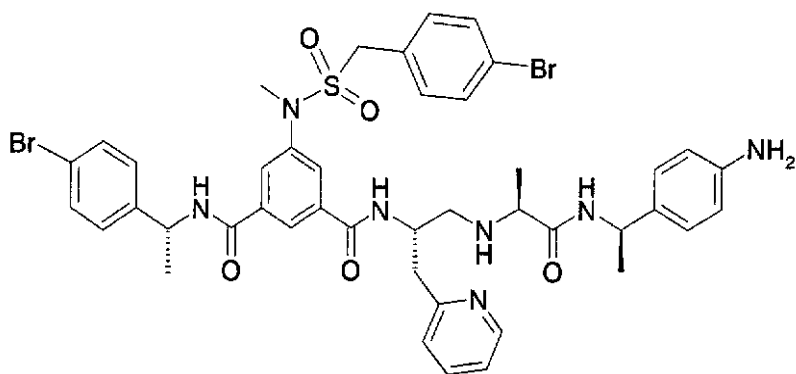
収量：7.9mg(6%)。

ES-MS (M+H)⁺ = 686

RT (HPLC-MS) = 1.71分

実施例14：

【化 2 2 6】

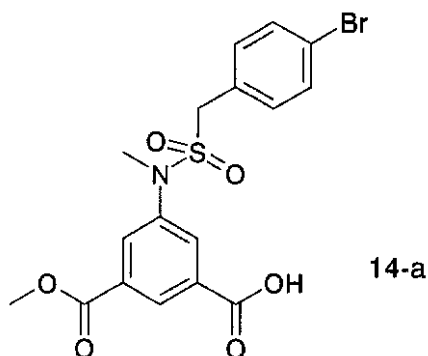


【 0 2 8 9 】

40

14-aの調製：

【化 2 2 7】



10

【 0 2 9 0】

1-fと同様であるが、工程1-dでメタンスルホン酸クロリドの代わりに(4-ブロモフェニル)-メタンスルホン酸クロリドを用いて14-aを調製した。

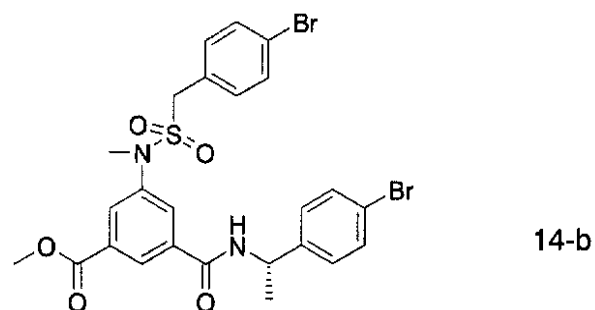
収量：3.6g(63%)。

ES-MS (M-H)⁻ = 440, 442 (Br)

RT (HPLC-MS) = 2.98分

14-bの調製：

【化 2 2 8】



20

【 0 2 9 1】

1-gと同様であるが、工程1-gでR-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミンの代わりにR-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミンを用いて14-bを調製した。

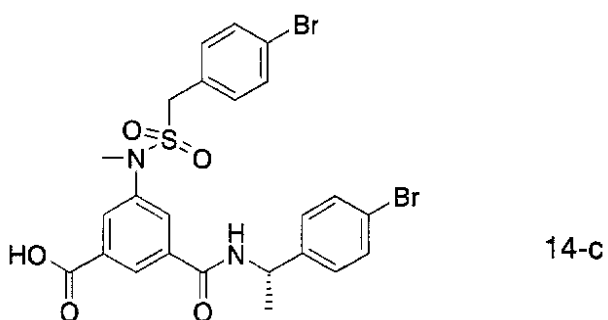
収量：1.2g(77%)。

ES-MS (M+COO⁻)⁻ = 667, 669, 671 (2 Br)

RT (HPLC-1) = 5.54分

14-cの調製：

【化 2 2 9】



40

【 0 2 9 2】

1-hと同様に14-cを調製した。

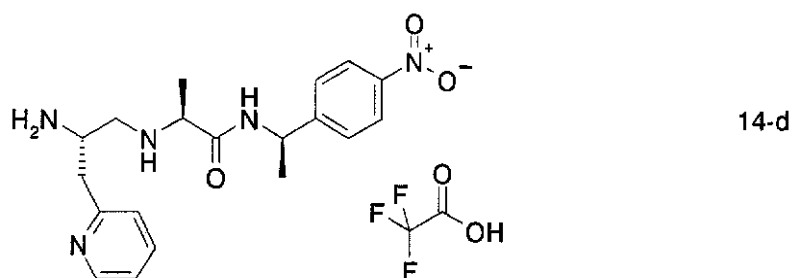
収量：950mg(81%)。

ES-MS (M+H)⁺ = 609, 611, 613 (2 Br)

RT (HPLC-1) = 5.25分

50

14-dの調製：
【化230】



10

【0293】

工程3-bで1-1の代わりにR-1-(4-ニトロフェニル)エチルアミンを用い、工程3-fで3-eの代わりに5.2-bを用いて3-gと同様に14-dを調製した。

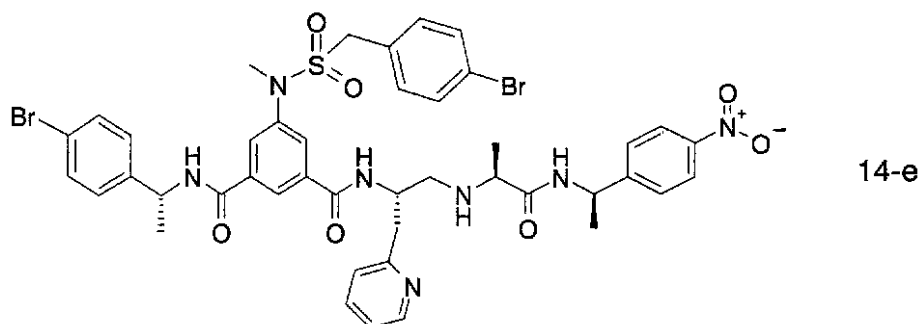
収量：1.80g(96%)。

ES-MS (M+H)⁺ = 372

RT (HPLC-MS) = 2.06分

14-eの調製：

【化231】



20

【0294】

3-hと同様に、14-cを14-dと反応させて14-eを調製した。

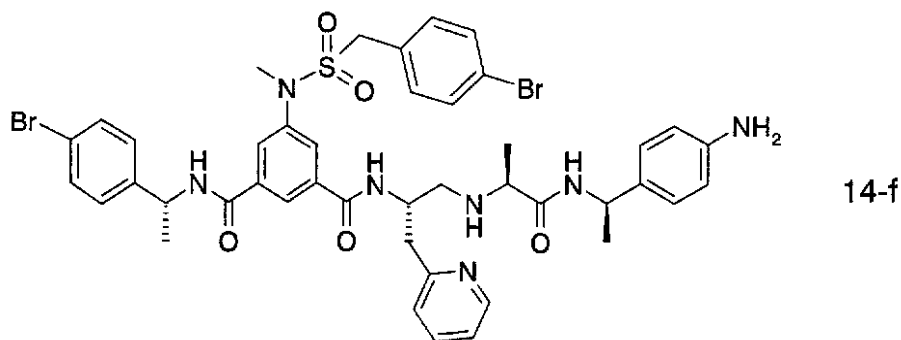
収量：100mg(78%)。

ES-MS (M+H)⁺ = 962, 964, 966 (2 Br)

RT (HPLC-1) = 5.03分

14-fの調製：

【化232】



40

【0295】

100mg(0.104mmol)の14-eを酢酸エチルに溶かし、300mlのDMF中234mg(1.04mmol)のSnCl₂二塩酸塩の溶液と混ぜ合わせた。混合物を14時間攪拌し、エバポレートし、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。

収量：90mg(89%)。

ES-MS (M+H)⁺ = 932, 934, 936 (2 Br)

