

(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2008-534541

(P2008-534541A)

(43) 公表日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int.Cl.

C07K 5/06 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

F 1

C07K 5/06
A61K 37/02
A61K 45/00
A61P 43/00
A61P 25/28

テーマコード(参考)

4C084
4C086
4C206
4H045

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 311 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-503415 (P2008-503415)
(86) (22) 出願日 平成18年3月27日 (2006.3.27)
(85) 翻訳文提出日 平成19年9月28日 (2007.9.28)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2006/002769
(87) 國際公開番号 WO2006/103038
(87) 國際公開日 平成18年10月5日 (2006.10.5)
(31) 優先権主張番号 05006939.2
(32) 優先日 平成17年3月30日 (2005.3.30)
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

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

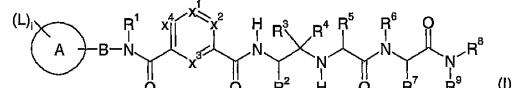
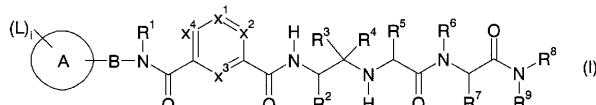
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換1, 2-エチレンジアミン、前記化合物を含む薬物、それらの使用及びそれらの製造方法

(57) 【要約】

本発明は一般式(I)

【化1】



(式中、基R¹~R¹⁵、A、B、L、i並びにX¹-X⁴は明細書及び特許請求の範囲に定義されたとおりである)

の置換1,2-エチレンジアミン並びにアルツハイマー病(A)
D)及び同様の疾患の治療のためのこれらの使用に関する

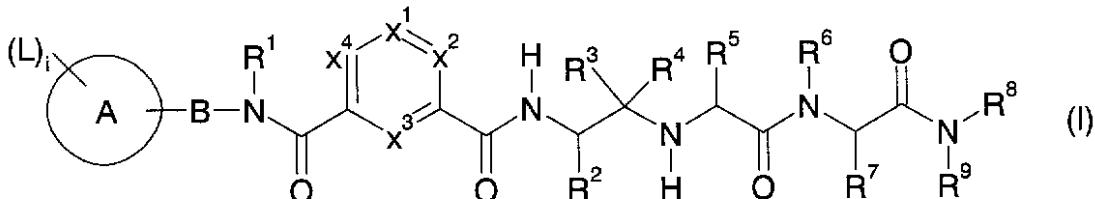
。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(I)

【化 1】



10

の化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、これらの混合物又はこれらの塩。

〔式中、

A はアリール又はヘテロアリールを表わし、

基 A は基 L に加えて必要により 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、

L は夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-アルキル-S、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、アリール-C₂₋₆-アルケニル、アリール-C₂₋₆-アルキニル、複素環、複素環-C₁₋₆-アルキル、複素環-C₂₋₆-アルケニル、複素環-C₂₋₆-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₆-アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂又はR¹⁴-SO₂を表わし、上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO及びHOSO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

く、

i は 0、1、2 又は 3 を表わし、

B は C<sub>1-4</sub>-アルキレンブリッジを表わし、

C₃₋₄-アルキレンブリッジの場合には、その C₃₋₄-アルキレンブリッジ（これは基 A に結合されている）の CH₂ 基は -O- により置換されていてもよく、また

その C₁₋₄-アルキレンブリッジは必要によりフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、(R¹⁴)₂N-SO₂、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁴-SO₂、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂、R¹⁴-CO- 及び R¹⁴-SO₂- の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、またその C₁₋₄-アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つの C₁₋₄-アルキル基が一緒に結合されて C₃₋₇-シクロアルキル基を形成してもよく、また上記基及びその C₁₋₄-アルキル基から形成された C₃₋₇-シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁴-CO(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、(R¹⁴)₂N-SO₂- 及び HOSO₂- の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

20

30

40

50

R^1 は水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルキニル、アリール、アリール- C_{1-6} -アルキル、アリール- C_{2-6} -アルケニル、アリール- C_{2-6} -アルキニル、複素環、複素環- C_{1-6} -アルキル、複素環- C_{2-6} -アルケニル、複素環- C_{2-6} -アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} -アルキル、ヘテロアリール- C_{2-6} -アルケニル又はヘテロアリール- C_{2-6} -アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ 及び $HOSO_2$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

X^1 は窒素又は $C(R^{10})$ を表わし、

X^2 、 X^3 、 X^4 は夫々互いに独立に窒素又は $C(R^{11})$ を表わし、但し、基 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の0個、1個、2個又は3個が窒素であってもよいことを条件とし、

R^2 は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $S-C_{1-3}$ -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、複素環- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-3} -アルケニル、複素環- C_{2-3} -アルケニル、複素環- C_{2-3} -アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル、アリール- C_{2-3} -アルケニル、アリール- C_{2-3} -アルキニル、ヘテロアリール- C_{2-3} -アルケニル又はヘテロアリール- C_{2-3} -アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 $(R^{14})_2N$ 、 $HOSO_2$ 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $S-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{15}-O$ 及び $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^3 、 R^4 は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、フッ素、 F_3C 、 HF_2C 又は FH_2C を表わし、

R^5 、 R^7 は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、複素環、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-6} -アルキニル、複素環- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-4} -アルケニル、複素環- C_{2-4} -アルケニル、複素環- C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル、アリール- C_{2-3} -アルケニル、ヘテロアリール- C_{2-3} -アルケニル、アリール- C_{2-3} -アルキニル又はヘテロアリール- C_{2-3} -アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 $R^{15}-O$ 、 C_{1-3} -アルキル- S 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル、アリール- C_{1-6} -アルキル、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 及び $HOSO_2$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^6 、 R^9 は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、複素環- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、 C_{1-3} -アルキ

10

20

30

40

50

ル、 C_{1-6} -アルコキシ及び $(R^{14})_2N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^8 は水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-4} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルキニル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、複素環- C_{2-4} -アルケニル、複素環- C_{2-4} -アルキニル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、アリール- C_{2-4} -アルケニル、アリール- C_{2-4} -アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール- C_{2-4} -アルケニル又はヘテロアリール- C_{2-4} -アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -O、 R^{15} -O-C₁₋₃-アルキル、 R^{15} -S、 R^{15} -S-C₁₋₃-アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル、アリール- C_{1-6} -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $(R^{14})_2N-CO-N(R^{14})$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 及び $HOSO_2$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^{10} は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-6} -アルキニル、複素環、複素環- C_{1-6} -アルキル、複素環- C_{2-6} -アルケニル、複素環- C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルキニル、アリール、アリール- C_{1-6} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} -アルキル、アリール- C_{2-6} -アルケニル、ヘテロアリール- C_{2-6} -アルケニル、アリール- C_{2-6} -アルキニルもしくはヘテロアリール- C_{2-6} -アルキニル、 R^{15} -O、 R^{15} -O-C₁₋₃-アルキル、 R^{12} -SO₂-(R^{13})N又は R^{12} -CO-(R^{13})Nを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -アルキル-S、 C_{1-6} -アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-6} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-6} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} -アルキル、 R^{15} -O、 R^{15} -O-CO、 R^{15} -CO、 R^{15} -O-CO-(R^{14})N、 $(R^{14})_2N-CO-O$ 、 R^{15} -O-C₁₋₃-アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 R^{14} -CO-(R^{14})N、 $(R^{14})_2N-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2$ 、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 F_3C-O 、 HF_2C-O 、 FH_2C-O 及び $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^{11} は夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 R^{15} -O、 $(R^{14})_2N$ 又は C_{1-3} -アルキルを表わし、

その C_{1-3} -アルキル基は必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、

R^{12} は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-6} -アルケニル、アリール- C_{2-3} -アルケニル、ヘテロアリール- C_{2-4} -アルケニル、複素環- C_{2-4} -アルケニル、アリール- C_{2-3} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{2-4} -アルキニル、複素環- C_{2-4} -アルキニル、ヘテロアリール- C_{2-3} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{2-6} -アルキニル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル又は $(R^{14})_2N$ を表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -O、 R^{15} -O-C₁₋₃-アルキル、 R^{14} -CO-(R^{14})N、 $(R^{14})_2N-SO_2-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 、 $R^{14}-SO_2$ 、

10

20

30

40

50

、 R^{14} -SO、 R^{14} -S、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル及び $(R^{14})_2N-CO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^{13} は水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、複素環- C_{2-3} -アルケニル、複素環- C_{2-3} -アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{2-3} -アルケニル、ヘテロアリール- C_{2-3} -アルキニル又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -O、 R^{15} -O- C_{1-3} -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル及び $R^{14}CO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、又は

R^{12} 及び R^{13} は一緒にになって C_{2-6} -アルキレンブリッジを形成し、その結果、 R^{13} に結合された窒素原子及び R^{12} に結合された SO_2 -基又はCO基の包含とともに複素環が形成され、

その C_{2-6} -アルキレンブリッジの1個又は2個の CH_2 基は夫々の場合に2個のO原子もしくはS原子又はO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S、 SO 、 SO_2 又は $N(R^{14})$ により置換されていてもよく、また

上記 C_{2-6} -アルキレンブリッジのC原子は必要によりフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、オキソ及びニトロの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^{14} は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、アリールもしくはアリール- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

その同じ窒素原子と一緒に結合された二つの C_{1-6} -アルキル基は C_{2-6} -アルキレンブリッジを形成してもよく、その結果、基 R^{14} に結合された窒素原子の包含とともに複素環が形成され、

その C_{2-6} -アルキレンブリッジの CH_2 基はO、S又は $N(R^{14})$ により置換されていてもよく、また

上記基及び複素環は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 $(R^{15})_2N-CO$ 又は $(R^{15})_2N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R^{15} は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル及び C_{1-3} -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてよい】

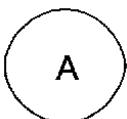
【請求項2】

Aがフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基又は5員、6員、7員、8員、9員もしくは10員芳香族单環式もしくは二環式ヘテロアリール基（これはN、O及びSから選ばれた1-4個のヘテロ原子を含む）を表わすことを特徴とする、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

基

【化2】



10

20

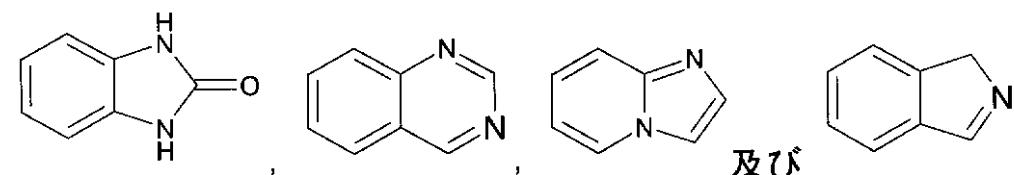
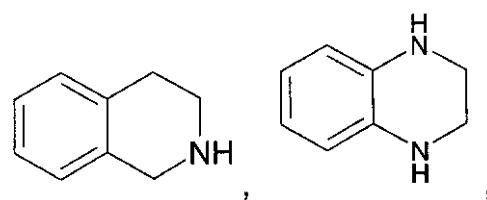
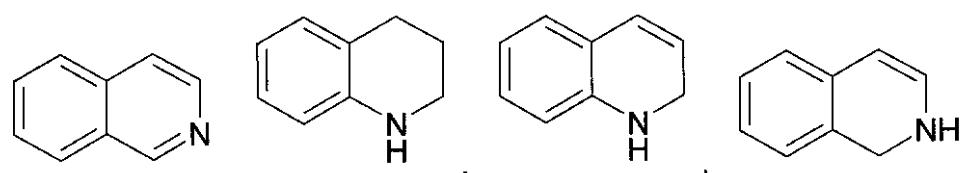
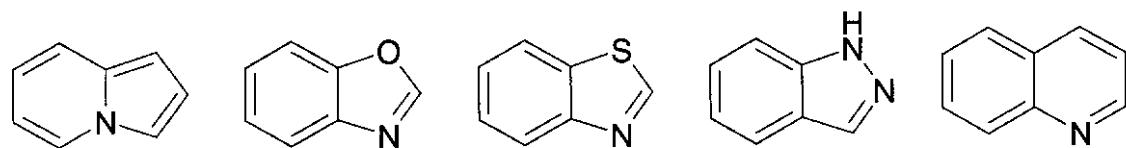
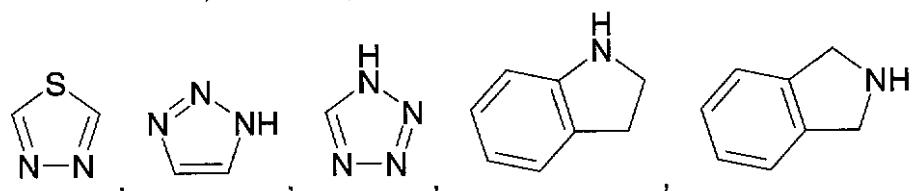
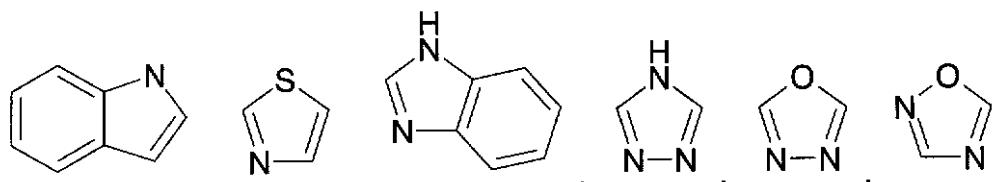
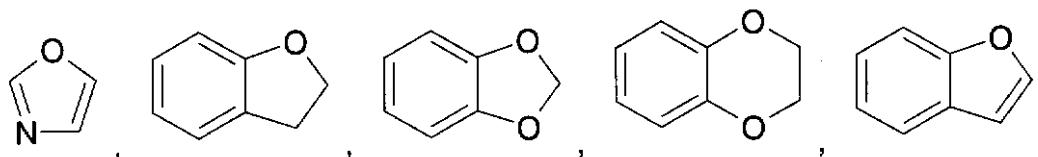
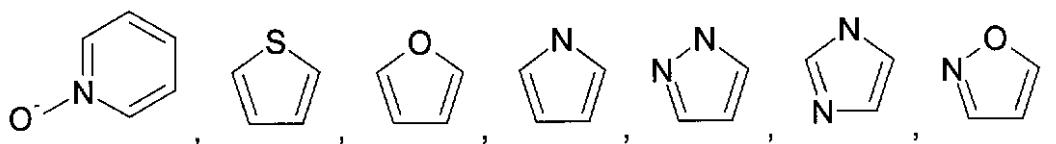
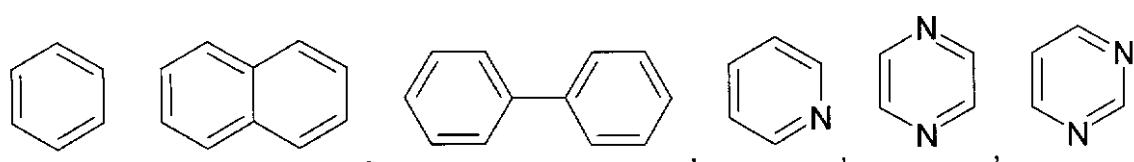
30

40

50

が

【化 3】



の中から選ばれることを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

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

【請求項 5】

Lが夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、 $R^{15}-O$ 、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ 又は C_{1-3} -アルキル-SO₂-を表わし、

10

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル及び $(R^{14})_2N-CO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

iが0、1又は2を表わすことを特徴とする、請求項1から4の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 6】

Lが夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ 又は $(R^{14})_2N-SO_2-$ を表わし、

20

上記基が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、かつ

iが0、1又は2を表わすことを特徴とする、請求項1から4の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 7】

Lが夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル又は C_{1-4} -アルコキシを表わし、

上記基が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、かつ

iが0、1又は2を表わすことを特徴とする、請求項1から4の一つ以上に記載の化合物。

30

【請求項 8】

Bが C_{1-4} -アルキレンブリッジを表わし、

その C_{1-4} -アルキレンブリッジが必要によりフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、 $R^{15}-O$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{14}-SO_2-$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $R^{14}-CO$ 及び $R^{14}-SO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、また

その C_{1-4} -アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つの C_{1-4} -アルキル基が一緒に結合されて C_{3-7} -シクロアルキル基を形成してもよく、また

40

上記基及びその C_{1-4} -アルキル基から形成された C_{3-7} -シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{14}-CO(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 及び $HOSO_2-$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から7の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 9】

Bが C_{1-4} -アルキレンブリッジを表わし、

その C_{1-4} -アルキレンブリッジが必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、カルボ

50

キシ、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、複素環、複素環- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、アリール、アリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $R^{15}O$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 及び $(R^{14})_2N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、また

その $C_{1\sim 4}$ -アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つの $C_{1\sim 4}$ -アルキル基が一緒に結合されて $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル基を形成してもよく、また

上記基及びその $C_{1\sim 4}$ -アルキル基から形成された $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ及び $R^{15}O-C_{1\sim 3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から7の一つ以上に記載の化合物。

10

【請求項10】

Bが $C_{1\sim 4}$ -アルキレンブリッジを表わし、

その $C_{1\sim 4}$ -アルキレンブリッジが必要により互いに独立に $C_{1\sim 4}$ -アルキル、フェニル又はベンジルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、また

その $C_{1\sim 4}$ -アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つの $C_{1\sim 4}$ -アルキル基が一緒に結合されて $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル基を形成してもよく、また

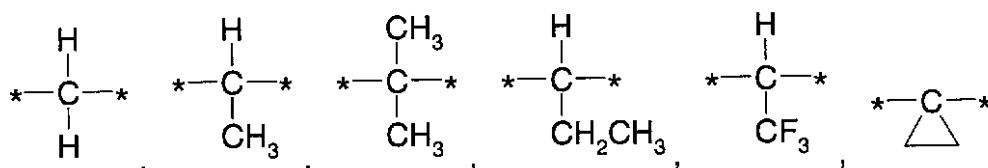
上記基及びその $C_{1\sim 4}$ -アルキル基から形成された $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ及び $C_{1\sim 3}$ -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から7の一つ以上に記載の化合物。

20

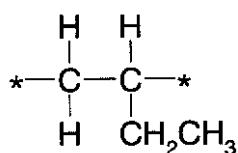
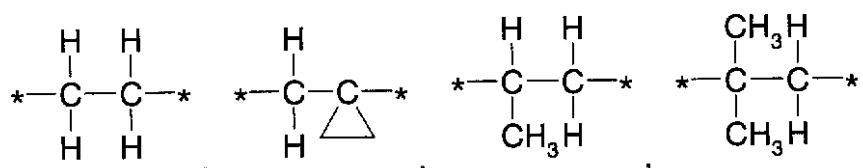
【請求項11】

Bが

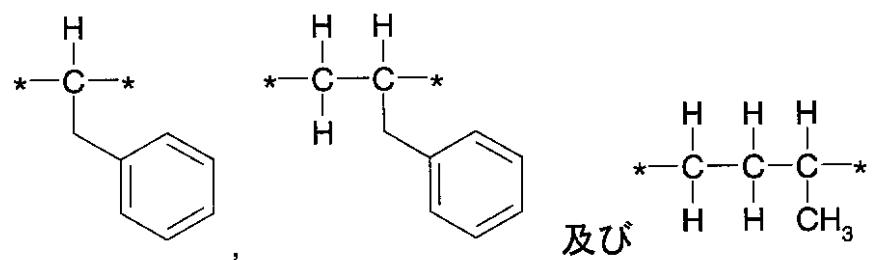
【化4】



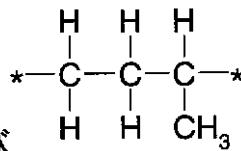
30



40



及び



(式中、1個以上の水素原子が必要によりフッ素により置換されていてもよい)の中から選ばれることを特徴とする、請求項1から7の一つ以上に記載の化合物。

【請求項12】

Bが $C_{1\sim 2}$ -アルキレンブリッジを表わし、

50

そのC_{1~2}-アルキレンブリッジが必要により一つ以上のC_{1~4}-アルキル基により置換されていてもよく、また

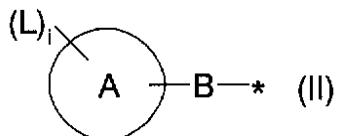
そのC_{1~2}-アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つのC_{1~4}-アルキル基が一緒に結合されてシクロプロピル基を形成してもよく、また

上記C_{1~2}-アルキレンブリッジ及び／又はそのC_{1~4}-アルキル基及び／又はそれから形成されたシクロプロピル基の1個以上の水素原子が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から7の一つ以上に記載の化合物。

【請求項13】

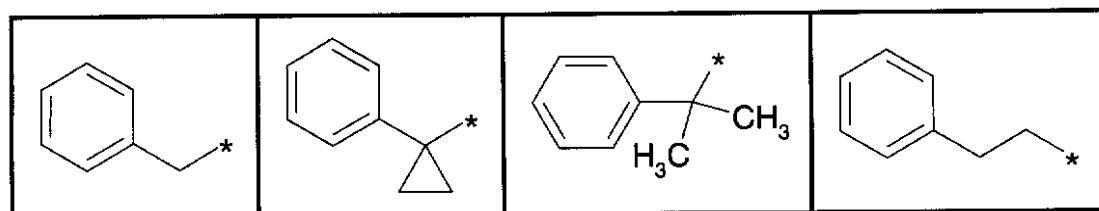
部分式(II)

