

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-532868

(P2004-532868A)

(43) 公表日 平成16年10月28日(2004. 10. 28)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 31/397
 A 6 1 P 25/28
 C 0 7 D 205/12
 // C 0 7 D 205/08

F I

A 6 1 K 31/397
 A 6 1 P 25/28
 C 0 7 D 205/12
 C 0 7 D 205/08

テーマコード (参考)

4 C 0 8 6

K

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 301 頁)

(21) 出願番号 特願2002-592925 (P2002-592925)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月22日 (2002. 5. 22)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年11月21日 (2003. 11. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/016306
 (87) 国際公開番号 W02002/096415
 (87) 国際公開日 平成14年12月5日 (2002. 12. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/293, 651
 (32) 優先日 平成13年5月25日 (2001. 5. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/323, 911
 (32) 優先日 平成13年9月21日 (2001. 9. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 033-0530, ケニルワース, ギ
 ャロッピング ヒル ロード 2000,
 パテント デパートメント - ケイ-6
 -1 1990
 2000 Galloping Hill
 Road, Kenilworth,
 New Jersey 07033-05
 30, U. S. A
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病の処置におけるアゼチジノン置換誘導体の使用

(57) 【要約】

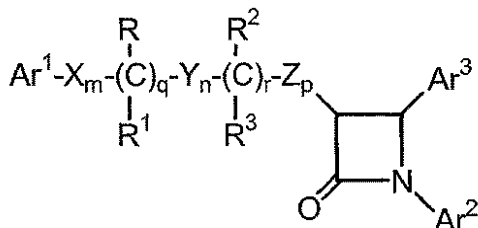
アルツハイマー病の予防、処置、またはその症状の改善、アミロイドβ (Aβ) ペプチドの産生またはレベルの調節、ならびに／あるいは血流および／または脳における Apo E アイソフォーム 4 の量の調節の方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、本明細書中に開示される式 (I ~ X) によって表される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する、有効な量の組成物を投与する工程を包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善するために有効な量の、式 (I) によって表される少なくとも 1 つの化合物：

【化 1】



10

(I)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで：

Ar¹ および Ar² は、独立して、アリールおよび R⁴ 置換アリールからなる群より選択され；

Ar³ は、アリールまたは R⁵ 置換アリールであり；

X、Y および Z は、独立して、-CH₂-、-CH（低級アルキル）- および -C（ジ低級アルキル）- からなる群より選択され；

R および R² は、独立して、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹ および -O(CO)NR⁶R⁷ からなる群より選択され；

R¹ および R³ は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

m、n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 から選択され；但し、q および r のうちの少なくとも一方が 1 であり、そして m、n、p、q および r の合計が 1、2、3、4、5 または 6 であり；そして但し、p が 0 であり、そして r が 1 である場合、m、q および n の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R⁴ は、低級アルキル、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁~₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀~₂R⁹、-O(CH₂)₁~₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁~₁₀CONR⁶R⁷、-（低級アルキレン）COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶、-CF₃、-CN、-NO₂ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1~5 個の置換基であり；

R⁵ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁~₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀~₂R⁹、-O(CH₂)₁~₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁~₁₀CONR⁶R⁷、-（低級アルキレン）COOR⁶ および -CH=CH-COOR⁶ からなる群より独立して選択される、1~5 個の置換基であり；

R⁶、R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

R⁹ は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換低級アルキルである、方法。

【請求項 2】

前記被験体が、アルツハイマー病の症状を示さない、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 3】

前記被験体が、アルツハイマー病を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記被験体が、アルツハイマー病または痴呆疾患の家族病歴を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記被験体がヒトであり、そして 21 トミソリー（ダウン症候群）を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記被験体がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記ヒトが、 β -アミロイド前駆体タンパク質、プレセニリン-1 またはプレセニリン-2 をコードする遺伝子中に、1 つ以上の変異を保有する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ヒトが、アポリポタンパク質 E4 遺伝子を保有する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記被験体が、血流および／または脳において、上昇したレベルのアミロイド β ペプチドを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記被験体が、前記血流および／または脳において、上昇したレベルのアミロイド β 42 ペプチドを有する、請求項 9 に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記血流におけるアミロイド β ($A\beta$) ペプチドのレベルが、前記組成物の投与前のアミロイド β ($A\beta$) ペプチドのレベルから、約 10 ～ 約 100 % 減少する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記被験体が、前記血流中に、約 30 pM より大きいアミロイド $A\beta$ - 42 ペプチドのレベルを有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記被験体が、前記血流中に、約 40 pM より大きいアミロイド $A\beta$ - 42 ペプチドのレベルを有する、請求項 12 に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記被験体が、前記血流中に、約 30 pM ～ 約 80 pM の範囲のアミロイド $A\beta$ - 42 ペプチドのレベルを有する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記被験体が、前記血流中に、約 200 pM より大きいアミロイド $A\beta$ - 40 ペプチドのレベルを有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 16】

前記被験体が、前記血流中に、約 400 pM より大きいアミロイド $A\beta$ - 40 ペプチドのレベルを有する、請求項 15 に記載の方法。

40

【請求項 17】

前記被験体が、前記血流中に、約 200 pM ～ 約 800 pM の範囲のアミロイド $A\beta$ - 40 ペプチドのレベルを有する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記被験体が、湿潤脳組織 1 グラムあたり約 50 pmol より大きいアミロイド $A\beta$ - 42 ペプチドのレベルを有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 19】

前記被験体が、湿潤脳組織 1 グラムあたり約 10 pmol より大きいアミロイド $A\beta$ - 40 ペプチドのレベルを有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 20】

50

前記被験体が、上昇した血中コレステロールレベルを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記被験体の総血清コレステロールレベルが、少なくとも約 200 mg / dl である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記被験体の総 LDL コレステロールレベルが、約 100 mg / dl より大きい、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記ヒトが、約 40 歳を超えている、請求項 6 に記載の方法。

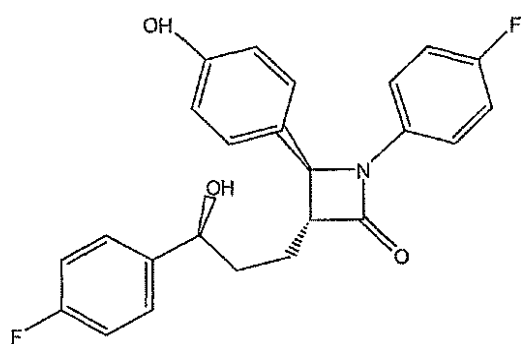
【請求項 2 4】

前記ヒトが、約 60 歳を超えている、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記化合物が、以下の式 (I I) :

【化 2】

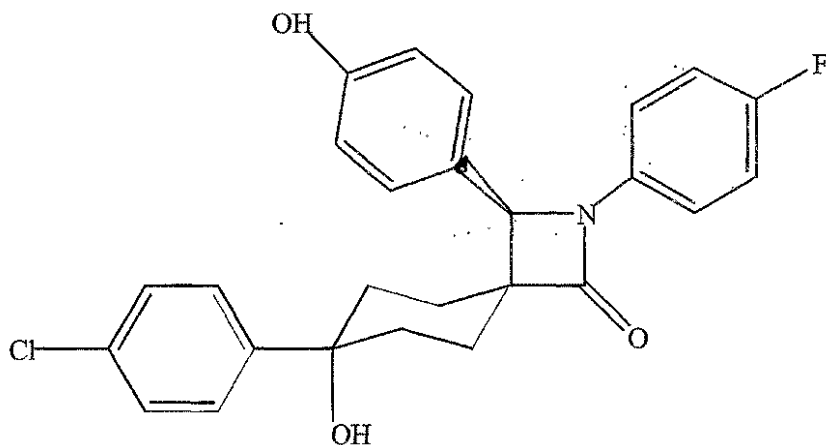


によって表される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記化合物が、以下の式 (V I a) :

【化 3】



(VIa)

によって表される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記化合物が、前記被験体に、1日あたり約 0.1 ~ 約 1000 ミリグラムの化合物の範囲の量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記組成物が、少なくとも 1 つのコレステロール生合成インヒビターをさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

前記少なくとも 1 つのコレステロール生合成インヒビターが、少なくとも 1 つの HMG CoA レダクターゼインヒビターを含有する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記少なくとも 1 つの HMG CoA レダクターゼインヒビターが、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンまたはこれらの混合物から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記少なくとも 1 つの HMG CoA レダクターゼインヒビターが、シンバスタチンである、請求項 30 に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記組成物が、少なくとも 1 つのフィブリン酸誘導体をさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 33】

前記組成物が、少なくとも 1 つの胆汁酸金属イオン封鎖剤をさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 34】

前記組成物が、ニコチン酸またはその誘導体をさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 35】

前記組成物が、少なくとも 1 つのアシル CoA：コレステロール O-アシルトランスフェラーゼインヒビターをさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 36】

前記組成物が、プロブコールまたはその誘導体をさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 37】

前記組成物が、少なくとも 1 つの低密度リポタンパク質レセプターアクチベータをさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 38】

前記組成物が、少なくとも 1 つの ω 3 脂肪酸をさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 39】

前記組成物が、少なくとも 1 つの天然の水溶性繊維をさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 40】

前記組成物が、植物ステロール、植物スタノール、または植物スタノールの脂肪酸エステルの少なくとも 1 つをさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 41】

前記組成物が、少なくとも 1 つの抗酸化剤またはビタミンをさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 42】

前記組成物が、上記化合物 I とは異なる少なくとも 1 つのアルツハイマー処置剤をさらに含有する、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 43】

前記組成物が、コリンエステラーゼインヒビター、ムスカリン性レセプターアンタゴニスト、M2 ムスカリン性レセプターアンタゴニスト、アセチルコリン放出刺激剤、コリン取り込み刺激剤、ニコチン性コリン作用性レセプターアンタゴニスト、抗 A β ワクチン、 γ -セクレターゼインヒビター、 β -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、アミロイド前駆体タンパク質アンチセンスオリゴヌクレオチド、モノアミン再取り込みインヒビター、ヒト幹細胞、遺伝子治療、カオトロピック剤、AMPA レセプターリガンド、増殖因子または増殖因子レセプターアゴニスト、抗炎症薬、フリーラジカルスカベンジャー／抗酸化剤、スーパーオキシドジスムターゼ刺激剤、カルシウムチャネルプロ

50

ッカー、アポトーシスインヒビター、カスパーゼインヒビター、モノアミンオキシダーゼインヒビター、エストロゲン、NMDAレセプターアンタゴニスト、Jun N末端キナーゼ (JNK) インヒビター、銅／亜鉛キレート剤、5-HT_{1a}レセプターアゴニスト、NGF刺激剤、神経保護剤、H₃ヒスタミンレセプターアンタゴニスト、カルパインインヒビター、ポリADPリボースポリメラーゼインヒビター、プロリルエンドペプチダーゼインヒビター、カルシウム調節因子、副腎皮質刺激ホルモン放出因子アンタゴニスト、副腎皮質刺激ホルモン放出因子結合タンパク質インヒビター、GABA調節因子、GABA-Aレセプターアンタゴニスト、GABA-Bレセプターアンタゴニスト、ニューロイムノフィリンリガンド、シグマレセプターリガンド、ガラニンレセプターリガンド、イミダゾリン／αアドレナリン作用性レセプターアンタゴニスト、血管作用性腸性ペプチドレセプターアゴニスト、ベンゾジアゼピン逆アゴニスト、カンナビノイドレセプターアゴニスト、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンレセプターアゴニスト、プロテインキナーゼCインヒビター、5-HT₃アンタゴニスト、プロスタグランジンレセプターアンタゴニスト、トポイソメラーゼIIインヒビター、ステロイドレセプターアゴニスト、コルチコステロイドレセプターアンタゴニスト、一酸化窒素調節因子、RAGEインヒビター、ドーパミンレセプターアゴニスト、およびこれらの組合せからなる群より選択される、上記式Iの化合物とは異なる少なくとも1つのアルツハイマー処置剤をさらに含有する、請求項1に記載の方法。

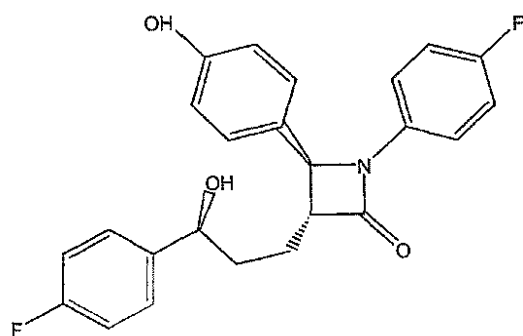
10

【請求項44】

アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善するために有効な量の、以下の式 (II) によって表される化合物：

20

【化4】



(II)

30

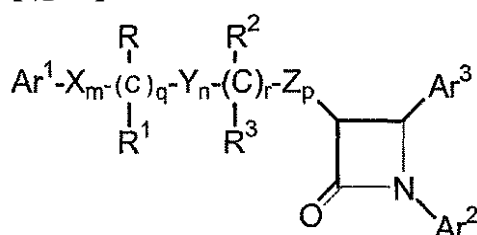
を含有する、組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項45】

被験体において少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生を調節する方法、あるいは被験体の血流および／または脳における少なくとも1つのアミロイドβペプチドのレベルを調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体において少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生またはレベルを調節するために有効な量の、式 (I) によって表される少なくとも1つの化合物：

40

【化5】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程

50

を包含し、ここで：

Ar^1 および Ar^2 は、独立して、アリールおよび R^4 置換アリールからなる群より選択され；

Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；

X、Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ （低級アルキル） $-$ および $-C$ （ジ低級アルキル） $-$ からなる群より選択され；

R および R^2 は、独立して、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ からなる群より選択され；

R^1 および R^3 は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

10

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

m、n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 から選択され；但し、q および r の少なくとも 1 つは 1 であり、そして m、n、p、q および r の合計は、1、2、3、4、5 または 6 であり；そして但し、p が 0 であり、そして r が 1 である場合、m、q および n の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ 、 $-CH=CH-COOR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

20

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

30

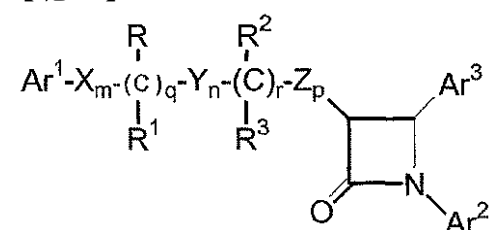
R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである、方法。

【請求項 46】

被験体の血流および／または脳における ApoE アイソフォーム 4 の量を調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体の血流および／または脳における ApoE アイソフォーム 4 の量を調節するために有効な量の、式 (I) によって表される少なくとも 1 つの化合物：

【化 6】



40

(I)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで：

Ar^1 および Ar^2 は、独立して、アリールおよび R^4 置換アリールからなる群より選択

50

され；

Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；

X、Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ （低級アルキル） $-$ および $-C$ （ジ低級アルキル） $-$ からなる群より選択され；

R および R^2 は、独立して、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ からなる群より選択され；

R^1 および R^3 は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

m、n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 から選択され；但し、q および r のうちの少なくとも一方が 1 であり、そして m、n、p、q および r の合計が 1、2、3、4、5 または 6 であり；そして但し、p が 0 であり、そして r が 1 である場合、m、q および n の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ 、 $-CH=CH-COOR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

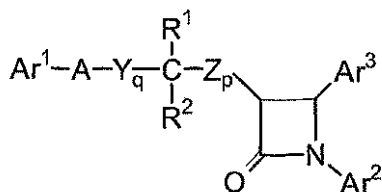
R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである、方法。

【請求項 47】

アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善するために有効な量の、式 (III) によって表される少なくとも 1 つの化合物；

【化 7】



(III)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (III) において；

Ar^1 は、 R^3 置換アリールであり；

Ar^2 は、 R^4 置換アリールであり；

Ar^3 は、 R^5 置換アリールであり；

Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ （低級アルキル） $-$ および $-C$ （ジ低級ア

10

20

30

40

50

ルキル) からなる群より選択され;

A は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ から選択され;

R^1 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ からなる群より選択され; R^2 は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され; または、 R^1 および R^2 は、一緒になって、 $=O$ であり;

q は、1、2 または 3 であり;

p は、0、1、2、3 または 4 であり;

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2$ - 低級アルキル、 $-NR^6SO_2$ - アリール、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}$ - アルキル、 $S(O)_{0\sim 2}$ - アリール、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、o-ハロゲノ、m-ハロゲノ、o-低級アルキル、m-低級アルキル、 $-(\text{低級アルキレン})-COOR^6$ 、および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1~3 個の置換基であり;

R^3 および R^4 は、独立して、 R^5 、水素、p-低級アルキル、アリール、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ および p-ハロゲノからなる群より選択される、1~3 個の置換基であり;

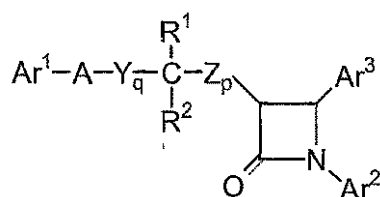
R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され; そして

R^9 は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換低級アルキルである、方法。 20

【請求項 48】

被験体において、少なくとも 1 つのアミロイド β ペプチドの産生を調節する方法、あるいは被験体の血流および/または脳において少なくとも 1 つのアミロイド β ペプチドのレベルを調節するための方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体において少なくとも 1 つのアミロイド β ペプチドの産生またはレベルを調節するために有効な量の、式 (III) によって表される少なくとも 1 つの化合物:

【化 8】



30

(III)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (III) において:

Ar^1 は、 R^3 置換アリールであり;

Ar^2 は、 R^4 置換アリールであり;

Ar^3 は、 R^5 置換アリールであり;

Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (低級アルキル) - および $-C$ (ジ低級アルキル) - からなる群より選択され; 40

A は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ から選択され;

R^1 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ からなる群より選択され; R^2 は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され; または R^1 および R^2 は、一緒になって、 $=O$ であり;

q は、1、2 または 3 であり;

p は、0、1、2、3 または 4 であり;

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2$ - 低級アルキル、 $-NR^6SO_2$ - アリール、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}$ - アルキル、 $S(O)_{0\sim 2}$ - アリール、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、o-ハロゲノ、m-ハロゲノ、o-低級アルキル、m-低級アルキル、 $-(\text{低級アルキレン})-COOR^6$ 、および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1~3 個の置換基であり; 50

ーアリール、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}$ ーアルキル、 $\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}$ ーアリール、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 o ーハロゲノ、 m ーハロゲノ、 o ー低級アルキル、 m ー低級アルキル、 $-(\text{低級アルキレン})-\text{COOR}^6$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ からなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり；

R^3 および R^4 は、独立して、 R^5 、水素、 p ー低級アルキル、アリール、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ および p ーハロゲノからなる群より独立して選択される1～3個の置換基であり；
 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

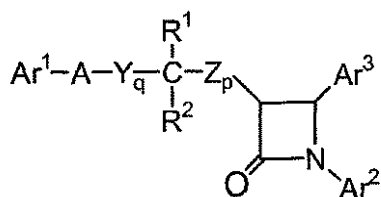
R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである、方法。

10

【請求項49】

被験体の血流および／または脳において、 ApoE アイソフォーム4の量を調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体の血流および／または脳において、 ApoE アイソフォーム4の量を調節するために有効な量の、式(III)によって表される少なくとも1つの化合物：

【化9】



20

(III)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含む組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式(III)において：

Ar^1 は、 R^3 置換アリールであり；

Ar^2 は、 R^4 置換アリールであり；

Ar^3 は、 R^5 置換アリールであり；

Y および Z は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低級アルキル})-$ および $-\text{C}(\text{ジ低級アルキル})-$ からなる群より選択され；

30

A は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O})_2-$ から選択され；

R^1 は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ および $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ からなる群より選択され； R^2 は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；または R^1 および R^2 は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり；

q は、1、2または3であり；

p は、0、1、2、3または4であり；

R^5 は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 5}\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ ー低級アルキル、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ ーアリール、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}$ ーアルキル、 $\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}$ ーアリール、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 o ーハロゲノ、 m ーハロゲノ、 o ー低級アルキル、 m ー低級アルキル、 $-(\text{低級アルキレン})-\text{COOR}^6$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ からなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり；

40

R^3 および R^4 は、 R^5 、水素、 p ー低級アルキル、アリール、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ および p ーハロゲノからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである、方法。

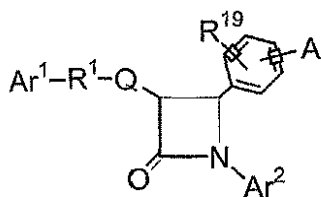
【請求項50】

50

アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善するために有効な量の、式 (I V) によって表される少なくとも 1 つの化合物

：

【化 1 0】



10

(IV)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (I V) において：

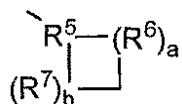
A は、 R^2 置換ヘテロシクロアルキル、 R^2 置換ヘテロアリール、 R^2 置換ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、および R^2 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群より選択され；

Ar^1 は、アリール、または R^3 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；

Q は、結合であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【化 1 1】



を形成し；

R^1 は、以下からなる群より選択され；

— $(CH_2)_q$ —であって、ここで、q は、2～6 であり、但し、Q がスピロ環を形成する場合、q または 0 または 1 であり得る；

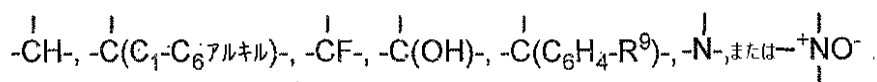
— $(CH_2)_e$ —G— $(CH_2)_r$ —であって、ここで、G は、—O—、—C(O)—、フェニレン、— NR^8 —または— $S(O)_{0\sim 2}$ —であり、e は、0～5 であり、そして r は、0～5 であり、但し、e と r との合計は、1～6 である；

— $(C_2\sim C_6$ アルケニレン)—；および

— $(CH_2)_f$ —V— $(CH_2)_g$ —であって、ここで、V は、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキレンであり、f は、1～5 であり、そして g は、0～5 であり、但し、f と g との合計は、1～6 である；

R^5 は、以下：

【化 1 2】



40

から選択され；

R^6 および R^7 は、独立して、— CH_2 —、— $CH(C_1\sim C_6$ アルキル)—、— $C(ジ(C_1\sim C_6) アルキル)$ —、— $CH=CH$ —および— $C(C_1\sim C_6$ アルキル)= CH —からなる群より選択され；あるいは、 R^5 は、隣接する R^6 と一緒になって、または R^5 は、隣接する R^7 と一緒になって、— $CH=CH$ —または— $CH=C(C_1\sim C_6$ アルキル)—基を形成し；

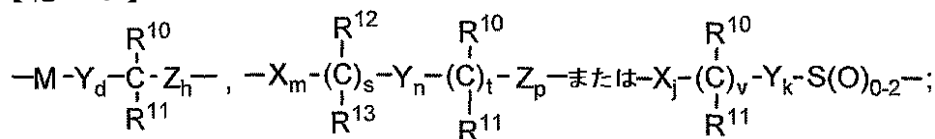
a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともには 0 ではなく

50

；但し、 R^6 が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、 a は 1 であり；但し、 R^7 が $CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、 b は 1 であり；但し、 a が 2 または 3 である場合、複数の R^6 は、同じかまたは異なり得；そして但し、 b が 2 または 3 である場合、複数の R^7 は、同じかまたは異なり得；

そして Q が結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【化 1 3】



10

から選択され得；

ここで M は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

X 、 Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ および $-C(\text{ジ}-C_1 \sim C_6) \text{ アルキル}$ からなる群より選択され；

R^{10} および R^{12} は、独立して、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ および $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ からなる群より選択され；

R^{11} および R^{13} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル および アリール からなる群より選択され；または R^{10} および R^{11} は、一緒になって、 $=O$ であり、または R^{12} および R^{13} は、一緒になって、 $=O$ であり；

20

d は、1、2 または 3 であり；

h は、0、1、2、3 または 4 であり；

s は、0 または 1 であり； t は、0 または 1 であり； m 、 n および p は、独立して、0～4 であり；但し、 s および t の少なくとも 1 つが、1 であり、そして m 、 n 、 p 、 s および t の合計が、1～6 であり；但し、 p が 0 であり、そして t が 1 である場合、 m 、 s および n の合計は、1～5 であり；そして但し、 p が 0 であり、そして s が 1 である場合、 m 、 t および n の合計は、1～5 であり；

v は、0 または 1 であり；

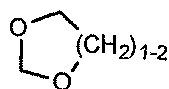
j および k は、独立して、1～5 であり、但し、 j 、 k および v の合計は、1～5 であり；

30

R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルケニル、 R^{17} 置換アリール、 R^{17} 置換ベンジル、 R^{17} 置換ベンジルオキシ、 R^{17} 置換アリールオキシ、ハロゲノ、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-NHC(O)R^{16}$ 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-COR^{14}$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NO_2 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ および $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})COOR^{14}$ からなる群より選択される、環炭素原子上の 1～3 個の置換基であり； R^2 がヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、 R^2 は、定義される通りであるか、または $=O$ もしくは

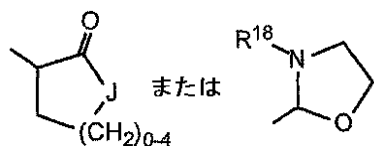
40

【化 1 4】



であり、そして R^2 が置換可能な環窒素上の置換基である場合、 R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1 \sim 6}CONR^{18}R^{18}$ 、

【化 15】



であり、ここで、Jは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{18}$ —または $-\text{CH}_2-$ であり；
 R^3 および R^4 は、独立して、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 5}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{NR}^{15}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10}-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン})-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の基から選択され；
 R^8 は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ または $-\text{COOR}^{14}$ であり；
 R^9 および R^{17} は、独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 OH およびハロゲンからなる群より独立して選択される1～3個の基であり；
 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる群より選択され；
 R^{16} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、または R^{17} 置換アリールであり；
 R^{18} は、水素または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；そして
 R^{19} は、水素、ヒドロキシまたは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである、方法。

10

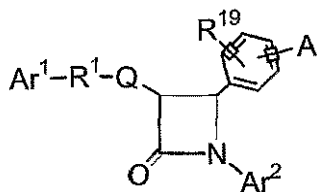
20

30

【請求項 51】

被験体において、少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生を調節する方法、あるいは被験体の血流および／または脳において、少なくとも1つのアミロイドβペプチドのレベルを調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体において少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生またはレベルを調節するために有効な量の、式 (IV) によって表される少なくとも1つの化合物：

【化 16】



(IV)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (IV) において：

40

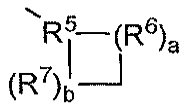
Aは、 R^2 置換ヘテロシクロアルキル、 R^2 置換ヘテロアリール、 R^2 置換ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、および R^2 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群より選択され；

Ar^1 は、アリール、または R^3 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；

Qは、結合であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【化 17】



を形成し；

R^1 は、以下からなる群より選択され：

—(CH₂)_q—であって、ここで、q は、2～6 であり、但し、Q がスピロ環を形成する場合、q はまた、0 または 1 であり得る；

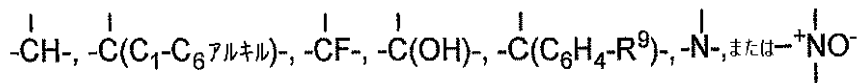
—(CH₂)_e—G—(CH₂)_r—であって、ここで、G は、—O—、—C(O)—、フェニレン、—NR⁸—または—S(O)_{0～2}—であり、e は、0～5 であり、そして r は、0～5 であり、但し、e と r との合計は、1～6 である； 10

—(C₂～C₆ アルケニレン)—；および

—(CH₂)_f—V—(CH₂)_g—であって、ここで、V は、C₃～C₆ シクロアルキレンであり、f は、1～5 であり、そして g は、0～5 であり、但し、f と g との合計は、1～6 である；

R^5 は、以下から選択され：

【化 18】

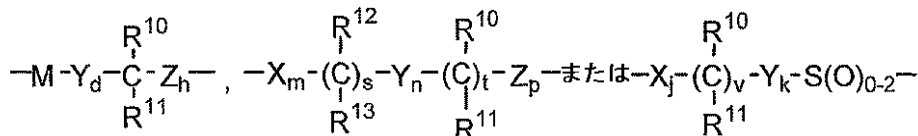


R^6 および R^7 は、独立して、—CH₂—、—CH(C₁～C₆ アルキル)—、—C(ジ—(C₁～C₆) アルキル)—、—CH=CH—および—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—からなる群より選択され；あるいは R^5 は、隣接する R^6 と一緒になって、または R^5 は、隣接する R^7 と一緒になって、—CH=CH—または—CH=C(C₁～C₆ アルキル)—基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；但し、 R^6 が—CH=CH—または—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—である場合、a は 1 であり；但し、 R^7 が—CH=CH—または—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—である場合、b は 1 であり；但し、a が 2 または 3 である場合、複数の R^6 は、同じかまたは異なり得；そして但し、b が 2 または 3 である場合、複数の R^7 は、同じかまたは異なり得； 30

そして Q が結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【化 19】



から選択され得；

ここで、M は、—O—、—S—、—S(O)—または—S(O)₂—であり；

X、Y および Z は、独立して、—CH₂—、—CH(C₁～C₆ アルキル)—および—C(ジ—(C₁～C₆) アルキル)—からなる群より選択され； 40

R^{10} および R^{12} は、独立して、—OR¹⁴—、—O(CO)R¹⁴—、—O(CO)OR¹⁶—および—O(CO)NR¹⁴—からなる群より選択され；

R^{11} および R^{13} は、独立して、水素、(C₁～C₆) アルキルおよびアリールからなる群より選択され；または R^{10} および R^{11} は、一緒になって、=O であり、または R^{12} および R^{13} は、一緒になって、=O であり；

d は、1、2 または 3 であり；

h は、0、1、2、3 または 4 であり；

s は、0 または 1 であり；t は、0 または 1 であり；m、n および p は、独立して、0～4 であり；但し、s および t の少なくとも 1 つが、1 であり、そして m、n、p、s およ 50

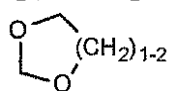
び t の合計が、1～6であり；但し、 p が 0 であり、そして t が 1 である場合、 m 、 s および n の合計は、1～5であり；そして但し、 p が 0 であり、そして s が 1 である場合、 m 、 t および n の合計は、1～5であり；

v は、0 または 1 であり；

j および k は、独立して、1～5であり、但し、 j 、 k および v の合計は、1～5であり；

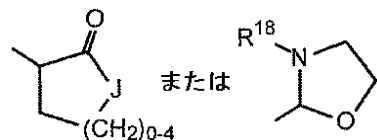
R^2 は、水素、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、($C_2 \sim C_{10}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{10}$) アルキニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルケニル、 R^{17} 置換アリール、 R^{17} 置換ベンジル、 R^{17} 置換ベンジルオキシ、 R^{17} 置換アリールオキシ、ハロゲノ、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-$ 、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-$ 、 $-NHC(O)R^{16}$ 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-COR^{14}$ 、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 NO_2 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ および $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $COOR^{14}$ からなる群より選択される、環炭素原子上の 1～3 個の置換基であり； R^2 がヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、 R^2 は、定義される通りであるか、または $=O$ であるか、または

【化 20】



であり、そして R^2 が置換可能な環窒素上の置換基である場合、 R^2 は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、アリールオキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1 \sim 6}CONR^{18}R^{18}$ 、

【化 21】



であり、ここで、 J は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{18}$ または $-CH_2-$ であり；

R^3 および R^4 は、独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{14}$ 、 $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)OR^{16}$ 、 $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{16}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{15}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}COOR^{14}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-COOR^{14}$ 、 $-CH=CH-COOR^{14}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基からなる群より選択され；

R^8 は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)R^{14}$ または $-COOR^{14}$ であり；

R^9 および R^{17} は、独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 OH およびハロゲノからなる群より独立して選択される 1～3 個の基であり；

R^{14} および R^{15} は、独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、およびアリール置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群より選択され；

R^{16} は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、または R^{17} 置換アリールであり；

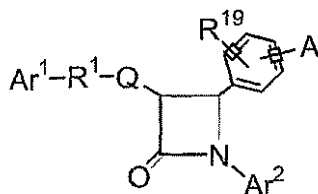
R^{18} は、水素または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；そして

R^{19} は、水素、ヒドロキシまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシである、方法。

【請求項 5 2】

被験体の血流および／または脳において、ApoEアイソフォーム4の量を調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体の血流および／または脳においてApoEアイソフォーム4の量を調節するために有効な量の、式（IV）によって表される少なくとも1つの化合物：

【化 2 2】



10

(IV)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式（IV）において：

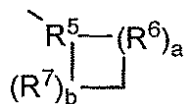
Aは、R²置換ヘテロシクロアルキル、R²置換ヘテロアリール、R²置換ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、およびR²置換ベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群より選択され；

Ar¹は、アリール、またはR³置換アリールであり；

Ar²は、アリール、またはR⁴置換アリールであり；

Qは、結合であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【化 2 3】



を形成し；

R¹は、以下からなる群より選択され：

—(CH₂)ₑ—であって、ここで、eは、2～6であり、但し、Qがスピロ環を形成する場合、eはまた、0または1であり得る；

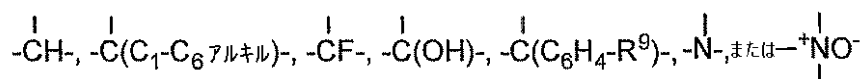
—(CH₂)ₑ—G—(CH₂)ᵣ—であって、ここで、Gは、—O—、—C(O)—、フェニレン、—NR⁸—または—S(O)₀～₂であり、eは、0～5であり、そしてrは、0～5であり、但し、eとrとの合計は、1～6である；

—(C₂～C₆アルケニレン)—；および

—(CH₂)ᶠ—V—(CH₂)ᵍ—であって、Vは、C₃～C₆シクロアルキレンであり、fは、1～5であり、そしてgは、0～5であり、但し、fとgとの合計は、1～6である；

R⁵は、以下から選択され：

【化 2 4】



40

R⁶およびR⁷は、独立して、—CH₂—、—CH(C₁～C₆アルキル)—、—C(ジ—(C₁～C₆)アルキル)—、—CH=CH—および—C(C₁～C₆アルキル)=CH—からなる群より選択され；あるいはR⁵は、隣接するR⁶と一緒にあって、またはR⁵は、隣接するR⁷と一緒にあって、—CH=CH—または—CH=C(C₁～C₆アルキル)—基を形成し；

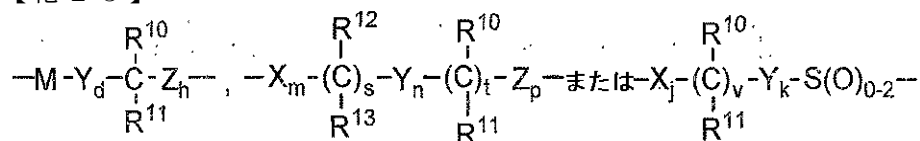
aおよびbは、独立して、0、1、2または3であり、但し、両方がともに0ではなく；但し、R⁶が—CH=CH—または—C(C₁～C₆アルキル)=CH—である場合、aは1であり；但し、R⁷が—CH=CH—または—C(C₁～C₆アルキル)=CH—

50

である場合、bは1であり；但し、aが2または3である場合、複数の R^6 は、同じかまたは異なり得；そして但し、bが2または3である場合、複数の R^7 は、同じかまたは異なり得；

そしてQが結合である場合、 R^1 はまた、以下から選択され得：

【化25】



ここで、Mは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり； 10

X、YおよびZは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ および $-C(\text{ジ}-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され；

R^{10} および R^{12} は、独立して、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ および $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ からなる群より選択され；

R^{11} および R^{13} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され；または R^{10} および R^{11} は、一緒になって、 $=O$ であり、または R^{12} および R^{13} は、一緒になって、 $=O$ であり；

dは、1、2または3であり；

hは、0、1、2、3または4であり；

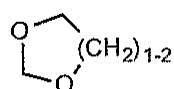
sは、0または1であり；tは、0または1であり；m、nおよびpは、独立して、0～4であり；但し、sおよびtの少なくとも1つが、1であり、そしてm、n、p、sおよびtの合計が、1～6であり；但し、pが0であり、そしてtが1である場合、m、sおよびnの合計は、1～5であり；そして但し、pが0であり、そしてsが1である場合、m、tおよびnの合計は、1～5であり； 20

vは、0または1であり；

jおよびkは、独立して、1～5であり、但し、j、kおよびvの合計は、1～5であり；

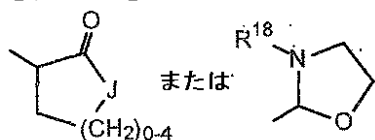
R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルケニル、 R^{17} 置換アリール、 R^{17} 置換ベンジル、 R^{17} 置換ベンジルオキシ、 R^{17} 置換アリールオキシ、ハロゲン、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-NHC(O)R^{16}$ 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-COR^{14}$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NO_2 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ および $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})COOR^{14}$ からなる群より選択される、環炭素原子上の1～3個の置換基であり； R^2 がヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、 R^2 は、定義される通りであるか、または $=O$ であるか、または 30

【化26】



であり、そして R^2 が置換可能な環窒素上の置換基である場合、 R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1 \sim 6}CONR^{18}R^{18}$ 、 40

【化 2 7】

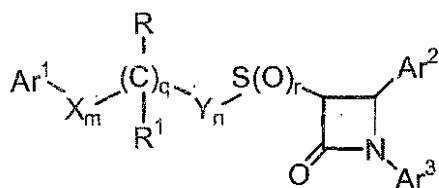


であり、ここで、Jは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{18}$ —または $-\text{CH}_2-$ であり；
 R^3 および R^4 は、独立して、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1 \sim 5 \text{OR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{NR}^{15}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_0 \sim 2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1 \sim 10\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1 \sim 10\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン})-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より選択され；
 R^8 は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ または $-\text{COOR}^{14}$ であり；
 R^9 および R^{17} は、独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 OH およびハロゲンからなる群より独立して選択される1～3個の基であり；
 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる群より選択され；
 R^{16} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、または R^{17} 置換アリールであり；
 R^{18} は、水素または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；そして
 R^{19} は、水素、ヒドロキシまたは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである、方法。

【請求項 5 3】

アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善するために有効な量の、式 (V) によって表される少なくとも1つの化合物：

【化 2 8】



(V)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (V) において：

Ar^1 は、アリール、 R^{10} 置換アリール、またはヘテロアリールであり；
 Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；
 Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；
 X および Y は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ (低級アルキル) — および $-\text{C}$ (ジ低級アルキル) — からなる群より選択され；
 R は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ または $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ であり； R^1 は、水素、低級アルキル、またはアリールであり；あるいは R および R^1 は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり；
 q は、0 または 1 であり；
 r は、0、1 または 2 であり；
 m および n は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；但し、 m 、 n および q の

合計は、1、2、3、4または5であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5個の置換基であり；

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5個の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；

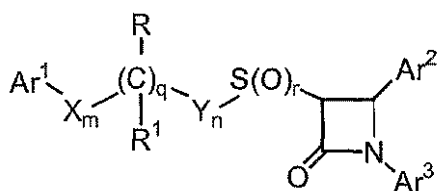
R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルであり；そして

R^{10} は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5個の置換基である、方法。

【請求項54】

被験体において、少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生を調節する方法、あるいは被験体の血流および／または脳において、少なくとも1つのアミロイドβペプチドのレベルを調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体において少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生またはレベルを調節するために有効な量の、式(V)によって表される少なくとも1つの化合物；

【化29】



(V)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式(V)において；

Ar^1 は、アリール、 R^{10} 置換アリール、またはヘテロアリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；

Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；

XおよびYは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(低級アルキル)-$ および $-C(ジ低級アルキル)-$ からなる群より選択され；

Rは、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、または $-O(CO)NR^6R^7$ であり； R^1 は、水素、低級アルキルまたはアリールであり；またはRおよび R^1 は、一緒になって、 $=O$ であり、

qは、0または1であり；

r は、0、1または2であり；

m および n は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；但し、 m 、 n および q の合計は、1、2、3、4または5であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5個の置換基であり；

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5個の置換基であり；

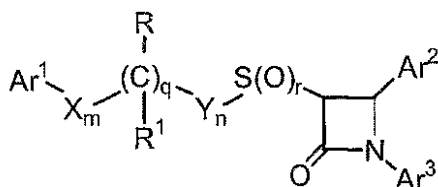
R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；

R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルであり；そして
 R^{10} は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5個の置換基である、方法。

【請求項55】

被験体の血流および／または脳において、ApoEアイソフォーム4の量を調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体の血流および／または脳において、ApoEアイソフォーム4の量を調節するために有効な量の、式(V)によって表される少なくとも1つの化合物：

【化30】



(V)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式(V)において：

Ar^1 は、アリール、 R^{10} 置換アリール、またはヘテロアリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；

Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；

X および Y は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH-$ （低級アルキル）-および $-C-$ （ジ低級アルキル）-からなる群より選択され；

R は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ または $-O(CO)NR^6R^7$ であり； R^1 は、水素、低級アルキルまたはアリールであり；あるいは R および R^1 は、一緒になって、 $=O$ であり；

10

20

30

40

50

q は、0 または 1 であり；

r は、0、1 または 2 であり；

m および n は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；但し、m、n および q の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、10
1～5 個の置換基であり；

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

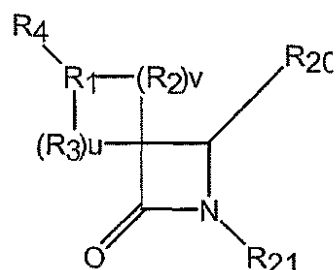
R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；

R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルであり；そして
 R^{10} は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基である、方法。

【請求項 56】

アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善するために有効な量の、式 (Vi) によって表される少なくとも 1 つの化合物

【化 31】



(VI)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、

R_1 は、

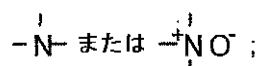
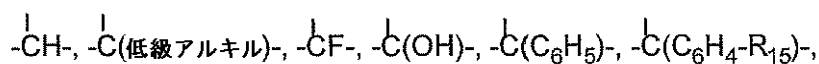
10

20

30

40

【化 3 2】



であり；

R₂ および R₃ は、独立して、-CH₂-、-CH（低級アルキル）-、-C（ジ-低級アルキル）-、-CH=CH- および -C（低級アルキル）=CH- からなる群より選択され；あるいは R₁ は、隣接する R₂ と一緒になって、あるいは R₁ は、隣接する R₃ と一緒になって、-CH=CH- または -CH=C（低級アルキル）- 基を形成し； 10

u および v は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、これらの両方がともに 0 ではなく；但し、R₂ が -CH=CH- または -C（低級アルキル）=CH- である場合、v は 1 であり；但し、R₃ が -CH=CH- または -C（低級アルキル）=CH- である場合、u は、1 であり；但し、v が 2 または 3 である場合、複数の R₂ は、同じかまたは異なり得；そして但し、u が 2 または 3 である場合、複数の R₃ は、同じかまたは異なり得；

R₄ は、以下から選択され：B-（CH₂）_m-C（O）-であって、ここで、m は、0、1、2、3、4 または 5 である；

B-（CH₂）_q-であって、ここで、q は、0、1、2、3、4、5 または 6 である； 20

B-（CH₂）_e-Z-（CH₂）_r-であって、ここで、Z は、-O-、-C（O）-、フェニレン、-N（R₈）- または -S（O）_{0~2}- であり、e は、0、1、2、3、4 または 5 であり、そして r は、0、1、2、3、4 または 5 であり、但し、e と r との合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；

B-（C₂~C₆ アルケニレン）-；

B-（C₄~C₆ アルカジェニレン）-；

B-（CH₂）_t-Z-（C₂~C₆ アルケニレン）-であって、ここで、Z は、上で定義された通りであり、そして t は、0、1、2 または 3 であり、但し、t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

B-（CH₂）_f-V-（CH₂）_g-であって、ここで、V は、C₃~C₆ シクロアルキレンであり、f は、1、2、3、4 または 5 であり、そして g は、0、1、2、3、4 または 5 であり、但し、f と g との合計は、1、2、3、4、5 または 6 である； 30

B-（CH₂）_t-V-（C₂~C₆ アルケニレン）-；あるいは

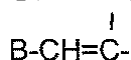
B-（C₂~C₆ アルケニレン）-V-（CH₂）_t-であって、ここで、V および t は、上で定義された通りであり、但し、t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

B-（CH₂）_a-Z-（CH₂）_b-V-（CH₂）_d-であって、ここで、Z および V は、上で定義された通りであり、そして a、b および d は、独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、但し、a、b および d の合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；あるいは 40

T-（CH₂）_s-であって、ここで、T は、3~6 個の炭素原子のシクロアルキルであり、そして s は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；あるいは

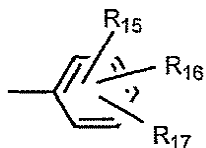
R₁ および R₄ は、一緒になって、以下の基を形成し：

【化 3 3】



B は、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリール、または W 置換ヘテロアリール、または

【化 3 4】



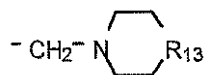
から選択され、ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリルおよびフラニル、および窒素含有ヘテロアリールについては、そのN-オキシドからなる群より選択され；

10

Wは、環炭素原子上の置換については、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、（低級アルコシイミノ）-低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル低級アルカンジオイル、アリルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ベンジル、 R_7 -ベンジル、ベンジルオキシ、 R_7 -ベンジルオキシ、フェノキシ、 R_7 -フェノキシ、ジオキサニル、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、OH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 $R_{11}O_2SNH-$ 、 $(R_{11}O_2S)_2N-$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_0 \sim 2 R_8$ 、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{19}$ 、 $-CON(R_8)(R_9)$ 、 $-CH=CHC(O)R_{12}$ 、低級アルキレン- $C(O)R_{12}$ 、 $R_{10}C(O)$ （低級アルキレニルオキシ）-、 $N(R_8)(R_9)C(O)$ （低級アルキレニルオキシ）-、および

20

【化 3 5】



からなる群より独立して選択され、ならびに置換ヘテロアリール環窒素原子上の置換基は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、OH、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、 $-S(O)_2NH_2$ および 2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり；

30

R_7 は、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、OH、およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の基であり；

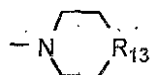
R_8 および R_9 は、Hまたは低級アルキルから独立して選択され；

R_{10} は、低級アルキル、フェニル、 R_7 -フェニル、ベンジルまたは R_7 -ベンジルから選択され；

R_{11} は、OH、低級アルキル、フェニル、ベンジル、 R_7 -フェニルまたは R_7 -ベンジルから選択され；

R_{12} は、H、OH、アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、

【化 3 6】



、 $-N(R_8)(R_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは R_7 -フェニルから選択され；

R_{13} は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ （低級アルキル）-または $-NC(O)R_{19}$ から選択され；

R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は、独立して、H、およびWについて定義された基からなる群より選択され；または R_{15} は、水素であり、そして R_{16} および R_{17} は、これらが結合する隣接する炭素原子と一緒に、ジオキサニル環を形成し；

R_{19} は、H、低級アルキル、フェニル、またはフェニル低級アルキルであり；そして

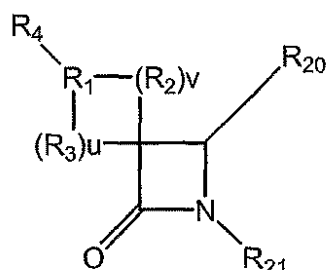
50

R_{20} および R_{21} は、独立して、フェニル、W置換フェニル、ナフチル、W置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキソリル、ヘテロアリール、W置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、W置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピルからなる群より選択され、ここで、ヘテロアリールは、上で定義された通りである、方法。

【請求項 57】

被験体において、少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生を調節する方法、あるいは被験体の血流および／または脳において、少なくとも1つのアミロイドβペプチドのレベルを調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体において少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生またはレベルを調節するために有効な量の、式(VI)によって示される少なくとも1つの化合物： 10

【化 37】



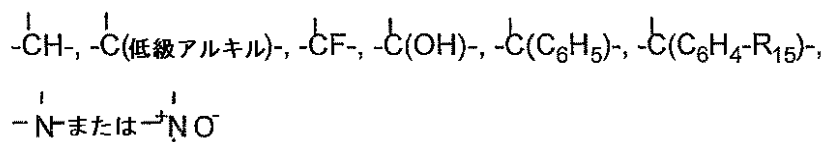
(VI)

20

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで：

R_1 は、

【化 38】



30

であり；

R_2 および R_3 は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ （低級アルキル） $-$ 、 $-\text{C}$ （ジ低級アルキル） $-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-\text{C}$ （低級アルキル） $=\text{CH}-$ からなる群より選択され；あるいは R_1 は、隣接する R_2 と一緒に、または R_1 は、隣接する R_3 と一緒に、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}=\text{C}$ （低級アルキル） $-$ 基を形成し；

u および v は、独立して、0、1、2または3であり、但し、これらの両方がともに0ではなく；但し、 R_2 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}$ （低級アルキル） $=\text{CH}-$ である場合、 v は1であり；但し、 R_3 が $\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}$ （低級アルキル） $=\text{CH}-$ である場合、 u は1であり；但し、 v が2または3である場合、複数の R_2 は、同じかまたは異なり得；そして但し、 u が2または3である場合、複数の R_3 は、同じかまたは異なり得； 40

R_4 は、以下から選択され： $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ であって、ここで、 m は、0、1、2、3、4または5である；

$\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ であって、ここで、 q は、0、1、2、3、4、5または6である；

$\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$ であって、ここで、 Z は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、フェニレン、 $-\text{N}(\text{R}_8)-$ または $-\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}-$ であり、 e は、0、1、2、3、4または5であり、そして r は、0、1、2、3、4または5であり、但し、 e と r との合計は、0、1、2、3、4、5または6である；

$\text{B}-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})-$ ；

$\text{B}-(\text{C}_4\sim\text{C}_6\text{アルカジエニレン})-$ ；

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})-$ であって、ここで、 Z は、上で定 50

義された通りであり、そしてtは、0、1、2または3であり、但し、tと、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5または6である；

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ であって、ここで、Vは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、fは、1、2、3、4または5であり、そしてgは、0、1、2、3、4または5であり、但し、fとgとの合計は、1、2、3、4、5または6である；

$B-(CH_2)_t-V-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ ；または

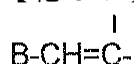
$B-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})-V-(CH_2)_t-$ であって、ここで、Vおよびtは、上で定義された通りであり、但し、tと、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5または6である；

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$ であって、ここで、ZおよびVは、上で定義された通りであり、そしてa、bおよびdは、独立して、0、1、2、3、4、5または6であり、但し、a、bおよびdの合計は、0、1、2、3、4、5または6である；または

$T-(CH_2)_s-$ であって、ここで、Tは、3～6個の炭素原子のシクロアルキルであり、そしてsは、0、1、2、3、4、5または6である；あるいは

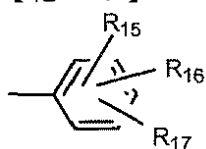
R_1 および R_4 は、一緒になって、以下の基を形成する；

【化39】



Bは、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリール、またはW置換ヘテロアリール、または

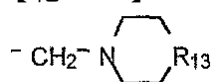
【化40】



から選択され、ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリルおよびフラニル、ならびに窒素含有ヘテロアリールについては、そのN-オキシドからなる群より選択され；

Wは、環炭素原子上の置換については、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、(低級アルコキシイミノ)-低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル低級アルカンジオイル、アリルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ベンジル、 R_7 -ベンジル、ベンジルオキシ、 R_7 -ベンジルオキシ、フェノキシ、 R_7 -フェノキシ、ジオキサニル、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、OH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 $R_{11}O_2SNH-$ 、 $(R_{11}O_2S)_2N-$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_0 \sim 2 R_8$ 、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{19}$ 、 $-CON(R_8)(R_9)$ 、 $-CH=CHC(O)R_{12}$ 、低級アルキレン- $C(O)R_{12}$ 、 $R_{10}C(O)$ (低級アルキレニルオキシ)-、 $N(R_8)(R_9)C(O)$ (低級アルキレニルオキシ)-および

【化41】



からなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり、そして置換ヘテロアリールの環窒素原子上の置換基は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、OH、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、 $-S(O)_2NH_2$ および 2-(トリメチ

10

20

30

40

50

ルシリル) —エトキシメチルからなる群より選択され；

R_7 は、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 OH 、およびハロゲノからなる群より独立して選択される、1～3個の基であり；

R_8 および R_9 は、独立して、 H または低級アルキルから選択され；

R_{10} は、低級アルキル、フェニル、 R_7 —フェニル、ベンジルまたは R_7 —ベンジルから選択され；

R_{11} は、 OH 、低級アルキル、フェニル、ベンジル、 R_7 —フェニルまたは R_7 —ベンジルから選択され；

R_{12} は、 H 、 OH 、アルコキシ、フェノキシ、ベンジロキシ、

【化 4 2】



、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは R_7 —フェニルから選択され；

R_{13} は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{低級アルキル})-$ または $-\text{NC}(\text{O})$ R_{19} から選択され；

R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は、独立して、 H 、および W について定義された基からなる群より選択され；あるいは R_{15} は、水素であり、そして R_{16} および R_{17} は、これらが結合する隣接する炭素原子と一緒にあって、ジオキサニル環を形成し；

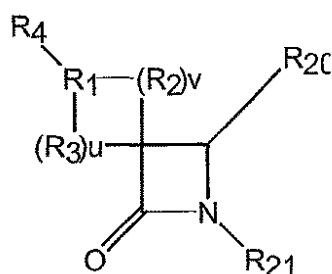
R_{19} は、 H 、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり；そして

R_{20} および R_{21} は、独立して、フェニル、 W 置換フェニル、ナフチル、 W 置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキサリル、ヘテロアリール、 W 置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、 W 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピルからなる群より選択され、ここで、ヘテロアリールは、上で定義された通りである、方法。

【請求項 5 8】

被験体の血流および／または脳において、 ApoE アイソフォーム 4 の量を調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体の血流および／または脳において ApoE アイソフォーム 4 の量を調節するために有効な量の、式 (VI) によって表される少なくとも 1 つの化合物：

【化 4 3】

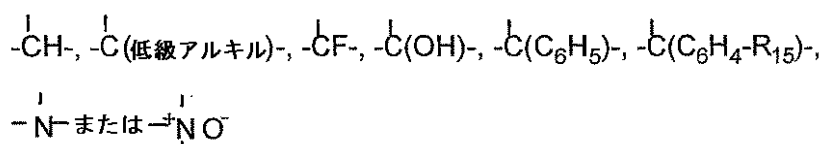


(VI)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで：

R_1 は、以下：

【化 4 4】



であり、

R_2 および R_3 は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ (低級アルキル) $-$ 、 $-\text{C}$ (ジ-低級アルキル) $-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-\text{C}$ (低級アルキル) $=\text{CH}-$ からなる群より選択され；あるいは R_1 は、隣接する R_2 と一緒になって、または R_1 は、隣接する R_3 と一緒になって、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}=\text{C}$ (低級アルキル) $-$ 基を形成し；

u および v は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、これらの両方がともに 0 ではなく；但し、 R_2 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}$ (低級アルキル) $=\text{CH}-$ である場合、 v は 1 であり；但し、 R_3 が $\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}$ (低級アルキル) $=\text{CH}-$ である場合、 u は 1 であり；但し、 v が 2 または 3 である場合、複数の R_2 は、同じかまたは異なり得；そして但し、 u が 2 または 3 である場合、複数の R_3 は、同じかまたは異なり得；
 R_4 は、以下から選択される： $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ であって、ここで、 m は、0、1、2、3、4 または 5 である；

10

$\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ であって、ここで、 q は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；
 $\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$ であって、ここで、 Z は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、フェニレン、 $-\text{N}(\text{R}_8)-$ または $-\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}-$ であり、 e は、0、1、2、3、4 または 5 であり、そして r は、0、1、2、3、4 または 5 であり、但し、 e と r との合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B}-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})-$ ；

$\text{B}-(\text{C}_4\sim\text{C}_6\text{アルカジエニレン})-$ ；

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})-$ であって、ここで、 Z は、上で定義された通りであり、そして t は、0、1、2 または 3 であり、但し、 t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

20

$\text{B}-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$ であって、ここで、 V は、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキレンであり、 f は、1、2、3、4 または 5 であり、そして g は、0、1、2、3、4 または 5 であり、但し、 f と g との合計は、1、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{V}-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})-$ または

$\text{B}-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})-\text{V}-(\text{CH}_2)_t-$ であって、ここで、 V および t は、上で定義された通りであり、但し、 t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

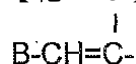
$\text{B}-(\text{CH}_2)_a-\text{Z}-(\text{CH}_2)_b-\text{V}-(\text{CH}_2)_d-$ であって、ここで、 Z および V は、上で定義された通りであり、そして a 、 b および d は、独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、但し、 a 、 b および d の合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；あるいは

30

$\text{T}-(\text{CH}_2)_s-$ であって、ここで、 T は、3～6 個の炭素原子のシクロアルキルであり、そして s は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；あるいは

R_1 および R_4 は、一緒になって、以下の基：

【化 4 5】

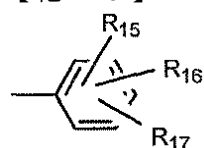


を形成し；

B は、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリールまたは W 置換ヘテロアリール、または

40

【化 4 6】

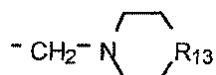


から選択され、ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリルおよびフラニル、ならびに窒素含有ヘテロアリールについては、その N -オキシドからなる群より選択され、

50

Wは、環炭素原子上の置換については、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、（低級アルコキシイミノ）－低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル低級アルカンジオイル、アリルオキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、ベンジル、 R_7 －ベンジル、ベンジルオキシ、 R_7 －ベンジルオキシ、フェノキシ、 R_7 －フェノキシ、ジオキサニル、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ －低級アルキレンー、 $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ －低級アルキレニルオキシー、 OH 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}\text{O}_2\text{SNH}-$ 、 $(\text{R}_{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_0 \sim 2 \text{R}_8$ 、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{COOR}_{19}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}$ 10
 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、－低級アルキレンー $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})$ （低級アルキレニルオキシ）－、 $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})$ （低級アルキレニルオキシ）－および

【化 4 7】



からなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり、そして置換ヘテロアリーの環炭素原子上の置換基は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 OH 、 $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ －低級アルキレンー、 $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ －低級アルキレニルオキシー、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ および 2－（トリメチルシリル）－エトキシメチルからなる群より選択され； 20

R_7 は、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 OH 、およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の基であり；

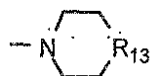
R_8 および R_9 は、独立して、 H または低級アルキルから選択され；

R_{10} は、低級アルキル、フェニル、 R_7 －フェニル、ベンジルまたは R_7 －ベンジルから選択され；

R_{11} は、 OH 、低級アルキル、フェニル、ベンジル、 R_7 －フェニルまたは R_7 －ベンジルから選択され；

R_{12} は、 H 、 OH 、アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、

【化 4 8】



、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは R_7 －フェニルから選択され；

R_{13} は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}$ （低級アルキル）－または $-\text{NC}(\text{O})\text{R}_{19}$ から選択され；

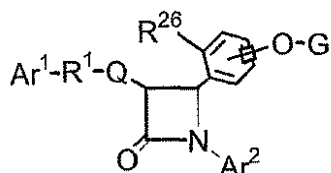
R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は、独立して、 H 、および W について定義された基からなる群より選択され；または R_{15} は、水素であり、そして R_{16} および R_{17} は、これらが結合する隣接する炭素原子と一緒にあって、ジオキサニル環を形成し；

R_{19} は、 H 、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり；そして 40
 R_{20} および R_{21} は、独立して、フェニル、W 置換フェニル、ナフチル、W 置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキサニル、ヘテロアリール、W 置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、W 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピルからなる群より選択され、ここで、ヘテロアリールは、上で定義された通りである、方法。

【請求項 59】

アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善するために有効な量の、式 (VII) によって表される少なくとも 1 つの化合物；

【化 4 9】



(VII)

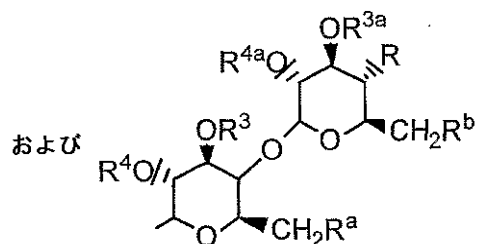
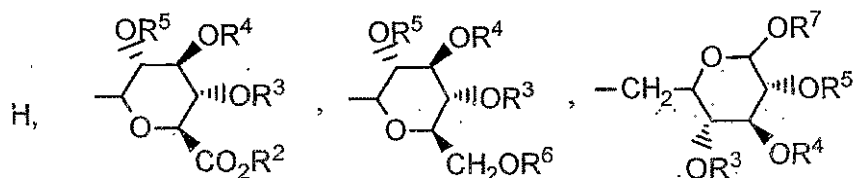
またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (VII) において、

10

R^{26} は、HまたはOG¹であり；

GおよびG¹は、独立して、以下：

【化 5 0】



20

からなる群より選択され、但し、 R^{26} がHまたはOHである場合、GはHではなく；
R、 R^a および R^b は、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH₂、アジド、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) -アルコキシまたは-W-R³⁰ からなる群より選択され；

30

Wは、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R³¹)-、-NH-C(O)-N(R³¹)-および-O-C(S)-N(R³¹)-からなる群より独立して選択され；

R^2 および R^6 は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、およびアリール (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール (C₁ ~ C₆) アルキル、-C(O) (C₁ ~ C₆) アルキルおよび-C(O) アリールからなる群より選択され；

R^{30} は、 R^{32} 置換 T、 R^{32} 置換-T-(C₁ ~ C₆) アルキル、 R^{32} 置換-(C₂ ~ C₄) アルケニル、 R^{32} 置換-(C₁ ~ C₆) アルキル、 R^{32} 置換-(C₃ ~ C₇) シクロアルキルおよび R^{32} 置換-(C₃ ~ C₇) シクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より選択され；

40

R^{31} は、Hおよび (C₁ ~ C₄) アルキルからなる群より選択され；

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる群より選択され；

R^{32} は、ハロゲン、(C₁ ~ C₄) アルキル、-OH、フェノキシ、-CF₃、-NO₂、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、(C₁ ~ C₄) アルキルスルファニル、(C₁ ~ C₄) アルキルスルフィニル、(C₁ ~ C₄) アルキルスルホニル、-N(CH₃)₂、-C(O)-NH(C₁ ~ C₄) アルキル、-C(O)-N(C

50

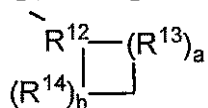
$_1 \sim C_4$) アルキル) $_2$ 、 $-C(O)- (C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)- (C_1 \sim C_4)$ アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される、1 ~ 3 個の置換基から独立して選択され；あるいは $R^{3\ 2}$ は、共有結合であり、そして $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 1}$ に結合している窒素、および $R^{3\ 2}$ は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または $(C_1 \sim C_4)$ アルコシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基またはモルホリニル基を形成し；

Ar^1 は、アリールまたは $R^{1\ 0}$ 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリールまたは $R^{1\ 1}$ 置換アリールであり；

Q は、結合であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ 10
基：

【化 5 1】



を形成し；そして

R^1 は、以下からなる群より選択され：

$-(CH_2)_q-$ であって、ここで、 q は、2 ~ 6 であり、但し、Q がスピロ環を形成する場合、 q はまた、0 または 1 であり得る；

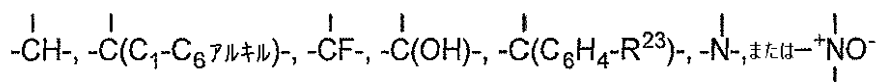
$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$ であって、ここで、E は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、
フェニレン、 $-NR^{2\ 2}-$ または $-S(O)_{0 \sim 2}-$ であり、 e は、0 ~ 5 であり、そして r は、0 ~ 5 であり、但し、 e と r との合計は、1 ~ 6 である； 20

$-(C_2 \sim C_6)$ アルケニレン；および

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ であって、ここで、V は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、 f は、1 ~ 5 であり、そして g は、0 ~ 5 であり、但し、 f と g との合計は、1 ~ 6 である；

$R^{1\ 2}$ は、以下：

【化 5 2】



30

であり；

$R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-C$ (ジ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ からなる群より選択され；あるいは $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 3}$ と一緒にあって、または $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 4}$ と一緒にあって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；

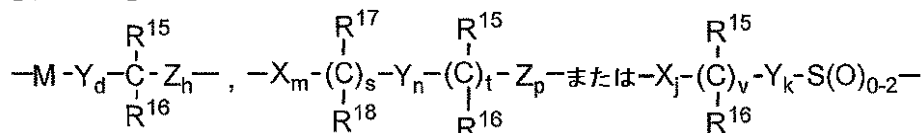
但し、 $R^{1\ 3}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、
 a は 1 であり； 40

但し、 $R^{1\ 4}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、
 b は 1 であり；

但し、 a が 2 または 3 である場合、複数の $R^{1\ 3}$ は、同じかまたは異なり得；そして

但し、 b が 2 または 3 である場合、複数の $R^{1\ 4}$ は、同じかまたは異なり得；そして Q が結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【化 5 3】



であり得；

Mは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

X、YおよびZは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6)$ アルキル—および—C (ジ— $(C_1 \sim C_6)$ アルキル) からなる群より選択され；