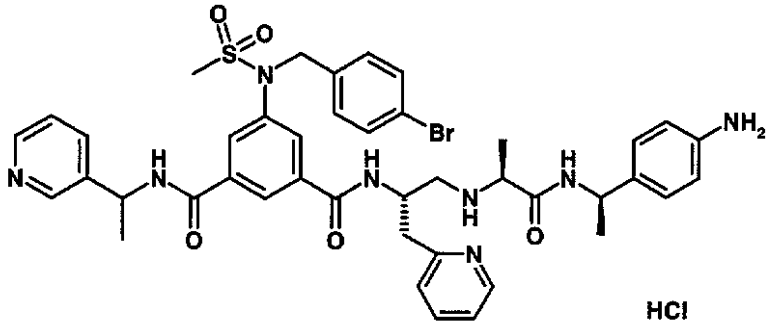
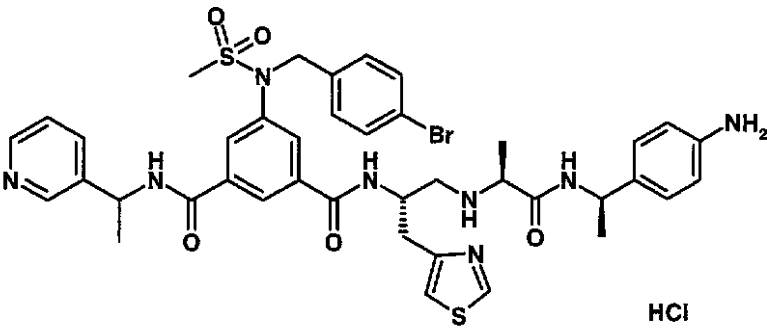
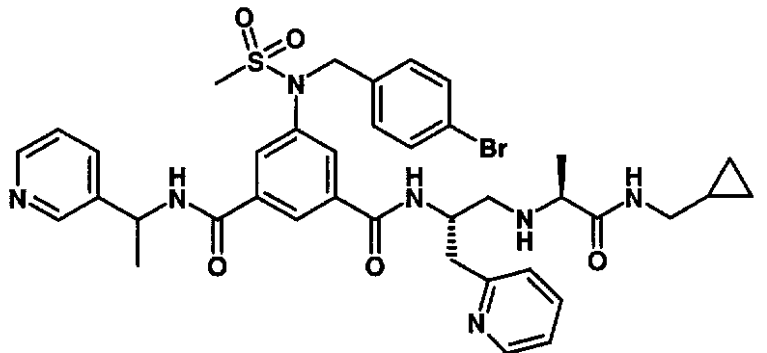
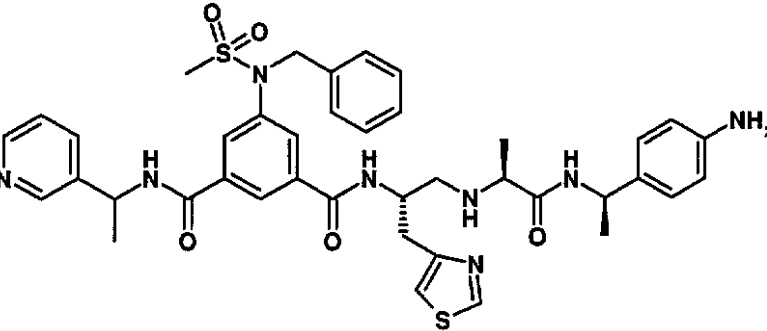
50

RT (HPLC-1) = 4.48分

対応する遊離体を用いて実施例14と同様に以下の化合物を調製した。

【0296】

【化233】

実施例		
14.1		RT (HPLC-1) = 3.66 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 855/857 (Br)
14.2		RT (HPLC-1) = 3.83 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 861/863 (Br)
14.3		RT (HPLC-1) = 3.89 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 790/792 (Br)
14.4		RT (HPLC-1) = 3.71 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 783

10

20

30

40

【0297】

【化 2 3 4】

14.5		RT (HPLC-1) = 4.13 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 796/798 (Br)
14.6		RT (HPLC-MS) = 2.09 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 777
14.7		RT (HPLC-1) = 2.16 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 712
14.8		RT (HPLC-MS) = 2.33 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 718

10

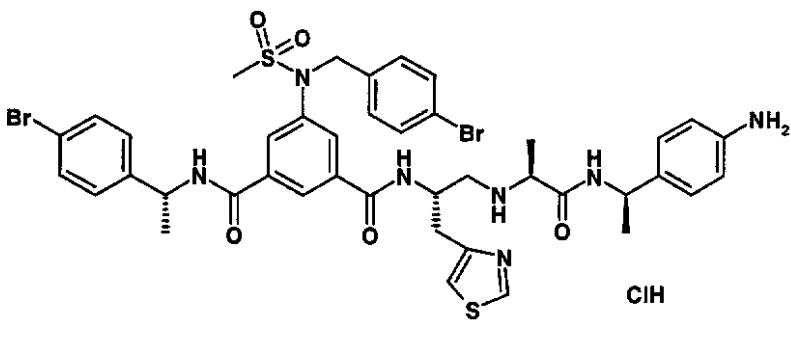
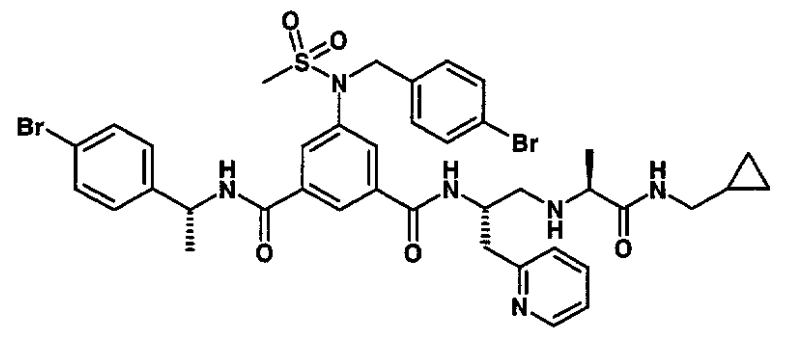
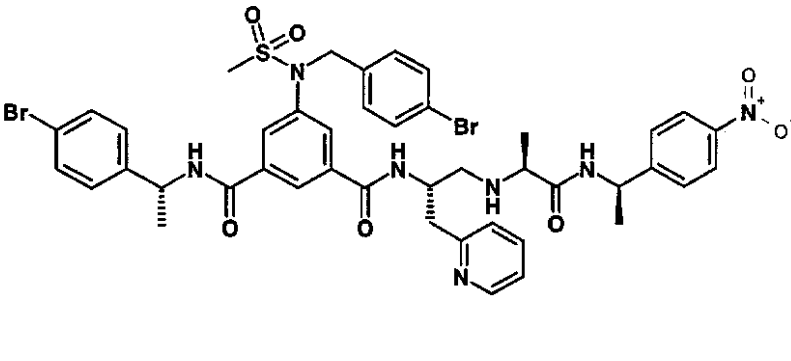
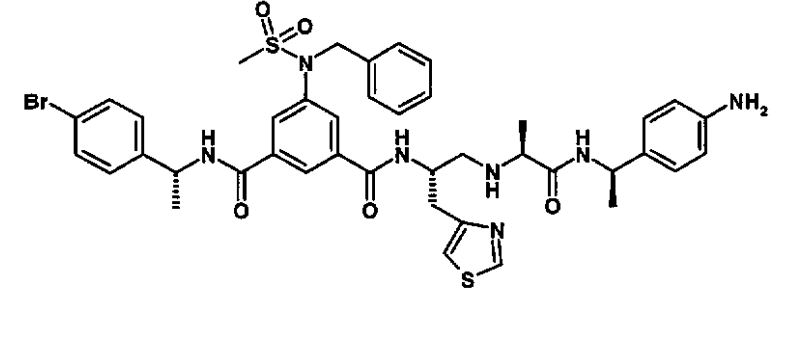
20

30

40

【 0 2 9 8 】

【化 2 3 5】

14.9		RT (HPLC-1) = 4.75 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 938/940/942 (2Br)
14.10		RT (HPLC-1) = 4.76 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 867/869/871 (2Br)
14.11		RT (HPLC-1) = 5.03 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 962/964/966 (2Br)
14.12		RT (HPLC-1) = 4.48 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 860/862 (Br)