【化5】

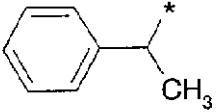
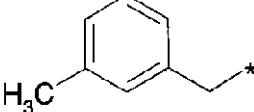
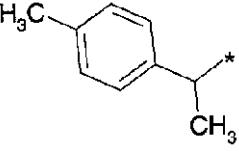
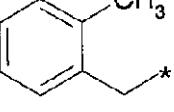
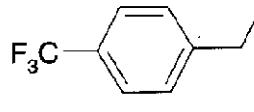
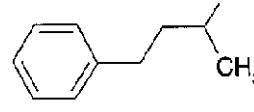
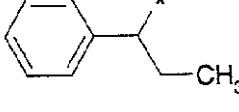
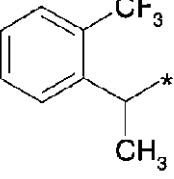
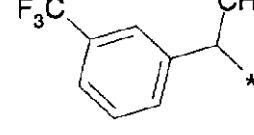
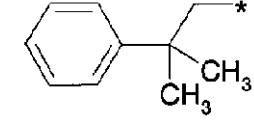
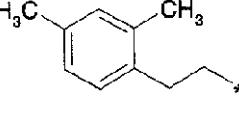
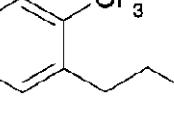
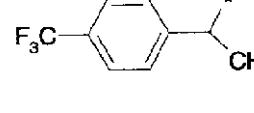
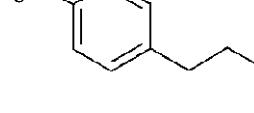
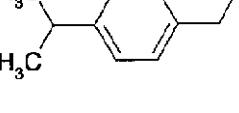
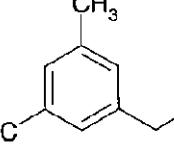
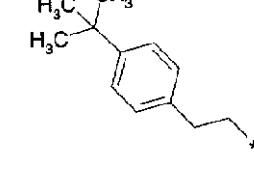
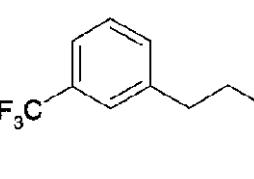
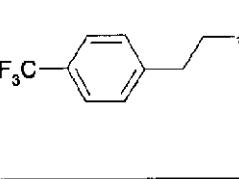
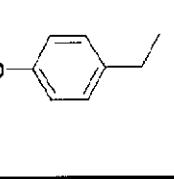
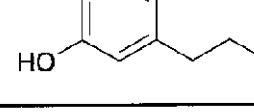
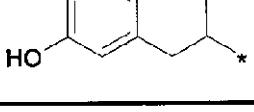
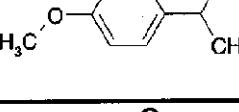
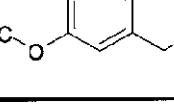
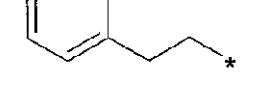
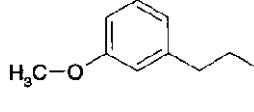
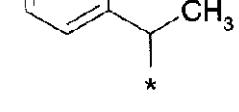
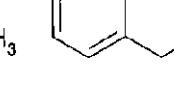
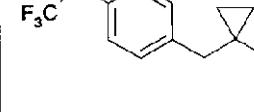
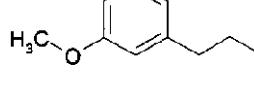
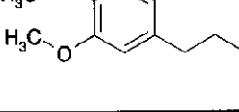
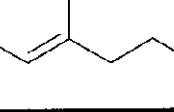
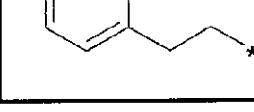
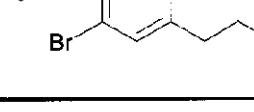
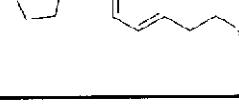
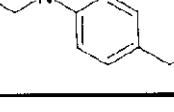


が

【化6】



【化 7】

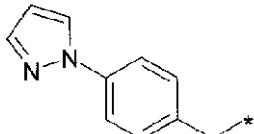
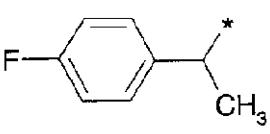
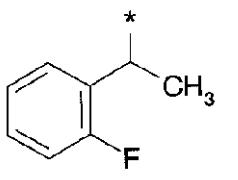
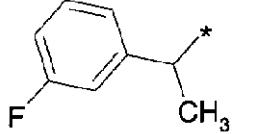
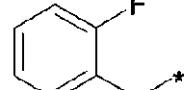
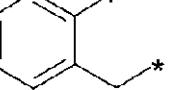
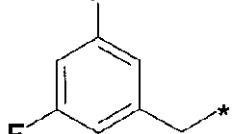
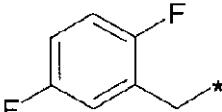
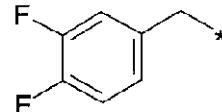
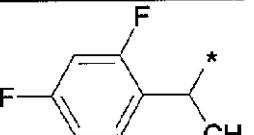
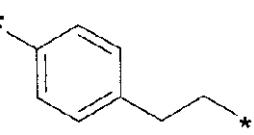
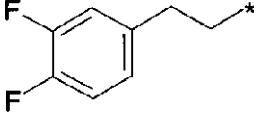
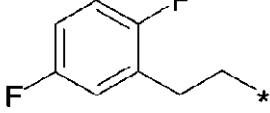
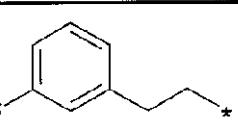
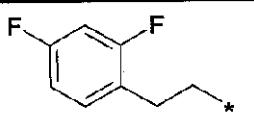
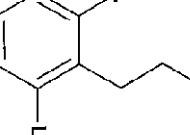
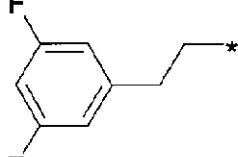
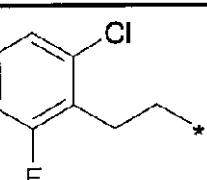
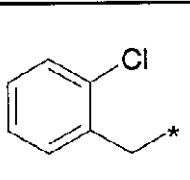
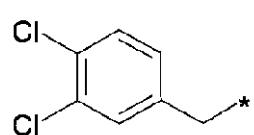
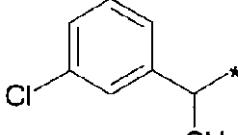
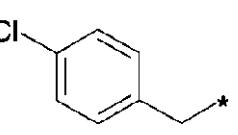
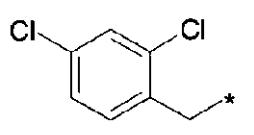
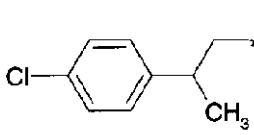
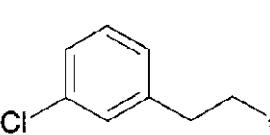
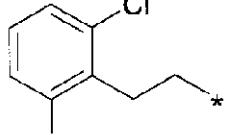
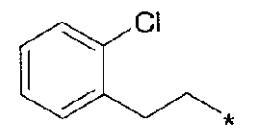
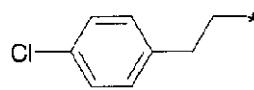
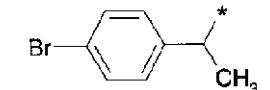
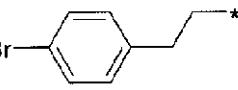
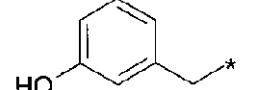
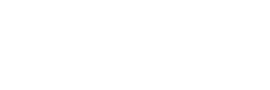
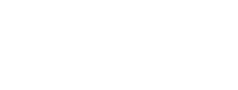
10

20

30

40

【化 8】

10

20

30

40

【化9】

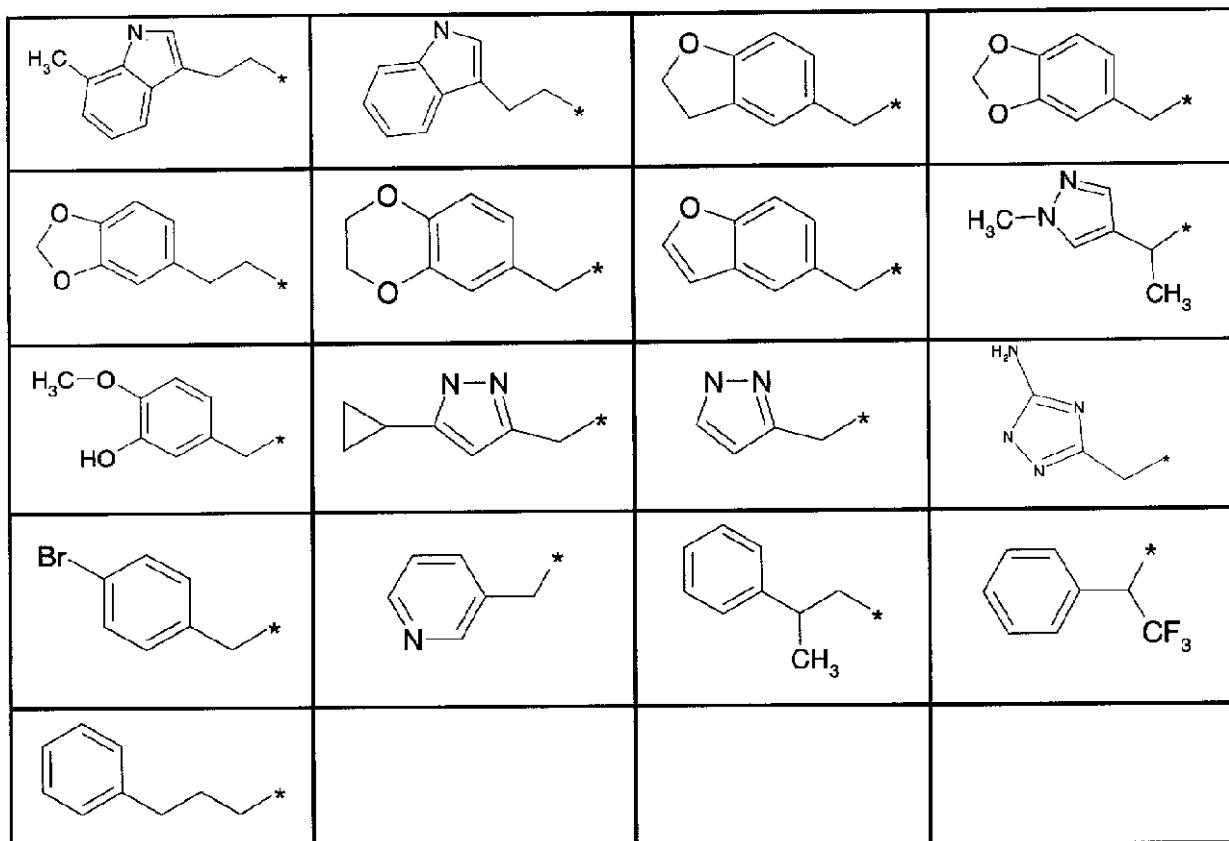
10

20

30

40

【化10】



10

20

30

40

50

の中から選ばれることを特徴とする、請求項1記載の化合物。

【請求項14】

R^1 が水素、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{2\sim 6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ -アルキニル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、複素環、複素環- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、アリール、アリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ及びヒドロキシ- $C_{1\sim 3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から13の一つ以上に記載の化合物。

【請求項15】

R^1 が水素、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{3\sim 4}$ -アルケニル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ及び $C_{1\sim 3}$ -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から13の一つ以上に記載の化合物。

【請求項16】

R^2 が $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{2\sim 6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ -アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル-S- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルケニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、複素環、複素環- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、アリール、アリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-SO_2^-$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $R^{14}CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}SO_2-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{15}-O$ 及び $R^{15}-O-C_{1\sim 3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から15の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{2\sim 6}$ -アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、複素環- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、フェニル、フェニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリー $尔-C_{1\sim 3}$ -アルキルを表わし、上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、また

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ及び $(R^{14})_2N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から15の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 18】

10

R^2 がn-プロピル、n-ブチル、2-プロピニル、2-ブチニル、ベンジル、2-フェニルエチル、ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル又はチアゾリルメチルを表わし、

上記プロピル基、ブチル基、プロピニル基及びブチニル基が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、またベンジル基、2-フェニルエチル基、フラニルメチル基、チエニルメチル基又はチアゾリルメチル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 及び H_2N の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から15の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 19】

20

R^3 が水素、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、フッ素、 F_3C 、 HF_2C 又は FH_2C を表わし、かつ

R^4 が水素を表すことを特徴とする、請求項1から18の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 20】

R^8 が水素、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{2\sim 6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ -アルキニル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルケニル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルケニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、複素環、複素環- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、アリール、アリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、複素環、複素環- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、アリール、アリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $(R^{14})_2N-CO-N(R^{14})$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 、 $R^{15}-O$ 、 $R^{15}-O-C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $R^{15}-S$ 及び $R^{15}-S-C_{1\sim 3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から19の一つ以上に記載の化合物。

30

【請求項 21】

R^8 が水素、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{2\sim 6}$ -アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ -アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、複素環、複素環- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、フェニル、フェニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ -アルキルを表わし、

上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、また

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル-S、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル-S- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、複素環、複素環- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO-N(R^{14})$ 及び $(R^{14})_2N-SO_2$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から19の一つ以上に記載の化合物。

40

【請求項 22】

R^8 が水素、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル又はテトラヒドロピラニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ピロリジン-1-イルメチル、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル-S、ヒドロキシ- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO-N(R^{14})$ 及び $(R^{14})_2N-SO_2$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1

50

から 19 の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 23】

R^5 、 R^7 が夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、複素環、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、複素環- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- C_{1-3} -アルキル又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル、アリール- C_{1-3} -アルキル、 $(R^{14})_2N-SO_2^-$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル及び $(R^{14})_2N-CO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項 1 から 22 の一つ以上に記載の化合物。
10

【請求項 24】

R^5 が C_{1-6} -アルキル、シクロプロビル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル又はフェニル- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ及び $(R^{14})_2N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R^7 が C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、フェニル又はフェニル- C_{1-3} -アルキルを表わし、
20

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ及び $(R^{14})_2N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項 1 から 22 の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 25】

R^5 、 R^7 が夫々互いに独立に C_{1-4} -アルキル又はシクロプロビルを表わし、

上記基の 1 個以上の水素原子が必要によりフッ素原子により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項 1 から 22 の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 26】

R^6 が水素を表わし、かつ
30

R^9 が水素又は C_{1-4} -アルキルを表わし、

その C_{1-4} -アルキル基の 1 個以上の水素原子がフッ素により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項 1 から 25 の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 27】

R^{10} が水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_{1-6} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} -アルキル、 $R^{15}-O$ 、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{12}-SO_2-(R^{13})N$ 又は $R^{12}-CO-(R^{13})N$ を表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{3-7} -シクロアルキル、複素環、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{15}-CO$ 、 $R^{15}-O-CO$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2^-$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2^-$ 、 C_{1-4} -アルキル、 $R^{15}-O$ 、 C_{1-4} -アルキル-S、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 F_3C-O 、 HF_2C-O 、 FH_2C-O 及び $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ
40

R^{11} が夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル又は F_3C を表わすことを特徴とする、請求項 1 から 26 の一つ以上に記載の化合物。

【請求項 28】

R^{10} が水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル-オキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ、
50

,3-ジアザシクロヘキサン-2-オン-1-イル、2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル、3-オキソモルホリノ、1,1-ジオキソ-[1,2,6]チアジアジナン-2-イル、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、R¹²-CO-(R¹³)N又はR¹²-SO₂-(R¹³)Nを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、カルボキシ、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-S、R¹⁵-CO、R¹⁵-O-CO、R¹⁴-SO₂-、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O及び(R¹⁴)₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R¹¹が夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素又は臭素を表わすことを特徴とする、請求項1から26の一つ以上に記載の化合物。

【請求項29】

R¹⁰がR¹²-CO-(R¹³)N、R¹²-SO₂-(R¹³)N、シアノフェニル又はシアノチエニルを表わし、上記シアノフェニル基及びシアノチエニル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O及びFH₂C-Oの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R¹¹が夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素又は臭素を表わすことを特徴とする、請求項1から26の一つ以上に記載の化合物。

【請求項30】

R¹²がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル又は(R¹⁴)₂Nを表わし、

上記基が必要によりフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-、R¹⁴-SO₂-、R¹⁴-SO、R¹⁴-S、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル及び(R¹⁴)₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R¹³が水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、又は

R¹²及びR¹³が一緒になってC₂₋₆-アルキレンブリッジを形成し、その結果、R¹³に結合された窒素原子及びR¹²に結合されたSO₂-基又はCO基の包含とともに複素環が形成され、

そのC₂₋₆-アルキレンブリッジの1個又は2個のCH₂基が夫々の場合に2個のO原子もしくはS原子又は1個のO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S、SO、SO₂又はN(R¹⁴)により置換されていてもよく、また

上記C₂₋₆-アルキレンブリッジのC原子が必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から29の一つ以上に記載の化合物。

【請求項31】

R¹²がC₁₋₆-アルキル、複素環、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル又は(R¹⁴)₂Nを表わし、

上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、最大1個のO又はS原子が存在してもよく、また

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル

10

20

30

40

50

、 $(R^{14})_2N$ 及び $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されてもよく、かつ

R^{13} が水素、 C_{1-6} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、最大1個のO又はS原子が存在してもよく、また

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 及び $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されてもよく、又は

R^{12} 及び R^{13} が一緒になって C_{2-6} -アルキレンブリッジを形成し、その結果、 R^{13} に結合された窒素原子及び R^{12} に結合された SO_2 基又はCO基の包含とともに複素環が形成され、

その C_{2-6} -アルキレンブリッジの1個又は2個の CH_2 基が夫々の場合に2個のO原子もしくはS原子又はO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S、 SO_2 又は $N(R^{14})$ により置換されていてもよく、また

上記 C_{2-6} -アルキレンブリッジのC原子が必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-3} -アルキル及び C_{1-3} -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から29の一つ以上に記載の化合物。

【請求項32】

R^{12} が C_{1-4} -アルキル、モルホリニル、フェニル、ベンジル、ピリジル又は $(CH_3)_2N$ を表わし、

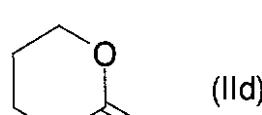
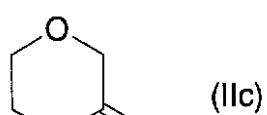
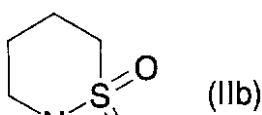
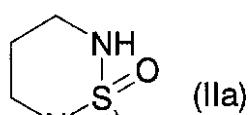
上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されてもよく、

R^{13} が水素、メチル、エチル、フェニル又は4-フルオロフェニルを表わし、

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されてもよく、又は

R^{12} 及び R^{13} が R^{13} に結合された窒素原子及び R^{12} に結合された SO_2 基又はCO基の包含とともに一緒になって式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)

【化11】



の複素環を形成することを特徴とする、請求項1から29の一つ以上に記載の化合物。

【請求項33】

R^{12} 及び R^{13} が一緒になって C_{2-6} -アルキレンブリッジを形成し、その結果、 R^{13} に結合された窒素原子及び R^{12} に結合された SO_2 基又はCO基の包含とともに複素環が形成され、

その C_{2-6} -アルキレンブリッジの1個又は2個の CH_2 基が夫々の場合に2個のO原子もし

10

20

30

40

50

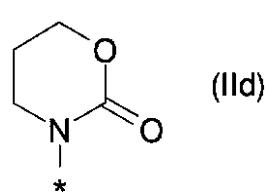
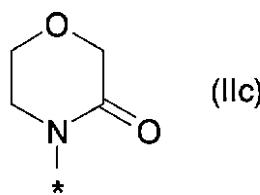
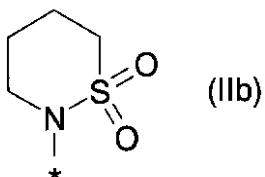
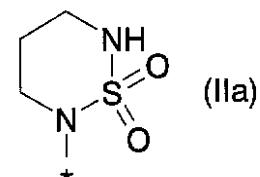
くはS原子又はO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S、SO、SO₂又はN(R¹⁴)により置換されていてもよく、また

上記C₂₋₆-アルキレンブリッジのC原子が必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から29の一つ以上に記載の化合物。

【請求項34】

R¹²及びR¹³がR¹³に結合された窒素原子及びR¹²に結合されたSO₂基又はCO基の包含とともに一緒になって式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)