R^{10} および R^{11} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、 $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{21}$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-COR^{19}$ 、 $-SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}-COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{19}$ 、 $-CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より選択され；

R^{15} および R^{17} は、独立して、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ および $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ からなる群より選択され；

R^{16} および R^{18} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され；あるいは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $=O$ であり、または R^{17} および R^{18} は、一緒になって、 $=O$ であり；

dは、1、2または3であり；

hは、0、1、2、3または4であり；

sは、0または1であり；tは、0または1であり；m、nおよびpは、独立して、0～4であり；

但し、sおよびtの少なくとも1つが、1であり、そしてm、n、p、sおよびtの合計が、1～6であり；

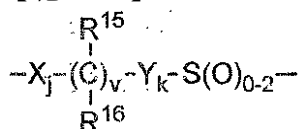
但し、pが0であり、そしてtが1である場合、m、sおよびnの合計は、1～5であり；そして但し、pが0であり、そしてsが1である場合、m、tおよびnの合計は、1～5であり；

vは、0または1であり；

jおよびkは、独立して、1～5であり、但し、j、kおよびvの合計は、1～5であり；

そしてQが結合であり、そして R^1 が

【化 5 4】



である場合、 Ar^1 はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得；

R^{19} および R^{20} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^{21} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)R^{19}$ または $-COOR^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコ 50

キシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{OH}$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される1～3個の置換基であり；そして

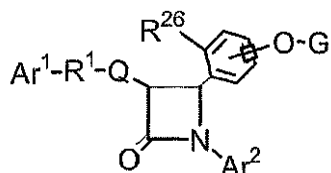
R^{25} は、 H 、 $-\text{OH}$ または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである、方法。

【請求項60】

被験体において少なくとも1つのアミロイド β ペプチドの産生を調節する方法、あるいは被験体の血流および／または脳において少なくとも1つのアミロイド β ペプチドのレベルを調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体において少なくとも1つのアミロイド β ペプチドの産生またはレベルを調節するために有効な量の、式(VII)によって表される少なくとも1つの化合物：

【化55】

10



(VII)

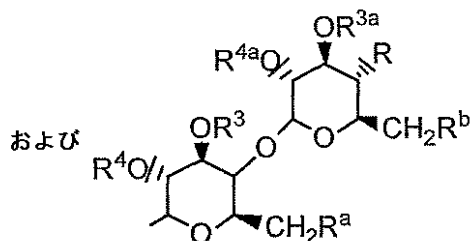
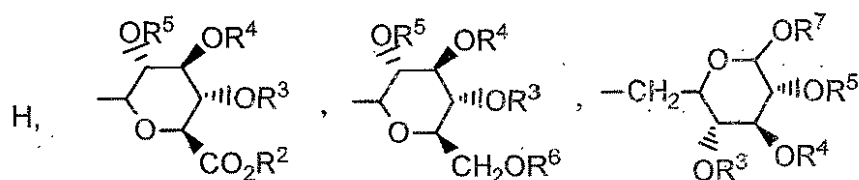
またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式(VII)において、

R^{26} は、 H または OG^1 であり；

20

Gおよび G^1 は、独立して、以下：

【化56】



30

からなる群より選択され、但し、 R^{26} が H または OH である場合、Gは H ではなく；

R、 R^a および R^b は、独立して、 H 、 $-\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、アジド、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルコキシまたは $-\text{W}-\text{R}^{30}$ からなる群より選択され；

Wは、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{31})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})-$ および $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^{31})-$ からなる群より独立して選択され；

40

R^2 および R^6 は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、およびアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルおよび $-\text{C}(\text{O})$ アリールからなる群より選択され；

R^{30} は、 R^{32} 置換T、 R^{32} 置換 $-\text{T}-$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$ アルケニル、 R^{32} 置換 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ シクロアルキルおよび R^{32} 置換 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ シクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ア

50

ルキルからなる群より選択され；

$R^{3\ 1}$ は、Hおよび ($C_1 \sim C_4$) アルキルからなる群より選択され；

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジルからなる群より選択され；

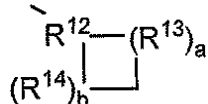
$R^{3\ 2}$ は、ハロゲノ、($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルファニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルフィニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4)$ アルキル $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基から選択され；あるいは $R^{3\ 2}$ は、共有結合であり、そして $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 1}$ が結合する窒素、および $R^{3\ 2}$ は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基またはモルホリニル基、または($C_1 \sim C_4$) アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基またはモルホリニル基を形成し；

Ar^1 は、アリールまたは $R^{1\ 0}$ 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または $R^{1\ 1}$ 置換アリールであり；

Qは、結合であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【化57】



を形成し；そして

R^1 は、以下からなる群より選択され：

$-(CH_2)_q-$ であって、ここで、qは、2～6であり、但し、Qがスピロ環を形成する場合、qはまた、0または1であり得る；

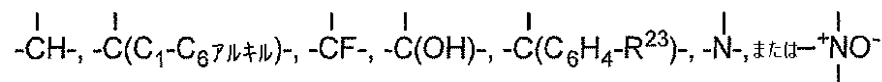
$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$ であって、ここで、Eは、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、フェニレン、 $-NR^{2\ 2}$ または $-S(O)_{0\sim 2}-$ であり、eは、0～5であり、そしてrは、0～5であり、但し、eとrとの合計は、1～6である；

$-(C_2 \sim C_6)$ アルケニレン；および

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ であって、ここで、Vは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、fは、1～5であり、そしてgは、0～5であり、但し、fとgとの合計は、1～6である；

$R^{1\ 2}$ は、以下：

【化58】



であり；

$R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ 、 $-C(ジ-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $)$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 \sim C_6)$ アルキル $=CH-$ からなる群より選択され；あるいは $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 3}$ と一緒にあって、または $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 4}$ と一緒にあって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ を形成し；

aおよびbは、独立して、0、1、2または3であり、但し、両方がともに0ではなく；

但し、 $R^{1\ 3}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6)$ アルキル $=CH-$ である場合、

10

20

30

40

50

a は 1 であり；

但し、 $R^{1\ 4}$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})=\text{CH}-$ である場合、

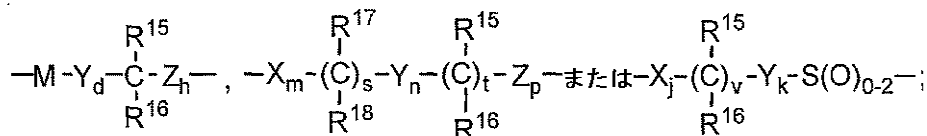
b は 1 であり；

但し、a が 2 または 3 である場合、複数の $R^{1\ 3}$ は、同じかまたは異なり得、

但し、b が 2 または 3 である場合、複数の $R^{1\ 4}$ は、同じかまたは異なり得；

そして Q が結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【化 5 9】



10

であり得；

M は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O})_2-$ であり；

X、Y および Z は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル—および $-\text{C}$ (ジ— $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル) からなる群より選択され；

$R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ は、独立して、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OR}^{1\ 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})$ $R^{1\ 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{2\ 1}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 5}\text{OR}^{1\ 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{1\ 9}$ $R^{2\ 0}$ 、 $-\text{NR}^{1\ 9}\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-\text{NR}^{1\ 9}(\text{CO})\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-\text{NR}^{1\ 9}(\text{CO})\text{OR}^{2\ 1}$ 、 $-\text{NR}^{1\ 9}(\text{CO})\text{NR}^{2\ 0}\text{R}^{2\ 5}$ 、 $-\text{NR}^{1\ 9}\text{SO}_2\text{R}^{2\ 1}$ 、 $-\text{COOR}^{1\ 9}$ 、 $-\text{CO}$ $\text{NR}^{1\ 9}\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-\text{COR}^{1\ 9}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{1\ 9}\text{R}^{2\ 0}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}\text{R}^{2\ 1}$ 、 $-\text{O}$ $(\text{CH}_2)_{1 \sim 10}-\text{COOR}^{1\ 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10}\text{CONR}^{1\ 9}\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン})-\text{COOR}^{1\ 9}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{1\ 9}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}$ N 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基からなる群より選択され；

20

$R^{1\ 5}$ および $R^{1\ 7}$ は、独立して、 $-\text{OR}^{1\ 9}$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{R}^{1\ 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{2\ 1}$ および $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{1\ 9}\text{R}^{2\ 0}$ からなる群より選択され；

$R^{1\ 6}$ および $R^{1\ 8}$ は、独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され；あるいは $R^{1\ 5}$ および $R^{1\ 6}$ は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり、または $R^{1\ 7}$ および $R^{1\ 8}$ は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり；

30

d は、1、2 または 3 であり；

h は、0、1、2、3 または 4 であり；

s は、0 または 1 であり；t は、0 または 1 であり；m、n および p は、独立して、0～4 であり；

但し、s および t の少なくとも 1 つが、1 であり、そして m、n、p、s および t の合計が、1～6 であり；

但し、p が 0 であり、そして t が 1 である場合、m、s および n の合計は、1～5 であり；そして但し、p が 0 であり、そして s が 1 である場合、m、t および n の合計は、1～5 であり；

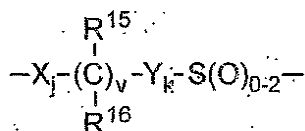
v は、0 または 1 であり；

40

j および k は、独立して、1～5 であり、但し、j、k および v の合計は、1～5 であり；

そして Q が結合であり、そして R^1 が

【化 6 0】



である場合、 Ar^1 はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジ

50

ニルであり得；

R^{19} および R^{20} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^{21} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)$

R^{19} または $-COOR^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される 1～3 個の置換基であり；そして

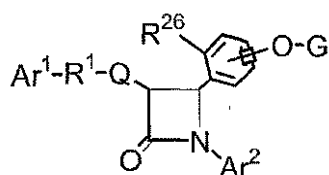
R^{25} は、 H 、 $-OH$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである、方法。

10

【請求項 61】

被験体の血流および／または脳における ApoE アイソフォーム 4 の量を調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体の血流および／または脳における ApoE アイソフォーム 4 の量を調節するために有効な量の、式 (VII) によって表される少なくとも 1 つの化合物：

【化 61】



20

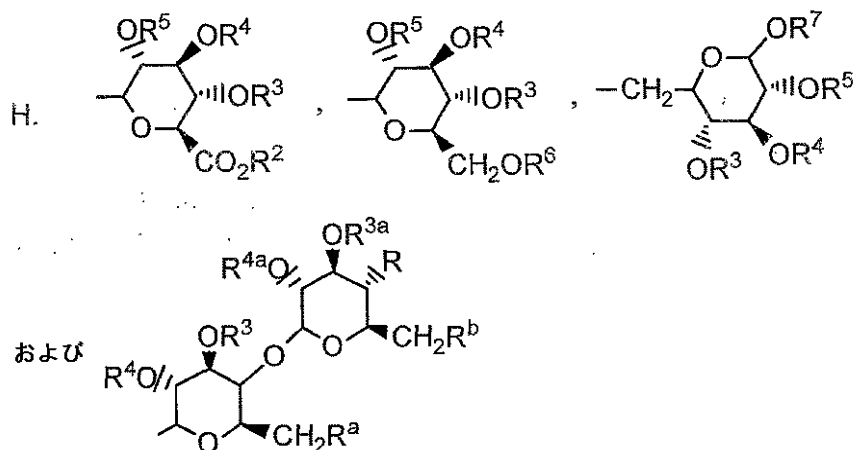
(VII)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (VII) において、

R^{26} は、 H または OG^1 であり；

G および G^1 は、独立して、以下：

【化 62】



30

40

からなる群より選択され、但し、 R^{26} が H または OH である場合、 G は H ではなく；

R 、 R^a および R^b は、独立して、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシまたは $-W-R^{30}$ からなる群より選択され；

W は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ および $-O-C(S)-N(R^{31})-$ からなる群より独立して選択され；

R^2 および R^6 は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

50

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル および $-C(O)$ アリール からなる群より選択され；

R^{30} は、 R^{32} 置換 T、 R^{32} 置換 $-T-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、 R^{32} 置換 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル および R^{32} 置換 $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル からなる群より選択され；

R^{31} は、H および ($C_1 \sim C_4$) アルキル からなる群より選択され；

T は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル および ピリジリル からなる群より選択され； 10

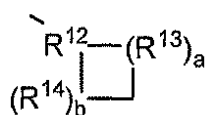
R^{32} は、独立して、ハロゲノ、($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルファニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルホニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N((C_1 \sim C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ および ピロリジニルカルボニル からなる群より独立して選択される、1～3個の置換基から選択され；あるいは R^{32} は、共有結合であり、そして R^{31} 、 R^{31} が結合する窒素、および R^{32} は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチル-ピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または ($C_1 \sim C_4$) アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基またはモルホリニル基を形成し； 20

Ar^1 は、アリール、または R^{10} 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^{11} 置換アリールであり；

Q は、結合であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【化63】



30

を形成し；

R^1 は、以下からなる群より選択され：

$-(CH_2)_q-$ であって、ここで、q は、2～6であり、但し、Q がスピロ環を形成する場合、q はまた、0 または 1 であり得る；

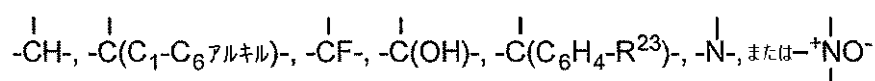
$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$ であって、ここで、E は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、フェニレン、 $-NR^{22}-$ または $-S(O)_0 \sim 2-$ であり、e は、0～5であり、そして r は、0～5であり、但し、e と r との合計は、1～6である；

$-(C_2 \sim C_6)$ アルケニレン；および

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ であって、ここで、V は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、f は、1～5であり、そして g は、0～5であり、但し、f と g との合計は、1～6である； 40

R^{12} は、

【化64】



であり、

R^{13} および R^{14} は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $CH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(ジ-(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 \sim C_6)$ アルキル $=C$ 50

H-からなる群より選択され；あるいは R^{12} は、隣接する R^{13} と一緒にあって、または R^{12} は、隣接する R^{14} と一緒にあって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 基を形成し；

aおよびbは、独立して、0、1、2または3であり、但し、両方がともに0ではなく；

但し、 R^{13} が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、aは1であり；

但し、 R^{14} が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、bは1であり；

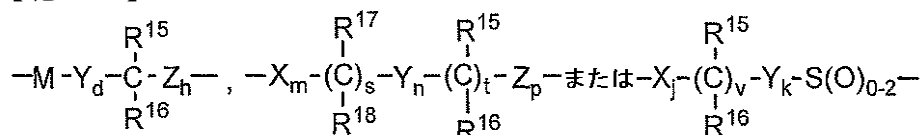
但し、aが2または3である場合、複数の R^{13} は、同じかまたは異なり得；そして

10

但し、bが2または3である場合、複数の R^{14} は、同じかまたは異なり得；

そしてQが結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【化65】



であり得；

Mは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

X、YおよびZは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ および $-C$ (ジ- $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され；

20

R^{10} および R^{11} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}$ 、 R^{20} 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、 $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{21}$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-COR^{19}$ 、 $-SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}-COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{19}$ 、 $-CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より選択され；

30

R^{15} および R^{17} は、独立して、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ および $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ からなる群より選択され；

R^{16} および R^{18} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ およびアリールからなる群より選択され；あるいは R^{15} および R^{16} は、一緒にあって、 $=O$ であり、または R^{17} および R^{18} は、一緒にあって、 $=O$ であり；

dは、1、2または3であり；

hは、0、1、2、3または4であり；

sは、0または1であり；tは、0または1であり；m、nおよびpは、独立して、0～4であり；

但し、sおよびtの少なくとも1つが、1であり、そしてm、n、p、sおよびtの合計が、1～6であり；

40

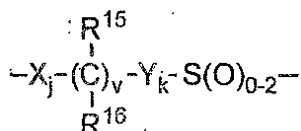
但し、pが0であり、そしてtが1である場合、m、sおよびnの合計は、1～5であり；そして但し、pが0であり、そしてsが1である場合、m、tおよびnの合計は、1～5であり；

vは、0または1であり；

jおよびkは、独立して、1～5であり、但し、j、kおよびvの合計は、1～5であり；

そしてQが結合であり、そして R^1 が

【化 6 6】



である場合、 Ar^1 はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得；

R^{19} および R^{20} は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる群より選択され；

10

R^{21} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$

R^{19} または $-\text{COOR}^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{19}$ R^{20} 、 $-\text{OH}$ およびハロゲノからなる群より独立して選択される 1～3 個の置換基であり；そして

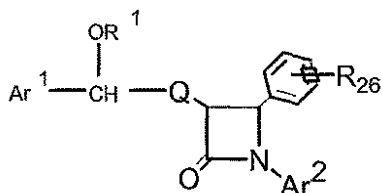
R^{25} は、 H 、 $-\text{OH}$ または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである、方法。

【請求項 6 2】

アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善するために有効な量の、式 (VII) によって表される少なくとも 1 つの化合物；

20

【化 6 7】



(VIII)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、

30

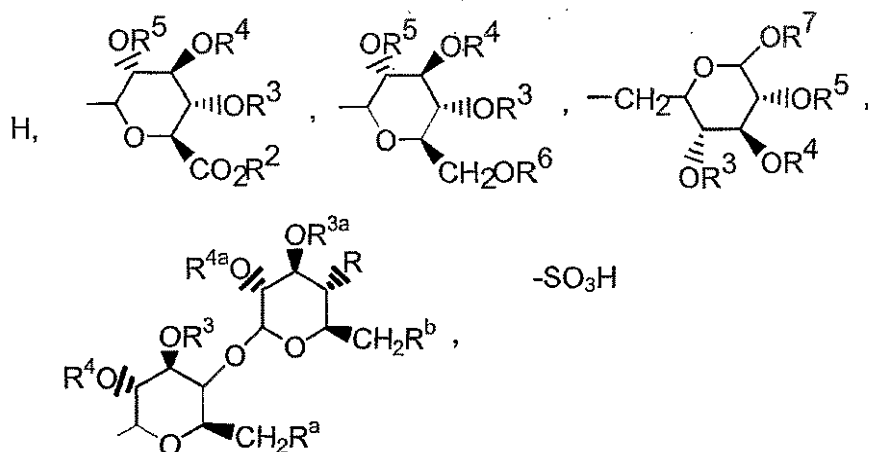
R^{26} は、以下：

- a) OH ；
- b) OCH_3 ；
- c) フッ素、および
- d) 塩素、

からなる群より選択され；

R^1 は、以下：

【化 68】



10

、天然アミノ酸および非天然アミノ酸からなる群より選択され；

R、R^a および R^b は、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH₂、アジド、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) -アルコキシおよび -W-R^{3 0} からなる群より選択され；

Wは、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R^{3 1})-、-NH-C(O)-N(R^{3 1})-および -O-C(S)-N(R^{3 1})-からなる群より独立して選択され； 20

R² および R⁶ は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、およびアリール (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より選択され；

R³、R⁴、R⁵、R⁷、R^{3 a} および R^{4 a} は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール (C₁ ~ C₆) アルキル、-C(O) (C₁ ~ C₆) アルキルおよび -C(O) アリールからなる群より選択され；

R^{3 0} は、R^{3 2} 置換 T、R^{3 2} 置換 -T- (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{3 2} 置換 - (C₂ ~ C₄) アルケニル、R^{3 2} 置換 - (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{3 2} 置換 - (C₃ ~ C₇) シクロアルキルおよび R^{3 2} 置換 (C₃ ~ C₇) シクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より独立して選択され； 30

R^{3 1} は、H および (C₁ ~ C₄) アルキルからなる群より独立して選択され；

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる群より独立して選択され；

R^{3 2} は、H、ハロゲン、(C₁ ~ C₄) アルキル、-OH、フェノキシ、-CF₃、-NO₂、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、(C₁ ~ C₄) アルキルスルファニル、(C₁ ~ C₄) アルキルスルフィニル、(C₁ ~ C₄) アルキルスルホニル、-N(CH₃)₂、-C(O)-NH(C₁ ~ C₄) アルキル、-C(O)-N(C₁ ~ C₄) アルキル)₂、-C(O)-(C₁ ~ C₄) アルキル、-C(O)-(C₁ ~ C₄) アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される 40

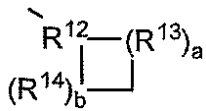
、1 ~ 3 個の置換基であり；あるいは R^{3 2} は、共有結合であり、そして R^{3 1}、R^{3 1} が結合している窒素、および R^{3 2} は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または (C₁ ~ C₄) アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

Ar¹ は、アリール、または R^{1 0} 置換アリールであり；

Ar² は、アリール、または R^{1 1} 置換アリールであり；

Qは、-(CH₂)_q-であって、ここで、qは、2 ~ 6 であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基；

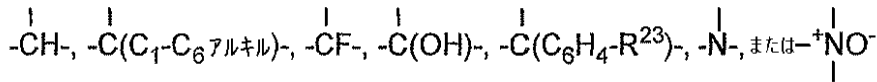
【化 6 9】



を形成し；

R^{1 2} は、以下：

【化 7 0】



10

であり；

R^{1 3} および R^{1 4} は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})-$ 、 $-\text{C}(\text{ジ}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-\text{C}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})=\text{CH}-$ からなる群より選択され；あるいは R^{1 2} は、隣接する R^{1 3} と一緒になって、または R^{1 2} は、隣接する R^{1 4} と一緒になって、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})-$ 基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；但し、R^{1 3} が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})=\text{CH}-$ である場合、a は 1 であり；但し、R^{1 4} が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})=\text{CH}-$ である場合、b は 1 であり；但し、a が 2 または 3 である場合、複数の R^{1 3} は、同じかまたは異なり得；そして但し、b が 2 または 3 である場合、複数の R^{1 4} は、同じかまたは異なり得；

20

R^{1 0} および R^{1 1} は、独立して、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ 、 $-\text{OR}^{1 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{1 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{2 1}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 5}\text{OR}^{1 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{1 9}$ 、 $\text{R}^{2 0}$ 、 $-\text{NR}^{1 9}\text{R}^{2 0}$ 、 $-\text{NR}^{1 9}(\text{CO})\text{R}^{2 0}$ 、 $-\text{NR}^{1 9}(\text{CO})\text{OR}^{2 1}$ 、 $\text{NR}^{1 9}(\text{CO})\text{NR}^{2 0}\text{R}^{2 5}$ 、 $-\text{NR}^{1 9}\text{SO}_2\text{R}^{2 1}$ 、 $-\text{COOR}^{1 9}$ 、 $-\text{CONR}^{1 9}\text{R}^{2 0}$ 、 $-\text{COR}^{1 9}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{1 9}\text{R}^{2 0}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}\text{R}^{2 1}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10}-\text{COOR}^{1 9}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10}\text{CONR}^{1 9}\text{R}^{2 0}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキレン})-\text{COOR}^{1 9}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{1 9}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基からなる群より選択され；

30

R^{1 9} および R^{2 0} は、独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ 、アリール、およびアリール置換 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ からなる群より選択され；

R^{2 1} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ 、アリール、または R^{2 4} 置換アリールであり；

R^{2 2} は、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ 、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1 9}$ または $-\text{COOR}^{1 9}$ であり；

R^{2 3} および R^{2 4} は、独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルコキシ}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{1 9}\text{R}^{2 0}$ 、 $-\text{OH}$ およびハロゲノからなる群より独立して選択される 1～3 個の置換基であり；そして

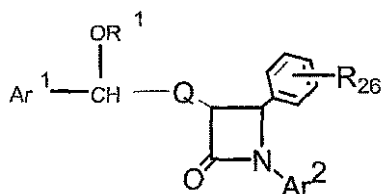
40

R^{2 5} は、H、 $-\text{OH}$ または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルコキシ}$ である、方法。

【請求項 6 3】

被験体において少なくとも 1 つのアミロイド β ペプチドの生成を調節する方法、あるいは被験体の血流および／または脳において少なくとも 1 つのアミロイド β ペプチドのレベルを調節する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、被験体において少なくとも 1 つのアミロイド β ペプチドの産生またはレベルを調節するために有効な量の、式 (V I I I) によって表される少なくとも 1 つの化合物：

【化 7 1】



(VIII)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、

R^{2 6} は、以下：

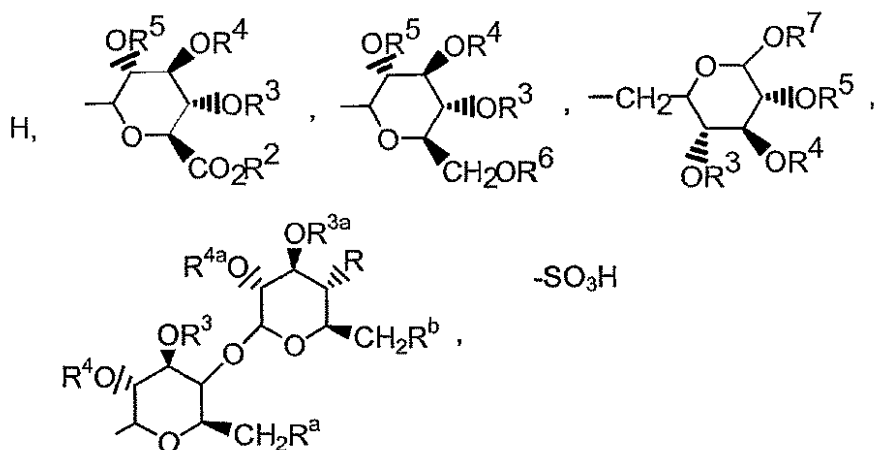
10

- a) OH；
- b) OCH₃；
- c) フッ素、および
- d) 塩素、

からなる群より選択され；

R¹ は、以下：

【化 7 2】



20

30

、天然アミノ酸および非天然アミノ酸からなる群より選択され；

R、R^a および R^b は、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH₂、アジド、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) -アルコキシおよび -W-R^{3 0} からなる群より選択され；

Wは、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R^{3 1})-、-N-H-C(O)-N(R^{3 1})-および -O-C(S)-N(R^{3 1})- からなる群より独立して選択され；

R² および R⁶ は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、およびアリール (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より選択され；

40

R³、R⁴、R⁵、R⁷、R^{3 a} および R^{4 a} は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール (C₁ ~ C₆) アルキル、-C(O) (C₁ ~ C₆) アルキルおよび -C(O) アリールからなる群より選択され；

R^{3 0} は、R^{3 2} 置換 T、R^{3 2} 置換 -T- (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{3 2} 置換 - (C₂ ~ C₄) アルケニル、R^{3 2} 置換 - (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{3 2} 置換 - (C₃ ~ C₇) シクロアルキルおよび R^{3 2} 置換 (C₃ ~ C₇) シクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より独立して選択され；

R^{3 1} は、H および (C₁ ~ C₄) アルキルからなる群より独立して選択され；

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジルからなる群より独立して選択され；

50

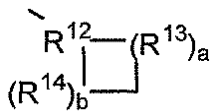
$R^{3\ 2}$ は、H、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルファニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4)$ アルキル $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシおよびピロリジニルカルボニルから独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より独立して選択され；あるいは $R^{3\ 2}$ は、共有結合であり、そして $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 1}$ が結合する窒素、および $R^{3\ 2}$ は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

Ar^1 は、アリール、または $R^{1\ 0}$ 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または $R^{1\ 1}$ 置換アリールであり；

Qは、 $-(CH_2)_q-$ であり、ここで、qは、2～6であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

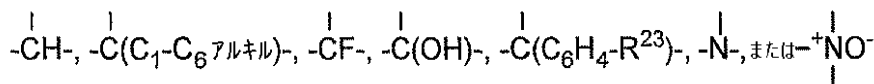
【化73】



を形成し；

$R^{1\ 2}$ は、以下：

【化74】



であり；

$R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ からなる群より選択され；あるいは $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 3}$ と一緒になって、または $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 4}$ と一緒になって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 基を形成し；

aおよびbは、独立して、0、1、2または3であり、但し、両方がともに0ではなく；但し、 $R^{1\ 3}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、aは1であり；但し、 $R^{1\ 4}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、bは1であり；但し、aが2または3である場合、複数の $R^{1\ 3}$ は、同じかまたは異なり得；そして但し、bが2または3である場合、複数の $R^{1\ 4}$ は、同じかまたは異なり得；

$R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)R^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)NR^{2\ 0}R^{2\ 5}$ 、 $-NR^{1\ 9}SO_2R^{2\ 1}$ 、 $-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-COR^{1\ 9}$ 、 $SO_2NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}COOR^{1\ 9}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CH=CH-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より独立して選択され；

$R^{1\ 9}$ および $R^{2\ 0}$ は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

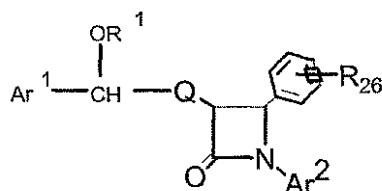
$R^{2\ 1}$ は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、または $R^{2\ 4}$ 置換アリールであり；

R^{22} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)$
 R^{19} または $-COOR^{19}$ であり；
 R^{23} および R^{24} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコ
キシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}$ R^{20} 、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より独
立して選択される 1～3 個の置換基であり；そして
 R^{25} は、H、 $-OH$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである、方法。

【請求項 64】

被験体の血流および／または脳において Apo E アイソフォーム 4 の量を調節する方法で
あって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体の血流および／または脳におい
て Apo E アイソフォーム 4 の量を調節するために有効な量の、式 (VIII) によって 10

【化 75】



(VIII)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程
を包含し、ここで、

20

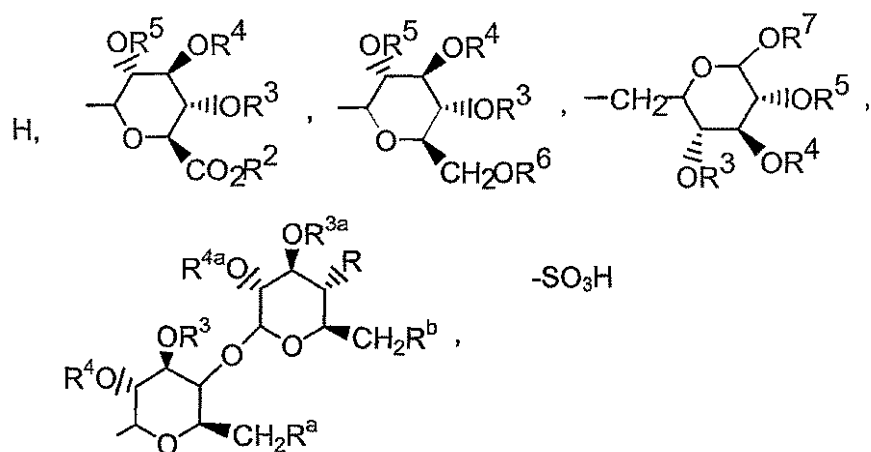
R^{26} は、以下：

- a) OH；
- b) OCH_3 ；
- c) フッ素、および
- d) 塩素、

からなる群より選択され；

R^1 は、以下：

【化 76】



30

40

、天然アミノ酸および非天然アミノ酸からなる群より選択され；

R 、 R^a および R^b は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシおよび $-W-R^{30}$ からなる群より選択され；

W は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ および $-O-C(S)-N(R^{31})-$ からなる群より独立して選択され；

R^2 および R^6 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

50

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル および $-C(O)$ アリール からなる群より選択され；

R^{30} は、 R^{32} 置換 T、 R^{32} 置換 $-T-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、 R^{32} 置換 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル および R^{32} 置換 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル からなる群より独立して選択され；

R^{31} は、H および ($C_1 \sim C_4$) アルキル からなる群より独立して選択され；

T は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル および ピリジリル からなる群より独立して選択され；

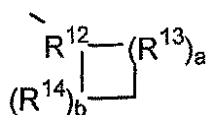
R^{32} は、H、ハロゲノ、($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルファニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルフィニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ および ピロリジニルカルボニル からなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基から独立して選択され；あるいは R^{32} は、共有結合であり、そして R^{31} 、 R^{32} が結合する窒素、および R^{32} は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチル-ピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または ($C_1 \sim C_4$) アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

Ar^1 は、アリール、または R^{10} 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^{11} 置換アリールであり；

Q は、 $-(CH_2)_q-$ であり、ここで、q は、2～6 であるかまたはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

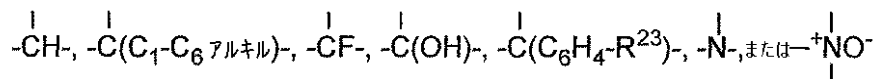
【化 77】



を形成し；

R^{12} は、以下：

【化 78】



であり；

R^{13} および R^4 は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ からなる群より選択され；あるいは R^{12} は、隣接する R^{13} と一緒にあって、または R^{12} は、隣接する R^{14} と一緒にあって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；但し、 R^{13} が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、a は 1 であり；但し、 R^{14} が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、b は 1 であり；但し、a が 2 または 3 である場合、複数の R^{13} は、同じかまたは異なり得；そして但し、b が 2 または 3 である場合、複数の R^{14} は、同じかまたは異なり得；

R^{10} および R^{11} は、独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)$

R^{19} 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim5}OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}$
 R^{20} 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、
 $NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{21}$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-COR^{19}$ 、 $SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0\sim2}R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim10}-COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim10}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_1\sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{19}$ 、 $-CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、
 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より選択され；

R^{19} および R^{20} は、独立して、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(C_1\sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

10

R^{21} は、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)R^{19}$ または $-COOR^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される1～3個の置換基であり；そして

R^{25} は、 H 、 $-OH$ または $(C_1\sim C_6)$ アルコキシである、方法。

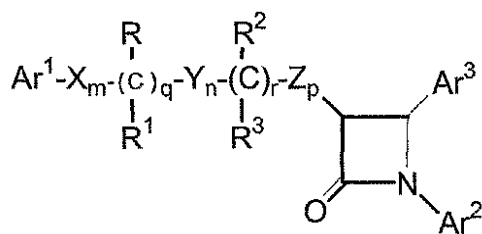
【請求項65】

少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生もしくはレベルを調節するか、または被験体の血流および／もしくは脳における、 $Ap\alpha E$ アイソフォーム4の量を調節して、アルツハイマー病を処置するための医薬の製造のための、式(I～VII)によって表される化合物の群より選択される、少なくとも1つの化合物の、使用；

20

(a) 式(I)

【化79】



(I)

30

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物であって、ここで、式(I)において；

Ar^1 および Ar^2 は、独立して、アリールおよび R^4 置換アリールからなる群より選択され；

Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；

X 、 Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (低級アルキル) および $-C$ (ジ低級アルキル) からなる群より選択され；

R および R^2 は、独立して、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ からなる群より選択され；

40

R^1 および R^3 は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

m 、 n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 から選択され；但し、 q および r の少なくとも1つは1であり、そして m 、 n 、 p 、 q および r の合計は、1、2、3、4、5 または 6 であり；そして但し、 p が 0 であり、そして r が 1 である場合、 m 、 q および n の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、-

50

NR^6 (CO) OR^9 、 $-\text{NR}^6$ (CO) $\text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6 \text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2} \text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10} - \text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10} \text{CONR}^6 \text{R}^7$ 、 $-(\text{低級アルキレン}) \text{COOR}^6$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5個の置換基であり；

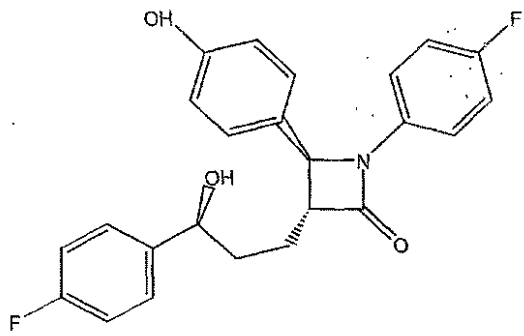
R^5 は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO}) \text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO}) \text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 5} \text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6 (\text{CO}) \text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6 (\text{CO}) \text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6 (\text{CO}) \text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6 \text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2} \text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10} - \text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10} \text{CONR}^6 \text{R}^7$ 、 $-(\text{低級アルキレン}) \text{COOR}^6$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ からなる群より独立して選択される、1～5個の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである；

(b) 式 (I I)

【化 8 0】



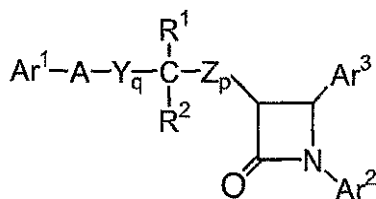
(II)

20

またはその塩もしくは溶媒和物；

(c) 式 (I I I)

【化 8 1】



(III)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、であって、ここで、上記式 (I I I) において：

Ar^1 は、 R^3 置換アリールであり；

Ar^2 は、 R^4 置換アリールであり；

Ar^3 は、 R^5 置換アリールであり；

Y および Z は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低級アルキル})-$ および $-\text{C}(\text{ジ低級アルキル})-$ からなる群より選択され；

A は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O})_2-$ から選択され；

R^1 は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO}) \text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO}) \text{OR}^9$ および $-\text{O}(\text{CO}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ からなる群より選択され； R^2 は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；または R^1 および R^2 は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり；

q は、1、2 または 3 であり；

p は、0、1、2、3 または 4 であり；

40

50

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2$ -低級アルキル、 $-NR^6SO_2$ -アリール、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}$ -低級アルキル、 $S(O)_{0\sim 2}$ -アリール、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 o -ハロゲノ、 m -ハロゲノ、 o -低級アルキル、 m -低級アルキル、 $-(低級アルキレン)-COOR^6$ 、および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり；

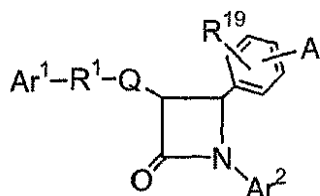
R^3 および R^4 は、独立して、 R^5 、水素、 p -低級アルキル、アリール、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ および p -ハロゲノからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである；

(d) 式 (IV)：

【化 8 2】



(IV)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物であって、ここで、上記式 (IV) において：

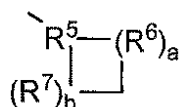
A は、 R^2 置換ヘテロシクロアルキル、 R^2 置換ヘテロアリール、 R^2 置換ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、および R^2 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群より選択され；

Ar^1 は、アリール、または R^3 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；

Q は、結合であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【化 8 3】



を形成し；

R^1 は、以下からなる群より選択され：

$-(CH_2)_q-$ であって、ここで、 q は、2～6であり、但し、Q がスピロ環を形成する場合、 q はまた、0 または 1 であり得る；

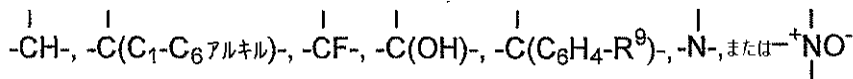
$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$ であって、ここで、G は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、フェニレン、 $-NR^8$ または $-S(O)_{0\sim 2}-$ であり、 e は、0～5であり、そして r は、0～5であり、但し、 e と r との合計は、1～6である；

$-(C_2\sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ ；および

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ であって、ここで、V は、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキレンであり、 f は、1～5であり、そして g は、0～5であり、但し、 f と g との合計は、1～6である；

R^5 は、以下から選択され：

【化 8 4】

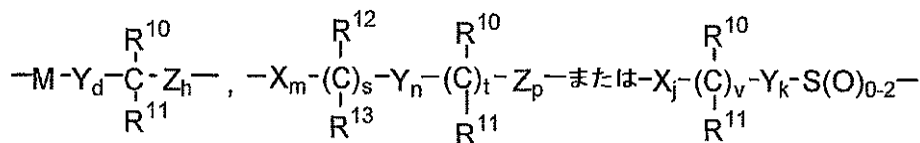


R⁶ および R⁷ は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-$ 、 $-\text{C}(\text{ジ}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル}=\text{CH}-$ からなる群より選択され；あるいは R⁵ は、隣接する R⁶ と一緒になって、または R⁵ は、隣接する R⁷ と一緒になって、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-$ 基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；但し、R⁶ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})=\text{CH}-$ である場合、a は 1 であり；但し、R⁷ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})=\text{CH}-$ である場合、b は 1 であり；但し、a が 2 または 3 である場合、複数の R⁶ は、同じかまたは異なり得；そして但し、b が 2 または 3 である場合、複数の R⁷ は、同じかまたは異なり得；

そして Q が結合である場合、R¹ はまた、以下から選択され得：

【化 8 5】



ここで、M は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O})_2-$ であり；

X、Y および Z は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-$ および $-\text{C}(\text{ジ}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル})-$ からなる群より選択され；

R¹⁰ および R¹² は、独立して、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ および $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ からなる群より選択され；

R¹¹ および R¹³ は、独立して、水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル および アリール からなる群より選択され；あるいは R¹⁰ および R¹¹ は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり、または R¹² および R¹³ は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり；

d は、1、2 または 3 であり；

h は、0、1、2、3 または 4 であり；

s は、0 または 1 であり；t は、0 または 1 であり；m、n および p は、独立して、0～4 であり；但し、s および t の少なくとも 1 つが、1 であり、そして m、n、p、s および t の合計が、1～6 であり；但し、p が 0 であり、そして t が 1 である場合、m、s および n の合計は、1～5 であり；そして但し、p が 0 であり、そして s が 1 である場合、m、t および n の合計は、1～5 であり；

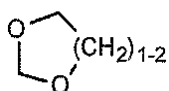
v は、0 または 1 であり；

j および k は、独立して、1～5 であり、但し、j、k および v の合計は、1～5 であり；

R² は、水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_{10})$ アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_{10})$ アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_{10})$ アルキニル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ シクロアルケニル、R¹⁷ 置換アリール、R¹⁷ 置換ベンジル、R¹⁷ 置換ベンジルオキシ、R¹⁷ 置換アリールオキシ、ハロゲン、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-$ 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、OH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、ヒドロキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 NO_2 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ および $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})\text{COOR}^{14}$ からなる群より選択される、環炭素原子上の 1～3 個の置換基であり；R² がヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、R² は、定義される通りであるか、または $=\text{O}$ であるか、

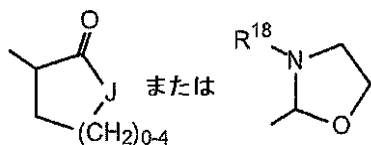
または

【化 8 6】



であり、そして R^2 が置換可能な環窒素上の置換基である場合、 R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1 \sim 6} CONR^{18} R^{18}$ 、

【化 8 7】



10

であり、ここで、J は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{18}$ または $-CH_2-$ であり；
 R^3 および R^4 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{14}$ 、 $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)OR^{16}$ 、 $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{16}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{15}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}COOR^{14}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{14}$ 、 $-CH=CH-COOR^{14}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 NO_2 およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基からなる群より選択され；

20

R^8 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)R^{14}$ または $-COOR^{14}$ であり；

R^9 および R^{17} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 OH およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3 個の基であり；

30

R^{14} および R^{15} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

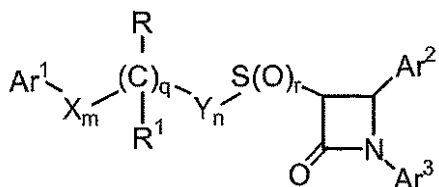
R^{16} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、または R^{17} 置換アリールであり；

R^{18} は、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；そして

R^{19} は、水素、ヒドロキシまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである；

(e) 式 (V)：

【化 8 8】



40

(V)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物であって、ここで、上記式 (V) において：

Ar^1 は、アリール、 R^{10} 置換アリール、またはヘテロアリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；

Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；

X および Y は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (低級アルキル) $-$ および $-C$ (ジ低級ア 50

ルキル) 一からなる群より選択され;

R は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ または $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ であり; R^1 は、水素、低級アルキルまたはアリールであり; あるいは R および R は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり;

q は、0 または 1 であり;

r は、0、1 または 2 であり;

m および n は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり; 但し、m、n および q の合計は、1、2、3、4 または 5 であり;

R^4 は、低級アルキル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{低級アルキレン})\text{COOR}^6$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ からなる群より独立して選択される、1~5 個の置換基であり;

R^5 は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $-(\text{低級アルキレン})\text{COOR}^6$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ からなる群より独立して選択される、1~5 個の置換基であり;

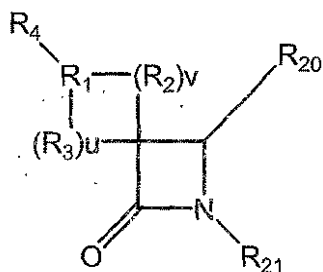
R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され;

R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルであり; そして

R^{10} は、低級アルキル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1~5 個の置換基である;

(f) 式 (VI) :

【化 89】

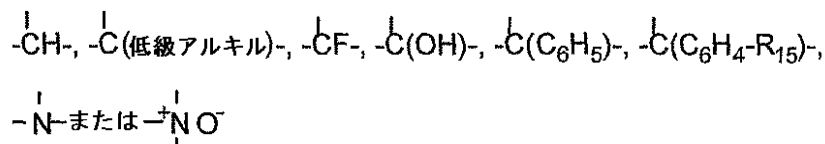


(VI)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物であって、ここで、式 (VI) において:

R_1 は、以下:

【化 9 0】



であり；

R_2 および R_3 は、独立して、 $\text{—CH}_2\text{—}$ 、 —CH(低級アルキル)— 、 —C(ジ—低級アルキル)— 、 —CH=CH— および —C(低級アルキル)=CH— からなる群より選択され；あるいは R_1 は、隣接する R_2 と一緒になって、または R_1 は、隣接する R_3 と一緒になって、 —CH=CH— または —CH=C(低級アルキル)— 基を形成し；

u および v は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、これらの両方がともに 0 ではなく；但し、 R_2 が —CH=CH— または —C(低級アルキル)=CH— である場合、 v は 1 であり；但し、 R_3 が —CH=CH— または —C(低級アルキル)=CH— である場合、 u は 1 であり；但し、 v が 2 または 3 である場合、複数の R_2 は、同じかまたは異なり得；そして但し、 u が 2 または 3 である場合、複数の R_3 は、同じかまたは異なり得；

R_4 は、以下から選択され： $\text{B—(CH}_2)_m\text{C(O)—}$ であって、ここで、 m は、0、1、2、3、4 または 5 である；

$\text{B—(CH}_2)_q\text{—}$ であって、ここで、 q は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B—(CH}_2)_e\text{—Z—(CH}_2)_r\text{—}$ であって、ここで、 Z は、 —O— 、 —C(O)— 、フェニレン、 $\text{—N(R}_8)\text{—}$ または $\text{—S(O)}_0\text{—}_2\text{—}$ であり、 e は、0、1、2、3、4 または 5 であり、そして r は、0、1、2、3、4 または 5 であり、但し、 e と r との合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B—(C}_2\text{—C}_6\text{ アルケニレン)—}$ ；

$\text{B—(C}_4\text{—C}_6\text{ アルカジエニレン)—}$ ；

$\text{B—(CH}_2)_t\text{—Z—(C}_2\text{—C}_6\text{ アルケニレン)—}$ であって、ここで、 Z は、上で定義された通りであり、そして t は、0、1、2 または 3 であり、但し、 t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B—(CH}_2)_f\text{—V—(CH}_2)_g\text{—}$ であって、ここで、 V は、 $\text{C}_3\text{—C}_6$ シクロアルキレンであり、 f は、1、2、3、4 または 5 であり、そして g は、0、1、2、3、4 または 5 であり、但し、 f と g との合計は、1、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B—(CH}_2)_t\text{—V—(C}_2\text{—C}_6\text{ アルケニレン)—}$ または

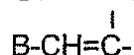
$\text{B—(C}_2\text{—C}_6\text{ アルケニレン)—V—(CH}_2)_t\text{—}$ であって、ここで、 V および t は、上で定義された通りであり、但し、 t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B—(CH}_2)_a\text{—Z—(CH}_2)_b\text{—V—(CH}_2)_d\text{—}$ であって、ここで、 Z および V は、上で定義された通りであり、そして a 、 b および d は、独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、但し、 a 、 b および d の合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；あるいは

$\text{T—(CH}_2)_s\text{—}$ であって、ここで、 T は、3～6 個の炭素原子のシクロアルキルであり、そして s は、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；あるいは

R_1 および R_4 は、一緒になって、以下の基：

【化 9 1】



を形成し；

B は、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリール、または W 置換ヘテロアリール、または

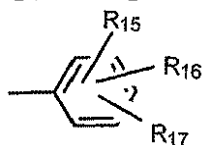
10

20

30

40

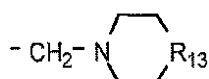
【化 9 2】



から選択され、ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリルおよびフラニル、ならびに窒素含有ヘテロアリールについては、そのN-オキシドからなる群より選択され；

Wは、環炭素原子上の置換については、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、（低級アルコキシイミノ）-低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル低級アルカンジオイル、アリルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ベンジル、 R_7 -ベンジル、ベンジルオキシ、 R_7 -ベンジルオキシ、フェノキシ、 R_7 -フェノキシ、ジオキサニル、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、OH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 $R_{11}O_2SNH-$ 、 $(R_{11}O_2S)_2N-$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R_8$ 、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{19}$ 、 $-CON(R_8)(R_9)$ 、 $-CH=CHC(O)R_{12}$ 、-低級アルキレン- $-C(O)R_{12}$ 、 $ROC(O)$ （低級アルキレニルオキシ）-、 $N(R_8)(R_9)C(O)$ （低級アルキレニルオキシ）-および

【化 9 3】



からなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり、そして置換ヘテロアリールの環窒素原子上の置換基は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、OH、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、 $-S(O)_2NH_2$ および 2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルからなる群より選択され；

R_7 は、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、OH、およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の基であり；

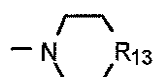
R_8 および R_9 は、独立して、Hまたは低級アルキルから選択され；

R_{10} は、低級アルキル、フェニル、 R_7 -フェニル、ベンジルまたは R_7 -ベンジルから選択され；

R_{11} は、OH、低級アルキル、フェニル、ベンジル、 R_7 -フェニルまたは R_7 -ベンジルから選択され；

R_{12} は、H、OH、アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、

【化 9 4】



、 $-N(R_8)(R_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは R_7 -フェニルから選択され；

R_{13} は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ （低級アルキル）-または $-NC(O)R_{19}$ から選択され；

R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は、独立して、H、およびWについて定義された基からなる群より選択され；あるいは R_{15} は、水素であり、そして R_{16} および R_{17} は、これらが結合する隣接する炭素原子と一緒に、ジオキサニル環を形成し；

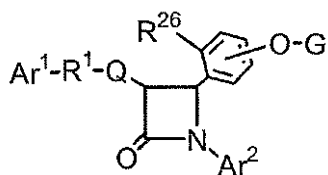
R_{19} は、H、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり；そして

R_{20} および R_{21} は、独立して、フェニル、W置換フェニル、ナフチル、W置換ナフチ

ル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキサリル、ヘテロアリアル、W置換ヘテロアリアル、ベンゾ縮合ヘテロアリアル、W置換ベンゾ縮合ヘテロアリアルおよびシクロプロピルからなる群より選択され、ここで、ヘテロアリアルは、上で定義された通りである；

(g) 式 (VII) :

【化95】



10

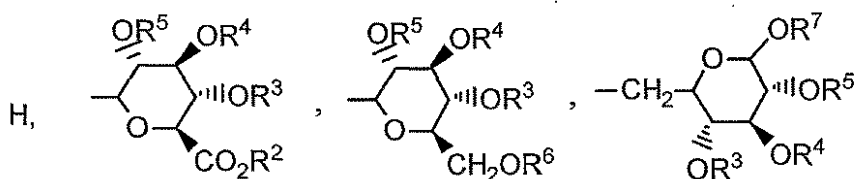
(VII)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物であって、ここで、上記式 (VII) において、

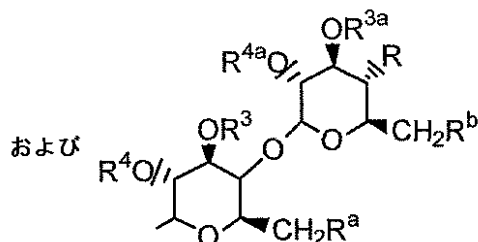
R^{26} は、HまたはOG¹であり；

GおよびG¹は、独立して、以下：

【化96】



20



30

からなる群より選択され、但し、 R^{26} がHまたはOHである場合、GはHではなく；

R、R^a および R^b は、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH₂、アジド、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) -アルコキシまたは-W-R³⁰ からなる群より選択され；

Wは、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R³¹)-、-NH-C(O)-N(R³¹)-および-O-C(S)-N(R³¹)-からなる群より独立して選択され；

R² および R⁶ は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、およびアリール (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より選択され；

40

R³、R⁴、R⁵、R⁷、R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール (C₁ ~ C₆) アルキル、-C(O)-(C₁ ~ C₆) アルキルおよび-C(O)アリールからなる群より選択され；

R³⁰ は、R³² 置換 T、R³² 置換-T-(C₁ ~ C₆) アルキル、R³² 置換-(C₂ ~ C₄) アルケニル、R³² 置換-(C₁ ~ C₆) アルキル、R³² 置換-(C₃ ~ C₇) シクロアルキルおよび R³² 置換-(C₃ ~ C₇) シクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より選択され；

R³¹ は、Hおよび (C₁ ~ C₄) アルキルからなる群より選択され；

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル

50

ルおよびピリジルからなる群より選択され；

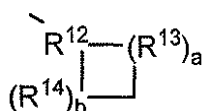
$R^{3\ 2}$ は、ハロゲノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルファニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4)$ アルキル $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基から独立して選択され；あるいは $R^{3\ 2}$ は、共有結合であり、そして $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 1}$ が結合している窒素、および $R^{3\ 2}$ は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチル-ピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

Ar^1 は、アリール、または $R^{1\ 0}$ 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または $R^{1\ 1}$ 置換アリールであり；

Qは、結合であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【化97】



を形成し；そして

R^1 は、以下からなる群より選択され：

$-(CH_2)_q-$ であって、ここで、qは、2～6であり、但し、Qがスピロ環を形成する場合、qはまた、0または1であり得る；

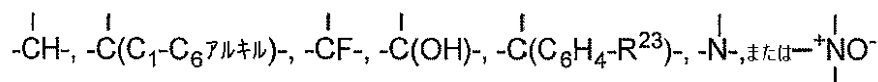
$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$ であって、ここで、Eは、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、フェニレン、 $-NR^{2\ 2}-$ または $-S(O)_0 \sim 2-$ であり、eは、0～5であり、そしてrは、0～5であり、但し、eとrとの合計は、1～6である；

$-(C_2 \sim C_6)$ アルケニレン；および

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ であって、ここで、Vは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、fは、1～5であり、そしてgは、0～5であり、但し、fとgとの合計は、1～6である；

$R^{1\ 2}$ は、以下：

【化98】



であり；

$R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-C-$ (ジ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ からなる群より選択され；あるいは $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 3}$ と一緒にあって、または $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 4}$ と一緒にあって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 基を形成し；

aおよびbは、独立して、0、1、2または3であり、但し、両方がともに0ではなく；但し、 $R^{1\ 3}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、aは1であり；

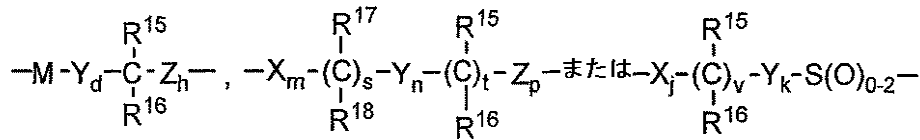
但し、 $R^{1\ 4}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、bは1であり；

但し、aが2または3である場合、複数の $R^{1\ 3}$ は、同じかまたは異なり得；そして

但し、bが2または3である場合、複数の $R^{1\ 4}$ は、同じかまたは異なり得；

そしてQが結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【化 9 9】



であり得；

Mは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

X、YおよびZは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6)$ アルキル—および—C 10
(ジ— $(C_1 \sim C_6)$ アルキル) からなる群より選択され；

R^{10} および R^{11} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)$
 R^{19} 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}$
 R^{20} 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、
 $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{21}$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-CO$
 $NR^{19}R^{20}$ 、 $-COR^{19}$ 、 $-SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{21}$ 、 $-O$
 $(CH_2)_{1 \sim 10}-COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-($
 $C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-COOR^{19}$ 、 $-CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C$
N、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基から
なる群より選択され； 20

R^{15} および R^{17} は、独立して、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR$
 R^{21} および $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ からなる群より選択され；

R^{16} および R^{18} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびアリールからなる
群より選択され；あるいは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $=O$ であり、または R
 R^{17} および R^{18} は、一緒になって、 $=O$ であり；

dは、1、2または3であり；

hは、0、1、2、3または4であり；

sは、0または1であり；tは、0または1であり；m、nおよびpは、独立して、0～
4であり；

但し、sとtとのうちの少なくとも1つは、1であり、そしてm、n、p、sおよびtの 30
合計は、1～6であり；

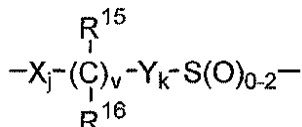
但し、pが0であり、そしてtが1である場合、m、sおよびnの合計は、1～5であり
；そして但し、pが0であり、そしてsが1である場合、m、tおよびnの合計は1～5
であり；

vは、0または1であり；

jおよびkは、独立して、1～5であり、但し、j、kおよびvの合計は、1～5であり
；

そしてQが結合であり、そして R^1 が以下：

【化 1 0 0】



である場合、 Ar^1 はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニ
ル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジ
ニルであり得；

R^{19} および R^{20} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリ
ール置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^{21} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)$ 50

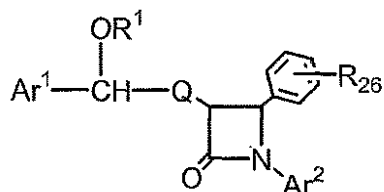
R^{19} または $-COOR^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}$ 、 R^{20} 、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される 1～3 個の基であり；そして

R^{25} は、 H 、 $-OH$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである；ならびに

(h) 式 (VIII)：

【化 101】



(VIII)

10

またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、ここで、式 (VIII) において：

R^{26} は、以下：

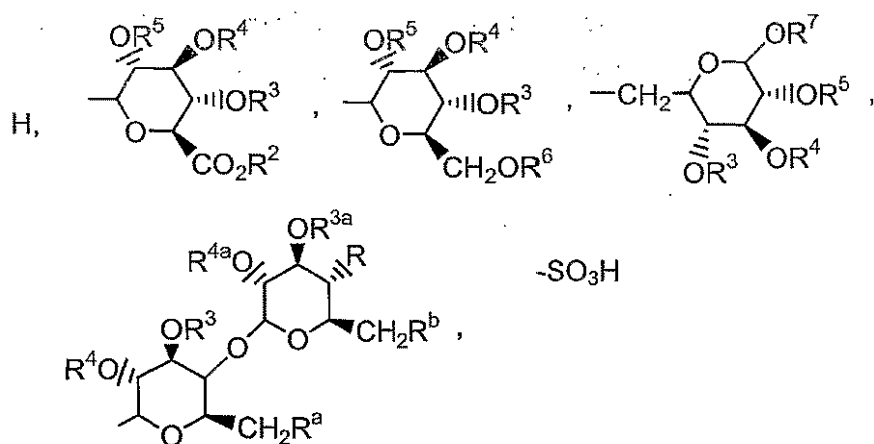
- a) OH ；
- b) OCH_3 ；
- c) フッ素、および
- d) 塩素、

20

からなる群より選択され；

R^1 は、以下：

【化 102】



30

、天然アミノ酸および非天然アミノ酸からなる群より選択され；

R 、 R^a および R^b は、独立して、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシおよび $-W-R^{30}$ からなる群より選択され；

40

W は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ および $-O-C(S)-N(R^{31})-$ からなる群より独立して選択され；

R^2 および R^6 は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-C(O)$ アリールからなる群より選択され；

R^{30} は、 R^{32} 置換 T 、 R^{32} 置換 $-T-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、 R^{32} 置換 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(C_3 \sim C$

50

7) シクロアルキルおよび $R^{3\ 2}$ 置換 ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群より独立して選択され；

$R^{3\ 1}$ は、Hおよび ($C_1 \sim C_4$) アルキルからなる群より独立して選択され；

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジルからなる群より独立して選択され；

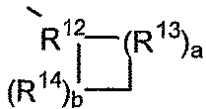
$R^{3\ 2}$ は、H、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルファニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルフィニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4)$ アルキル $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基から独立して選択され；あるいは $R^{3\ 2}$ は、共有結合であり、そして $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 1}$ が結合している窒素、および $R^{3\ 2}$ は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または ($C_1 \sim C_4$) アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

Ar^1 は、アリール、または $R^{1\ 0}$ 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または $R^{1\ 1}$ 置換アリールであり；

Qは、 $-(CH_2)_q-$ であり、ここで、qは、2～6であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

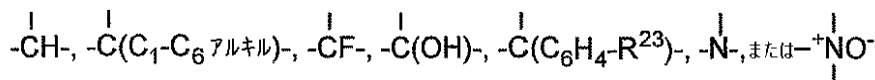
【化103】



を形成し；

$R^{1\ 2}$ は、以下：

【化104】



であり；

$R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ からなる群より選択され；あるいは $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 3}$ と一緒になって、または $R^{1\ 2}$ は、隣接する $R^{1\ 4}$ と一緒になって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 基を形成し；

aおよびbは、独立して、0、1、2または3であり、但し、両方がともに0ではなく；但し、 $R^{1\ 3}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})=CH-$ である場合、aは1であり；但し、 $R^{1\ 4}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、bは1であり；但し、aが2または3である場合、複数の $R^{1\ 3}$ は、同じかまたは異なり得；そして但し、bが2または3である場合、複数の $R^{1\ 4}$ は、同じかまたは異なり得；

$R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ は、独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)R^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)NR^{1\ 9}$ 、 $R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)NR^{2\ 0}R^{2\ 5}$ 、 $-NR^{1\ 9}SO_2R^{2\ 1}$ 、 $-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-COR^{1\ 9}$ 、 $-SO_2NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}-COOR^{1\ 9}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-$

$C_1 \sim C_6$ アルキレン) $-COOR^{19}$ 、 $-CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より選択され；

R^{19} および R^{20} は、独立して、 H 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、およびアリール置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群より選択され；

R^{21} は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、 H 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)$

R^{19} または $-COOR^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、 H 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される1～3個の基であり；そして

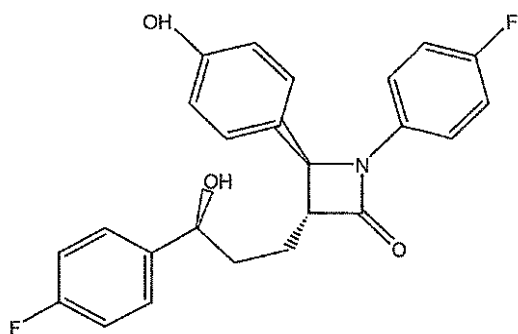
R^{25} は、 H 、 $-OH$ または ($C_1 \sim C_6$) アルコキシである、化合物の使用。

10

【請求項6】

少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生もしくはレベルを調節するか、または被験体の血流および／もしくは脳における、ApoEアイソフォーム4の量を調節して、アルツハイマー病を処置するための医薬の製造のための、式(II)によって表される化合物：

【化105】



(II)

20

またはその塩もしくは溶媒和物の、使用。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、有効な量の以下の式I～Xの化合物の少なくとも1つを含有する組成物を投与することによって、アルツハイマー病を処置するため、アミロイドβ(Aβ)ペプチドのレベルを調節するため、ならびに／または被験体の血流および／もしくは脳におけるApoEアイソフォーム4の量を調節するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

40

アルツハイマー病(「AD」)は、年配者の間の痴呆の主要な原因である、神経変性脳疾患である。ADの症状としては、学習および記憶の機能の進行的な損失、人格の変化、神経筋の変化、発作ならびに時折の神経病性の行動が挙げられ得る。ADは、種々の脳領域および血管壁における老人性斑の細胞外蓄積によって、ならびに種々の脳領域における神経細線維もつれのニューロン内蓄積によって、病理学的に特徴付けられる。老人性斑の主要な構成要素は、アミロイドβ(Aβ)ペプチド(例えば、40～42アミノ酸のAβペプチドなど)であり、これらは、2つの酵素(β-セクレターゼおよびγ-セクレターゼとして公知)による、β-アミロイド前駆体タンパク質(β-APP)のタンパク質分解性プロセッシングによって、形成される。

【0003】

50

アポリポタンパクEアイソフォーム4 (ApoEアイソフォーム4) は、ADの主要な、遺伝性のリスク因子である。PCT特許出願番号WO95/06470は、アルツハイマー病を予防および処置するために、ヒトにおける (ApoEアイソフォーム4) のレベルを調節するための、HMG-CoAレダクターゼインヒビター (スタチン) の投与を開示する。

【0004】

ApoEの正常な細胞機能は、脂質の取り込みおよび送達である。ApoEアイソフォームは、アテローム性動脈硬化症に対する危険性の増加、アミロイド斑の沈着の増加、およびADの危険性の増加に関連する。K. Fassbenderら、「Simvastatin Strongly Reduces Levels of Alzheimer's Disease β -amyloid peptides A β 42 and A β 40 in vitro and in vivo」、PNAS 98:5856-5861 (2001)。