10

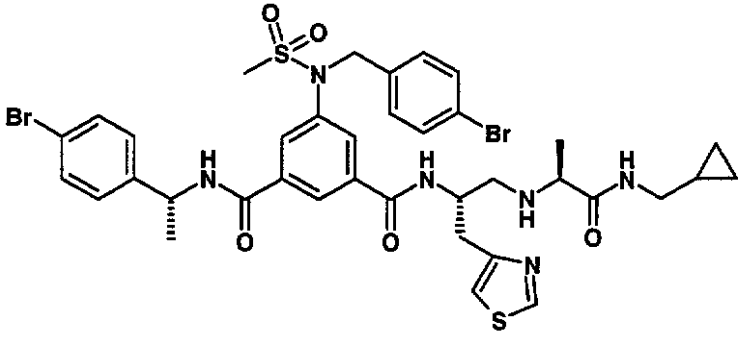
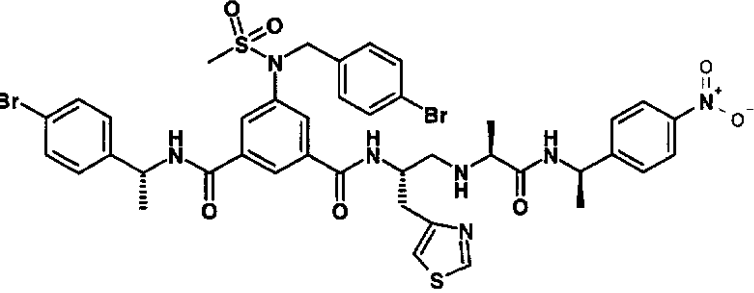
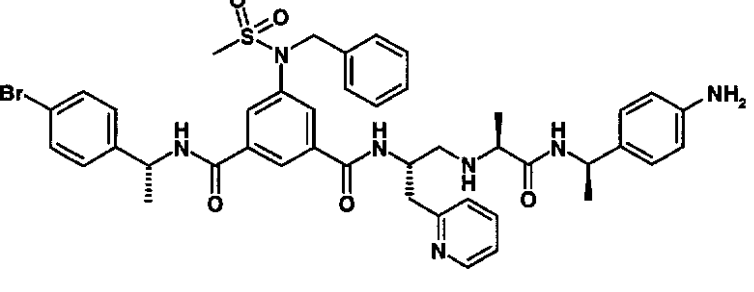
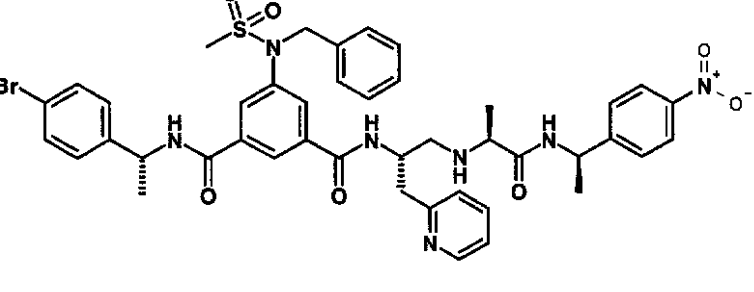
20

30

40

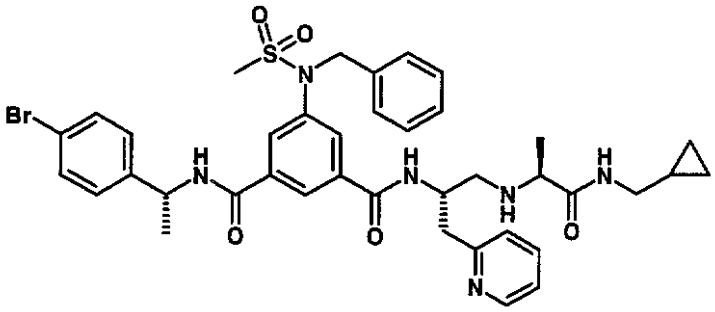
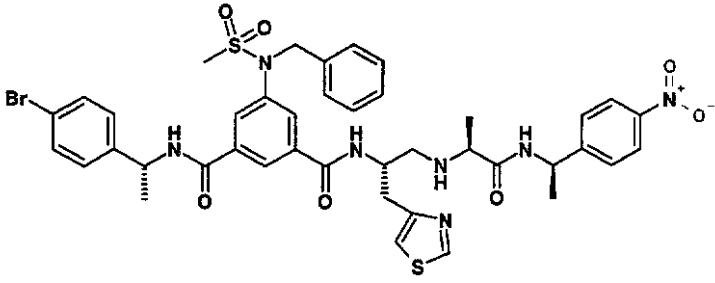
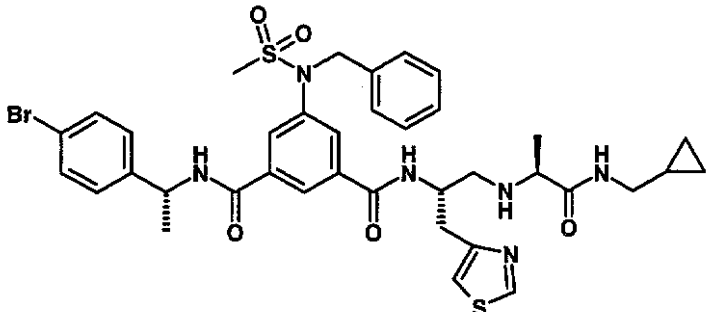
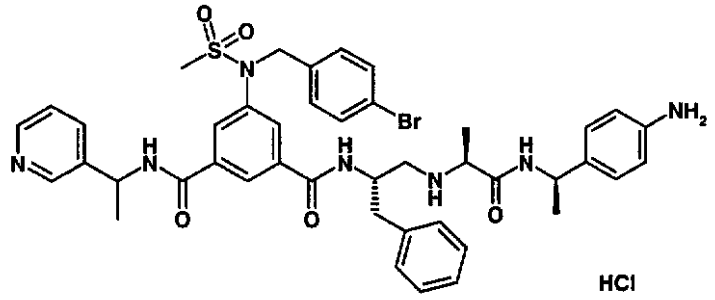
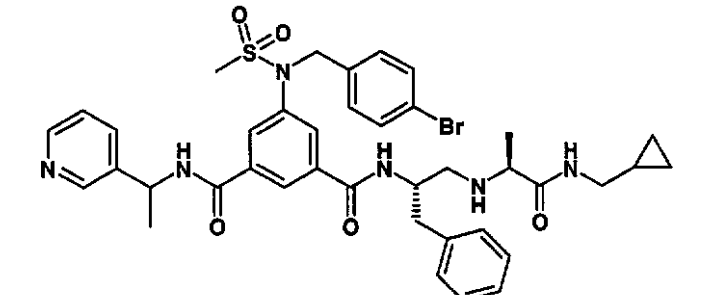
【0 2 9 9】

【化 2 3 6】

14.13		RT (HPLC-1) = 5.15 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 873/875/877 (2Br)
14.14		RT (HPLC-1) = 5.27 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 968/970/972 (2Br)
14.15		RT (HPLC-MS) = 2.67 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 854/856 (Br)
14.16		RT (HPLC-MS) = 2.86 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 884/886 (Br)