【化12】



の複素環を形成することを特徴とする、請求項1から29の一つ以上に記載の化合物。

【請求項35】

R¹⁴が水素又はC₁₋₆-アルキルを表わし、

そのC₁₋₆-アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から34の一つ以上に記載の化合物。

【請求項36】

R¹⁵が水素又はC₁₋₃-アルキルを表わすことを特徴とする、請求項1から35の一つ以上に記載の化合物。

【請求項37】

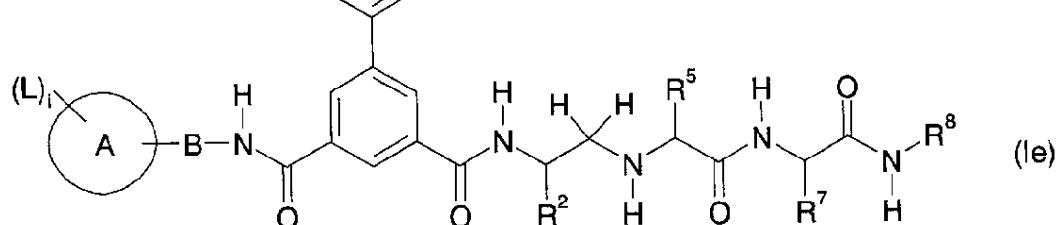
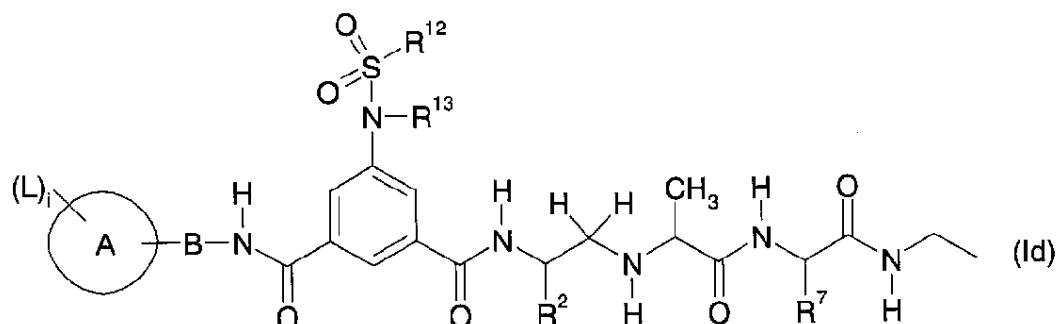
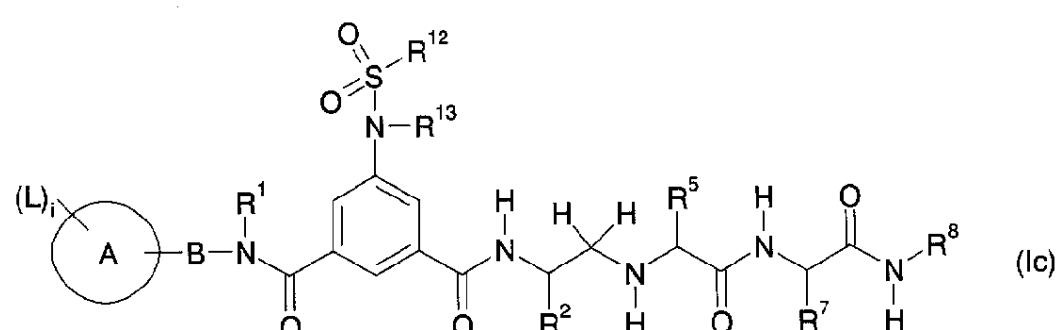
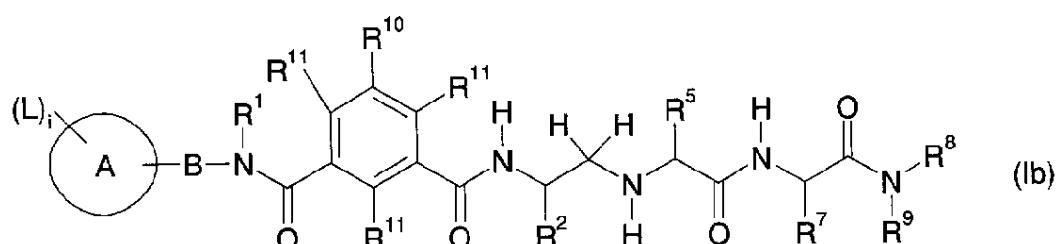
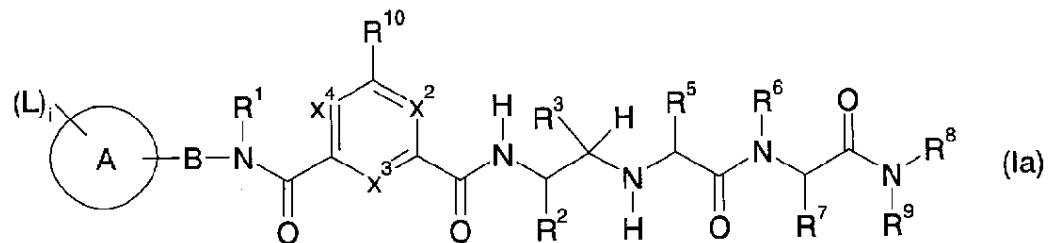
式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)又は(Ie)

10

20

30

【化 1 3】



(式中、A、B、L、 x^2 、 x^3 、 x^4 、i、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³)

²、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は先の請求項に示された意味を有する)
の中から選ばれた請求項1から36の一つ以上に記載の化合物。

【請求項38】

請求項1から37の一つ以上に記載の化合物の生理学上許される塩。

【請求項39】

薬物としての請求項1から38の一つ以上に記載の化合物の使用。

【請求項40】

必要により一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に請求項1から38の一つ以上に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項41】

ベータ-セクレターゼインヒビター、ガンマ-セクレターゼインヒビター、アミロイド凝集インヒビター、直接又は間接に作用する神経保護物質；酸化防止剤、Coxインヒビター、A 低下特性を付加的に、又は専ら有するNSAID、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、アセチルコリンステラーゼインヒビター、NMDA受容体アンタゴニスト、AMPAアゴニスト；神経伝達物質の濃度又は放出を変調する物質；成長ホルモンの分泌を誘発する物質、CB-1受容体アンタゴニスト又は逆アゴニスト、抗生物質、PDE-IVインヒビター、PDE-IXインヒビター、GABA_A逆アゴニスト、ニコチニアゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、5HT-4アゴニスト又は部分アゴニスト、5HT-6アンタゴニスト、a2-アドレノレセプターアンタゴニスト、ムスカリーン様M1アゴニスト、ムスカリーン様M2アンタゴニスト及び代謝調節型グルタメート受容体5陽性モジュレーターの中から選ばれた一種以上の医療有効活性物質を含む、請求項40記載の医薬組成物。

10

20

【請求項42】

アルツヘメド、ビタミンE、ギンコリド、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガランタミン、メマンチン、NS-2330、イブタモレンメシレート、カプロモレリン、ミノサイクリン及びリファムピシンの中から選ばれた一種以上の医療有効活性物質を含む、請求項40又は41記載の医薬組成物。

【請求項43】

-セクレターゼインヒビターとしての請求項1から38の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物の使用。

【請求項44】

アミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAベータペプチドの凝集と関連する疾患又は症状の治療又は予防に適している薬物を調製するための請求項1から38の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項40から42の一つ以上に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項45】

-セクレターゼ活性を抑制することにより影響し得る疾患又は症状の治療又は予防に適している薬物を調製するための請求項1から38の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項40から42の一つ以上に記載の医薬組成物の使用。

【請求項46】

アスパルチルプロテアーゼカテプシンDを抑制することにより影響し得る疾患又は症状の治療又は予防に適している薬物を調製するための請求項1から38の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項40から42の一つ以上に記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項47】

腫瘍細胞の転移を予防するための薬物を調製するための請求項1から38の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項40から42の一つ以上に記載の医薬組成物の使用。

【請求項48】

アルツハイマー病(AD)、MCI（“軽度の認知障害”）、トリソミー21（ダウン症候群）、脳アミロイド血管障害、変性痴呆、アミロイドーシスによる遺伝性脳出血、ダッチタイプ(HCHWA-D)、レビー体によるアルツハイマー痴呆、トラウマ、卒中、膵臓炎、封入体

50

筋炎(IBM)、及びその他の末梢アミロイドーシス、糖尿病又は動脈硬化の治療又は予防のための薬物を調製するための請求項1から38の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項40から42の一つ以上に記載の医薬組成物の使用。

【請求項49】

アルツハイマー病(AD)の治療又は予防のための薬物を調製するための請求項1から38の一つ以上に記載の少なくとも一種の化合物又は請求項40から42の一つ以上に記載の医薬組成物の使用。

【請求項50】

-セクレターゼを有効抑制量の請求項1から38の一つ以上に記載の化合物と接触させることを特徴とする、-セクレターゼ活性の抑制方法。

10

【発明の詳細な説明】

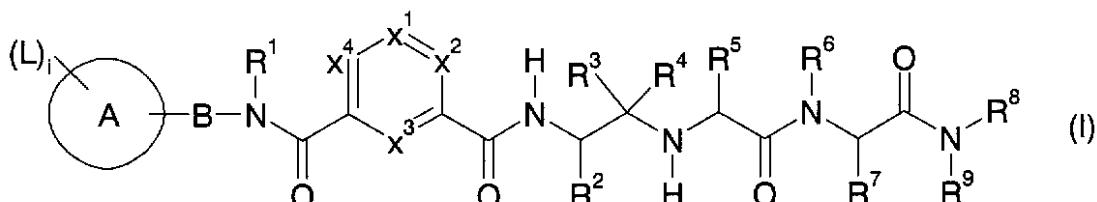
【技術分野】

【0001】

本発明は一般式(I)

【0002】

【化1】



20

【0003】

(式中、基R¹～R¹⁵、A、B、L、i及びX¹-X⁴は以下に定義される)

の置換1,2-エチレンジアミン(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)に関する。本発明の更なる対象は本発明の式(I)の化合物を含む医薬組成物並びにアルツハイマー病(AD)及びアミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAベータペプチドの凝集と関連するその他の疾患だけでなく、-セクレターゼの抑制により治療又は予防し得る疾患の治療及び/又は予防のための医薬組成物を調製するための本発明の化合物の使用に関する。このような疾患として、MCI(“軽度の認知障害”)、トリソミー21(ダウン症候群)、脳アミロイド血管障害、変性痴呆、アミロイドーシスによる遺伝性脳出血、ダッチタイプ(HCHWA-D)、レビー体によるアルツハイマー痴呆、トラウマ、卒中、膵臓炎、封入体筋炎(IBM)、及びその他の末梢アミロイドーシス、糖尿病及び動脈硬化が挙げられる。

30

本発明の化合物はまたアスパルチルプロテアーゼカテプシンDを抑制し、それ故、腫瘍細胞の転移を抑制するのに適している。

更に、本発明は本発明の医薬組成物及び化合物の調製方法に関する。

【背景技術】

【0004】

EP 652 009 A1は細胞培養及び生体内でベータ-アミロイドペプチドの生成を抑制するアスパルテートプロテアーゼのインヒビターを記載している。

40

WO 00/69262はベータ-セクレターゼ及びADの治療のための潜在的な活性物質を見出すためのアッセイにおけるその使用を開示している。

WO 01/00663はメマプシン2(ヒトベータ-セクレターゼ)だけでなく、組換え触媒活性酵素を開示している。また、メマプシン2のインヒビターを同定する方法が記載されている。

WO 01/00665はADの治療のためのメマプシン2のインヒビターを開示している。

WO 03/057721はADの治療のための置換アミノカルボキサミドを開示している。

現在、ADを予防、停止又は反転することができる有効な治療方法はない。

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

それ故、本発明の課題は -セクレターゼにより媒介されるAPP(アミロイド前駆体タンパク質)の開裂を抑制する新規置換1,2-エチレンジアミンを提供することである。

本発明の更なる課題は無機酸又は有機酸との本発明の化合物の生理学上許される塩を提供することである。

本発明の別の課題は、必要により一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に、本発明の少なくとも一種の化合物又は本発明の生理学上許される塩を含む医薬組成物を提供することである。

更に、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に本発明の化合物及び/又は相当する塩から選ばれる、一種以上、好ましくは一種の活性物質だけでなく、一種以上、好ましくは一種の付加的な活性物質を含む医薬組成物に関する。 10

更に、本発明は -セクレターゼを抑制するための本発明の化合物の少なくとも一種の使用に関する。

また、本発明はアミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAベータペプチドの凝集と関連する疾患又は症状の治療又は予防に適している新規医薬組成物を提供しようとする。

また、本発明は -セクレターゼ活性を抑制することにより影響し得る疾患又は症状の治療又は予防に適している新規医薬組成物を提供しようとする。

また、本発明はアルツハイマー病(AD)並びにAPPの異常なプロセシング又はAベータペプチドの凝集と関連するその他の疾患だけでなく、 -セクレターゼの抑制により治療又は予防し得る疾患、特にADの治療及び/又は予防に適している新規医薬組成物を提供しようとする。 20

また、本発明は -セクレターゼ活性の抑制方法に関する。

本発明の更なる目的は以上の言及及び以下になされる言及から直ちに当業者に明らかであろう。

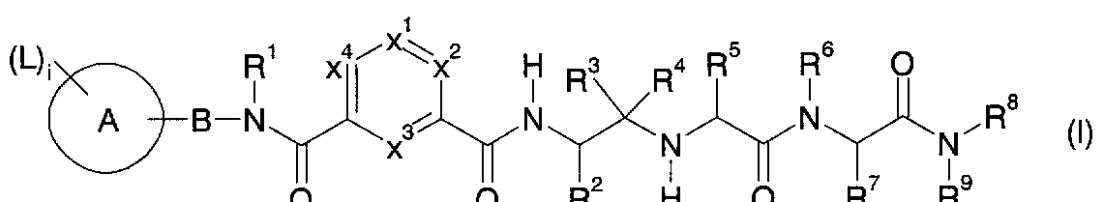
【課題を解決するための手段】

【0006】

第一の局面において、本発明は一般式(I)

【0007】

【化2】



【0008】

の置換1,2-エチレンジアミン、これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩、特にこれらの生理学上許される塩に関する。 40

式中、

Aはアリール又はヘテロアリールを表わし、

基Aは基Lに加えて必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、
Lは夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-アルキル-S、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、アリール-C₂₋₆-アルケニル、ア 50

リール-C₂₋₆-アルキニル、複素環-C₁₋₆-アルキル、複素環-C₂₋₆-アルケニル、複素環-C₂₋₆-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₆-アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂又はR¹⁴-SO₂を表わし、上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO及びHOSO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

i は 0、1、2 又は 3 を表わし、

B は C₁₋₄-アルキレンブリッジを表わし、

【0 0 0 9】

C₃₋₄-アルキレンブリッジの場合には、そのC₃₋₄-アルキレンブリッジ（これは基Aに結合されている）のCH₂基は-O-により置換されていてもよく、また

そのC₁₋₄-アルキレンブリッジは必要によりフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、(R¹⁴)₂N-SO₂、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁴-SO₂、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂、R¹⁴-CO-及びR¹⁴-S 20 O-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、またそのC₁₋₄-アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つのC₁₋₄-アルキル基が一緒に結合されてC₃₋₇-シクロアルキル基を形成してもよく、また上記基及びそのC₁₋₄-アルキル基から形成されたC₃₋₇-シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁴-CO(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、(R¹⁴)₂N-SO₂-及びHOSO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0 0 1 0】

R¹は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、アリール-C₂₋₆-アルケニル、アリール-C₂₋₆-アルキニル、アリール-C₂₋₆-アルキニル、複素環、複素環-C₁₋₆-アルキル、複素環-C₂₋₆-アルケニル、複素環-C₂₋₆-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₆-アルケニル又はヘテロアリール-C₂₋₆-アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、(R¹⁴)₂N-SO₂、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-(R¹⁴)N及びHOSO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

X¹は窒素又はC(R¹⁰)を表わし、

X²、X³、X⁴は夫々互いに独立に窒素又はC(R¹¹)を表わし、但し、基X¹、X²、X³及びX⁴の0個、1個、2個又は3個が窒素であってもよいことを条件とし、

【0 0 1 1】

R²はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、複素環、C₃₋₇-シ

クロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₃-アルケニル、複素環-C₂₋₃-アルケニル、複素環-C₂₋₃-アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、アリール-C₂₋₃-アルキニル、ヘテロアリール-C₂₋₃-アルケニル又はヘテロアリール-C₂₋₃-アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、F₃C、HF₂C、FH₂C、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、(R¹⁴)₂N、HOSO₂-、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-SO₂-、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁵-O及びR¹⁵-O-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R³、R⁴は夫々互いに独立に水素、C₁₋₆-アルキル、フッ素、F₃C、HF₂C又はFH₂Cを表わし、

R⁵、R⁷は夫々互いに独立に水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、複素環、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルキニル、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₄-アルケニル、複素環-C₂₋₄-アルケニル、複素環-C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₄-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルキニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、アリール-C₂₋₃-アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₃-アルケニル、アリール-C₂₋₃-アルキニル又はヘテロアリール-C₂₋₃-アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、C₁₋₃-アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、アリール-C₁₋₆-アルキル、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO及びHOSO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R⁶、R⁹は夫々互いに独立に水素、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル又はC₂₋₆-アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0012】

R⁸は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₄-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、複素環-C₂₋₄-アルケニル、複素環-C₂₋₄-アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、アリール-C₂₋₄-アルケニル、アリール-C₂₋₄-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₄-アルキニル又はヘテロアリール-C₂₋₄-アルキニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-S、R¹⁵-S-C₁₋₃-アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、アリール-C₁₋₆-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、(R¹⁴)₂N-CO-N(R¹⁴)-、(R¹⁴)₂N-SO₂-及びHOSO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R¹⁰は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルキニル、複素環、複素環-C₁₋₆-アルキル、複素環-C₂₋₆-アルケニル

10

20

30

40

50

ニル、複素環-C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルケニル、複素環-C₂₋₄-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、アリール-C₂₋₆-アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₆-アルケニル、アリール-C₂₋₆-アルキニルもしくはヘテロアリール-C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹²-SO₂-(R¹³)N又はR¹²-CO-(R¹³)Nを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-アルキル-S、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-CO、R¹⁵-CO、R¹⁵-O-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-CO-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-、(R¹⁴)₂N-SO₂-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O及びR¹⁴-SO₂-(R¹⁴)Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0013】

R¹¹は夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、R¹⁵-O、(R¹⁴)₂N又はC₁₋₃-アルキルを表わし、

そのC₁₋₃-アルキル基は必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、

R¹²はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₆-アルケニル、アリール-C₂₋₃-アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₄-アルケニル、複素環-C₂₋₄-アルケニル、アリール-C₂₋₃-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₂₋₄-アルキニル、複素環-C₂₋₄-アルキニル、ヘテロアリール-C₂₋₃-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₂₋₆-アルキニル、アリール、アリール-C₁₋₄-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル又は(R¹⁴)₂Nを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁴-CO(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-、R¹⁴-SO₂-、R¹⁴-SO、R¹⁴-S、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル及び(R¹⁴)₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0014】

R¹³は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、複素環-C₂₋₃-アルケニル、複素環-C₂₋₃-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₂₋₃-アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₃-アルキニル又はヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル及びR¹⁴COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、又は

R¹²及びR¹³は一緒にになってC₂₋₆-アルキレンブリッジを形成し、その結果、R¹³に結合された窒素原子及びR¹²に結合されたSO₂-基又はCO基の包含とともに複素環が形成され、

そのC₂₋₆-アルキレンブリッジの1個又は2個のCH₂基は夫々の場合に2個のO原子もしくはS原子又はO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S、SO、SO₂又はN(R¹⁴)により置換されていてもよく、また

上記C₂₋₆-アルキレンブリッジのC原子は必要によりフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

、カルボキシ、ホルミル、シアノ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、オキソ及びニトロの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^{14} は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、アリールもしくはアリール- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

その同じ窒素原子と一緒に結合された二つの C_{1-6} -アルキル基は C_{2-6} -アルキレンブリッジを形成してもよく、その結果、基 R^{14} に結合された窒素原子の包含とともに複素環が形成され、

その C_{2-6} -アルキレンブリッジの CH_2 基はO、S又はN(R^{14})により置換されていてもよく、また

上記基及び複素環は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、(R^{15})₂N-CO-又は(R^{15})₂N-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R^{15} は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル及び C_{1-3} -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

【0015】

一般式(I)の本発明の化合物及びこれらの生理学上許される塩は有益な薬理学的性質、特に-セクレターゼ活性、特にAPPの-セクレターゼ媒介開裂に対する抑制効果を有する。加えて、本発明の化合物は驚く程良好な細胞活性を特徴とする。