10

【0005】

PCT特許出願WO00/28981は、3頁において、ApoEアイソフォーム4を有する患者は、ADの危険性の増加、ならびにコレステロールレベルの上昇および心臓病に対する危険性の増加を有することを開示する。

【0006】

PCT WO00/28981はまた、HMG-CoAレダクターゼインヒビターを使用してADを処置するための方法を開示するが、6頁において、「いくつかのHGM (sic) CoAレダクターゼインヒビターは、ADの程度および有病率の劇的な低下を示すが、心臓血管障害を処置するために使用される他の型の薬物 (例えば、 β 遮断薬、フロセミド、およびカプトプリル) を摂取する患者は、ADの有病率または程度において、いかなる有意な低下も示さないことが、予測に反して発見された」ことに注目する。

20

【0007】

米国特許第6,080,778号 (第1欄、第39行~第41行) は、ADの公知の遺伝的原因が、症例の総数のうちの小さな割合に対してのみ考慮され得ること、およびADのほとんどの症例は、散发性 (すなわち、既知の遺伝的原因なし) であり、老年において起こることを指摘する。この特許は、血中コレステロールのレベルを低下させる組成物を、アルツハイマー病の危険にあるかまたはその症状を示す、上昇したコレステロールレベルを有する人物に投与することによって、A β ペプチドの産生を減少させるための方法を開示する。この開示される方法は、肝臓によるコレステロールの取り込みを増加させる化合物 (例えば、HMG-CoAレダクターゼインヒビター)、内在性のコレステロール生成をブロックする化合物、食事性コレステロールの取り込みを防止する化合物 (例えば、胆汁酸結合樹脂およびフィブリン酸塩 (fibrate))、ならびにこれらの任意の組合せの投与を包含し、これらは、血中コレステロールレベルを低下させる際に有効である (第1欄第58行~第2欄第5行を参照のこと)。Fassbenderらは、シンバスタチンおよびロバスタチンの、単独でかまたはメチルー β -シクロデキストリンと組み合わせての使用が、インビトロで細胞内A β レベルおよび分泌A β レベルを減少させ得ること、ならびにインビボで、シンバスタチンでの動物の処置が、A β の脳および脳脊髄液中のレベルを減少させることを開示する。

30

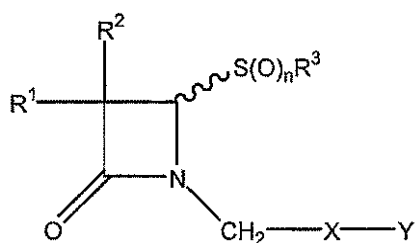
40

【0008】

米国特許第6,071,899号は、この特許に定義されるような置換基を有する式 (I) の化合物:

【0009】

【化106】



を開示し、この化合物は、内皮の機能不全（例えば、アテローム性動脈硬化症）が関与する任意の障害において、一般的な用途を有し得るか、または酵素活性と組み合わせた脂質の過酸化が関与する任意の障害（脳の炎症状態（例えば、アルツハイマー病）が挙げられる）において、一般的な用途を有し得る（第5欄、第16行～第29行を参照のこと）。 10

【0010】

PCT特許出願WO99/38498は、血漿中のトリグリセリドレベルを低下させる薬剤（例えば、フィブリン酸塩）を、必要に応じてコレステロールレベルを低下させる薬剤（例えば、スタチン、胆汁酸金属イオン封鎖剤または腸でのコレステロール吸収をブロックする薬剤（例えば、 β -シトステロール、SCH 48461 (3R, 4S)-1, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-3-(3-フェニルプロピル)-2-アゼチジノン）、CP-148, 623、サポニン、ネオマイシンおよびACATインヒビター）と組み合わせて投与することによって、ADを予防または処置するための方法を開示する。 20

【0011】

米国特許第5, 767, 115号、同第5, 624, 920号、同第5, 688, 990号、同第5, 656, 624号、および同第5, 688, 787号は、それぞれ、コレステロールを低下させるため、および／または哺乳動物の動脈壁においてコレステロール含有病巣の形成を減少させるために有用な、ヒドロキシ置換アゼチジノン化合物および置換された β -ラクタム化合物を開示するが、アルツハイマー病の処置を開示しない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

アルツハイマー病の処置における近年の改善にもかかわらず、効果的であり、所望されない副作用を回避する、改善された処置方法についての必要性が、当該分野において依然として存在する。 30

【課題を解決するための手段】

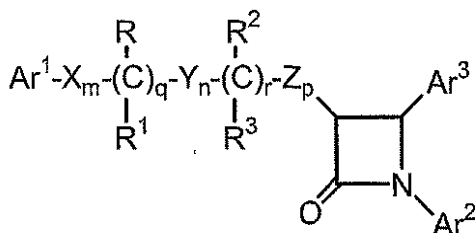
【0013】

（発明の要旨）

1つの局面において、本発明は、アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、この被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、または症状を改善するために有効な量の式(I)によって表される少なくとも1つの化合物： 40

【0014】

【化107】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する、組成物を投与する工程を包含し、ここで： 50

Ar^1 および Ar^2 は、独立して、アリールおよび R^4 置換アリールからなる群より選択され；

Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；

X、Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ （低級アルキル） $-$ および $-C$ （ジ低級アルキル） $-$ からなる群より選択され；

R および R^2 は、独立して、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ からなる群より選択され；

R^1 および R^3 は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

q は、0 または 1 であり；

10

r は、0 または 1 であり；

m、n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 からなる群より選択され；但し、q および r の少なくとも 1 つは 1 であり、そして m、n、p、q および r の合計は、1、2、3、4、5 または 6 であり；そして但し、p が 0 であり、そして r が 1 である場合、m、q および n の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ 、 $-CH=CH-COOR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

20

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^9$ 、 $-NR^6(CO)OR^7$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $COOR^6$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

30

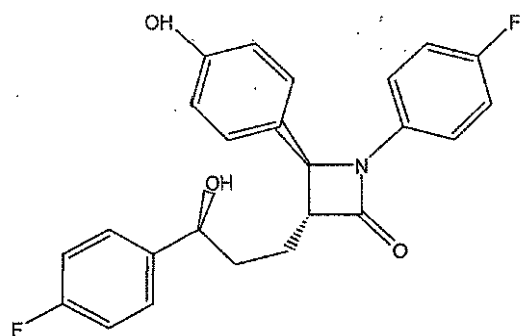
R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである。

【0015】

別の実施形態において、アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法が提供され、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、この被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、または症状を改善するために有効な量の、以下の式 (II) によって表される化合物：

【0016】

【化108】



(II)

40

または式 (II) の化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含有する組成物を

50

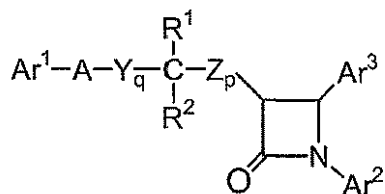
投与する工程を包含する。

【0017】

なお別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、この被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、または症状を改善するために有効な量の、式 (III) によって表される少なくとも1つの化合物：

【0018】

【化109】



10

(III)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (III) において：

Ar¹ は、R³ 置換アリールであり；

Ar² は、R⁴ 置換アリールであり；

Ar³ は、R⁵ 置換アリールであり；

Y および Z は、独立して、-CH₂-、-CH (低級アルキル)- および -C (ジ低級アルキル)- からなる群より選択され；

A は、-O-、-S-、-S(O)- または -S(O)₂- から選択され；

R¹ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹ および O(CO)NR⁶R⁷ からなる群より選択され；R² は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；または R¹ および R² は、一緒になって、=O であり；

q は、1、2 または 3 であり；

p は、0、1、2、3 または 4 であり；

R⁵ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁~₅OR⁹、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂-低級アルキル、-NR⁶SO₂-アリール、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀~₂-低級アルキル、S(O)₀~₂-アリール、-O(CH₂)₁~₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁~₁₀CONR⁶R⁷、o-ハロゲノ、m-ハロゲノ、o-低級アルキル、m-低級アルキル、-(低級アルキレン)-COOR⁶、および -CH=CH-COOR⁶ からなる群より独立して選択される、1~3個の置換基であり；

R³ および R⁴ は、独立して、R⁵、水素、p-低級アルキル、アリール、-NO₂、-CF₃ および p-ハロゲノからなる群より独立して選択される、1~3個の置換基であり；

R⁶、R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

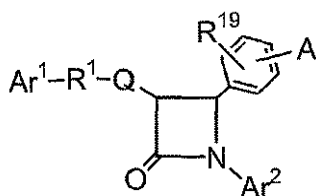
R⁹ は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである。

【0019】

なお別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、または症状を改善するために有効な量の、式 (IV) によって表される少なくとも1つの化合物：

【0020】

【化110】



(IV)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式 (IV) において：

10

A は、R² 置換ヘテロシクロアルキル、R² 置換ヘテロアリール、R² 置換ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、および R² 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群より選択され；

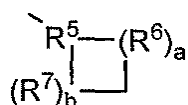
Ar¹ は、アリール、または R³ 置換アリールであり；

Ar² は、アリール、または R⁴ 置換アリールであり；

Q は、結合であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【0 0 2 1】

【化 1 1 1】



20

を形成し；

R¹ は、以下からなる群より選択され：

—(CH₂)_q—であって、ここで、q は、2～6 であり、但し、Q がスピロ環を形成する場合、q はまた、0 または 1 であり得る；

—(CH₂)_e—G—(CH₂)_r—であって、ここで、G は、—O—、—C(O)—、フェニレン、—NR⁸—または—S(O)_{0~2}—であり、e は、0～5 であり、そして r は、0～5 であり、但し、e と r との合計は、1～6 である；

30

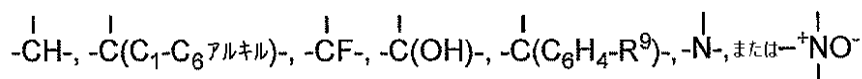
—(C₂～C₆ アルケニレン)—；および

—(CH₂)_f—V—(CH₂)_g—であって、ここで、V は、C₃～C₆ シクロアルキレンであり、f は、1～5 であり、そして g は、0～5 であり、但し、f と g との合計は、1～6 である；

R⁵ は、以下：

【0 0 2 2】

【化 1 1 2】



40

から選択され；

R⁶ および R⁷ は、独立して、—CH₂—、—CH(C₁～C₆ アルキル)—、—C(ジ—(C₁～C₆) アルキル)—、—CH=CH—および—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—からなる群より選択され；あるいは R⁵ は、隣接する R⁶ と一緒にあって、または R⁵ は、隣接する R⁷ と一緒にあって、—CH=CH—または—CH=C(C₁～C₆ アルキル)—基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；但し、R⁶ が—CH=CH—または—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—である場合、a は 1 であり；但し、R⁷ が—CH=CH—または—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—である場合、b は 1 であり；但し、a が 2 または 3 である場合、複数の R⁶ は、同じかま

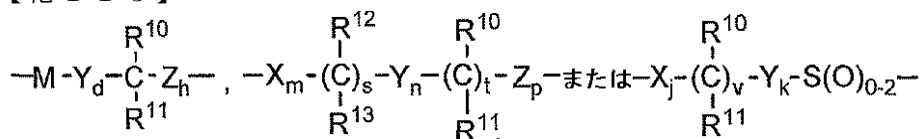
50

たは異なり得；そして但し、bが2または3である場合、複数の R^7 は、同じかまたは異なり得；

そしてQが結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【0023】

【化113】



から選択され得、ここで、Mは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

X、YおよびZは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ および $-C(\text{ジ}- (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})$ からなる群より選択され；

R^{10} および R^{12} は、独立して、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ および $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ からなる群より選択され；

R^{11} および R^{13} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され；あるいは R^{10} および R^{11} は、一緒になって、 $=O$ であり、または R^{12} および R^{13} は、一緒になって、 $=O$ であり；

dは、1、2または3であり；

hは、0、1、2、3または4であり；

sは、0または1であり；tは、0または1であり；m、nおよびpは、独立して、0～4であり；但し、sおよびtの少なくとも1つが、1であり、そしてm、n、p、sおよびtの合計が、1～6であり；但し、pが0であり、そしてtが1である場合、m、sおよびnの合計は、1～5であり；そして但し、pが0であり、そしてsが1である場合、m、tおよびnの合計は、1～5であり；

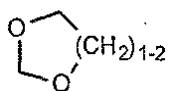
vは、0または1であり；

jおよびkは、独立して、1～5であり、但し、j、kおよびvの合計は、1～5であり；

R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルケニル、 R^{17} 置換アリール、 R^{17} 置換ベンジル、 R^{17} 置換ベンジルオキシ、 R^{17} 置換アリールオキシ、ハロゲノ、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-NHC(O)R^{16}$ 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-COR^{14}$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NO_2 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ および $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})COOR^{14}$ からなる群より選択される、環炭素原子上の1～3個の置換基であり； R^2 が、ヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、 R^2 は、定義された通りであるか、または $=O$ もしくは

【0024】

【化114】



であり、そして R^2 が、置換可能な環窒素上の置換基である場合、 R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1 \sim 6}CONR^{18}R^{18}$ 、

【0025】

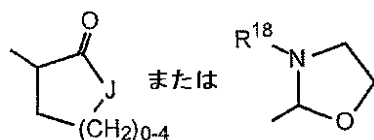
【化115】

10

20

30

40



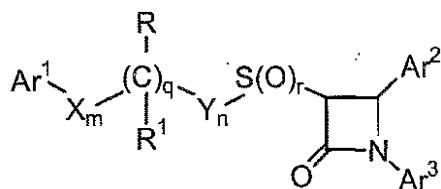
であり、ここで、Jは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{18}-$ または $-\text{CH}_2-$ であり；
 R^3 および R^4 は、独立して、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 5}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{14}(\text{CO})\text{NR}^{15}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10}-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン})-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{14}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より選択され；
 R^8 は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ または $-\text{COOR}^{14}$ であり；
 R^9 および R^{17} は、独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 OH およびハロゲンからなる群より独立して選択される1～3個の置換基であり；
 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる群より選択され；
 R^{16} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、または R^{17} 置換アリールであり；
 R^{18} は、水素または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；そして
 R^{19} は、水素、ヒドロキシまたは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである。

【0026】

別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、または症状を改善するために有効な量の、式(V)によって表される少なくとも1つの化合物：

【0027】

【化116】



(V)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式(V)において：
 Ar^1 は、アリール、 R^{10} 置換アリール、またはヘテロアリールであり；
 Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；
 Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；
 X および Y は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ (低級アルキル) および $-\text{C}$ (ジ低級アルキル) からなる群より選択され；
 R は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ または $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ であり； R^1 は、水素、低級アルキルまたはアリールであり；あるいは R および R^1 は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり；
 q は、0 または 1 であり；

r は、0、1 または 2 であり；

m および n は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；但し、m、n および q の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；

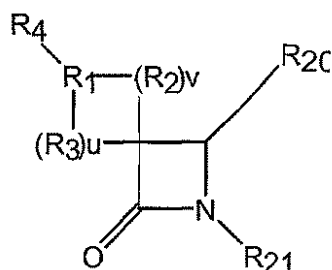
R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルであり；そして
 R^{10} は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5 個の置換基である。

【0028】

なお別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、または症状を改善するために有効な量の、式(VI)によって表される少なくとも 1 つの化合物：

【0029】

【化117】



(VI)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで：

R_1 は、以下：

【0030】

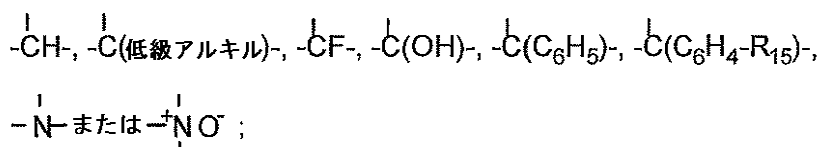
【化118】

10

20

30

40



であり；

R₂ および R₃ は、独立して、 $\text{---CH}_2\text{---}$ 、 ---CH(低級アルキル)--- 、 ---C(ジ低級アルキル)--- 、 ---CH=CH--- および $\text{---C(低級アルキル)=CH---}$ からなる群より選択され；あるいは R₁ は、隣接する R₂ と一緒になって、または R₁ は、隣接する R₃ と一緒になって、 ---CH=CH--- または $\text{---CH=C(低級アルキル)---}$ 基を形成し；

10

u および v は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；但し、R₂ が ---CH=CH--- または $\text{---C(低級アルキル)=CH---}$ である場合、v は 1 であり；但し、R₃ が ---CH=CH--- または $\text{---C(低級アルキル)=CH---}$ である場合、u は 1 であり；但し、v が 2 または 3 である場合、複数の R₂ は、同じかまたは異なり得；そして但し、u が 2 または 3 である場合、複数の R₃ は、同じかまたは異なり得；

R₄ は、以下から選択され：

B $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{C(O)---}$ であって、ここで、m は、0、1、2、3、4 または 5 である；

B $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$ であって、ここで、q は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；

B $\text{---}(\text{CH}_2)_e\text{---Z---}(\text{CH}_2)_r\text{---}$ であり、ここで、Z は、 ---O--- 、 ---C(O)--- 、フェニレン、 $\text{---N(R}_9\text{)---}$ または $\text{---S(O)}_0\sim 2\text{---}$ 、e は、0、1、2、3、4 または 5 であり、そして r は、0、1、2、3、4 または 5 であり、但し、e と r との合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；

20

B $\text{---}(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})\text{---}$ ；

B $\text{---}(\text{C}_4\sim\text{C}_6\text{アルカジエニレン})\text{---}$ ；

B $\text{---}(\text{CH}_2)_t\text{---Z---}(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})\text{---}$ であって、ここで、Z は、上で定義された通りであり、そして t は、0、1、2 または 3 であり、但し、t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

B $\text{---}(\text{CH}_2)_f\text{---V---}(\text{CH}_2)_g\text{---}$ であって、ここで、V は、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキレンであり、f は、1、2、3、4 または 5 であり、そして g は、0、1、2、3、4 または 5 であり、但し、f と g との合計は、1、2、3、4、5 または 6 である；

30

B $\text{---}(\text{CH}_2)_t\text{---V---}(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルケニレン})\text{---}$ あるいは

B $\text{---}(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{アルキレン})\text{---V---}(\text{CH}_2)_t\text{---}$ であって、ここで、V および t は、上で定義された通りであり、但し、t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

B $\text{---}(\text{CH}_2)_a\text{---Z---}(\text{CH}_2)_b\text{---V---}(\text{CH}_2)_d\text{---}$ であって、ここで、Z および V は、上で定義された通りであり、そして a、b および d は、独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、但し、a、b および d の合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；あるいは

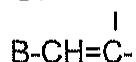
T $\text{---}(\text{CH}_2)_s\text{---}$ であって、ここで、T は、3～6 個の炭素原子のシクロアルキルであり、そして s は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；あるいは

40

R₁ および R₄ は、一緒になって、以下の基を形成する；

【0 0 3 1】

【化 1 1 9】

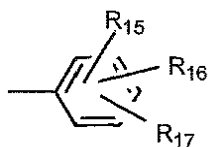


B は、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリール、または W 置換ヘテロアリール、または

【0 0 3 2】

【化 1 2 0】

50

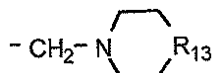


から選択され、ここで、ヘテロアリールは、からなる群より選択されピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリルおよびフラニル、ならびに窒素含有ヘテロアリールについては、そのN-オキシドからなる群より選択され；

Wは、環炭素原子上の置換については、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、（低級アルコキシイミノ）-低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル低級アルカンジオイル、アリルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ベンジル、 R_7 -ベンジル、ベンジルオキシ、 R_7 -ベンジルオキシ、フェノキシ、 R_7 -フェノキシ、ジオキサラニル、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、OH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 $R_{11}O_2SNH-$ 、 $(R_{11}O_2S)_2N-$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R_8$ 、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{19}$ 、 $-CON(R_8)(R_9)$ 、 $-CH=CHC(O)R_{12}$ 、 $-低級アルキレン-C-(O)R_{12}$ 、 $R_{10}C(O)$ （低級アルキレニルオキシ）-、 $N(R_8)(R_9)C(O)$ （低級アルキレニルオキシ）-および

【0033】

【化121】



からなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり、そして置換ヘテロアリールの環窒素原子上の置換基は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $C(O)R_{10}$ 、OH、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、 $-S(O)_2NH_2$ および 2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルからなる群より選択され；

R_7 は、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、OH、およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の基であり；

R_8 および R_9 は、独立して、Hまたは低級アルキルから選択され；

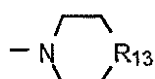
R_{10} は、低級アルキル、フェニル、 R_7 -フェニル、ベンジルまたは R_7 -ベンジルから選択され；

R_{11} は、OH、低級アルキル、フェニル、ベンジル、 R_7 -フェニルまたは R_7 -ベンジルから選択され；

R_{12} は、H、OH、アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、

【0034】

【化122】



$-N(R_8)(R_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは R_7 -フェニルから選択され；

R_{13} は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ （低級アルキル）-または $-NC(O)R_{19}$ から選択され；

R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は、独立して、H、およびWについて定義された基からなる群より選択され；あるいは R_{15} は、水素であり、そして R_{16} および R_{17} は、これらが結合する隣接する炭素原子と一緒にあって、ジオキサラニル環を形成し；

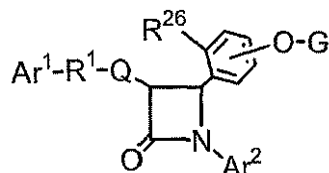
R_{19} は、H、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり；そして
 R_{20} および R_{21} は、独立して、フェニル、W置換フェニル、ナフチル、W置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキソリル、ヘテロアリール、W置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、W置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピルからなる群より選択され、ここで、ヘテロアリールは、上で定義された通りである。

【0035】

なお別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、または症状を改善するために有効な量の、式(VII)によって表される少なくとも1つの化合物を含有する組成物： 10

【0036】

【化123】



(VII)

20

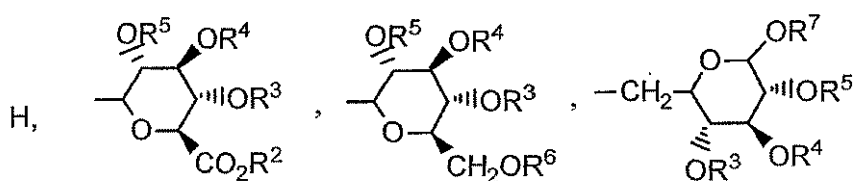
またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、上記式(VII)において、

R^{26} は、HまたはOG¹であり；

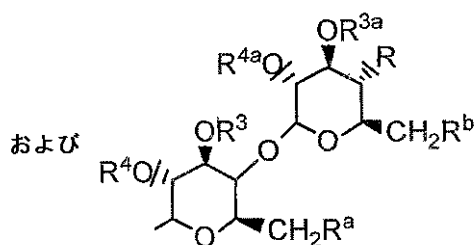
GおよびG¹ は、独立して、以下：

【0037】

【化124】



30



からなる群より選択され、但し、 R^{26} がHまたはOHである場合、GはHではなく；
R、 R^a および R^b は、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH₂、アジド、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) -アルコキシまたは-W-R³⁰ からなる群より選択され；

Wは、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R³¹)-、-NH-C(O)-N(R³¹)-および-O-C(S)-N(R³¹)-からなる群より独立して選択され；

R^2 および R^6 は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、およびアリール(C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール(C₁ ~ C₆) アルキル、-C(O)(C₁ ~ C₆) アルキルおよび-C(50

O) アリールからなる群より選択され；

$R^{3\ 0}$ は、 $R^{3\ 2}$ 置換 T、 $R^{3\ 2}$ 置換-T-($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $R^{3\ 2}$ 置換-($C_2 \sim C_4$) アルケニル、 $R^{3\ 2}$ 置換-($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $R^{3\ 2}$ 置換-($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルおよび $R^{3\ 2}$ 置換-($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群より選択され；

$R^{3\ 1}$ は、H および ($C_1 \sim C_4$) アルキルからなる群より選択され；

T は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル (i o s t h i a z o l y l)、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジルからなる群より選択され；

$R^{3\ 2}$ は、ハロゲノ、($C_1 \sim C_4$) アルキル、-OH、フェノキシ、-CF₃、-NO₂、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルファニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルフィニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルホニル、-N(CH₃)₂、-C(O)-NH($C_1 \sim C_4$) アルキル、-C(O)-N($C_1 \sim C_4$) アルキル)₂、-C(O)-($C_1 \sim C_4$) アルキル、-C(O)-($C_1 \sim C_4$) アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基であり；あるいは $R^{3\ 2}$ は、共有結合であり、そして $R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 1}$ が結合している窒素、および $R^{3\ 2}$ は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または ($C_1 \sim C_4$) アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

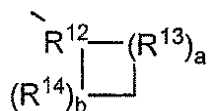
Ar¹ は、アリール、または $R^{1\ 0}$ 置換アリールであり；

Ar² は、アリール、または $R^{1\ 1}$ 置換アリールであり；

Q は、結合であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【0038】

【化125】



を形成し；

R^1 は、以下からなる群より選択され：

-(CH₂)_q-であって、ここで、q は、2～6であり、但し、Q がスピロ環を形成する場合、q はまた、0 または 1 であり得る；

-(CH₂O)_e-E-(CH₂)_r-であって、ここで、E は、-O-、-C(O)-、フェニレン、-NR^{2\ 2}-または-S(O)_{0～2}-であり、e は、0～5であり、そして r は、0～5であり、但し、e と r との合計は、1～6である；

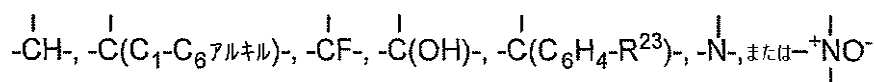
-(C₂～C₆) (アルケニレン-；ならびに

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-であって、ここで、V は、C₃～C₆ シクロアルキレンであり、f は、1～5であり、そして g は、0～5であり、但し、f と g との合計は、1～6である；

$R^{1\ 2}$ は、以下：

【0039】

【化126】



であり；

$R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は、独立して、-CH₂-, -CH(C₁～C₆ アルキル)-、-C(ジ-(C₁～C₆) アルキル)、-CH=CH- および -C(C₁～C₆ アルキル)=

CH-からなる群より選択され；あるいは R^{12} は、隣接する R^{13} と一緒にあって、または R^{12} は、隣接する R^{14} と一緒にあって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 基を形成し；

aおよびbは、独立して、0、1、2または3であり、但し、両方がともに0ではなく；

但し、 R^{13} が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、aは1であり；

但し、 R^{14} が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、bは1であり；

但し、aが2または3である場合、複数の R^{13} は、同じかまたは異なり得；そして

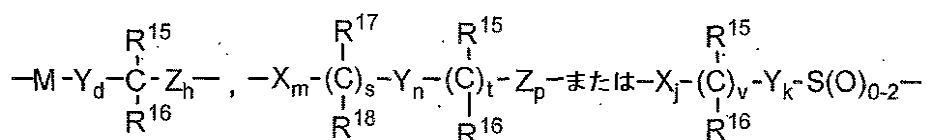
10

但し、bが2または3である場合、複数の R^{14} は、同じかまたは異なり得；

そしてQが結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【0040】

【化127】



であり得；

20

Mは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-(O)_2-$ であり；

X、YおよびZは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ および $-C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}))$ からなる群より選択され；

R^{10} および R^{11} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}$ 、 R^{20} 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、 $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{21}$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-COR^{19}$ 、 $-SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}-COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{19}$ 、 $-CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C$ 30

N、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より選択され；

R^{15} および R^{17} は、独立して、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ および $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ からなる群より選択され；

R^{16} および R^{18} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ およびアリールからなる群より選択され；あるいは R^{15} および R^{16} は、一緒にあって、 $=O$ であり、または R^{17} および R^{18} は、一緒にあって、 $=O$ であり；

dは、1、2または3であり；

hは、0、1、2、3または4であり；

sは、0または1であり；tは、0または1であり；m、nおよびpは、独立して、0～4であり；

40

但し、sおよびtの少なくとも1つが、1であり、そしてm、n、p、sおよびtの合計が、1～6であり；

但し、pが0であり、そしてtが1である場合、m、sおよびnの合計は、1～5であり；そして但し、pが0であり、そしてsが1である場合、m、tおよびnの合計は、1～5であり；

vは、0または1であり；

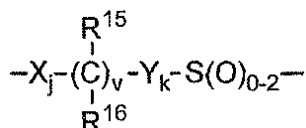
jおよびkは、独立して、1～5であり、但し、j、kおよびvの合計は、1～5であり；

そしてQが結合であり、そして R^1 が、以下：

50

【0041】

【化128】



である場合、 Ar^1 はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得；

R^{19} および R^{20} は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる群より選択され； 10

R^{21} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$

R^{19} または $-\text{COOR}^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{19}$ R^{20} 、 $-\text{OH}$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される 1～3 個の置換基であり；そして

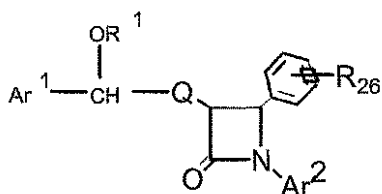
R^{25} は、 H 、 $-\text{OH}$ または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである。

【0042】

なお別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を予防、処置、またはその症状を改善する方法であって、このような処置を必要とする被験体に、該被験体においてアルツハイマー病を予防、処置、または症状を改善するために有効な量の、式 (VIII) によって表される少なくとも 1 つの化合物： 20

【0043】

【化129】



(VIII)

30

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含し、ここで、

R^{26} は、以下：

- a) OH ；
- b) OCH_3 ；
- c) フッ素、および
- d) 塩素、

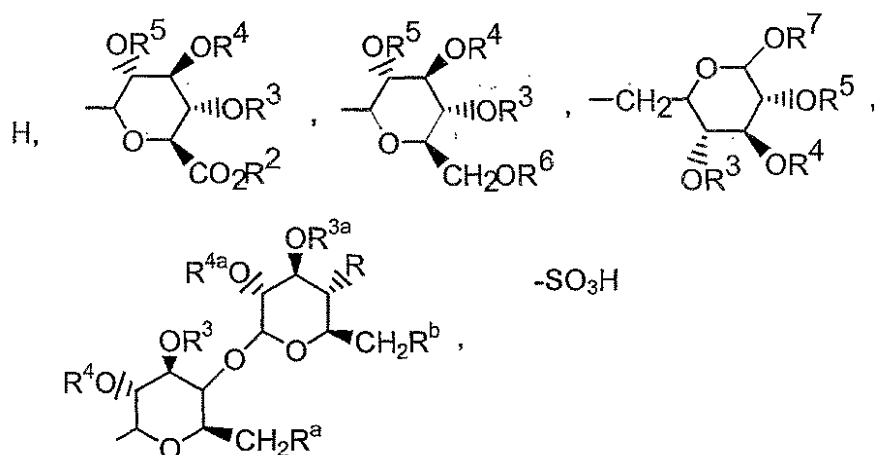
からなる群より選択され；

R^1 は、以下；

【0044】

【化130】

40



10

、天然アミノ酸および非天然アミノ酸からなる群より選択され；

R、R^a および R^b は、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH₂、アジド、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) -アルコキシおよび -W-R^{3 0} からなる群より選択され；

Wは、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R^{3 1})-、-NH-C(O)-N(R^{3 1})-および -O-C(S)-N(R^{3 1})- からなる群より独立して選択され；

20

R² および R⁶ は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、およびアリール (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より選択され；

R³、R⁴、R⁵、R⁷、R^{3 a} および R^{4 a} は、独立して、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール (C₁ ~ C₆) アルキル、-C(O) (C₁ ~ C₆) アルキルおよび -C(O) アリールからなる群より選択され；

R^{3 0} は、R^{3 2} 置換 T、R^{3 2} 置換 -T- (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{3 2} 置換 - (C₂ ~ C₄) アルケニル、R^{3 2} 置換 - (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{3 2} 置換 - (C₃ ~ C₇) シクロアルキルおよび R^{3 2} 置換 (C₃ ~ C₇) シクロアルキル (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群より独立して選択され；

R^{3 1} は、H および (C₁ ~ C₄) アルキルからなる群より独立して選択され；

30

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる群より独立して選択され；

R^{3 2} は、H、ハロゲン、(C₁ ~ C₄) アルキル、-OH、フェノキシ、-CF₃、-NO₂、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、(C₁ ~ C₄) アルキルスルファニル、(C₁ ~ C₄) アルキルスルフィニル、(C₁ ~ C₄) アルキルスルホニル、-N(CH₃)₂、-C(O)-NH(C₁ ~ C₄) アルキル、-C(O)-N(C₁ ~ C₄) アルキル)₂、-C(O) (C₁ ~ C₄) アルキル、-C(O)- (C₁ ~ C₄) アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される、1 ~ 3 個の置換基であり；あるいは R^{3 2} は、共有結合であり、そして R^{3 1}、R^{3 1} が結合している窒素、および R^{3 2} は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または (C₁ ~ C₄) アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

40

A r¹ は、アリール、または R^{1 0} 置換アリールであり；

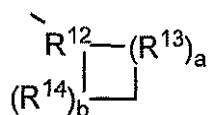
A r² は、アリール、または R^{1 1} 置換アリールであり；

Qは、-(CH₂)_q-であり、ここで、qは、2 ~ 6 であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【0045】

【化131】

50

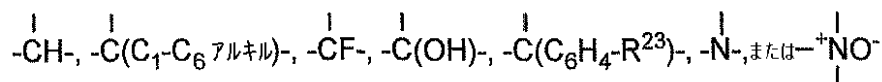


を形成し；

R^{12} は、以下：

【0046】

【化132】



10

であり；

R^{13} および R^{14} は、独立して、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})=\text{CH}-$ からなる群より選択され；あるいは R^{12} は、隣接する R^{13} と一緒になって、または R^{12} は、隣接する R^{14} と一緒になって、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-$ 基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；但し、 R^{13} が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})=\text{CH}-$ である場合、 a は 1 であり；但し、 R^{14} が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})=\text{CH}-$ である場合、 b は 1 であり；但し、 a が 2 または 3 である場合、複数の R^{13} は、同じかまたは異なり得；そして但し、 b が 2 または 3 である場合、複数の R^{14} は、同じかまたは異なり得；

20

R^{10} および R^{11} は、独立して、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim5}\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}$ 、 R^{20} 、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$ 、 $\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{COR}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0\sim2}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim10}-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{COOR}^{19}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より選択され；

30

R^{19} および R^{20} は、独立して、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^{21} は、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ または $-\text{COOR}^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{OH}$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される 1～3個の置換基であり；そして

40

R^{25} は、H、 $-\text{OH}$ または $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシである。

【0047】

なお別の実施形態において、本発明は、被験体においてアミロイドβペプチドの産生を調節する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、この被験体においてアミロイドβペプチドの産生を調節するために有効な量の式(I-X)によって表される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0048】

なお別の実施形態において、本発明は、被験体において1つ以上のアミロイドβペプチドのレベルを調節する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、

50

この被験体の血流および／または脳において1つ以上のアミロイドβペプチドのレベルを調節するために有効な量の、式(I-X)によって表される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0049】

なお別の実施形態において、本発明は、被験体の血流および／または脳においてApoEアイソフォーム4の量を調節するための方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、この被験体の血流および／または脳においてApoEアイソフォーム4の量を調節するために有効な量の、式(I-X)によって表される少なくとも1つの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

10

【0050】

なお別の実施形態において、本発明は、少なくとも1つのアミロイドβペプチドの産生もしくはレベルを調節し、そして／または被験体の血流および／もしくは脳におけるApoEアイソフォーム4の量を調節して、アルツハイマー病を処置するための医薬の製造のための、式(I-X)によって表される少なくとも1つの化合物の使用を提供する。

【0051】

操作実施例において、または他に示される場合を除いて、本明細書中音び特許請求の範囲において使用される、成分の量、反応条件などを表す全ての数値は、全ての例において、用語「約」によって修飾されると理解されるべきである。

【0052】

20

(詳細な説明)

1つの局面において、本発明は、アルツハイマー病(「AD」)を予防する方法、ADを処置する方法、あるいは被験体においてADの数もしくは重篤度を減少させる方法、またはその症状を改善する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、この被験体においてADを予防、処置、および／またはその症状を改善するために有効な量の、以下に記載される式(I-X)によって表される少なくとも1つの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0053】

別の実施形態において、本発明は、被験体において1つ以上のアミロイドβペプチドの産生またはレベルを調節する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、この被験体の血流および／または脳において1つ以上のアミロイドβペプチドのレベルを調節するために有効な量の、以下に記載される式(I-X)によって表される少なくとも1つの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

30

【0054】

別の実施形態において、本発明は、被験体においてApoEアイソフォーム4のレベルを調節する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体に、この被験体の血流および／または脳においてApoEアイソフォーム4のレベルを調節するために有効な量の、以下に記載される式(I-X)によって表される少なくとも1つの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0055】

40

上で議論されたように、ADは、年配者における痴呆の最も通常の原因であり、そして種々の脳の領域および血管壁の領域の細胞外空間における、アミロイドβペプチドを含む老人性斑の蓄積によって、病理学的に特徴付けられ得る。本明細書中において使用される場合、「アミロイドβペプチド」とは、βセクレターゼおよびγセクレターゼのエンドペプチダーゼ作用を介して、より大きなβ-アミロイド前駆タンパク質(βAPP)から誘導される、Aβペプチドを意味する。このようなAβペプチドの非限定的な例としては、40個または42個のアミノ酸を含むものが挙げられる。

【0056】

ADの最終形態において、脳におけるAβペプチドの病理学的外観は、βAPP遺伝子またはタンパク質のプレセニリン(presenilin)1および2をコードする遺伝子

50

における変異の存在によって、駆動される。アポリポタンパク E の 4 型対立遺伝子（これは、タンパク質 A p o E アイソフォーム 4 をコードする）は、A D の通常の遅発性の散在形態に、遺伝的に関連する。

【0057】

用語「有効な量」とは、以下に記載される式（I～X）によって表される化合物または化合物の組合せの、組織、継または被験体の生物学適応答または医学的応答を引き起こす量または投薬量であって、投与者（例えば、研究者または医師）によって求められる量を意味する。この応答としては、状態または疾患（例えば、アルツハイマー病、1つ以上のアミロイドβペプチドの産生の調節またはレベルの調節もしくは減少、ならびに／あるいは血流および／または脳における A p o E アイソフォーム 4 のレベルの調節もしくは減少）の1つ以上の症状の改善または軽減、その状態の遅延または進行の停止が挙げられる。本明細書中において使用される場合、句「A D の症状を改善する」とは、A D に苦しむ被験体によって経験される症状の1つ以上を軽減するか、減少させるか、または排除することを意味する。この症状としては、以下の症状の1つ以上が挙げられる：学習および記憶の機能の進行的な損失、人格の変化、神経筋の変化、発作ならびに精神病性の行動。

10

【0058】

適切な投薬量の例は、以下に詳細に議論される。

【0059】

本発明の方法によって処置され得る適切な被験体の例としては、哺乳動物（例えば、ヒトまたはイヌ）および他の動物が挙げられる。

20

【0060】

本明細書中において使用される場合、「併用療法」または「治療的組合せ」とは、アルツハイマー病の予防もしくは処置のため、1つ以上のアミロイドβペプチドのレベルの減少のため、アミロイドβペプチドの産生の調節のため、ならびに／または血流および／もしくは脳における A p o E アイソフォーム 4 のレベルの調節のための、式（I～X）によって表される2つ以上の化合物の投与、あるいは式（I～X）によって表される1つ以上の化合物と、コレステロール生合成インヒビターおよび／または脂質低下薬剤および／または以下に議論される式（I～X）によって表される化合物とは異なる他のアルツハイマー病処置剤との投与を意味する。このような投与としては、これらの治療剤の、実質的に同時の様式（例えば、一定の比の活性成分を有する単一の錠剤またはカプセル剤、あるいは各治療剤のための複数の別個のカプセル剤において）での同時投与が挙げられる。また、このような投与としては、連続的な様式での、各型の治療剤の使用が挙げられる。いずれの場合においても、併用療法を使用する処置は、状態を処置する際に有利な効果を提供する。

30

【0061】

本明細書中に開示される併用療法の潜在的な利点は、個々の治療化合物の必要とされる量、または状態を処置する際に有効な治療化合物の全体の総量の減少であり得る。治療剤の組合せを使用することによって、個々の化合物の副作用が、単独での治療（m o n o t h e r a p y）と比較して減少し得、これは、被検体のコンプライアンスを改善し得る。また、治療剤は、より広い範囲の相補的効果または作用の相補的様式を提供するように、選択され得る。

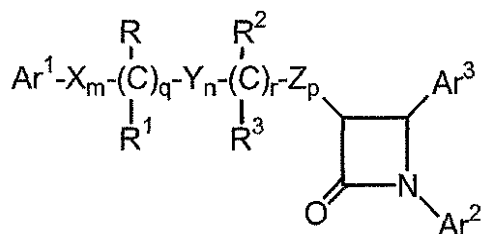
40

【0062】

1つの実施形態において、本発明の方法は、このような処置を必要とする被験体に、有効な量の、以下の式（I）によって表される1つ以上の化合物：

【0063】

【化133】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を含有する組成物を投与する工程を包含する。上記式 (I) において：

10

Ar¹ および Ar² は、独立して、アリールおよび R⁴ 置換アリールからなる群より選択され；

Ar³ は、アリールまたは R⁵ 置換アリールであり；

X、Y および Z は、独立して、-CH₂-、-CH (低級アルキル)- および -C (ジ低級アルキル)- からなる群より選択され；

R および R² は、独立して、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹ および -O(CO)NR⁶R⁷ からなる群より選択され；

R¹ および R³ は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

q は、0 または 1 であり； r は、0 または 1 であり； m、n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 からなる群より選択され；但し、q および r の少なくとも 1 つは 1 であり、そして m、n、p、q および r の合計は、1、2、3、4、5 または 6 であり；そして但し、p が 0 であり、そして r が 1 である場合、m、q および n の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

20

R⁴ は、低級アルキル、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)_{1~5}OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)_{0~2}R⁹、-O(CH₂)_{1~10}-COOR⁶、-O(CH₂)_{1~10}CONR⁶R⁷、-(低級アルキレン)COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶、-CF₃、-CN、-NO₂ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1~5 個の置換基であり；

30

R⁵ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)_{1~5}OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-R⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)_{0~2}R⁹、-O(CH₂)_{1~10}-COOR⁶、-O(CH₂)_{1~10}CONR⁶R⁷、-(低級アルキレン)COOR⁶ および -CH=CH-COOR⁶ からなる群より独立して選択される、1~5 個の置換基であり；

R⁶、R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして

40

R⁹ は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである。

【0064】

好ましくは、R⁴ は、1~3 個の独立して選択される置換基であり、そして R⁵ は、好ましくは、1~3 個の独立して選択される置換基である。

【0065】

本明細書中において使用される場合、用語「アルキル」または「低級アルキル」とは、1~6 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖のアルキル鎖を意味し、そして「アルコキシ」とは、1~6 個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。低級アルキル基の非限定的な例としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、およびブチル基が挙げられる。

50

【0066】

「アルケニル」とは、鎖中に共役または非共役の1つ以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の炭素鎖を意味する。同様に、「アルキニル」とは、鎖中に1つ以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の炭素鎖を意味する。アルキル鎖、アルケニル鎖またはアルキニル鎖が、2つの他の可変物を結合し、従って二価である場合、用語アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンが使用される。

【0067】

「シクロアルキル」とは、3～6個の炭素原子の飽和炭素環を意味し、一方で「シクロアルキレン」とは、他の基への結合点が全ての位置異性体を含む、対応する二価の環をいう。

10

【0068】

「ハロゲノ」とは、フッ素ラジカル、塩素ラジカル、臭素ラジカルまたはヨウ素ラジカルをいう。

【0069】

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチルまたはインダニルを意味する。

【0070】

「フェニレン」二価のフェニルを意味し、オルト置換、メタ置換、およびパラ置換を含む。

【0071】

例えば、 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 が、置換基の群から独立して選択されるようにいわれる言及は、 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 が、独立して選択されることを意味するが、 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 の可変物が分子において1回より多く存在する場合、各存在が、独立して選択される（例えば、 R が、 R^6 が水素である $-OR^6$ である場合、 R^2 は、 R^6 が低級アルキルである $-OR^6$ であり得る）こともまた意味する。当業者は、置換基の大きさおよび性質が、存在し得る置換基の数に影響を与えることを認識する。

20

【0072】

本発明の化合物は、少なくとも1つの不斉炭素原子を有し、従って、全ての異性体（式（I-X）の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、およびラセミ体（存在する場合）が挙げられる）は、本発明の一部であるとみなされる。本発明は、 d 異性体および l 異性体を、純粋な形態と混合物（ラセミ混合物を含む）との両方で包含する。異性体は、従来の技術を使用して、光学的に純粋な出発物質もしくは光学的に濃縮された出発物質を反応させることによって、または式 I ~ X の化合物の異性体を分離することによって、調製され得る。異性体はまた、幾何異性体（例えば、二重結合が存在する場合）を含み得る。

30

【0073】

当業者は、式 I ~ X の化合物のいくつかについて、1つの異性体が、他の異性体より大きい薬理学的活性を示すことを理解する。

【0074】

アミノ基を有する本発明の化合物は、有機酸および無機酸と、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。塩の形成に適した酸の例としては、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ならびに当業者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸が挙げられる。塩は、遊離塩基形態を、塩を生成するために十分な量の所望の酸と接触させることによって、調製される。遊離塩基液体は、適切な塩基性水溶液（例えば、重炭酸塩の希薄水溶液）で塩を処理することによって、再生され得る。遊離塩基形態は、特定の物理的性質（例えば、極性溶媒への溶解度）がいくらかそれぞれの塩形態と異なるが、塩は、その他の点では、本発明の目的で、それぞれの遊離塩基形態と等価である。

40

【0075】

本発明の特定の化合物は、酸性である（例えば、カルボキシル基を有する化合物）。これ

50

らの化合物は、無機塩基および有機塩基と、薬学的に受容可能な塩を形成する。このような塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩、および銀塩である。薬学的に受容可能なアミン（例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミンなど）と形成される塩もまた、含まれる。

【0076】

本明細書中において使用される場合、「溶媒和物」とは、溶媒の分子またはイオンの、溶質であるもの（例えば、1つ以上の式 I ~ X の化合物、式 I ~ X の化合物の異性体または式 I ~ X の化合物のプロドラッグ）との分子錯体またはイオン錯体を意味する。有用な溶媒の非限定的な例は、極性プロトン性溶媒（例えば、水および／またはアルコール（例えば、メタノール））である。

10

【0077】

式 I ~ X の化合物のプロドラッグは、本発明の一部とみなされる。本明細書中において使用される場合、「プロドラッグ」とは、被験体への投与に続いて、何らかの化学的または生理学的なプロセスを介してインビボで薬物を放出する、薬物前駆体である化合物を意味する（例えば、プロドラッグは、生理学的 pH にされる場合、または酵素の作用を介して、所望の薬物形態に転換される）。

【0078】

好ましい式 (I) の化合物は、 Ar^1 が、フェニルまたは R^4 置換フェニル、より好ましくは、 $(4-R^4)$ 置換フェニルである、化合物である。 Ar^2 は、好ましくは、フェニルまたは R^4 置換フェニルであり、より好ましくは、 $(4-R^4)$ 置換フェニルである。 Ar^3 は、好ましくは、 R^5 置換フェニルであり、より好ましくは、 $(4-R^5)$ 置換フェニルである。 Ar^1 が、 $(4-R^4)$ 置換フェニルである場合、 R^4 は、好ましくは、ハロゲンである。 Ar^2 および Ar^3 が、それぞれ R^4 置換フェニルおよび R^5 置換フェニルである場合、 R^4 は、好ましくは、ハロゲンまたは $-OR^6$ であり、そして R^5 は、好ましくは、 $-OR^6$ であり、ここで、 R^6 は、低級アルキルまたは水素である。 Ar^1 および Ar^2 の各々が、4-フルオロフェニルであり、そして Ar^3 が 4-ヒドロキシフェニルまたは 4-メトキシフェニルである化合物が、特に好ましい。

20

【0079】

X、Y および Z は、各々好ましくは、 $-CH_2-$ である。 R^1 および R^3 は、各々好ましくは、水素である。 R および R^2 は、好ましくは、 $-OR^6$ であり、ここで、 R^6 は、水素、またはヒドロキシルに容易に代謝され得る基（例えば、上で定義される、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ ）である。

30

【0080】

m、n、p、q および r の合計は、好ましくは、2、3 または 4 であり、より好ましくは、3 である。m、n および r 各々 0 であり、q が 1 であり、そして p が 2 である化合物が、好ましい。

【0081】

p、q および n が各々 0 であり、r が 1 であり、そして m が 2 または 3 である、式 (I) の化合物もまた、好ましい。m、n および r が、各々 0 であり、q が 1 であり、p が 2 であり、Z が $-CH_2-$ であり、そして R が $-OR^6$ であり、特に、 R^6 が水素である場合の化合物が、より好ましい。

40

【0082】

p、q および n が各々 0 であり、r が 1 であり、m が 2 であり、X が $-CH_2-$ であり、そして R^2 が $-OR^6$ であり、特に、 R^6 が水素である場合の、式 (I) の化合物もまた、より好ましい。

【0083】

式 (I) の好ましい化合物の別の群は、 Ar^1 が、フェニルまたは R^4 置換フェニルであり、 Ar^2 が、フェニルまたは R^4 置換フェニルであり、そして Ar^3 が、 R^5 置換フェニルである化合物である。 Ar^1 が、フェニルまたは R^4 置換フェニルであり、 Ar^2 が、フェニルまたは R^4 置換フェニルであり、 Ar^3 が、 R^5 置換フェニルであり、そして

50

m、n、p、qおよびrの合計が、2、3または4であり、より好ましくは3である化合物もまた、好ましい。Ar¹が、フェニルまたはR⁴置換フェニルであり、Ar²が、フェニルまたはR⁴置換フェニルであり、Ar³が、R⁵置換フェニルであり、そしてm、nおよびrが各々0であり、qが1であり、そしてpが2であるか、またはp、qおよびnが各々0であり、rが1であり、そしてmが2または3である化合物が、より好ましい。

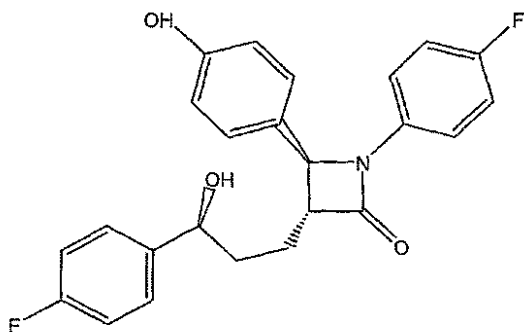
【0084】

好ましい実施形態において、本発明の方法において有用な式(I)の化合物は、式(II)(エゼチミベ(ezetimibe)):

【0085】

10

【化134】



20

(II)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物によって表される。式(II)の化合物は、無水形態または水和形態であり得る。

【0086】

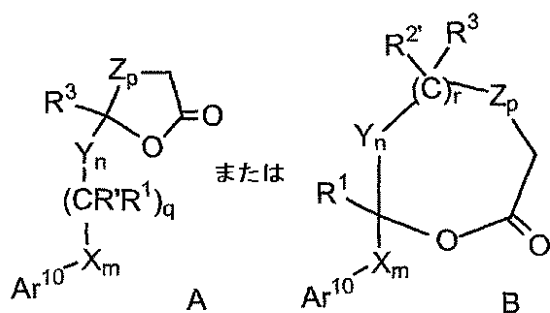
式Iの化合物は、当業者に周知の種々の方法(例えば、米国特許第5,631,365号、同第5,767,115号、同第5,846,966号、同第6,207,822号、米国特許出願番号10/105,710(2002年3月25日出願)およびPCT特許出願WO93/02048(これらの各々は、本明細書中に参考として援用される)ならびに以下の実施例に記載されるような)によって、調製され得る。例えば、式Iの適切な化合物は、以下の工程を包含する方法によって、調製され得る:

30

(a) 強塩基で、式AまたはBのラクトン:

【0087】

【化135】



40

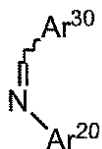
を処理する工程であって、ここで、R'およびR^{2'}は、それぞれRおよびR²であるか、または適切に保護されたヒドロキシ基であり; Ar¹⁰は、Ar¹、適切に保護されたヒドロキシ置換アリール、または適切に保護されたアミノ置換アリールであり; そして残りの可変物は、式Iについて上で定義された通りであり、但し、式Bのラクトンにおいて、nおよびrが各々0である場合、pが1~4である、工程;

(b) 工程(a)の生成物を、以下の式:

【0088】

50

【化 1 3 6】



のイミンと反応させる工程であって、ここで、 Ar^{20} は、 Ar^2 、適切に保護されたヒドロキシ置換アリール、または適切に保護されたアミノ置換アリールであり；そして Ar^{30} は、 Ar^3 、適切に保護されたヒドロキシ置換アリール、または適切に保護されたアミノ置換アリールである、工程；

10

c) この反応を、酸でクエンチする工程；

d) 必要に応じて、保護基を、存在する場合、 R' 、 $R^{2'}$ 、 Ar^{10} 、 Ar^{20} および Ar^{30} から除去する工程；ならびに

e) 必要に応じて、 R 、 R^2 、 Ar^1 、 Ar^2 、および Ar^3 におけるヒドロキシ置換基またはアミノ置換基を官能基化する工程。

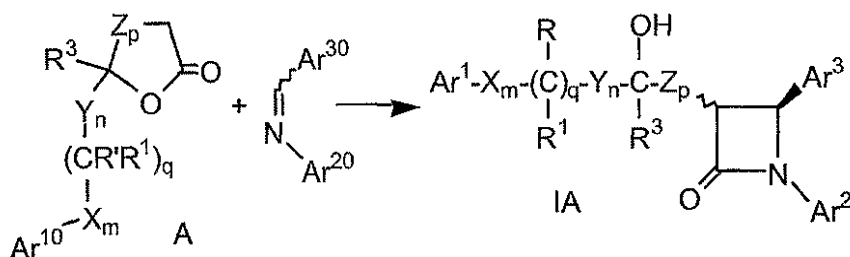
【0089】

上に示されるラクトンを使用して、式 I A および I B の化合物は、以下のように得られる：

【0090】

【化 1 3 7】

20

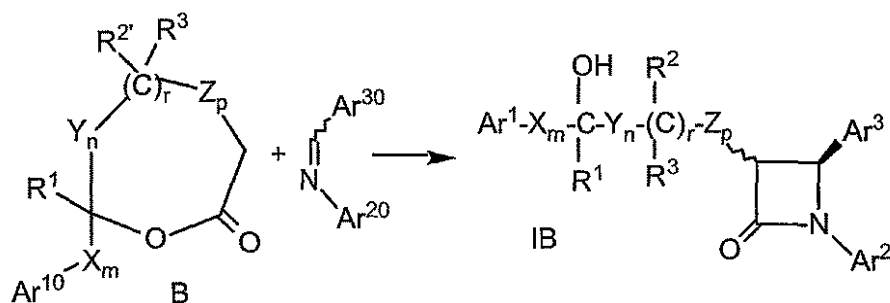


ここで、可変物は、上で定義される通りである；ならびに

【0091】

30

【化 1 3 8】



ここで、可変物は、上で定義される通りである。

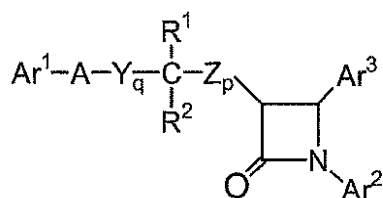
40

【0092】

本発明の方法において有用な代替の化合物は、以下の式 (I I I)：

【0093】

【化 1 3 9】



(III)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物によって表され、ここで、上記式 (III) において：

Ar^1 は、 R^3 置換アリールであり；

Ar^2 は、 R^4 置換アリールであり；

Ar^3 は、 R^5 置換アリールであり；

Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (低級アルキル) $-$ および $-C$ (ジ低級アルキル) $-$ からなる群より選択され；

A は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ から選択され；

R^1 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ からなる群より選択され； R^2 は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群より選択され；あるいは R^1 および R^2 は、一緒になって、 $=O$ であり；

q は、1、2 または 3 であり；

p は、0、1、2、3 または 4；

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim5}OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2$ - 低級アルキル、 $-NR^6SO_2$ - アリール、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0\sim2}$ - アルキル、 $S(O)_{0\sim2}$ - アリール、 $-O(CH_2)_{1\sim10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim10}CONR^6R^7$ 、 o -ハロゲノ、 m -ハロゲノ、 o -低級アルキル、 m -低級アルキル、 $-($ 低級アルキレン $)-COOR^6$ 、および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基であり；

R^3 および R^4 は、 R^5 、水素、 p -低級アルキル、アリール、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ および p -ハロゲノからなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；そして R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルである。

【0094】

式 III の好ましい化合物としては、 Ar^1 が、 R^3 置換フェニルであり、特に、 $(4-R^3)$ 置換フェニルである化合物が挙げられる。 Ar^2 は、好ましくは、 R^4 置換フェニルであり、特に、 $(4-R^4)$ 置換フェニルである。 Ar^3 は、好ましくは、 R^5 置換フェニルであり、特に、 $(4-R^5)$ 置換フェニルである。 Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 の各々の一置換が、好ましい。

【0095】

Y および Z は、各々好ましくは、 $-CH_2-$ である。 R^2 は、好ましくは、水素である。 R^1 は、好ましくは、 $-OR^6$ であり、ここで R^6 は、水素、またはヒドロキシルに容易に代謝可能な基 (例えば、上で定義された、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$) である。 R^1 および R^2 が一緒になって $=O$ である化合物もまた、好ましい。

【0096】

q と p との合計は、好ましくは、1 または 2 であり、より好ましくは、1 である。 p が 0 であり、そして q が 1 である化合物が、好ましい。 p が 0 であり、 q が 1 であり、 Y が $-CH_2-$ であり、そして R^1 が $-OR^6$ であり、特に R^6 が水素である場合の化合物が、より好ましい。

10

20

30

40

50

【0097】

好ましい化合物の別の群は、 Ar^1 が R^3 置換フェニルであり、 Ar^2 が、 R^4 置換フェニルであり、そして Ar^3 が R^5 置換フェニルである化合物である。

【0098】

Ar^1 が、 R^3 置換フェニルであり、 Ar^2 が、 R^4 置換フェニルであり、 Ar^3 が R^5 置換フェニルであり、そして p と q との合計が、1 または 2 であり、特に 1 である化合物もまた、好ましい。 Ar^1 が、 R^3 置換フェニルであり、 Ar^2 が、 R^4 置換フェニルであり、 Ar^3 が、 R^5 置換フェニルであり、 p が、0 であり、そして q が 1 である化合物が、より好ましい。

【0099】

10

A は、好ましくは、 $-O-$ である。

【0100】

R^3 は、好ましくは、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_0 \sim 2$ -アルキル、 $S(O)_0 \sim 2$ アリール、 NO_2 またはハロゲノである。 R^3 についてのより好ましい定義は、ハロゲノであり、特に、フルオロまたはクロロである。

【0101】

R^4 は、好ましくは、水素、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-COR^6$ またはハロゲノであり、ここで、 R^6 および R^7 は、好ましくは、独立して、水素または低級アルキルであり、そして R^9 は、好ましくは、低級アルキルである。 R^4 についてのより好ましい定義は、水素またはハロゲノであり、特に、フルオロまたはクロロである。

20

【0102】

R^5 は、好ましくは、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)-COOR^6$ または $-CH=CH-COOR^6$ であり、ここで、 R^6 および R^7 は、好ましくは、独立して、水素または低級アルキルであり、そして R^9 は、好ましくは、低級アルキルである。 R^5 についてのより好ましい定義は、 $-OR^6$ 、 $-(低級アルキレン)-COOR^6$ または $-CH=CH-COOR^6$ であり、ここで、 R^6 は、好ましくは、水素または低級アルキルである。

【0103】

30

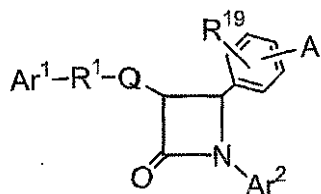
式 I I I の化合物の作製のための方法は、当業者に周知である。適切な方法の非限定的な例は、米国特許第 5, 688, 990 号（これは、本明細書中に参考として援用される）に開示されている。

【0104】

別の実施形態において、本発明の方法において有用な化合物は、以下の式 (I V) :

【0105】

【化 140】



40

(IV)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物によって表され、ここで、上記の式 (I V) において:

A は、 R^2 置換ヘテロシクロアルキル、 R^2 置換ヘテロアリール、 R^2 置換ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、および R^2 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群より選択され;

50

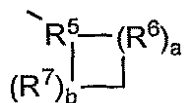
Ar^1 は、アリール、または R^3 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；

Q は、結合であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【0106】

【化141】



を形成し；そして

R^1 は、以下からなる群より選択され：

— $(CH_2)_q$ —であって、ここで、 q は、2～6であり、但し、Qがスピロ環を形成する場合、 q はまた、0または1であり得る；

— $(CH_2)_e$ —G— $(CH_2)_r$ —であり、ここで、Gは、—O—、—C(O)—、フェニレン、—NR⁸—または—S(O)_{0~2}—であり、 e は、0～5であり、そして r は、0～5であり、但し、 e と r との合計は、1～6である；

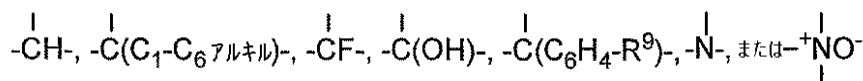
— $(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})$ —；ならびに

— $(CH_2)_f$ —V— $(CH_2)_g$ —であり、ここで、Vは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンであり、 f は、1～5であり、そして g は、0～5であり、但し、 f と g との合計は、1～6である；

R^5 は、以下から選択され：

【0107】

【化142】



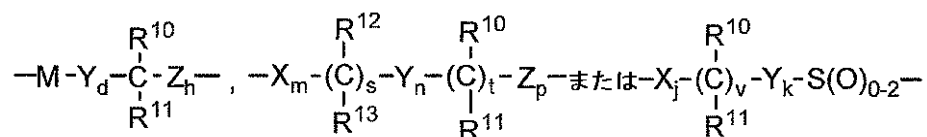
R^6 および R^7 は、独立して、— CH_2 —、— $CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ —、— $C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})$ —、— $CH=CH$ —および— $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH$ —からなる群より選択され；あるいは R^5 は、隣接する R^6 と一緒にあって、または R^5 は、隣接する R^7 と一緒にあって、— $CH=CH$ —または— $CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ —基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2または3であり、但し、両方がともに0ではなく；但し、 R^6 が— $CH=CH$ —または— $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH$ —である場合、 a は1であり；但し、 R^7 が— $CH=CH$ —または— $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH$ —である場合、 b は1であり；但し、 a が2または3である場合、複数の R^6 は、同じかまたは異なり得；そして但し、 b が2または3である場合、複数の R^7 は、同じかまたは異なり得；

そしてQが結合である場合、 R^1 はまた、以下：

【0108】

【化143】



から選択され得；

ここで、Mは、—O—、—S—、—S(O)—または—S(O)₂—であり；

X、YおよびZは、独立して、— CH_2 —、— $CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ —および— $C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})$ —からなる群より選択され；

R^{10} および R^{12} は、独立して、—OR¹⁴—、—O(CO)R¹⁴—、—O(CO)OR¹⁴—

10

20

30

40

50

R^{16} および $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ からなる群より選択され；

R^{11} および R^{13} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびアリールからなる群より選択され；あるいは R^{10} および R^{11} は、一緒になって、 $=O$ であり、または R^{12} および R^{13} は、一緒になって、 $=O$ であり；

d は、1、2 または 3 であり；

h は、0、1、2、3 または 4 であり；

s は、0 または 1 であり；t は、0 または 1 であり；m、n および p は、独立して、0～4 であり；但し、s および t の少なくとも 1 つが、1 であり、そして m、n、p、s および t の合計が、1～6 であり；但し、p が 0 であり、そして t が 1 である場合、m、s および n の合計は、1～5 であり；そして但し、p が 0 であり、そして s が 1 である場合、m、t および n の合計は、1～5 であり；

10

v は、0 または 1 であり；

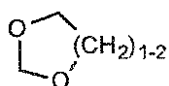
j および k は、独立して、1～5 であり、但し、j、k および v の合計は、1～5 であり；

R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルケニル、 R^{17} 置換アリール、 R^{17} 置換ベンジル、 R^{17} 置換ベンジルオキシ、 R^{17} 置換アリールオキシ、ハロゲン、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-NHC(O)R^{16}$ 、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-COR^{14}$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NO_2 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ および $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})COOR^{14}$ からなる群より選択される、環炭素原子上の 1～3 個の置換基であり； R^2 がヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、 R^2 は、定義される通りであるか、または $=O$ もしくは

20

【0109】

【化144】

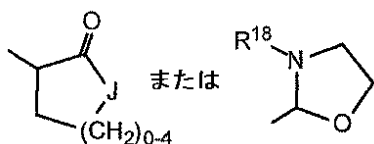


であり；そして R^2 が置換可能な環窒素上の置換基である場合、 R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1 \sim 6}CONR^{18}R^{18}$ 、