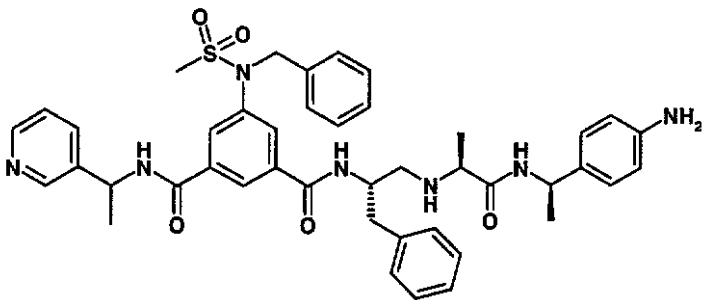
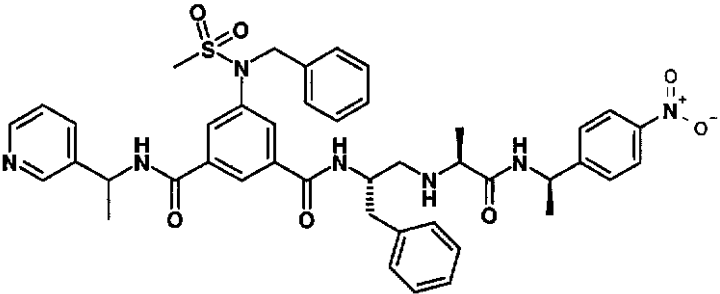
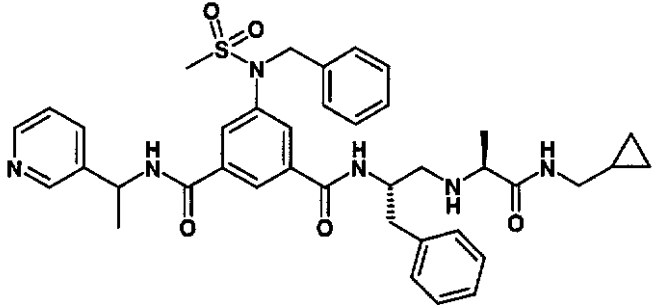
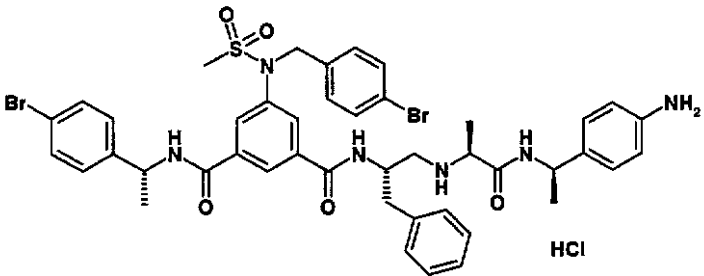
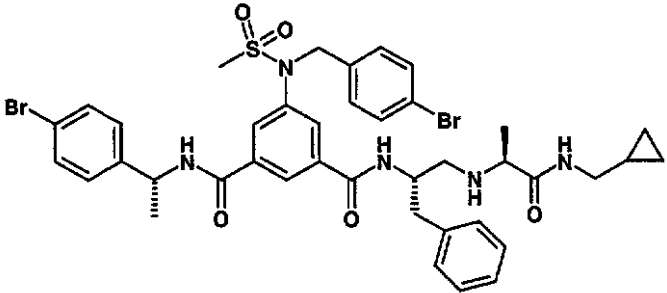
【0 3 0 0】

【化 2 3 7】

14.17		RT (HPLC-MS) = 2.75 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 789/791 (Br)
14.18		RT (HPLC-MS) = 3.08 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 890/892 (Br)
14.19		RT (HPLC-MS) = 2.99 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 795/797 (Br)
14.20		RT (HPLC-1) = 4.05 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 854/856 (Br)
14.21		RT (HPLC-1) = 4.39 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 789/791 (Br)

【0 3 0 1】

【化 2 3 8】

14.22		RT (HPLC-1) = 3.83 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 776
14.23		RT (HPLC-1) = 4.40 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 806
14.24		RT (HPLC-1) = 4.24 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 711
14.25		RT (HPLC-1) = 4.88 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 931/933/935 (2 Br)
14.26		RT (HPLC-1) = 5.39 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 866/868/870 (2 Br)

10

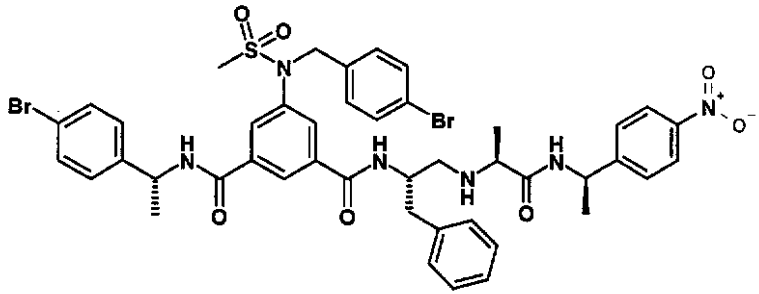
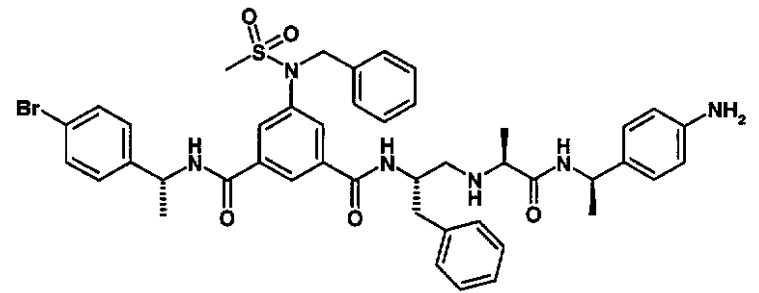
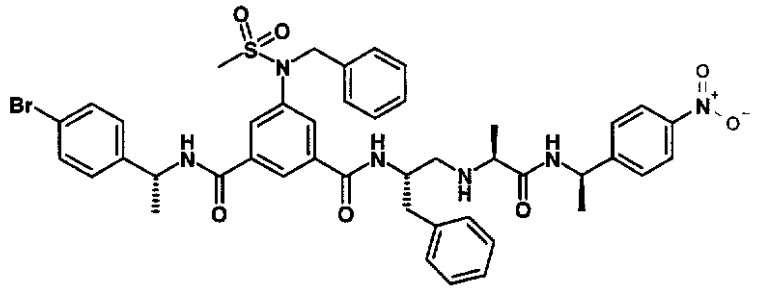
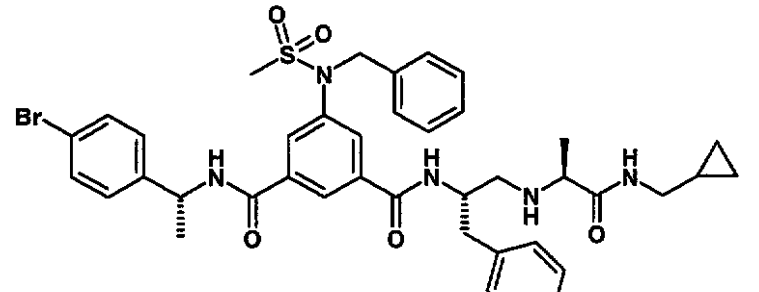
20

30

40

【0 3 0 2】

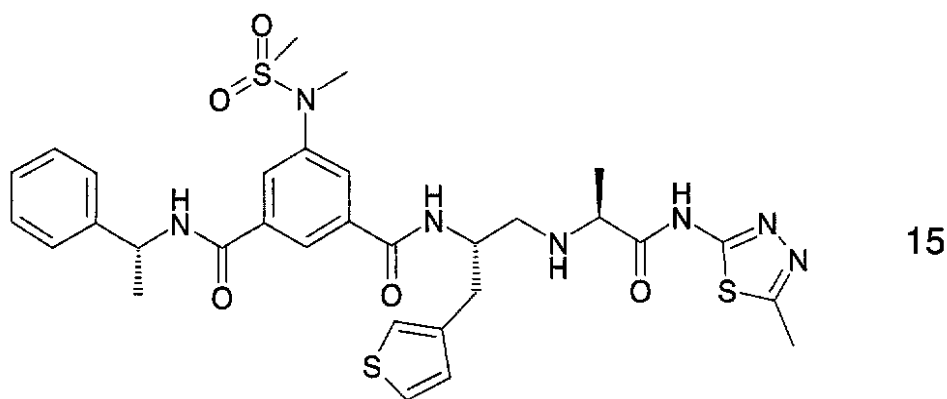
【化 2 3 9】

14.27		RT (HPLC-1) = 5.51 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 961/963/965 (2 Br)
14.28		RT (HPLC-1) = 4.66 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 854/856 (Br)
14.29		RT (HPLC-1) = 5.29 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 883/885 (Br)
14.30		RT (HPLC-1) = 5.15 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 788/790 (Br)