カテプシンD活性に対する本発明の化合物の抑制特性に鑑みて、これらの化合物はまた腫瘍細胞の転移を抑制するのに適している。

本発明はまた無機酸又は有機酸との本発明の化合物の生理学上許される塩に関する。

それ故、本発明はまた薬物としての本発明の化合物（生理学上許される塩を含む）の使用に関する。

更に、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に本発明の少なくとも一種の化合物又は本発明の生理学上許される塩を含む医薬組成物に関する。

【0016】

更に、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤と一緒に、一種以上、好ましくは一種の活性物質（これは本発明の化合物及び/又は相当する塩から選ばれる）だけでなく、例えば、ベータ-セクレターゼインヒビター；ガンマ-セクレターゼインヒビター；アミロイド凝集インヒビター、例えば、アルツハイメド；直接又は間接に作用する神経保護物質；酸化防止剤、例えば、ビタミンE又はギンコリド；炎症性物質、例えば、Coxインヒビター、A₁低下特性を付加的に、又は専ら有するNSAID；HMG-CoAレダクターゼインヒビター（スタチン）；アセチルコリンステラーゼインヒビター、例えば、ドネペジル、リバストグミン、タクリン、ガランタミン；NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、メマンチン；AMPAアゴニスト；神経伝達物質の濃度又は放出を変調する物質、例えば、NS-2330；成長ホルモンの分泌を誘発する物質、例えば、イブタモレンメシレート及びカプロモレリン；CB-1受容体アンタゴニスト又は逆アゴニスト；抗生物質、例えば、ミノサイクリン又はリファムピシン；PDE-IVインヒビター及びPDE-IXインヒビター、GABA_A逆アゴニスト、ニコチンアゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、5HT-4アゴニスト又は部分アゴニスト、5HT-6アンタゴニスト、a2-アドレノレセプターアンタゴニスト、ムスカリノン様M1アゴニスト、ムスカリノン様M2アンタゴニスト、代謝調節型グルタメート受容体5陽性モジュレーター、並びに本発明の化合物の効力及び/又は安全性が増大され、かつ/又

10

20

30

40

50

は望ましくない副作用が軽減されるような様式で受容体又は酵素を変調するその他の物質の中から選ばれた、一種以上、好ましくは一種の活性物質を含む医薬組成物に関する。

更に、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、一種以上、好ましくは一種の活性物質（これは本発明の化合物及び／又は相当する塩から選ばれる）だけでなく、アルツヘメド、ビタミンE、ギンコリド、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガランタミン、メマンチン、NS-2330、イブタモレンメシレート、カプロモレリン、ミノサイクリン及び／又はリファムピシンの中から選ばれた一種以上、好ましくは一種の活性物質を含む医薬組成物に関する。

【0017】

更に、本発明は -セクレターゼを抑制するための本発明の化合物の少なくとも一種の使用に関する。 10

また、本発明はアミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常なプロセシング又はAベータペプチドの凝集と関連する疾患又は症状の治療又は予防に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種の化合物又はこのような化合物の生理学上許される塩の使用に関する。

また、本発明は -セクレターゼ活性を抑制することにより影響し得る疾患又は症状の治療又は予防に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種の化合物又はこのような化合物の生理学上許される塩の使用に関する。

また、本発明はアルツハイマー病(AD)及びAPPの異常なプロセシング又はAベータペプチドの凝集と関連するその他の疾患だけでなく、 -セクレターゼの抑制により治療又は予防し得る疾患、特にADの治療及び／又は予防に適している薬物を調製するための本発明の少なくとも一種の化合物又は本発明の医薬組成物の使用に関する。このような疾患として、MCI（“軽度の認知障害”）、トリソミー21（ダウン症候群）、脳アミロイド血管障害、変性痴呆、アミロイドーシスによる遺伝性脳出血、ダッチタイプ(HCHWA-D)、レビー体によるアルツハイマー痴呆、トラウマ、卒中、脳梗塞、封入体筋炎(IBM)、並びにその他の末梢アミロイドーシス、糖尿病及び動脈硬化が挙げられる。 20

更に、本発明は -セクレターゼを抑制量の本発明の化合物の一種と接触させることを特徴とする、 -セクレターゼ活性の抑制方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

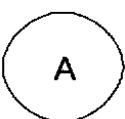
特にことわらない限り、基、残基及び置換基R¹～R¹⁵、A、B、L、i及びX¹～X⁴は先に、また以下に示される意味を有する。

残基、置換基又は基が化合物中に1回より多く現れる場合、それらは同じ意味又は異なる意味を有してもよい。

本発明の化合物の好ましい実施態様において、基

【0019】

【化3】



【0020】

がフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基又は5員、6員、7員、8員、9員もしくは10員芳香族单環式もしくは二環式ヘテロアリール基（これはN、O及びSから選ばれた1-4個のヘテロ原子を含む）を表わす。

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、基

【0021】

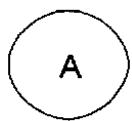
10

20

30

40

【化4】



【0022】

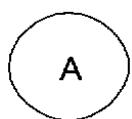
がフェニル環又はN、O及びSから選ばれた1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員芳香族ヘテロアリール基（最大1個のO原子又はS原子が存在してもよい）を表わす。

別の好ましい実施態様において、基

10

【0023】

【化5】

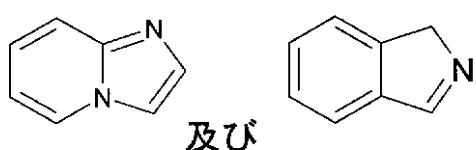
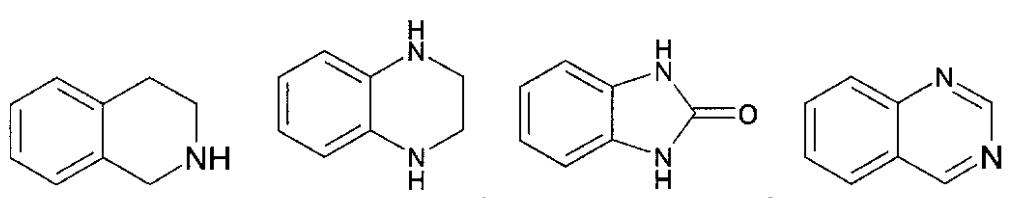
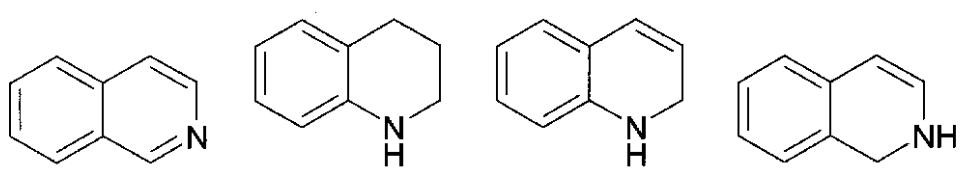
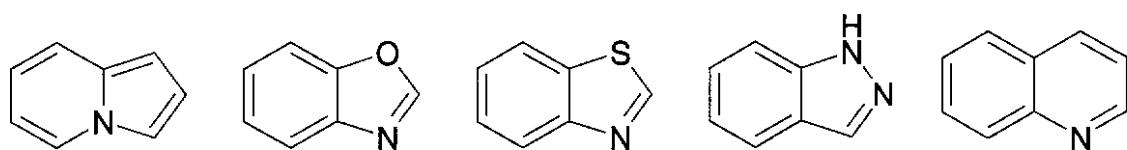
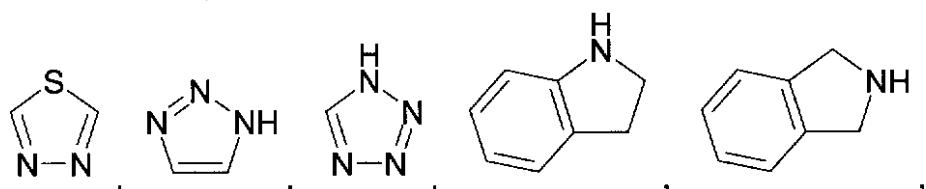
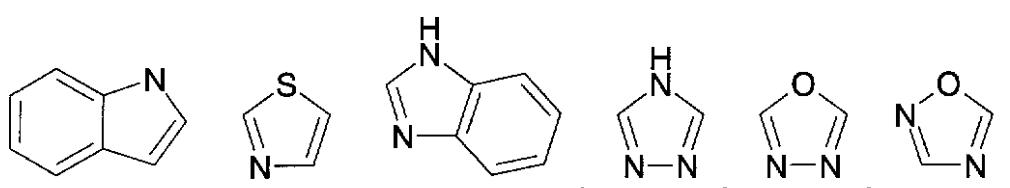
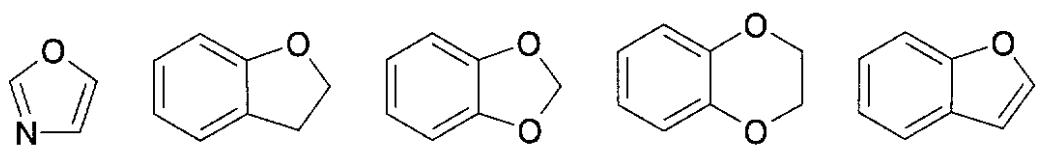
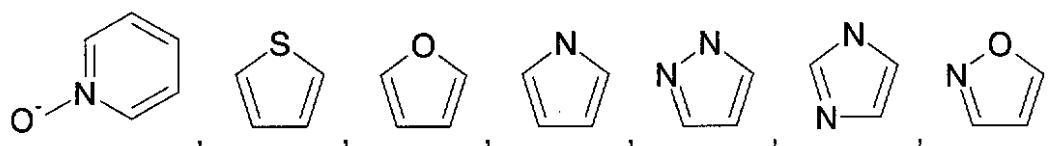
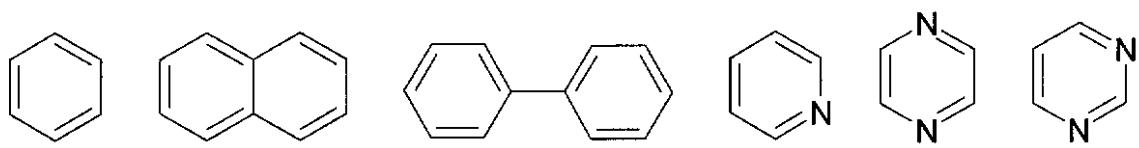


【0024】

が下記の意味を有する。

【0025】

【化6】



【0026】

特に好ましい実施態様において、基

10

20

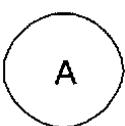
30

40

50

【0027】

【化7】



【0028】

がフェニル基、チエニル基、チアゾリル基、特に2-チアゾリル基、又はピリジルを表わし、フェニル基、チエニル基、特に3-チエニル基、及びピリジル基、特に2-ピリジル基が特に好ましいと考えられる。

置換基Lが夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、 $R^{15}-O$ 、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ 又は C_{1-3} -アルキル-SO₂-を表わすことが好ましく、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル及び $(R^{14})_2N-CO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

置換基Lが夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ 又は $(R^{14})_2N-SO_2-$ を表わすことが特に好ましく、上記基が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよい。

置換基Lの最も特に好ましい意味は、夫々の場合に互いに独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル又は C_{1-4} -アルコキシであり、上記基が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよい。

置換基Lの特に好ましい意味は、夫々の場合に互いに独立に、水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル及びメトキシである。

【0029】

指数iは値0、1又は2をとってもよいことが好ましい。特に好ましい実施態様において、指数iの値が0又は1である。

本発明の化合物の好ましい実施態様において、基Bが C_{1-4} -アルキレンブリッジを表わし、これが必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、 $R^{15}-O$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{14}-SO_2-$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $R^{14}-CO$ 及び $R^{14}-SO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、またその C_{1-4} -アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つの C_{1-4} -アルキル基が一緒に結合されて C_{3-7} -シクロアルキル基を形成してもよく、また上記基及びその C_{1-4} -アルキル基から形成された C_{3-7} -シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{14}-CO(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 及び $HOSO_2-$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

本発明の化合物の別の好ましい実施態様において、基Bが C_{1-4} -アルキレンブリッジを表わし、これが必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニト

10

20

30

40

50

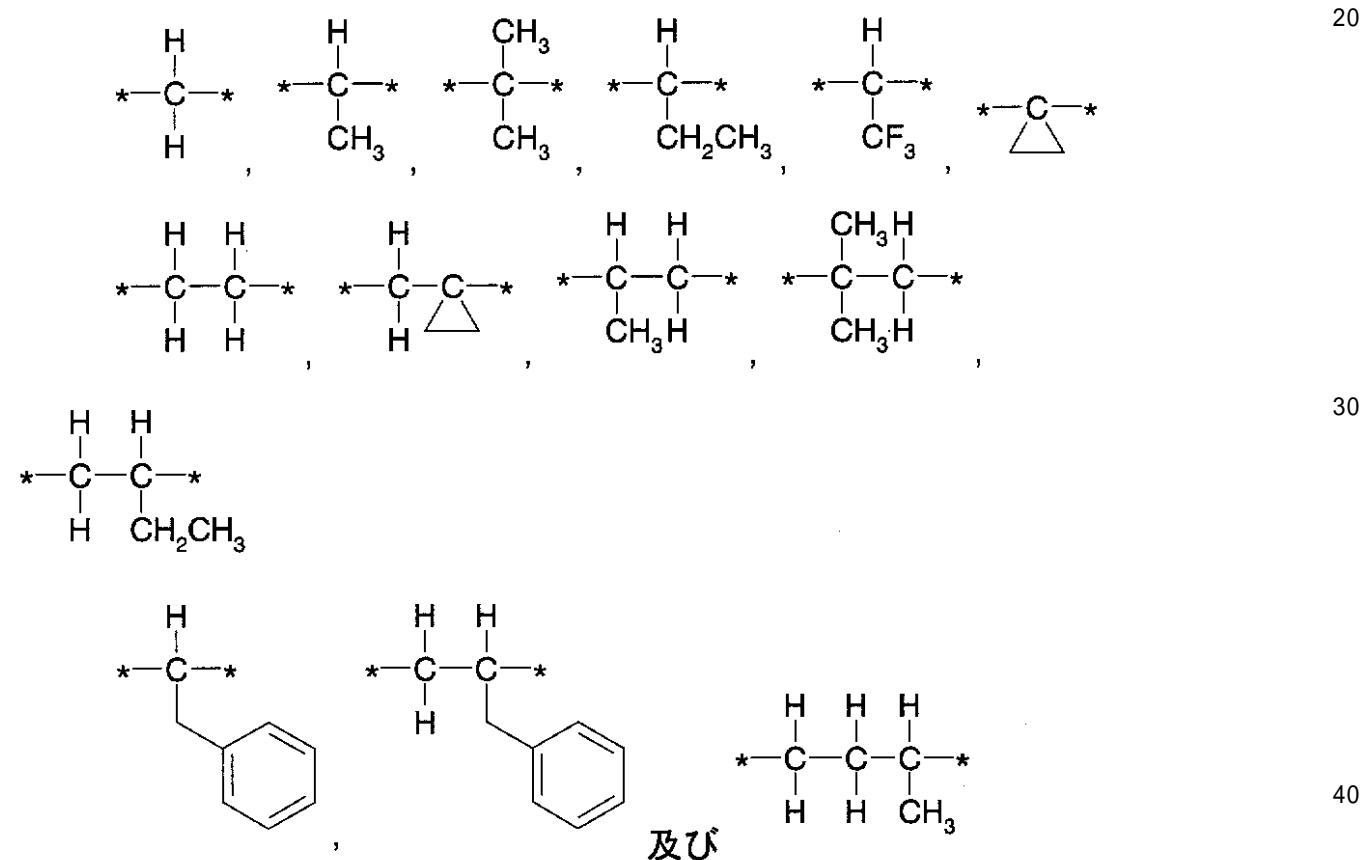
口、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル-C_{1~3}-アルキル、複素環、複素環-C_{1~3}-アルキル、アリール、アリール-C_{1~3}-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C_{1~3}-アルキル、 $R^{15}O$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2$ 及び $(R^{14})_2N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、またその $C_{1\sim 4}$ -アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つの $C_{1\sim 4}$ -アルキル基が一緒に結合されて $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル基を形成してもよく、また上記基及びその $C_{1\sim 4}$ -アルキル基から形成された $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ及び $R^{15}O-C_{1\sim 3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

特に好ましくは、基Bが $C_{1\sim 4}$ -アルキレンブリッジを表わし、その $C_{1\sim 4}$ -アルキレンブリッジが必要により互いに独立に $C_{1\sim 4}$ -アルキル、フェニル及びベンジルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、またその $C_{1\sim 4}$ -アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つの $C_{1\sim 4}$ -アルキル基が一緒に結合されて $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル基を形成してもよく、また上記基及びその $C_{1\sim 4}$ -アルキル基から形成された $C_{3\sim 7}$ -シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ及び $C_{1\sim 3}$ -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

基Bが

【0030】

【化8】



【0031】

(式中、1個以上の水素原子が必要によりフッ素により置換されていてもよい)の中から選ばれる本発明の化合物が最も特に好ましい。

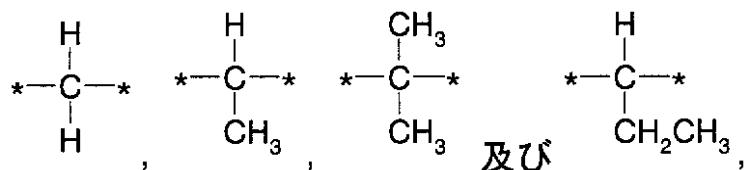
別の最も特に好ましい実施態様において、Bが $C_{1\sim 2}$ -アルキレンブリッジであり、これが必要により一つ以上の $C_{1\sim 4}$ -アルキル基により置換されていてもよく、またその $C_{1\sim 2}$ -アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つの $C_{1\sim 4}$ -アルキル基が一緒に結合されてシクロプロピル基を形成してもよく、また上記 $C_{1\sim 2}$ -アルキレンブリッジ及び/又はその $C_{1\sim 4}$ -アルキル基及び/又はそれから形成されたシクロプロピル基の1個以上の水素原

子が必要により 1 個以上のフッ素原子により置換されていてもよい。

基 B が

【0 0 3 2】

【化 9】



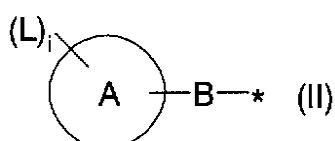
【0 0 3 3】

(式中、1 個以上の水素原子が必要によりフッ素により置換されていてもよい)
の中から選ばれる本発明のこれらの化合物が特に好ましい。

別の好ましい実施態様は部分式(II)