30

【0110】

【化145】



であり、ここで、J は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{18}$ または $-CH_2-$ であり；

R^3 および R^4 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{14}$ 、 $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)OR^{16}$ 、 $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{16}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{15}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}COOR^{14}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})COOR^{14}$ 、 $-CH=CHCOOR^{14}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基からなる群より選択され；

40

50

R^8 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)$
 R^{14} または $-COOR^{14}$ であり；
 R^9 および R^{17} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコ
キシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 OH および ハロゲノ からなる群より独立
して選択される、1～3 個の置換基であり；
 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール および アリ
ール置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル からなる群より選択され；
 R^{16} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、または R^{17} 置換アリールであり、
 R^{18} は、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；そして
 R^{19} は、水素、ヒドロキシまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

10

【0111】

上記式 (IV) において使用される場合、「A」は、好ましくは、 R^2 で置換された、1
個または 2 個の窒素原子を含む 6 員のヘテロシクロアルキル環である。好ましいヘテロシ
クロアルキル環は、ピペリジニル基、ピペラジニル基およびモルホリニル基である。環「
A」は、好ましくは、環窒素を介してフェニル環と結合される。好ましい R^2 置換基は、
水素および低級アルキルである。 R^{19} は、好ましくは、水素である。

【0112】

Ar^2 は、好ましくは、フェニルまたは R^4 -フェニルであり、特に、 $(4-R^4)$ 置換
フェニルである。 R^4 の好ましい定義は、低級アルコキシであり、特に、メトキシおよび
ハロゲノであり、特に、フルオロである。

20

【0113】

Ar^1 は、好ましくは、フェニルまたは R^3 置換フェニルであり、特に、 $(4-R^3)$ 置
換フェニルである。

【0114】

可変物の組合せ $-R^1-Q-$ に対して、いくつかの好ましい定義が存在する：

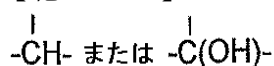
Q は結合であり、そして R^1 は、低級アルキレンであり、好ましくは、プロピレンである
；

Q は、上で定義されたようなスピロ基であり、ここで、好ましくは、 R^6 および R^7 は、
各々エチレンであり、そして R^5 は、以下：

【0115】

30

【化146】

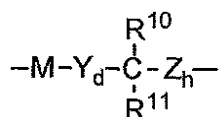


である；

Q は、結合であり、そして R^1 は、以下：

【0116】

【化147】



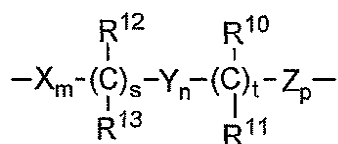
40

であり、ここで、これらの可変物は、 R^1 が $-O-CH_2-CH(OH)-$ であるように
選択される；

Q は、結合であり、そして R^1 は、以下：

【0117】

【化148】



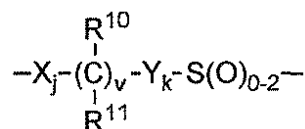
であり、ここで、これらの可変物は、 R^1 が $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$ であるように選択される；ならびに

Qは、結合であり、そして R^1 は、以下：

【0118】

【化149】

10



であり、ここで、これらの可変物は、 R^1 が $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ であるように選択される。

【0119】

I Vの化合物を作製するための方法は、当業者に周知である。適切な方法の非限定的な例は、米国特許第5,656,624号（これは、本明細書中に参考として援用される）に開示されている。

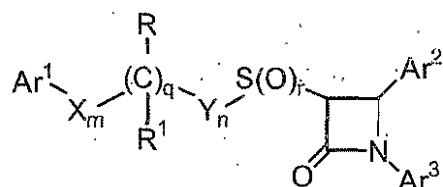
20

【0120】

別の実施形態において、本発明の方法において有用な化合物は、以下の式（V）：

【0121】

【化150】



(V)

30

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物によって表され、ここで、上記式（V）において：

Ar^1 は、アリール、 R^{10} 置換アリール、またはヘテロアリールであり；

Ar^2 は、アリール、または R^4 置換アリールであり；

Ar^3 は、アリールまたは R^5 置換アリールであり；

XおよびYは、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低級アルキル})-$ および $-\text{C}(\text{ジ低級アルキル})-$ からなる群より選択され；

Rは、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OR}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ または $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ であり； R^1 は、水素、低級アルキルまたはアリールであり；あるいはRおよび R^1 は、一緒になって、 $=\text{O}$ であり；

40

qは、0または1であり；

rは、0、1または2であり；

mおよびnは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；但し、m、nおよびqの合計は、1、2、3、4または5であり；

R^4 は、低級アルキル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{低級アル$

50

キレン) COOR^6 および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ からなる群より独立して選択される、1～5個の置換基であり；

R^5 は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $-(\text{低級アルキレン})\text{COOR}^6$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ からなる群より独立して選択される、1～5個の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、およびアリール置換低級アルキルからなる群より選択され；

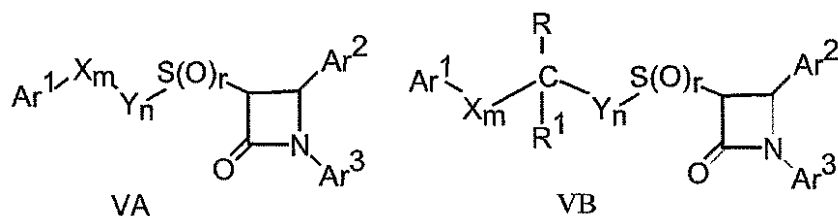
R^9 は、低級アルキル、アリール、またはアリール置換低級アルキルであり；そして R^{10} は、低級アルキル、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0\sim 2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～5個の置換基である。

【0122】

式Vの範囲内には、2つの好ましい構造が含まれる。式VAにおいて、 q は0であり、そして残りの可変物は、上で定義された通りであり、そして式VBにおいて、 q は1であり、そして残りの可変物は、上で定義された通りである；

【0123】

【化151】



R^4 、 R^5 および R^{10} は、各々好ましくは、上に記載されるような、1～3個の独立して選択される置換基である。 Ar^1 が、フェニル、 R^{10} 置換フェニルまたはチエニルであり、特に、 $(4-\text{R}^{10})$ 置換フェニルまたはチエニルである、式(V)の化合物が好ましい。 Ar^2 は、好ましくは、 R^4 置換フェニルであり、特に、 $(4-\text{R}^4)$ 置換フェニルである。 Ar^3 は、好ましくは、フェニルまたは R^5 置換フェニルであり、特に、 $(4-\text{R}^5)$ 置換フェニルである。 Ar^1 が、 R^{10} 置換フェニルである場合、 R^{10} は、好ましくは、ハロゲンであり、特に、フルオロである。 Ar^2 が R^4 置換フェニルである場合、 R^4 は、好ましくは、 $-\text{OR}^6$ であり、特に、 R^6 が水素または低級アルキルである場合である。 Ar^3 が R^5 置換フェニルである場合、 R^5 は、好ましくは、ハロゲンであり、特に、フルオロである。 Ar^1 が、フェニル、4-フルオロフェニルまたはチエニルであり、 Ar^2 が、4-(アルコキシまたはヒドロキシ)フェニルであり、そして Ar^3 が、フェニルまたは4-フルオロフェニルである、式(V)の化合物が、特に好ましい。

【0124】

X および Y は、各々好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ である。 m 、 n および q の合計は、好ましくは、2、3または4であり、より好ましくは2である。 q が1である場合、 n は、好ましくは、1～5である。

【0125】

X 、 Y 、 Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 に対して好ましいものは、式(VA)および(VB)

）の各々におけるものと同じである。

【0126】

式(VA)の化合物において、mとnとの合計は、好ましくは、2、3または4であり、より好ましくは、2である。mとnとの合計が2であり、そしてrが0または1である化合物もまた、好ましい。

【0127】

式(VB)の化合物において、mとnとの合計は、好ましくは、1、2または3であり、より好ましくは、1である。mが0であり、そしてnが1である化合物が、特に好ましい。R¹は、好ましくは、水素であり、そしてRは、好ましくは、-OR⁶であり、ここでR⁶は、水素、またはヒドロキシルに容易に代謝可能な基（例えば、上で定義されたような、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹および-O(CO)NR⁶R⁷）であるか、またはRおよびR¹は、一緒になって、=O基を形成する。 10

【0128】

式Vの化合物を作製するための方法は、当業者に周知である。適切な方法の非限定的な例は、米国特許第5,624,920号（これは、本明細書中に参考として援用される）に開示されている。

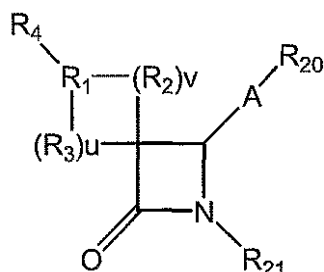
【0129】

別の実施形態において、本発明の方法において有用な化合物は、以下の式(VI)：

【0130】

【化152】

20



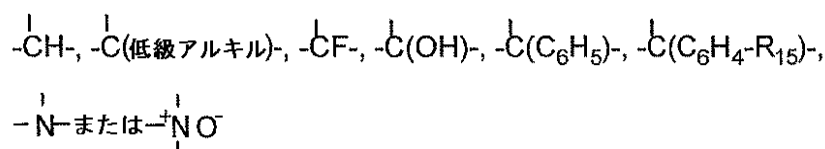
(VI)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物によって表され、ここで、以下の式(VI)において： 30

R₁は、以下：

【0131】

【化153】



であり；

R₂およびR₃は、独立して、-CH₂-, -CH(低級アルキル)-, -C(ジー低級アルキル)-, -CH=CH-および-C(低級アルキル)=CH-からなる群より選択され；あるいはR₁は、隣接するR₂と一緒にあって、またはR₁は、隣接するR₃と一緒にあって、-CH=CH-または-C(低級アルキル)=CH-基を形成し；

uおよびvは、独立して、0、1、2または3であり、但し、これらの両方がともに0ではなく；但し、R₂が-CH=CH-または-C(低級アルキル)=CH-である場合、vは1であり；但し、R₃が-CH=CH-または-C(低級アルキル)=CH-である場合、uは1であり；但し、vが2または3である場合、複数のR₂は、同じかまたは異なり得；そして但し、uが2または3である場合、複数のR₃は、同じかまたは異なり得；

40

50

R_4 は、以下から選択され： $B-(CH_2)_mC(O)-$ であって、ここで、 m は、0、1、2、3、4または5である；

$B-(CH_2)_q-$ であって、ここで、 q は、0、1、2、3、4、5または6である；

$B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r$ であり、ここで、 Z は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、フェニレン、 $-N(R_8)-$ または $-S(O)_{0\sim 2}-$ であり、 e は、0、1、2、3、4または5であり、そして r は、0、1、2、3、4または5であり、但し、 e と r との合計は、0、1、2、3、4、5または6である；

$B-(C_2\sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ ；

$B-(C_4\sim C_6 \text{ アルカジエニレン})-$ ；

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2\sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ であって、ここで、 Z は、上で定義された通りであり、そして t は、0、1、2または3であり、但し、 t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5または6である； $B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ であり、ここで、 V は、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキレンであり、 f は、1、2、3、4または5であり、そして g は、0、1、2、3、4または5であり、但し、 f と g との合計は、1、2、3、4、5または6である；

$B-(CH_2)_t-V-(C_2\sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ あるいは

$B-(C_2\sim C_6 \text{ アルケニレン})-V-(CH_2)_t-$ であって、ここで、 V および t は、上で定義された通りであり、但し、 t と、アルケニレン鎖における炭素原子の数との合計は、2、3、4、5または6である；

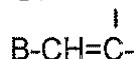
$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$ であって、ここで、 Z および V は、上で定義された通りであり、そして a 、 b および d は、独立して、0、1、2、3、4、5または6であり、但し、 a 、 b および d の合計は、0、1、2、3、4、5または6であり；あるいは

$T-(CH_2)_s-$ であって、ここで、 T は、3～6個の炭素原子のシクロアルキルであり、そして s は、0、1、2、3、4、5または6である；あるいは

R_1 および R_4 一緒になって、以下の基：

【0 1 3 2】

【化 1 5 4】

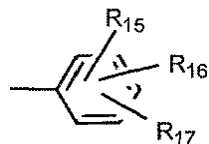


を形成し；

B は、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリール、または W 置換ヘテロアリールまたは

【0 1 3 3】

【化 1 5 5】



から選択され、ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリおよびフラニル、ならびに窒素含有ヘテロアリールについては、その N -オキシドからなる群より選択され；

W は、環炭素原子上の置換については、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、（低級アルコキシイミノ）-低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル低級アルカンジオイル、アリルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ベンジル、 R_7 -ベンジル、ベンジルオキシ、 R_7 -ベンジルオキシ、フェノキシ、 R_7 -フェノキシ、ジオキサニル、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン-、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ-、 OH 、ハロゲノ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NH$

10

20

30

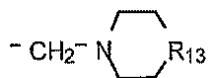
40

50

(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₀、R₁₁O₂SNH-、(R₁₁O₂S)₂N-、-S(O)₂NH₂、-S(O)_{0~2}R₈、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル、-C(O)R₁₂、-COOR₁₉、-CON(R₈)(R₉)、-CH=CHC(O)R₁₂、-低級アルキレン-C(O)R₁₂、R₁₀C(O)(低級アルキレニルオキシ)-、N(R₈)(R₉)C(O)(低級アルキレニルオキシ)-および

【0134】

【化156】



10

からなる群より独立して選択される、1~3個の置換基であり、そして置換ヘテロアリーの環窒素原子上の置換基は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、-C(O)OR₁₀、-C(O)R₁₀、OH、N(R₈)(R₉)-低級アルキレン-、N(R₈)(R₉)-低級アルキレニルオキシ-、-S(O)₂NH₂および2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルからなる群より選択され；

R₇は、低級アルキル、低級アルコキシ、-COOH、NO₂、-N(R₈)(R₉)、OH、およびハロゲノからなる群より独立して選択される、1~3個の基であり；

R₈およびR₉は、独立して、Hまたは低級アルキルから選択され；

R₁₀は、低級アルキル、フェニル、R₇-フェニル、ベンジルまたはR₇-ベンジルから選択され；

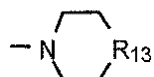
20

R₁₁は、OH、低級アルキル、フェニル、ベンジル、R₇-フェニルまたはR₇-ベンジルから選択され；

R₁₂は、H、OH、アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、

【0135】

【化157】



、-N(R₈)(R₉)、低級アルキル、フェニルまたはR₇-フェニルから選択され；

R₁₃は、-O-、-CH₂-、-NH-、-N(低級アルキル)-または-NC(O)R₁₉から選択され；

30

R₁₅、R₁₆およびR₁₇は、独立して、H、およびWについて定義された基からなる群より選択され；あるいはR₁₅は、水素であり、そしてR₁₆およびR₁₇は、これらが結合する隣接する炭素原子と一緒にあって、ジオキサニル環を形成し；

R₁₉は、H、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり；そして

R₂₀およびR₂₁は、独立して、フェニル、W置換フェニル、ナフチル、W置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキサニル、ヘテロアリール、W置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、W置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピルからなる群より選択され、ここで、ヘテロアリールは、上で定義された通りである。

40

【0136】

式VIの好ましい化合物の1つの群は、R₂₁が、フェニル、W置換フェニル、インダニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリルまたはシクロプロピルからなる群より選択される群であり、ここで、Wは、低級アルキル、低級アルコキシ、OH、ハロゲノ、-N(R₈)(R₉)、-NHC(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₀、NO₂、-CN、-N₃、-SH、-S(O)_{0~2}-(低級アルキル)、-COOR₁₉、-CON(R₈)(R₉)、-COR₁₂、フェノキシ、ベンジルオキシ、-OCF₃、-CH=CHC(O)R₁₂またはtert-ブチルジメチルシリルオキシであり、ここで、R₈、R₉、R₁₀、R₁₂およびR₁₉は、式IVについて定義された通りである。Wが2または3個の置換基である

50

場合、これらの置換基は、同じかまたは異なり得る。

【0137】

式VIの好ましい化合物の別の群は、 R_{20} が、フェニルまたはW置換フェニルである群であり、ここで、Wの好ましい意味は、 R_{21} の好ましい定義について上で定義された通りである。

【0138】

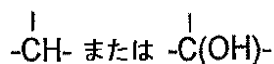
R_{20} が、フェニルまたはW置換フェニルであり、そして R_{21} がフェニル、W置換フェニル、インダニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキソリル、テトラヒドロナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリルまたはシクロプロピルであり；Wが、低級アルキル、低級アルコキシ、OH、ハロゲノ、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 NO_2 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_{0\sim2}$ （低級アルキル）、 $-COOR_{19}$ 、 $-CON(R_8)(R_9)$ 、 $-COR_{12}$ 、フェノキシ、ベンジルオキシ、 $CH=CHC(O)R_{12}$ 、 $-OCF_3$ またはtert-ブチルジメチルシリルオキシであり、ここでWが2個または3個の置換基である場合、これらの置換基は、同じかまたは異なり得、そして R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} および R_{19} が、式VIにおいて定義された通りである、式VIの化合物が、より好ましい。

【0139】

R_1 が、以下：

【0140】

【化158】



である、式VIの化合物もまた、好ましい。

【0141】

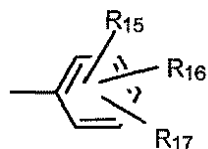
式VIの好ましい化合物の別の群は、 R_2 および R_3 が、各々 $-CH_2-$ であり、そしてuとvとの合計が、2、3または4である化合物であり、 $u=v=2$ が、より好ましい。

【0142】

R_4 は、好ましくは、 $B-(CH_2)_q-$ または $B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$ であり、ここで、B、Z、q、eおよびrは、上で定義された通りである。Bは、好ましくは、以下：

【0143】

【化159】



であり、ここで、 R_{16} および R_{17} は、各々水素であり、そして R_{15} は、好ましくは、H、OH、低級アルコキシであり、特に、メトキシまたはハロゲノであり、特に、クロロである。

【0144】

好ましくは、Zは、 $-O-$ であり、eは、0であり、そしてrは、0である。

【0145】

好ましくは、qは、0～2である。

【0146】

R_{20} は、好ましくは、フェニルまたはW置換フェニルである。

【0147】

R_{20} についての好ましいW置換基は、低級アルコキシであり、特に、メトキシおよびエトキシ、OH、および $-C(O)R_{12}$ であり、ここで R_{12} は、好ましくは、低級アルコキシである。

【0148】

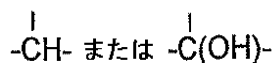
好ましくは、 R_{21} は、フェニル、低級アルコキシ置換フェニルおよびF-フェニルから選択される。

【0149】

R_1 が、以下：

【0150】

【化160】



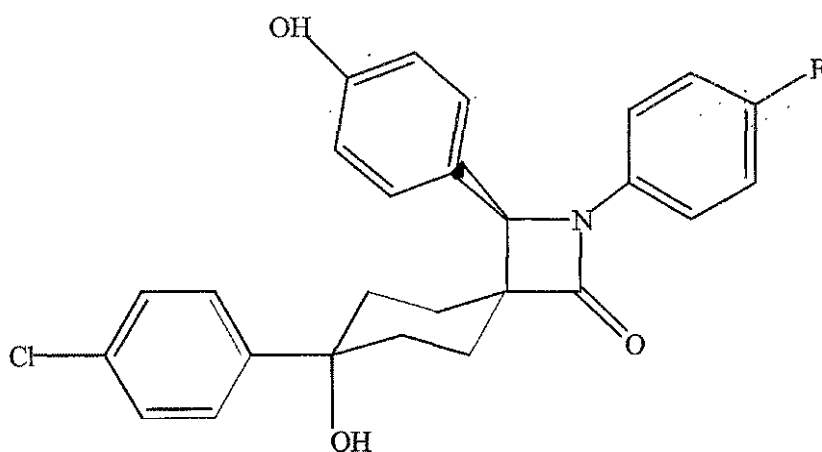
であり、 R_2 および R_3 が、各々 $-\text{CH}_2-$ であり、 $u = v = 2$ であり、 R_4 が、 $B-(\text{CH}_2)_q-$ であり、ここで、 B がフェニル、または低級アルコキシもしくはクロロによって置換されたフェニルであり、 q が 0～2 であり、 R_{20} が、フェニル、OH-フェニル、低級アルコキシ置換フェニルまたは低級アルコシカルボニルで置換されたフェニルであり、そして R_{21} が、フェニル、低級アルコキシ置換フェニルまたはF-フェニルである、式VIの化合物が、特に好ましい。

【0151】

式VIの別の有用な化合物の例は、以下に式VIa：

【0152】

【化161】



(VIa)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物で示される。

【0153】

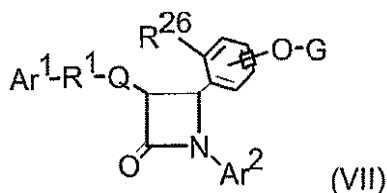
式VIの化合物を作製するための方法は、当業者に周知である。適切な方法の非限定的な例は、米国特許第5,698,548号（これは、本明細書中に参考として援用される）に開示されている。

【0154】

別の実施形態において、本発明の方法において有用な化合物は、式(VII)：

【0155】

【化162】



(VII)

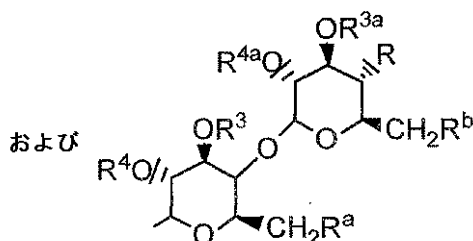
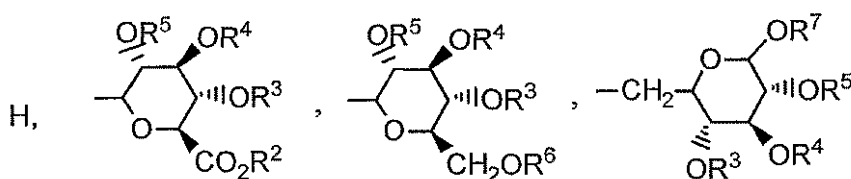
またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物によって表され、ここで、上記式(VII)において、

R^{26} は、Hまたは OG^1 であり；

GおよびG¹は、独立して、以下：

【0156】

【化163】



10

からなる群より選択され、但し、R^{2 6}がHまたはOHである場合、GはHではなく；
R、R^aおよびR^bは、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH₂、アジド、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)-アルコキシまたは-W-R^{3 0}からなる群より選択され；

20

Wは、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R^{3 1})-、-NHC(O)-N(R^{3 1})-および-O-C(S)-N(R^{3 1})-からなる群より独立して選択され；

R²およびR⁶は、独立して、H、(C₁～C₆)アルキル、アリール、およびアリール(C₁～C₆)アルキルからなる群より選択され；

R³、R⁴、R⁵、R⁷、R^{3a}およびR^{4a}は、独立して、H、(C₁～C₆)アルキル、アリール(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(C₁～C₆)アルキルおよび-C(O)アリールからなる群より選択され；

R^{3 0}は、R^{3 2}置換T、R^{3 2}置換-T-(C₁～C₆)アルキル、R^{3 2}置換-(C₂～C₄)アルケニル、R^{3 2}置換-(C₁～C₆)アルキル、R^{3 2}置換-(C₃～C₇)シクロアルキルおよびR^{3 2}置換-(C₃～C₇)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキルからなる群より選択され；

30

R^{3 1}は、Hおよび(C₁～C₄)アルキルからなる群より選択され；

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる群より選択され；

R^{3 2}は、ハロゲン、(C₁～C₄)アルキル、-OH、フェノキシ、-CF₃、-NO₂、(C₁～C₄)アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、(C₁～C₄)アルキルスルファニル、(C₁～C₄)アルキルスルフィニル、(C₁～C₄)アルキルスルホニル、-N(CH₃)₂、-C(O)-NH(C₁～C₄)アルキル、-C(O)-N((C₁～C₄)アルキル)₂、-C(O)-(C₁～C₄)アルキル、-C(O)-(C₁～C₄)アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基から選択され；あるいはR^{3 2}は、共有結合であり、そしてR^{3 1}、R^{3 1}が結合している窒素、およびR^{3 2}は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチル-ピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または(C₁～C₄)アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

40

Ar¹は、アリール、またはR^{1 0}置換アリールであり；

Ar²は、アリール、またはR^{1 1}置換アリールであり；

Qは、結合であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ

50

$$\begin{array}{c} \diagup \\ R^{12} - (R^{13})_a \\ | \\ (R^{14})_b \end{array}$$
$$-\overset{|}{\text{CH}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-, -\overset{|}{\text{CF}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{23})-, -\overset{|}{\text{N}}-, \text{または} -\overset{|}{\text{N}}^+\text{O}^-$$
$$-M-Y_d-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{C}}-Z_h-, -X_m-\overset{\overset{R^{17}}{|}}{\underset{\underset{R^{18}}{|}}{(C)}}_s-Y_n-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)}}_t-Z_p-\text{または}-X_j-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)}}_v-Y_k-S(O)_{0-2}-$$

R^{1-0} および R^{1-1} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OR^{1-9}$ 、 $-O(CO)$ 50

R^{19} 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim5}OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}$
 R^{20} 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、
 $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{21}$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-CO$
 $NR^{19}R^{20}$ 、 $-COR^{19}$ 、 $-SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0\sim2}R^{21}$ 、 $-O$
 $(CH_2)_{1\sim10}-COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim10}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-($
 $C_1\sim C_6$ アルキレン) $-COOR^{19}$ 、 $-CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C$
 N 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基から
 なる群より選択され；

R^{15} および R^{17} は、独立して、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$
 および $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ からなる群より選択され；

R^{16} および R^{18} は、独立して、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよびアリールからなる
 群より選択され；あるいは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $=O$ であり、または R^{17}
 および R^{18} は、一緒になって、 $=O$ であり；

d は、1、2 または 3 であり；

h は、0、1、2、3 または 4 であり；

s は、0 または 1 であり； t は、0 または 1 であり； m 、 n および p は、独立して、0～
 4 であり；

但し、 s および t の少なくとも 1 つが、1 であり、そして m 、 n 、 p 、 s および t の合計
 が、1～6 であり；但し、 p が 0 であり、そして t が 1 である場合、 m 、 s および n の合
 計は、1～5 であり；そして

但し、 p が 0 であり、そして s が 1 である場合、 m 、 t および n の合計は、1～5 であり
 ；

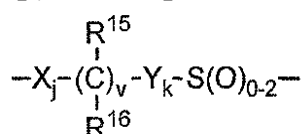
v は、0 または 1 であり；

j および k は、独立して、1～5 であり、但し、 j 、 k および v の合計は、1～5 であり
 ；

そして Q が結合であり、そして R^1 が以下：

【0160】

【化167】



である場合、 Ar^1 はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニ
 ル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジ
 ニルであり得；

R^{19} および R^{20} は、独立して、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリ
 ール置換 $(C_1\sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^{21} は、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)$
 R^{19} または $-COOR^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルコ
 キシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ およびハロゲノからなる群より独
 立して選択される 1～3 個の置換基であり；そして

R^{25} は、 H 、 $-OH$ または $(C_1\sim C_6)$ アルコキシである。

【0161】

Ar^2 は、好ましくは、フェニルまたは R^{11} -フェニルであり、特に、 $(4-R^{11})$
 置換フェニルである。 R^{11} の好ましい定義は、低級アルコキシであり、特に、メトキシ
 、およびハロゲノであり、特に、フルオロである。

【0162】

Ar^1 は、好ましくは、フェニルまたは R^{10} 置換フェニルであり、特に、 $(4-R^{10})$

10

20

30

40

50

) 置換フェニルである。好ましくは、 R^{10} は、ハロゲンであり、そしてより好ましくは、フルオロである。

【0163】

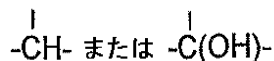
可変物の組合せ $-R^1-Q-$ に対して、いくつかの好ましい定義が存在する：

Q は、結合であり、そして R^1 は、低級アルキレンであり、好ましくは、プロピレンである；

Q は、上で定義されたようなスピロ基であり、ここで、好ましくは、 R^{13} および R^{14} は、各々エチレンであり、そして R^{12} は、

【0164】

【化168】

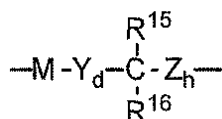


であり、そして R^1 は、 $-(CH_2)_q-$ であり、ここで、 q は 0～6 である；

Q は、結合であり、そして R^1 は、以下：

【0165】

【化169】

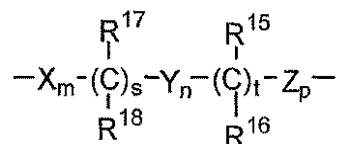


であり、ここで、可変物は、 R^1 が $-O-CH_2-CH(OH)-$ であるように選択される；

Q は、結合であり、そして R^1 は、以下：

【0166】

【化170】

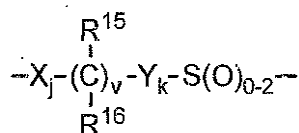


であり、ここで、可変物は、 R^1 が $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ であるように選択される；ならびに

Q は、結合であり、そして R^1 は、以下：

【0167】

【化171】



であり、ここで、可変物は、 R^1 が $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$ であるように選択される。

【0168】

従って、式 (V I I) の好ましい化合物は、G および G^1 が、上で定義された通りであり、そして残りの可変物が、以下の定義を有する化合物である：

Ar^1 は、フェニルまたは R^{10} 置換フェニルであり、ここで、 R^{10} は、ハロゲンである；

Ar^2 は、フェニルまたは R^{11} -フェニルであり、ここで、 R^{11} は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基である；

Q は、結合であり、そして R^1 は、低級アルキレンである；Q は、アゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下の基：

10

20

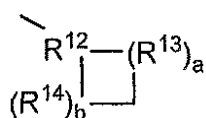
30

40

50

【0169】

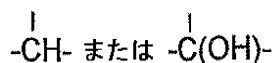
【化172】



を形成し；ここで、好ましくは、 R^{13} および R^{14} は、各々、エチレンであり、そして a および b は、各々 1 であり、そして R^{12} は、以下：

【0170】

【化173】



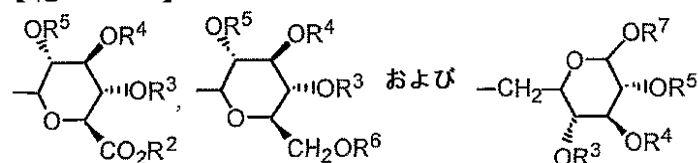
である； Q は、結合であり、そして R^1 は、 $-O-CH_2-CH(OH)-$ である； Q は、結合であり、そして R^1 は、 $CH(OH)-(CH_2)_2-$ である；あるいは Q は、結合であり、そして R^1 は、 $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0\sim2}-$ である。

【0171】

以下の式：

【0172】

【化174】



の、 G 基および G^1 基の好ましい可変物は、以下の通りである：

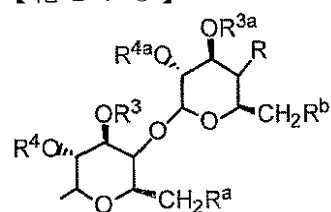
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジルおよびアセチルからなる群より選択される。

【0173】

以下の式：

【0174】

【化175】



の G 基または G^1 基についての好ましい可変物は、以下の通りである：

R^3 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジルおよびアセチルからなる群より選択される；

R 、 R^a および R^b は、独立して、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $-W-R^{30}$ からなる群より選択され、

ここで、 W は、 $-O-C(O)-$ または $-O-C(O)-NR^{31}-$ であり、 R^{31} は、 H であり、そして R^{30} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 T 、 $T-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、あるいは T または $T-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 T は、1 つまたは 2 つのハロゲンまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基によって置換される。

【0175】

好ましい R^{30} 置換基は、以下からなる群より選択される：2-フルオロフェニル、2, 50

4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2-メチルフェニル、2-チエニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、チアゾール-2-イル-メチル、2-フリル、2-メトキシカルボニルブチルおよびフェニル。

【0176】

R、R^a および R^b の好ましい組合せは、以下の通りである：

1) R、R^a および R^b は、独立して、-OH または -O-C(O)-NH-R^{3 0} であり、特に、ここで、R^a は、-OH であり、そして R および R^b は、-O-C(O)-NH-R^{3 0} であり、そして R^{3 0} は、上で定義された好ましい置換基から選択され、またはここで、R および R^a は、各々 -OH であり、そして R^b は、-O-C(O)-NH-R^{3 0} であり、ここで、R^{3 0} は、2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジクロロフェニルである；

10

2) R^a は、-OH、ハロゲノ、アジドまたは (C₁ ~ C₆) -アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルコキシであり、R^b は、H、ハロゲノ、アジドまたは (C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) -アルコキシであり、そして R は、-O-C(O)-NH-R^{3 0} であり、特に、R^a が -OH であり、R^b が H であり、そして R^{3 0} が 2-フルオロフェニルである化合物；

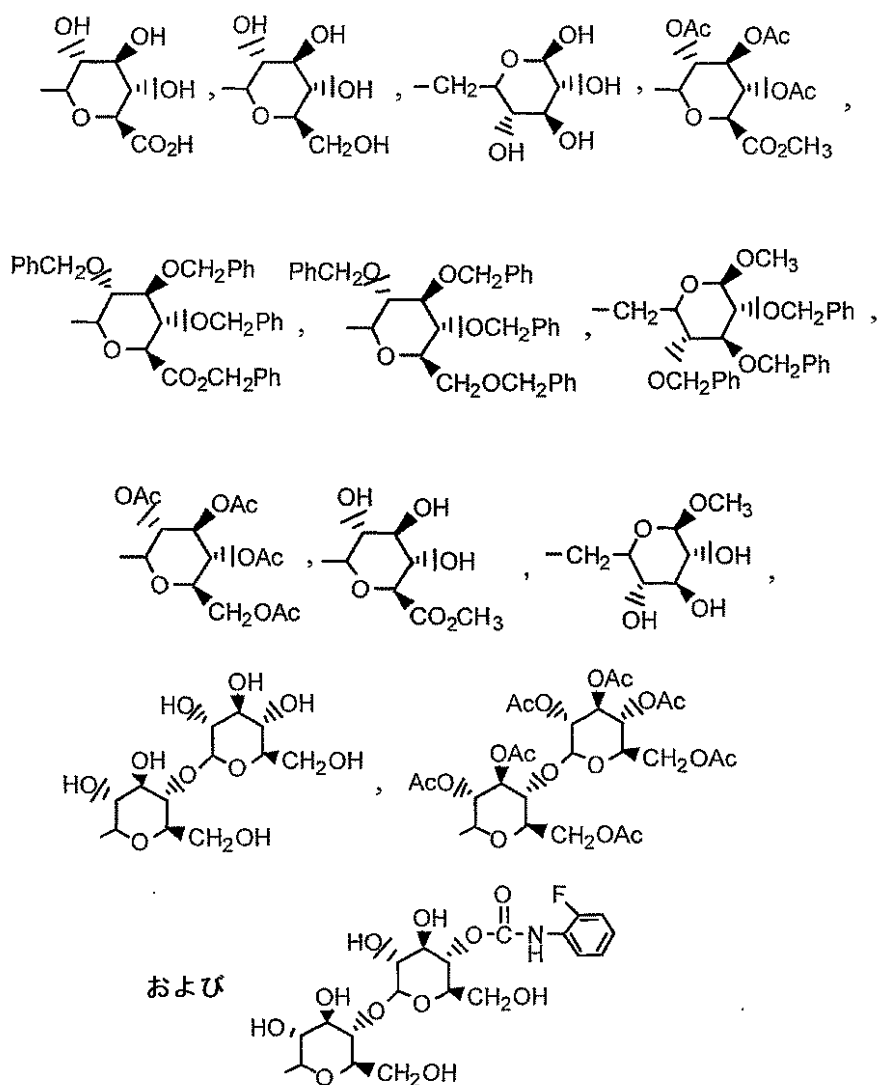
3) R、R^a および R^b は、独立して、-OH または -O-C(O)-R^{3 0} であり、そして R^{3 0} は、(C₁ ~ C₆) アルキル、T、または 1 個もしくは 2 個のハロゲノもしくは (C₁ ~ C₆) アルキル基で置換された T であり、特に、R が -OH であり、そして R^a および R^b が -O-C(O)-R^{3 0} であり、ここで、R^{3 0} が 2-フリルである化合物；ならびに

20

4) R、R^a および R^b は、独立して、-OH または ハロゲンである。好ましい化合物の 3 つのさらなるクラスは、C¹ ' アノマーオキシが β であり、C² ' アノマーオキシは、β であり、そして R 基が、α である化合物である。G および G¹ は、好ましくは、以下：

【0177】

【化176】



10

20

30

から選択され、ここで、Acは、アセチルであり、そしてPhは、フェニルである。

【0178】

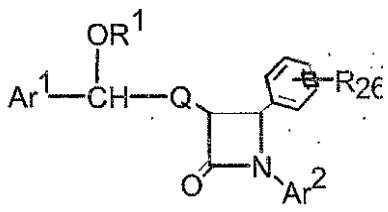
好ましくは、R²⁶は、HまたはOHであり、より好ましくは、Hである。-O-G置換基は、好ましくは、これが結合するフェニル環の4位にある。

【0179】

別の実施形態において、本発明の方法において有用な化合物は、以下の式(VIII)：

【0180】

【化177】



(VIII)

40

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物によって表され、ここで、上記式(VIII)において：

R²⁶は、以下：

- a) OH；
- b) OCH₃；
- c) フッ素、および
- d) 塩素

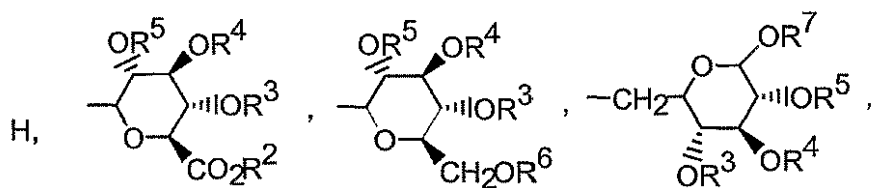
50

からなる群より選択され；

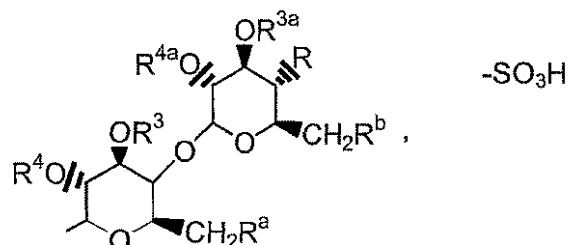
R^1 は、以下：

【0181】

【化178】



10



、天然アミノ酸および非天然アミノ酸からなる群より選択され；

R 、 R^a および R^b は、独立して、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシおよび $-W-R^{30}$ からなる群より選択され；

W は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ および $-O-C(S)-N(R^{31})-$ からなる群より独立して選択され；

R^2 および R^6 は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-C(O)$ アリールからなる群より選択され；

30

R^{30} は、 R^{32} 置換 T 、 R^{32} 置換 $-T-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、 R^{32} 置換 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換 $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルおよび R^{32} 置換 $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より独立して選択され；

R^{31} は、 H および $(C_1 \sim C_4)$ アルキルからなる群より独立して選択され；

T は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる群より独立して選択され；

R^{32} は、 H 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルファニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4)$ アルキル $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基から独立して選択され；あるいは R^{32} は、共有結合であり、そして R^{31} 、 R^{31} が結合する窒素、および R^{32} は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、 N -メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニルで置換された、ピロリジニル基、ピペリジニル基、 N -メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

Ar^1 は、アリール、または R^{10} 置換アリールであり；

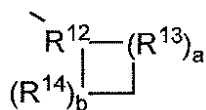
50

Ar^2 は、アリール、または R^{11} 置換アリールであり；

Q は、 $-(CH_2)_q-$ であり、ここで、 q は、2～6 であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、以下のスピロ基：

【0182】

【化179】

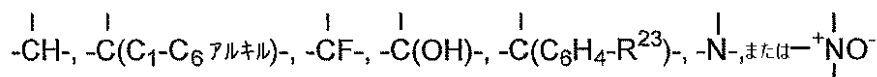


を形成し；

R^{12} は、以下：

【0183】

【化180】



であり；

R^{13} および R^{14} は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ からなる群より選択され；あるいは R^{12} は、隣接する R^{13} と一緒にあって、または R^{12} は、隣接する R^{14} と一緒にあって、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方がともに 0 ではなく；但し、 R^{13} が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、 a は 1 であり；但し、 R^{14} が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$ である場合、 b は 1 であり；但し、 a が 2 または 3 である場合、複数の R^{13} は、同じかまたは異なり得；そして但し、 b が 2 または 3 である場合、複数の R^{14} は、同じかまたは異なり得；

R^{10} および R^{11} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}$ 、 R^{20} 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、 $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{21}$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-COR^{19}$ 、 $-SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{19}$ 、 $CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3 個の置換基からなる群より選択され；

Ar^1 はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得；

R^{19} および R^{20} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、およびアリール置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

R^{21} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、または R^{24} 置換アリールであり；

R^{22} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)R^{19}$ または $-COOR^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される 1～3 個の置換基であり；そして

R^{25} は、 H 、 $-OH$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

【0184】

10

20

30

40

50

10

Ar^1 は、好ましくは、フェニルまたは R^{10} 置換フェニルであり、特に、 $(4-\text{R}^{10})$ 置換フェニルである。 R^{10} の好ましい定義は、ハロゲノであり、特に、フルオロである。

好ましくは、Qは、上で定義されたような低級アルキルまたはスピロ基であり、ここで、好ましくは、 $R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は、各々エチレンであり、そして $R^{1\ 2}$ は、

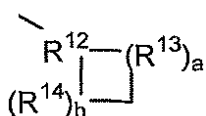
$$-\overset{|}{\text{CH}}- \text{ または } -\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$$

【 0 1 8 8 】

Ar^1 は、フェニルまたは R^{1-0} 置換フェニルであり、ここで、 R^{1-0} は、ハロゲンである；

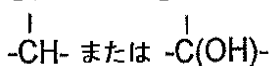
Qは、低級アルキル（すなわち、C-1～C-2）であり、Q=C-2が好ましく、またはQは、アゼチジノンの3位の環炭素と一緒にあって、以下の基：

【化 1 8 2】



を形成し；好ましくは、 $R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は、各々、エチレンであり、そして a および b は、各々 1 であり、そして $R^{1\ 2}$ は、以下：

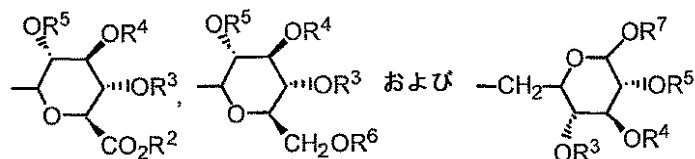
【化 1 8 3】



【 0 1 9 1 】

【 0 1 9 2 】

【化 1 8 4】

 OR^5 OR^4 

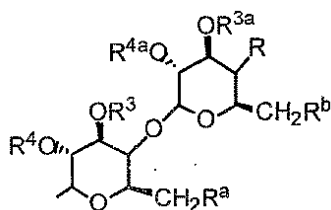
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ベンジルおよびアセチルからなる群より選択される。

【 0 1 9 3 】

以下の式：

【0194】

【化185】



の、 R^1 基について好ましい可変物は、以下の通りである：

10

R^3 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジルおよびアセチルからなる群より選択される；

R 、 R^a および R^b は、独立して、 H 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $-W-R^{30}$ からなる群より選択され、ここで、 W は、 $-O-C(O)-$ または $-O-C(O)-NR^{31}-$ であり、 R^{31} は、 H であり、 R^{30} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 T 、 $T-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または T もしくは $T-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 T は、1 個または 2 個のハロゲンまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基によって置換される。

【0195】

20

好ましい R^{30} 置換基は、2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-メチルフェニル、2-チエニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、チアゾール-2-イル-メチル、2-フリル、2-メトキシカルボニルブチルおよびフェニルである。 R 、 R^a および R^b の好ましい組合せは、以下の通りである：1) R 、 R^a および R^b は、独立して、 $-OH$ または $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、特に、 R^a は、 $-OH$ であり、そして R および R^b は、 $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、ここで、 R^{30} は、上で同定された好ましい置換基から選択され、または R および R^a は、 $-OH$ であり、そして R^b は、 $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、ここで、 R^{30} は、2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニルである；2) R^a は、 $-OH$ 、ハロゲン、アジドまたは $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシであり、 R^b は、 H 、ハロゲン、アジドまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシであり、そして R は、 $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、特に、 R^a が $-OH$ であり、 R^b が H であり、そして R^{30} が 2-フルオロフェニルである、化合物；3) R 、 R^a および R^b が、独立して、 $-OH$ または $-O-C(O)-R^{30}$ であり、そして R^{30} が、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 T 、または 1 個または 2 個のハロゲンまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換された T であり、特に、 R が $-OH$ であり、そして R^a および R^b が $-O-C(O)-R^{30}$ であり、ここで、 R^{30} が 2-フリルである、化合物；ならびに 4) R 、 R^a および R^b が、独立して、 $-OH$ またはハロゲンである。好ましい化合物の 3 つのさらなるクラスは、 C^1 ' アノマーオキシが β であり、ここで、 C^2 ' アノマーオキシが β であり、そして R 基が α である。

30

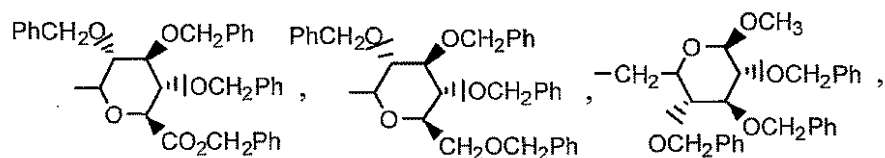
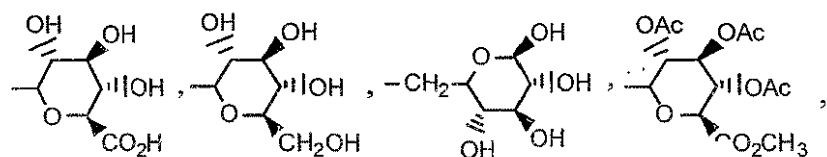
40

【0196】

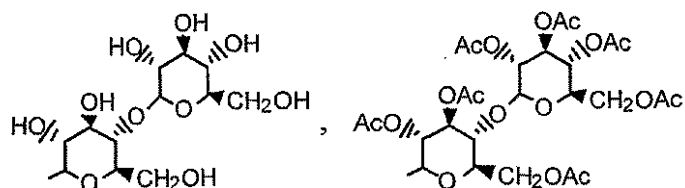
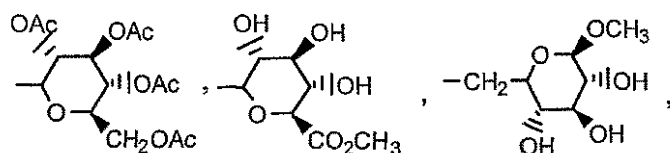
R^1 は、好ましくは、以下：

【0197】

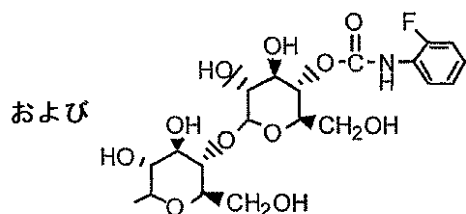
【化186】



10



20



30

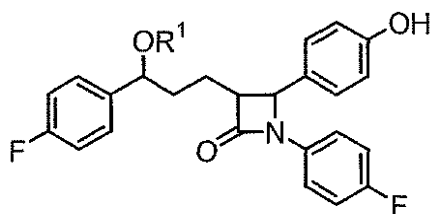
から選択され、ここで、Acは、アセチルであり、そしてPhは、フェニルである。

【0198】

本発明の有用な化合物の例は、式IX：

【0199】

【化187】



IX

40

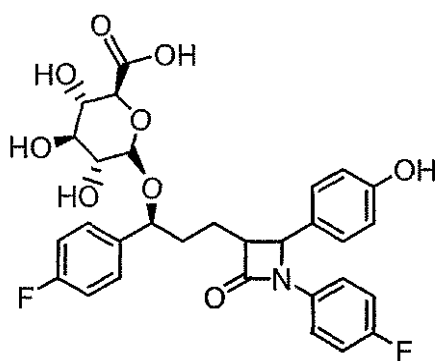
またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物によって表される化合物であり、ここで、R¹は、上で定義された通りである。

【0200】

より好ましい化合物は、式Xによって表される化合物：

【0201】

【化188】



(X)

10

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物である。

【0202】

式 I ~ X の化合物は、上記で議論された方法を含む公知の方法で調製され得る。公知の方法として、例えば、WO 93/02048 は、 $-R^1-Q-$ がアルキレン、アルケニレンまたは 1 つのヘテロ原子が挿入されたアルケン、フェニレン、シクロアルキレンである化合物の調製を記載し；WO 94/17038 は、Q がスピロ環式基である化合物の調製を記載し；WO 95/08532 は、 $-R^1-Q-$ がヒドロキシ置換アルキレン基である化合物の調製を記載し；PCT/US95/03196 は $-R^1-Q-$ が、 $-O-$ または $S(O)_0 \sim 2$ - 基を介して Ar^1 部分に結合したヒドロキシ置換アルキレンである化合物を記載し；そして 1995 年 6 月 5 日に出願された米国特許出願番号第 08/463, 619 号は、 $-R^1-Q-$ が、 $-S(O)_0 \sim 2$ - 基によってアゼチジノン環に結合したヒドロキシ置換アルキレン基である化合物の調製を記載する。

20

【0203】

被験体に投与される式 I ~ X の化合物の日用量は、単回用量または 2 ~ 4 の分割用量で投与される、一日当たり約 0.1 ~ 約 1000 mg、好ましくは一日当たり約 0.25 ~ 約 50 mg、そしてより好ましくは一日あたり約 10 mg の範囲であり得る。しかし、正確な用量は、主治医によって決定され、投与される化合物の有効性、被験体の年齢、体重、状態および反応に依存する。

【0204】

上記の化合物の薬学的に受容可能な塩の投与について、上記の重量は、塩から誘導される治療用化合物の酸当量または塩当量の重量をいう。

30

【0205】

別の代替の実施形態において、本発明の方法に使用される組成物は、上記の化合物 I ~ X の 1 つ以上との併用で、化合物 I ~ X とは異なる（例えば、化学構造で異なる）、上で考察した 1 つ以上のアルツハイマーの処置をさらに含み得る。

【0206】

アルツハイマー病を処置するのに有用であり得る適切な処置の非限定的な例として、以下の 1 つ以上の投与が挙げられる：コリンエステラーゼインヒビター、ムスカリン性レセプターアゴニスト、M2 ムスカリン性レセプターアンタゴニスト、アセチルコリン放出刺激物質、コリン取り込み刺激物質、ニコチン様コリン作用性レセプターアゴニスト、抗 $A\beta$ ワクチン、 γ -セクレターゼインヒビター、 β -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、アミロイド前駆体タンパク質アンチセンスオリゴヌクレオチド、モノアミン再取り込みインヒビター、ヒト幹細胞、遺伝子治療、向知性薬 (nootropic agent)、AMPA レセプターリガンド、増殖因子または増殖因子レセプターアゴニスト、抗炎症剤、フリーラジカルスカベンジャー、抗酸化物質、スーパーオキシドジスムターゼ刺激物質、カルシウムチャンネルブロッカー、アポトーシスインヒビター、カスパーゼインヒビター、モノアミンオキシダーゼインヒビター、エストロゲンおよびエストロゲンレセプターリガンド、NMDA レセプターアンタゴニスト、Jun N 末端キナーゼ (JNK) インヒビター、銅/亜鉛キレート剤、5-HT1a レセプターアゴニスト、NGF 刺激物質、神経保護剤、H3 ヒスタミンレセプターアンタゴニスト、カルパイン

40

50

インヒビター、ポリADPリボースポリメラーゼインヒビター、プロリルエンドペプチダーゼインヒビター、カルシウムモジュレーター、コルチコトロピン放出因子レセプターアンタゴニスト、コルチコトロピン放出因子結合タンパク質インヒビター、GABAモジュレーター、GABA-Aレセプターアンタゴニスト、GABA-Bレセプターアンタゴニスト、ニューロイムノフィリンリガンド、シグマレセプターリガンド、ガラニンレセプターリガンド、イミダゾリン/ α アドレナリン作用性レセプターアンタゴニスト、血管作用性腸管ペプチドレセプターアゴニスト、ベンゾジアゼピンレセプターインバーサアゴニスト、カンナビノイドレセプターアゴニスト、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンレセプターアゴニスト、プロテインキナーゼCインヒビター、5-HT₃レセプターアンタゴニスト、プロスタグランジンレセプターアンタゴニスト、トポイソメラーゼIIインヒビター、ステロイドレセプターリガンド、一酸化窒素モジュレーター、RAGEインヒビター、ドーパミンレセプターアゴニスト、およびそれらの組み合わせ。

10

【0207】

適切なコリンエスレラーゼインヒビターとして、塩酸ドネペジル (donepezil) (例えば、Pfizerより入手可能なARICEPT)、酒石酸リバスチグミン (rivastigmine) (例えば、Novartisより入手可能なEXELON)、タクリン (例えば、Parke-Davisより入手可能なCOGNEX)、Janssenより入手可能のガランタミン誘導体、Bayer Corp.より入手可能のメトリホナート、Nikken Chemicals Co. Ltd.より入手可能のイピダクリン (ipidacrine)、SS Pharmaceutical Co. Ltd.より入手可能のTAK-147、T-82、Forest Laboratories, Inc.より入手可能のメタンスルホニルフルオリド、CHF-2819、フェンセリン、フィズスチグミン、Anonyx Inc.より入手可能のフペルジン (huperzine)、シムセリン (cymserine)、National Institutes of Healthより入手可能のトルセリン (tolserine)、Eisai Co. Ltd.より入手可能のER-127528およびその組み合わせが挙げられる。

20

【0208】

有用なムスカリン性レセプターアゴニストとして、セビメリン (cevimeline)、PD-151832 (Pfizer Inc.より入手可能)、YM-796 (Yamanouchi Pharmaceutical Inc.より入手可能)、P-58 (Phytopharm plcより入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

30

【0209】

適切なアセチルコリン放出刺激物質として、ミナプリン、モンチレリン (Grunenthal GmbHより入手可能)、T-588 (Toyama Chemical Co. Ltd.より入手可能)、XE-991およびその組み合わせが挙げられる。有用なコリン取り込み刺激物質として、MKC-231 (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.より入手可能) が挙げられる。

【0210】

適切なニコチン様コリン作用性レセプターアゴニストとして、アルチニクリン (altinicline) (SIBIA Neurosciences Inc.より入手可能)、SIB-1553A、ABT-089 (米国特許第5278176号で開示され、Abbott Laboratoriesより入手可能)、ニコチンパッチ、GRS-21、TC-2403およびその組み合わせが挙げられる。

40

【0211】

適切な抗A β ワクチンとしては、AN-1792が挙げられる。

【0212】

適切なアミロイド凝集インヒビターとして、レウマコン (reumacon) (Conpharm ABより入手可能)、NC-531 (Neurochem Inc.より入手可能)、PPI-1019 (Praecis Pharmaceuticals Inc.より入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

50

【0213】

適切なモノアミン再取り込みインヒビターとして、NS-2330が挙げられる。

【0214】

適切な向知性薬として、オキシラセタム (ISF Societa Per Azioniより入手可能)、プラミラセタム (Warner Lambert Co.より入手可能)、イデベノン (Takeda Chemical Inds. Ltd.より入手可能)、アナプソス (anapsos) (ASAC Pharmaceuticals Internationalより入手可能)、ネブラセタム (Boehringer Ingelheim Corp.より入手可能)、JTP-2942 (Japan Tobacco Inc.より入手可能)、ファソラセタム (fasoracetam) (Nippon Shinyaku Co. Ltd.より入手可能)、バコシド類 (bacosides) (Central Drug Research Instituteより入手可能)、アルゼン (alzene) (Bar-Ilan Universityより入手可能)、KA-672 (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.より入手可能)、アラプチド (alaptid) (VUFBより入手可能)、IQ-200、ALE-26015 (Allelix Pharm-Eco LPより入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

【0215】

有用なAMPAレセプターリガンドとして、CX-516、CX-691 (Cortex Pharmaceuticals Inc.より入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

【0216】

適切な増殖因子または増殖因子レセプターアゴニストとして、レテプリニム (leteprininim) が挙げられる。

【0217】

適切な抗炎症剤として、COX2インヒビター (例えば、VIOXX rofecoxib (Merck & Co., Inc.より入手可能) およびCELEBREX celecoxib (Pfizerより入手可能)、サイトカインインヒビター (例えば、サリドマイド (WO 95/04533に開示される) およびデキサナビノール (dexanabinol)) 補体インヒビター、ロイコトリエンレセプターアンタゴニストおよびその組み合わせが挙げられる。

【0218】

有用なフリーラジカルスカベンジャー／抗酸化物質として、EGb-761 (Yuyu Industrial Co.より入手可能)、CPI-22、デキサナビノールおよびその組み合わせが挙げられる。

【0219】

適切なカルシウムチャンネルブロッカーとして、タモラリジン (tamolarizine) (Nippon Chemipharm Co., Ltd.より入手可能)、ニモジピン (Bayer AGより入手可能)、PD-176078 (Elan Pharmaceuticals, Inc.より入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

【0220】

適切なアポトシスインヒビターとして、アセチル-L-カルニチン、CEP-1347 (Cephalon, Inc.より入手可能)、TCH-346 (Novartis AGより入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

【0221】

有用なカスパーゼインヒビターはプラルナカサン (pralnacasan) である。

【0222】

適切なモノアミンオキシダーゼインヒビターとして、モクロベミド (moclobemide) (Roche Holding AGより入手可能)、セレジリン、ラサジリン (rasagiline) (Teva Pharmaceutical Inds. Lt 50

d. より入手可能)、SL-25. 1188、Ro-41-1049 (Roche Holding AGより入手可能)、およびその組み合わせが挙げられる。

【0223】

適切なNMDAレセプターアンタゴニストとして、メマンチン、イペノキサゾン (ipenoxazone) (Nippon Chemiphar Co. Ltd. より入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

【0224】

適切な銅／亜鉛キレート剤として、クリオキノール (PN Gerolymatos SAより入手可能) が挙げられる。

【0225】

有用な5-HT1aレセプターアゴニストは、AP-159 (Asahi Kasei Corp. より入手可能) であり；適切なNGF刺激物質は、キサリプロデン (xaliprodene) (Sanofi-Synthelaboより入手可能) である。

【0226】

適切な神経保護剤として、シチコリン、GS-1590 (Leo Pharmaceutical Products Ltd. より入手可能)、A/S、CPI-1189 (Centaur Pharmaceuticals Inc. より入手可能)、SR-57667 (Sanofi-Synthelaboより入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

【0227】

適切なH3ヒスタミンレセプターアンタゴニストとして、GT-2016およびGT-2331 (共にGliatech, Inc. より入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

【0228】

有用なプロリルエンドペプチダーゼインヒビターとして、ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd. より入手可能)、Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co. Ltd. より入手可能) およびその組み合わせが挙げられる。

【0229】

有用なカルシウムモジュレーターとして、ニューロカイック (neurocainc) (Appollo Biopharmaceuticals Inc. より入手可能) が挙げられる。

【0230】

適切なコルチコトロピン放出因子レセプターアンタゴニストとして、NBI-113 (Neurocrine Biosciences, Inc. より入手可能) が挙げられる。

【0231】

有用なGAMAモジュレーターとして、NGD 97-1 (Neurogen Corp. より入手可能) が挙げられる。

【0232】

適切なシグマレセプターリガンドは、イグメシン (igmesine) (Pfizer Inc. より入手可能) である。

【0233】

有用なイミダゾリン／ α アドレナリン作用レセプターアンタゴニストは、エファロキサン (Reckitt & Colman PLCより入手可能) である。

【0234】

適切な血管作用性腸管ペプチドレセプターアゴニストは、ステアリル-Nle-VIPである。

【0235】

有用なベンゾジアゼピンレセプターインバースアゴニストは、S-8510 (Shionogi & Co. Ltd. より入手可能) である。

10

20

30

40

50

【0236】

適切なカンナビノイドレセプターアゴニストは、ドロナビノール (Unimed Pharmaceuticals Inc. より入手可能) である。

【0237】

有用な甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンレセプターアゴニストは、タルチレリン (talitireline) (Tanabe Seiyaku Co. Ltd. より入手可能) およびプロチレリン (Takeda Chemical Inds. Inc. より入手可能) が挙げられる。

【0238】

適切な5-HT₃レセプターアンタゴニストは、GYKI-46903である。

10

【0239】

有用なトポイソメラーゼIIインヒビターは、ヨードドキソルビシン (Pharmacia & Upjohn ABより入手可能) である。

【0240】

適切なステロイドレセプターアゴニストは、GL-701 (Leland Stanford Junior Universityより入手可能) である。

【0241】

有用なコルチコステロイドレセプターアンタゴニストは、アンチコート (anticort) である。

【0242】

適切な一酸化窒素モジュレーターは、GL-701である。

20

【0243】

適切なRAGEインヒビターは、ALT-711 (Alteon Inc. より入手可能) である。

【0244】

有用なドーパミンレセプターアゴニストは、スペラミン (speramine) である。

【0245】

一般的に、上で考察したように化合物I~Xとは異なるアルツハイマーの処置の1日当たりの総用量は、単回用量または分割用量で約0.01~約1000mg/日、および好ましくは約0.5~約20mg/kg (体重)/日の範囲に及び得る。

30

【0246】

本発明の別の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、以下で議論するように、コレステロール生合成インヒビターおよび/または脂質低下剤のような、1つ以上の薬理的因子または治療剤あるいは薬物をさらに含み得る。

【0247】

適切なコレステロール生合成インヒビターの非限定的な例として、HMG CoAレダクターゼの競合的インヒビター、コレステロール生合成の律速段階、スクアレンシンターゼインヒビター、スクアレンエポキシダーゼインヒビターおよびその混合物が挙げられる。適切なHMG CoAレダクターゼインヒビターの非限定的な例として、ロバスタチン (例えば、Merck & Co. より入手可能なMEVACOR (登録商標))、プラバスタチン (例えば、Bristol Meyers Squibbより入手可能なPRAVA CHOL (登録商標))、フルバスタチン (fluvastatin)、シンバスタチン (例えば、Merck & Co. より入手可能なZOCOR (登録商標))、アトロバスタチン (atorvastatin)、セリバスタチン (cerivastatin)、Cl-981およびピタバスタチン (pitavastatin) (例えば、Negma Kowa (Japan) のNK-104)、ロスバスタチン (rosuvastatin) ; HMG CoAシンテターゼインヒビター (例えば、L-659, 699 ((E, E)-11-[3'-R-(ヒドロキシメチル)-4'-オキソ-2'-R-オキセタニル]-3, 5, 7R-トリメチル-2, 4-ウンデカジエン酸) ; スクアレン合成インヒビター (例えば、スクアレスタチン (squalestatin) 1) ; およびスクアレンエポ

40

50

キシダーゼインヒビター（例えば、NB-598（（E）-N-エチル-（6，6-ジメチル-2-ヘプテン-4-イニル）-3-〔（3，3'-ビチオフェン-5-イル）メトキシ〕ベンゼン-メタナミン（methanamine）塩酸塩）および他のステロール生合成インヒビター（例えばDMP-565）が挙げられる。好ましいHMG CoAレダクターゼインヒビターとして、ロバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチンが挙げられる。最も好ましいHMG CoAレダクターゼインヒビターはシンバスタチンである。

【0248】

一般的に、コレステロール生合成インヒビターの1日の総用量は、単回用量または2～3の分割用量で約0.1～約160mg/日、および好ましくは約0.2～約80mg/日の範囲であり得る。 10

【0249】

別の実施形態において、本発明の組成物および方法において使用される組成物は、以下で議論するような他の脂質低下剤を1つ以上さらに含み得る。例えば、1つ以上のPPAR活性化剤は、上で考察した式I～Xの化合物と共に、またはそれらと組み合わせて同時投与され得る。

【0250】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター（PPAR）に対する活性化剤を少なくとも1つ（1つ以上）をさらに含む、組成物または治療的併用もまた、本発明において有用である。活性化剤は、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターに対しアゴニストとして作用する。PPARの3つのサブタイプは同定されており、これらはペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターα（PPARα）、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターγ（PPARγ）およびペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターδ（PPARδ）として命名される。PPARδはまた文献においてPPARβおよびNUC1と称され、これらの名前のそれぞれは、同じレセプターを言及するということに留意すべきである。 20

【0251】

PPARαは脂質の代謝を調節する。PPARαは、フィブラート（fibrate）および多数の培地ならびに長鎖脂肪酸によって活性化され、そして脂肪酸のβ酸化の刺激に関与する。PPARγレセプターサブタイプは、脂肪細胞分化のプログラムの活性化に関与し、肺でのペルオキシソーム増殖の刺激には関与しない。PPARδは、ヒトにおける高密度リポタンパク質（HDL）レベルの増加に有用であると認識されている。例えば、WO 97/28149を参照のこと。 30