【 0 3 0 3】

実施例15：

【化 2 4 0】

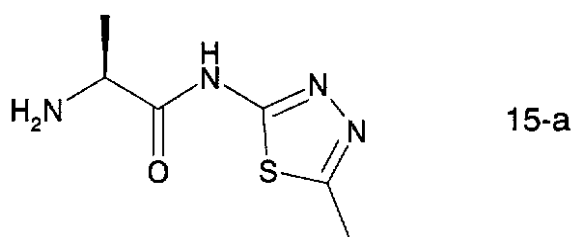


10

【 0 3 0 4】

15-aの調製：

【化 2 4 1】



20

【 0 3 0 5】

5mlのDMSO中の378mg(2mmol)のBoc-L-アラニン、776mgのDipea(6mmol)及び761mg(2mmol)のHATUAの溶液を230.3mg(2mmol)の2-アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールに加えて周囲温度で一晩攪拌した。蒸留して溶媒を除き、残留物を分取用逆相HPLCで精製した。生成物をエーテルに溶かしてBoc保護基を切断し、5mlのエーテル性HCl(5mol/l)と混ぜ合わせて周囲温度で一晩攪拌した。次に、真空中で蒸留して溶媒を除き、生成物をさらに精製せずに反応させた。

化合物15の調製：

30

(0.14mmol)の粗生成物15-aと71.8mg(0.14mmol)の化合物6-dを2mlのDMF/氷酢酸(97:3)に溶かして周囲温度で10分間攪拌した。次に、173.8mg(0.82mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを加え、混合物を周囲温度で3日間攪拌した。200 μ lの水を加えて混合物を真空中でエバポレートした。分取用逆相HPLCで精製を行った。

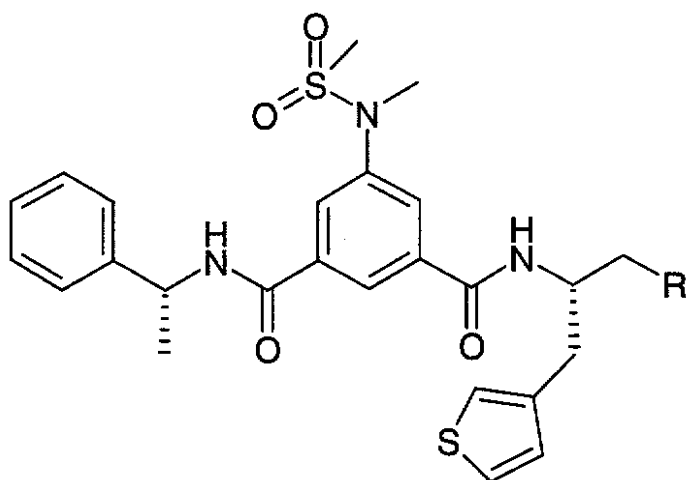
RT (HPLC3) = 3.49分

ES-MS (M+H)⁺ = 684

6-dと対応アラニンアミド(15-aと同様)から実施例15と同様に下記化合物を調製した。

【 0 3 0 6】

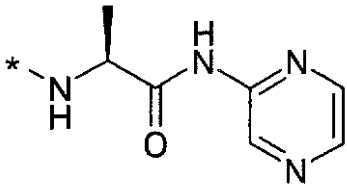
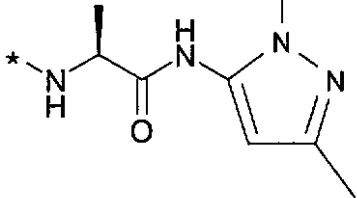
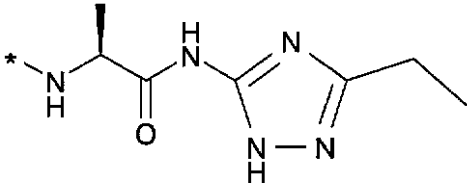
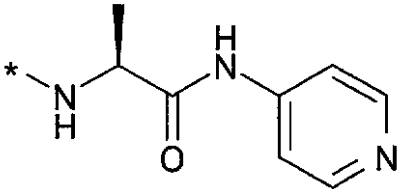
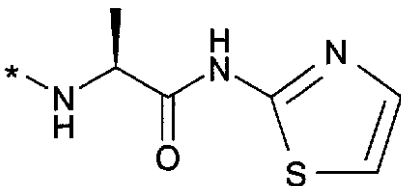
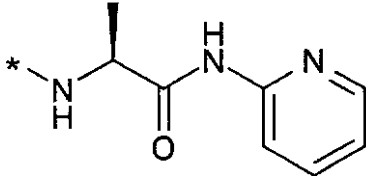
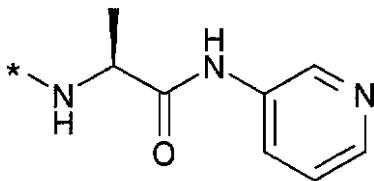
【化 2 4 2】



10

【 0 3 0 7 】

【化 2 4 3】

実施例	R	
15.1		RT (HPLC3) = 3.52 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 664
15.2		RT (HPLC3) = 3.48 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 680
15.3		RT (HPLC3) = 3.45 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 681
15.4		RT (HPLC3) = 3.29 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 663
15.5		RT (HPLC3) = 3.60 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 669
15.6		RT (HPLC3) = 3.51 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 663
15.7		RT (HPLC3) = 3.32 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 663

【0 3 0 8】

実施例16:

10

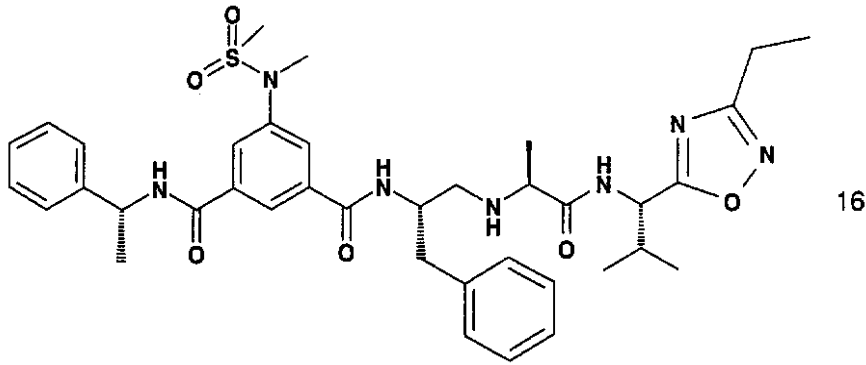
20

30

40

50

【化 2 4 4】

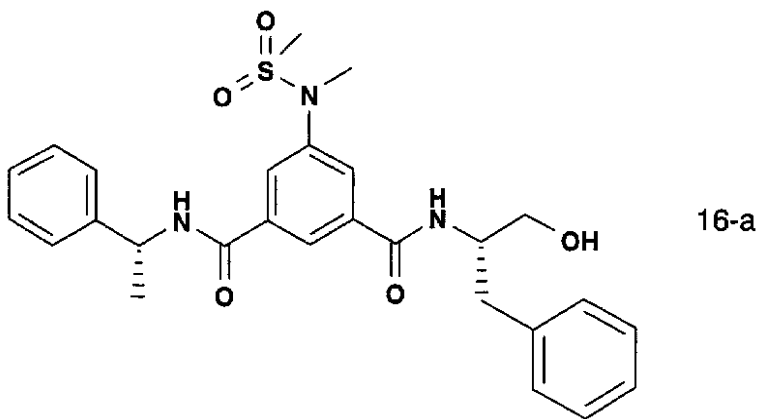


10

【 0 3 0 9】

16-aの調製：

【化 2 4 5】



20

【 0 3 1 0】

4.7g(12.5mmol)の1.8-hを200mlのアセトニトリルに溶かし、連続的に4.0gのTBTU(12.49mmol)及び4.35mlのジイソプロピルエチルアミン(24.97mmol)と混ぜ合わせて周囲温度で10分間攪拌した。次に、2.0g(13.23mmol)の(S)-(-)-2-アミノ-3-フェニルプロパノールを加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。真空中で蒸留してアセトニトリルを除き、残留物を酢酸エチルに溶かして5%の炭酸水素ナトリウム溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で蒸留して溶媒を除いた。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィーで精製した。