【0 0 3 4】

【化 1 0】



10

20

30

40

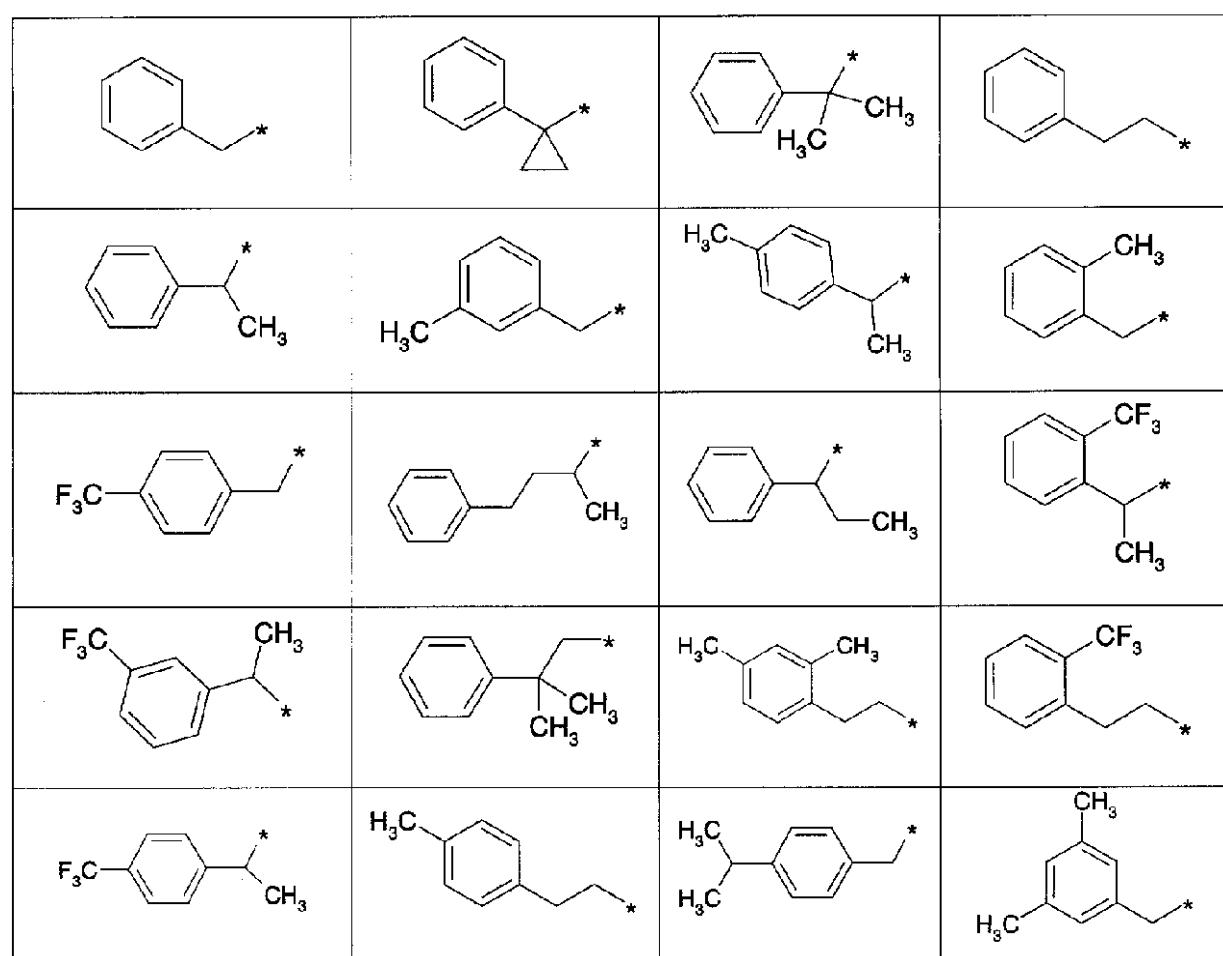
50

【0 0 3 5】

が

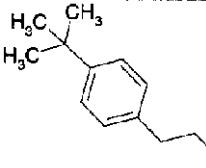
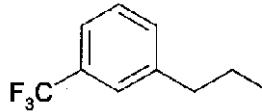
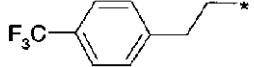
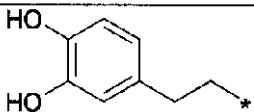
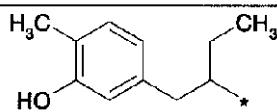
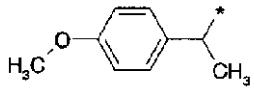
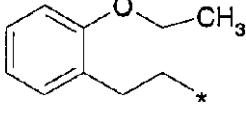
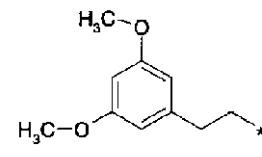
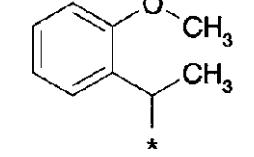
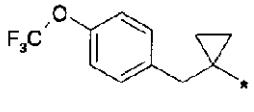
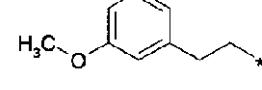
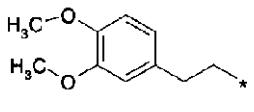
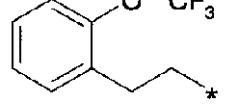
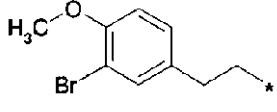
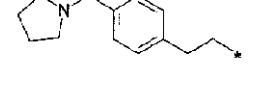
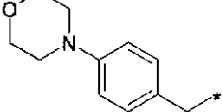
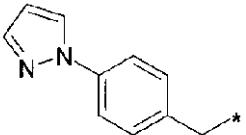
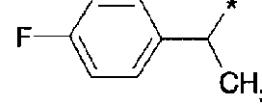
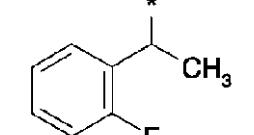
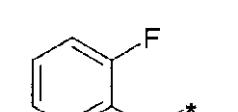
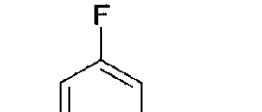
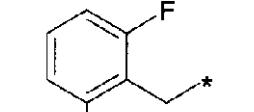
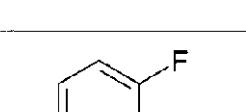
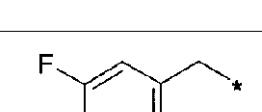
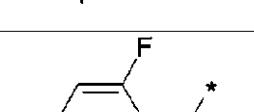
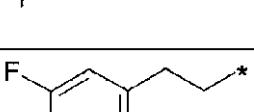
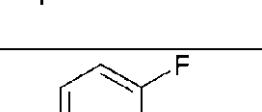
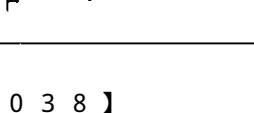
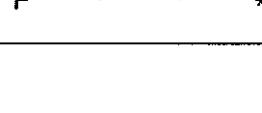
【0 0 3 6】

【化 1 1】



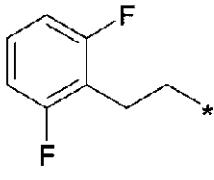
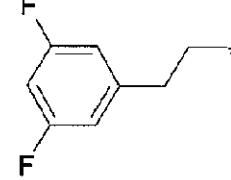
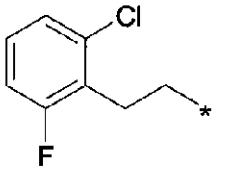
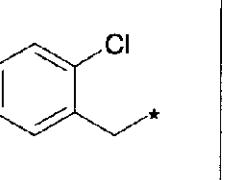
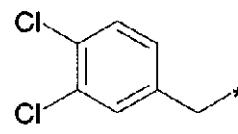
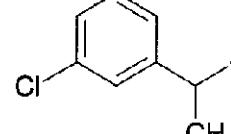
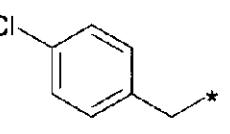
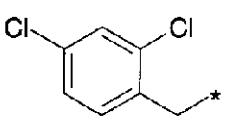
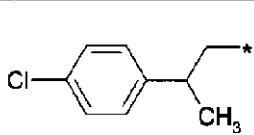
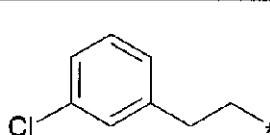
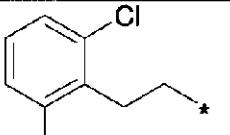
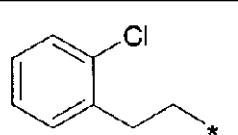
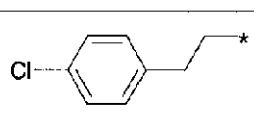
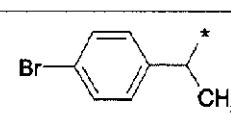
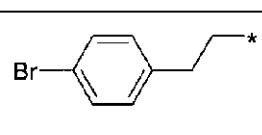
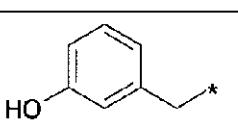
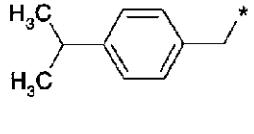
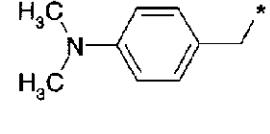
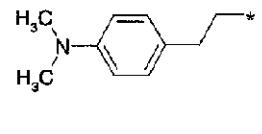
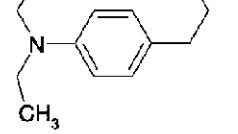
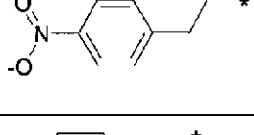
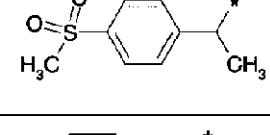
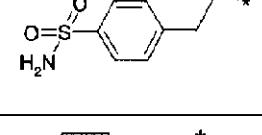
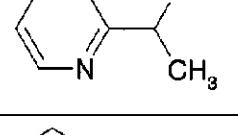
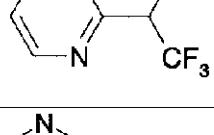
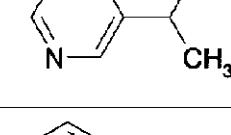
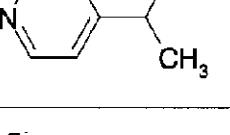
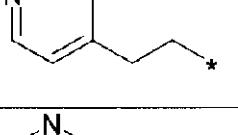
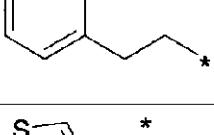
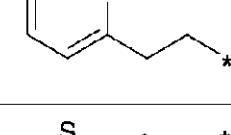
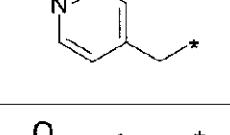
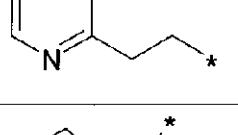
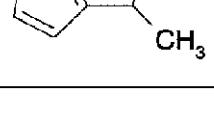
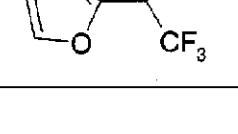
【 0 0 3 7 】

【 化 1 2 】

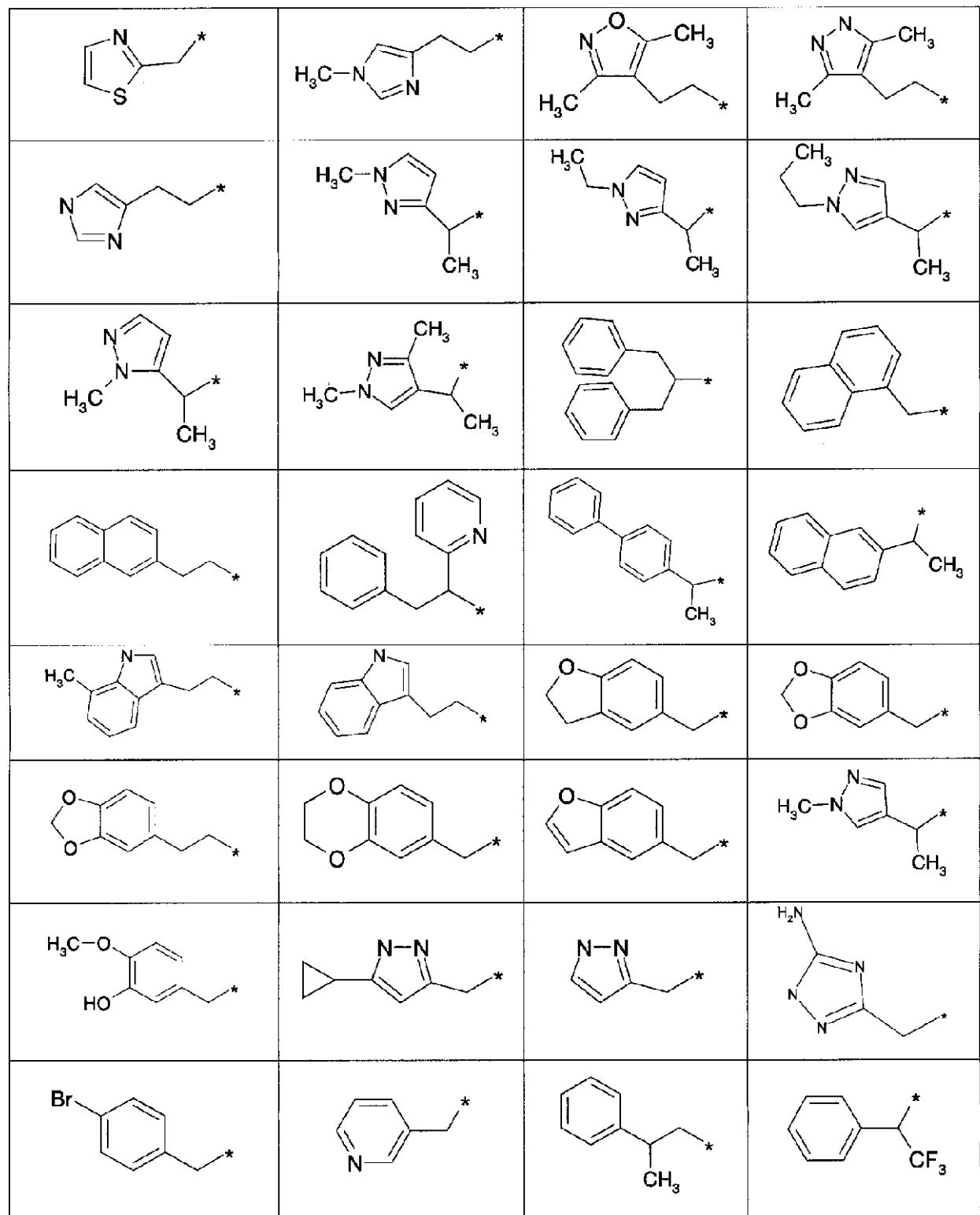
【 0 0 3 8 】

【化13】

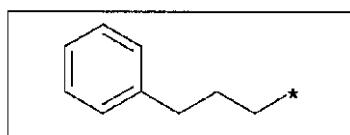
【0039】

【化14】



【0040】

【化15】



【0041】

10

20

30

40

50

の中から選ばれる本発明のこれらの化合物を含む。

基R¹が水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれることが好ましく、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及びヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

水素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₄-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル及びC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれたこれらの基R¹が特に好ましく、上記基が必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ及びC₁₋₃-アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

水素及びC₁₋₄-アルキルの中から選ばれた基R¹が最も特に好ましく、そのC₁₋₄-アルキル基が1個以上のフッ素原子により置換されていてもよい。

R¹が水素である本発明のこれらの化合物が特に好ましい。

好ましい実施態様において、X¹がC(R¹⁰)であり、かつX²、X³、X⁴が夫々互いに独立にC(R¹¹)を表わし、基R¹¹が夫々互いに独立に先に、また以下にR¹¹について示される定義から選ばれてもよい。

特に好ましい実施態様において、X¹がC(R¹⁰)であり、かつX²、X³、X⁴が夫々の場合に=C-H-基を表す。

【0042】

好ましい基R²はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、F₃C、HF₂C、FH₂C、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-SO₂⁻、(R¹⁴)₂N、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁵-O及びR¹⁵-O-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

特に好ましい基R²はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた基であり、上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、また上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキル、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

その他の特に好ましい基R²はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた基であり、上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し（最大1個のO原子又はS原子が存在してもよい）、また上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキル、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

【0043】

n-プロピル、n-ブチル、2-プロピニル、2-ブチニル、ベンジル、2-フェニルエチル、ピリジルメチル、特に3-ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル及びチアゾリルメチルの中から選ばれるこれらの基R²が最も特に好ましく、上記プロピル基、ブチル基、プロピニル基及びブチニル基が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていても

10

20

30

40

50

よく、またベンジル基、2-フェニルエチル基、フラニルメチル基、チエニルメチル基又はチアゾリルメチル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 及び H_2N の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

n-ブチル、ベンジル、2-フェニルエチル、ピリジルメチル、特に3-ピリジルメチル、チエニルメチル及びチアゾリルメチルの中から選ばれるこれらの基R²がまた最も特に好ましく、上記ベンジル基及び2-フェニルエチル基のフェニル基が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよい。

ベンジル、3,5-ジフルオロベンジル、チエニルメチル、特に3-チエニルメチル及び*n*-ブチルの中から選ばれるこれらの基R²が特に好ましく、ベンジル基が最も好ましい基である。
10

好ましくは、基R³が水素、C₁₋₆-アルキル、フッ素、 F_3C 、 HF_2C 又は FH_2C を表わし、特に好ましくはR³が水素である。

基R⁴が水素であることが好ましい。

本発明の化合物の特に好ましい実施態様において、基R³が水素、C₁₋₆-アルキル、フッ素、 F_3C 、 HF_2C 又は FH_2C の中から選ばれ、かつ基R⁴が水素である。

本発明の化合物の最も特に好ましい実施態様において、基R³及びR⁴が水素である。

【0044】

好ましい基R⁸は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、(R¹⁴)₂N-CO-N(R¹⁴)-、(R¹⁴)₂N-SO₂、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-S及びR¹⁵-S-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。
20

特に好ましい基R⁸は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた基であり、上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、また上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-S、C₁₋₃-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO-N(R¹⁴)-及び(R¹⁴)₂N-SO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。
30

【0045】

その他の特に好ましい基R⁸は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた基であり、上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し（最大1個のO原子又はS原子が存在してもよい）、また上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-S、C₁₋₃-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO-N(R¹⁴)-及び(R¹⁴)₂N-SO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。
40

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

フェニル-C₁₋₃-アルキル又はテトラヒドロピラニル-C₁₋₃-アルキル、特に4-テトラヒドロピラニル-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれるこれらの基R⁸が最も特に好ましく、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ピロリジン-1-イルメチル、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキル-S、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO-N(R¹⁴)-及び(R¹⁴)₂N-SO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

基R⁸として、C₁₋₆-アルキル、特にC₁₋₄-アルキル、C₃₋₅-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキルが特に好ましく、R⁸がその最も好ましい実施態様においてメチル基又はエチル基を表わす。

【0046】

10

好ましい基R⁵及びR⁷は夫々互いに独立に水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、複素環、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁₋₃-アルキル及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、アリール-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-SO₂-、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル及び(R¹⁴)₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

特に好ましい基R⁵がC₁₋₆-アルキル、シクロプロピル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル及びフェニル-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

20

特に好ましい基R⁷がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル及びフェニル-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

本発明の化合物の最も特に好ましい実施態様において、R⁵がC₁₋₆-アルキル、シクロプロピル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル及びフェニル-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつR⁷がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル及びフェニル-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

30

【0047】

特に好ましい化合物はR⁵及びR⁷が夫々互いに独立にC₁₋₄-アルキル又はシクロプロピルを表わす化合物であり、上記基の1個以上の水素原子が必要によりフッ素原子により置換されていてもよい。

40

特に好ましい化合物はR⁵及びR⁷が夫々互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表わす化合物であり、そのC₁₋₄-アルキル基の1個以上の水素原子が必要によりフッ素原子により置換されていてもよく、R⁵がメチル基であることが最も好ましく、またR⁷がエチル基又はイソプロピル基であることが最も好ましい。

好ましい基R⁶及びR⁹は夫々の場合に互いに独立に水素、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル及びC₂₋₆-アルキニルの中から選ばれ、上記基の1個以上の水素原子がフッ素により置換されていてもよい。

本発明の化合物の特に好ましい実施態様において、R⁶が水素であり、かつR⁹が水素及びC₁₋₄-アルキルの中から選ばれ、そのC₁₋₄-アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素によ

50

り置換されていてもよい。

本発明の化合物の最も特に好ましい実施態様において、基R⁶及びR⁹が水素である。

好ましい基R¹⁰は水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹²-SO₂-(R¹³)N及びR¹²-CO-(R¹³)Nの中から選ばれた基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C₃₋₇-シクロアルキル、複素環、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁵-CO、R¹⁵-O-CO、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-(R¹⁴)N、C₁₋₄-アルキル、R¹⁵-O、C₁₋₄-アルキル-S、F₃C、HF₂C、F₃C-O、HF₂C-O、HF₂C-O及びR¹⁴-SO₂-(R¹⁴)Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。
10

特に好ましい基R¹⁰は水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、1,3-ジアザシクロヘキサン-2-オン-1-イル、2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル、3-オキソモルホリノ、1,1-ジオキソ-[1,2,6]チアジアジナン-2-イル、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、R¹²-CO-(R¹³)N及びR¹²-SO₂-(R¹³)Nの中から選ばれた基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、カルボキシ、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-S、R¹⁵-CO、R¹⁵-O-CO、R¹⁴-SO₂-、F₃C、HF₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O及び(R¹⁴)₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。
20

【0048】

その他の特に好ましい基R¹⁰はR¹²-CO-(R¹³)N、R¹²-SO₂-(R¹³)N、シアノフェニル、特にo-シアノフェニル、及びシアノチエニル、特にo-シアノチエニルの中から選ばれた基であり、上記シアノフェニル基及びシアノチエニル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O及びFH₂C-Oの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

本発明の化合物の別の最も特に好ましい実施態様において、基R¹⁰がR¹²-SO₂-(R¹³)N又はo-シアノフェニルを表わし、そのo-シアノフェニル基が必要によりC₁₋₄-アルキル基又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよい。
30

好ましい基R¹¹は夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル及びF₃Cの中から選ばれ、基水素、フッ素、塩素及び臭素が特に好ましく、基水素が最も好ましい。

また本発明によれば、R¹⁰が水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、アリール、アリール-C₁₋₆-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹²-SO₂-(R¹³)N又はR¹²-CO-(R¹³)Nを表わし、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、C₃₋₇-シクロアルキル、複素環、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁵-CO、R¹⁵-O-CO、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-(R¹⁴)N、C₁₋₄-アルキル、R¹⁵-O、C₁₋₄-アルキル-S、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O及びR¹⁴-SO₂-(R¹⁴)Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてよく、かつR¹¹が夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル又はF₃Cを表わすこれらの化合物が好ましい。
40

【0049】

本発明によれば、R¹⁰が水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、1,3-ジアザシクロヘキサン-2-オン-1-イル、2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル、3-オキソモルホリノ、1,1-ジオキソ-[1,2,6]チアジアジナン-2-イル、フェ