【0252】

とりわけ、PPARα活性化剤化合物は、トリグリセリドの低下、LDLレベルの穏やかな低下、およびHDLレベルの増加に有用である。PPARα活性化剤の有用な例として、フィブラートが挙げられる。

【0253】

適切なフィブリン酸（fibrin acid）誘導体（「フィブラート」）の非限定な例として、クロフィブラート（clofibrate）（例えば、エチル2-（p-クロロフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸エチル、例えば、Wyeth-Ayerst から市販されているATROMID-S（登録商標）カプセル）；ゼムフィブロジル（gemfibrozil）（例えば、5-（2，5-ジメチルフェノキシ）-2，2-ジメチルペンタン酸、例えば、Parkes-Davisから市販されているLOPID（登録商標）錠）；シプロフィブラート（C. A. S. 登録番号52214-84-3、米国特許第3，948，973号（本明細書中に参考として援用される）を参照のこと）；ベンザフィブラート（benzafibrate）（C. A. S. 登録番号41859-67-0、米国特許第3，781，328号（本明細書中に参考として援用される）を参照のこと）；クリノフィブラート（C. A. S. 登録番号30299-08-2、米国特許第3，716，583号（本明細書中に参考として援用される）を参照のこと）；ビニフィブラート（C. A. S. 登録番号69047-39-8、BE 884722（本明細書 40 50

中に参考として援用される)を参照のこと) ; リフィブラート (C. A. S. 登録番号 96609-16-4) ; フェノフィブラート (例えば、Abbott Laboratories から市販されている TRICOR (登録商標) 微粉化フェノフィブラート (2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチル-プロパン酸, 1-メチルエチルエステル) または、Laboratoire Fournier (France) から市販されている LIPANTHYL (登録商標) 微粉化フェノフィブラート) ; ならびにこれらの混合物が挙げられる。これらの混合物は、種々の形態 (酸形態、塩形態、ラセミ体、エナンチオマー、双性イオンおよび互変異性体を含むが、これらに限定されない) で使用され得る。

【0254】

本発明の実施に有用である PPAR α 活性化剤の他の例として、米国特許第 6, 028, 109 号 (本明細書中に参考として援用される) で開示される適切なフルオロフェニル化合物 ; WO 00/75103 (本明細書中に参考として援用される) で開示される特定の置換フェニルプロピオン酸化合物 ; WO 98/43081 (本明細書中に参考として援用される) で開示される PPAR α 活性化剤化合物が挙げられる。

【0255】

適切な PPAR γ 活性化剤の非限定的な例として、グリタゾン (glitazone) 類またはチアゾリジンジオン類の誘導体 (例えば、トログリタゾン (troglitazone) (例えば、Parke-Davis から市販されている REZULIN (登録商標) トログリタゾン (-5-[[4-[3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) メトキシ] フェニル] メチル]-2, 4-チアゾリジンジオン)) ; ロシグリタゾン (rosiglitazone) (例えば、SmithKline Beecham から市販されている AVANDIA (登録商標) マレイン酸ロシグリタゾン (-5-[[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ) エトキシ] フェニル] メチル]-2, 4-チアゾリジンジオン, (Z)-2-ブテンジオエート) (1:1) およびピオグリタゾン (Takeda Pharmaceuticals から市販されている ACTOSTM 塩酸ピオグリタゾン (5-[[4-[2-(5-エチル-2-ピリジニル) エトキシ] フェニル] メチル]-2, 4-チアゾリジンジオン-塩酸塩)) が挙げられる。他の有用なチアゾリジンジオン類として、WO 98/05331 (本明細書中に参考として援用される) で開示されるシグリタゾン、エングリタゾン (englitazone)、ダルグリタゾン (darglitazone) および BRL 49653 ; WO 00/76488 (本明細書中に参考として援用される) で開示される PPAR γ 活性化剤化合物 ; 米国特許第 5, 994, 554 号 (本明細書中に参考として援用される) で開示される PPAR γ 活性化剤化合物が挙げられる。

【0256】

他の有用な PPAR γ 活性化剤化合物として、米国特許第 5, 859, 051 号 (本明細書中に参考として援用される) で開示される特定のアセチルフェノール類 ; WO 99/20275 (本明細書中に参考として援用される) で開示される特定のキノリンフェニル化合物 ; WO 99/38845 (本明細書中に参考として援用される) で開示されるアリル化合物 ; WO 00/63161 で開示される特定の 1, 4-二置換フェニル化合物 ; WO 01/00579 (本明細書中に参考として援用される) で開示される特定のアリール化合物 ; WO 01/12612 および WO 01/12187 (本明細書中に参考として援用される) で記載される安息香酸化合物 ; および WO 97/31907 (本明細書中に参考として援用される) で開示される置換 4-ヒドロキシフェニルアルコン酸化合物が挙げられる。

【0257】

とりわけ、PPAR δ 化合物は、トリグリセリドレベルの低下、または HDL レベルの増加に有用である。PPAR δ 活性化剤の非限定的な例として、適切なチアゾール誘導体およびオキサゾール誘導体 (例えば、WO 01/00603 (本明細書中に参考として援用される) で開示される、C. A. S. 登録番号 317318-32-4) ; WO 97

10

20

30

40

50

／28149（本明細書中に参考として援用される）で開示される、特定のフルオロ、クロロ、またはチオ フェノキシフェニル酢酸；米国特許第5,093,365号（本明細書中に参考として援用される）で開示される、適切な β -酸化不可能な脂肪酸アナログ；およびWO 99/04815（本明細書中に参考として援用される）で開示されるPPAR δ 化合物が挙げられる。

【0258】

さらに、PPAR α 、PPAR γ 、PPAR δ の様々な組み合わせを活性化させる複数の機能を有する化合物はまた、本発明の実施で有用である。非限定的な例として、米国特許第6,248,781号；WO 00/23416；WO 00/23415；WO 00/23425；WO 00/23445；WO 00/23451；およびWO 00/63153（これらすべてが本明細書中に参考として援用される）に開示される特定の置換アリール化合物が挙げられ、これらは、有用なPPAR α 活性化剤化合物および／またはPPAR γ 活性化剤化合物として記載されている。有用なPPAR α 活性化剤化合物および／またはPPAR γ 活性化剤化合物の他の非限定的な例として、WO 97/25042（本明細書中に参考として援用される）で開示される活性化剤化合物；WO 00/63190（本明細書中に参考として援用される）で開示される活性化剤化合物；WO 01/21181（本明細書中に参考として援用される）で開示される活性化剤化合物；WO 01/16120（本明細書中に参考として援用される）で開示されるピアリールオキサ（チア）ゾール化合物；WO 00/63196およびWO 00/63209（本明細書中に参考として援用される）で開示される化合物；米国特許第6,008,237（本明細書中に参考として援用される）で開示される、置換5-アリール-2,4-チアゾリジンジオン化合物；WO 00/78312およびWO 00/78313G（本明細書中に参考として援用される）で開示されるアリールチアゾリジンジオン化合物およびアリールオキサゾリジンジオン化合物；WO 98/05331（本明細書中に参考として援用される）で開示される、GW2331または（2-（4-〔ジフルオロフェニル〕-1-ヘプチルウレイド）エチル）フェノキシ）-2-メチル酪酸化合物；米国特許第6,166,049号（本明細書中に参考として援用される）で開示されるアリール化合物；WO 01/17994（本明細書中に参考として援用される）で開示されるオキサゾール化合物；およびWO 01/25225およびWO 01/25226（本明細書中に参考として援用される）で開示されるジチオラン化合物が挙げられる。

【0259】

他の有用なPPAR活性化剤化合物として、WO 01/14349、WO 01/14350およびWO 01/04351（本明細書中に参考として援用される）で開示される、置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン化合物；WO 00/50392（本明細書中に参考として援用される）で開示される、メルカプトカルボキシル化合物；WO 00/53563（本明細書中に参考として援用される）で開示される、アスコフラノン（ascofuranone）化合物；WO 99/46232（本明細書中に参考として援用される）で開示されるカルボキシル化合物；WO 99/12534（本明細書中に参考として援用される）で開示される化合物；WO 99/15520（本明細書中に参考として援用される）で開示されるベンゼン化合物；WO 01/21578（本明細書中に参考として援用される）で開示される α -アニスアミド化合物；およびWO 01/40192（本明細書中に参考として援用される）で開示されるPPAR活性化剤化合物が挙げられる。

【0260】

ペルオキシソーム増幅因子により活性化されるレセプター活性化剤が、特定の状態を処置するために治療的に有効な量で投与され、治療的に有効な量とは、例えば、単回用量または2～4分割用量で与えられる、日用量で好ましくは約50～約3000mg/日、そしてより好ましくは約50～約2000mg/日の範囲にわたる。しかし、正確な用量は、臨床医に通うことによって決定され、投与される化合物の有効性、被験体の年齢、体重、状態および反応のような因子に依存する。

【0261】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、1つ以上の胆汁酸金属イオン封鎖剤（不溶性アニオン交換樹脂）をさらに含み得、この組成物は、上で考察した式I～Xの化合物と同時投与されるか、あるいは併用される。

【0262】

胆汁酸金属イオン封鎖剤は、腸で胆汁と結合して、胆汁酸の腸肝循環を妨害し、そしてステロイドの糞便排泄の増加を引き起こす。胆汁酸金属イオン封鎖剤の使用は、その非全身性様式の作用のために所望される。胆汁酸金属イオン封鎖剤は、肝内コレステロールを低下し得、そして、血漿由来のLDLと結合する、アポB/E（LDL）レセプターの合成を促進して、さらに血中コレステロールレベルを低下し得る。

10

【0263】

適切な胆汁酸金属イオン封鎖剤の非限定的な例としては、コレスチラミン（胆汁酸に結合し得る四級アンモニウムカチオン基を含むスチレンージビニルベンゼンコポリマー、例えば、QUESTRAN（登録商標）金属イオン封鎖剤またはQUESTRAN LIGHT（登録商標）金属イオン封鎖剤（これらはBristol-Myers Squibbから入手可能である））、コレスチポール（ジエチレントリアミンと1-クロロ-2,3-エポキシプロパンとのコポリマー、例えば、COLESTID（登録商標）錠剤（これはPharmaciaから入手可能である））、コレセベラムヒドロクロリド（colesevelam hydrochloride）（例えば、WelChol（登録商標）Tablets（エピクロロヒドリンと架橋され、そして1-ブロモデカンおよび（6-ブromoヘキシル）-トリメチルアンモニウムブロミドでアルキル化された、ポリ（アリアルアミンヒドロクロリド）（これはSankyから入手可能である））、水溶性誘導体（例えば、3,3-アイオエン（ioene）、N-（シクロアルキル）アルキルアミンおよびポリグルサム（poliglusam）、不溶性四級化ポリスチレン、サポニンおよびそれらの混合物が挙げられる。他の有用な胆汁酸金属イオン封鎖剤は、PCT特許出願WO97/11345およびWO98/57652、ならびに米国特許第3,692,895号および同第5,703,188号（これらは本明細書中で参考として援用される））に開示される。適切な無機コレステロール金属イオン封鎖剤としては、サリチル酸ビスマス+モンモリロナイトクレイ、水酸化アルミニウムおよび炭酸カルシウム制酸剤が挙げられる。

20

30

【0264】

一般に、胆汁酸金属イオン封鎖剤の一日あたりの全用量は、単回用量または2～4の分割用量で、約1～約50g/日、好ましくは約2～約16g/日の範囲であり得る。

【0265】

代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の式I～Xの化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、一つ以上の回腸胆汁酸輸送（「IBAT」）インヒビター（またはアピカルナトリウム共依存性胆汁酸輸送（「ASBT」）インヒビター）をさらに含み得る。このIBATインヒビターは、胆汁酸輸送を阻害して、LDLコレステロールレベルを減少し得る。適切なIBATインヒビターの非限定的な例としては、ベンゾチエピン（例えば、2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン1,1-ジオキシド構造を含む治療用化合物（例えば、本明細書中で参考として援用されるPCT特許出願WO00/38727に開示される化合物））が挙げられる。

40

【0266】

一般に、IBATインヒビターの一日あたりの全用量は、単回用量または2～4の分割用量で、約0.01～約1000mg/日、好ましくは約0.1～約50mg/日の範囲であり得る。

【0267】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の式I～Xの化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、ニコチン酸（ナイアシン）および/またはその誘導体をさらに含み得る。

50

【0268】

本明細書中で使用される場合、「ニコチン酸誘導体」とは、ピリジン-3-カルボキシレート構造またはピラジン-2-カルボキシレート構造を含む化合物を意味し、利用可能な場合には、その酸形態、塩、エステル、双生イオンおよび互変異性体を含む。ニコチン酸誘導体の例としては、ニセリトロール、ニコフラノースおよびアシピモクス（5-メチルピラジン-2-カルボン酸4-オキシド）が挙げられる。ニコチン酸およびその誘導体は、VLDLおよびその代謝産物のLDLの肝臓産生を阻害し、そしてHDLおよびアポA-1のレベルを増加する。適切なニコチン酸産物の例は、NIASPAN（登録商標）（ナイアシン遅延放出錠剤）（これはKosから入手可能である）である。

【0269】

一般に、ニコチン酸およびその誘導体の一日あたりの全用量は、単回用量または分割用量で、約500～約10,000mg/日、好ましくは約1000～約8000mg/日、より好ましくは約3000～約6000mg/日の範囲であり得る。

【0270】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の式I-Xの化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、一つ以上のAcylCoA：コレステロールO-アシルトランスフェラーゼ（「ACAT」）インヒビター（これはLDLおよびVLDLのレベルを減少させ得る）をさらに含み得る。ACATは、過剰な細胞内コレステロールのエステル化を担う酵素であり、VLDL（これは、コレステロールのエステル化の生成物である）の合成、およびアポB-100含有リポタンパク質の過剰産生を減少し得る。

【0271】

有用なACATインヒビターの非限定的な例としては、アバシミブ（avasimibe）（[[2, 4, 6-トリス（1-メチルエチル）フェニル]アセチル]スルファミン酸2, 6-ビス（1-メチルエチル）フェニルエステル、以前はCL-1011として公知）、HL-004、レシミビド（lecimibide）（DuP-128）およびCL-277082（N-2, 4-ジフルオロフェニル）-N-[[4-（2, 2-ジメチルプロピル）フェニル]メチル]-N-ヘプチルウレア）が挙げられる。P. Changら、「Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis」Drugs 2000 Jul; 60（1）; 55-93（これは本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。

【0272】

一般に、ACATインヒビターの一日内あたりの全用量は、単回用量または2～4の分割用量で、約0.1～約1000mg/日の範囲であり得る。

【0273】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の式I-Xの化合物と同時投与されるかまたはこの化合物と組み合わせられる、一つ以上のコレステリルエステル転移タンパク質（「CEPT」）インヒビターをさらに含み得る。CEPTは、コレステリルエステル保有HDLおよびVLDL中のトリグリセリドの交換または転移を担う。

【0274】

適切なCEPTインヒビターの非限定的な例は、PCT特許出願WO00/38721および米国特許第6, 147, 090号（これらは本明細書中で参考として援用される）に開示される。膵臓コレステリルエステルヒドロラーゼ（pCEH）インヒビター（例えば、WAY-121898）もまた、上記のフィブリン酸（fibrin acid）誘導体およびステロール吸収インヒビターと共にかまたは組み合わせることで同時投与され得る。

【0275】

一般に、CEPTインヒビターの一日内あたりの全用量は、単回用量または分割用量で、約0.01～約1000mg/日、好ましくは約0.5～約20mg/kg体重/日の範囲

10

20

30

40

50

であり得る。

【0276】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の式 I - X の化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、プロブコールまたはその誘導体（例えば、AGI-1067、ならびに米国特許第 6, 121, 319 号および同第 6, 147, 250 号に開示される他の誘導体）（これは LDL および HDL のレベルを減少させ得る）をさらに含み得る。

【0277】

一般に、プロブコールまたはその誘導体の一日あたりの全用量は、単回用量または 2 ~ 4 の分割用量で、約 10 ~ 約 2000 mg / 日、好ましくは約 500 ~ 約 1500 mg / 日の範囲であり得る。 10

【0278】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の I - X の化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、一つ以上の低密度リポタンパク質 (LDL) レセプターアクチベータをさらに含み得る。適切な LDL - レセプターアクチベータの非限定的な例としては、HOE-402 (LDL レセプター活性を直接刺激するイミダゾリジニルピリミジン誘導体) が挙げられる。M. Huettinger ら、「Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway」、Arterioscler. Thromb. 1993; 13: 1005 - 12 を参照のこと。 20

【0279】

一般に、LDL レセプターアクチベータの一日あたりの全用量は、単回用量または 2 ~ 4 の分割用量で、約 1 ~ 約 1000 mg / 日の範囲であり得る。

【0280】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の I - X の化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、魚油（これは ω 3 脂肪酸 (3-PFA) を含む）（これは、VLDL およびトリグリセリドのレベルを減少させ得る）をさらに含み得る。一般に、魚油または ω 3 脂肪酸の一日あたりの全用量は、単回用量または 2 ~ 4 の分割用量で、約 1 ~ 約 30 g / 日の範囲であり得る。 30

【0281】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の I - X の化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、天然の水溶性繊維（例えば、オオバコ、ガーゴム、オートムギおよびペクチン）（これはコレステロールを減少させ得る）をさらに含み得る。一般に、天然の水溶性繊維の一日あたりの全用量は、単回用量または 2 ~ 4 の分割用量で、約 0.1 ~ 約 10 g / 日の範囲であり得る。

【0282】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の I - X の化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、植物ステロール、植物スタノール (stanol) および / または植物スタノールの脂肪酸エステル（例えば、BENECOL (登録商標) マーガリンで使用されるシトスタノール (sitostanol) エステル）（これはコレステロールレベルを減少させ得る）をさらに含み得る。一般に、植物ステロール、植物スタノールおよび / または植物スタノールの脂肪酸エステルの一日あたりの全用量は、単回用量または 2 ~ 4 の分割用量で、約 0.5 ~ 約 20 g / 日の範囲であり得る。 40

【0283】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記の I - X の化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、一つ以上の抗酸化物（例えば、プロブコール、トコフェノール、アスコルビン酸、 β -カロチンおよびセレン、またはビタミン（例えば、ビタミン B₆ またはビタミン B₁₂））をさらに含み得る。一般に、抗酸化物ま 50

たはビタミンの一日あたりの全用量は、単回用量または2～4の分割用量で、約0.05から約10g/日の範囲であり得る。

【0284】

別の代替の実施形態において、本発明の方法で使用される組成物は、上記のI-Xの化合物と同時投与されるかまたは組み合わせられる、単球およびマクロファージインヒビター（例えば、ポリ不飽和脂肪酸（PUFA））、甲状腺ホルモン（CGS-26214（フッ素化された環を有するチロキシン化合物）のようなチロキシナーナログを含む）、遺伝子治療および組換えアポEのような組換えタンパク質の使用をさらに含み得る。一般に、これらの薬剤の一日あたりの全用量は、単回用量または2～4の分割用量で、約0.01～約1000mg/日の範囲であり得る。

10

【0285】

ホルモン補充剤およびホルモン補充組成物をさらに含む組成物または治療的組み合わせもまた、本発明において有用である。有用なホルモン剤およびホルモン組成物としては、アンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロン、それらの薬学的に受容可能な塩および誘導体が挙げられる。これらの薬剤および組成物の組み合わせもまた有用である。

【0286】

アンドロゲンとエストロゲンの組み合わせの投薬量は、変動し、望ましくは、約1mg～約4mgのアンドロゲンと約1mg～約3mgのエストロゲンである。例としては、アンドロゲンとエストロゲンの組み合わせ（例えば、エステル化エストロゲン（ナトリウムエストロンスルフェートおよびナトリウムエキリンスルフェート）とメチルテストステロン（17-ヒドロキシ-17-メチル、（17B）-アンドロスト-4-エン-3-オン）との組み合わせ（ESTRATESTとの商品名でSolvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GAから入手可能））が挙げられるが、これに限定されない。

20

【0287】

アンドロゲンとエストロゲンとの組み合わせは、約0.01mg～8mg、望ましくは約0.3mg～約3.0mgの投薬量で変動し得る。有用なアンドロゲンとエストロゲンとの組み合わせとしては、以下が挙げられる：

（a）9種の合成エストロゲン物質（ナトリウムエストロンスルフェート、ナトリウムエキリンスルフェート、ナトリウム17 α -ジヒドロエキリンスルフェート、ナトリウム17 α -エストラジオールスルフェート、ナトリウム17 β -ジヒドロエキリンスルフェート、ナトリウム17 α -ジヒドロエキレニンスルフェート、ナトリウム17 β -ジヒドロエキレニンスルフェート、ナトリウムエキレニンスルフェートおよびナトリウム17 β -エストラジオールスルフェートを含む）のブレンド；CENESTINとの商品名でDuramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OHから入手可能）；

30

（b）エチニルエストラジオール（19-ノル-17 α -プレグナ-1,3,5（10）-トリエン-20-イン-3,17-ジオール；ESTINYLとの商品名でSchering Plough Corporation, Kenilworth, NJから入手可能）；

40

（c）エステル化エストロゲンの組み合わせ（例えば、ナトリウムエストロンスルフェートとナトリウムエキリンスルフェート）；ESTRATABとの商品名でSolvayから、およびMENESTとの商品名でMonarch Pharmaceuticals, Bristol, TNから入手可能；

（d）エストロピペート（ピペラジンエストラ-1,3,5（10）-トリエン-17-オン、3-（スルホオキシ）-エストロンスルフェート）；OGENとの商品名でPharmacia & Upjohn, Peapack, NJから、およびORTHOE-ESTとの商品名でWomen First Health Care, Inc., San Diego, CAから入手可能；ならびに

（e）抱合卵胞ホルモン（17 α -ジヒドロエキリン、17 α -エストラジオールおよび

50

17β-ジヒドロエキリン) ; PREMARINとの商品名でWyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PAから入手可能。

【0288】

プロゲステロンおよびエストロゲンはまた、種々の投薬量（一般的には、約0.05～約2.0mgのプロゲステロンおよび約0.001mg～約2mgのエストロゲン、望ましくは、約0.1mg～約1mgのプロゲステロンおよび約0.01mg～約0.5mgのエストロゲン）で投与され得る。投薬量およびレジメンが変動し得るプロゲステロンとエストロゲンとの組み合わせの例としては、以下が挙げられる：

(a) エストラジオール（エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17β-ジオールヘミヒドレート (hemihydrate)）とノルエチンドロン（17β-アセトキシ-19-ノル-17α-プレグン-4-エン-2-イン-3-オン）との組み合わせ；これはACTIVEELLAとの商品名でPharmacia & Upjohn, Peapack, NJから入手可能である；

(b) レボノルゲストレル (d(-)-13β-エチル-17α-エチニル-17β-ヒドロキシゴン-4-エン-3-オン) とエチニルエストラジオールとの組み合わせ；ALESSEとの商品名でWyeth-Ayerstから、LEVORAおよびTRIVORAとの商品名でWatson Laboratories, Inc., Corona, CAから、NORDETTEとの商品名でMonarch Pharmaceuticalsから、ならびにTRIPHASILとの商品名でWyeth-Ayerstから入手可能である；

(c) エチノジオールジアセテート（19-ノル-17α-プレグン-4-エン-20-イン-3β, 17-ジオールジアセテート）とエチニルエストラジオールとの組み合わせ；DEMULENとの商品名でG. D. Searle & Co., Chicago, ILから、およびZOZIAとの商品名でWatsonから入手可能である；

(d) デソゲストレル（13-エチル-11-メチレン-18, 19-ジノル-17α-プレグン-4-エン-20-イン-17-オール）とエチニルエストラジオールとの組み合わせ；DESORENおよびMIRCETTEとの商品名でOrganonから、ならびにORTHO-CEPTとの商品名でOrtho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJから入手可能である；

(e) ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールとの組み合わせ；ESTROSTEPおよびFEMHRTとの商品名でParke-Davis, Morris Plains, NJから、MICROGESTIN、NECONおよびTRI-NORINYLとの商品名でWatsonから、MODICONおよびORTHO-NOVUMとの商品名でOrtho-McNeilから、ならびにOVCONとの商品名でWarner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJから入手可能である；

(f) ノルゲストレル ((±)-13-エチル-17-ヒドロキシ-18, 19-ジノル-17α-プレグ-4-エン-20-イン-3-オン) とエチニルエストラジオールとの組み合わせ；OVRALおよびLO/OVRALとの商品名でWyeth-Ayerstから、ならびにOGESTRELおよびLOW-OGESTRELとの商品名でWatsonから入手可能である；

(g) ノルエチンドロンとエチニルエストラジオールとメストラノール（3-メトキシ-19-ノル-17α-プレグナ-1, 3, 5(10)-トリエン-20-イン-17-オール）との組合せ；BREVICONおよびNORINYLとの商品名でWatsonから入手可能である；

(h) 17β-エストラジオール（エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17β-ジオール）と微粉化ノルゲステメート (norgestimate)（17α-17-（アセチルオキシ）-13-エチル-18, 19-ジノルプレグン-4-エン-20-イン-3-オン-3-オキシム）との組み合わせ；ORTHO-PREFESTとの商品名でOrtho-McNeilから入手可能である；

10

20

30

40

50

(i) ノルゲスチメート (18, 19-ジノル-17-プレグン-4-エン-20-イン-3-オン、17-(アセチルオキシ)-13-エチルー、オキシム、(17(α)-(+)-)とエチニルエストラジオールとの組み合わせ; ORTHO CYCLENおよび ORTHO TRI-CYCLENとの商品名で Ortho-McNeil から入手可能である; ならびに

(j) 抱合卵胞ホルモン (ナトリウムエストロンスルフェートおよびナトリウムエキリンスルフェート) と酢酸メドロキシプロゲステロン (20-ジオン、17-(アセチルオキシ)-6-メチルー、(6(α))-プレグン-4-エン-3) との組み合わせ、PREMPHASE および PREMPRO との商品名で Wyeth-Ayerst から入手可能である。

10

【0289】

一般に、プロゲステンの投薬量は、約 0.05 mg から約 10 mg まで変動し得るか、または微粉化プロゲステロンが投与される場合、約 200 mg までである。プロゲステンの例としては、ノルエチンドロン (AYGESTIN との商品名で ESI Lederle, Inc., Philadelphia, PA から、MICRONOR との商品名で Ortho-McNeil から、および NOR-QD との商品名で Watson から入手可能である); ノルゲストレル (OVRETTTE との商品名で Wyeth-Ayerst から入手可能である); 微粉化プロゲステロン (プレグン-4-エン-3, 20 ジオン) (PROMETRIUM との商品名で Solvay から入手可能である); ならびに酢酸メドロキシプロゲステロン (PROVERA との商品名で Pharmacia & Upjohn から入手可能である) が挙げられる。

20

【0290】

本発明の組成物、治療的組み合わせまたは方法は、1つ以上の肥満制御薬をさらに含む得る。有用な肥満制御薬としては、エネルギー摂取を減少するかまたは食欲を抑制する薬剤、エネルギー消費を増加させる薬物および栄養分分配剤が挙げられるが、これらに限定されない。適切な肥満制御薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない: ノルアドレナリン性剤 (例えば、ジエチルプロピオン、マチンドール、フェニルプロパノールアミン、フェンテルミン、フェンジメトラジン、酒石酸フェンダミン (phendamine)、メタンフェタミン、フェンジメトラジンおよび酒石酸フェンジメトラジン); セロトニン性剤 (例えば、シブトラミン、フェンフルラミン、デキスフェンフラミン、フルオキセチン、フルボキサミンおよびパロキセチン); 発熱性剤 (例えば、エフェドリン、カフェイン、テオフィリン、および選択的 3-アドレナリン性アゴニスト); α ブロック剤; カイナイトまたは AMPA レセプターアンタゴニスト; レプチン (leptin) - 脂肪分解刺激レセプター; ホスホジエステラーゼ酵素インヒビター; マホガニー遺伝子のスクレオチド配列を有する化合物; 線維芽細胞増殖因子-10 ポリペプチド; モノアミンオキシダーゼインヒビター (例えば、ベフロキサトン (befloxatone)、モクロベミド (moclobemide)、ブロファロミン、フェノキサチン (phenoxathine)、エスプロン、ベフォール (befol)、トロキサトン、ピルリンドール、アミフラミン、セルクロレミン (sercloremine)、バジナプリン、ラザベミド (lazabemide)、ミラセミドおよびカロキサゾン); 脂質代謝を増加するための化合物 (例えば、エボジアミン化合物); ならびにリパーゼインヒビター (例えば、オルリスタット (orlistat))。一般に、上記の肥満制御薬の全投薬量は、単回用量または 2~4 の分割用量で、1~3, 000 mg/日、望ましくは約 1~1, 000 mg/日、より望ましくは約 1~200 mg/日の範囲であり得る。

30

40

【0291】

本発明の組成物、治療的組み合わせまたは方法は、1つ以上の血液改変剤をさらに含む得る。有用な血液改変剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない: 抗凝固剤 (アルガトロバン、ビバリルジン (bivalirudin)、ダルテパリン (dalteparin) ナトリウム、デシルジン (desirudin)、ジクマロール、リアポレートナトリウム、ナファモスタットメシレート、フェンプロクモン、チンザパリン (t

50

inzaparin) ナトリウム、ワルファリンナトリウム) ; 抗血栓剤 (塩酸アナグレリド、ビバリルジン (bivalirudin)、シロスタゾール、ダルテパリン (dalteparin) ナトリウム、ダナパロオイド (danaparoid) ナトリウム、塩酸ダゾキシベン (dazoxiben)、硫酸エフェガトラン (efegatran)、エノキサパリンナトリウム、フルレトフェン、イフェトロバン (ifetroban)、イフェトロバンナトリウム、ラミフィバン (lamifiban)、塩酸ロトラフィバン (lotrafiaban)、ナプサガトラン (napsagatran)、酢酸オルボフィバン (orbofiaban)、酢酸ロキシフィバン (roxifiaban)、シブラフィバン (sibrafiaban)、チンザパリン (tinzaparin) ナトリウム、トリフェナグレール、アブシキシマブ (abciximab)、ゾリモマブアリトックス (zolimomab aritox) ; フィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト (酢酸ロキシフィバン (roxifiaban)、フラダフィバン (fradafiaban)、オルボフィバン (orbofiaban)、塩酸ロトラフィバン (lotrafiaban)、チロフィバン (tirofiaban)、キセミロフィバン (xemilofiban)、モノクローナル抗体 7E3、シブラフィバン (sibrafiaban)) ; 血小板インヒビター (シロスタゾール、重硫酸クロピドグレル、エポプロステノール、エポプロステノールナトリウム、塩酸チクロピジン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダー (sulindae)、イドメタシン (idomethacin)、メフェナメート、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ジピリダモール) ; 血小板凝集インヒビター (アカデシン (acadesine)、ベラプロスト、ベラプロストナトリウム、シプロステンカルシウム、イタジグレル、リファリジン (lifarizine)、塩酸ロトラフィバン (lotrafiaban)、酢酸オルボフィバン、オキサグレラート、フラダフィバン (fradafiaban)、オルボフィバン、チロフィバン、キセミロフィバン) ; 出血剤 (hemorrhologic agent) (ペントキシフィリン) ; リポタンパク質結合凝固インヒビター ; 第 VIIa 因子インヒビター (4H-31-ベンゾオキサジン-4-オン、4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-チオン、キナゾリン-4-オン、キナゾリン-4-チオン、ベンゾチアジン-4-オン、イミダゾリル-ボロン酸由来ペプチドアナログの PFPI 由来ペプチド、ナフタレン-2-スルホン酸 {1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル} アミドトリフルオロアセテート、ジベンゾフラン-2-スルホン酸 {1-[3-(アミノメチル)-ベンジル]-5-オキソ-ピロリジン-3-イル} -アミド、トルエン-4-スルホン酸 {1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル} アミドトリフルオロアセテート、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-スルホン酸 {1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル} -アミドトリフルオロアセテート) ; 第 Xa 因子インヒビター (二置換ピラゾリン、二置換トリアゾリン、置換 n-[(アミノイミノメチル)フェニル]プロピルアミド、置換 n-[(アミノメチル)フェニル]プロピルアミド、組織因子経路インヒビター (TFPI)、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ベンゾイミダゾリン、ベンゾオキサゾリノン、ベンゾピペラジノン、インダノン、二塩基性 (アミジノアリール) プロパン酸誘導体、アミジノフェニル-ピロリジン、アミジノフェニル-ピロリン、アミジノフェニル-イソオキサゾリジン、アミジノインドール、アミジノアゾール、ビス-アリールスルホニルアミノベンズアミド誘導体、ペプチド第 Xa 因子インヒビター)。

【0292】

本発明の組成物、治療的組み合わせまたは方法は、1つ以上の心臓血管剤をさらに含む得る。有用な心臓血管剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：カルシウムチャネルブロッカー (マレイン酸クレンチアゼム、ベシル酸アムロジピン、イスラジピン、ニモジピン、フェロジピン、ニルバジピン、ニフェジピン、塩酸テルジピン (teludipine)、塩酸ジルチアゼム、ベルホスジル、塩酸ベラパミル、ホステジル) ; アドレナリン作動性ブロッカー (塩酸フェンスピリド、塩酸ラベタロール、プロロキサ

、塩酸アルフゾシン、アセプトロール、塩酸アセプトロール、塩酸アルプレノロール、アテノロール、塩酸ブノロール、塩酸カルテオロール、塩酸セリプロロール、塩酸セタモロール、塩酸シクロプロロール (c i c l o p r o l o l)、塩酸デキスプロプラノロール、塩酸ジアセトロール、塩酸ジレバロール、塩酸エスモロール、塩酸エキサプロロール、硫酸フレストロール、塩酸ラベタロール、塩酸レボベタキソロール、塩酸レボブノロール、塩酸メタロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、硫酸パマトロール、硫酸ペンブトロール、プラクトロール、塩酸プロプラノロール、塩酸ソタロール、チモロール、マレイン酸チモロール、塩酸チプレノロール、トラモロール、ビソプロロール、フマル酸ビソプロロール、ネビボロール)；アドレナリン作動性刺激因子；アンギオテンシン変換酵素 (A C E) インヒビター (塩酸ベナゼプリル、ベナゼプリラート、カプトプリル、塩酸デラプリル、ホシノプリルナトリウム、リベンザプリル、塩酸モエキシプリル、ペントプリル、ペリンドプリル、塩酸キナプリル、キナプリラト (q u i n a p r i l a t)、ラミプリル、塩酸スピラプリル、スピラプリラト、テプロチド、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル、ゾフェノプリルカルシウム、ペリンドプリルエルブミン)；抗高血圧剤 (アルチアジド、ベンズチアジド、カプトプリル、カルベジロール、クロロチアジドナトリウム、塩酸クロニジン、シクロチアジド、塩酸デラプリル、塩酸ジレバロール、ドキサゾシンメシレート、ホシノプリルナトリウム、塩酸グァンファシン、メチルドパ、コハク酸メトプロロール、塩酸モエキシプリル、マレイン酸モナテピル (m o n a t e p i l)、塩酸ベランセリン、塩酸フェノキシベンズアミン、塩酸プラゾシン、プリミドロール、塩酸キナプリル、キナプリラト、ラミプリル、塩酸テラゾシン、カンデサルタン (c a n d e s a r t a n)、カンデサルタンシレキセチル (c i l e x e t i l)、テルミサルタン (t e l m i s a r t a n)、ベシル酸アムロジピン、マレイン酸アムロジピン、塩酸ベバントロール)；アンギオテンシン I I レセプターアンタゴニスト (カンデサルタン、イルベスタルタン (i r b e s a r t a n)、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル (c a n d e s a r t a n c i l e x e t i l)、テルミサルタン)；抗狭心症剤 (ベシル酸アムロジピン、マレイン酸アムロジピン、塩酸ベタキソロール、塩酸ベバントロール、塩酸ブトプロジン、カルベジロール、マレイン酸シネパゼト、コハク酸メトプロロール、モルシドミン、マレイン酸モナテピル、プリミドロール、塩酸ラノラジン、トシフェン、塩酸ベラパミル)；冠状血管拡張剤 (ホステジル、塩酸アザクロルジン、塩酸クロモナール、クロニトラート、塩酸ジルチアゼム、ジピリダモール、ドロブレニラミン、四硝酸エリスリチル (e r y t h r i t y l)、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、リドフラジン、塩酸ミオフラジン、ミキシジン、モルシドミン、ニコランジル、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトログリセリン、塩酸オクスプレノロール、ペントリニトロール、マレイン酸ペルヘキシリン、プレニラミン、プロパチルニトラート、塩酸テロジリン、トラモロール、ベラパミル)；利尿剤 (ヒドロクロロチアジドとスピロノラクトンとの組合せ製品およびヒドロクロロチアジドとトリウムテレンとの組合せ製品)。

【0293】

本発明の組成物、治療的組合せまたは方法は、ヒトにおける血液グルコースレベルを減少するための1つ以上の抗糖尿病薬をさらに含み得る。有用な抗糖尿病薬としては、エネルギー摂取を減少するかまたは食欲を抑制する薬物、エネルギー消費を増加する薬物、および栄養分分配剤が挙げられるが、これらに限定されない。適切な抗糖尿病薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：スルホニルウレア (例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリアマリド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリブリド、グリベンクラミド、トラザミド、およびトルブタミド)、メグリチニド (例えば、レパグリニド (r e p a g l i n i d e) およびナテグリニド (n a t e g l i n i d e)、ビグアニド (例えば、メトホルミンおよびブホルミン)、チアゾリジンジオン (例えば、トログリタゾン (t r o g l i t a z o n e)、ロジグリタゾン (r o s i g l i t a z o n e)、ピオグリタゾン (p i o g l i t a z o n e)、シグリタゾン、エングリタゾンおよびダルグリタゾン (d a r g l i t a z o n e))、 α -グルコシダーゼイ

ンヒビター（例えば、アカルボース、ミグリトール、カミグリボース（c a m i g l i b o s e）およびボグリボース（v o g l i b o s e）、特定のペプチド（例えば、アムリンチド（a m l i n t i d e）、プラムリンチド、エキセンジンおよびGLP-1アゴニストペプチド）、ならびに経口投与可能なインシュリンまたはその腸送達のためのインシュリン組成物。一般に、上記の抗糖尿病薬の全投薬量は、単回用量または2～4の分割用量で、0.1～1,000mg/日の範囲であり得る。

【0294】

上記薬理学的薬剤または治療剤のいずれかの混合物は、本発明の方法に使用される組成物に含まれ得る。

【0295】

本発明の方法で使用される組成物は、ADを処置し、血流および／もしくは脳におけるアミロイドβ（Aβ）ペプチドのレベルを調節し、そして／またはApoEアイソフォーム4の量を調節するための治療的有効量で、このような処置を必要とする被験体に投与され得る。組成物は、身体的作用部位（例えば、被験体の血漿、肝臓、脳、または小腸）とこれらの化合物を接触させる任意の適切な手段によって投与され得る。

【0296】

上記種々の組成物および治療組合せのための毎日の投薬量は、所望のように、単回用量または複数回のサブ用量で、被験体に投与され得る。サブ用量は、例えば、1日当たり2～6回投与され得る。徐放投薬量を使用され得る。式I～Xの化合物およびコレステロール生合成インヒビターまたは脂質低下剤が別々の投薬で投与される場合、1日当たりに与えられる各成分の用量の数は、同じである必要はない（例えば、1つの成分は、長い活性の持続時間を有し得、従って、あまり頻繁に投与される必要がない）。

【0297】

本発明の組成物および治療組合せは、1種以上の薬学的に受容可能なキャリア、1種以上の賦形剤および／または1種以上の添加剤をさらに含み得る。薬学的組成物は、約1～約99重量%の活性成分（式I～Xの1種以上の化合物）、および好ましくは、約5～約95%の活性成分を含み得る。

【0298】

有用な薬学的に受容可能なキャリアは、固体、液体、または気体のいずれかであり得る。薬学的に受容可能なキャリアの非限定的な例としては、固体および／または液体（例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、糖、ラクトース、エタノール、グリセロール、水など）を含む。治療組成物または治療組合せにおけるキャリアの量は、処置組成物または治療組合せの合計重量の約5～約99重量%の範囲であり得る。適切な薬学的に受容可能な賦形剤および添加剤の非限定的な例としては、非毒性適合性充填剤、結合剤（例えば、デンプン、ポリビニルピロリドンまたはセルロースエーテル）、崩壊剤（ナトリウムデンプングリコレート、架橋ポリビニルピロリドンまたはクロスカルメロースナトリウム）、緩衝液、保存剤、抗酸化剤、潤滑剤、矯味矯臭剤、濃化剤、着色剤、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、乳化剤などが挙げられる。賦形剤または添加剤の量は、処置組成物または治療組合せの合計重量の約0.1～約95重量%の範囲であり得る。当業者は、キャリア、賦形剤および添加剤（存在する場合）の量が変わり得ることを理解する。薬学的に受容可能なキャリアおよび種々の組成物の製造方法のさらなる例は、A. Gennaro（編）、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、（2000）、Lippincott Williams & Wilkins、Baltimore、MDに見出され得る。

【0299】

有用な固体形態調製物としては、粉末、錠剤、分散可能顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。好ましい固体形態投薬処方物の調製の例は、以下に提供される。

【0300】

有用な液体形態調製物としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。例として、非

10

20

30

40

50

経口注射のための水または水—ポリエチレングリコール溶液、または経口溶液、懸濁液および乳濁液のための甘味料および乳白剤の添加が言及され得る。液体形態調製物はまた、鼻腔内投与のための溶液を含み得る。

【0301】

吸入に適切なエアロゾル調製物は、溶液および粉末形態の固体（これは、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、不活性な圧縮ガス（例えば、窒素））と組み合わせられ得る）を含み得る。

【0302】

経口投与または非経口投与のいずれかのために、使用直前に、液体形態調製物に変換されることが意図される固体形態調製物もまた有用である。このような液体形態は、液体、懸濁液および乳濁液を含む。

10

【0303】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾル、および／または乳濁液の形態を取り得、マトリクスまたはレザバ型の経皮パッチで含まれ得、これは、この目的について当該分野で慣用的である。

【0304】

好ましくは、この化合物は、経口的に投与される。

【0305】

別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を処置し、被験体の血流および／もしくは脳における少なくとも1種のアミロイドβペプチドの産生もしくはレベルを調節し、そして／またはApoEアイソフォーム4の量を調節するための、医薬（例えば、上で考察される組成物のうちの1つ）の製造のための式（I～X）によって表される少なくとも1種の化合物の使用を提供する。

20

【0306】

以下の式は、本発明の投薬形態のうちの1つを例示する。処方物において、用語「活性化化合物I」は、本明細書中において上記される式I～Xの化合物のいずれかを示す。

【0307】

（例）

（表）

（番号）	（成分）	mg／錠剤
1	活性化化合物I	10
2	ラクトース—水和物NF	55
3	微結晶セルロースNF	20
4	ポビドンUSP（K29-32）	4
5	クロスカルメロースナトリウムNF	8
6	ラウリル硫酸ナトリウムNF	2
7	ステアリン酸マグネシウムNF	1
合計		100

30

40

（製造方法）

適切なミキサーにおいて、品目番号4を精製水と混合して、結合剤溶液を形成する。結合剤溶液を噴霧し、次いで、成分を顆粒化するために流動床プロセッサにおいて品目1、2、6および品目5の一部に水を与える。湿気のある顆粒を乾燥させるために、流動化を続ける。乾燥した顆粒を篩い分け、品目番号3および品目5の残りと混合する。品目番号7を加え、そして混合する。この混合物を適切な大きさに圧縮し、そして適切な錠剤機で秤量する。

50

【0308】

別の錠剤またはカプセルでの同時投与のために、上で考察されるような、式I～Xの化合物を含む代表的な処方物は、当該分野において周知であり、上で考察されるような、コレステロール吸収インヒビターおよび／または脂質低下剤を含む代表的な処方物は、当該分野において周知である。2つの活性な成分が単一組成物として投与される場合、式I～Xの化合物について上で開示される投薬形態は、当業者に知識を使用して容易に改変され得ることが意図される。

【0309】

本発明の1つの局面が、活性成分（この活性成分は、別々に投与され得る）の組合せを用いる処置によって、ADを処置すること、血流および／もしくは脳におけるアミロイドβ（Aβ）ペプチドの産生もしくはレベルを調節すること、ならびに／またはApoEアイソフォーム4の量を調節することに関する。すなわち、2つの別々の単位（上記のような、少なくとも式I～Xの化合物を含む薬学的組成物、および少なくとも1つのコレステロール生合成インヒビターまたは脂質低下剤を含む別の薬学的組成物）が組み合わされるキットが意図される。このキットは、好ましくは、別の成分の投与についての指示書を含む。このキット形態は、別の成分が異なる投薬形態（例えば、経口および非経口）で投与されなければならないか、または異なる投薬間隔で投与される場合、特に有利である。

【0310】

本発明の方法は、以下の1つ以上のために使用される：ADの予防すること、処置すること、またはADの症状を改善すること、被験体の血流および／もしくは脳におけるアミロイドβ（Aβ）ペプチドの産生もしくはレベルを調節すること、ならびに／またはApoEアイソフォーム4の量を調節すること。

【0311】

1つの代替の実施形態において、ヒトは、β-アミロイド前駆体タンパク質、プレセニリン-1またはプレセニリン-2をコードする遺伝子における1つ以上の変異を有する。

【0312】

別の代替の実施形態において、ヒトは、アポリポタンパク質ε4遺伝子を有する。

【0313】

別の代替の実施形態において、ヒトは、アルツハイマー病または痴呆疾患の家族歴を有する。

【0314】

別の代替の実施形態において、ヒトは、21トリソミー（ダウン症候群）を有する。

【0315】

別の代替の実施形態において、被験体は、正常または低い血清合計血液コレステロールレベルを有する。別の実施形態において、血清合計血液コレステロールレベルは、約200mg/dl未満、より好ましくは、約180mg/dl未満であり、そして約150～約200mg/dlの範囲であり得る。別の実施形態において、合計のLDLコレステロールレベルは、約100mg/dl、より好ましくは、約90mg/dl未満であり、そして約30～約100mg/dlの範囲であり得る。血清合計血液コレステロールおよび合計LDLコレステロールを測定する方法は、当業者に周知であり、例えば、PCT WO99/38498の11頁（本明細書中で参考として援用される）に開示される方法が挙げられる。血清中の他のステロールのレベルを決定する方法は、H. Gyllingら、「Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population」, J. Lipid Res. 40: 593-600 (1999)（本明細書中で参考として援用される）に開示される。

【0316】

別の代替の実施形態において、被験体は、上昇した血清合計血液コレステロールレベルを有する。別の実施形態において、血清合計血液コレステロールレベルは、少なくとも約2

00 mg/dl、より好ましくは、少なくとも、約220 mg/dlであり、そして約200～約1000 mg/dlの範囲であり得る。別の代替の実施形態において、被験体は、上昇した合計LDLコレステロールレベルを有する。別の実施形態において、合計LDLコレステロールレベルは、約1000 mg/dlより高く、より好ましくは、約110 mg/dlより高く、そして約100～約1000 mg/dlの範囲であり得る。

【0317】

別の代替の実施形態において、ヒトは、少なくとも約40歳である。別の代替の実施形態において、ヒトは、少なくとも約60歳である。別の実施形態において、ヒトは、少なくとも約70歳である。好ましくは、ヒトは、約60歳と100歳との間である。

【0318】

別の実施形態において、被験体は、アルツハイマー病の症状を示さない。別の実施形態において、被験体は、少なくとも約40歳であり、アルツハイマー病の症状を示さないヒトである。別の実施形態において、被験体は、少なくとも約40歳であり、アルツハイマー病の1つ以上の症状を示すヒトである。

【0319】

本発明の方法を使用することによって、被験体の脳または血液におけるアミロイドβ (Aβ) ペプチドのレベルは、処置の前のレベルから、約10%～約100%、好ましくは、約50%～約100%減少され得る。

【0320】

代替の実施形態において、被験体は、本発明の方法に従う処置の前に血液中に上昇したレベル（約30ピコモル/リットル (pM) より高い、好ましくは、約35 pMより高い、より好ましくは、約40 pMより高い）のアミロイドAβ-42ペプチドを有し得る。別の実施形態において、アミロイドAβ-42ペプチドの上昇したレベルは、約30 pM～約80 pMの範囲であり得る。当業者は、ADが進行するとき、測定可能なレベルのアミロイドβペプチドが、疾患の発症の前に存在する上昇したレベルから、少し減少し得ることを理解する。

【0321】

代替の実施形態において、被験体は、本発明の方法に従う処置の前に血液中に上昇したレベル（約200ピコモル/リットル (pM) より高い、好ましくは、約300 pMより高い、より好ましくは、約400 pMより高い）のアミロイドAβ-40ペプチドを有し得る。別の実施形態において、アミロイドAβ-40ペプチドの上昇したレベルは、約200 pM～約800 pMの範囲であり得る。

【0322】

別の実施形態において、被験体は、本発明の方法に従う処置の前に脳中に上昇したレベル（約50ピコモル/湿潤した脳組織のグラム (pmol/g) より高い、好ましくは、約200 pmol/gより高い、より好ましくは、約500 pmol/gより高い）のアミロイドAβ-42ペプチドを有し得る。別の実施形態において、アミロイドβペプチドのレベルは、約50 pmol/g～約10,000 pmol/g、好ましくは、約500 pmol/g～約10,000 pmol/gの範囲であり得る。

【0323】

別の実施形態において、被験体は、本発明の方法に従う処置の前に脳中に上昇したレベル（約10ピコモル/湿潤した脳組織のグラム (pmol/g) より高い、好ましくは、約50 pmol/gより高い、より好ましくは、約100 pmol/gより高い）のアミロイドAβ-40ペプチドを有し得る。別の実施形態において、アミロイドβペプチドのレベルは、約10 pmol/g～約15,000 pmol/gの範囲であり得る。

【0324】

被験体の脳または血液中のアミロイドβ (Aβ) ペプチドの量は、酵素結合イムノソルベント検定法 (ELISA) または定量的免疫ブロット試験方法によって評価され得る、この方法は、当業者に周知である。例えば、Zhangら, J. Biol. Chem. 274: 8966-8972 (1999) および Zhangら, Biochemistry

10

20

30

40

50

40 : 5049-5055 (2001) によって開示される。これらの試験は、例えば、以下の実施例に開示されるように、当業者に周知の様式で調製されている脳または血液のサンプルにおいて実施される。アミロイドβペプチドのレベルを測定するための有用な方法の別の例は、ユーロピウムイムノアッセイ (EIA) (例えば、本明細書中において参考として援用される、PCT WO99/38498の11頁に開示される) による。

【0325】

別の実施形態において、被験体の血流および／または脳中の合計ApoEの量が、処置前のレベルから、約5～約75%、好ましくは、約5～約50%、減少し得る。合計のApoEの量は、例えば、Organon Teknicaから入手可能なApo-Tek ApoE試験キットのようなELISA試験キットを使用して、当業者に周知な方法で測定され得る。 10

【0326】

以下の実施例は、本発明を例示するが、本発明をそれらの詳細に限定するとはみなされない。他に示さない限り、以下の実施例および本明細書全体の全ての部および割合は、重量による。

【実施例】

【0327】

(式(I I)の化合物の調製)

工程1) : CH_2Cl_2 (200ml) 中の (S)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン (41g、0.25mol) の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (2.5g、0.02mol) およびトリエチルアミン (84.7ml、0.61mol) を添加し、そしてこの反応混合物0℃に冷却した。メチル-4-(クロロホルミル)ブチレート (50g、0.3mol) を、 CH_2Cl_2 (375ml) 中の溶液として、1時間滴下し、そして反応物を、22℃に温めた。17時間後、水および H_2SO_4 (2N、100ml) を添加し、層を分離し、そして有機層を、NaOH (10%)、NaCl (飽和) および水で連続的に洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして半結晶生成物を得るために濃縮した。 20

【0328】

工程2) : 0℃で CH_2Cl_2 (600ml) 中の TiCl_4 (18.2ml、0.165mol) の溶液に、チタンイソプロポキシド (16.5ml、0.055mol) を添加した。15分後、工程1の生成物 (49.0g、0.17mol) を、 CH_2Cl_2 (100ml) 中の溶液として添加した。5分後、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (65.2ml、0.37mol) を添加し、そして反応混合物を、0℃で1時間攪拌し、この反応混合物を、-20℃に冷却し、そして4-ベンジルオキシベンジリデン (4-フルオロ) アニリン (114.3g、0.37mol) を固体として添加した。この反応混合物を、4時間、-20℃で激しく攪拌し、次いで、酢酸を CH_2Cl_2 中の溶液として、15分にわたって滴下し、この反応混合物を、0℃に温め、そして H_2SO_4 (2N) を添加した。この反応混合物を、さらに1時間攪拌し、この層を分離し、水で洗浄し、分離し、そして有機層を乾燥した。この粗生成物をエタノール／水から結晶化して、純粋な中間体を得た。 30 40

【0329】

工程3) : 50℃でトルエン (100ml) 中の工程2の生成物 (8.9g、14.9mmol) の溶液に、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) (7.50ml、30.3mmol) を添加した。0.5時間後、固体TBFAF (0.39g、1.5mmol) を添加し、そして反応混合物を、50℃でさらに3時間攪拌した。反応混合物を、22℃に冷却し、 CH_3OH (10ml) を添加した。この反応混合物を、HCl (1N)、 NaHCO_3 (1N) およびNaCl (飽和) で洗浄し、そして有機層を MgSO_4 で乾燥した。

【0330】

工程4) : CH_3OH (3ml) 中の工程3の生成物 (0.94g、2.2mmol) の 50

溶液に、水 (1 ml) および LiOH · H₂O (102 mg、2.4 mmol) を添加する。この反応混合物を、22℃で1時間攪拌し、次いで、さらに LiOH · H₂O (54 mg、1.3 mmol) を添加した。合計2時間後、HCl (1 N) および EtOAc を添加し、層を分離し、有機層を乾燥させ、減圧下で乾燥させた。CH₂Cl₂ 中の得られた生成物 (0.91 g、2.2 mmol) の溶液に、ClCOCCl (0.29 ml、3.3 mmol) を添加し、そしてこの混合物を16時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除いた。

【0331】

工程5) : 4℃で4-フルオロフェニルマグネシウムブロミド (THF中、1 M、4.4 ml、4.4 mmol) および ZnCl₂ (0.6 g、4.4 mmol) から調製される 4-フルオロフェニル亜鉛クロリド (4.4 mmol) の効果的に攪拌された懸濁液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.25 g、0.21 mmol) を添加し、続いて、THF (2 ml) 中の溶液としての工程4の生成物 (0.94 g、2.2 mmol) を添加した。この反応物を、1時間0℃で攪拌し、次いで、0.5時間、22℃で攪拌した。HCl (1 N、5 ml) を添加し、そしてこの混合物を EtOAc で抽出した。有機層を油状物に濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(4-フルオロフェニル)-4-(S)-[4-ヒドロキシフェニル]-3-(R)-[3-オキソ-3-フェニルプロピル]-2-アゼチジノンを得た：
HRMS C₂₄H₁₉F₂NO₃ に対する計算値 = 408.1429、実測値 408.1411。

【0332】

工程6) : THF (3 ml) 中の工程5の生成物 (0.95 g、1.91 mmol) に、(R)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ-[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール (oxazaborole) (120 mg、0.43 mmol) を添加し、この混合物を-20℃に冷却した。5分後、ボロヒドリド-ジメチルスルフィド錯体 (THF中、2 M、0.85 ml、1.7 mmol) を、0.5時間滴下した。合計1.5時間後、CH₃OH、続いて、HCl (1 N) を添加し、そして反応混合物を、EtOAc で抽出して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(R)-[3-(S)-[4-フルオロフェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-4-(S)-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-アゼチジノン (化合物6A-1) を油状物として得た。¹H (CDCl₃ 中) δ H 3 = 4.68、J = 2.3 Hz, CI (M⁺H) 500。

【0333】

(S)-テトラ-ヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ-[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールの使用によって、対応する3-(R)-ヒドロキシプロピルアゼチジノン (化合物6B-1) を得る。¹H (CDCl₃ 中) δ H 3 = 4.69、J = 2.3 Hz, CI (M⁺H) 500。

【0334】

エタノール (2 ml) 中の化合物6A-1 (0.4 g、0.8 mmol) の溶液に、10% Pd/C (0.03 g) を添加し、そして反応混合物を、16時間、H₂ ガスの圧力 (60 psi) 下で攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして溶媒を濃縮して、化合物6Aを得た。Mp 164-166℃; CI (M⁺H) 410。

【0335】

【化189】

$$[\alpha]_D^{25} = -28.1^\circ (c 3, CH_3OH)$$

元素分析、C₂₄H₂₁F₂NO₃ についての計算値：C 70.41; H 5.17; N 3.42; 実測値：C 70.25; H 5.19; N 3.54。

【0336】

10

20

30

40

50

化合物 6 B を得るために、同様に化合物 6 B-1 を処理する。

Mp 129.5-132.5 °C; CI (M^+H) 410。元素分析、 $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ に対する計算値: C 70.41; H 5.17; N 3.42; 実測値: C 70.30; H 5.14; N 3.52。

【0337】

工程 6' (代替): エタノール (2 ml) 中の工程 5 の生成物 (0.14 g、0.3 mmol) の溶液に、10% Pd/C (0.03 g) を添加し、そして反応物を 16 時間、 H_2 ガスの圧力 (60 psi) 下で攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして溶媒を濃縮して、化合物 6 A および 6 B の 1:1 混合物として得た。

【0338】

(仮定上のインビボ評価)

式 VI a の化合物を、 β -アミロイド前駆体タンパク質を過剰発現するトランスジェニックマウス (約 5 週齢) に投与する。このマウスは、University of Toronto から入手される CRND8 マウスであり、これは、Janus ら, Nature (Dec. 2000) および Chishti ら, JBC Online 2001 に記載される。この化合物を、5~11 週間にわたって、食餌中 30 mg/kg/日の投薬量で投与する。特定の期間の化合物の投与の後に、マウスを CO_2 窒息により屠殺し、そして脳を取り出し、リン酸緩衝化生理食塩水中においた。1つの皮質を、1つの半球の残りから切り取り、300 μ l のスクロース均質化緩衝液 (20 mM Tris 塩基、250 mM スクロース、1 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸) および 1 mM EGTA) 中で均質化した。残りの脳半球 (皮質が除かれている) を使用して、上で考察される方法を使用して、CNS コレステロールおよびトリグリセリドを測定する。残りのインタクテナ半球を、ドライアイス上でスナップ凍結 (snap-frozen) し、そしてクリオスタット切片化した。切片を、モノクローナル抗ヒト A β 抗体 6F/3D (Dako) および Cy-3 結合二次抗体 (Jackson Immunological Research から入手可能) を使用して、A β 含有プラークを染色する。プラーク数および大きさを、Image-Pro Plus (Media Cybernetics から入手可能) を使用して、蛍光灯を用いて可視化される染色された切片の顕微鏡画像から定量化する。

【0339】

可溶性 A β ペプチドを、50 μ l の皮質ホモジネートを 50 μ l のスクロース均質化緩衝液と混合し、4 °C で 1 時間、100,000 g でこの混合物を遠心分離することによって、抽出する。次いで、ペレットを 100 μ l の細胞溶解物緩衝液 (1% ドデシル硫酸ナトリウム、10 mM Tris pH 7.4、150 mM NaCl、5 mM EDTA) 中に再懸濁し、そして得られた混合物を 4 °C で 1 時間 100,000 g で遠心分離する。次いで、上清を除去し、タンパク質濃度について試験し、そして以下に記載されるように、A β ペプチドの測定のために、使用する。

【0340】

プラークに沈着された A β ペプチドを、100 μ l の皮質ホモジネートを 233 ml の冷 (4 °C) ギ酸 (70% の最終濃度のギ酸) と混合し、この混合物を、1 分間氷上で、Fisher Sonic Dismembrator Model F60 のセッティング 5 を用いて超音波処理することによって、抽出する。次いで、この混合物を、1 時間、4 °C で 100,000 g で遠心分離し、次いで、210 μ l の上清を、210 μ l のギ酸中和溶液 (1 M Tris 塩基、0.5 M Na_2HPO_4) で希釈する。この溶液を、以下に記載されるように、A β ペプチドの測定のために使用する。

【0341】

血漿 A β ペプチドを、血漿サンプルのさらなる処理なしで、直接測定する。コレステロールおよびトリグリセリドレベルを、これらの血漿サンプルのアリコートから測定する。

【0342】

A β 40 および A β 42 ペプチドを、酵素結合免疫ソルベント検定法によって、独立し

10

20

30

40

50

て測定する。抗体 4 G 8 および G 2 - 1 0 を、A β 4 0 の測定のために使用し、そして抗体 4 G 8 および G 2 - 1 1 を、A β 4 2 の測定のために使用する（I d a ら，J．B i o l．C h e m．2 7 1：2 2 9 0 8 - 2 2 9 1 4，1 9 9 6）。E L I S A アッセイの検出を、I g e n I n t e r n a t i o n a l，G a i t h e r s b u r g，M D から入手可能な I g e n M 8 を使用する電気化学的発光検出によって達成する。

【0343】

幅広い本発明の概念から逸脱することなく、上記実施形態に対して変更がなされ得ることが当業者に理解される。従って、本発明が、開示される特定の実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲によって規定されるような、本発明の精神および範囲内にある改変を網羅することを意図することが理解される。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096415 A2(51) International Patent Classification: A61K 31/397,
A61P 25/28RO, RU, SI, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UZ, VN, YU, ZA, ZM.

(21) International Application Number: PCT/US02/16306

(22) International Filing Date: 22 May 2002 (22.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/293,651 25 May 2001 (25.05.2001) US
60/323,911 21 September 2001 (21.09.2001) US(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Gallopig Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US).(72) Inventors: DAVIS, Harry, R.; 64 River Bend Road,
Berkeley Heights, NJ 07922 (US). PARKER, Eric,
McFee; 50 Rambling Drive, Scotch Plains, NJ 07076
(US). VAN HEEK, Margaret; 1851 Raritan Road, Scotch
Plains, NJ 07076 (US). WONG, Gwendolyn, Tse; 422
Kimball Avenue, Westfield, NJ 07090 (US). MERKEL,
Laura, B.; 55 Castleon Road, Princeton, NJ 08540 (US).(74) Agent: CANNONI, Ann Marie; Schering-Plough Cor-
poration, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Gallopig
Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FH, GD, GH, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NZ, NI, PL, PT,

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK,
LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NZ, NI,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ARIPPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

WO 02/096415 A2

(54) Title: METHODS FOR TREATING ALZHEIMER'S DISEASE AND/OR REGULATING LEVELS OF AMYLOID B PEP-
TIDES IN A SUBJECT(57) Abstract: Methods of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease, regulating production or levels
of amyloid β (A β) peptides and/or regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain are provided which
include the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition including at least one
compound represented by Formulae (I-X) disclosed herein.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

**METHODS FOR TREATING ALZHEIMER'S DISEASE AND/OR REGULATING
LEVELS OF AMYLOID β PEPTIDES IN A SUBJECT****FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to methods for treating Alzheimer's Disease, regulating levels of amyloid β ($A\beta$) peptides and/or regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of a subject by administering a composition comprising an effective amount of at least one of the compounds of Formulae I-X below.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Alzheimer's Disease ("AD") is a neurodegenerative brain disease that is a major cause of dementia among the elderly. Symptoms of AD can include progressive loss of learning and memory functions, personality changes, neuromuscular changes, seizures and occasionally psychotic behavior. AD is characterized pathologically by the extracellular accumulation of senile plaques in various brain regions and vascular walls, as well as by the intraneuronal accumulation of neurofibrillary tangles in various brain regions. The main constituents of senile plaques are amyloid β ($A\beta$) peptides, such as for example 40-42 amino acid $A\beta$ peptides, which are formed by proteolytic processing of the β -amyloid precursor protein (β -APP) by two enzymes known as β -secretase and γ -secretase.

The apolipoprotein E isoform 4 (ApoE isoform 4) is a major genetic risk factor for AD. PCT Patent Application No. WO 95/06470 discloses administration of an HMG-CoA reductase inhibitor (statin) to regulate levels of (ApoE isoform 4) in humans to prevent and treat Alzheimer's Disease.

A normal cellular function of ApoE is uptake and delivery of lipids. The ApoE isoform correlates with an increased risk for atherosclerosis, increased amyloid plaque

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 2 -

deposition and increased risk of AD. K. Fassbender et al., "Simvastatin Strongly Reduces Levels of Alzheimer's Disease β -amyloid peptides A β 42 and A β 40 *in vitro* and *in vivo*", PNAS 98: 5856-5861 (2001).

PCT Patent Application WO 00/28981 discloses at page 3 that patients possessing the ApoE isoform 4 have an increased risk for AD, as well as elevated levels of cholesterol and increased risk for heart disease.

PCT WO 00/28981 also discloses methods for treating AD using HMG-CoA reductase inhibitors, but notes at page 6 that "it was unexpectedly discovered that while some HGM (*sic*) CoA reductase inhibitors exhibit a dramatic reduction in degree and prevalence of AD, patients taking other types of drugs used to treat cardiovascular disorders, such as beta blockers, furosemide, and captopril, did not show any significant reduction in the prevalence or degree of AD."