30

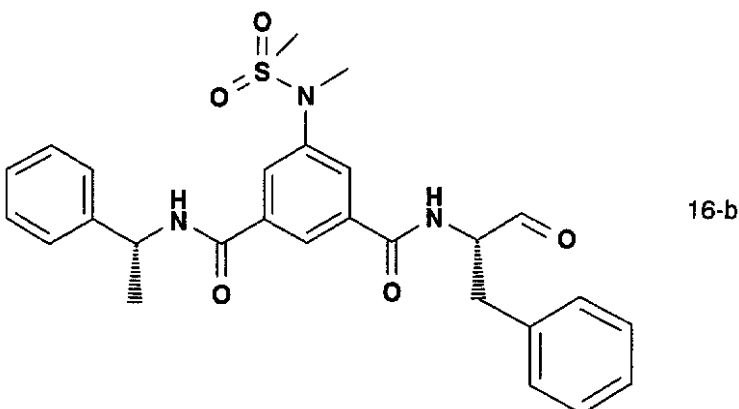
収量：4.4g(69%)

RT (HPLC 4) = 3.94分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) 510.6

16-bの調製：

【化 2 4 6】



40

50

【0311】

2.2g(4.32mmol)の16-aを200mlのジクロロメタンに溶かし、攪拌しながら3.85g(9.07mmol)のDess-Martin-ペルヨージナンと混ぜ合わせた。30分後、0.16ml(9.07mmol)の水を加えて混合物をさらに2時間激しく攪拌した。次に280mlの水中の5.36gのチオ硫酸ナトリウム-5-水和物と4.42gの炭酸水素ナトリウムの溶液を加え、混合物を1時間激しく攪拌した。有機相を分別し、水相をジクロロメタンで2回抽出した。混ぜ合わせた有機相を200mlの炭酸水素ナトリウム飽和溶液で1回、200mlの水で2回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ別し、真空中でエバポレートした。残留物をアセトニトリル/*tert.*ブタノールに溶かして凍結乾燥した。

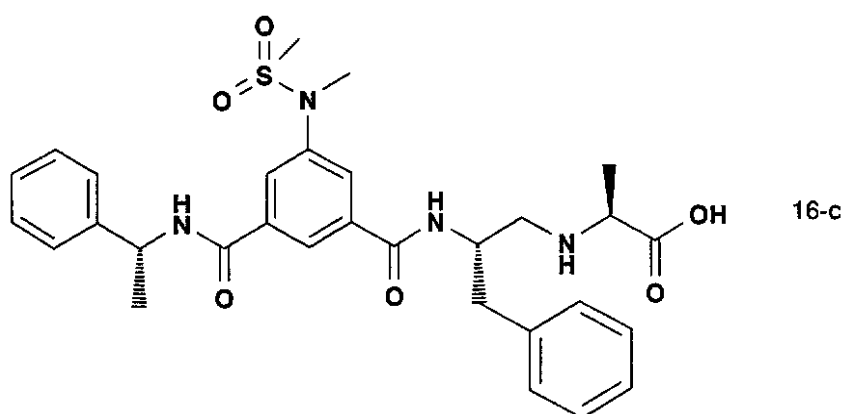
収量：2.1g(96%)

RT (HPLC 4) = 4.03分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) 508.6

16-cの調製：

【化247】

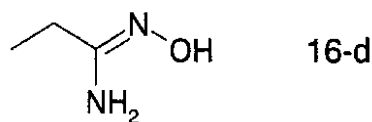


【0312】

0.83g(1.66mmol)の16-bを5mlのジメチルアセトアミドに溶かして0.23g(1.28mmol)のL-アラニン-*t*-ブチルエステル塩酸塩及び0.1ml(1.66mmol)の水酢酸と混ぜ合わせた。混合物を周囲温度で10分間攪拌してから1.63g(7.68mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、Alox Bに通してろ過し、ジメチルホルムアミドで洗浄し、真空中でエバポレートした。残留物をジクロロメタンに溶かし、水で3回抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ別してエバポレートした。残留物を50mlのトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(1:1)と混ぜ合わせ、周囲温度で1時間攪拌した。溶液を真空中でエバポレートし、残留物をアセトニトリルに取り、最後に凍結乾燥した。生成物を何らさらに精製せずに反応させた。

16-dの調製：

【化248】

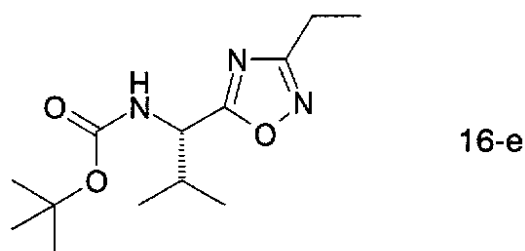


【0313】

17.37g(0.25mol)のヒドロキシルアミン塩酸塩を400mlのエタノールと50mlの水に溶かして100mlのエタノールと50mlの水中の10.31g(0.25 mol)の水酸化ナトリウムの溶液と混ぜ合わせた。次に、混合物を50℃に加熱し、27.54g(0.5mol)のプロピオニトリルを2分以内で加えた。混合物を50℃で一晩攪拌した。冷却後、沈殿した塩化ナトリウムを吸引ろ過し、真空中で蒸留して溶媒を除いた。混合物を数回トルエンと混ぜ合わせ、真空中でエバポレートしてから200mlのクロロホルム中で熱懸濁させ、ろ過して沈殿塩を除去した。最後に母液を真空中でエバポレートした。

収量：14.5g(58%)

16-eの調製：
【化249】



10

【0314】

2.17g(10mmol)のBoc-L-バリン、3.2g(10mmol)のTBTU、0.31g(2mmol)のHOBt及び8.29mlのジイソプロピルエチルアミンを50mlのジメチルホルムアミドに溶かして周囲温度で10分間攪拌した。次に、5mlのジメチルホルムアミド中の1gの16-dの溶液を加えた。混合物を周囲温度でさらに1時間攪拌してから、110℃で一晩攪拌した。冷却反応混合物に0.9mlの水を加え、約70mlの塩基性Aloxに通してろ過し、DMF/MeOH(9/1)で洗浄した。ろ液をエバポレートし、アセトニトリルに溶かして逆相HPLCで精製した。

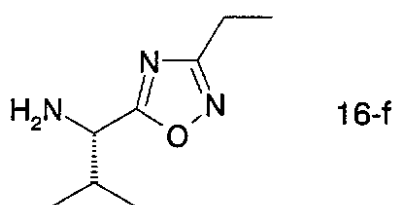
収量：1.4g(52%)

RT (HPLC 4) = 4.32分

(M+H)⁺ (HPLC-MS) 270

20

16-fの調製：
【化250】



【0315】

1.4g(5.2mmol)の16-eを10mlの50%のトリフルオロ酢酸(ジクロロメタン中)中で周囲温度にて30分間攪拌した。溶液を真空中でエバポレートし、生成物を何らさらに精製せずに直接反応させた。

30

16の調製：

69.4mg(0.1mmol)の16-cを2mlのジメチルホルムアミドに溶かし、連続的に32.1mg(0.1mmol)のTBTU、15.3mgのHOBt及び0.85mlのジイソプロピルエチルアミン(0.5mmol)と混ぜ合わせた。周囲温度で10分攪拌後、31.1mg(0.11mmol)の16-fを加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。分取用逆相HPLCで精製を行い、凍結乾燥した。

収量：2.4mg

RT (HPLC4) = 4.11分

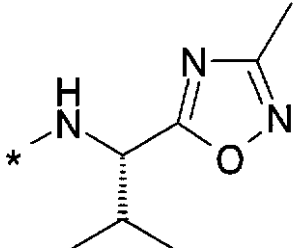
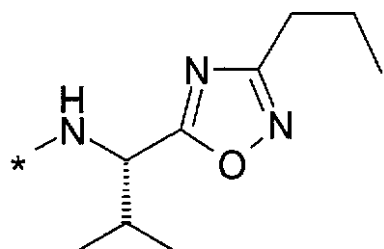
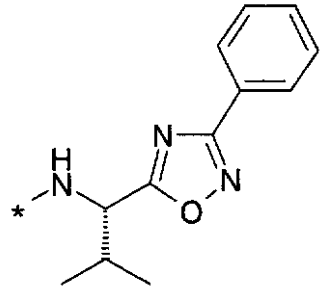
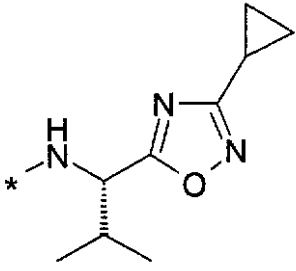
ES-MS (M+H)⁺ = 746.8