ニル、ピリジル、チエニル、フリル、 R^{12} -CO-(R^{13})N又は R^{12} -SO₂-(R^{13})Nを表わし、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、カルボキシ、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-S、R¹⁵-CO、R¹⁵-O-CO、R¹⁴-SO₂-、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O及び(R^{14})₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつR¹¹が夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素又は臭素を表わすこれらの化合物が特に好ましい。

本発明によれば、R¹⁰が基R¹²-CO-(R^{13})N、R¹²-SO₂-(R^{13})N、シアノフェニル、特にo-シアノフェニル、又はシアノチエニル、特にo-シアノチエニルを表わし、上記シアノフェニル基及びシアノチエニル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O及びFH₂C-Oの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつR¹¹が夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素又は臭素、特に水素を表わすこれらの化合物が最も特に好ましい。
10

本発明によれば、R¹⁰が基R¹²-SO₂-(R^{13})N又はo-シアノフェニルを表わし、そのo-シアノフェニル基が必要によりC₁₋₄-アルキル基又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつR¹¹が夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素又は臭素、特に水素を表わすこれらの化合物が最も特に好ましい。

【0050】

好ましい基R¹²はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル及び(R^{14})₂Nの中から選ばれた基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、R¹⁴-CO(R^{14})N、(R^{14})₂N-SO₂(R^{14})N、(R^{14})₂N-SO₂-、R¹⁴-S O₂-、R¹⁴-SO、R¹⁴-S、(R^{14})₂N、(R^{14})₂N-C₁₋₃-アルキル及び(R^{14})₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。
20

特に好ましい基R¹²はC₁₋₆-アルキル、複素環、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル及び(R^{14})₂Nの中から選ばれた基であり、上記ヘテロアリール基はN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し（最大1個のO原子又はS原子が存在してもよい）、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。
30

最も特に好ましい基R¹²はC₁₋₄-アルキル、特にメチル又はエチル、モルホリニル、フェニル、ベンジル、ピリジル、特に3-ピリジル及び(CH₃)₂Nの中から選ばれた基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

【0051】

好ましい基R¹³は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。
40

特に好ましい基R¹³は水素、C₁₋₆-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた基であり、上記ヘテロアリール基はN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は
50

6員芳香族ヘテロアリール基を意味し(最大1個のO原子又はS原子が存在してもよい)、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

最も特に好ましい基R¹³は水素、メチル、エチル、フェニル及び4-フルオロフェニルの中から選ばれた基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

【0052】

また本発明によれば、R¹²がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルケニル、C₃₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれ、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、R¹⁴-CO(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-、R¹⁴-SO₂-、R¹⁴-SO、R¹⁴-S、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル及び(R¹⁴)₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつR¹³が水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいこれらの化合物が好ましい。

また、R¹²がC₁₋₆-アルキル、複素環、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれ、上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、最大1個のO又はS原子が存在してもよく、また上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R¹³が水素、C₁₋₆-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、上記ヘテロアリール基がN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、最大1個のO又はS原子が存在してもよく、また

上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよいこれらの化合物が特に好ましい。

【0053】

また、R¹²がC₁₋₄-アルキル、特にメチル又はエチル、モルホリニル、フェニル、ベンジル、ピリジル、特に3-ピリジル、及び(CH₃)₂Nを表わし、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつR¹³が水素、メチル、エチル、フェニル及び4-フルオロフェニルを表わし、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい請求項1記載のこれらの化合物が特に好ましい。

R¹²及びR¹³が一緒になってアルキレンブリッジを形成する場合、C₂₋₆-アルキレンブリッジが好ましく、その結果、R¹³に結合された窒素原子及びR¹²に結合されたSO₂基又はCO基の包含とともに複素環が形成され、そのC₂₋₆-アルキレンブリッジの1個又は2個のCH₂

10

20

30

40

50

基が夫々の場合に2個のO原子もしくはS原子又はO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S、SO、SO₂又はN(R¹⁴)により置換されていてもよく、また上記C₂₋₆-アルキレンブリッジのC原子が必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

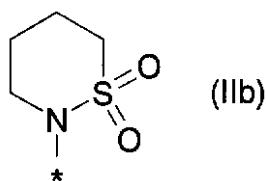
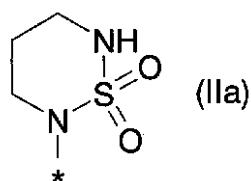
R¹²及びR¹³が一緒になってアルキレンブリッジを形成する場合、C₂₋₄-アルキレンブリッジが特に好ましく、その結果、R¹³に結合された窒素原子及びR¹²に結合されたSO₂-基又はCO基の包含とともに複素環が形成され、そのC₂₋₄-アルキレンブリッジの1個又は2個のCH₂基が夫々の場合に2個のO原子、S原子もしくはN原子又はO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S又はN(R¹⁴)により置換されていてもよく、また上記C₂₋₄-アルキレンブリッジのC原子が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよい。

10

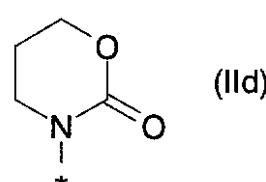
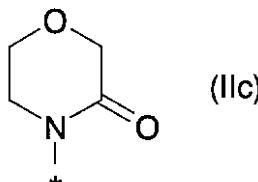
R¹²及びR¹³が一緒になって式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)

【0054】

【化16】



20



【0055】

の複素環を形成する、これらの化合物が特に好ましい。

好ましい基R¹⁴は夫々の場合に水素、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれる基であり、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

30

また、同じ窒素原子に結合された二つの基R¹⁴が夫々C₂₋₆-アルキレンブリッジを一緒になって形成するC₁₋₆-アルキル基を表わし、その結果、基R¹⁴に結合された窒素原子の包含とともに複素環が形成され、そのC₂₋₆-アルキレンブリッジのCH₂基が互いに独立にO、S又はN(R¹⁴)により置換されていてもよく、またその複素環が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい、一般式(I)のこれらの化合物が好ましい。

40

特に好ましい基R¹⁴は互いに独立に水素又はC₁₋₆-アルキル基、特に水素又はメチル基であり、そのC₁₋₆-アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素により置換されていてもよい。

夫々の場合に、R¹⁵が互いに独立に水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれることができ好ましく、上記基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-ア

50

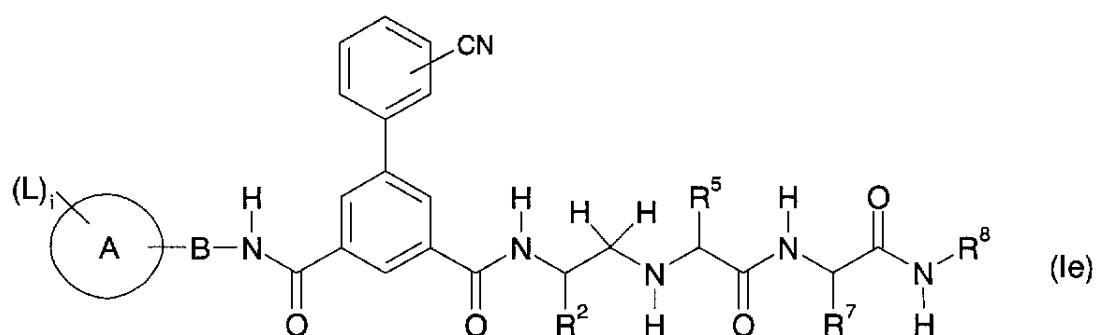
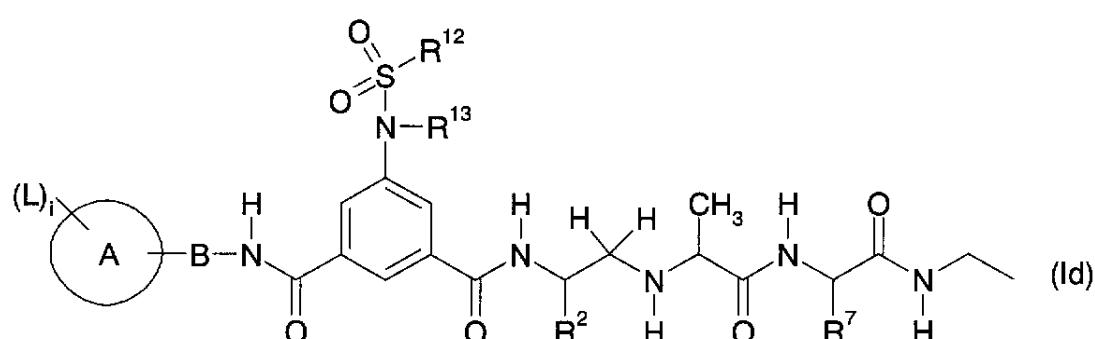
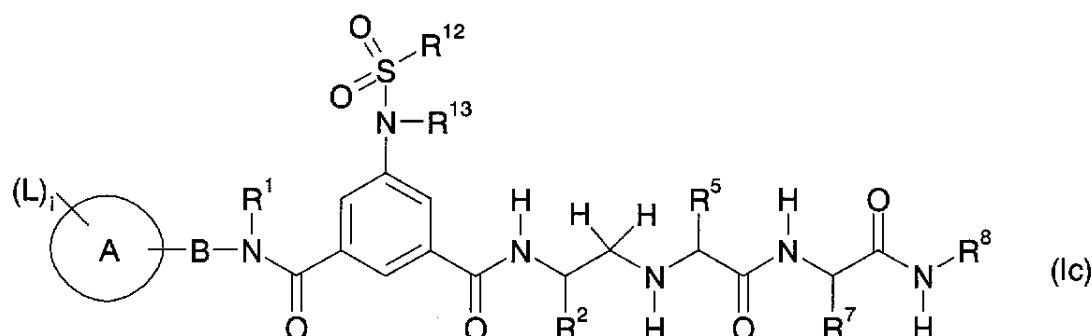
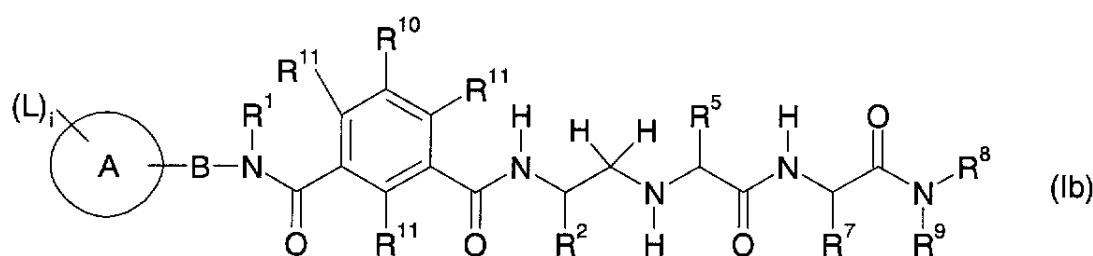
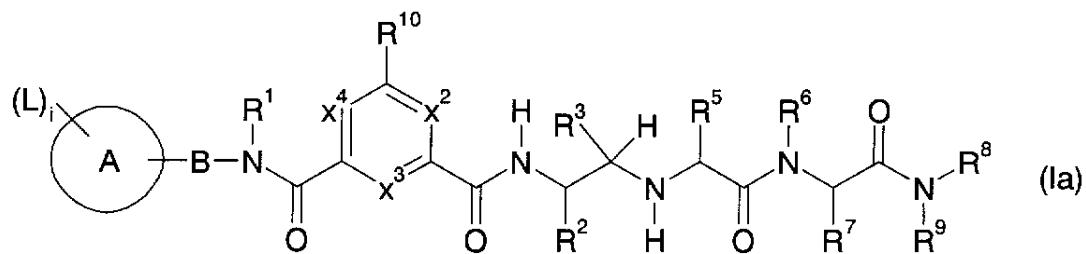
ルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

特に好ましい基R¹⁵は互いに独立に水素又はC₁₋₃-アルキル、特に水素又はメチル基である。

本発明の特に好ましい化合物が下記の式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)及び(Ie)

【0056】

【化 1 7】



【0 0 5 7】

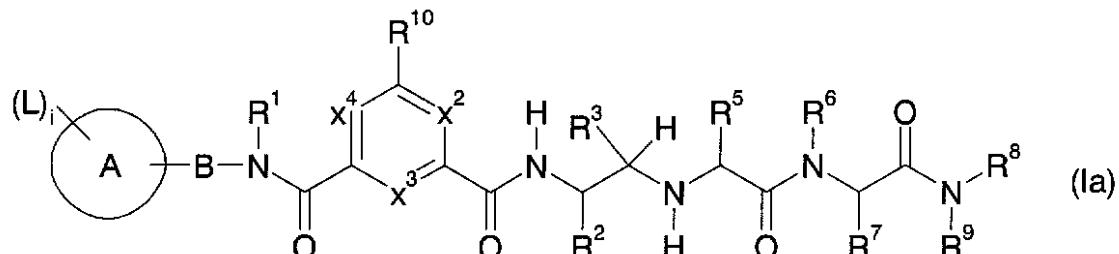
(式中、A、B、L、 x^2 、 x^3 、 x^4 、i、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は先に示された意味を有する)

のグループにリストされる。

本発明の式(Ia)の化合物が特に好ましい。

【0058】

【化18】



【0059】

式中、

Aはアリール又はヘテロアリールを表わし、

基Aは基Lに加えて必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、

Lは夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N又はC₁₋₃-アルキル-SO₂-を表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル及び(R¹⁴)₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

iは0、1又は2を表わし、

BはC₁₋₄-アルキレンブリッジを表わし、

そのC₁₋₄-アルキレンブリッジは必要によりフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₆-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、(R¹⁴)₂N-SO₂-、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁴-SO₂-、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-SO₂-、R¹⁴-CO及びR¹⁴-SOの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、また

そのC₁₋₄-アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つのC₁₋₄-アルキル基が一緒に結合されてC₃₋₇-シクロアルキル基を形成してもよく、また

上記基及びそのC₁₋₄-アルキル基から形成されたC₃₋₇-シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁴-CO(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO、(R¹⁴)₂N-SO₂-及びHOSO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0060】

R¹は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及びヒドロキシ-C₁₋₃-

10

20

30

30

40

50

アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

X^2 、 X^3 、 X^4 は夫々互いに独立に窒素又はC(R^{11})、好ましくはC(R^{11})を表わし、

R^2 は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-S- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{15}-O$ 及び $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^3 は水素、 C_{1-6} -アルキル、フッ素、 F_3C 、 HF_2C 又は FH_2C を表わし、

R^8 は水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $(R^{14})_2N-CO-N(R^{14})$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $R^{15}-O$ 、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{15}-S$ 及び $R^{15}-S-C_{1-3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0061】

R^5 、 R^7 は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、複素環、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、複素環- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- C_{1-3} -アルキル又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキル-S、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル、アリール- C_{1-3} -アルキル、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル及び $(R^{14})_2N-CO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R^6 、 R^9 は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

上記基の1個以上の水素原子がフッ素により置換されていてもよく、

R^{10} は水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケニル、アリール、アリール- C_{1-6} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} -アルキル、 $R^{15}-O$ 、 $R^{15}-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $R^{12}-SO_2-(R^{13})N$ 又は $R^{12}-CO-(R^{13})N$ を表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、ニトロ、 C_{3-7} -シクロアルキル、複素環、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-CO$ 、 $R^{15}-CO$ 、 $R^{15}-O-CO$ 、 $R^{14}-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-CO-(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-(R^{14})N$ 、 $R^{14}-SO_2-$ 、 C_{1-4} -アルキル、 $R^{15}-O$ 、 C_{1-4} -アルキル-S、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 F_3C-O 、 HF_2C-O 、 FH_2C-O 及び $R^{14}-SO_2-(R^{14})N$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

【0062】

R^{11} は夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル又は F_3C を表わし、

R^{12} は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルケ

10

20

30

40

50

ニル、 C_{3-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル又は $(R^{14})_2N$ を表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 $R^{14}-CO(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2(R^{14})N$ 、 $(R^{14})_2N-SO_2-$ 、 $R^{14}-SO_2-$ 、 $R^{14}-SO$ 、 $R^{14}-S$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキル及び $(R^{14})_2N-CO$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R^{13} は水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 及び $(R^{14})_2N-C_{1-3}$ -アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、又は

R^{12} 及び R^{13} は一緒にになって C_{2-6} -アルキレンブリッジを形成し、その結果、 R^{13} に結合された窒素原子及び R^{12} に結合された SO_2- 基又は CO 基の包含とともに複素環が形成され、

その C_{2-6} -アルキレンブリッジの1個又は2個の CH_2 基は夫々の場合に2個のO原子もしくはS原子又はO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S、 SO 、 SO_2 又は $N(R^{14})$ により置換されていてもよく、また

上記 C_{2-6} -アルキレンブリッジのC原子は必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、 F_3C 、 HF_2C 、 FH_2C 、 C_{1-3} -アルキル及び C_{1-3} -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0063】

R^{14} は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、又は

その同じ窒素原子に結合された二つの C_{1-6} -アルキル基は一緒に C_{2-6} -アルキレンブリッジを形成してもよく、その結果、基 R^{14} に結合された窒素原子の包含とともに複素環が形成され、

その C_{2-6} -アルキレンブリッジの CH_2 基は互いに独立にO、S又は $N(R^{14})$ により置換されていてもよく、また

上記基及び複素環は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル及び C_{1-3} -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R^{15} は夫々互いに独立に水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-3} -アルキル、複素環、複素環- C_{1-3} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキルを表わし、上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル及び C_{1-3} -アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよい。

また、本発明の式(Ib)のこれらの化合物が特に好ましい。

【0064】

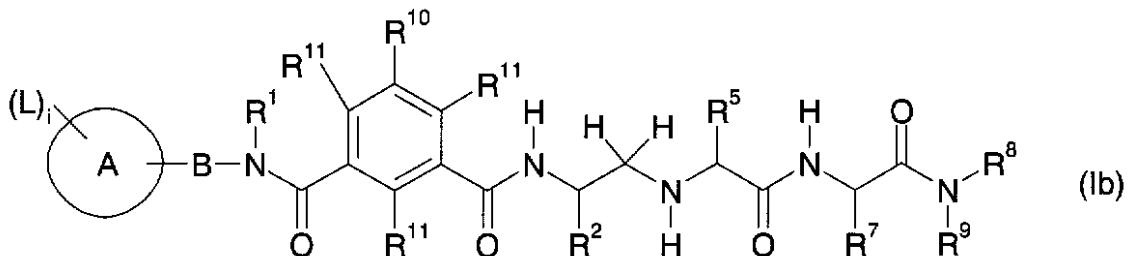
10

20

30

40

【化19】



【0065】

式中、

Aはフェニル、ビフェニル、ナフチル又はN、O及びSから選ばれた1-4個のヘテロ原子を含む5員、6員、7員、8員、9員もしくは10員芳香族単環式もしくは二環式ヘテロアリール基、又は

フェニル基もしくはN、O及びSから選ばれた1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員芳香族ヘテロアリール基（最大1個のO原子又はS原子が存在してもよい）を表わし、

Lは夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-CO、R¹⁴-CO-(R¹⁴)N、(R¹⁴)₂N-CO-(R¹⁴)N、R¹⁴-SO₂-(R¹⁴)N又は(R¹⁴)₂N-SO₂-を表わし、上記基は必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、かつ

iは0、1又は2を表わし、

BはC₁₋₄-アルキレンブリッジを表わし、

そのC₁₋₄-アルキレンブリッジは必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O、(R¹⁴)₂N-SO₂-及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、また

そのC₁₋₄-アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つのC₁₋₄-アルキル基が一緒に結合されてC₃₋₇-シクロアルキル基を形成してもよく、また

上記基及びそのC₁₋₄-アルキル基から形成されたC₃₋₇-シクロアルキル基が必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及びR¹⁵-O-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0066】

R¹は水素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₄-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル又はC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、ヒドロキシ及びC₁₋₃-アルコキシの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R²はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルを表わし、上記ヘテロアリール基はN、O及びSから選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む、5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、また

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキル、F₃C、HF₂C、FH₂C、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R⁸は水素、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルを表わし、上

20

30

40

50

記ヘテロアリール基はN、O及びSから選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む、5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、また

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、カルボキシ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-S、C₁₋₃-アルキル-S-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO-N(R¹⁴)-及び(R¹⁴)₂N-SO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R⁵はC₁₋₆-アルキル、シクロプロピル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル又はフェニル-C₁₋₃-アルキルを表わし、上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、かつ

R⁷はC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル及びフェニル-C₁₋₃-アルキルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ及び(R¹⁴)₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0067】

R⁹は水素又はC₁₋₄-アルキルを表わし、

そのC₁₋₄-アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素により置換されていてもよく、

R¹⁰は水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、1,3-ジアザシクロヘキサン-2-オン-1-イル、2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル、3-オキソモルホリノ、1,1-ジオキソ-[1,2,6]チアジアジナン-2-イル、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、R¹²-CO-(R¹³)N又はR¹²-SO₂-(R¹³)Nを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、カルボキシ、シアノ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-S、R¹⁵-CO、R¹⁵-O-CO、R¹⁴-SO₂-、F₃C、HF₂C、FH₂C、F₃C-O、HF₂C-O、FH₂C-O及び(R¹⁴)₂N-COの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R¹¹は夫々互いに独立に水素、フッ素、塩素又は臭素を表わし、