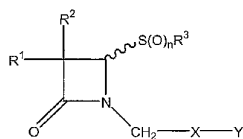
U.S. Patent No. 6,080,778 (col. 1, lines 39-41) points out that known genetic causes of AD can account for only a small proportion of the total number of cases and that most cases of AD are sporadic (i.e., without a known genetic cause) and occur in the elderly. This patent discloses methods for decreasing the production of A β peptides by administering a composition which decreases blood cholesterol levels to a person with elevated cholesterol levels who is at risk of, or exhibits symptoms of, Alzheimer's Disease. The disclosed methods include administration of compounds which increase uptake of cholesterol by the liver (e.g., HMG CoA reductase inhibitors), compounds which block endogenous cholesterol production, compounds which prevent uptake of dietary cholesterol (e.g., bile acid binding resins and fibrates), and combinations of any of these which are effective in lowering blood cholesterol levels (see col. 1, line 58 – col. 2, line 5). Fassbender et al. disclose that use of simvastatin and lovastatin, alone or in combination with methyl- β -cyclodextrin, can reduce intracellular and secreted A β levels *in vitro* and that treatment of animals with simvastatin reduces brain and cerebrospinal fluid levels of A β *in vivo*.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 3 -

U.S. Patent No. 6,071,899 discloses compounds of Formula (I):



having substituents as defined therein, which may have a general application in any disorder that involves endothelial dysfunction, such as atherosclerosis, or may have a general application in any disorder that involves lipid peroxidation in conjunction with enzyme activity, including inflammatory conditions of the brain such as Alzheimer's Disease (see col. 5, lines 16-29).

PCT Patent Application WO 99/38498 discloses methods for preventing or treating AD by administering a plasma-triglyceride level-lowering agent (e.g., fibrates), optionally in combination with a cholesterol level-lowering agent such as statins, bile acid sequestrants or agents that block intestinal cholesterol absorption (e.g., β -sitosterol, SCH 48461 ((3R,4S)-1,4-bis-(4-methoxyphenyl)-3-(3-phenylpropyl)-2-azetidinone), CP-148,623, saponins, neomycin and ACAT inhibitors).

U.S. Patents Nos. 5,767,115, 5,624,920, 5,688,990, 5,656,624 and 5,688,787, respectively, disclose hydroxy-substituted azetidinone compounds and substituted β -lactam compounds useful for lowering cholesterol and/or in inhibiting the formation of cholesterol-containing lesions in mammalian arterial walls, but does not disclose treatment of Alzheimer's Disease.

Despite recent improvements in the treatment of Alzheimer's disease, there remains a need in the art for improved methods of treatment which are effective and avoid undesirable side effects.

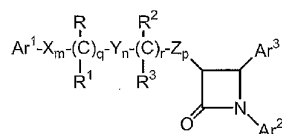
SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the present invention provides a method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (I):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 4 -



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof,
wherein:

Ar^1 and Ar^2 are independently selected from the group consisting of aryl and R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of
-CH₂-, -CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

R and R^2 are independently selected from the group consisting of -OR⁶,
-O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷;

R^1 and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen,
lower alkyl and aryl;

q is 0 or 1;

r is 0 or 1;

m, n and p are independently selected from 0, 1, 2, 3 or 4; provided that at
least one of q and r is 1, and the sum of m, n, p, q and r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6; and
provided that when p is 0 and r is 1, the sum of m, q and n is 1, 2, 3, 4 or 5;

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷,
-NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶,
-CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶,
-O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(lower alkylene)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CN,
-NO₂ and halogen;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

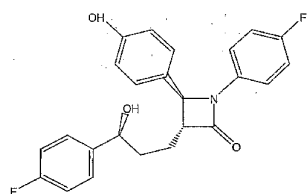
- 5 -

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of - OR^5 , - $O(CO)R^5$, - $O(CO)OR^5$, - $O(CH_2)_{1-5}OR^5$, - $O(CO)NR^6R^7$, - NR^6R^7 , - $NR^6(CO)R^7$, - $NR^6(CO)OR^5$, - $NR^6(CO)NR^7R^8$, - $NR^6SO_2R^9$, - $COOR^5$, - $CONR^6R^7$, - COR^5 , - $SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, - $O(CH_2)_{1-10}COOR^5$, - $O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, -(lower alkylene) $COOR^5$ and - $CH=CH-COOR^5$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

In another embodiment, a method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease is provided which comprises the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a compound represented by Formula (II) below:



(II)

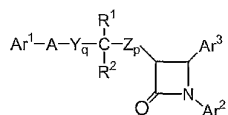
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of Formula (II) to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (III):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 6 -



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (III) above:

Ar¹ is R³-substituted aryl;

Ar² is R⁴-substituted aryl;

Ar³ is R⁵-substituted aryl;

Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-,

-CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

A is selected from -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

R¹ is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷; R² is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl; or R¹ and R² together are =O;

q is 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

R⁵ is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₈OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-lower alkyl, -NR⁶SO₂-aryl, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-alkyl, S(O)₀₋₂-aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, o-halogeno, m-halogeno, o-lower alkyl, m-lower alkyl, -(lower alkylene)-COOR⁶, and -CH=CH-COOR⁶;

R³ and R⁴ are independently 1-3 substituents independently selected from the group consisting of R⁵, hydrogen, p-lower alkyl, aryl, -NO₂, -CF₃ and p-halogeno;

R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

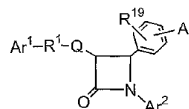
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 7 -

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl
to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (IV):



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (IV) above:

A is selected from the group consisting of R^2 -substituted heterocycloalkyl, R^2 -substituted heteroaryl, R^2 -substituted benzofused heterocycloalkyl, and R^2 -substituted benzofused heteroaryl;

Ar^1 is aryl or R^3 -substituted aryl;

Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone, forms the

spiro group ; and

R^1 is selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_q-$, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, wherein G is $-O-$, $-C(O)-$, phenylene, $-NR^8-$ or $-S(O)_{0-2}-$, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

$-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$; and

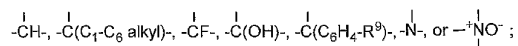
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 8 -

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_6 cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

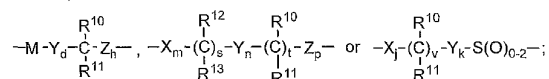
R^5 is selected from:



R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(di-(C_1-C_6) \text{ alkyl})-$, $-CH=CH-$ and $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; or R^5 together with an adjacent R^6 , or R^5 together with an adjacent R^7 , form a $-CH=CH-$ or a $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R^6 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, a is 1; provided that when R^7 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R^6 's can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R^7 's can be the same or different;

and when Q is a bond, R^1 also can be selected from:



where M is $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ and $-C(di-(C_1-C_6) \text{ alkyl})-$;

R^{10} and R^{12} are independently selected from the group consisting of $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{15}$ and $-O(CO)NR^{14}R^{15}$;

R^{11} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl and aryl; or R^{10} and R^{11} together are $=O$, or R^{12} and R^{13} together are $=O$;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4; provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6; provided that when p is 0

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 9 -

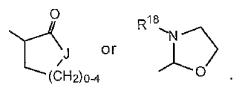
and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

R^2 is 1-3 substituents on the ring carbon atoms selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkenyl, R^{17} -substituted aryl, R^{17} -substituted benzyl, R^{17} -substituted benzyloxy, R^{17} -substituted aryloxy, halogeno, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6$ alkylene)-, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6$ alkylene)-, $-NHC(O)R^{16}$, OH, C_1-C_6 alkoxy, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ and $-(C_1-C_6$ alkylene) $COOR^{14}$; when R^2 is a substituent on a heterocycloalkyl ring, R^2 is

as defined, or is =O or ; and, where R^2 is a substituent on a substitutable ring nitrogen, it is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl, (C_1-C_6) alkoxy, aryloxy, (C_1-C_6) alkylcarbonyl, arylcarbonyl, hydroxy, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



wherein J is $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}$ or $-CH_2-$;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6$ alkylene) $-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen;

R^8 is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{14}$ or $-COOR^{14}$;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 10 -

R^9 and R^{17} are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-COOH$, NO_2 ,

$-NR^{14}R^{15}$, OH and halogeno;

R^{14} and R^{15} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl and aryl-substituted (C_1-C_6) alkyl;

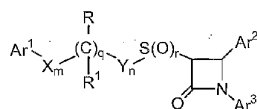
R^{16} is (C_1-C_6) alkyl, aryl or R^{17} -substituted aryl;

R^{18} is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; and

R^{19} is hydrogen, hydroxy or (C_1-C_6) alkoxy,

to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

In another embodiment, the present invention provides a method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (V):



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (V) above:

Ar^1 is aryl, R^{10} -substituted aryl or heteroaryl;

Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;

X and Y are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(\text{lower alkyl})-$ and $-C(\text{dlower alkyl})-$;

R is $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ or $-O(CO)NR^6R^7$; R^1 is hydrogen, lower alkyl or aryl; or R and R^1 together are $=O$;

q is 0 or 1;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 11 -

r is 0, 1 or 2;

m and n are independently 0, 1, 2, 3, 4 or 5; provided that the sum of m, n and q is 1, 2, 3, 4 or 5;

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$, $-O(CH_2)_{1-6}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^6$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$, $-O(CH_2)_{1-6}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^6$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, halogen, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and

R^{10} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$, $-O(CH_2)_{1-6}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^6$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen

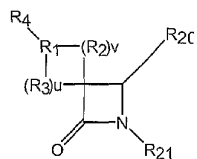
to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VI):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 12 -



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein:

R₁ is

-CH-, -C(lower alkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-, -C(C₆H₄-R₁₅)-,

-N- or -N⁺O⁻;

R₂ and R₃ are independently selected from the group consisting of:

-CH₂-, -CH(lower alkyl)-, -C(di-lower alkyl)-, -CH=CH- and -C(lower alkyl)=CH-; or

R₁ together with an adjacent R₂, or R₁ together with an adjacent R₃, form a

-CH=CH- or a -CH=C(lower alkyl)- group;

u and v are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R₂ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, v is 1; provided that when R₃ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, u is 1; provided that when v is 2 or 3, the R₂'s can be the same or different; and provided that when u is 2 or 3, the R₃'s can be the same or different;

R₄ is selected from B-(CH₂)_mC(O)-, wherein m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

B-(CH₂)_q-, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, wherein Z is -O-, -C(O)-, phenylene, -N(R₈)- or -S(O)₀₋₂-, e is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 and r is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of e and r is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(C₂-C₆ alkenylene)-;

B-(C₄-C₆ alkadienylene)-;

B-(CH₂)_t-Z-(C₂-C₆ alkenylene)-, wherein Z is as defined above, and wherein t is 0, 1, 2 or 3, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 13 -

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1, 2, 3, 4 or 5 and g is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of f and g is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$ or

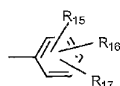
$B-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-V-(CH_2)_t-$, wherein V and t are as defined above, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, wherein Z and V are as defined above and a, b and d are independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, provided that the sum of a, b and d is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

$T-(CH_2)_s-$, wherein T is cycloalkyl of 3-6 carbon atoms and s is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

R₁ and R₄ together form the group $B-\overset{\overset{I}{|}}{CH}=C-$;

B is selected from indenyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, heteroaryl or W-substituted heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl and furanyl, and for nitrogen-containing heteroaryls, the N-oxides thereof, or



W is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, (lower alkoxyimino)-lower alkyl, lower alkanedioyl, lower alkyl lower alkanedioyl, allyloxy, -CF₃, -OCF₃, benzyl,

R₇-benzyl, benzyloxy, R₇-benzyloxy, phenoxy, R₇-phenoxy, dioxolanyl, NO₂,

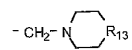
-N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-lower alkylene-, N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, OH, halogeno-

-CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -

S(O)₀₋₂R₈, tert-butyldimethyl-silyloxymethyl, -C(O)R₁₂,

-COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -lower alkylene-C(O)R₁₂,

R₁₀C(O)(lower alkyleneoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(lower alkyleneoxy)- and



-CH₂- for substitution on ring carbon atoms,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 14 -

and the substituents on the substituted heteroaryl ring nitrogen atoms, when present, are selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, OH, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -lower alkylene-,

$\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -lower alkyleneoxy-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl;

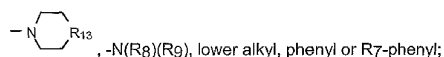
R_7 is 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, OH, and halogeno;

R_8 and R_9 are independently selected from H or lower alkyl;

R_{10} is selected from lower alkyl, phenyl, R_7 -phenyl, benzyl or R_7 -benzyl;

R_{11} is selected from OH, lower alkyl, phenyl, benzyl, R_7 -phenyl or R_7 -benzyl;

R_{12} is selected from H, OH, alkoxy, phenoxy, benzyloxy,



R_{13} is selected from $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})-$ or $-\text{NC}(\text{O})\text{R}_{19}$;

R_{15} , R_{16} and R_{17} are independently selected from the group consisting of H and the groups defined for W; or R_{15} is hydrogen and R_{16} and R_{17} , together with adjacent carbon atoms to which they are attached, form a dioxolanyl ring;

R_{19} is H, lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl; and

R_{20} and R_{21} are independently selected from the group consisting of phenyl, W-substituted phenyl, naphthyl, W-substituted naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituted heteroaryl, benzofused heteroaryl, W-substituted benzofused heteroaryl and cyclopropyl, wherein heteroaryl is as defined above,

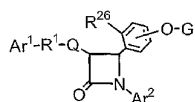
to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VII):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 15 -

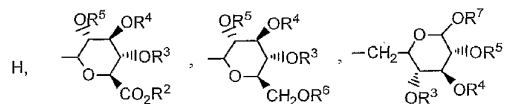


(VII)

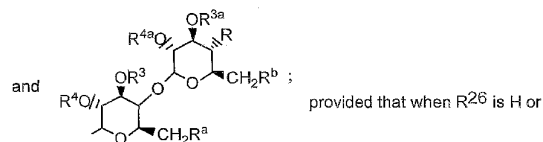
or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (VII) above,

R²⁶ is H or OG¹;

G and G¹ are independently selected from the group consisting of



H,



and

provided that when R²⁶ is H or

OH, G is not H;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy or -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

R³⁰ is selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 16 -

R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and

R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

T is selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfenyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolinyl or morpholinyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolinyl or morpholinyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,

forms the spiro group $\begin{array}{c} \diagup \\ R^{12} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ (R^{13})_a \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ (R^{14})_b \\ \diagdown \end{array}$; and

R¹ is selected from the group consisting of

-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

-(CH₂)_e-E-(CH₂)_r-, wherein E is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR²²- or -S(O)₀₋₂-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

-(C₂-C₆)alkenylene-; and

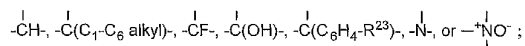
-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R¹² is

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 17 -



R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero;

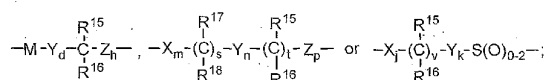
provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1;

provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1;

provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and

provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be:



M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)- and -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3

substituents independently selected from the group consisting of

(C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹,

-O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹,

-NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹,

-SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹,

-O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹,

-CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁵ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ and -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 18 -

R¹⁶ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together are =O, or R¹⁷ and R¹⁸ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4;

provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6;

provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided

that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

and when Q is a bond and R¹ is
$$\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$$
, Ar¹ can also be pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂,

-NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy,

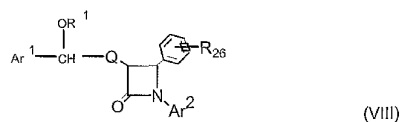
to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VIII):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 19 -

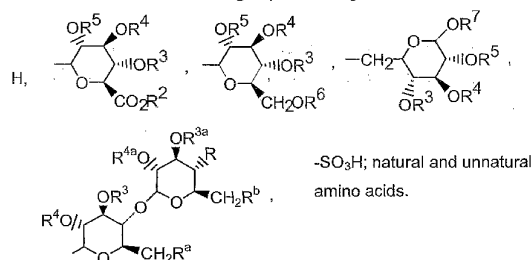


or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R²⁶ is selected from the group consisting of:

- a) OH;
- b) OCH₃;
- c) fluorine and
- d) chlorine.

R¹ is selected from the group consisting of



R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy and -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹²

WO 02/096415

PCT/US02/16306

-21-

together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy,

to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of regulating the production of amyloid β peptide in a subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formulae (I-X), or a

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 22 -

pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to regulate the production of amyloid β peptide in the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of regulating a level of one or more amyloid β peptides in a subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formulae (I-X), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to regulate a level of one or more amyloid β peptides in the bloodstream and/or the brain of the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a method of regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of a subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formulae (I-X), to regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject.

In yet another embodiment, the present invention provides a use of at least one compound represented by Formulae (I-X) for manufacture of a medicament for the treatment of Alzheimer's Disease, regulating production of or level of at least one amyloid β peptide and/or regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of a subject.

Other than in the operating examples, or where otherwise indicated, all numbers expressing quantities of ingredients, reaction conditions, and so forth used in the specification and claims are to be understood as being modified in all instances by the term "about."

DETAILED DESCRIPTION

In one embodiment, the present invention provides methods of preventing Alzheimer's Disease ("AD"), treating AD, or lessening the number or severity of or ameliorating the symptoms of AD in a subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formulae (I-X) described below to prevent, treat, and/or ameliorate the symptoms of AD in the subject.

In another embodiment, the present invention provides methods of regulating

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 23 -

production of or levels of one or more amyloid β peptides in a subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formulae (I-X) described below to regulate levels of one or more amyloid β peptides in the bloodstream and/or the brain of the subject.

In another embodiment, the present invention provides methods of regulating levels of ApoE isoform 4 in a subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formulae (I-X) described below to regulate levels of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or the brain of the subject.

As discussed above, AD is the most common cause of dementia in the elderly and can be pathologically characterized by the accumulation of senile plaques comprising amyloid β peptides in the extracellular space of various brain regions and in vascular walls. As used herein, "amyloid β peptide" means A β peptides which are derived from the larger β -amyloid precursor protein (β APP) through the endopeptidase action of β and γ secretases. Non-limiting examples of such A β peptides include those that contain 40 or 42 amino acids.

In familial forms of AD, the pathological appearance of A β peptides in the brain is driven by the presence of mutations in the β APP gene or in the genes coding for the proteins presenilin 1 and 2. The Apolipoprotein E type 4 allele (which encodes the protein ApoE isoform 4) is genetically associated with common late onset sporadic forms of AD.

The term "effective amount" means that amount or dosage of a compound or a combination of compounds represented by Formulae (I-X) described below, that will elicit a biological or medical response of a tissue, system or subject that is being sought by the administrator (such as a researcher or doctor) which includes amelioration or alleviation of one or more of the symptoms of the condition or disease (such as Alzheimer's Disease, regulating production of or regulating or reducing levels of one or more amyloid β peptides and/or regulating or reducing levels of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or the brain) being treated and/or the prevention, slowing or halting of progression of the condition. As used herein, the phrase "ameliorating the symptoms of AD" means alleviating, reducing or eliminating one or

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 24 -

more of the symptoms experienced by a subject afflicted with AD, including one or more of the following symptoms: progressive loss of learning and memory functions, personality changes, neuromuscular changes, seizures and psychotic behavior.

Examples of suitable dosages are discussed in detail below.

Examples of suitable subjects that can be treated according to the methods of the present invention include mammals, such as humans or dogs, and other animals.

As used herein, "combination therapy" or "therapeutic combination" means the administration of two or more compounds represented by Formulae (I-X) or administration of one or more compounds represented by Formulae (I-X) with cholesterol biosynthesis inhibitors and/or lipid-lowering agents and/or other Alzheimer's disease treatments different from compounds represented by Formulae (I-X) discussed below, to prevent or treat Alzheimer's Disease, reduce levels of one or more amyloid β peptides, regulate production of amyloid β peptides and/or regulate levels of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or the brain. Such administration includes coadministration of these therapeutic agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single tablet or capsule having a fixed ratio of active ingredients or in multiple, separate capsules for each therapeutic agent. Also, such administration includes use of each type of therapeutic agent in a sequential manner. In either case, the treatment using the combination therapy will provide beneficial effects in treating the condition.

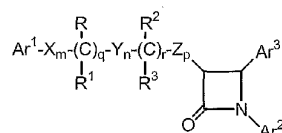
A potential advantage of the combination therapy disclosed herein may be a reduction in the required amount of an individual therapeutic compound or the overall total amount of therapeutic compounds that are effective in treating the condition. By using a combination of therapeutic agents, the side effects of the individual compounds can be reduced as compared to a monotherapy, which can improve subject compliance. Also, therapeutic agents can be selected to provide a broader range of complimentary effects or complimentary modes of action.

In one embodiment, the methods of the present invention comprise the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising one or more compounds represented by Formula (I) below:

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 25 -



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof. In Formula (I) above:

Ar¹ and Ar² are independently selected from the group consisting of aryl and R⁴-substituted aryl;

Ar³ is aryl or R⁵-substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

R and R² are independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ and R³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl;

q is 0 or 1; r is 0 or 1; m, n and p are independently selected from 0, 1, 2, 3 or 4; provided that at least one of q and r is 1, and the sum of m, n, p, q and r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6; and provided that when p is 0 and r is 1, the sum of m, q and n is 1, 2, 3, 4 or 5;

R⁴ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(lower alkylene)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R⁵ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 26 -

-(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R⁹ is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl.

Preferably, R⁴ is 1-3 independently selected substituents, and R⁵ is preferably 1-3 independently selected substituents.

As used herein, the term "alkyl" or "lower alkyl" means straight or branched alkyl chains having from 1 to 6 carbon atoms and "alkoxy" means alkoxy groups having 1 to 6 carbon atoms. Non-limiting examples of lower alkyl groups include, for example methyl, ethyl, propyl, and butyl groups.

"Alkenyl" means straight or branched carbon chains having one or more double bonds in the chain, conjugated or unconjugated. Similarly, "alkynyl" means straight or branched carbon chains having one or more triple bonds in the chain. Where an alkyl, alkenyl or alkynyl chain joins two other variables and is therefore bivalent, the terms alkylene, alkenylene and alkynylene are used.

"Cycloalkyl" means a saturated carbon ring of 3 to 6 carbon atoms, while "cycloalkylene" refers to a corresponding bivalent ring, wherein the points of attachment to other groups include all positional isomers.

"Halogeno" refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine radicals.

"Aryl" means phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl or indanyl.

"Phenylene" means a bivalent phenyl group, including ortho, meta and para-substitution.

The statements wherein, for example, R, R¹, R² and R³ are said to be independently selected from a group of substituents, mean that R, R¹, R² and R³ are independently selected, but also that where an R, R¹, R² and R³ variable occurs more than once in a molecule, each occurrence is independently selected (e.g., if R is -OR⁶, wherein R⁶ is hydrogen, R² can be -OR⁶ wherein R⁶ is lower alkyl). Those skilled in the art will recognize that the size and nature of the substituent(s) will affect the number of substituents that can be present.

Compounds of the invention have at least one asymmetrical carbon atom and therefore all isomers, including enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers and

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 27 -

racemates of the compounds of Formula (I-X) (where they exist) are contemplated as being part of this invention. The invention includes d and l isomers in both pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can be prepared using conventional techniques, either by reacting optically pure or optically enriched starting materials or by separating isomers of a compound of the Formulae I-X. Isomers may also include geometric isomers, e.g., when a double bond is present.

Those skilled in the art will appreciate that for some of the compounds of the Formulas I-X, one isomer will show greater pharmacological activity than other isomers.

Compounds of the invention with an amino group can form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those in the art. The salt is prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt. The free base form may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous sodium bicarbonate. The free base form differs from its respective salt form somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the salt is otherwise equivalent to its respective free base forms for purposes of the invention.

Certain compounds of the invention are acidic (e.g., those compounds which possess a carboxyl group). These compounds form pharmaceutically acceptable salts with inorganic and organic bases. Examples of such salts are the sodium, potassium, calcium, aluminum, gold and silver salts. Also included are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

As used herein, "solvate" means a molecular or ionic complex of molecules or ions of solvent with those of solute (for example, one or more compounds of Formulae I-X, isomers of the compounds of Formulae I-X, or prodrugs of the compounds of Formulae I-X). Non-limiting examples of useful solvents include polar, protic solvents such as water and/or alcohols (for example methanol).

Prodrugs of the compounds of Formulae I-X are contemplated as being part of this invention. As used herein, "prodrug" means compounds that are drug precursors

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 28 -

which, following administration to a subject, release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form).

Preferred compounds of Formula (I) are those in which Ar¹ is phenyl or R⁴-substituted phenyl, more preferably (4-R⁴)-substituted phenyl. Ar² is preferably phenyl or R⁴-substituted phenyl, more preferably (4-R⁴)-substituted phenyl. Ar³ is preferably R⁵-substituted phenyl, more preferably (4-R⁵)-substituted phenyl. When Ar¹ is (4-R⁴)-substituted phenyl, R⁴ is preferably a halogen. When Ar² and Ar³ are R⁴- and R⁵-substituted phenyl, respectively, R⁴ is preferably halogen or -OR⁶ and R⁵ is preferably -OR⁶, wherein R⁶ is lower alkyl or hydrogen. Especially preferred are compounds wherein each of Ar¹ and Ar² is 4-fluorophenyl and Ar³ is 4-hydroxyphenyl or 4-methoxyphenyl.

X, Y and Z are each preferably -CH₂-. R¹ and R³ are each preferably hydrogen. R and R² are preferably -OR⁶ wherein R⁶ is hydrogen, or a group readily metabolizable to a hydroxyl (such as -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷, defined above).

The sum of m, n, p, q and r is preferably 2, 3 or 4, more preferably 3. Preferred are compounds wherein m, n and r are each zero, q is 1 and p is 2.

Also preferred are compounds of Formula (I) in which p, q and n are each zero, r is 1 and m is 2 or 3. More preferred are compounds wherein m, n and r are each zero, q is 1, p is 2, Z is -CH₂- and R is -OR⁶, especially when R⁶ is hydrogen.

Also more preferred are compounds of Formula (I) wherein p, q and n are each zero, r is 1, m is 2, X is -CH₂- and R² is -OR⁶, especially when R⁶ is hydrogen.

Another group of preferred compounds of Formula (I) is that in which Ar¹ is phenyl or R⁴-substituted phenyl, Ar² is phenyl or R⁴-substituted phenyl and Ar³ is R⁵-substituted phenyl. Also preferred are compounds in which Ar¹ is phenyl or R⁴-substituted phenyl, Ar² is phenyl or R⁴-substituted phenyl, Ar³ is R⁵-substituted phenyl, and the sum of m, n, p, q and r is 2, 3 or 4, more preferably 3. More preferred are compounds wherein Ar¹ is phenyl or R⁴-substituted phenyl, Ar² is phenyl or R⁴-

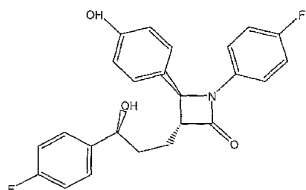
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 29 -

substituted phenyl, Ar^3 is R^5 -substituted phenyl, and wherein m, n and r are each zero, q is 1 and p is 2, or wherein p, q and n are each zero, r is 1 and m is 2 or 3.

In a preferred embodiment, a compound of Formula (I) useful in the methods of the present invention is represented by Formula (II) (ezetimibe) below:

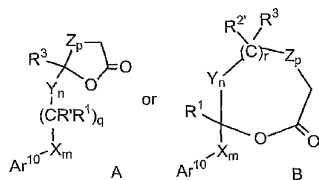


(II)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The compound of Formula (II) can be in anhydrous or hydrated form.

Compounds of Formula I can be prepared by a variety of methods well known to those skilled in the art, for example such as are disclosed in U.S. Patents Nos. 5,631,365, 5,767,115, 5,846,966, 6,207,822, U.S. Patent Application No. 10/105,710 filed March 25, 2002 and PCT Patent Application WO 93/02048, each of which is incorporated herein by reference, and in the Example below. For example, suitable compounds of Formula I can be prepared by a method comprising the steps of:

(a) treating with a strong base a lactone of the Formula A or B:



wherein R' and $R^{2'}$ are R and R^2 , respectively, or are suitably protected hydroxy groups; Ar^{10} is Ar^1 , a suitably protected hydroxy-substituted aryl or a suitably protected amino-substituted aryl; and the remaining variables are as defined above

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 30 -

for Formula I, provided that in lactone of formula B, when n and r are each zero, p is 1-4;

(b) reacting the product of step (a) with an imine of the formula



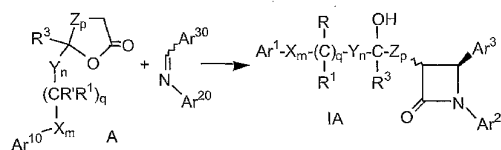
wherein Ar²⁰ is Ar², a suitably protected hydroxy-substituted aryl or a suitably protected amino-substituted aryl; and Ar³⁰ is Ar³, a suitably protected hydroxy-substituted aryl or a suitably protected amino-substituted aryl;

c) quenching the reaction with an acid;

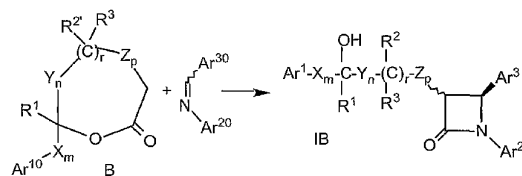
d) optionally removing the protecting groups from R', R²', Ar¹⁰, Ar²⁰ and Ar³⁰, when present; and

e) optionally functionalizing hydroxy or amino substituents at R, R², Ar¹, Ar² and Ar³.

Using the lactones shown above, compounds of Formula IA and IB are obtained as follows:



wherein the variables are as defined above; and



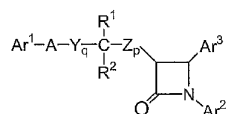
wherein the variables are as defined above.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 31 -

Alternative compounds useful in the methods of the present invention are represented by Formula (III) below:



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (III) above:

Ar¹ is R³-substituted aryl;

Ar² is R⁴-substituted aryl;

Ar³ is R⁵-substituted aryl;

Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-

-CH(lower alkyl)- and -C(lower alkyl)-;

A is selected from -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

R¹ is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷; R² is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl; or R¹ and R² together are =O;

q is 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

R⁵ is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-lower alkyl, -NR⁶SO₂-aryl, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-alkyl, S(O)₀₋₂-aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, o-halogeno, m-halogeno, o-lower alkyl, m-lower alkyl, -(lower alkylene)-COOR⁶, and -CH=CH-COOR⁶;

R³ and R⁴ are independently 1-3 substituents independently selected from the group consisting of R⁵, hydrogen, p-lower alkyl, aryl, -NO₂, -CF₃ and p-halogeno;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 32 -

R^6 , R^7 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and R^8 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl.

Preferred compounds of Formula III include those in which Ar^1 is R^3 -substituted phenyl, especially (4- R^3)-substituted phenyl. Ar^2 is preferably R^4 -substituted phenyl, especially (4- R^4)-substituted phenyl. Ar^3 is preferably R^5 -substituted phenyl, especially (4- R^5)-substituted phenyl. Mono-substitution of each of Ar^1 , Ar^2 and Ar^3 is preferred.

Y and Z are each preferably $-CH_2-$. R^2 is preferably hydrogen. R^1 is preferably $-OR^6$ wherein R^6 is hydrogen, or a group readily metabolizable to a hydroxyl (such as $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ and $-O(CO)NR^6R^7$, defined above). Also preferred are compounds wherein R^1 and R^2 together are $=O$.

The sum of q and p is preferably 1 or 2, more preferably 1. Preferred are compounds wherein p is zero and q is 1. More preferred are compounds wherein p is zero, q is 1, Y is $-CH_2-$ and R^1 is $-OR^6$, especially when R^6 is hydrogen.

Another group of preferred compounds is that in which Ar^1 is R^3 -substituted phenyl, Ar^2 is R^4 -substituted phenyl and Ar^3 is R^5 -substituted phenyl.

Also preferred are compounds wherein Ar^1 is R^3 -substituted phenyl, Ar^2 is R^4 -substituted phenyl, Ar^3 is R^5 -substituted phenyl, and the sum of p and q is 1 or 2, especially 1. More preferred are compounds wherein Ar^1 is R^3 -substituted phenyl, Ar^2 is R^4 -substituted phenyl, Ar^3 is R^5 -substituted phenyl, p is zero and q is 1.

A is preferably $-O-$.

R^3 is preferably $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$ -alkyl, $S(O)_{0-2}$ -aryl, NO_2 or halogeno. A more preferred definition for R^3 is halogeno, especially fluoro or chloro.

R^4 is preferably hydrogen, lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, COR^6 or halogeno, wherein R^6 and R^7 are preferably independently hydrogen or lower alkyl, and R^9 is preferably lower alkyl. A more preferred definition for R^4 is hydrogen or halogeno, especially fluoro or chloro.

WO 02/096415

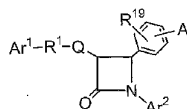
PCT/US02/16306

- 33 -

R^5 is preferably $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})-COOR^6$ or $-CH=CH-COOR^6$, wherein R^6 and R^7 are preferably independently hydrogen or lower alkyl, and R^5 is preferably lower alkyl. A more preferred definition for R^5 is $-OR^6$, $-(\text{lower alkylene})-COOR^6$ or $-CH=CH-COOR^6$, wherein R^6 is preferably hydrogen or lower alkyl.

Methods for making compounds of Formula III are well known to those skilled in the art. Non-limiting examples of suitable methods are disclosed in U.S. Patent No. 5,688,990, which is incorporated herein by reference.

In another embodiment, compounds useful in the methods of the present invention are represented by Formula (IV) below:



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (IV) above:

A is selected from the group consisting of R^2 -substituted heterocycloalkyl, R^2 -substituted heteroaryl, R^2 -substituted benzofused heterocycloalkyl, and R^2 -substituted benzofused heteroaryl;

Ar^1 is aryl or R^3 -substituted aryl;

Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone, forms the

spiro group $\begin{matrix} R^5 \\ | \\ (R^7)_b \end{matrix} \begin{matrix} (R^6)_a \\ | \\ \end{matrix}$; and

R^1 is selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_q-$, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, wherein G is $-O-$, $-C(O)-$, phenylene, $-NR^8-$ or $-S(O)_{0-2}-$, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

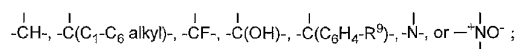
- 34 -

-(C₂-C₆ alkenylene)-; and

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5,

provided that the sum of f and g is 1-6;

R⁵ is selected from:

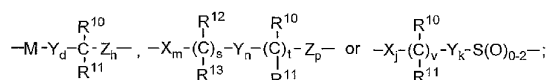


R⁶ and R⁷ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆) alkyl)-, -CH=CH- and

-C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R⁵ together with an adjacent R⁶, or R⁵ together with an adjacent R⁷, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R⁶ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R⁷ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R⁶'s can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R⁷'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be selected from:



where M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)- and -C(di-(C₁-C₆) alkyl)-;

R¹⁰ and R¹² are independently selected from the group consisting of -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁹ and -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ and R¹³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁰ and R¹¹ together are =O, or R¹² and R¹³ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 35 -

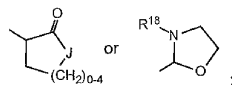
s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4; provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6; provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

R^2 is 1-3 substituents on the ring carbon atoms selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkenyl, R^{17} -substituted aryl, R^{17} -substituted benzyl, R^{17} -substituted benzyloxy, R^{17} -substituted aryloxy, halogeno, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6$ alkylene)-, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6$ alkylene)-, $-NHC(O)R^{16}$, OH, C_1-C_6 alkoxy, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ and $-(C_1-C_6$ alkylene)COOR¹⁴; when R^2 is a substituent on a heterocycloalkyl ring, R^2 is

as defined, or is =O or ; and, where R^2 is a substituent on a substitutable ring nitrogen, it is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl, (C_1-C_6) alkoxy, aryloxy, (C_1-C_6) alkylcarbonyl, arylcarbonyl, hydroxy, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{16}R^{18}$,



wherein J is -O-, -NH-, $-NR^{18}$ or $-CH_2-$;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{16}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{14}$,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 36 -

$-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_9 \text{ alkylene})-\text{COOR}^{14}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{14}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ and halogen;

R^8 is hydrogen, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, aryl $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ or $-\text{COOR}^{14}$;

R^9 and R^{17} are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $-\text{COOH}$, NO_2 ,

$-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, OH and halogeno;

R^{14} and R^{15} are independently selected from the group consisting of hydrogen, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, aryl and aryl-substituted $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R^{16} is $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, aryl or R^{17} -substituted aryl;

R^{18} is hydrogen or $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$; and

R^{19} is hydrogen, hydroxy or $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$.

As used in Formula (IV) above, "A" is preferably an R^2 -substituted, 6-membered heterocycloalkyl ring containing 1 or 2 nitrogen atoms. Preferred heterocycloalkyl rings are piperidinyl, piperazinyl and morpholinyl groups. The ring "A" is preferably joined to the phenyl ring through a ring nitrogen. Preferred R^2 substituents are hydrogen and lower alkyl. R^{19} is preferably hydrogen.

Ar^2 is preferably phenyl or R^4 -phenyl, especially $(4-\text{R}^4)$ -substituted phenyl. Preferred definitions of R^4 are lower alkoxy, especially methoxy, and halogeno, especially fluoro.

Ar^1 is preferably phenyl or R^3 -substituted phenyl, especially $(4-\text{R}^3)$ -substituted phenyl.

There are several preferred definitions for the $-\text{R}^1-\text{Q}-$ combination of variables:

Q is a bond and R^1 is lower alkylene, preferably propylene;

Q is a spiro group as defined above, wherein preferably R^6 and R^7 are each

ethylene and R^5 is $-\text{CH}-$ or $-\text{C}(\text{OH})-$;

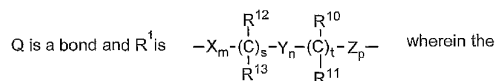
Q is a bond and R^1 is $-\text{M}-\text{Y}_d-\overset{\text{R}^{10}}{\underset{\text{R}^{11}}{\text{C}}}-\text{Z}_n-$ wherein the variables

are chosen such that R^1 is $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$;

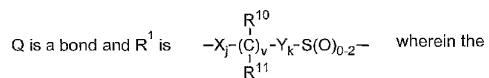
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 37 -



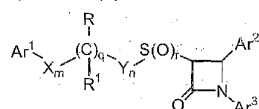
variables are chosen such that R¹ is -CH(OH)-(CH₂)₂-; and



variables are chosen such that R¹ is -CH(OH)-CH₂-S(O)_{0.2}-.

Methods for making compounds of Formula IV are well known to those skilled in the art. Non-limiting examples of suitable methods are disclosed in U.S. Patent No. 5,656,624, which is incorporated herein by reference.

In another embodiment, compounds useful in the methods of the present invention are represented by Formula (V) below:



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (V) above:

Ar¹ is aryl, R¹⁰-substituted aryl or heteroaryl;

Ar² is aryl or R⁴-substituted aryl;

Ar³ is aryl or R⁵-substituted aryl;

X and Y are independently selected from the group consisting of -CH₂-,

-CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

R is -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ or -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ is hydrogen, lower alkyl or aryl; or R and R¹ together are =O;

q is 0 or 1;

r is 0, 1 or 2;

m and n are independently 0, 1, 2, 3, 4 or 5; provided that the sum of m, n and

q is 1, 2, 3, 4 or 5;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 38 -

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(lower\ alkylene)COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

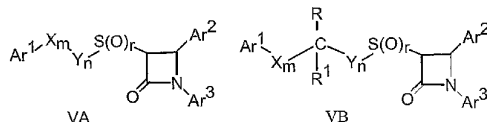
R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, halogen, $-(lower\ alkylene)COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and

R^{10} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen.

Within the scope of Formula V, there are included two preferred structures. In Formula VA, q is zero and the remaining variables are as defined above, and in Formula VB, q is 1 and the remaining variables are as defined above:



R^4 , R^5 and R^{10} are each preferably 1-3 independently selected substituents as set forth above. Preferred are compounds of Formula (V) wherein Ar^1 is phenyl, R^{10} -substituted phenyl or thienyl, especially $(4-R^{10})$ -substituted phenyl or thienyl. Ar^2 is

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 39 -

preferably R^4 -substituted phenyl, especially (4- R^4)-substituted phenyl. Ar^3 is preferably phenyl or R^5 -substituted phenyl, especially (4- R^5)-substituted phenyl. When Ar^1 is R^{10} -substituted phenyl, R^{10} is preferably halogeno, especially fluoro. When Ar^2 is R^4 -substituted phenyl, R^4 is preferably $-OR^6$, especially wherein R^6 is hydrogen or lower alkyl. When Ar^3 is R^5 -substituted phenyl, R^5 is preferably halogeno, especially fluoro. Especially preferred are compounds of Formula (V) wherein Ar^1 is phenyl, 4-fluorophenyl or thienyl, Ar^2 is 4-(alkoxy or hydroxy)phenyl, and Ar^3 is phenyl or 4-fluorophenyl.

X and Y are each preferably $-CH_2-$. The sum of m, n and q is preferably 2, 3 or 4, more preferably 2. When q is 1, n is preferably 1 to 5.

Preferences for X, Y, Ar^1 , Ar^2 and Ar^3 are the same in each of Formulae (VA) and (VB).

In compounds of Formula (VA), the sum of m and n is preferably 2, 3 or 4, more preferably 2. Also preferred are compounds wherein the sum of m and n is 2, and r is 0 or 1.

In compounds of Formula (VB), the sum of m and n is preferably 1, 2 or 3, more preferably 1. Especially preferred are compounds wherein m is zero and n is 1. R^1 is preferably hydrogen and R is preferably $-OR^6$ wherein R^6 is hydrogen, or a group readily metabolizable to a hydroxyl (such as $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ and $-O(CO)NR^6R^7$, defined above), or R and R^1 together form a $=O$ group.

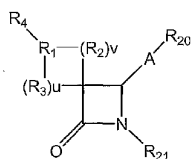
Methods for making compounds of Formula V are well known to those skilled in the art. Non-limiting examples of suitable methods are disclosed in U.S. Patent No. 5,624,920, which is incorporated herein by reference.

In another embodiment, compounds useful in the methods of the present invention are represented by Formula (VI) below:

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 40 -



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein in Formula (VI) below:

R₁ is

-CH-, -C(lower alkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-, -C(C₆H₄-R₁₆)-,

-N- or -N⁺O⁻;

R₂ and R₃ are independently selected from the group consisting of:

-CH₂-, -CH(lower alkyl)-, -C(di-lower alkyl)-, -CH=CH- and -C(lower alkyl)=CH-; or

R₁ together with an adjacent R₂, or R₁ together with an adjacent R₃, form a

-CH=CH- or a -CH=C(lower alkyl)- group;

u and v are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R₂ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, v is 1; provided that when R₃ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, u is 1; provided that when v is 2 or 3, the R₂'s can be the same or different; and provided that when u is 2 or 3, the R₃'s can be the same or different;

R₄ is selected from B-(CH₂)_mC(O)-, wherein m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

B-(CH₂)_q-, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, wherein Z is -O-, -C(O)-, phenylene, -N(R₈)- or -S(O)₀₋₂-, e is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 and r is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of e and r is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(C₂-C₆ alkenylene)-;

B-(C₄-C₆ alkadienylene)-;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 41 -

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$, wherein Z is as defined above, and wherein t is 0, 1, 2 or 3, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_6 cycloalkylene, f is 1, 2, 3, 4 or 5 and g is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of f and g is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$ or

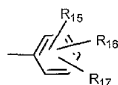
$B-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-V-(CH_2)_t-$, wherein V and t are as defined above, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, wherein Z and V are as defined above and a, b and d are independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, provided that the sum of a, b and d is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

$T-(CH_2)_s-$, wherein T is cycloalkyl of 3-6 carbon atoms and s is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

R₁ and R₄ together form the group $B-CH=C-\overset{|}{\text{---}}$;

B is selected from indanyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, heteroaryl or W-substituted heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl and furanyl, and for nitrogen-containing heteroaryls, the N-oxides thereof, or



W is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkoxy, (lower alkoxyimino)-lower alkyl, lower alkanedioyl, lower alkyl lower alkanedioyl, allyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl,

R₇-benzyl, benzyloxy, R₇-benzyloxy, phenoxy, R₇-phenoxy, dioxolanyl, NO_2 ,

$-N(R_8)(R_9)$, $N(R_8)(R_9)$ -lower alkylene-, $N(R_8)(R_9)$ -lower alkenyloxy-, OH, halogeno,

$-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-$

$S(O)_2-OR_8$, tert-butyl(dimethyl-silyloxy)methyl, $-C(O)R_{12}$.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 42 -

-COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -lower alkylene-C(O)R₁₂,
R₁₀C(O)(lower alkyleneoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(lower alkyleneoxy)- and

$\text{-CH}_2\text{-}\text{N}\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_{13}$ for substitution on ring carbon atoms,

and the substituents on the substituted heteroaryl ring nitrogen atoms, when present, are selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy,

-C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-lower alkylene-,

N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, -S(O)₂NH₂ and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl;

R₇ is 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, and halogeno;

R₈ and R₉ are independently selected from H or lower alkyl;

R₁₀ is selected from lower alkyl, phenyl, R₇-phenyl, benzyl or

R₇-benzyl;

R₁₁ is selected from OH, lower alkyl, phenyl, benzyl, R₇-phenyl or

R₇-benzyl;

R₁₂ is selected from H, OH, alkoxy, phenoxy, benzyloxy,

$\text{-N}\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_{13}$, -N(R₈)(R₉), lower alkyl, phenyl or R₇-phenyl;

R₁₃ is selected from -O-, -CH₂-, -NH-, -N(lower alkyl)- or -NC(O)R₁₉;

R₁₅, R₁₆ and R₁₇ are independently selected from the group consisting of H and the groups defined for W; or R₁₅ is hydrogen and R₁₆ and R₁₇, together with adjacent carbon atoms to which they are attached, form a dioxolanyl ring;

R₁₉ is H, lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl; and

R₂₀ and R₂₁ are independently selected from the group consisting of phenyl, W-substituted phenyl, naphthyl, W-substituted naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituted heteroaryl, benzofused heteroaryl, W-substituted benzofused heteroaryl and cyclopropyl, wherein heteroaryl is as defined above.

One group of preferred compounds of Formula VI is that in which R₂₁ is selected from phenyl, W-substituted phenyl, indanyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, tetrahydronaphthyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolyl or cyclopropyl,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 43 -

wherein W is lower alkyl, lower alkoxy, OH, halogeno, -N(R₈)(R₉), -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂-(lower alkyl), -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -COR₁₂, phenoxy, benzyloxy, -OCF₃, -CH=C(O)R₁₂ or tert-butyl-dimethylsilyloxy, wherein R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ and R₁₉ are as defined for Formula IV. When W is 2 or 3 substituents, the substituents can be the same or different.

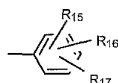
Another group of preferred compounds of Formula VI is that in which R₂₀ is phenyl or W-substituted phenyl, wherein preferred meanings of W are as defined above for preferred definitions of R₂₁.

More preferred are compounds of Formula VI wherein R₂₀ is phenyl or W-substituted phenyl and R₂₁ is phenyl, W-substituted phenyl, indanyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, tetrahydronaphthyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolyl or cyclopropyl; W is lower alkyl, lower alkoxy, OH, halogeno, -N(R₈)(R₉), -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂-(lower alkyl), -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -COR₁₂, phenoxy, benzyloxy, -CH=CHC(O)R₁₂, -OCF₃ or tert-butyl-dimethyl-silyloxy, wherein when W is 2 or 3 substituents, the substituents can be the same or different, and wherein R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ and R₁₉ are as defined in Formula VI.

Also preferred are compounds of Formula VI wherein R₁ is $\text{-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-}$ or $\text{-}\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})\text{-}$.

Another group of preferred compounds of Formula VI is in which R₂ and R₃ are each -CH₂- and the sum of u and v is 2, 3 or 4, with u=v=2 being more preferred.

R₄ is preferably B-(CH₂)_q- or B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, wherein B, Z, q, e and r are



as defined above. B is preferably hydrogen and wherein R₁₅ is preferably H, OH, lower alkoxy, especially methoxy, or halogeno, especially chloro.

Preferably Z is -O-, e is 0, and r is 0.

Preferably q is 0-2.

R₂₀ is preferably phenyl or W-substituted phenyl.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

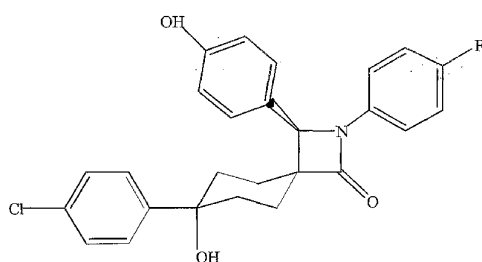
- 44 -

Preferred W substituents for R₂₀ are lower alkoxy, especially methoxy and ethoxy, OH, and -C(O)R₁₂, wherein R₁₂ is preferably lower alkoxy.

Preferably R₂₁ is selected from phenyl, lower alkoxy-substituted phenyl and F-phenyl.

Especially preferred are compounds of Formula VI wherein R₁ is -CH-, or -C(OH)-, R₂ and R₃ are each -CH₂-, u=v=2, R₄ is B-(CH₂)_q-, wherein B is phenyl or phenyl substituted by lower alkoxy or chloro, q is 0-2, R₂₀ is phenyl, OH-phenyl, lower alkoxy-substituted phenyl or lower alkoxycarbonyl-substituted phenyl, and R₂₁ is phenyl, lower alkoxy-substituted phenyl or F-phenyl.

An example of another useful compound of Formula VI is shown below in Formula VIa:



(VIa)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

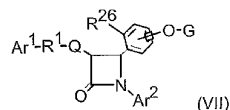
Methods for making compounds of Formula VI are well known to those skilled in the art. Non-limiting examples of suitable methods are disclosed in U.S. Patent No. 5,698,548, which is incorporated herein by reference.

In another embodiment, compounds useful in the methods of the present invention are represented by Formula (VII):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

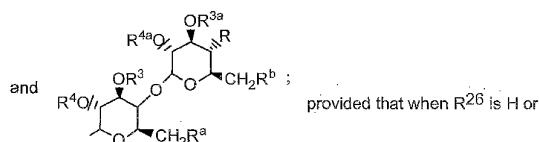
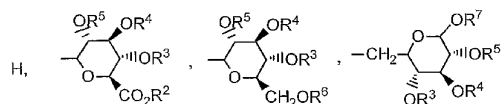
- 45 -



or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (VII) above,

R²⁶ is H or OG¹;

G and G¹ are independently selected from the group consisting of



OH, G is not H;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy or -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

R³⁰ is selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl, R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 46 -

R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

T is selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfiny, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indoliny, or morpholinyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indoliny or morpholinyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,

forms the spiro group $\begin{array}{c} \diagup \\ R^{12} \\ | \\ \square \\ | \\ R^{14} \end{array} (R^{13})_a$; and

R¹ is selected from the group consisting of

-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

-(CH₂)_e-E-(CH₂)_r-, wherein E is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR²²- or -S(O)₀₋₂-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

-(C₂-C₆)alkenylene-; and

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R¹² is

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 47 -

$$-\overset{\text{I}}{\text{CH}}-, -\overset{\text{I}}{\text{C}}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})-, -\overset{\text{I}}{\text{CF}}-, -\overset{\text{I}}{\text{C}}(\text{OH})-, -\overset{\text{I}}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}^{23})-, -\overset{\text{I}}{\text{N}}-, \text{ or } -\overset{\text{I}}{\text{N}}\text{O}^-;$$

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))- , -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero;

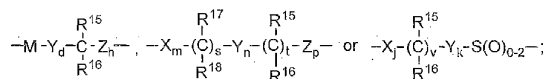
provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1;

provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1;

provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and

provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be:



M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)- and -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁵ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ and -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 48 -

R¹⁶ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together are =O, or R¹⁷ and R¹⁸ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4;

provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6;

provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

and when Q is a bond and R¹ is
$$\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$$
, Ar¹ can also be pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy.

Ar² is preferably phenyl or R¹¹-phenyl, especially (4-R¹¹)-substituted phenyl. Preferred definitions of R¹¹ are lower alkoxy, especially methoxy, and halogeno, especially fluoro.

Ar¹ is preferably phenyl or R¹⁰-substituted phenyl, especially (4-R¹⁰)-substituted phenyl. Preferably R¹⁰ is halogeno, and more preferably fluoro.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 49 -

There are several preferred definitions for the $-R^1-Q-$ combination of variables:

Q is a bond and R^1 is lower alkylene, preferably propylene;

Q is a spiro group as defined above, wherein preferably R^{13} and R^{14} are each ethylene and R^{12} is $-\overset{|}{\text{CH}}-$ or $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$, and R^1 is $-(\text{CH}_2)_q$ wherein q is 0-6;

Q is a bond and R^1 is $-\overset{\text{R}^{15}}{\underset{\text{R}^{16}}{\text{C}}}-\text{Z}_n-$ wherein the variables

are chosen such that R^1 is $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$;

Q is a bond and R^1 is $-\overset{\text{R}^{17}}{\underset{\text{R}^{18}}{\text{C}}}_m-\overset{\text{R}^{15}}{\underset{\text{R}^{16}}{\text{C}}}_n-\text{Y}_n-\overset{\text{R}^{17}}{\underset{\text{R}^{16}}{\text{C}}}_t-\text{Z}_p-$ wherein the

variables are chosen such that R^1 is $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$; and

Q is a bond and R^1 is $-\overset{\text{R}^{15}}{\underset{\text{R}^{16}}{\text{C}}}_j-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0,2}-$ wherein the

variables are chosen such that R^1 is $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0,2}-$.

A preferred compound of Formula (VII) therefore, is one wherein G and G^1 are as defined above and in which the remaining variables have the following definitions:

Ar^1 is phenyl or R^{10} -substituted phenyl, wherein R^{10} is halogeno;

Ar^2 is phenyl or R^{11} -phenyl, wherein R^{11} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_1 - C_6 alkoxy and halogeno;

Q is a bond and R^1 is lower alkylene; Q, with the 3-position

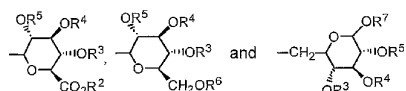
ring carbon of the azetidinone, forms the group $(\text{R}^{14})_b-\overset{\text{R}^{12}}{\underset{\text{R}^{13}}{\text{C}}}_a$ wherein preferably R^{13} and R^{14} are each ethylene and a and b are each 1, and wherein R^{12} is

$-\overset{|}{\text{CH}}-$ or $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$; Q is a bond and R^1 is $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$; Q is a bond and R^1 is $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$; or Q is a bond and R^1 is

WO 02/096415

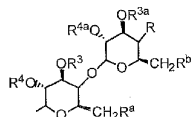
PCT/US02/16306

- 50 -

-CH(OH)-CH₂-S(O)₀₋₂-.Preferred variables for G and G¹ groups of the formulae

are as follows:

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, benzyl and acetyl.

Preferred variables for group G or G¹ of the formula:

are as follows:

R³, R^{3a}, R⁴ and R^{4a} are selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, benzyl and acetyl;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy and -W-R³⁰,

wherein W is -O-C(O)- or -O-C(O)-NR³¹-, R³¹ is H and R³⁰ is (C₁-C₆)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl, T, T-(C₁-C₆)alkyl, or T or T-(C₁-C₆)alkyl wherein T is substituted by one or two halogeno or (C₁-C₆)alkyl groups.

Preferred R³⁰ substituents are selected from the group consisting of: 2-fluorophenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-methylphenyl, 2-thienylmethyl, 2-methoxy-carbonylethyl, thiazol-2-yl-methyl, 2-furyl, 2-methoxycarbonylbutyl and phenyl.

Preferred combinations of R, R^a and R^b are as follows:

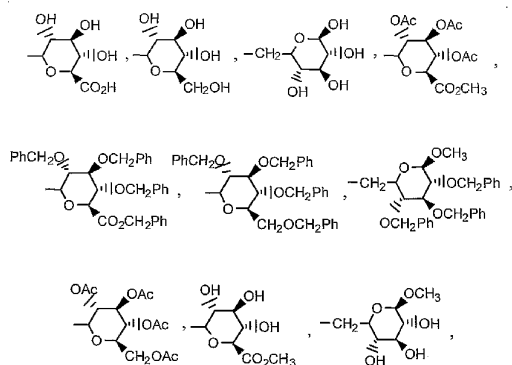
1) R, R^a and R^b are independently -OH or -O-C(O)-NH-R³⁰, especially wherein R^a is -OH and R and R^b are -O-C(O)-NH-R³⁰ and R³⁰ is selected

from the preferred substituents identified above, or wherein R and R^a are each -OH and R^b is -O-C(O)-NH-R³⁰ wherein R³⁰ is 2-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,6-dichlorophenyl;

2) R^a is -OH, halogeno, azido or (C₁-C₆)-alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy, R^b is H, halogeno, azido or (C₁-C₆)-alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy, and R is -O-C(O)-NH-R³⁰, especially compounds wherein R^a is -OH, R^b is H and R³⁰ is 2-fluorophenyl;

3) R, R^a and R^b are independently -OH or -O-C(O)-R³⁰ and R³⁰ is (C₁-C₆)-alkyl, T, or T substituted by one or two halogeno or (C₁-C₆)-alkyl groups, especially compounds wherein R is -OH and R^a and R^b are -O-C(O)-R³⁰ wherein R³⁰ is 2-furyl; and

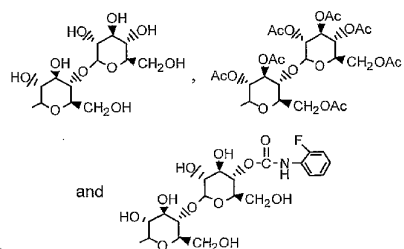
4) R, R^a and R^b are independently -OH or halogeno. Three additional classes of preferred compounds are those wherein the C^{1'} anomeric oxy is beta, wherein the C^{2'} anomeric oxy is beta, and wherein the R group is alpha. G and G¹ are preferably selected from:



WO 02/096415

PCT/US02/16306

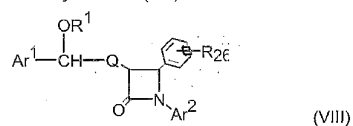
- 52 -



wherein Ac is acetyl and Ph is phenyl.

Preferably, R²⁶ is H or OH, more preferably H. The -O-G substituent is preferably in the 4-position of the phenyl ring to which it is attached.

In another embodiment, compounds useful in the methods of the present invention are represented by Formula (VIII) below:

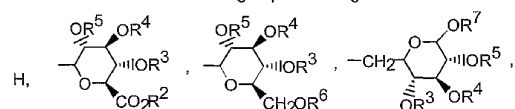


or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein in Formula (VIII) above:

R²⁶ is selected from the group consisting of:

- a) OH;
- b) OCH₃;
- c) fluorine and
- d) chlorine.

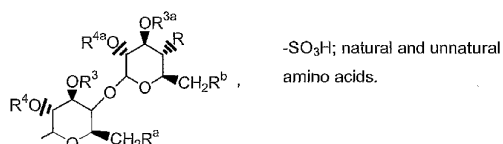
R¹ is selected from the group consisting of



WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 53 -



R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy and -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

R³⁰ is independently selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl, R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

T is independently selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of H, halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolyl or morpholyl group, or a (C₁-

WO 02/096415

PCT/US02/16306

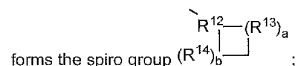
- 54 -

C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolinyl or morpholinyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

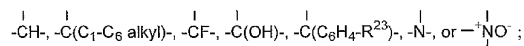
Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is -(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,



forms the spiro group

R¹² is



R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

3-position ring carbon of the azetidinone, forms the group $(R^{12})_a(R^{13})_b$

WO 02/096415

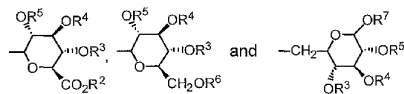
PCT/US02/16306

- 56 -

wherein preferably R^{13} and R^{14} are each ethylene and a and b are each 1, and

wherein R^{12} is $-\dot{C}H-$ or $-\dot{C}(OH)-$;

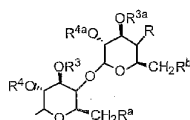
Preferred variables for R^1 groups of the formula



are as follows:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, benzyl and acetyl.

Preferred variables for group R^1 of the formula



are as follows:

R^3 , R^{3a} , R^4 and R^{4a} are selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, benzyl and acetyl;

R , R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkoxy and -W- R^{30} , wherein W is -O-C(O)- or -O-C(O)-NR³¹-, R^{31} is H and R^{30} is (C1-C6)alkyl, -C(O)-(C1-C4)alkoxy-(C1-C6)alkyl, T, T-(C1-C6)alkyl, or T or T-(C1-C6)alkyl wherein T is substituted by one or two halogeno or (C1-C6)alkyl groups.

Preferred R^{30} substituents are 2-fluorophenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-methylphenyl, 2-thienylmethyl, 2-methoxy-carbonylethyl, thiazol-2-yl-methyl, 2-furyl, 2-methoxycarbonylbutyl and phenyl. Preferred combinations of R , R^a and R^b are as follows: 1) R , R^a and R^b are independently -OH or -O-C(O)-NH- R^{30} , especially wherein R^a is -OH and R and R^b are -O-C(O)-NH- R^{30} and R^{30} is selected from the preferred substituents identified above, or wherein R and R^a are -

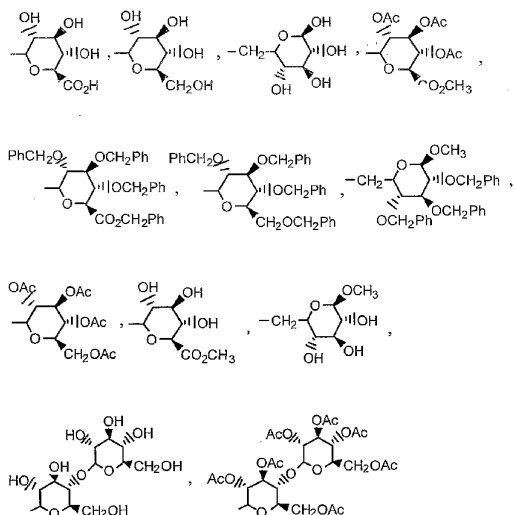
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 57 -

OH and R^b is -O-C(O)-NH-R³⁰ wherein R³⁰ is 2-fluorophenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,6-dichlorophenyl; 2) R^a is -OH, halogeno, azido or (C1-C6)-alkoxy(C1-C6)alkoxy, R^b is H, halogeno, azido or (C1-C6)alkoxy(C1-C6)-alkoxy, and R is -O-C(O)-NH-R³⁰, especially compounds wherein R^a is -OH, R^b is H and R³⁰ is 2-fluorophenyl; 3) R, R^a and R^b are independently -OH or -O-C(O)-R³⁰ and R³⁰ is (C1-C6)alkyl, T, or T substituted by one or two halogeno or (C1-C6)alkyl groups, especially compounds wherein R is -OH and R^a and R^b are -O-C(O)-R³⁰ wherein R³⁰ is 2-furyl; and 4) R, R^a and R^b are independently -OH or halogeno. Three additional classes of preferred are compounds are those wherein the C1' anomeric oxy is beta, wherein the C2' anomeric oxy is beta, and wherein the R group is alpha.

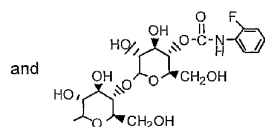
R¹ is preferably selected from:



WO 02/096415

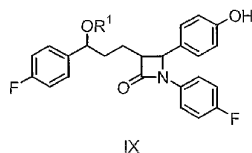
PCT/US02/16306

- 58 -



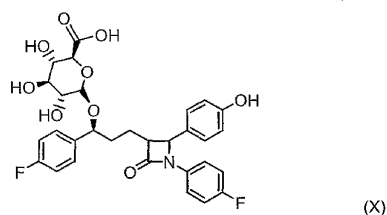
wherein Ac is acetyl and Ph is phenyl.

An example of a useful compound of this invention is one represented by the formula IX:



wherein R¹ is defined as above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

A more preferred compound is one represented by formula X:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The compounds of Formulae I-X can be prepared by known methods, including the methods discussed above and, for example, WO 93/02048 describes the preparation of compounds wherein -R¹-Q- is alkylene, alkenylene or alkylene interrupted by a hetero atom, phenylene or cycloalkylene; WO 94/17038 describes the preparation of compounds wherein Q is a spirocyclic group; WO 95/08532 describes the preparation of compounds wherein -R¹-Q- is a hydroxy-substituted

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 59 -

alkylene group; PCT/US95/03196 describes compounds wherein -R¹-Q- is a hydroxy-substituted alkylene attached to the Ar¹ moiety through an -O- or S(O)₀₋₂- group; and U.S. Serial No. 08/463,619, filed June 5, 1995, describes the preparation of compounds wherein -R¹-Q- is a hydroxy-substituted alkylene group attached the azetidinone ring by a -S(O)₀₋₂- group.

The daily dose of the compound of Formula I-X administered to the subject can range from about 0.1 to about 1000 mg per day, preferably about 0.25 to about 50 mg/day, and more preferably about 10 mg per day, given in a single dose or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the subject.