40

16-cと対応オキサジアゾール(16-fと同様)から16と同様に下記化合物を調製した。

【0316】

【化 2 5 1】

実施例	R	
16.1		RT (HPLC4) = 3.86 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 718
16.2		RT (HPLC4) = 4.11 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 746
16.3		RT (HPLC4) = 4.32 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 780
16.4		RT (HPLC4) = 4.04 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 744

【0 3 1 7】

実施例17：

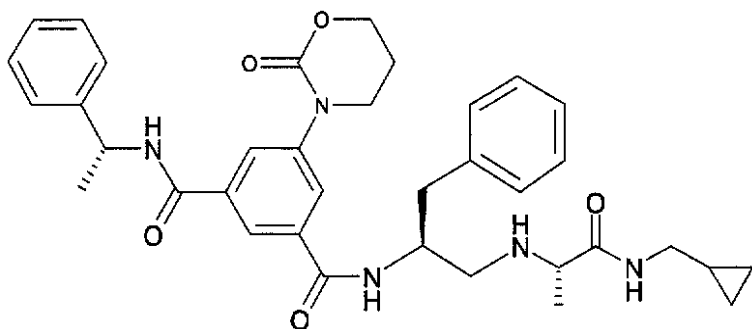
10

20

30

40

【化 2 5 2】



10

【 0 3 1 8】

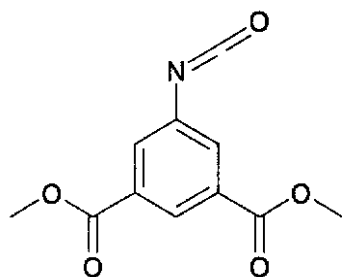
17-cと対応前駆物質から実施例4と同様に実施例17を調製した。

ES-MS (M+H)⁺ = 626

RT (HPLC-MS): 2.66分

a) 17-aの調製:

【化 2 5 3】



17-a

20

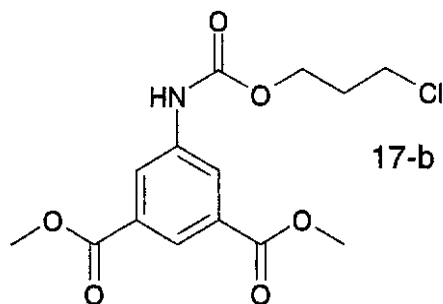
【 0 3 1 9】

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、7.3ml(60mmol)のジホスゲンと混ぜ合わせた。反応溶液を1時間還流温度で加熱した。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、再び蒸留して除いた。残留物(10.6g)を精製せずに17-bで用いた。

b) 17-bの調製:

30

【化 2 5 4】



17-b

40

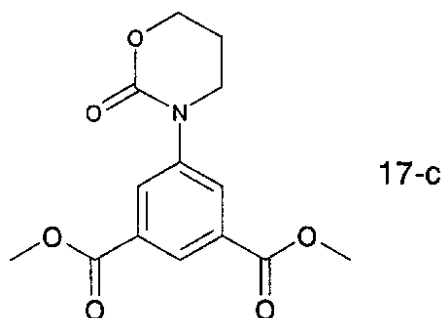
【 0 3 2 0】

10.6g(45mmol)の17-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17-b(57%)を与えた。

ES-MS (M+H)⁺ = 330

c) 17-cの調製:

【化 2 5 5】



10

【 0 3 2 1】

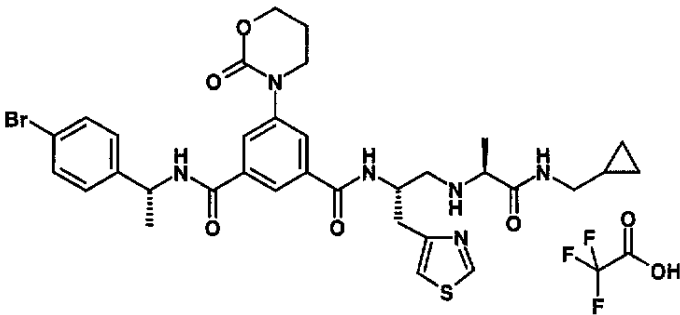
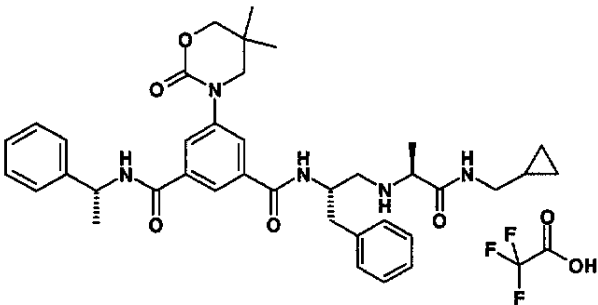
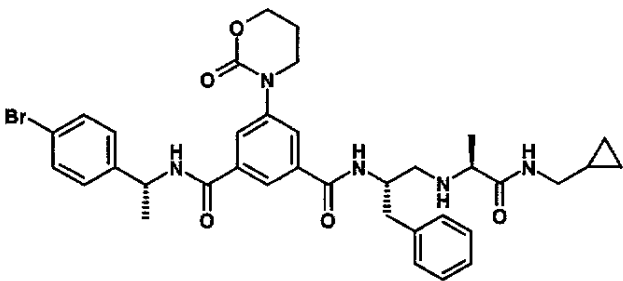
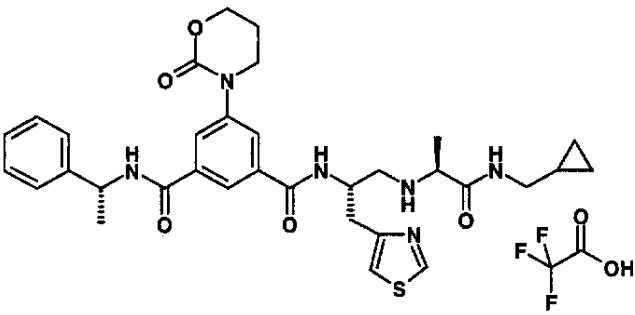
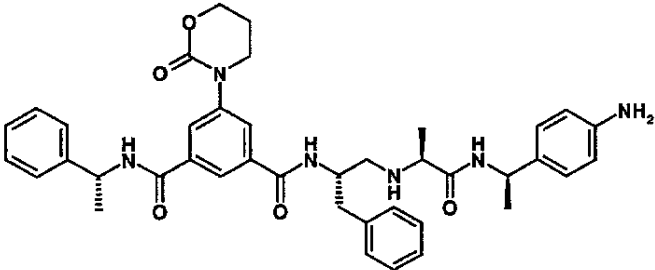
8.49g(25.8mmol)の17-bを140mlのアセトニトリルに溶かし、4.27g(30.9mmol)の炭酸カリウムと混ぜ合わせて2時間還流させた。次に、混合物をろ過していずれの不溶成分をも除去し、反応溶液を真空中でエバポレートし、エーテルと攪拌した。生じた結晶をろ別し、エーテルで洗浄した。これが6.5gの17-c(77%)を与えた。

ES-MS (M+H)⁺ = 294

対応する遊離体を用いて実施例17と同様に以下の化合物を調製した。

【 0 3 2 2】

【化 2 5 6】

実施例		
17.1		RT (HPLC-MS) = 2.62 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 711/713 (Br)
17.2		RT (HPLC-MS) = 2.79 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 654
17.3		RT (HPLC-MS) = 2.79 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 704/706 (Br)
17.4		RT (HPLC-MS) = 2.40 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 633
17.5		RT (HPLC-MS) = 2,38 分 ES-MS (M+H) ⁺ = 691

【0 3 2 3】

10

20

30

40

50

〔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	<u>2.0mg</u>
	220.0mg

10

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。

【0324】

〔実施例B〕

150mgの活性物質を含む錠剤

20

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	<u>1.0mg</u>
	300.0mg

製法：

30

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

【0325】

〔実施例C〕

150mgの活性物質を含む硬ゼラチンカプセル剤

40

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	<u>3.0mg</u>
	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