R¹²はC₁₋₆-アルキル、複素環、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル又は(R¹⁴)₂Nを表わし、

上記ヘテロアリール基はN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、最大1個のO原子又はS原子が存在してもよく、また

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0068】

R¹³は水素、C₁₋₆-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₃-アルキルを表わし、

上記ヘテロアリール基はN、O及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族ヘテロアリール基を意味し、最大1個のO原子又はS原子が存在してもよく、また

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、複素環、複素環-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N及び(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、又は

R¹²及びR¹³は一緒になってC₂₋₄-アルキレンブリッジを形成し、その結果、R¹³に結合さ

10

20

30

40

50

れた窒素原子及びR¹²に結合されたSO₂-基又はCO基の包含とともに複素環が形成され、

そのC₂₋₄-アルキレンブリッジの1個又は2個のCH₂基は夫々の場合に2個のO原子、S原子もしくはN原子又はO原子とS原子が一緒に直接結合されない様式で互いに独立にO、S又はN(R¹⁴)により置換されていてもよく、また

上記C₂₋₄-アルキレンブリッジのC原子は必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、かつ

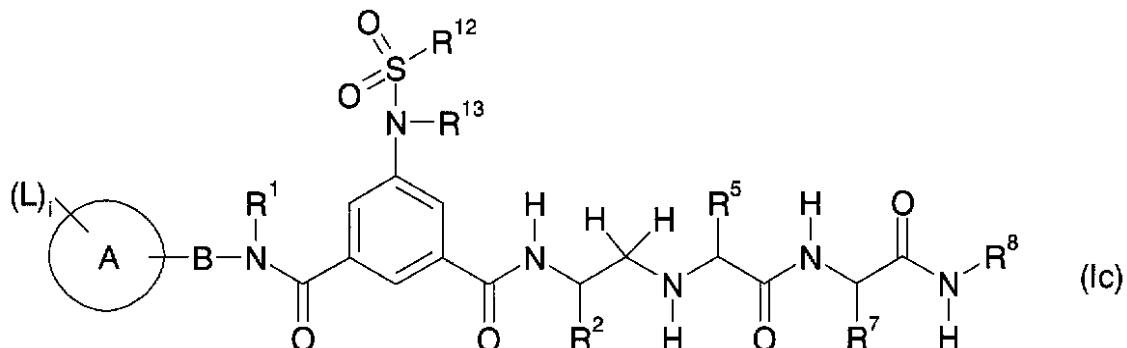
R¹⁴は水素又はC₁₋₆-アルキルを表わし、

そのC₁₋₆-アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素により置換されていてもよい。

また、式(Ic)の本発明のこれらの化合物が特に好ましい。

【0069】

【化20】



【0070】

式中、

Aはフェニル、チエニル、チアゾリル又はピリジルを表わし、

Lは夫々の場合に互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、C₁₋₄-アルキル又はC₁₋₄-アルコキシを表わし、

上記基は必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、かつ

iは0、1又は2を表わし、

BはC₁₋₂-アルキレンブリッジを表わし、

そのC₁₋₂-アルキレンブリッジは必要により1個以上のC₁₋₄-アルキル基により置換されていてもよく、また

そのC₁₋₂-アルキレンブリッジの同じ炭素原子に結合された二つのC₁₋₄-アルキル基が一緒に結合されてシクロプロピル基を形成してもよく、また

上記C₁₋₂-アルキレンブリッジ基もしくはC₁₋₄-アルキル基又はそれから形成されたシクロプロピル基の1個以上の水素原子が必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、

R¹は水素又はC₁₋₄-アルキルを表わし、

そのC₁₋₄-アルキル基は必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく

、R²はn-プロピル、n-ブチル、2-プロピニル、2-ブチニル、ベンジル、2-フェニルエチル、ピリジルメチル、特に3-ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル、特に3-チエニルメチル、又はチアゾリルメチル、特に4-チアゾリルメチルを表わし、チアゾリルメチル及び4-チアゾリルメチルが最も特に好ましく、また

上記プロピル基、ブチル基、プロピニル基及びブチニル基は必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、またベンジル基、2-フェニルエチル基、フラニルメチル基、チエニルメチル基又はチアゾリルメチル基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、F₃C、HF₂C、FH₂C及びH₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0071】

R⁸は水素、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキ

10

20

30

40

50

ル、フェニル-C₁₋₃-アルキル及びテトラヒドロピラニル-C₁₋₃-アルキル、好ましくは4-テトラヒドロピラニルメチルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ピロリジン-1-イルメチル、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキル-S、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N、(R¹⁴)₂N-C₁₋₃-アルキル、(R¹⁴)₂N-CO-N(R¹⁴)-及び(R¹⁴)₂N-SO₂-の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

R⁵、R⁷は夫々互いに独立にC₁₋₄-アルキル又はシクロプロピルを表わし、

上記基の1個以上の水素原子が必要によりフッ素原子により置換されていてもよく、

R¹²はC₁₋₄-アルキル、特にメチル又はエチル、モルホリニル、フェニル、ベンジル、ピリジル、特に3-ピリジル又は(CH₃)₂Nを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

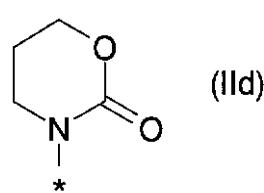
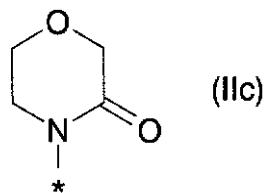
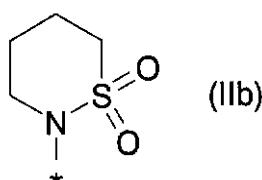
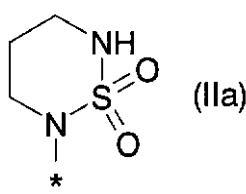
R¹³は水素、メチル、エチル、フェニル又は4-フルオロフェニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、又は

R¹²及びR¹³は一緒になって、R¹³に結合された窒素原子及びR¹²に結合されたSO₂基又はCO基の包含とともに、式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)

【0072】

【化21】



【0073】

の複素環を形成し、かつ

R¹⁴は水素又はC₁₋₆-アルキルを表わし、

そのC₁₋₆-アルキル基の1個以上の水素原子がフッ素により置換されていてもよい。

また、式(Id)又は(Ie)の本発明のこれらの化合物が特に好ましい。

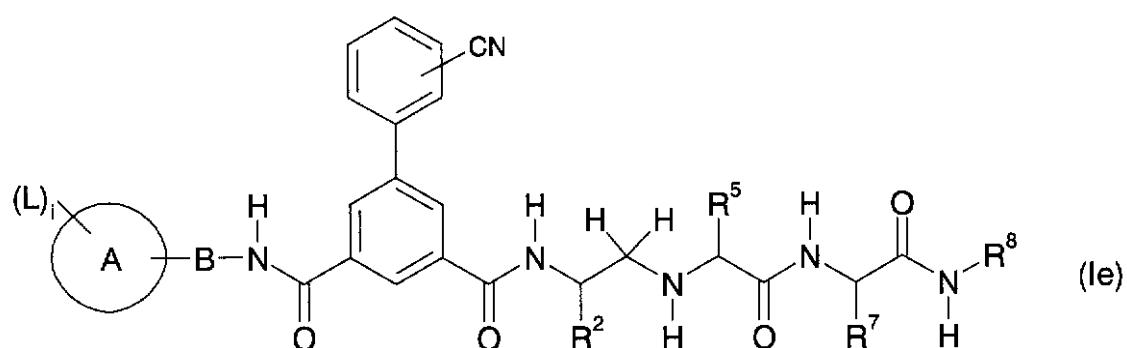
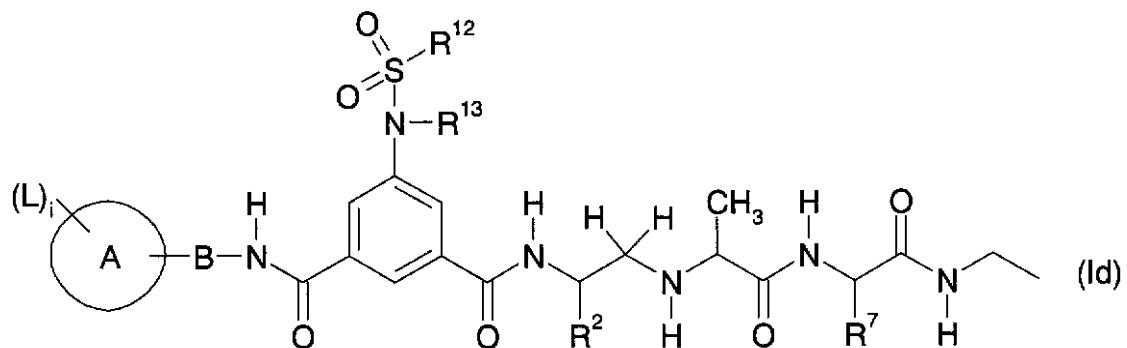
【0074】

10

20

30

【化22】



【0075】

式中、適用できる場合に、

Aはフェニル、チエニル、好ましくは3-チエニル、チアゾリル、特に2-チアゾリル、又はピリジル、好ましくは2-ピリジルを表わし、

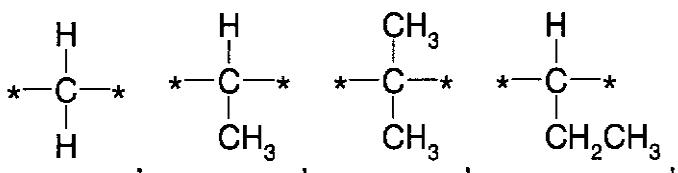
Lは水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル及びメトキシを表わし、

iは0又は1を表わし、

Bは

【0076】

【化23】



【0077】

(式中、1個以上の水素原子が必要によりフッ素により置換されていてもよい)
の中から選ばれ、

R²はn-プロピル、n-ブチル、2-プロピニル、2-ブチニル、ベンジル、3,5-ジフルオロベンジル、2-フェニルエチル、ピリジルメチル、特に3-ピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル、特に3-チエニルメチル、又はチアゾリルメチル、特に4-チアゾリルメチルを表わし、チアゾリルメチル又は4-チアゾリルメチルが最も特に好ましく、

上記プロピル基、ブチル基、プロピニル基及びブチニル基は必要により1個以上のフッ素原子により置換されていてもよく、またベンジル基、2-フェニルエチル基、フラニルメチル基、チエニルメチル基又はチアゾリルメチル基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、F₃C、HF₂C、FH₂C及びH₂Nの中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R^8 は水素、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル及びテトラヒドロピラニル- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、好ましくは4-テトラヒドロピラニルメチルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素、臭素、ピロリジン-1-イルメチル、ヒドロキシ、シアノ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルコキシ、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル-S、ヒドロキシ- $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N$ 、 $(R^{14})_2N-C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $(R^{14})_2N-CO-N(R^{14})$ -及び $(R^{14})_2N-SO_2-$ の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

【0078】

R^5 は $C_{1\sim 4}$ -アルキル又はシクロプロピルを表わし、

上記基の1個以上の水素原子が必要によりフッ素原子により置換されていてもよく、

R^7 は $C_{1\sim 4}$ -アルキル、好ましくはエチルもしくはイソプロピル、又はシクロプロピルを表わし、

上記基の1個以上の水素原子が必要によりフッ素原子により置換されていてもよく、

R^{12} は $C_{1\sim 4}$ -アルキル、特にメチル又はエチル、モルホリニル、フェニル、ベンジル、ピリジル、特に3-ピリジル又は $(CH_3)_2N$ を表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、

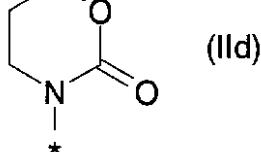
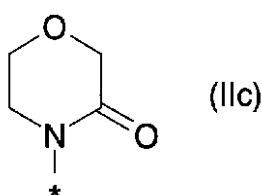
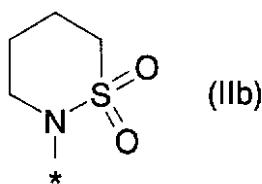
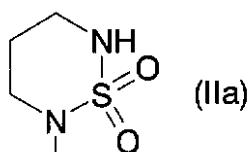
R^{13} は水素、メチル、エチル、フェニル又は4-フルオロフェニルを表わし、

上記基は必要により互いに独立にフッ素、塩素及び臭素の中から選ばれた一つ以上の基により置換されていてもよく、又は

R^{12} 及び R^{13} は一緒になって、 R^{13} に結合された窒素原子及び R^{12} に結合された SO_2 基又はC0基の包含とともに、式(IIa)、(IIb)、(IIc)又は(IId)

【0079】

【化24】



【0080】

の複素環を形成する。

特に好ましい個々の化合物が下記の化合物の中から選ばれる。

【0081】

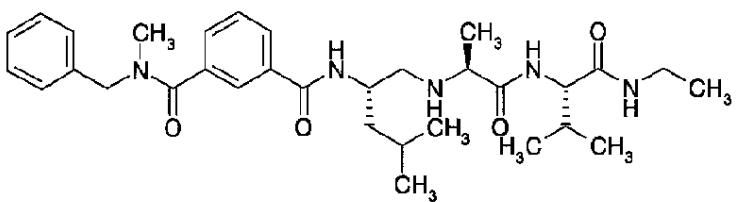
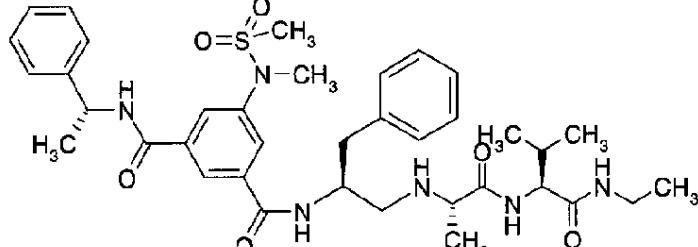
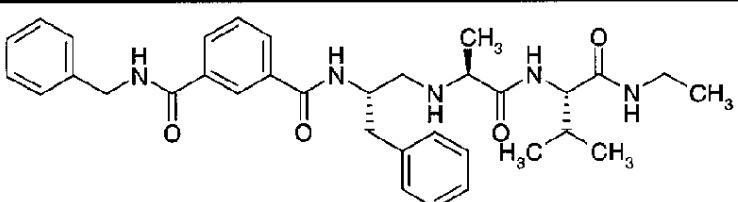
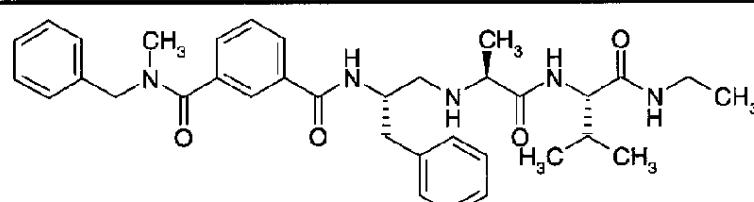
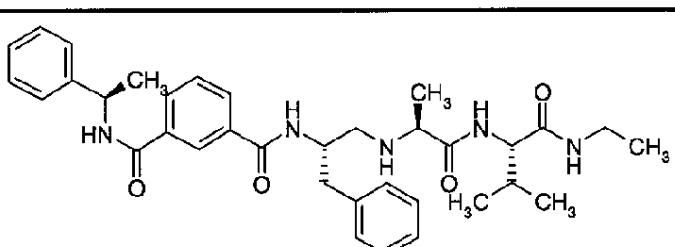
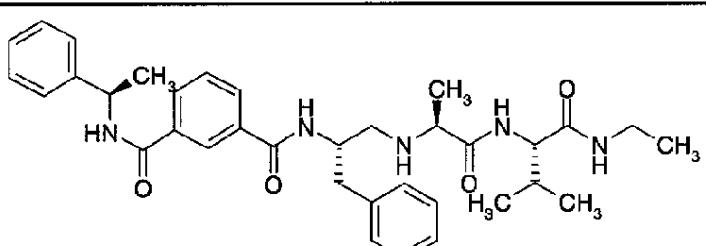
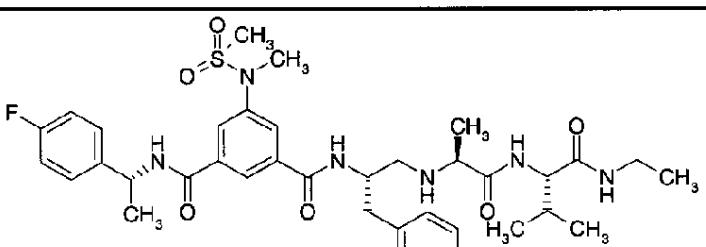
10

20

30

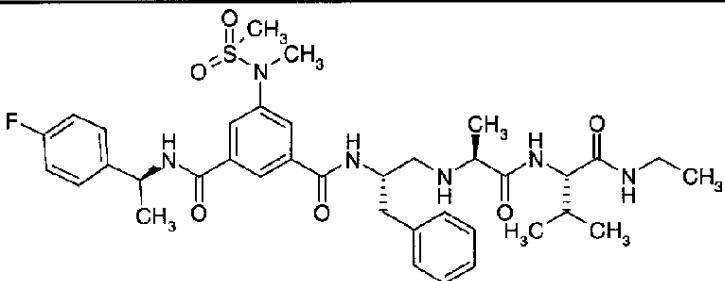
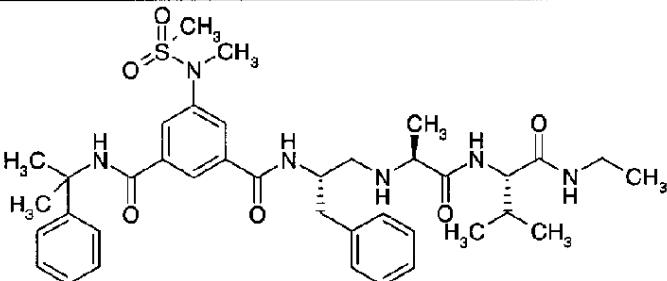
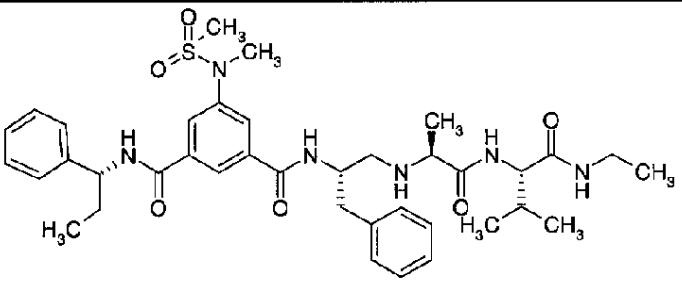
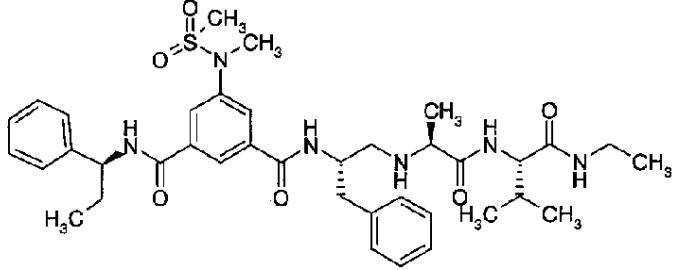
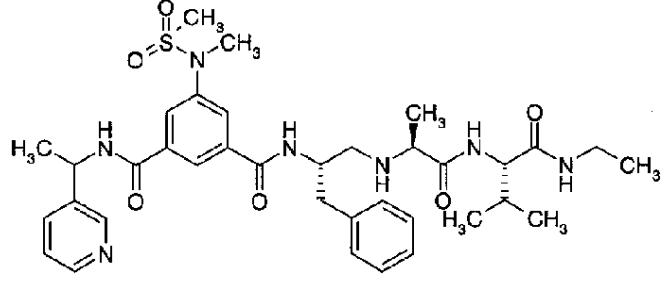
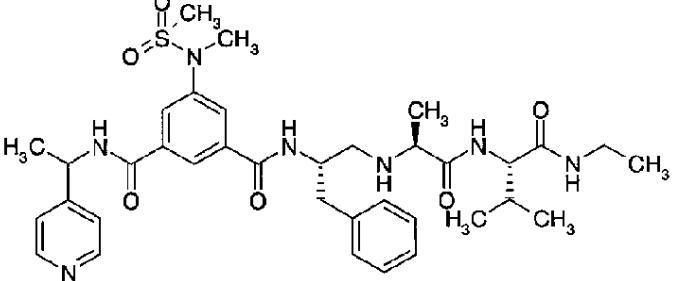
40

【化 2 5】

(1)		
(2)		10
(3)		20
(4)		
(5)		30
(6)		40
(7)		

【0 0 8 2】

【化 2 6】

(8)		10
(9)		
(10)		20
(11)		30
(12)		40
(13)		