For administration of pharmaceutically acceptable salts of the above compounds, the weights indicated above refer to the weight of the acid equivalent or the base equivalent of the therapeutic compound derived from the salt.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise one or more Alzheimer's treatments different from compounds I-X discussed above (e.g., different in chemical structure) in combination with one or more of compounds I-X above.

Non-limiting examples of suitable treatments which can be useful in treating Alzheimer's Disease include administration of one or more of the following: cholinesterase inhibitors, muscarinic receptor agonists, M2 muscarinic receptor antagonists, acetylcholine release stimulators, choline uptake stimulators, nicotinic cholinergic receptor agonists, anti-A β vaccines, γ -secretase inhibitors, β -secretase inhibitors, amyloid aggregation inhibitors, amyloid precursor protein antisense oligonucleotides, monoamine reuptake inhibitors, human stem cells, gene therapy, nootropic agents, AMPA receptor ligands, growth factors or growth factor receptor agonists, anti-inflammatory agents, free radical scavengers, antioxidants, superoxide dismutase stimulators, calcium channel blockers, apoptosis inhibitors, caspase inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, estrogens and estrogen receptor ligands, NMDA receptor antagonists, Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors, copper/zinc chelators, 5-HT_{1a} receptor agonists, NGF stimulators, neuroprotective agents, H₃ histamine receptor antagonists, calpain inhibitors, poly ADP ribose polymerase

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 60 -

inhibitors, prolylendopeptidase inhibitors, calcium modulators, corticotropin releasing factor receptor antagonists, corticotropin releasing factor binding protein inhibitors, GABA modulators, GABA-A receptor antagonists, GABA-B receptor antagonists, neuroimmunophilin ligands, sigma receptor ligands, galanin receptor ligands, imidazoline/alpha adrenergic receptor antagonists, vasoactive intestinal peptide receptor agonists, benzodiazepine receptor inverse agonists, cannabinoid receptor agonists, thyrotropin releasing hormone receptor agonists, protein kinase C inhibitors, 5-HT₃ receptor antagonists, prostaglandin receptor antagonists, topoisomerase II inhibitors, steroid receptor ligand, nitric oxide modulators, RAGE inhibitors, dopamine receptor agonists, and combinations thereof.

Suitable cholinesterase inhibitors include donepezil hydrochloride (such as ARICEPT which is available from Pfizer), rivastigmine tartrate (such as EXELON which is available from Novartis), tacrine (such as COGNEX which is available from Parke-Davis), galanthamine derivatives available from Janssen, metrifonate available from Bayer Corp., ipidacrine available from Nikken Chemicals Co. Ltd., TAK-147, T-82 available from SS Pharmaceutical Co. Ltd., methanesulfonyl fluoride, CHF-2819, phenserine, physostigmine available from Forest Laboratories, Inc., huperzine, cymserine available from Anonyx Inc., tolsérine available from National Institutes of Health, ER-127528 available from Eisai Co. Ltd., and combinations thereof.

Useful muscarinic receptor agonists include cevimeline, PD-151832 available from Pfizer Inc., YM-796 available from Yamanouchi Pharmaceutical Inc., P-58 available from Phytopharm plc and combinations thereof.

Suitable acetylcholine release stimulators include minaprine, montirelin available from Grunenthal GmbH, T-588 available from Toyama Chemical Co. Ltd., XE-991 and combinations thereof. Useful choline uptake stimulators include MKC-231 available from Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.

Suitable nicotinic cholinergic receptor agonists include altinicline available from SIBIA Neurosciences Inc., SIB-1553A, ABT-089 (disclosed in U.S. Patent No. 5278176 and available from Abbott Laboratories), nicotine patch, GRS-21, TC-2403 and combinations thereof.

Suitable anti-A β vaccines include AN-1792.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 61 -

Suitable amyloid aggregation inhibitors include reumacon available from Conpharm AB, NC-531 available from Neurochem Inc., PPI-1019 available from Praecis Pharmaceuticals Inc. and combinations thereof.

Suitable monoamine reuptake inhibitors include NS-2330.

Suitable nootropic agents include oxiracetam available from ISF Societa Per Azioni, pramiracetam available from Warner Lambert Co., idebenone available from Takeda Chemical Inds. Ltd., anapso available from ASAC Pharmaceuticals International, nebracetam available from Boehringer Ingelheim Corp., JTP-2942 available from Japan Tobacco Inc., fasoracetam available from Nippon Shinyaku Co. Ltd., bacosides available from Central Drug Research Institute, alzene available from Bar-Ilan University, KA-672 available from Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., alaptid available from VUFB, IQ-200, ALE-26015 available from Allelix Pharm-Eco LP and combinations thereof.

Useful AMPA receptor ligands include CX-516, CX-691 available from Cortex Pharmaceuticals Inc. and combinations thereof.

Suitable growth factors or growth factor receptor agonists include letenprinin.

Suitable anti-inflammatory agents include COX2 inhibitors (such as VIOXX rofecoxib available from Merck & Co., Inc. and CELEBREX celecoxib available from Pfizer), cytokine inhibitors (such as thalidomide disclosed in WO 95/04533 and dexamabiol) complement inhibitors, leukotriene receptor antagonists and combinations thereof.

Useful free radical scavengers/antioxidants include EGb-761 available from Yuyu Industrial Co., CPI-22, dexamabiol and combinations thereof.

Suitable calcium channel blockers include tamolarizine available from Nippon Chemiphar Co., Ltd., nimodipine available from Bayer AG, PD-176078 available from Elan Pharmaceuticals, Inc., and combinations thereof.

Suitable apoptosis inhibitors include acetyl-L-carnitine, CEP-1347 available from Cephalon, Inc., TCH-346 available from Novartis AG and combinations thereof.

A useful caspase inhibitor is pralnacasan.

Suitable monoamine oxidase inhibitors include moclobemide available from Roche Holding AG, selegiline, rasagiline available from Teva Pharmaceutical Inds. Ltd., SL-25.1188, Ro-41-1049 available from Roche Holding AG, and combinations thereof.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 62 -

Suitable NMDA receptor antagonists include memantine, ipenoxazone available from Nippon Chemiphar Co. Ltd. and combinations thereof.

Suitable copper/zinc chelators include clioquinol available from PN Gerolymatos SA.

A useful 5-HT_{1a} receptor agonist is AP-159 available from Asahi Kasei Corp.; a suitable NGF stimulator is xaliprodene available from Sanofi-Synthelabo.

Suitable neuroprotective agents include citicholine, GS-1590 available from Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S, CPI-1189 available from Centaur Pharmaceuticals Inc., SR-57667 available from Sanofi-Synthelabo and combinations thereof.

Suitable H₃ histamine receptor antagonists include GT-2016 and GT-2331 (both available from Gliatech, Inc.) and combinations thereof.

Useful prolyndopeptidase inhibitors include ONO-1603 available from Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Z-321 available from Zeria Pharmaceutical Co. Ltd. and combinations thereof.

A useful calcium modulator includes neurocalc available from Apollo Biopharmaceuticals Inc.

A suitable corticotropin releasing factor receptor antagonist includes NBI-113 available from Neurocrine Biosciences, Inc.

A useful GABA modulator includes NGD 97-1 available from Neurogen Corp.

A suitable sigma receptor ligand is igmesine available from Pfizer Inc.

A useful imidazoline/alpha adrenergic receptor antagonist is efaroxan available from Reckitt & Colman PLC.

A suitable vasoactive intestinal peptide receptor agonist is stearyl-Nle-VIP.

A useful benzodiazepine inverse agonist is S-8510 available from Shionogi & Co. Ltd.

A suitable cannabinoid receptor agonist is dronabinol available from Unimed Pharmaceuticals Inc.

Useful thyrotropin releasing hormone receptor agonists include taltireline available from Tanabe Seiyaku Co. Ltd. and protirelin available from Takeda Chemical Inds., Inc.

A suitable 5-HT₃ antagonist is GYKI-46903.

A useful topoisomerase II inhibitor is iododoxorubicin available from Pharmacia & Upjohn AB.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 63 -

A suitable steroid receptor agonist is GL-701 available from Leland Stanford Junior University.

A useful corticosteroid receptor antagonist is anticort.

A suitable nitric oxide modulator is GL-701.

A suitable RAGE inhibitor is ALT-711 available from Alteon Inc.

A useful dopamine receptor agonist is speramine.

Generally, a total daily dosage of Alzheimer's treatment(s) different from compounds I-X as discussed above can range from about 0.01 to about 1000 mg/day, and preferably about 0.5 to about 20 mg/kg body weight/day in single or divided doses.

In another embodiment of the present invention, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise one or more pharmacological or therapeutic agents or drugs such as cholesterol biosynthesis inhibitors and/or other lipid-lowering agents, as discussed below.

Non-limiting examples of suitable cholesterol biosynthesis inhibitors include competitive inhibitors of HMG CoA reductase, the rate-limiting step in cholesterol biosynthesis; squalene synthase inhibitors, squalene epoxidase inhibitors and mixtures thereof. Non-limiting examples of suitable HMG CoA reductase inhibitors include statins such as lovastatin (for example MEVACOR® which is available from Merck & Co.), pravastatin (for example PRAVACHOL® which is available from Bristol Meyers Squibb), fluvastatin, simvastatin (for example ZOCOR® which is available from Merck & Co.), atorvastatin, cerivastatin, CI-981 and pitavastatin (such as NK-104 of Negma Kowa of Japan), rosuvastatin; HMG CoA synthetase inhibitors, for example L-659,699 ((E,E)-11-[3'R-(hydroxy-methyl)-4'-oxo-2'R-oxetanyl]-3,5,7R-trimethyl-2,4-undecadienoic acid); squalene synthesis inhibitors, for example squalestatin 1; and squalene epoxidase inhibitors, for example, NB-598 ((E)-N-ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-3-[(3,3'-bithiophen-5-yl)methoxy]benzene-methanamine hydrochloride) and other sterol biosynthesis inhibitors such as DMP-565. Preferred HMG CoA reductase inhibitors include lovastatin, pravastatin and simvastatin. The most preferred HMG CoA reductase inhibitor is simvastatin.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 64 -

Generally, a total daily dosage of cholesterol biosynthesis inhibitor(s) can range from about 0.1 to about 160 mg per day, and preferably about 0.2 to about 80 mg/day in single or 2-3 divided doses.

In another embodiment, the compositions used in the compositions and methods of the present invention can further comprise one or more other lipid lowering agents as discussed below. For example, one or more PPAR activators, can be coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above.

Also useful in the present invention are compositions or therapeutic combinations that further comprise at least one (one or more) activators for peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). The activators act as agonists for the peroxisome proliferator-activated receptors. Three subtypes of PPAR have been identified, and these are designated as peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR δ). It should be noted that PPAR δ is also referred to in the literature as PPAR β and as NUC1, and each of these names refers to the same receptor.

PPAR α regulates the metabolism of lipids. PPAR α is activated by fibrates and a number of medium and long-chain fatty acids, and it is involved in stimulating β -oxidation of fatty acids. The PPAR γ receptor subtypes are involved in activating the program of adipocyte differentiation and are not involved in stimulating peroxisome proliferation in the liver. PPAR δ has been identified as being useful in increasing high density lipoprotein (HDL) levels in humans. See, e.g., WO 97/28149.

PPAR α activator compounds are useful for, among other things, lowering triglycerides, moderately lowering LDL levels and increasing HDL levels. Useful examples of PPAR α activators include fibrates.

Non-limiting examples of suitable fibric acid derivatives ("fibrates") include clofibrate (such as ethyl 2-(p-chlorophenoxy)-2-methyl-propionate, for example ATROMID-S® Capsules which are commercially available from Wyeth-Ayerst); gemfibrozil (such as 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid, for example LOPID® tablets which are commercially available from Parke Davis); ciprofibrate (C.A.S. Registry No. 52214-84-3, see U.S. Patent No. 3,948,973 which is incorporated herein by reference); bezafibrate (C.A.S. Registry No. 41859-67-0, see U.S. Patent

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 65 -

No. 3,781,328 which is incorporated herein by reference); cinnofibrate (C.A.S. Registry No. 30299-08-2, see U.S. Patent No. 3,716,583 which is incorporated herein by reference); binifibrate (C.A.S. Registry No. 69047-39-8, see BE 884722 which is incorporated herein by reference); lifibrol (C.A.S. Registry No. 96609-16-4); fenofibrate (such as TRICOR® micronized fenofibrate (2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoic acid, 1-methylethyl ester) which is commercially available from Abbott Laboratories or LIPANTHYL® micronized fenofibrate which is commercially available from Laboratoire Fournier, France) and mixtures thereof. These compounds can be used in a variety of forms, including but not limited to acid form, salt form, racemates, enantiomers, zwitterions and tautomers.

Other examples of PPAR α activators useful in the practice of the present invention include suitable fluorophenyl compounds as disclosed in U.S. No. 6,028,109 which is incorporated herein by reference; certain substituted phenylpropionic compounds as disclosed in WO 00/75103 which is incorporated herein by reference; and PPAR α activator compounds as disclosed in WO 98/43081 which is incorporated herein by reference.

Non-limiting examples of suitable PPAR γ activators include derivatives of glitazones or thiazolidinediones, such as, troglitazone (such as REZULIN® troglitazone (-5-[[4-[3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione) commercially available from Parke-Davis); rosiglitazone (such as AVANDIA® rosiglitazone maleate (-5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione, (Z)-2-butenedioate) (1:1) commercially available from SmithKline Beecham) and pioglitazone (such as ACTOS™ pioglitazone hydrochloride (5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione monohydrochloride) commercially available from Takeda Pharmaceuticals). Other useful thiazolidinediones include ciglitazone, englitazone, darglitazone and BRL 49653 as disclosed in WO 98/05331 which is incorporated herein by reference; PPAR γ activator compounds disclosed in WO 00/76488 which is incorporated herein by reference; and PPAR γ activator compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,994,554 which is incorporated herein by reference.

Other useful PPAR γ activator compounds include certain acetylphenols as disclosed in U.S. Patent No. 5,859,051 which is incorporated herein by reference; certain quinoline phenyl compounds as disclosed in WO 99/20275 which is

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 66 -

incorporated herein by reference; aryl compounds as disclosed by WO 99/38845 which is incorporated herein by reference; certain 1,4-disubstituted phenyl compounds as disclosed in WO 00/63161; certain aryl compounds as disclosed in WO 01/00579 which is incorporated herein by reference; benzoic acid compounds as disclosed in WO 01/12612 & WO 01/12187 which are incorporated herein by reference; and substituted 4-hydroxy-phenylalconic acid compounds as disclosed in WO 97/31907 which is incorporated herein by reference.

PPAR δ compounds are useful for, among other things, lowering triglyceride levels or raising HDL levels. Non-limiting examples of PPAR δ activators include suitable thiazole and oxazole derivatives, such as C.A.S. Registry No. 317318-32-4, as disclosed in WO 01/00603 which is incorporated herein by reference); certain fluoro, chloro or thio phenoxy phenylacetic acids as disclosed in WO 97/28149 which is incorporated herein by reference; suitable non- β -oxidizable fatty acid analogues as disclosed in U.S. Patent No. 5,093,365 which is incorporated herein by reference; and PPAR δ compounds as disclosed in WO 99/04815 which is incorporated herein by reference.

Moreover, compounds that have multiple functionality for activating various combinations of PPAR α , PPAR γ and PPAR δ are also useful with the practice of the present invention. Non-limiting examples include certain substituted aryl compounds as disclosed in U.S. Patent No. 6,248,781; WO 00/23416; WO 00/23415; WO 00/23425; WO 00/23445; WO 00/23451; and WO 00/63153, all of which are incorporated herein by reference, are described as being useful PPAR α and/or PPAR γ activator compounds. Other non-limiting examples of useful PPAR α and/or PPAR γ activator compounds include activator compounds as disclosed in WO 97/25042 which is incorporated herein by reference; activator compounds as disclosed in WO 00/63190 which is incorporated herein by reference; activator compounds as disclosed in WO 01/21181 which is incorporated herein by reference; biaryl-oxa(thia)zole compounds as disclosed in WO 01/16120 which is incorporated herein by reference; compounds as disclosed in WO 00/63196 and WO 00/63209 which are incorporated herein by reference; substituted 5-aryl-2,4-thiazolidinediones compounds as disclosed in U.S. Patent No. 6,008,237 which is incorporated herein by reference; arylthiazolidinedione and arylloxazolidinedione compounds as disclosed in WO 00/78312 and WO 00/78313G which are incorporated herein by reference;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 67 -

GW2331 or (2-(4-(difluorophenyl)-1heptylureido)ethyl]phenoxy)-2-methylbutyric compounds as disclosed in WO 98/05331 which is incorporated herein by reference; aryl compounds as disclosed in U.S. Patent No. 6,166,049 which is incorporated herein by reference; oxazole compounds as disclosed in WO 01/17994 which is incorporated herein by reference; and dithiolane compounds as disclosed in WO 01/25225 and WO 01/25226 which are incorporated herein by reference.

Other useful PPAR activator compounds include substituted benzylthiazolidine-2,4-dione compounds as disclosed in WO 01/14349, WO 01/14350 and WO/01/04351 which are incorporated herein by reference; mercaptocarboxylic compounds as disclosed in WO 00/50392 which is incorporated herein by reference; ascofuranone compounds as disclosed in WO 00/53563 which is incorporated herein by reference; carboxylic compounds as disclosed in WO 99/46232 which is incorporated herein by reference; compounds as disclosed in WO 99/12534 which is incorporated herein by reference; benzene compounds as disclosed in WO 99/15520 which is incorporated herein by reference; o-anisamide compounds as disclosed in WO 01/21578 which is incorporated herein by reference; and PPAR activator compounds as disclosed in WO 01/40192 which is incorporated herein by reference.

The peroxisome proliferator-activated receptor(s) activator(s) are administered in a therapeutically effective amount to treat the specified condition, for example in a daily dose preferably ranging from about 50 to about 3000 mg per day, and more preferably about 50 to about 2000 mg per day, given in a single dose or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on such factors as the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the subject.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise one or more bile acid sequestrants (insoluble anion exchange resins), coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above.

Bile acid sequestrants bind bile acids in the intestine, interrupting the enterohepatic circulation of bile acids and causing an increase in the faecal excretion of steroids. Use of bile acid sequestrants is desirable because of their non-systemic mode of action. Bile acid sequestrants can lower intrahepatic cholesterol and promote

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 68 -

the synthesis of apo B/E (LDL) receptors which bind LDL from plasma to further reduce cholesterol levels in the blood.

Non-limiting examples of suitable bile acid sequestrants include cholestyramine (a styrene-divinylbenzene copolymer containing quaternary ammonium cationic groups capable of binding bile acids, such as QUESTRAN® or QUESTRAN LIGHT® cholestyramine which are available from Bristol-Myers Squibb), colestipol (a copolymer of diethylenetriamine and 1-chloro-2,3-epoxypropane, such as COLESTID® tablets which are available from Pharmacia), colessevelam hydrochloride (such as WelChol® Tablets (poly(allylamine hydrochloride) cross-linked with epichlorohydrin and alkylated with 1-bromodecane and (6-bromohexyl)-trimethylammonium bromide) which are available from Sankyo), water soluble derivatives such as 3,3'-loene, N-(cycloalkyl) alkylamines and poliglucan, insoluble quaternized polystyrenes, saponins and mixtures thereof. Other useful bile acid sequestrants are disclosed in PCT Patent Applications Nos. WO 97/11345 and WO 98/57652, and U.S. Patents Nos. 3,692,895 and 5,703,188 which are incorporated herein by reference. Suitable inorganic cholesterol sequestrants include bismuth salicylate plus montmorillonite clay, aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids.

Generally, a total daily dosage of bile acid sequestrant(s) can range from about 1 to about 50 grams per day, and preferably about 2 to about 16 grams per day in single or 2-4 divided doses.

In an alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise one or more ileal bile acid transport ("IBAT") inhibitors (or apical sodium co-dependent bile acid transport ("ASBT") inhibitors) coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. The IBAT inhibitors can inhibit bile acid transport to reduce LDL cholesterol levels. Non-limiting examples of suitable IBAT inhibitors include benzothiepinines such as therapeutic compounds comprising a 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepine 1,1-dioxide structure such as are disclosed in PCT Patent Application WO 00/38727 which is incorporated herein by reference.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 69 -

Generally, a total daily dosage of IBAT inhibitor(s) can range from about 0.01 to about 1000 mg/day, and preferably about 0.1 to about 50 mg/day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise nicotinic acid (niacin) and/or derivatives thereof coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above.

As used herein, "nicotinic acid derivative" means a compound comprising a pyridine-3-carboxylate structure or a pyrazine-2-carboxylate structure, including acid forms, salts, esters, zwitterions and tautomers, where available. Examples of nicotinic acid derivatives include nictrol, nictrolfuranose and nictrolmox (5-methyl pyrazine-2-carboxylic acid 4-oxide). Nicotinic acid and its derivatives inhibit hepatic production of VLDL and its metabolite LDL and increases HDL and apo A-1 levels. An example of a suitable nicotinic acid product is NIASPAN® (niacin extended-release tablets) which are available from Kos.

Generally, a total daily dosage of nicotinic acid or a derivative thereof can range from about 500 to about 10,000 mg/day, preferably about 1000 to about 8000 mg/day, and more preferably about 3000 to about 6000 mg/day in single or divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise one or more AcylCoA:Cholesterol O-acyltransferase ("ACAT") Inhibitors, which can reduce LDL and VLDL levels, coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. ACAT is an enzyme responsible for esterifying excess intracellular cholesterol and may reduce the synthesis of VLDL, which is a product of cholesterol esterification, and overproduction of apo B-100-containing lipoproteins.

Non-limiting examples of useful ACAT inhibitors include avasimibe ([2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]sulfamic acid, 2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester, formerly known as CL-1011), HL-004, lecinibide (DuP-128) and CL-277082 (*N*-(2,4-difluorophenyl)-*N*-[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-*N*-heptylurea). See P. Chang et al., "Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", *Drugs* 2000 Jul;60(1): 55-93, which is incorporated by reference herein.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 70 -

Generally, a total daily dosage of ACAT inhibitor(s) can range from about 0.1 to about 1000 mg/day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise one or more Cholesteryl Ester Transfer Protein ("CETP") Inhibitors coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. CETP is responsible for the exchange or transfer of cholesteryl ester carrying HDL and triglycerides in VLDL.

Non-limiting examples of suitable CETP inhibitors are disclosed in PCT Patent Application No. WO 00/38721 and U.S. Patent No. 6,147,090, which are incorporated herein by reference. Pancreatic cholesteryl ester hydrolase (pCEH) inhibitors such as WAY-121898 also can be coadministered with or in combination with the fibric acid derivative(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above.

Generally, a total daily dosage of CETP inhibitor(s) can range from about 0.01 to about 1000 mg/day, and preferably about 0.5 to about 20 mg/kg body weight/day in single or divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise probucol or derivatives thereof (such as AGI-1067 and other derivatives disclosed in U.S. Patents Nos. 6,121,319 and 6,147,250), which can reduce LDL and HDL levels, coadministered with or in combination with the compound(s) of Formula I-X discussed above.

Generally, a total daily dosage of probucol or derivatives thereof can range from about 10 to about 2000 mg/day, and preferably about 500 to about 1500 mg/day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise one or more low-density lipoprotein (LDL) receptor activators, coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. Non-limiting examples of suitable LDL-receptor activators include HOE-402, an imidazolidinyl-pyrimidine derivative that directly stimulates LDL receptor activity. *See* M. Huettinger et al., "Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway", *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13:1005-12.

Generally, a total daily dosage of LDL receptor activator(s) can range from about 1 to about 1000 mg/day in single or 2-4 divided doses.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 71 -

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise fish oil, which contains Omega 3 fatty acids (3-PUFA), which can reduce VLDL and triglyceride levels, coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. Generally, a total daily dosage of fish oil or Omega 3 fatty acids can range from about 1 to about 30 grams per day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise natural water soluble fibers, such as psyllium, guar, oat and pectin, which can reduce cholesterol levels, coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. Generally, a total daily dosage of natural water soluble fibers can range from about 0.1 to about 10 grams per day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise plant sterols, plant stanols and/or fatty acid esters of plant stanols, such as sitostanol ester used in BENECOL® margarine, which can reduce cholesterol levels, coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. Generally, a total daily dosage of plant sterols, plant stanols and/or fatty acid esters of plant stanols can range from about 0.5 to about 20 grams per day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise one or more antioxidants, such as probucol, tocopherol, ascorbic acid, β -carotene and selenium, or vitamins such as vitamin B₆ or vitamin B₁₂, coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. Generally, a total daily dosage of antioxidants or vitamins can range from about 0.05 to about 10 grams per day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions used in the methods of the present invention can further comprise monocyte and macrophage inhibitors such as polyunsaturated fatty acids (PUFA), thyroid hormones including throxine analogues such as CGS-26214 (a thyroxine compound with a fluorinated ring), gene therapy and use of recombinant proteins such as recombinant apo E, coadministered with or in combination with the compound(s) of Formulae I-X discussed above. Generally, a

total daily dosage of these agents can range from about 0.01 to about 1000 mg/day in single or 2-4 divided doses.

Also useful with the present invention are compositions or therapeutic combinations that further comprise hormone replacement agents and compositions. Useful hormone agents and compositions include androgens, estrogens, progestins, their pharmaceutically acceptable salts and derivatives. Combinations of these agents and compositions also are useful.

The dosage of androgen and estrogen combinations vary, desirably from about 1 mg to about 4 mg androgen and from about 1 mg to about 3 mg estrogen. Examples include, but are not limited to, androgen and estrogen combinations such as the combination of esterified estrogens (sodium estrone sulfate and sodium equilin sulfate) and methyltestosterone (17-hydroxy-17-methyl-, (17B)- androst-4-en-3-one) available from Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA, under the tradename ESTRATEST.

Estrogens and estrogen combinations may vary in dosage from about 0.01 mg up to 8 mg, desirably from about 0.3 mg to about 3.0 mg. Examples of useful estrogens and estrogen combinations include:

- (a) the blend of nine (9) synthetic estrogenic substances including sodium estrone sulfate, sodium equilin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilin sulfate, sodium 17 α -estradiol sulfate, sodium 17 β -dihydroequilin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilenin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilenin sulfate, sodium equilenin sulfate and sodium 17 β -estradiol sulfate; available from Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH, under the tradename CENESTIN;
- (b) ethinyl estradiol (19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol; available by Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ, under the tradename ESTINYL;
- (c) esterified estrogen combinations such as sodium estrone sulfate and sodium equilin sulfate; available from Solvay under the tradename ESTRATAB and from Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, under the tradename MENEST;
- (d) estropipate (piperazine estra-1,3,5(10)-trien-17-one, 3-(sulfooxy)-estrone sulfate); available from Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, under the tradename OGEN and from Women First Health Care, Inc., San Diego, CA, under the tradename ORTHO-EST; and

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 73 -

(e) conjugated estrogens (17 α -dihydroequilin, 17 α -estradiol, and 17 β -dihydroequilin); available from Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, under the tradename PREMARIN.

Progestins and estrogens may also be administered with a variety of dosages, generally from about .05 to about 2.0 mg progestin and about .001 mg to about 2 mg estrogen, desirably from about .1 mg to about 1 mg progestin and about 0.01 mg to about .5 mg estrogen. Examples of progestin and estrogen combinations that may vary in dosage and regimen include:

(a) the combination of estradiol (estra-1, 3, 5 (10)-triene-3, 17 β -diol hemihydrate) and norethindrone (17 β -acetoxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one); which is available from Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, under the tradename ACTIVELLA;

(b) the combination of levonorgestrel (d(-)-13 β -ethyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-one) and ethinyl estradiol; available from Wyeth-Ayerst under the tradename ALESSE, from Watson Laboratories, Inc., Corona, CA, under the tradenames LEVORA and TRIVORA, Monarch Pharmaceuticals, under the tradename NORDETTE, and from Wyeth-Ayerst under the tradename TRIPHASIL;

(c) the combination of ethynodiol diacetate (19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3 β , 17-diols diacetate) and ethinyl estradiol; available from G.D. Searle & Co., Chicago, IL, under the tradename DEMULEN and from Watson under the tradename ZOVIA;

(d) the combination of desogestrel (13-ethyl-11-methylene-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-17-ol) and ethinyl estradiol; available from Organon under the tradenames DESOGEN and MIRCETTE, and from Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, under the tradename ORTHO-CEPT;

(e) the combination of norethindrone and ethinyl estradiol; available from Parke-Davis, Morris Plains, NJ, under the tradenames ESTROSTEP and FEMHRT, from Watson under the tradenames MICROGESTIN, NECON, and TRI-NORINYL, from Ortho-McNeil under the tradenames MODICON and ORTHO-NOVUM, and from Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ, under the tradename OVCON;

(f) the combination of norgestrel (($\pm$)-13-ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17 α -preg-4-en-20-yn-3-one) and ethinyl estradiol; available from Wyeth-Ayerst under the

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 74 -

tradenames OVRAL and LO/OVRAL, and from Watson under the tradenames OGESTREL and LOW-OGESTREL;

(g) the combination of norethindrone, ethinyl estradiol, and mestranol (3-methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol); available from Watson under the tradenames BREVICON and NORINYL;

(h) the combination of 17 β -estradiol (estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol) and micronized norgestimate (17 α -17-(Acetyloxy)-13-ethyl-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one-3-oxime); available from Ortho-McNeil under the tradename ORTHO-PREFEST;

(i) the combination of norgestimate (18,19-dinor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one, 17--(acetyloxy)-13-ethyl-, oxime, (17 α)-(+-)) and ethinyl estradiol; available from Ortho-McNeil under the tradenames ORTHO CYCLEN and ORTHO TRI-CYCLEN; and

(j) the combination of conjugated estrogens (sodium estrone sulfate and sodium equilin sulfate) and medroxyprogesterone acetate (20-dione, 17-(acetyloxy)-6-methyl-, (6 α)-pregn-4-ene-3); available from Wyeth-Ayerst under the tradenames PREMPHASE and PREMPRO.

In general, a dosage of progestins may vary from about .05 mg to about 10 mg or up to about 200 mg if microsize progesterone is administered. Examples of progestins include norethindrone; available from ESI Lederle, Inc., Philadelphia, PA, under the tradename AYGESTIN, from Ortho-McNeil under the tradename MICRONOR, and from Watson under the tradename NOR-QD; norgestrel; available from Wyeth-Ayerst under the tradename OVRETTE; micronized progesterone (pregn-4-ene-3, 20-dione); available from Solvay under the tradename PROMETRIUM; and medroxyprogesterone acetate; available from Pharmacia & Upjohn under the tradename PROVERA.

The compositions, therapeutic combinations or methods of the present invention can further comprise one or more obesity control medications. Useful obesity control medications include, but are not limited to, drugs that reduce energy intake or suppress appetite, drugs that increase energy expenditure and nutrient-partitioning agents. Suitable obesity control medications include, but are not limited to, noradrenergic agents (such as diethylpropion, mazindol, phenylpropanolamine, phentermine, phendimetrazine, phendamine tartrate, methamphetamine, phendimetrazine and tartrate); serotonergic agents (such as sibutramine,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 75 -

fenfluramine, dexfenfluramine, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine); thermogenic agents (such as ephedrine, caffeine, theophylline, and selective β -adrenergic agonists); an α -blocking agent; a kainite or AMPA receptor antagonist; a leptin-lipolysis stimulated receptor; a phosphodiesterase enzyme inhibitor; a compound having nucleotide sequences of the mahogany gene; a fibroblast growth factor-10 polypeptide; a monoamine oxidase inhibitor (such as belfoxatone, moclobemide, brofaromine, phenoxathine, esuprone, befol, toloxatone, pirlindol, amiflamine, sercloremin, bazinaprine, lazabemide, milacemide and caroxazone); a compound for increasing lipid metabolism (such as evodiamine compounds); and a lipase inhibitor (such as orlistat). Generally, a total dosage of the above-described obesity control medications can range from 1 to 3,000 mg/day, desirably from about 1 to 1,000 mg/day and more desirably from about 1 to 200 mg/day in single or 2-4 divided doses.

The compositions, therapeutic combinations or methods of the present invention can further comprise one or more blood modifiers. Useful blood modifiers include but are not limited to anti-coagulants (argatroban, bivalirudin, dalteparin sodium, desirudin, dicumarol, lyapolate sodium, nafamostat mesylate, phenprocoumon, tinzaparin sodium, warfarin sodium); antithrombotic (anagrelide hydrochloride, bivalirudin, cilostazol, dalteparin sodium, danaparoid sodium, dazoxiben hydrochloride, efegatran sulfate, enoxaparin sodium, fluretofen, ifetroban, ifetroban sodium, lamifiban, lotrafiban hydrochloride, napsagatran, orbofiban acetate, roxifiban acetate, sibrafiban, tinzaparin sodium, trifenagrel, abciximab, zolimomab aritox); fibrinogen receptor antagonists (roxifiban acetate, fradafiban, orbofiban, lotrafiban hydrochloride, tirofiban, xemilofiban, monoclonal antibody 7E3, sibrafiban); platelet inhibitors (cilostazol, clopidogrel bisulfate, epoprostenol, epoprostenol sodium, ticlopidine hydrochloride, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindae, idomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone, piroxicam, dipyridamole); platelet aggregation inhibitors (acadesine, beraprost, beraprost sodium, ciprostone calcium, itazigrel, lifarizine, lotrafiban hydrochloride, orbofiban acetate, oxagrelate, fradafiban, orbofiban, tirofiban, xemilofiban); hemorrheologic agents (pentoxifylline); lipoprotein associated coagulation inhibitor; Factor VIIa inhibitors (4H-31-benzoxazin-4-ones, 4H-3,1-benzoxazin-4-thiones, quinazolin-4-ones, quinazolin-4-thiones, benzothiazin-4-ones, imidazolyl-boronic acid-derived peptide analogues TFPI-derived peptides,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 76 -

naphthalene-2-sulfonic acid {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl} amide trifluoroacetate, dibenzofuran-2-sulfonic acid {1-[3-(aminomethyl)-benzyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amide, toluene-4-sulfonic acid {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}-amide trifluoroacetate, 3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-sulfonic acid {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}-amide trifluoroacetate; Factor Xa inhibitors (disubstituted pyrazolines, disubstituted triazolines, substituted n-[(aminoiminomethyl)phenyl] propylamides, substituted n-[(aminomethyl)phenyl] propylamides, tissue factor pathway inhibitor (TFPI), low molecular weight heparins, heparinoids, benzimidazolines, benzoxazolinones, benzopiperazinones, indanones, dibasic (amidinoaryl) propanoic acid derivatives, amidinophenyl-pyrrolidines, amidinophenyl-pyrrolines, amidinophenyl-isoxazolidines, amidinoindoles, amidinoazoles, bis-arylsulfonylaminobenzamide derivatives, peptidic Factor Xa inhibitors).

The compositions, therapeutic combinations or methods of the present invention can further comprise one or more cardiovascular agents. Useful cardiovascular agents include but are not limited to calcium channel blockers (clentiazem maleate, amlodipine besylate, isradipine, nimodipine, felodipine, nilvadipine, nifedipine, teludipine hydrochloride, diltiazem hydrochloride, beifosdil, verapamil hydrochloride, fostedil); adrenergic blockers (fenspiride hydrochloride, labetalol hydrochloride, proroxan, alfuzosin hydrochloride, acebutolol, acebutolol hydrochloride, alprenolol hydrochloride, atenolol, bunolol hydrochloride, carteolol hydrochloride, celiprolol hydrochloride, cetamolol hydrochloride, cicloprolol hydrochloride, dexpropranolol hydrochloride, diacetolol hydrochloride, dilevalol hydrochloride, esmolol hydrochloride, exaprolol hydrochloride, flestolol sulfate, labetalol hydrochloride, levobetaxolol hydrochloride, levobunolol hydrochloride, metolol hydrochloride, metoprolol, metoprolol tartrate, nadolol, pamatolol sulfate, penbutolol sulfate, practolol, propranolol hydrochloride, sotalol hydrochloride, timolol, timolol maleate, tiprenolol hydrochloride, tolamolol, bisoprolol, bisoprolol fumarate, nebivolol); adrenergic stimulants; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (benazepril hydrochloride, benazeprilat, captopril, delapril hydrochloride, fosinopril sodium, libenzapril, moexipril hydrochloride, pentopril, perindopril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, teprotide, enalapril maleate, lisinopril, zofenopril calcium, perindopril erbumine); antihypertensive

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 77 -

agents (althiazide, benzthiazide, captopril, carvedilol, chlorothiazide sodium, clonidine hydrochloride, cyclothiazide, delapril hydrochloride, dilevalol hydrochloride, doxazosin mesylate, fosinopril sodium, guanfacine hydrochloride, methyl dopa, metoprolol succinate, moexipril hydrochloride, monatepil maleate, pelanserlin hydrochloride, phenoxybenzamine hydrochloride, prazosin hydrochloride, primidolol, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, terazosin hydrochloride, candesartan, candesartan cilexetil, telmisartan, amlodipine besylate, amlodipine maleate, bevantolol hydrochloride); angiotensin II receptor antagonists (candesartan, irbesartan, losartan potassium, candesartan cilexetil, telmisartan); anti-anginal agents (amlodipine besylate, amlodipine maleate, betaxolol hydrochloride, bevantolol hydrochloride, butopropine hydrochloride, carvedilol, cinepazet maleate, metoprolol succinate, molsidomine, monatepil maleate, primidolol, ranolazine hydrochloride, tosisfen, verapamil hydrochloride); coronary vasodilators (fostedil, azaclozine hydrochloride, chromonar hydrochloride, clonitrate, diltiazem hydrochloride, diprydamole, droprenillamine, erythrityl tetranitrate, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, lidoflazine, mifloflazine hydrochloride, mixidine, molsidomine, nicorandil, nifedipine, nisoldipine, nitroglycerine, oxprenolol hydrochloride, pentrinitrol, perhexiline maleate, prenylamine, propatyl nitrate, terodiline hydrochloride, tolamolol, verapamil); diuretics (the combination product of hydrochlorothiazide and spironolactone and the combination product of hydrochlorothiazide and triamterene).

The compositions, therapeutic combinations or methods of the present invention can further comprise one or more antidiabetic medications for reducing blood glucose levels in a human. Useful antidiabetic medications include, but are not limited to, drugs that reduce energy intake or suppress appetite, drugs that increase energy expenditure and nutrient-partitioning agents. Suitable antidiabetic medications include, but are not limited to, sulfonylurea (such as acetohexamide, chlorpropamide, gliamilide, gliclazide, glimepiride, glipizide, glyburide, glibenclamide, tolazamide, and tolbutamide), meglinide (such as repaglinide and nateglinide), biguanide (such as metformin and buformin), thiazolidinedione (such as troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, ciglitazone, englitazone, and darglitazone), alpha-glucosidase inhibitor (such as acarbose, miglitol, camiglibose, and voglibose), certain peptides (such as amlintide, pramlintide, exendin, and GLP-1 agonistic peptides), and orally administrable insulin or insulin composition for intestinal delivery thereof. Generally, a

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 78 -

total dosage of the above-described antidiabetic medications can range from 0.1 to 1,000 mg/day in single or 2-4 divided doses.

Mixtures of any of the pharmacological or therapeutic agents described above can be included in the compositions used in the methods of the present invention.

The compositions used in the methods of the present invention can be administered to a subject in need of such treatment in a therapeutically effective amount to treat AD, regulate levels of amyloid β ($A\beta$) peptides and/or regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain. The compositions can be administered by any suitable means that produce contact of these compounds with the site of action in the body, for example in the plasma, liver, brain or small intestine of a subject.

The daily dosage for the various compositions and therapeutic combinations described above can be administered to a subject in a single dose or in multiple subdoses, as desired. Subdoses can be administered 2 to 6 times per day, for example. Sustained release dosages can be used. Where the compound(s) of Formulae I-X and cholesterol biosynthesis inhibitor(s) or lipid-lowering agent(s) are administered in separate dosages, the number of doses of each component given per day may not necessarily be the same, e.g., one component may have a greater duration of activity and will therefore need to be administered less frequently.

The compositions and therapeutic combinations of the present invention can further comprise one or more pharmaceutically acceptable carriers, one or more excipients and/or one or more additives. The pharmaceutical compositions can comprise about 1 to about 99 weight percent of active ingredient (one or more compounds of Formula I-X), and preferably about 5 to about 95 percent active ingredient.

Useful pharmaceutically acceptable carriers can be either solid, liquid or gas. Non-limiting examples of pharmaceutically acceptable carriers include solids and/or liquids such as magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, ethanol, glycerol, water and the like. The amount of carrier in the treatment composition or therapeutic combination can range from about 5 to about 99 weight percent of the total weight of the treatment composition or therapeutic combination. Non-limiting examples of suitable pharmaceutically acceptable excipients and additives include non-toxic compatible fillers, binders such as starch, polyvinyl

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 79 -

pyrrolidone or cellulose ethers, disintegrants such as sodium starch glycolate, crosslinked polyvinyl pyrrolidone or croscarmellose sodium, buffers, preservatives, anti-oxidants, lubricants, flavorings, thickeners, coloring agents, wetting agents such as sodium lauryl sulfate, emulsifiers and the like. The amount of excipient or additive can range from about 0.1 to about 95 weight percent of the total weight of the treatment composition or therapeutic combination. One skilled in the art would understand that the amount of carrier(s), excipients and additives (if present) can vary. Further examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions can be found in A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Useful solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. An example of a preparation of a preferred solid form dosage formulation is provided below.

Useful liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also useful are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

In another embodiment, the present invention provides the use of at least one compound represented by Formulae (I-X) for manufacture of a medicament (such as one of the compositions discussed above) for the treatment of Alzheimer's Disease,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 80 -

regulating production of or level of at least one amyloid β peptide and/or regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of a subject.

The following formulation exemplifies one of the dosage forms of this invention. In the formulation, the term "Active Compound I" designates any of the compounds of Formulas I-X described herein above.

EXAMPLETablets

<u>No.</u>	<u>Ingredient</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Active Compound I	10
2	Lactose monohydrate NF	55
3	Microcrystalline cellulose NF	20
4	Povidone USP (K29-32)	4
5	Croscarmellose sodium NF	8
6	Sodium lauryl sulfate NF	2
7	Magnesium stearate NF	1
	Total	100

Method of Manufacture

Mix Item No. 4 with purified water in suitable mixer to form binder solution. Spray the binder solution and then water over Items 1, 2, 6 and a portion of Item 5 in a fluidized bed processor to granulate the ingredients. Continue fluidization to dry the damp granules. Screen the dried granules and blend with Item No. 3 and the remainder of Item 5. Add Item No. 7 and mix. Compress the mixture to appropriate size and weight on a suitable tablet machine.

For coadministration in separate tablets or capsules, representative formulations comprising a compound of Formulae I-X such as are discussed above are well known in the art and representative formulations comprising a cholesterol absorption inhibitor and/or lipid lowering agent such as are discussed above are well known in the art. It is contemplated that where the two active ingredients are administered as a single composition, the dosage forms disclosed above for

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 81 -

compounds of Formulae I-X may readily be modified using the knowledge of one skilled in the art.

Since one aspect of the present invention relates to treating AD, regulating production of or levels of amyloid β ($A\beta$) peptides and/or regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain by treatment with a combination of active ingredients wherein the active ingredients may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. That is, a kit is contemplated wherein two separate units are combined: a pharmaceutical composition comprising at least compound of Formulae I-X and a separate pharmaceutical composition comprising at least one cholesterol biosynthesis inhibitor or lipid-lowering agent as described above. The kit will preferably include directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components must be administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral) or are administered at different dosage intervals.

The methods of the present invention can be used for one or more of the following: to prevent, to treat AD, or ameliorate symptoms of AD, to regulate production of or levels of amyloid β ($A\beta$) peptides and/or regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of a subject.

In one alternative embodiment, the human carries one or more mutations in the genes that encode β -amyloid precursor protein, presenilin-1 or presenilin-2.

In another alternative embodiment, the human carries the Apolipoprotein ϵ 4 gene.

In another alternative embodiment, the human has a family history of Alzheimer's Disease or dementia illness.

In another alternative embodiment, the human has trisomy 21 (Down's Syndrome).

In another alternative embodiment, the subject has a normal or low serum total blood cholesterol level. In another embodiment, the serum total blood cholesterol level is less than about 200 mg/dl, more preferably less than about 180 and can range from about 150 to about 200 mg/dl. In another embodiment, the total LDL cholesterol level is less than about 100 mg/dl, more preferably less than about 90 mg/dl and can

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 82 -

range from about 30 to about 100 mg/dl. Methods of measuring serum total blood cholesterol and total LDL cholesterol are well known to those skilled in the art and for example include those disclosed in PCT WO 99/38498 at page 11, incorporated by reference herein. Methods of determining levels of other sterols in serum are disclosed in H. Gylling et al., "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40: 593-600 (1999), incorporated by reference herein.

In another alternative embodiment, the subject has an elevated serum total blood cholesterol level. In another embodiment, the serum total cholesterol level is at least about 200 mg/dl, more preferably at least about 220 mg/dl and can range from about 200 to about 1000 mg/dl. In another alternative embodiment, the subject has an elevated total LDL cholesterol level. In another embodiment, the total LDL cholesterol level is greater than about 100 mg/dl, more preferably greater than about 110 mg/dl and can range from about 100 to about 1000 mg/dl.

In another alternative embodiment, the human is at least about 40 years of age. In another alternative embodiment, the human is at least about 60 years of age. In another embodiment, the human is at least about 70 years of age. Preferably the human is between about 60 and 100 years of age.

In another embodiment, the subject exhibits no symptoms of Alzheimer's Disease. In another embodiment, the subject is a human who is at least 40 years of age and exhibits no symptoms of Alzheimer's Disease. In another embodiment, the subject is a human who is at least 40 years of age and exhibits one or more symptoms of Alzheimer's Disease.

By using the methods of the present invention, the levels of amyloid β ($A\beta$) peptides in a subject's brain or blood can be reduced from levels prior to treatment from about 10 to about 100 percent, and preferably about 50 to about 100 percent.

In an alternative embodiment, the subject can have an elevated level of amyloid $A\beta$ -42 peptide in the blood prior to treatment according to the present methods of greater than about 30 picomoles/liter (pM), preferably greater than about 35 pM, and more preferably greater than about 40 pM. In another embodiment, the elevated level of amyloid $A\beta$ -42 peptide can range from about 30 pM to about 80 pM. One skilled in the art would understand that as the AD progresses, the measurable

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 83 -

levels of amyloid β peptide may decrease slightly from elevated levels present before onset of the disease.

In an alternative embodiment, the subject can have an elevated level of amyloid A β -40 peptide in the blood prior to treatment according to the present methods of greater than about 200 picomoles/liter (pM), preferably greater than about 300 pM, and more preferably greater than about 400 pM. In another embodiment, the elevated level of amyloid A β -40 peptide can range from about 200 pM to about 800 pM.

In another embodiment, the subject can have an elevated level of amyloid A β -42 peptide in the brain prior to treatment according to the present methods of greater than about 50 picomoles per gram (pmol/g) of wet brain tissue weight, preferably greater than about 200 pmol/g, and more preferably greater than about 500 pmol/g. In another embodiment, the level of amyloid β peptide can range from about 50 pmol/g to about 10,000 pmol/g, and preferably about 500 pmol/g to about 10,000 pmol/g.

In another embodiment, the subject can have an elevated level of amyloid A β -40 peptide in the brain prior to treatment according to the present methods of greater than about 10 picomoles per gram (pmol/g) of wet brain tissue weight, preferably greater than about 50 pmol/g, and more preferably greater than about 100 pmol/g. In another embodiment, the level of amyloid β peptide can range from about 10 pmol/g to about 15,000 pmol/g.

The amount of amyloid β (A β) peptide in the brain or blood of a subject can be evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or quantitative immunoblotting test methods which are well known to those skilled in the art, such as is disclosed by Zhang et al., J. Biol. Chem. 274:8966-8972 (1999) and Zhang et al., Biochemistry 40:5049-5055 (2001). These tests are performed on samples of the brain or blood which have been prepared in a manner well known to one skilled in the art, for example as disclosed in the Example below. Another example of a useful method for measuring levels of amyloid β peptides is by Europium immunoassay (EIA), such as is disclosed in PCT WO 99/38498 at page 11, incorporated herein by reference.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 84 -

In another embodiment, the amount of total ApoE in the bloodstream and/or brain of a subject can be reduced from levels prior to treatment by about 5 to about 75 percent, and preferably about 5 to about 50 percent. The amount of total ApoE can be measured in a manner well known to one skilled in the art, for example using an ELISA test kit such as Apo-Tek ApoE test kit that is available from Organon Teknica.

Illustrating the invention are the following examples which, however, are not to be considered as limiting the invention to their details. Unless otherwise indicated, all parts and percentages in the following examples, as well as throughout the specification, are by weight.

EXAMPLES

PREPARATION OF COMPOUND OF FORMULA (II)

Step 1): To a solution of (S)-4-phenyl-2-oxazolidinone (41 g, 0.25 mol) in CH_2Cl_2 (200 ml), was added 4-dimethylaminopyridine (2.5 g, 0.02 mol) and triethylamine (84.7 ml, 0.61 mol) and the reaction mixture was cooled to 0°C. Methyl-4-(chloroformyl)butyrate (50 g, 0.3 mol) was added as a solution in CH_2Cl_2 (375 ml) dropwise over 1 h, and the reaction was allowed to warm to 22°C. After 17 h, water and H_2SO_4 (2N, 100 ml), was added the layers were separated, and the organic layer was washed sequentially with NaOH (10%), NaCl (sat'd) and water. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated to obtain a semicrystalline product.

Step 2): To a solution of TiCl_4 (18.2 ml, 0.165 mol) in CH_2Cl_2 (600 ml) at 0°C, was added titanium isopropoxide (16.5 ml, 0.055 mol). After 15 min, the product of Step 1 (49.0 g, 0.17 mol) was added as a solution in CH_2Cl_2 (100 ml). After 5 min., diisopropylethylamine (DIPEA) (65.2 ml, 0.37 mol) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, the reaction mixture was cooled to -20°C, and 4-benzyloxybenzylidene(4-fluoro)aniline (114.3 g, 0.37 mol) was added as a solid. The reaction mixture was stirred vigorously for 4 h at -20°C, then acetic acid was added as a solution in CH_2Cl_2 dropwise over 15 min, the reaction mixture was allowed to warm to 0°C, and H_2SO_4 (2N) was added. The reaction mixture was stirred an additional 1 h, the layers were separated, washed with water, separated and the organic layer was

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 85 -

dried. The crude product was crystallized from ethanol/water to obtain the pure intermediate.

Step 3): To a solution of the product of Step 2 (8.9 g, 14.9 mmol) in toluene (100 ml) at 50°C, was added N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) (7.50 ml, 30.3 mmol). After 0.5 h, solid TBAF (0.39 g, 1.5 mmol) was added and the reaction mixture stirred at 50°C for an additional 3 h. The reaction mixture was cooled to 22°C, CH₃OH (10 ml), was added. The reaction mixture was washed with HCl (1N), NaHCO₃ (1N) and NaCl (sat'd.), and the organic layer was dried over MgSO₄.

Step 4): To a solution of the product of Step 3 (0.94 g, 2.2 mmol) in CH₃OH (3 ml), was added water (1 ml) and LiOH·H₂O (102 mg, 2.4 mmole). The reaction mixture was stirred at 22°C for 1 h and then additional LiOH·H₂O (54 mg, 1.3 mmole) was added. After a total of 2 h, HCl (1N) and EtOAc was added, the layers were separated, the organic layer was dried and concentrated in *vacuo*. To a solution of the resultant product (0.91 g, 2.2 mmol) in CH₂Cl₂ at 22°C, was added ClCOCOCl (0.29 ml, 3.3 mmol) and the mixture stirred for 16 h. The solvent was removed in *vacuo*.

Step 5): To an efficiently stirred suspension of 4-fluorophenylzinc chloride (4.4 mmol) prepared from 4-fluorophenylmagnesium bromide (1M in THF, 4.4 ml, 4.4 mmol) and ZnCl₂ (0.6 g, 4.4 mmol) at 4°C, was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.25 g, 0.21 mmol) followed by the product of Step 4 (0.94 g, 2.2 mmol) as a solution in THF (2 ml). The reaction was stirred for 1 h at 0°C and then for 0.5 h at 22°C. HCl (1N, 5 ml) was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated to an oil and purified by silica gel chromatography to obtain 1-(4-fluorophenyl)-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-3(R)-(3-oxo-3-phenylpropyl)-2-azetidinone:
HRMS calc'd for C₂₄H₁₉F₂NO₃ = 408.1429, found 408.1411.

Step 6): To the product of Step 5 (0.95 g, 1.91 mmol) in THF (3 ml), was added (R)-tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2] oxazaborole (120 mg, 0.43 mmol) and the mixture was cooled to -20°C. After 5 min, borohydride-dimethylsulfide complex (2M in THF, 0.85 ml, 1.7 mmol) was added dropwise over 0.5

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 86 -

h. After a total of 1.5 h, CH₃OH was added followed by HCl (1 N) and the reaction mixture was extracted with EtOAc to obtain 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-2-azetidinone (compound 6A-1) as an oil. ¹H in CDCl₃ δ H₃ = 4.68. J = 2.3 Hz. CI (M⁺H) 500.

Use of (S)-tetra-hydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborole gives the corresponding 3(R)-hydroxypropyl azetidinone (compound 6B-1). ¹H in CDCl₃ δ H₃ = 4.69. J = 2.3 Hz. CI (M⁺H) 500.

To a solution of compound 6A-1 (0.4 g, 0.8 mmol) in ethanol (2 ml), was added 10% Pd/C (0.03 g) and the reaction mixture was stirred under a pressure (60 psi) of H₂ gas for 16 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was concentrated to

obtain compound 6A. Mp 164-166°C; CI (M⁺H) 410. [α]_D²⁵ = -28.1° (c 3, CH₃OH) Elemental analysis calc'd for C₂₄H₂₁F₂NO₃: C 70.41; H 5.17; N 3.42; found C 70.25; H 5.19; N 3.54.

Similarly treat compound 6B-1 to obtain compound 6B.

Mp 129.5-132.5°C; CI (M⁺H) 410. Elemental analysis calc'd for C₂₄H₂₁F₂NO₃: C 70.41; H 5.17; N 3.42; found C 70.30; H 5.14; N 3.52.

Step 6' (Alternative): To a solution of the product of Step 5 (0.14 g, 0.3 mmol) in ethanol (2 ml), was added 10% Pd/C (0.03 g) and the reaction was stirred under a pressure (60 psi) of H₂ gas for 16 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was concentrated to afford a 1:1 mixture of compounds 6A and 6B.

Hypothetical In Vivo Evaluation

The compound of Formula VIa is administered to transgenic mice (about 5 weeks of age) overexpressing the β -amyloid precursor protein. The mice are CRND8 mice available from University of Toronto, described in Janus et al., *Nature* (Dec. 2000) and Chishti et al., *JBC Online* 2001. The compound is administered at a dosage of 30 mg/kg/day in the diet over a period of 5-11 weeks. After the specified period of compound administration, mice are sacrificed by CO₂ asphyxiation and the brains are removed and placed in phosphate buffered saline. One cortex is dissected away from the remainder of one hemisphere and is homogenized in 300 μ l of sucrose

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 87 -

homogenization buffer (20 mM Tris base, 250 mM sucrose, 1 mM EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid) and 1 mM EGTA). The residual brain hemisphere (minus cortex) is used to measure CNS cholesterol and triglycerides using methods discussed above. The remaining intact hemisphere is snap-frozen on dry ice and cryostat sectioned. Sections are stained for A β -containing plaques using monoclonal anti-human A β antibody 6F/3D (Dako) and Cy-3 conjugated secondary antibody (available from Jackson Immunological Research). Plaque number and size are quantitated from microscopic images of stained sections visualized with fluorescent light using Image-Pro Plus (available from Media Cybernetics).

Soluble A β peptide is extracted by mixing 50 μ l of the cortex homogenate with 50 μ l of sucrose homogenization buffer and centrifuging the mixture at 100,000 g for 1 hour at 4°C. The pellet is then resuspended in 100 μ l of cell lysis buffer (1% sodium dodecyl sulfate, 10 mM Tris pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA) and the resulting mixture is centrifuged at 100,000 g for 1 hour at 4°C. The supernatant is then removed, tested for protein concentration and used for measurement of A β peptide as described below.

A β peptide deposited in plaques is extracted by mixing 100 μ l of the cortex homogenate with 233 ml of cold (4°C) formic acid (70% final concentration of formic acid) and sonicating the mixture for 1 minute on ice using a Fisher Sonic Dismembrator Model F80 at Setting 5. The mixture is then centrifuged at 100,000 g for 1 hour at 4°C and 210 μ l of the supernatant is then diluted with 210 μ l of formic acid neutralization solution (1M Tris base, 0.5 M Na₂HPO₄). This solution is used for measurement of A β peptide as described below.

Plasma A β peptide is measured directly without further treatment of plasma samples. Cholesterol and triglyceride levels are measured from aliquots of these plasma samples.

A β 40 and A β 42 peptides are measured independently by enzyme-linked immunosorbent assay. Antibodies 4G8 and G2-10 are used for the measurement of A β 40 and antibodies 4G8 and G2-11 are used for the measurement of A β 42 (Iida et al., J. Biol. Chem. 271:22908-22914, 1996). Detection of ELISA assays is accomplished by electrochemiluminescent detection using Igen M8 which is available from Igen International, Gaithersburg, MD).

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 88 -

It will be appreciated by those skilled in the art that changes could be made to the embodiments described above without departing from the broad inventive concept thereof. It is understood, therefore, that this invention is not limited to the particular embodiments disclosed, but it is intended to cover modifications which are within the spirit and scope of the invention, as defined by the appended claims.

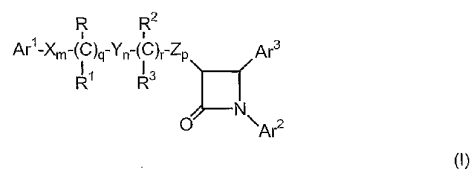
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 89 -

THEREFORE, WE CLAIM:

1. A method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof,
wherein:

Ar^1 and Ar^2 are independently selected from the group consisting of aryl and R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(\text{lower alkyl})-$ and $-C(\text{dlower alkyl})-$;

R and R^2 are independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$ and $-O(CO)NR^6R^7$;

R^1 and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl;

q is 0 or 1;

r is 0 or 1;

m, n and p are independently selected from 0, 1, 2, 3 or 4; provided that at least one of q and r is 1, and the sum of m, n, p, q and r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6; and provided that when p is 0 and r is 1, the sum of m, q and n is 1, 2, 3, 4 or 5;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 90 -

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

2. The method according to claim 1, wherein the subject exhibits no symptoms of Alzheimer's Disease.

3. The method according to claim 1, wherein the subject has Alzheimer's Disease.

4. The method according to claim 1, wherein the subject has a family history of Alzheimer's Disease or dementia illness.

5. The method according to claim 1, wherein the subject is a human and has trisomy 21 (Down's Syndrome).

6. The method according to claim 1, wherein the subject is a human.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 91 -

7. The method according to claim 6, wherein the human carries one or more mutations in the genes that encode β -amyloid precursor protein, presenilin-1 or presenilin-2.
8. The method according to claim 6, wherein the human carries the Apolipoprotein E4 gene.
9. The method according to claim 1, wherein the subject has an elevated level of amyloid β peptide in the bloodstream and/or the brain.
10. The method according to claim 9, wherein the subject has an elevated level of amyloid β 42 peptide in the bloodstream and/or the brain.
11. The method according to claim 9, wherein the level of amyloid β ($A\beta$) peptides in the bloodstream is reduced from about 10 to about 100 percent from a level of amyloid β ($A\beta$) peptides prior to administration of the composition.
12. The method according to claim 9, wherein the subject has an level of amyloid $A\beta$ -42 peptide greater than about 30 pM in the bloodstream.
13. The method according to claim 12, wherein the subject has an level of amyloid $A\beta$ -42 peptide greater than about 40 pM in the bloodstream.
14. The method according to claim 12, wherein the subject has an level of amyloid $A\beta$ -42 peptide ranging from about 30 pM to about 80 pM in the bloodstream.
15. The method according to claim 9, wherein the subject has an level of amyloid $A\beta$ -40 peptide greater than about 200 pM in the bloodstream.
16. The method according to claim 15, wherein the subject has an level of amyloid $A\beta$ -40 peptide greater than about 400 pM in the bloodstream.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 92 -

17. The method according to claim 15, wherein the subject has an level of amyloid A β -40 peptide ranging from about 200 pM to about 800 pM in the bloodstream.

18. The method according to claim 9, wherein the subject has an level of amyloid A β -42 peptide of greater than about 50 pmol/gram of wet brain tissue.

19. The method according to claim 9, wherein the subject has an level of amyloid A β -40 peptide of greater than about 10 pmol/gram of wet brain tissue.

20. The method according to claim 1, wherein the subject has an elevated blood cholesterol level.

21. The method according to claim 1, wherein the total serum cholesterol level of the subject is at least about 200 mg/dl.

22. The method according to claim 1, wherein the total LDL cholesterol level of the subject is greater than about 100 mg/dl.

23. The method according to claim 6, wherein the human is greater than about 40 years of age.

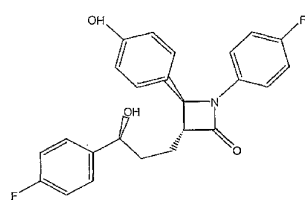
24. The method according to claim 7, wherein the human is greater than about 60 years of age.

25. The method according to claim 1, wherein the compound is represented by Formula (II) below:

WO 02/096415

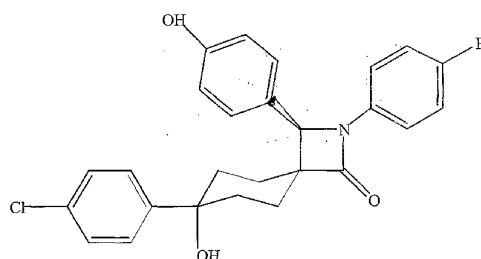
PCT/US02/16306

- 93 -



(II).

26. The method according to claim 1, wherein the compound is represented by Formula (Vla) below:



(Vla).

27. The method according to claim 1, wherein the compound is administered to the subject in an amount ranging from about 0.1 to about 1000 milligrams of compound per day.

28. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one cholesterol biosynthesis inhibitor.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 94 -

29. The method according to claim 28, wherein the at least one cholesterol biosynthesis inhibitor comprises at least one HMG CoA reductase inhibitor.

30. The method according to claim 29, wherein the at least one HMG CoA reductase inhibitor is selected from lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin or mixtures thereof.

31. The method according to claim 30, wherein the at least one HMG CoA reductase inhibitor is simvastatin.

32. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one fibric acid derivative.

33. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one bile acid sequestrant.

34. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises nicotinic acid or a derivative thereof.

35. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one AcylCoA:Cholesterol O-acyltransferase Inhibitor.

36. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises probucol or a derivative thereof.

37. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one low-density lipoprotein receptor activator.

38. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one Omega 3 fatty acid.

39. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one natural water soluble fiber.

40. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one of plant sterols, plant stanols or fatty acid esters of plant stanols.
41. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one antioxidant or vitamin.
42. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one Alzheimer's treatment different from compound I above.
43. The method according to claim 1, wherein the composition further comprises at least one Alzheimer's treatment different from compound I above selected from the group consisting of cholinesterase inhibitors, muscarinic receptor antagonists, M2 muscarinic receptor antagonists, acetylcholine release stimulators, choline uptake stimulators, nicotinic cholinergic receptor antagonists, anti-A β vaccines, γ -secretase inhibitors, β -secretase inhibitors, amyloid aggregation inhibitors, amyloid precursor protein antisense oligonucleotides, monoamine reuptake inhibitors, human stem cells, gene therapy, nootropic agents, AMPA receptor ligands, growth factors or growth factor receptor agonists, anti-inflammatory agents, free radical scavengers/antioxidants, superoxide dismutase stimulators, calcium channel blockers, apoptosis inhibitors, caspase inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, estrogens, NMDA receptor antagonists, Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors, copper/zinc chelators, 5-HT1a receptor agonists, NGF stimulators, neuroprotective agents, H3 histamine receptor antagonists, calpain inhibitors, poly ADP ribose polymerase inhibitors, prolylendopeptidase inhibitors, calcium modulators, corticotropin releasing factor antagonists, corticotropin releasing factor binding protein inhibitor, GABA modulators, GABA-A receptor antagonists, GABA-B receptor antagonists, neuroimmunophilin ligands, sigma receptor ligands, galanin receptor ligands, imidazoline/alpha adrenergic receptor antagonists, vasoactive intestinal peptide receptor agonists, benzodiazepine inverse agonists, cannabinoid receptor agonists, thyrotropin releasing hormone receptor agonists, protein kinase C inhibitors, 5-HT3 antagonists, prostaglandin receptor antagonists, topoisomerase II inhibitors, steroid

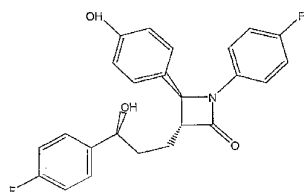
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 96 -

receptor agonists, corticosteroid receptor antagonists, nitric oxide modulators, RAGE inhibitors, dopamine receptor agonists, and combinations thereof.