50

カプセルセル：1号サイズの硬ゼラチンカプセル。

【0326】

〔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
	<u>2,000.0mg</u>

10

製法：

座剤用練葉を融かした後、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。

【0327】

〔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

20

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。

【0328】

〔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

30

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/EP2006/065157

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07C307/10 A61K31/427	C07D417/12 C07C311/08	C07D285/16 C07D277/28 C07D213/40
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) C07C C07D A61K		
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, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	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 1-15; examples 1-49	1-48
Y	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 1-15; examples 1-23	1-48
Y	WO 2004/022523 A2 (ELAN PHARM INC [US]; PHARMACIA & UPJOHN [US]; FOBIAN YVETTE M [US]; FR) 18 March 2004 (2004-03-18) claims 1-22	1-48
----- -/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 February 2007		Date of mailing of the international search report 06/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentean 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer BUTKOWSKYJ-WALKIW, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2006/065157

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/040096 A2 (ELAN PHARM INC [US]; UPJOHN CO [US]; JOHN VARGHESE [US]; MAILLARD MICH) 15 May 2003 (2003-05-15) claims 1-345	1-48
Y	WO 2005/065195 A2 (MERCK & CO INC [US]; BARROW JAMES C [US]; COBURN CRAIG A [US]; NANTERM) 21 July 2005 (2005-07-21) claims 1-20	1-48
A	LARNER A J: "Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: Patents 2000 2004" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 14, no. 10, 2004, pages 1403-1420, XP002404250 ISSN: 1354-3776 page 1405 - page 1410	1-48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/065157

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

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

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

Although claims 39, 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/EP2006/065157

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
WO 2004022523	A2	18-03-2004	AU 2003268550 A1	29-03-2004
			BR 0314071 A	05-07-2005
			CA 2497979 A1	18-03-2004
			CN 1732161 A	08-02-2006
			EP 1534693 A2	01-06-2005
			JP 2005538162 T	15-12-2005
			KR 20050049485 A	25-05-2005
			MX PA05002508 A	03-06-2005
			ZA 200502755 A	22-02-2006
WO 03040096	A2	15-05-2003	BR 0214035 A	26-04-2005
			CA 2466284 A1	15-05-2003
			EP 1453789 A2	08-09-2004
			IS 7255 A	07-05-2004
			JP 2005520791 T	14-07-2005
			KR 20050044407 A	12-05-2005
WO 2005065195	A2	21-07-2005	AU 2004311749 A1	21-07-2005
			CA 2548849 A1	21-07-2005
			CN 1898199 A	17-01-2007
			EP 1697308 A2	06-09-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/065157

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C307/10 C07D417/12 C07D285/16 C07D277/28 C07D213/40
 A61K31/427 C07C311/08

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07C C07D A61K

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, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	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 1-15; Beispiele 1-49	1-48
Y	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 1-15; Beispiele 1-23	1-48
Y	WO 2004/022523 A2 (ELAN PHARM INC [US]; PHARMACIA & UPJOHN [US]; FOBIAN YVETTE M [US]; FR) 18. März 2004 (2004-03-18) Ansprüche 1-22	1-48
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ 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 erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer 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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Februar 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/03/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

BUTKOWSKYJ-WALKIW, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/065157

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 03/040096 A2 (ELAN PHARM INC [US]; UPJOHN CO [US]; JOHN VARGHESE [US]; MAILLARD MICH) 15. Mai 2003 (2003-05-15) Ansprüche 1-345	1-48
Y	WO 2005/065195 A2 (MERCK & CO INC [US]; BARROW JAMES C [US]; COBURN CRAIG A [US]; NANTERM) 21. Juli 2005 (2005-07-21) Ansprüche 1-20	1-48
A	LARNER A J: "Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: Patents 2000 2004" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, Bd. 14, Nr. 10, 2004, Seiten 1403-1420, XP002404250 ISSN: 1354-3776 Seite 1405 - Seite 1410	1-48

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/065157

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. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 39, 43 und 48 sich 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 Recherchegebühren 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 Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefördert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren 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 Recherchegebühren 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 Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/065157

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
WO 2004022523 A2	18-03-2004	AU 2003268550 A1	29-03-2004
		BR 0314071 A	05-07-2005
		CA 2497979 A1	18-03-2004
		CN 1732161 A	08-02-2006
		EP 1534693 A2	01-06-2005
		JP 2005538162 T	15-12-2005
		KR 20050049485 A	25-05-2005
		MX PA05002508 A	03-06-2005
		ZA 200502755 A	22-02-2006
WO 03040096 A2	15-05-2003	BR 0214035 A	26-04-2005
		CA 2466284 A1	15-05-2003
		EP 1453789 A2	08-09-2004
		IS 7255 A	07-05-2004
		JP 2005520791 T	14-07-2005
		KR 20050044407 A	12-05-2005
		MX PA04004428 A	10-09-2004
WO 2005065195 A2	21-07-2005	AU 2004311749 A1	21-07-2005
		CA 2548849 A1	21-07-2005
		CN 1898199 A	17-01-2007
		EP 1697308 A2	06-09-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D	211/58 (2006.01)	C 0 7 D 211/58	4 C 0 5 6	
C 0 7 D	277/28 (2006.01)	C 0 7 D 277/28	4 C 0 6 3	
C 0 7 D	213/40 (2006.01)	C 0 7 D 213/40	4 C 0 8 6	
C 0 7 D	231/12 (2006.01)	C 0 7 D 231/12	4 C 2 0 6	A
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	4 H 0 0 6	
C 0 7 D	285/16 (2006.01)	C 0 7 D 285/16		
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14		
C 0 7 D	295/22 (2006.01)	C 0 7 D 295/22		Z
C 0 7 D	211/96 (2006.01)	C 0 7 D 211/96		
C 0 7 D	213/73 (2006.01)	C 0 7 D 213/73		
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12		
C 0 7 D	271/06 (2006.01)	C 0 7 D 271/06		
C 0 7 D	265/10 (2006.01)	C 0 7 D 265/10		
A 6 1 K	31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18		
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381		
A 6 1 K	31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468		
A 6 1 K	31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426		
A 6 1 K	31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402		
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415		
A 6 1 K	31/549 (2006.01)	A 6 1 K 31/549		
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439		
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427		
A 6 1 K	31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453		
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40		
A 6 1 K	31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375		
A 6 1 K	31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/277		
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44		
A 6 1 K	31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406		
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433		
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497		
A 6 1 K	31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155		
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196		
A 6 1 K	31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436		
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245		
A 6 1 K	31/535 (2006.01)	A 6 1 K 31/535		
A 6 1 K	31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P 3/10		
		A 6 1 P 1/18		
		A 6 1 P 43/00	1 1 1	

(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, L
C, 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 フューフス クラウス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ クリングネッカー 2 7

(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 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アイエシュトラース 1 0 / 2

(72)発明者 ハイネ ニクラス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲオルク シンバイン シュトラース 6 6

(72)発明者 ペーターズ シュテファン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 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 8 8 2 1 3 ラーフエンズブルク 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 8 8 4 0 0 ビベラッハ バイム フォールヘルデーレ 1 6

(72)発明者 ナー ヘルベルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オッホゼンハウゼン ヘクセンヴェーク 1 9

(72)発明者 クリンダー クラウス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 2 2 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) 4C023 CA02

4C033 AD06 AD17 AD20

4C036 AD06 AD24 AD25 AD27 AD30

4C054 AA02 CC02 CC08 DD01 EE01 FF04 FF08 FF30

4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 BA28 BB02 BB10 CA01 CA02 CA28

CA52 CB02 CB10 DA01

4C056 AA01 AA02 AB01 AB02 AC02 AC06 AD01 AE02 AE03 DA01

DB04 DC07 FA03 FA13 FB01 FC01

4C063 AA01 AA03 BB09 CC62 CC67 CC92 DD12 DD22 DD34 DD41

DD54 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC07 BC17 BC21 BC60 BC71 BC72

BC73 BC82 BC87 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04

NA14 ZA15 ZA16 ZA40 ZA45 ZA75 ZA89 ZB21 ZC20 ZC35

4C206 AA01 AA02 AA03 HA14 JA11 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16

ZA40 ZA45 ZA75 ZA89 ZB21 ZC20 ZC35

4H006 AA01 AB20 AB21 AB23 AB27