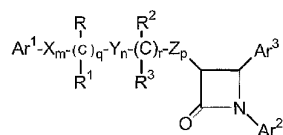
44. A method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising a compound represented by Formula (II) below:



(II)

to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

45. A method of regulating the production of at least one amyloid β peptide in a subject or regulating a level of at least one amyloid β peptide in bloodstream and/or brain of a subject, comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof,
wherein:

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 97 -

Ar^1 and Ar^2 are independently selected from the group consisting of aryl and R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(\text{lower alkyl})-$ and $-C(\text{dilower alkyl})-$;

R and R^2 are independently selected from the group consisting of $-OR^5$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ and $-O(CO)NR^6R^7$;

R^1 and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl;

q is 0 or 1;

r is 0 or 1;

m, n and p are independently selected from 0, 1, 2, 3 or 4; provided that at least one of q and r is 1, and the sum of m, n, p, q and r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6; and provided that when p is 0 and r is 1, the sum of m, q and n is 1, 2, 3, 4 or 5;

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-6}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^5$, $-SO_2NR^5R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-6}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

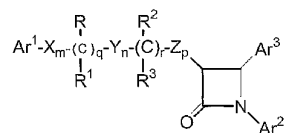
R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl, to regulate the production or level of at least one amyloid β peptide in the subject.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 98 -

46. A method of regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof,
wherein:

Ar^1 and Ar^2 are independently selected from the group consisting of aryl and R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(\text{lower alkyl})-$ and $-C(\text{dlower alkyl})-$;

R and R^2 are independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$ and $-O(CO)NR^6R^7$;

R^1 and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl;

q is 0 or 1;

r is 0 or 1;

m, n and p are independently selected from 0, 1, 2, 3 or 4; provided that at least one of q and r is 1, and the sum of m, n, p, q and r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6; and provided that when p is 0 and r is 1, the sum of m, q and n is 1, 2, 3, 4 or 5;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 99 -

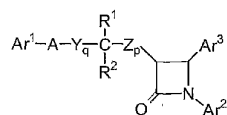
R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{lower alkylene})\text{COOR}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ and halogen;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{lower alkylene})\text{COOR}^6$ and $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl, to regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject.

47. A method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (III):



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (III) above:

WO 02/096415

PCT/US02/16306

-100-

Ar¹ is R³-substituted aryl;

Ar² is R⁴-substituted aryl;

Ar³ is R⁵-substituted aryl;

Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-

-CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

A is selected from -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

R¹ is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷; R² is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl; or R¹ and R² together are =O;

q is 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

R⁵ is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₆OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-lower alkyl, -NR⁶SO₂-aryl, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-alkyl, S(O)₀₋₂-aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷, o-halogeno, m-halogeno, o-lower alkyl, m-lower alkyl, -(lower alkylene)-COOR⁶, and -CH=CH-COOR⁶;

R³ and R⁴ are independently 1-3 substituents independently selected from the group consisting of R⁵, hydrogen, p-lower alkyl, aryl, -NO₂, -CF₃ and p-halogeno;

R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

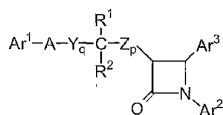
R⁹ is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

48. A method of regulating the production of at least one amyloid β peptide in a subject or regulating a level of at least one amyloid β peptide in bloodstream and/or brain of a subject, comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (III):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 101 -



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (III) above:

Ar¹ is R³-substituted aryl;

Ar² is R⁴-substituted aryl;

Ar³ is R⁵-substituted aryl;

Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-

-CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

A is selected from -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

R¹ is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷; R² is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl; or R¹ and R² together are =O;

q is 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

R³ is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-lower alkyl, -NR⁶SO₂-aryl, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-alkyl, S(O)₀₋₂-aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, o-halogeno, m-halogeno, o-lower alkyl, m-lower alkyl, -(lower alkylene)-COOR⁶, and -CH=CH-COOR⁶;

R³ and R⁴ are independently 1-3 substituents independently selected from the group consisting of R⁵, hydrogen, p-lower alkyl, aryl, -NO₂, -CF₃ and p-halogeno;

R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

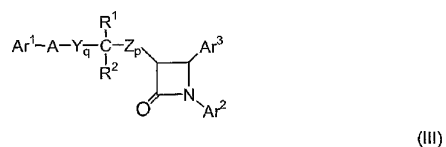
WO 02/096415

PCT/US02/16306

-102-

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl,
to regulate the production or level of at least one amyloid β peptide in the subject.

49. A method of regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (III):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (III) above:

Ar^1 is R^3 -substituted aryl;

Ar^2 is R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is R^5 -substituted aryl;

Y and Z are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(\text{lower alkyl})-$ and $-C(\text{dilower alkyl})-$;

A is selected from $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$;

R^1 is selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ and $-O(CO)NR^6R^7$; R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl; or R^1 and R^2 together are $=O$;

q is 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

R^5 is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2\text{-lower alkyl}$,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 103 -

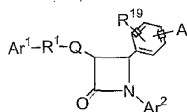
$-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{-aryl}$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S(O)}_{0.2}\text{-alkyl}$, $\text{S(O)}_{0.2}\text{-aryl}$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, o-halogeno, m-halogeno,
 o-lower alkyl, m-lower alkyl, $-(\text{lower alkylene})\text{-COOR}^6$, and $-\text{CH}=\text{CH-COOR}^6$;

R^3 and R^4 are independently 1-3 substituents independently selected from the group consisting of R^5 , hydrogen, p-lower alkyl, aryl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ and p-halogeno;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl, to regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject.

50. A method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (IV):



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (IV) above:

A is selected from the group consisting of R^2 -substituted heterocycloalkyl, R^2 -substituted heteroaryl, R^2 -substituted benzofused heterocycloalkyl, and R^2 -substituted benzofused heteroaryl;

Ar^1 is aryl or R^3 -substituted aryl;

Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;

$$\text{spiro group } \begin{array}{c} \diagup \text{R}^5 \text{---} (\text{R}^6)_a \\ | \\ (\text{R}^7)_b \text{---} \diagdown \end{array} \quad ; \text{ and}$$

-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_f-$, wherein G is $-O-$, $-C(O)-$, phenylene, $-NR^8-$ or

-S(O)₀₋₂, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

-(C₂-C₆ alkenylene)-; and

$$-(\text{CH}_2)_f\text{-V-(CH}_2)_g\text{-}$$

wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5,

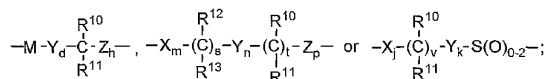
provided that the sum of f and g is 1-6:

$$-\overset{|}{\text{CH}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_4\text{--C}_6 \text{ alkyl})-, -\overset{|}{\text{CF}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4\text{--R}^9)-, -\overset{|}{\text{N}}-, \text{ or } -\overset{|}{\text{NO}}^-;$$

R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(di-C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-CH=CH-$ and $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; or R^5 together with an adjacent R^6 , or R^5 together with an adjacent R^7 , form a $-CH=CH-$ or a $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R^6 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, a is 1; provided that when R^7 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R^6 's can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R^7 's can be the same or different;

and when Q is a bond, R^1 also can be selected from:



where M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 105 -

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-$ and $-\text{C}(\text{di}-(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ alkyl})-$;

R^{10} and R^{12} are independently selected from the group consisting of $-\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ and $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^{11} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, $(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ alkyl}$ and aryl; or R^{10} and R^{11} together are $=\text{O}$, or R^{12} and R^{13} together are $=\text{O}$;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

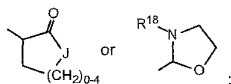
s is 0 or 1; t is 0 or 1; m , n and p are independently 0-4; provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m , n , p , s and t is 1-6; provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m , s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m , t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j , k and v is 1-5;

R^2 is 1-3 substituents on the ring carbon atoms selected from the group consisting of hydrogen, $(\text{C}_1-\text{C}_{10}) \text{ alkyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_{10}) \text{ alkenyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_{10}) \text{ alkynyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ cycloalkyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ cycloalkenyl}$, R^{17} -substituted aryl, R^{17} -substituted benzyl, R^{17} -substituted benzyloxy, R^{17} -substituted aryloxy, halogeno, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylene})-$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylene})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$, OH , $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{COR}^{14}$, hydroxy $(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ alkoxy}(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ alkyl}$, NO_2 , $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ and $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylene})\text{COOR}^{14}$; when R^2 is a substituent on a heterocycloalkyl ring, R^2 is

as defined, or is $=\text{O}$ or ; and, where R^2 is a substituent on a substitutable ring nitrogen, it is hydrogen, $(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ alkyl}$, aryl, $(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ alkoxy}$, aryloxy, $(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ alkylcarbonyl}$, arylcarbonyl, hydroxy, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CONR}^{18}\text{R}^{18}$,



wherein J is $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^{18}$ or $-\text{CH}_2-$;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 106 -

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylene})-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen;

R^8 is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{14}$ or $-COOR^{14}$;

R^9 and R^{17} are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-COOH$, NO_2 ,

$-NR^{14}R^{15}$, OH and halogeno;

R^{14} and R^{15} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl and aryl-substituted (C_1-C_6) alkyl;

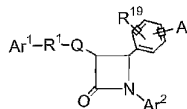
R^{16} is (C_1-C_6) alkyl, aryl or R^{17} -substituted aryl;

R^{18} is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; and

R^{19} is hydrogen, hydroxy or (C_1-C_6) alkoxy,

to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

51. A method of regulating the production of at least one amyloid β peptide in a subject or regulating a level of at least one amyloid β peptide in bloodstream and/or brain of a subject, comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (IV):



(IV)

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 107 -

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (IV) above:

A is selected from the group consisting of R^2 -substituted heterocycloalkyl, R^2 -substituted heteroaryl, R^2 -substituted benzofused heterocycloalkyl, and R^2 -substituted benzofused heteroaryl;

Ar^1 is aryl or R^3 -substituted aryl;

Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone, forms the

spiro group ; and

R^1 is selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_q-$, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, wherein G is $-O-$, $-C(O)-$, phenylene, $-NR^8-$ or $-S(O)_{0-2}-$, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

$-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$; and

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_6 cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R^5 is selected from:

$-CH-$, $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-CF-$, $-C(OH)-$, $-C(C_6H_4-R^9)-$, $-N-$, or $-NO-$;

R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(di-(C_1-C_6 \text{ alkyl}))-$, $-CH=CH-$ and

$-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; or R^5 together with an adjacent R^6 , or R^5 together with an adjacent R^7 , form a $-CH=CH-$ or a $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R^6 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, a is 1; provided that when R^7 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R^6 's can

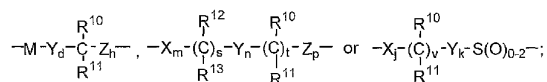
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 108 -

be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R⁷'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be selected from:



where M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)- and -C(di-(C₁-C₆) alkyl)-;

R¹⁰ and R¹² are independently selected from the group consisting of -OR¹⁴-, -O(CO)R¹⁴-, -O(CO)OR¹⁶ and -O(CO)NR¹⁴R¹⁵-;

R¹¹ and R¹³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁰ and R¹¹ together are =O, or R¹² and R¹³ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4; provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6; provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

R² is 1-3 substituents on the ring carbon atoms selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl,

(C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkenyl, R¹⁷-substituted aryl, R¹⁷-substituted benzyl,

R¹⁷-substituted benzyloxy, R¹⁷-substituted aryloxy, halogeno-, -NR¹⁴R¹⁵-, NR¹⁴R¹⁵-(C₁-

C₆ alkylene)-, -NR¹⁴R¹⁵-C(O)(C₁-C₆ alkylene)-, -NHC(O)R¹⁶-, OH,

C₁-C₆ alkoxy, -OC(O)R¹⁶-, -COR¹⁴-, hydroxy(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, NO₂-, -S(O)₀₋₂R¹⁶-, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ and

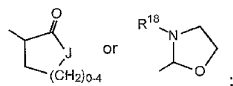
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 109 -

-(C₁-C₆ alkylene)COOR¹⁴; when R² is a substituent on a heterocycloalkyl ring, R² is

as defined, or is =O or ; and, where R² is a substituent on a substitutable ring nitrogen, it is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, aryl, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, arylcarbonyl, hydroxy, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



wherein J is -O-, -NH-, -NR¹⁸ or -CH₂-;

R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁴, -O(CO)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴(CO)R¹⁵, -NR¹⁴(CO)OR¹⁸, -NR¹⁴(CO)NR¹⁵R¹⁹, -NR¹⁴SO₂R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁵, -COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₀₋₂R¹⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR¹⁴, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁴R¹⁵, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R⁸ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁴ or -COOR¹⁴;

R⁹ and R¹⁷ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂,

-NR¹⁴R¹⁵, OH and halogeno;

R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R¹⁶ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R¹⁷-substituted aryl;

R¹⁸ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; and

R¹⁹ is hydrogen, hydroxy or (C₁-C₆)alkoxy,

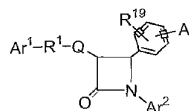
to regulate the production or level of at least one amyloid β peptide in the subject.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 110 -

52. A method of regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (IV):



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (IV) above:

A is selected from the group consisting of R^2 -substituted heterocycloalkyl, R^2 -substituted heteroaryl, R^2 -substituted benzofused heterocycloalkyl, and R^2 -substituted benzofused heteroaryl;

Ar^1 is aryl or R^3 -substituted aryl;

Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone, forms the

spiro group $(R^7)_b$; and

R^1 is selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_q-$, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, wherein G is $-O-$, $-C(O)-$, phenylene, $-NR^8-$ or $-S(O)_{0-2}-$, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

$-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$; and

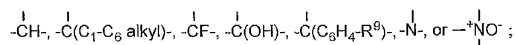
$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_8 cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R^5 is selected from:

WO 02/096415

PCT/US02/16306

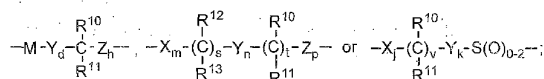
- 111 -



R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})-$, $-\text{C}(\text{di-}(\text{C}_1\text{-C}_6) \text{ alkyl})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ and $-\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})=\text{CH}-$; or R^6 together with an adjacent R^6 , or R^7 together with an adjacent R^7 , form a $-\text{CH}=\text{CH}-$ or a $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})-$ group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R^6 is $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})=\text{CH}-$, a is 1; provided that when R^7 is $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})=\text{CH}-$, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R^6 's can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R^7 's can be the same or different;

and when Q is a bond, R^1 also can be selected from:



where M is $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_2-$;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})-$ and $-\text{C}(\text{di-}(\text{C}_1\text{-C}_6) \text{ alkyl})-$;

R^{10} and R^{12} are independently selected from the group consisting of $-\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{15}$ and $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^{11} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ and aryl; or R^{10} and R^{11} together are $=\text{O}$, or R^{12} and R^{13} together are $=\text{O}$;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4; provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6; provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

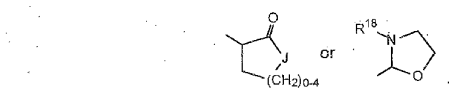
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 112 -

R^2 is 1-3 substituents on the ring carbon atoms selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkenyl, R^{17} -substituted aryl, R^{17} -substituted benzyl, R^{17} -substituted benzyloxy, R^{17} -substituted aryloxy, halogeno, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6$ alkylene)-, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6$ alkylene)-, $-NHC(O)R^{16}$, OH, C_1-C_6 alkoxy, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ and $-(C_1-C_6$ alkylene) $COOR^{14}$; when R^2 is a substituent on a heterocycloalkyl ring, R^2 is

as defined, or is $=O$ or ; and, where R^2 is a substituent on a substitutable ring nitrogen, it is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl, (C_1-C_6) alkoxy, aryloxy, (C_1-C_6) alkylcarbonyl, arylcarbonyl, hydroxy, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



wherein J is $-O-$, $-NH-$, $-NR^{13}-$ or $-CH_2-$;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{15}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6$ alkylene)- $COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen;

R^8 is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{14}$ or $-COOR^{14}$;

R^9 and R^{17} are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH and halogeno;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 113 -

R^{14} and R^{15} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

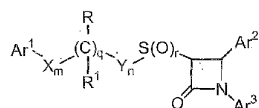
R^{16} is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R^{17} -substituted aryl;

R^{18} is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; and

R^{19} is hydrogen, hydroxy or (C₁-C₆)alkoxy,

to regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject.

53. A method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (V):



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (V) above:

Ar^1 is aryl, R^{10} -substituted aryl or heteroaryl;

Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;

X and Y are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

R is -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ or -O(CO)NR⁶R⁷; R^1 is hydrogen, lower alkyl or aryl; or R and R^1 together are =O;

q is 0 or 1;

r is 0, 1 or 2;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 114 -

m and n are independently 0, 1, 2, 3, 4 or 5; provided that the sum of m, n and q is 1, 2, 3, 4 or 5;

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, halogen, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and

R^{10} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen

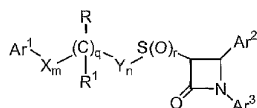
to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

54. A method of regulating the production of at least one amyloid β peptide in a subject or regulating a level of at least one amyloid β peptide in bloodstream and/or brain of a subject, comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (V):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 115 -



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (V) above:

Ar¹ is aryl, R¹⁰-substituted aryl or heteroaryl;

Ar² is aryl or R⁴-substituted aryl;

Ar³ is aryl or R⁵-substituted aryl;

X and Y are independently selected from the group consisting of -CH₂-,

-CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

R is -OR⁹, -O(CO)R⁹, -O(CO)OR⁹ or -O(CO)NR⁹R⁷; R¹ is hydrogen, lower alkyl or aryl; or R and R¹ together are =O;

q is 0 or 1;

r is 0, 1 or 2;

m and n are independently 0, 1, 2, 3, 4 or 5; provided that the sum of m, n and q is 1, 2, 3, 4 or 5;

R⁴ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

R⁵ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, halogen, -(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

R^{10} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^8$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0.2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen to regulate the production or level of at least one amyloid β peptide in the subject.

$$\text{Ar}^1 - \text{X}_m - (\text{C})_q \begin{matrix} \text{R} \\ | \\ \text{R}^1 \end{matrix} - \text{Y}_n - \text{S}(\text{O})_r - \text{[4-membered ring with N-Ar}^3 \text{ and C-Ar}^2 \text{]} - \text{Ar}^2$$

(N)

X and Y are independently selected from the group consisting of $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{lower alkyl})-$ and $-\text{C}(\text{dlower alkyl})-$;
R is $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ or $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$; R^1 is hydrogen, lower alkyl or aryl; or R and R^1 together are $=\text{O}$;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 117 -

q is 0 or 1;

r is 0, 1 or 2;

m and n are independently 0, 1, 2, 3, 4 or 5; provided that the sum of m, n and q is 1, 2, 3, 4 or 5;

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, halogen, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and

R^{10} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen

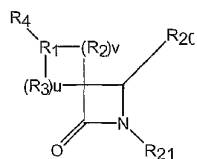
to regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject.

56. A method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VI):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 118 -



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein:

R₁ is

-CH-, -C(lower alkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-, -C(C₆H₄-R₁₅)-,

-N- or -N⁺O⁻;

R₂ and R₃ are independently selected from the group consisting of:

-CH₂-, -CH(lower alkyl)-, -C(di-lower alkyl)-, -CH=CH-, and -C(lower alkyl)=CH-; or

R₁ together with an adjacent R₂, or R₁ together with an adjacent R₃, form a

-CH=C(H)- or a -CH=C(lower alkyl)- group;

u and v are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R₂ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, v is 1; provided that when R₃ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, u is 1; provided that when v is 2 or 3, the R₂'s can be the same or different; and provided that when u is 2 or 3, the R₃'s can be the same or different;

R₄ is selected from B-(CH₂)_mC(O)-, wherein m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

B-(CH₂)_q-, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, wherein Z is -O-, -C(O)-, phenylene, -N(R₈)- or -S(O)₀₋₂-, e is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 and r is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of e and r is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(C₂-C₆ alkenylene)-;

B-(C₄-C₆ alkadienylene)-;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 119 -

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$, wherein Z is as defined above, and wherein t is 0, 1, 2 or 3, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_6 cycloalkylene, f is 1, 2, 3, 4 or 5 and g is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of f and g is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$ or

$B-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-V-(CH_2)_t-$, wherein V and t are as defined above, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

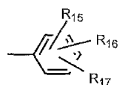
$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, wherein Z and V are as defined above and a, b and d are independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, provided that the sum of a, b and d is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

$T-(CH_2)_s-$, wherein T is cycloalkyl of 3-6 carbon atoms and s is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

R₁ and R₄ together form the group $B-CH=C-$;

B is selected from indanyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, heteroaryl or

W-substituted heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl and furanyl, and for nitrogen-containing heteroaryls, the N-oxides thereof, or



W is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkonylalkoxy, (lower alkoxyimino)-lower alkyl, lower alkanedioyl, lower alkyl lower alkanedioyl, allyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl,

R₇-benzyl, benzyloxy, R₇-benzyloxy, phenoxy, R₇-phenoxy, dioxolanyl, NO_2 ,

$-N(R_8)(R_9)$, $N(R_8)(R_9)$ -lower alkylene-, $N(R_8)(R_9)$ -lower alkenyloxy-, OH, halogeno,

$-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, -

$S(O)_2OR_8$, tert-butyl dimethylsilyloxymethyl, $-C(O)R_{12}$.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

-120-

-COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -lower alkylene-C(O)R₁₂,
R₁₀C(O)(lower alkyleneoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(lower alkyleneoxy)- and

$\sim \text{CH}_2 \sim \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_{13}$ for substitution on ring carbon atoms,

and the substituents on the substituted heteroaryl ring nitrogen atoms, when present, are selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -C(O)OR₁₀, -

C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-lower alkylene-,

N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, -S(O)₂NH₂ and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl;

R₇ is 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, and halogeno;

R₈ and R₉ are independently selected from H or lower alkyl;

R₁₀ is selected from lower alkyl, phenyl, R₇-phenyl, benzyl or R₇-benzyl;

R₁₁ is selected from OH, lower alkyl, phenyl, benzyl, R₇-phenyl or R₇-benzyl;

R₁₂ is selected from H, OH, alkoxy, phenoxy, benzyloxy,

$\sim \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_{13}$, -N(R₈)(R₉), lower alkyl, phenyl or R₇-phenyl;

R₁₃ is selected from -O-, -CH₂-, -NH-, -N(lower alkyl)- or -NC(O)R₁₉;

R₁₅, R₁₆ and R₁₇ are independently selected from the group consisting of H and the groups defined for W; or R₁₅ is hydrogen and R₁₆ and R₁₇, together with adjacent carbon atoms to which they are attached, form a dioxolanyl ring;

R₁₉ is H, lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl; and

R₂₀ and R₂₁ are independently selected from the group consisting of phenyl, W-substituted phenyl, naphthyl, W-substituted naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituted heteroaryl, benzofused heteroaryl, W-substituted benzofused heteroaryl and cyclopropyl, wherein heteroaryl is as defined above,

to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

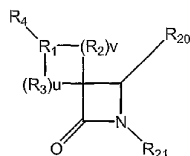
57. A method of regulating the production of at least one amyloid β peptide in a subject or regulating a level of at least one amyloid β peptide in bloodstream and/or brain of a subject, comprising the step of administering to a subject in need of

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 121 -

such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VI):



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein:

R₁ is

-CH₂-, -C(lower alkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-, -C(C₆H₄-R₁₆)-,

-N⁻ or ⁻N⁺O⁻;

R₂ and R₃ are independently selected from the group consisting of:

-CH₂-, -CH(lower alkyl)-, -C(di-lower alkyl)-, -CH=CH- and -C(lower alkyl)=CH-; or

R₁ together with an adjacent R₂, or R₁ together with an adjacent R₃, form a

-CH=CH- or a -CH=C(lower alkyl)- group;

u and v are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R₂ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, v is 1; provided that when R₃ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, u is 1; provided that when v is 2 or 3, the R₂'s can be the same or different; and provided that when u is 2 or 3, the R₃'s can be the same or different;

R₄ is selected from B-(CH₂)_mC(O)-, wherein m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

B-(CH₂)_q-, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, wherein Z is -O-, -C(O)-, phenylene, -N(R₈)- or -S(O)₀₋₂-, e is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 and r is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of e and r is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(C₂-C₆ alkenylene)-;

B-(C₄-C₆ alkadienylene)-;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 122 -

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$, wherein Z is as defined above, and wherein t is 0, 1, 2 or 3, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_6 cycloalkylene, f is 1, 2, 3, 4 or 5 and g is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of f and g is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$ or

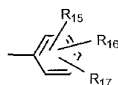
$B-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-V-(CH_2)_t-$, wherein V and t are as defined above, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, wherein Z and V are as defined above and a, b and d are independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, provided that the sum of a, b and d is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

$T-(CH_2)_s-$, wherein T is cycloalkyl of 3-6 carbon atoms and s is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

R₁ and R₄ together form the group $B-\overset{\overset{|}{I}}{CH=C}-$;

B is selected from indanyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, heteroaryl or W-substituted heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl and furanyl, and for nitrogen-containing heteroaryls, the N-oxides thereof, or



W is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, (lower alkoxyimino)-lower alkyl, lower alkanedioyl, lower alkyl lower alkanedioyl, allyloxy, -CF₃, -OCF₃, benzyl,

R₇-benzyl, benzyloxy, R₇-benzyloxy, phenoxy, R₇-phenoxy, dioxolanyl, NO₂,

-N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-lower alkylene-, N(R₈)(R₉)-lower alkenyloxy-, OH, halogeno,

-CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -

S(O)₀₋₂R₈, tert-butyldimethyl-silyloxymethyl, -C(O)R₁₂,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 123 -

-COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -lower alkylene-C(O)R₁₂,
R₁₀C(O)(lower alkyleneoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(lower alkyleneoxy)- and

$\text{---CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{R}_{13}$ for substitution on ring carbon atoms,

and the substituents on the substituted heteroaryl ring nitrogen atoms, when present, are selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -C(O)OR₁₀, -

C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-lower alkylene-,

N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, -S(O)₂NH₂ and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl;

R₇ is 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, and halogeno;

R₈ and R₉ are independently selected from H or lower alkyl;

R₁₀ is selected from lower alkyl, phenyl, R₇-phenyl, benzyl or R₇-benzyl;

R₁₁ is selected from OH, lower alkyl, phenyl, benzyl, R₇-phenyl or R₇-benzyl;

R₁₂ is selected from H, OH, alkoxy, phenoxy, benzyloxy,



, -N(R₈)(R₉), lower alkyl, phenyl or R₇-phenyl;

R₁₃ is selected from -O-, -CH₂-, -NH-, -N(lower alkyl)- or -NC(O)R₁₉;

R₁₅, R₁₆ and R₁₇ are independently selected from the group consisting of H and the groups defined for W; or R₁₅ is hydrogen and R₁₆ and R₁₇, together with adjacent carbon atoms to which they are attached, form a dioxolanyl ring;

R₁₉ is H, lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl; and

R₂₀ and R₂₁ are independently selected from the group consisting of phenyl, W-substituted phenyl, naphthyl, W-substituted naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituted heteroaryl, benzofused heteroaryl, W-substituted benzofused heteroaryl and cyclopropyl, wherein heteroaryl is as defined above,

to regulate the production or level of at least one amyloid β peptide in the subject.

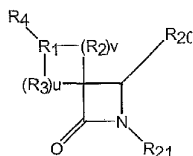
58. A method of regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject comprising the step of administering to a subject in need of

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 124 -

such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VI):



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein:

R₁ is

-CH₂-, -C(lower alkyl)-, -CF₂-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-, -C(C₆H₄-R₁₅)-,

-N⁺ or -N⁺O⁻;

R₂ and R₃ are independently selected from the group consisting of:

-CH₂-, -CH(lower alkyl)-, -C(di-lower alkyl)-, -CH=CH- and -C(lower alkyl)=CH-; or

R₁ together with an adjacent R₂, or R₁ together with an adjacent R₃, form a

-CH=CH- or a -CH=C(lower alkyl)- group;

u and v are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R₂ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, v is 1; provided that when R₃ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, u is 1; provided that when v is 2 or 3, the R₂'s can be the same or different; and provided that when u is 2 or 3, the R₃'s can be the same or different;

R₄ is selected from B-(CH₂)_mC(O)-, wherein m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

B-(CH₂)_q-, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, wherein Z is -O-, -C(O)-, phenylene, -N(R₈)- or -S(O)₀₋₂-, e is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 and r is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of e and r is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(C₂-C₆ alkenylene)-;

B-(C₄-C₆ alkadienylene)-;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

-125-

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$, wherein Z is as defined above, and wherein t is 0, 1, 2 or 3, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_6 cycloalkylene, f is 1, 2, 3, 4 or 5 and g is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of f and g is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$ or

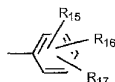
$B-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-V-(CH_2)_t-$, wherein V and t are as defined above, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, wherein Z and V are as defined above and a, b and d are independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, provided that the sum of a, b and d is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

$T-(CH_2)_s-$, wherein T is cycloalkyl of 3-6 carbon atoms and s is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

R₁ and R₄ together form the group $B-CH=C-$;

B is selected from indanyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, heteroaryl or W-substituted heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl and furanyl, and for nitrogen-containing heteroaryls, the N-oxides thereof, or



W is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, (lower alkoxyimino)-lower alkyl, lower alkanedioyl, lower alkyl lower alkanedioyl, allyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl,

R₇-benzyl, benzyloxy, R₇-benzyloxy, phenoxy, R₇-phenoxy, dioxolanyl, NO_2 ,

$-N(R_8)(R_9)$, $N(R_8)(R_9)$ -lower alkylene-, $N(R_8)(R_9)$ -lower alkenylene-, OH, halogeno,

$-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, -

$S(O)_2R_8$, tert-butylidimethyl-silyloxymethyl, $-C(O)R_{12}$,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 126 -

-COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -lower alkylene-C(O)R₁₂,
R₁₀C(O)(lower alkyleneoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(lower alkyleneoxy)- and

$\sim \text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_{13}$ for substitution on ring carbon atoms,

and the substituents on the substituted heteroaryl ring nitrogen atoms, when present, are selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -C(O)OR₁₀, -

C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-lower alkylene-,

N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, -S(O)₂NH₂ and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl;

R₇ is 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, and halogeno;

R₈ and R₉ are independently selected from H or lower alkyl;

R₁₀ is selected from lower alkyl, phenyl, R₇-phenyl, benzyl or R₇-benzyl;

R₁₁ is selected from OH, lower alkyl, phenyl, benzyl, R₇-phenyl or R₇-benzyl;

R₁₂ is selected from H, OH, alkoxy, phenoxy, benzyloxy,

$\sim \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_{13}$, -N(R₈)(R₉), lower alkyl, phenyl or R₇-phenyl;

R₁₃ is selected from -O-, -CH₂-, -NH-, -N(lower alkyl)- or -NC(O)R₁₉;

R₁₅, R₁₆ and R₁₇ are independently selected from the group consisting of H and the groups defined for W; or R₁₅ is hydrogen and R₁₆ and R₁₇, together with adjacent carbon atoms to which they are attached, form a dioxolanyl ring;

R₁₉ is H, lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl; and

R₂₀ and R₂₁ are independently selected from the group consisting of phenyl, W-substituted phenyl, naphthyl, W-substituted naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituted heteroaryl, benzofused heteroaryl, W-substituted benzofused heteroaryl and cyclopropyl, wherein heteroaryl is as defined above,

to regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject.

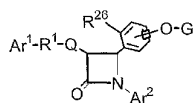
59. A method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 127 -

treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VII):

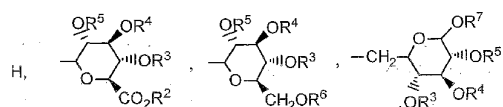


(VII)

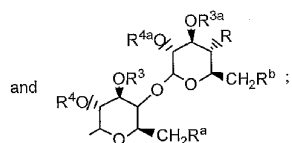
or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (VII) above,

R^{26} is H or OG^1 ;

G and G^1 are independently selected from the group consisting of



H,



and

provided that when R^{26} is H or

OH, G is not H;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy or -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^2 and R^6 are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 128 -

R³⁰ is selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl, R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

T is selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolyl or morpholyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolyl or morpholyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,

forms the spiro group $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \text{---} (\text{R}^{13})_a \\ | \\ (\text{R}^{14})_b \end{array}$; and

R¹ is selected from the group consisting of

-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

-(CH₂)_e-E-(CH₂)_r-, wherein E is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR²²- or -S(O)₀₋₂-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

-(C₂-C₆)alkenylene-; and

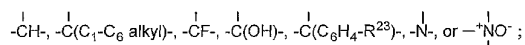
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 129 -

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R¹² is



R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero;

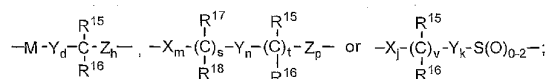
provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1;

provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1;

provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and

provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be:



M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)- and -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of

(C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 130 -

R¹⁵ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ and -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together are =O, or R¹⁷ and R¹⁸ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4;

provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6;

provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided

that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

and when Q is a bond and R¹ is $\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$, Ar¹ can also be pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂,

-NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy,

to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

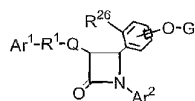
60. A method of regulating the production of at least one amyloid β peptide in a subject or regulating a level of at least one amyloid β peptide in bloodstream

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 131 -

and/or brain of a subject, comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VII):

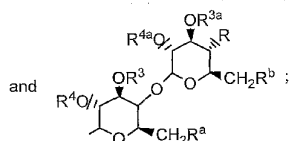
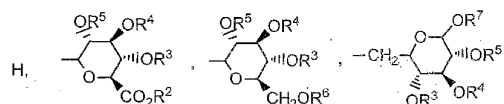


(VII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (VII) above,

R^{26} is H or OG^1 ;

G and G^1 are independently selected from the group consisting of



provided that when R^{26} is H or

OH, G is not H;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy or -W- R^{30} ;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -NH-C(O)-N(R^{31})- and -O-C(S)-N(R^{31})-;

R^2 and R^6 are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 132 -

-C(O)aryl;

R³⁰ is selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl, R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

T is selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfenyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolyl or morpholyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolyl or morpholyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,

forms the spiro group $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \text{---} (\text{R}^{13})_a \\ | \\ (\text{R}^{14})_b \end{array}$; and

R¹ is selected from the group consisting of

-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

-(CH₂)_e-E-(CH₂)_r-, wherein E is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR²²- or -S(O)₀₋₂-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

-(C₂-C₆)alkenylene-; and

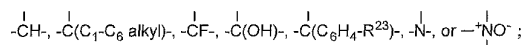
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 133 -

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R¹² is



R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆) alkyl)-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero;

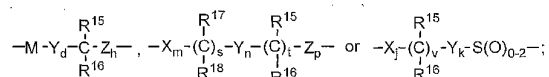
provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1;

provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1;

provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and

provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be:



M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alkyl- and -C(di-(C₁-C₆)alkyl);

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of

(C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 134 -

R¹⁵ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ and -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together are =O, or R¹⁷ and R¹⁸ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4;

provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6;

provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

and when Q is a bond and R¹ is $\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$, Ar¹ can also be pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂,

-NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy,

to regulate the production or level of at least one amyloid β peptide in the subject.

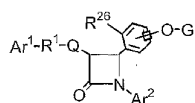
61. A method of regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject comprising the step of administering to a subject in need of

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 135 -

such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VII):

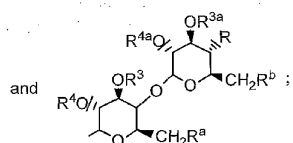
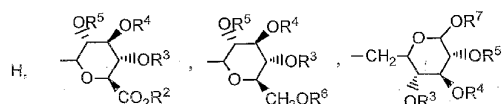


(VII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein, in Formula (VII) above,

R^{26} is H or OG^1 ;

G and G^1 are independently selected from the group consisting of



provided that when R^{26} is H or

OH, G is not H;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C1-C6)alkoxy(C1-C6)-alkoxy or -W- R^{30} ;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -NH-C(O)-N(R^{31})- and -O-C(S)-N(R^{31})-;

R^2 and R^6 are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, aryl and aryl(C1-C6)alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, aryl(C1-C6)alkyl, -C(O)(C1-C6)alkyl and -C(O)aryl;

R³¹ is selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy,

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,

$$\begin{array}{c} \text{R}^{12} - (\text{R}^{13})_a \\ | \\ \text{R}^{14})_b \end{array}$$

R^1 is selected from the group consisting of

-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r$, wherein E is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR²², or -S(O)₀₋₂-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;
 $-(C_2-C_6)alkenylene$ -; and

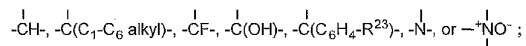
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 137 -

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R¹² is



R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkyl})-$, $-\text{C}(\text{di}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkyl}))$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ and $-\text{C}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkyl})=\text{CH}-$; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a $-\text{CH}=\text{CH}-$ or a $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkyl})-$ group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero;

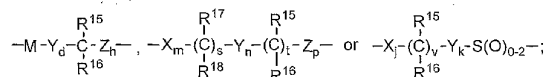
provided that when R¹³ is $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkyl})=\text{CH}-$, a is 1;

provided that when R¹⁴ is $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkyl})=\text{CH}-$, b is 1;

provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and

provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be:



M is $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_2-$;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkyl})-$ and $-\text{C}(\text{di}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkyl}))$;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ alkylene})-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ and halogen;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 138 -

R¹⁵ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ and -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together are =O, or R¹⁷ and R¹⁸ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4;

provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6;

provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

and when Q is a bond and R¹ is
$$\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$$
, Ar¹ can also be pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂,

-NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy,

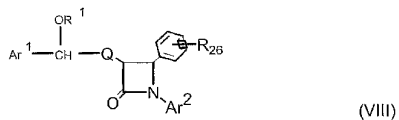
to regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 139 -

62. A method of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VIII):

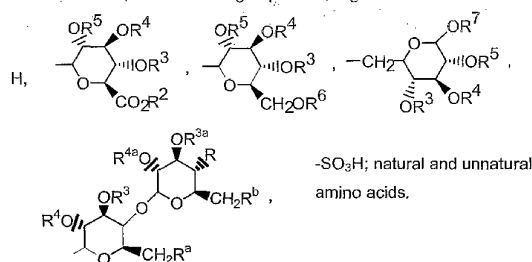


or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R²⁶ is selected from the group consisting of:

- a) OH;
- b) OCH₃;
- c) fluorine and
- d) chlorine.

R¹ is selected from the group consisting of



R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy and -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R¹² is

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 141 -

$$-\overset{|}{\text{CH}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})-, -\overset{|}{\text{C}}\text{F}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}^{23})-, -\overset{|}{\text{N}}-, \text{ or } -\overset{|}{\text{N}}\text{O}^-;$$

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R¹³s can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴s can be the same or different;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group

consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy.

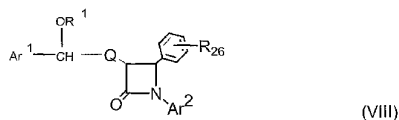
to prevent, treat, or ameliorate symptoms of Alzheimer's Disease in the subject.

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 142 -

63. A method of regulating the production of at least one amyloid β peptide in a subject or regulating a level of at least one amyloid β peptide in bloodstream and/or brain of a subject, comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VIII):

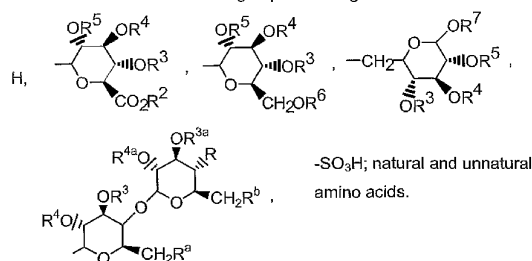


or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R^{26} is selected from the group consisting of:

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) fluorine and
- d) chlorine.

R^1 is selected from the group consisting of



R , R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy and -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 143 -

-NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

R³⁰ is independently selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl, R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

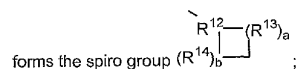
T is independently selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of H, halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolinyl or morpholinyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolinyl or morpholinyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is -(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,



WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 144 -

 R^{12} is
$$\begin{array}{c} | \\ -CH- \\ | \end{array}, \begin{array}{c} | \\ -C(C_1-C_6 \text{ alkyl})- \\ | \end{array}, \begin{array}{c} | \\ -CF- \\ | \end{array}, \begin{array}{c} | \\ -C(OH)- \\ | \end{array}, \begin{array}{c} | \\ -C(C_6H_4-R^{23})- \\ | \end{array}, \begin{array}{c} | \\ -N- \\ | \end{array}, \text{ or } \begin{array}{c} | \\ -NO- \\ | \end{array};$$

R^{13} and R^{14} are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(\text{di}(C_1-C_6 \text{ alkyl}))-$, $-CH=CH-$ and $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; or R^{12} together with an adjacent R^{13} , or R^{12} together with an adjacent R^{14} , form a $-CH=CH-$ or a $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R^{13} is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, a is 1; provided that when R^{14} is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R^{13} 's can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R^{14} 's can be the same or different;

R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylene})-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen;

R^{19} and R^{20} are independently selected from the group consisting of H, $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, aryl and aryl-substituted $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$;

R^{21} is $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, aryl or R^{24} -substituted aryl;

R^{22} is H, $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, aryl $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)R^{19}$ or $-COOR^{19}$;

R^{23} and R^{24} are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ and halogeno; and

R^{25} is H, $-OH$ or $(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$.

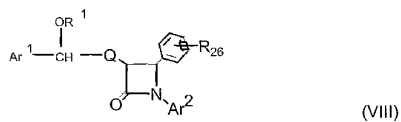
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 145 -

to regulate the production or level of at least one amyloid β peptide in the subject.

64. A method of regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject comprising the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition comprising at least one compound represented by Formula (VIII):

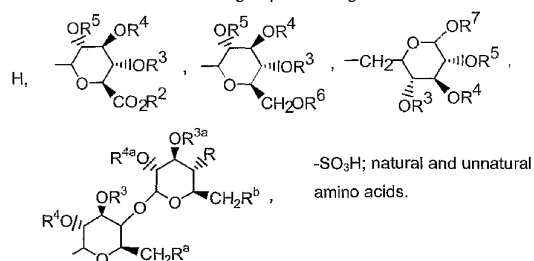


or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R²⁶ is selected from the group consisting of:

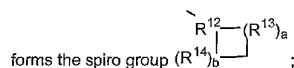
- a) OH;
- b) OCH₃;
- c) fluorine and
- d) chlorine.

R¹ is selected from the group consisting of



R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy and -W-R³⁰;

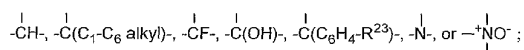
W is independently selected from the group consisting of



WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 147 -

R¹² is

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆) alkyl)-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy,

WO 02/096415

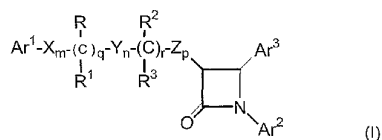
PCT/US02/16306

-148-

to regulate the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of the subject.

65. Use of at least one compound selected from the group of compounds represented by Formulae (I-VIII):

(a) Formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein in Formula (I):

Ar¹ and Ar² are independently selected from the group consisting of aryl and R⁴-substituted aryl;

Ar³ is aryl or R⁵-substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

R and R² are independently selected from the group consisting of -OR⁵, -O(CO)R⁵, -O(CO)OR⁵ and -O(CO)NR⁵R⁷;

R¹ and R³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl;

q is 0 or 1;

r is 0 or 1;

m, n and p are independently selected from 0, 1, 2, 3 or 4; provided that at least one of q and r is 1, and the sum of m, n, p, q and r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6; and provided that when p is 0 and r is 1, the sum of m, q and n is 1, 2, 3, 4 or 5;

R⁴ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁-₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁶, -NR⁶(CO)NR⁶R⁸, -NR⁶SO₂R⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀-₂R⁶, -O(CH₂)₁-₁₀-COOR⁶,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 149 -

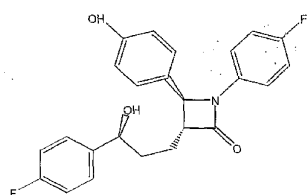
$-(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-COOR^6$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ and halogen;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})R^6$, $-\text{O}(\text{CO})OR^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}OR^6$, $-\text{O}(\text{CO})NR^6R^7$, $-\text{NR}^6R^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})R^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})OR^6$, $-\text{NR}^6(\text{CO})NR^7R^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2R^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6R^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2NR^6R^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}R^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-COOR^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-\text{CH}=\text{CH}-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl;

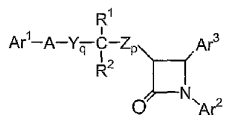
(b) Formula (II)



(II)

or a salt or solvate thereof;

(c) Formula (III)



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein in Formula (III) above:

Ar^1 is R^3 -substituted aryl;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 150 -

Ar^2 is R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is R^5 -substituted aryl;

Y and Z are independently selected from the group consisting of $-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}(\text{lower alkyl})-$ and $-\text{C}(\text{dilower alkyl})-$;

A is selected from $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_2-$;

R^1 is selected from the group consisting of $-\text{OR}^5$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ and

$-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^7$; R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl; or R^1 and R^2 together are $=\text{O}$;

q is 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

R^5 is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of

$-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$,

$-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ -lower alkyl,

$-\text{NR}^6\text{SO}_2$ -aryl, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alkyl, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -aryl,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, o-halogeno, m-halogeno,

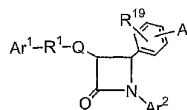
o-lower alkyl, m-lower alkyl, $-(\text{lower alkylene})\text{COOR}^6$, and $-\text{CH}=\text{CHCOOR}^6$;

R^3 and R^4 are independently 1-3 substituents independently selected from the group consisting of R^5 , hydrogen, p-lower alkyl, aryl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ and p-halogeno;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl;

(d) Formula (IV):



(IV)

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 151 -

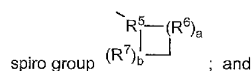
or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein in Formula (IV) above:

A is selected from the group consisting of R²-substituted heterocycloalkyl, R²-substituted heteroaryl, R²-substituted benzofused heterocycloalkyl, and R²-substituted benzofused heteroaryl;

Ar¹ is aryl or R³-substituted aryl;

Ar² is aryl or R⁴-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone, forms the



R¹ is selected from the group consisting of:

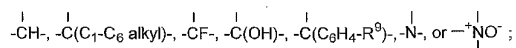
-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

-(CH₂)_e-G-(CH₂)_r-, wherein G is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR⁸- or -S(O)_{b-2}-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

-(C₂-C₈ alkenylene)-; and

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R⁵ is selected from:



R⁶ and R⁷ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆) alkyl)-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R⁶ together with an adjacent R⁶, or R⁵ together with an adjacent R⁷, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R⁶ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R⁷ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R⁶'s can

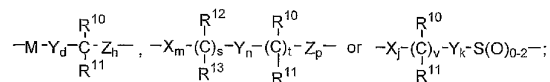
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 152 -

be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R⁷'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be selected from:



where M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)- and -C(di-(C₁-C₆) alkyl);

R¹⁰ and R¹² are independently selected from the group consisting of -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ and -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ and R¹³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁰ and R¹¹ together are =O, or R¹² and R¹³ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4; provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6; provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

R² is 1-3 substituents on the ring carbon atoms selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl,

(C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkenyl, R¹⁷-substituted aryl, R¹⁷-substituted benzyl,

R¹⁷-substituted benzyloxy, R¹⁷-substituted aryloxy, halogeno, -NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵(C₁-

C₆ alkylene)-, NR¹⁴R¹⁵C(O)(C₁-C₆ alkylene)-, -NHC(O)R¹⁶, OH,

C₁-C₆ alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, hydroxy(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ and

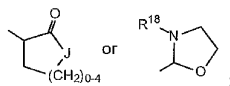
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 153 -

$-(C_1-C_6 \text{ alkylene})COOR^{14}$; when R^2 is a substituent on a heterocycloalkyl ring, R^2 is

as defined, or is $=O$ or ; and, where R^2 is a substituent on a substitutable ring nitrogen, it is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl, (C_1-C_6) alkoxy, aryloxy, (C_1-C_6) alkylcarbonyl, arylcarbonyl, hydroxy, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



wherein J is $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ or $-CH_2-$;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{18}$, $-NR^{14}SO_2R^{18}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylene})-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen;

R^5 is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{14}$ or $-COOR^{14}$;

R^9 and R^{17} are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-COOH$, NO_2 ,

$-NR^{14}R^{15}$, OH and halogeno;

R^{14} and R^{15} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl and aryl-substituted (C_1-C_6) alkyl;

R^{16} is (C_1-C_6) alkyl, aryl or R^{17} -substituted aryl;

R^{18} is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; and

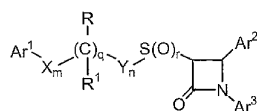
R^{19} is hydrogen, hydroxy or (C_1-C_6) alkoxy;

(e) Formula (V):

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 154 -



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein in Formula (V) above:

Ar¹ is aryl, R¹⁰-substituted aryl or heteroaryl;

Ar² is aryl or R⁴-substituted aryl;

Ar³ is aryl or R⁵-substituted aryl;

X and Y are independently selected from the group consisting of -CH₂-

-CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

R is -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ or -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ is hydrogen, lower alkyl or aryl; or R and R¹ together are =O;

q is 0 or 1;

r is 0, 1 or 2;

m and n are independently 0, 1, 2, 3, 4 or 5; provided that the sum of m, n and q is 1, 2, 3, 4 or 5;

R⁴ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

R⁵ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, halogen, -(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

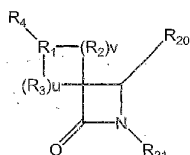
- 155 -

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and

R^{10} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0,2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ and halogen;

(f) Formula (VI):



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein in Formula (VI):

R_1 is

$-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{lower alkyl})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_{15})-$,
 $-\text{N}-$ or $-\text{N}^+\text{O}^-$;

R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of:

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{lower alkyl})-$, $-\text{C}(\text{di-lower alkyl})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ and $-\text{C}(\text{lower alkyl})=\text{CH}-$; or

R_1 together with an adjacent R_2 , or R_1 together with an adjacent R_3 , form a

$-\text{CH}=\text{CH}-$ or a $-\text{CH}=\text{C}(\text{lower alkyl})-$ group;

u and v are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R_2 is $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}(\text{lower alkyl})=\text{CH}-$, v is 1; provided that when R_3 is $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{C}(\text{lower alkyl})=\text{CH}-$, u is 1; provided that when v is 2 or 3, the R_2 's can be

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 156 -

the same or different; and provided that when u is 2 or 3, the R₃'s can be the same or different;

R₄ is selected from B-(CH₂)_mC(O)-, wherein m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

B-(CH₂)_q-, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, wherein Z is -O-, -C(O)-, phenylene, -N(R₈)- or -S(O)₀₋₂-, e is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 and r is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of e and r is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(C₂-C₆ alkenylene)-;

B-(C₄-C₆ alkadienylene)-;

B-(CH₂)_t-Z-(C₂-C₆ alkenylene)-, wherein Z is as defined above, and wherein t is 0, 1, 2 or 3, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1, 2, 3, 4 or 5 and g is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of f and g is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆ alkenylene)- or

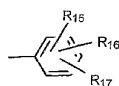
B-(C₂-C₆ alkenylene)-V-(CH₂)_t-, wherein V and t are as defined above, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;

B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-, wherein Z and V are as defined above and a, b and d are independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, provided that the sum of a, b and d is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

T-(CH₂)_s-, wherein T is cycloalkyl of 3-6 carbon atoms and s is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

R₁ and R₄ together form the group $\text{B}-\text{CH}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-$;

B is selected from indanyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, heteroaryl or W-substituted heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl and furanyl, and for nitrogen-containing heteroaryls, the N-oxides thereof, or



WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 157 -

W is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, (lower alkoxyimino)-lower alkyl, lower alkanedioyl, lower alkyl lower alkanedioyl, allyloxy, -CF₃, -OCF₃, benzyl, R₇-benzyl, benzyloxy, R₇-benzyloxy, phenoxy, R₇-phenoxy, dioxolanyl, NO₂, -N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-lower alkylene-, N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, OH, halogeno, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂R₈, tert-butyltrimethylsilyloxymethyl, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -lower alkylene-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(lower alkyleneoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(lower alkyleneoxy)- and

$\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \quad \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$ for substitution on ring carbon atoms,

and the substituents on the substituted heteroaryl ring nitrogen atoms, when present, are selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-lower alkylene-, N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, -S(O)₂NH₂ and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl;

R₇ is 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, and halogeno;

R₈ and R₉ are independently selected from H or lower alkyl;

R₁₀ is selected from lower alkyl, phenyl, R₇-phenyl, benzyl or R₇-benzyl;

R₁₁ is selected from OH, lower alkyl, phenyl, benzyl, R₇-phenyl or R₇-benzyl;

R₁₂ is selected from H, OH, alkoxy, phenoxy, benzyloxy,



, -N(R₈)(R₉), lower alkyl, phenyl or R₇-phenyl;

R₁₃ is selected from -O-, -CH₂-, -NH-, -N(lower alkyl)- or -NC(O)R₁₉;

R₁₅, R₁₆ and R₁₇ are independently selected from the group consisting of H and the groups defined for W; or R₁₅ is hydrogen and R₁₆ and R₁₇, together with adjacent carbon atoms to which they are attached, form a dioxolanyl ring;

R₁₉ is H, lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl; and

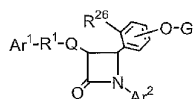
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 158 -

R₂₀ and R₂₁ are independently selected from the group consisting of phenyl, W-substituted phenyl, naphthyl, W-substituted naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituted heteroaryl, benzofused heteroaryl, W-substituted benzofused heteroaryl and cyclopropyl, wherein heteroaryl is as defined above;

(g) Formula (VII):

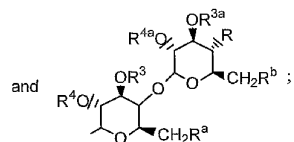
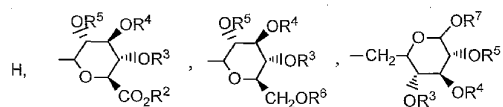


(VII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or solvate thereof, wherein in Formula (VII) above,

R₂₆ is H or OG¹;

G and G¹ are independently selected from the group consisting of



provided that when R₂₆ is H or

OH, G is not H;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy or -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 159 -

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

R³⁰ is selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl, R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

T is selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolyl or morpholyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolyl or morpholyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,

forms the spiro group $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^{14} \quad \text{R}^{13} \end{array}$; and

R¹ is selected from the group consisting of

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 160 -

$-(CH_2)_q-$, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$, wherein E is $-O-$, $-C(O)-$, phenylene, $-NR^{22}-$ or $-S(O)_0-2-$, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

$-(C_2-C_6)alkenylene-$; and

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_6 cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R^{12} is

$-\dot{C}H-$, $-\dot{C}(C_1-C_6\text{ alkyl})-$, $-\dot{C}F-$, $-\dot{C}(OH)-$, $-\dot{C}(C_6H_4-R^{23})-$, $-\dot{N}-$, or $-\dot{N}^+O^-$;

R^{13} and R^{14} are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6\text{ alkyl})-$, $-C(di-(C_1-C_6\text{ alkyl}))-$, $-CH=CH-$ and $-C(C_1-C_6\text{ alkyl})=CH-$; or R^{12} together with an adjacent R^{13} , or R^{12} together with an adjacent R^{14} , form a $-CH=CH-$ or a $-CH=C(C_1-C_6\text{ alkyl})-$ group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero;

provided that when R^{13} is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6\text{ alkyl})=CH-$, a is 1;

provided that when R^{14} is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6\text{ alkyl})=CH-$, b is 1;

provided that when a is 2 or 3, the R^{13} 's can be the same or different; and

provided that when b is 2 or 3, the R^{14} 's can be the same or different;

and when Q is a bond, R^1 also can be:

$-\dot{M}-\dot{Y}_d-\dot{C}_{\begin{smallmatrix} R^{15} \\ R^{16} \end{smallmatrix}}-\dot{Z}_h-$, $-\dot{X}_m-\dot{C}_{\begin{smallmatrix} R^{17} \\ R^{18} \end{smallmatrix}}-\dot{Y}_n-\dot{C}_{\begin{smallmatrix} R^{15} \\ R^{16} \end{smallmatrix}}-\dot{Z}_p-$ or $-\dot{X}_j-\dot{C}_{\begin{smallmatrix} R^{15} \\ R^{16} \end{smallmatrix}}-\dot{Y}_k-S(O)_{0-2}-$;

M is $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$;

X , Y and Z are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6\text{ alkyl})-$ and $-C(di-(C_1-C_6\text{ alkyl}))-$;

R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of $(C_1-C_6)alkyl$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$,

WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 161 -

-O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹,
 -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹,
 -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹,
 -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹,
 -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁵ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of -OR¹⁹, -
 O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ and -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of H,
 (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together are =O, or R¹⁷ and R¹⁸ together are
 =O;

d is 1, 2 or 3;

h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4;

provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6;

provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided
 that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

$$\begin{array}{c} R^{15} \\ | \\ -X_j-(C)_v-Y_k-S(O)_{0-2}- \\ | \\ R^{16} \end{array}$$

and when Q is a bond and R¹ is $\begin{array}{c} R^{15} \\ | \\ -X_j-(C)_v-Y_k-S(O)_{0-2}- \\ | \\ R^{16} \end{array}$, Ar¹ can also be
 pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl,
 pyrimidinyl or pyridazinyl;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-
 C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the
 group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂,

-NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

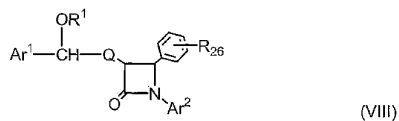
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 162 -

R^{25} is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy; and

(h) Formula (VIII):

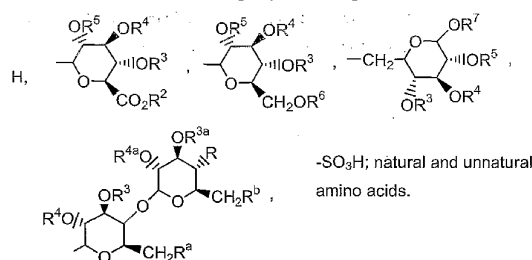


or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein in Formula (VIII):

R^{26} is selected from the group consisting of:

- a) OH;
- b) OCH₃;
- c) fluorine and
- d) chlorine.

R^1 is selected from the group consisting of:

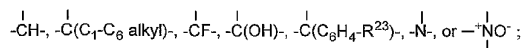


R , R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy and -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of

-NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^2 and R^6 are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;



WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 164 -

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy;

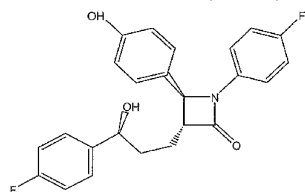
WO 02/096415

PCT/US02/16306

- 165 -

for manufacture of a medicament for the treatment of Alzheimer's Disease, regulating production of or level of at least one amyloid β peptide or regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of a subject.

66. Use of a compound represented by Formula (II):



(II).

or a salt or solvate thereof, for manufacture of a medicament for the treatment of Alzheimer's Disease, regulating production of or level of at least one amyloid β peptide or regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain of a subject.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096415 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/397,
A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/US02/16306

(22) International Filing Date: 22 May 2002 (22.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/293,651 25 May 2001 (25.05.2001) US
60/323,911 21 September 2001 (21.09.2001) US(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US).(72) Inventors: DAVIS, Harry, R.; 64 River Bend Road,
Berkeley Heights, NJ 07922 (US). PARKER, Eric,
McFee; 50 Rambling Drive, Scotch Plains, NJ 07076
(US). VAN HECK, Margaret; 1851 Karitan Road, Scotch
Plains, NJ 07076 (US). WONG, Gwendolyn, Tse; 422
Kimball Avenue, Westfield, NJ 07090 (US). MERKEL,
Laura, B.; 55 Castleon Road, Princeton, NJ 08540 (US).(74) Agent: CANNONI, Ann Marie; Schering-Plough Cor-
poration, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping
Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT,
RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UZ, VN, YU, ZA, ZM.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK,
LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA, ZM. ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
16 January 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/096415 A3

(54) Title: USE OF AZITIDINONE SUBSTITUTED DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

(57) Abstract: Methods of preventing, treating, or ameliorating symptoms of Alzheimer's Disease, regulating production or levels of amyloid β (A β) peptides and/or regulating the amount of ApoE isoform 4 in the bloodstream and/or brain are provided which include the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a composition including at least one compound represented by Formulae (I-X) disclosed herein.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intel PCT/US 02/16306
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/397 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) MEDLINE, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS 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 95 08532 A (CLADER JOHN W ; DUGAR SUNDEEP (US); SCHERING CORP (US); BURNETT DUA) 30 March 1995 (1995-03-30) cited in the application claims 1-19	1-66
Y	WO 99 38498 A (WARNER LAMBERT CO ; BISGAIER CHARLES LARRY (US); EMMERLING MARK RIC) 5 August 1999 (1999-08-05) cited in the application * p.7, 1.20 & claims 2-26 *	1-66
Y	WO 97 41098 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; LEACH COLIN ANDREW (GB); HICKEY DEIRDRE MA) 6 November 1997 (1997-11-06) * p.2, 2nd full par.; p.7, 1.17; claim 1 *	1-66
	-/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may (how doubts on priority claims) 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 substantiate 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, each 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		Date of mailing of the international search report
18 November 2002		26/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5516 Patentplan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-5040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-5046		Authorized officer
		Uiber, P

Form PCT/ISA(210) (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. onsl. Application No. PC1/US 02/16306
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 97 21676 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;HICKEY DEIRDRE MARY BERNADETTE (GB); DHANA) 19 June 1997 (1997-06-19) * p.8, 1.26; claim 1 *	1-66

Form PCT/ISA(210) (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/16306

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9508532	A	30-03-1995	US 5631365 A	20-05-1997
			AT 180249 T	15-06-1999
			AU 681445 B2	28-08-1997
			AU 7795294 A	10-04-1995
			CN 1131416 A , B	18-09-1996
			CZ 9600839 A3	14-08-1996
			DE 69418613 D1	24-06-1999
			DE 69418613 T2	30-09-1999
			DK 720599 T3	08-11-1999
			EP 0720599 A1	10-07-1996
			ES 2132432 T3	16-08-1999
			FI 961500 A	21-03-1996
			GR 3030312 T3	30-09-1999
			HU 73852 A2	30-09-1996
			IL 110956 A	11-01-2001
			JP 2803908 B2	24-09-1998
			JP 8509989 T	22-10-1996
			KR 186853 B1	01-05-1999
			NO 961133 A	20-03-1996
			NZ 274041 A	19-12-1997
			PL 313589 A1	08-07-1996
			RU 2138480 C1	27-09-1999
			SG 46208 A1	20-02-1998
			SK 35596 A3	05-02-1997
			TW 427974 B	01-04-2001
			WO 9508532 A1	30-03-1995
			US RE37721 E1	28-05-2002
			US 5767115 A	16-06-1998
			US 5846966 A	08-12-1998
			ZA 9407086 A	14-03-1995
			CZ 288891 B6	12-09-2001
WO 9938498	A	05-08-1999	AU 1616599 A	16-08-1999
			BR 9814923 A	17-10-2000
			CA 2311356 A1	05-08-1999
			EP 1051161 A1	15-11-2000
			JP 2002501887 T	22-01-2002
			WO 9938493 A1	05-08-1999
WO 9741098	A	06-11-1997	AU 2698697 A	19-11-1997
			BR 9709196 A	25-05-1999
			CA 2252696 A1	06-11-1997
			CZ 9803410 A3	17-03-1999
			WO 9741098 A1	06-11-1997
			EP 0915843 A1	19-05-1999
			HU 9901359 A2	30-08-1999
			JP 2000509049 T	18-07-2000
			NO 984939 A	23-12-1998
			NZ 332476 A	23-06-2000
			PL 329530 A1	29-03-1999
			TR 9802160 T2	21-04-1999
			ZA 9703552 A	26-10-1998
			WO 9721675 A1	19-06-1997
			EP 0869943 A1	14-10-1998
			JP 2000502079 T	22-02-2000
WO 9721676	A	19-06-1997	WO 9721676 A1	19-06-1997
			EP 0865429 A1	23-09-1998

Form PCT/ISA/C-2 (patent family search) (July 2002)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Initial Application No
Information on patent family members				PCT/US 02/16306
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
W0 9721676	A	JP 2000505053 T	25-04-2000	

フロントページの続き

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

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 デイビス, ハリー アール.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07922, パークレイ ハイ츠, リバー ベンド ロード 64

(72)発明者 パーカー, エリック マクフィー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07076, スコッチ プレインズ, ラムブリング ドライブ 50

(72)発明者 バン ヒーク, マーガレット

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07076, スコッチ プレインズ, ラリタン ロード 1851

(72)発明者 ウォン, グエンドリン ツェ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07090, ウェストフィールド, キムボール アベニュー 422

(72)発明者 マーケル, ロウラ ビー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08540, プリンストン, キャッスルトン ロード 55

Fターム(参考) 4C086 AA01 BC03 MA01 MA04 NA14 ZA16