【 0 0 8 3 】

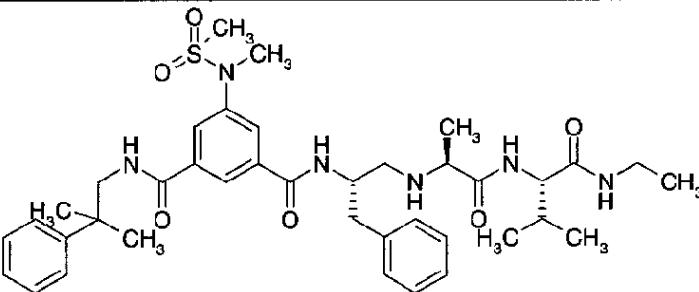
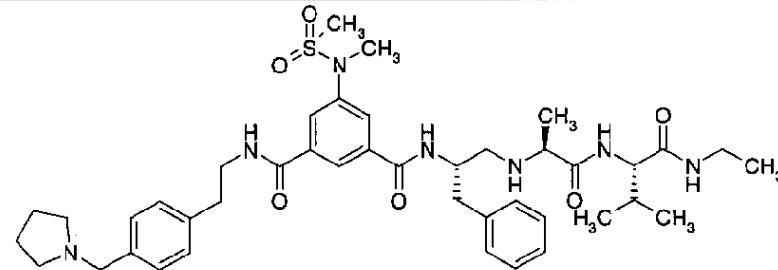
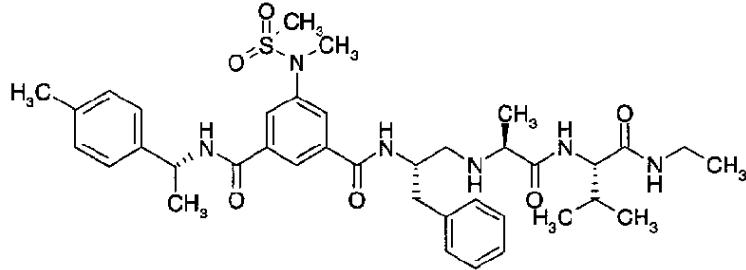
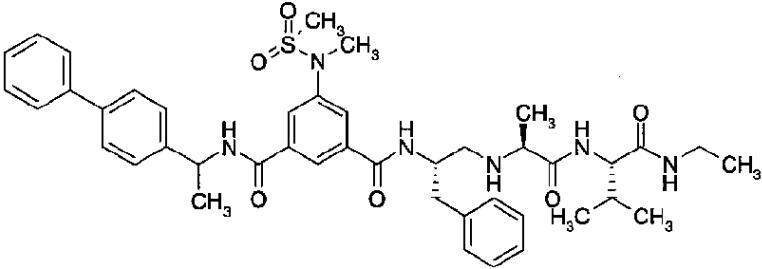
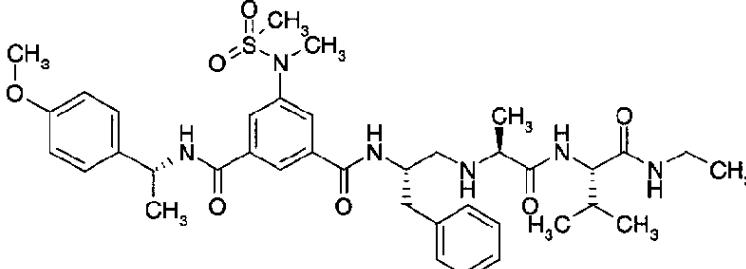
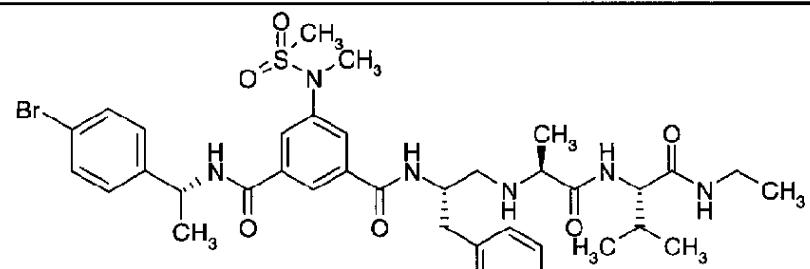
【化27】

(14)		10
(15)		
(16)		20
(17)		30
(18)		40
(19)		

【0084】

50

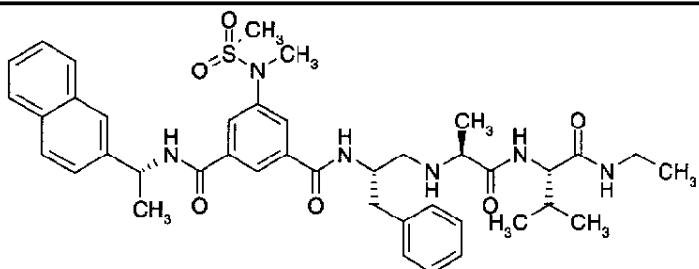
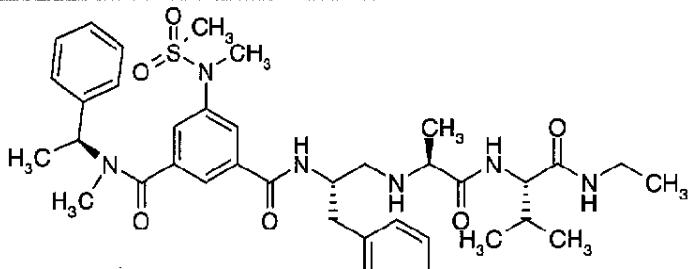
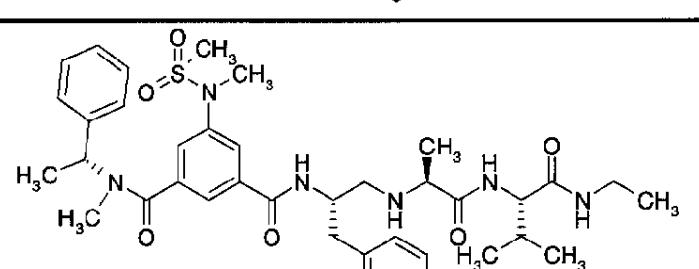
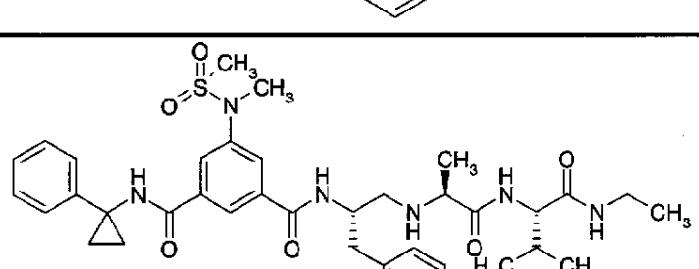
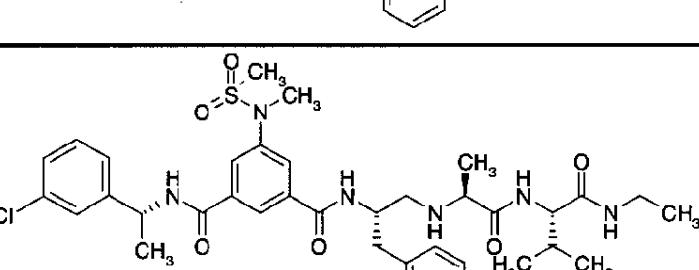
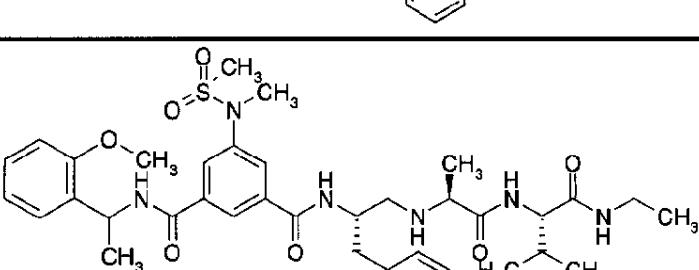
【化 2 8】

(20)		10
(21)		
(22)		20
(23)		30
(24)		
(25)		40

【 0 0 8 5 】

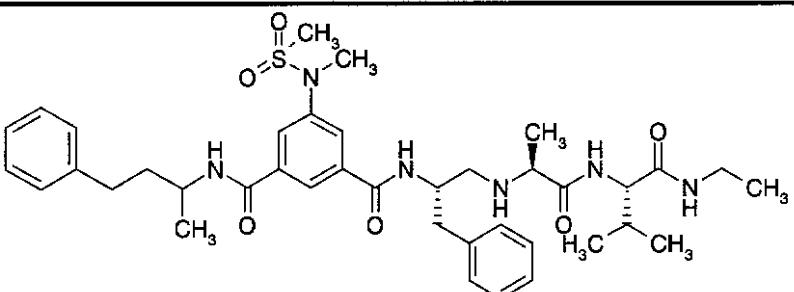
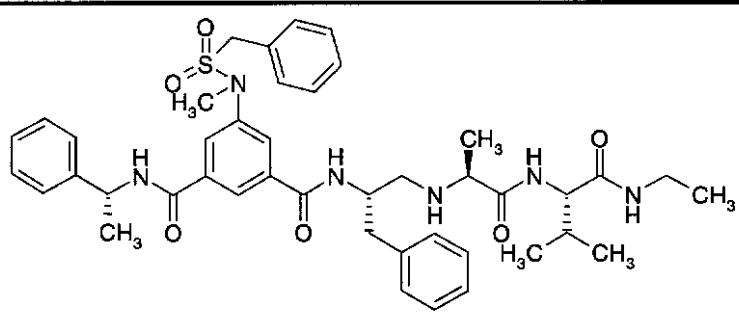
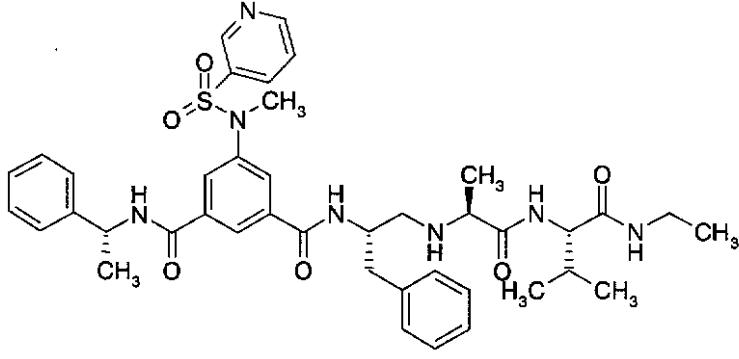
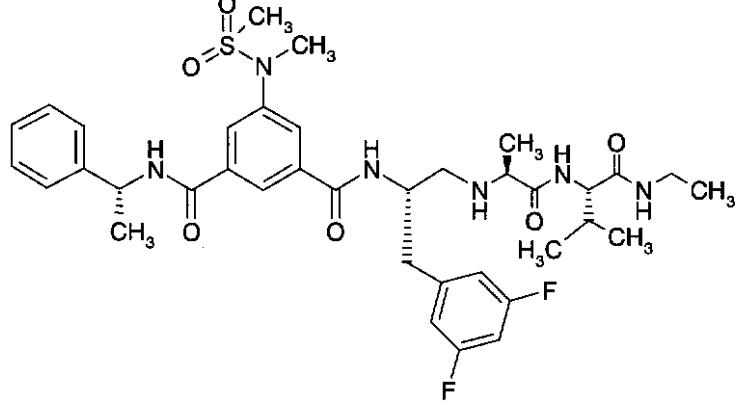
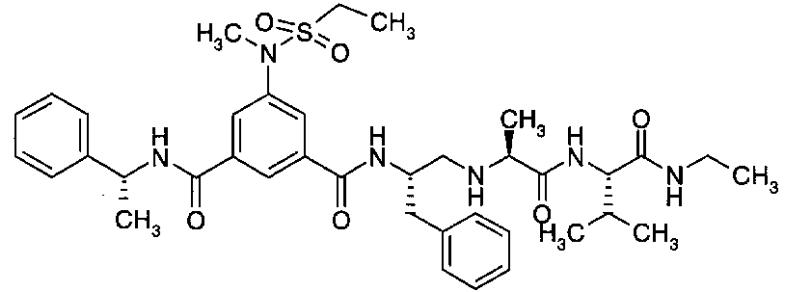
50

【化 2 9】

(26)		
(27)		10
(28)		20
(29)		30
(30)		40
(31)		

【 0 0 8 6 】

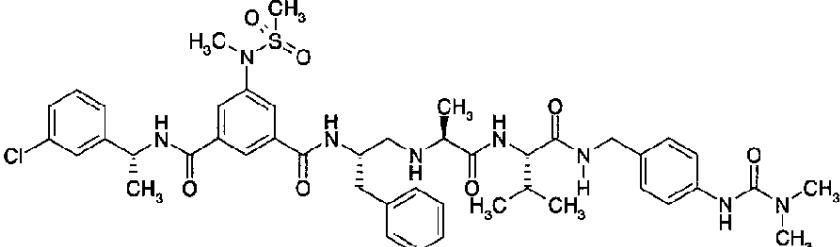
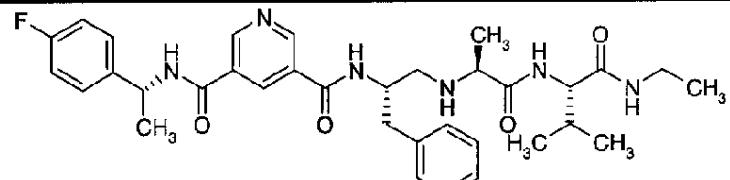
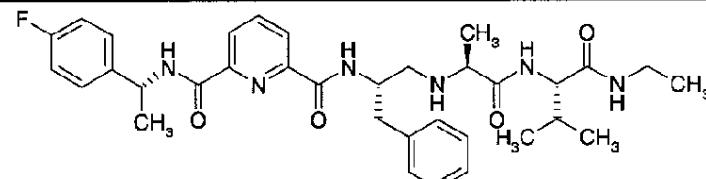
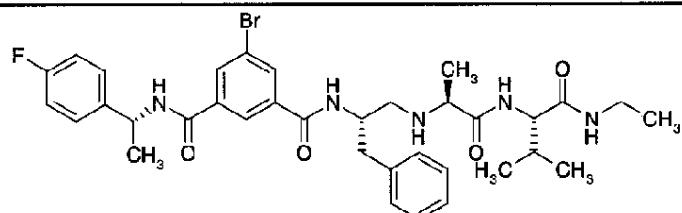
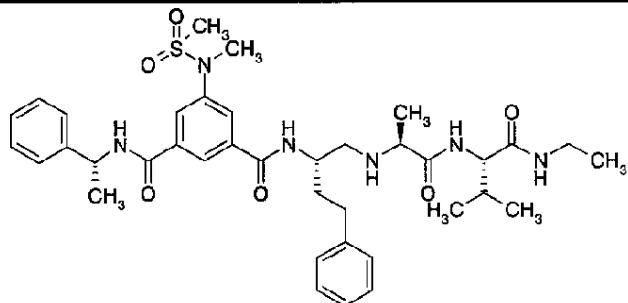
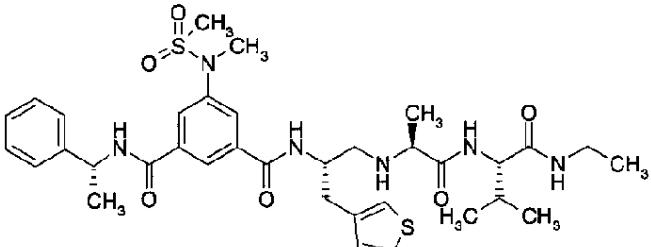
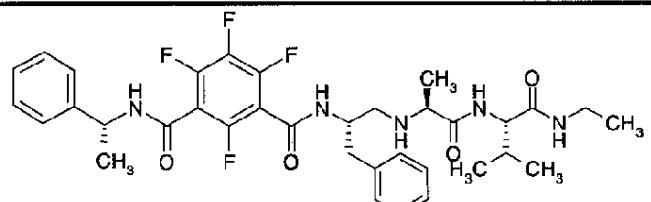
【化 3 0】

(32)		10
(33)		
(34)		20
(35)		30
(36)		40

【0 0 8 7】

50

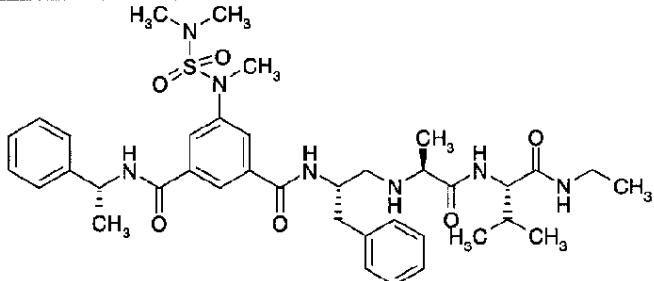
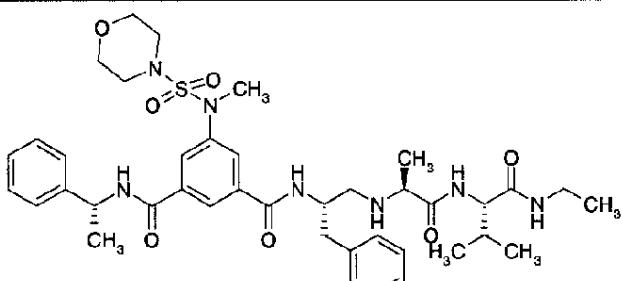
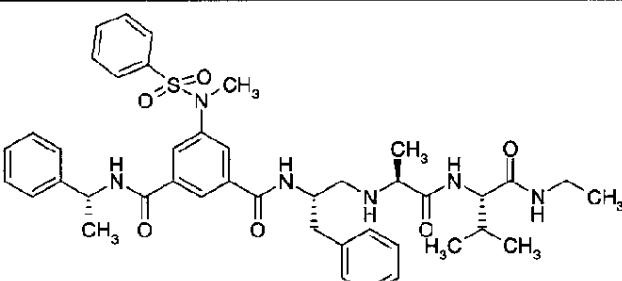
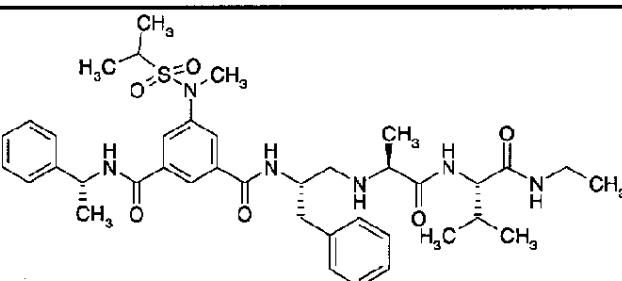
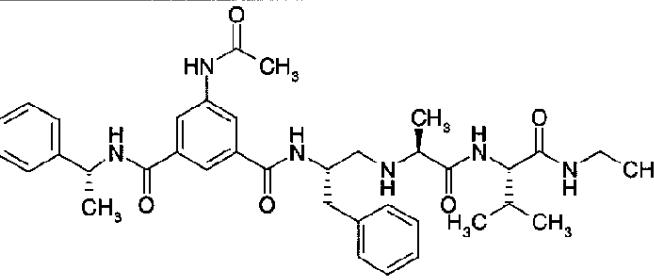
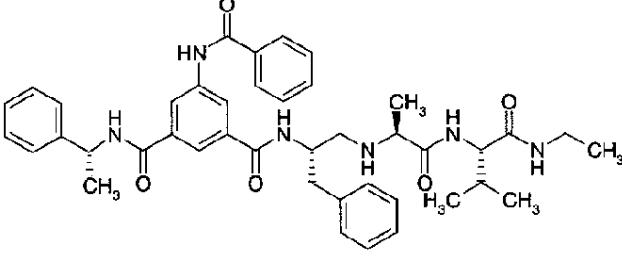
【化 3 1】

(37)		10
(38)		
(39)		20
(40)		
(41)		30
(42)		40
(43)		

【 0 0 8 8 】

50

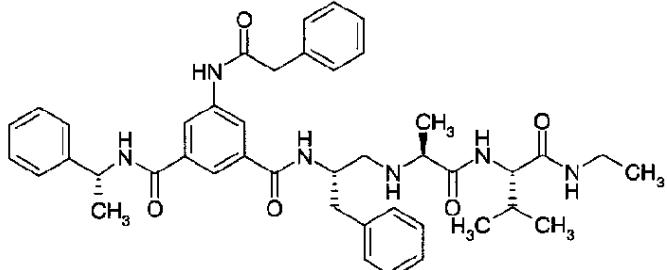
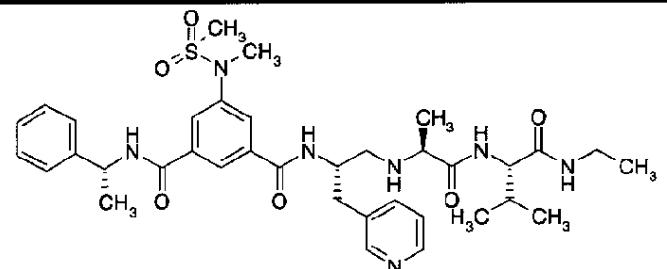
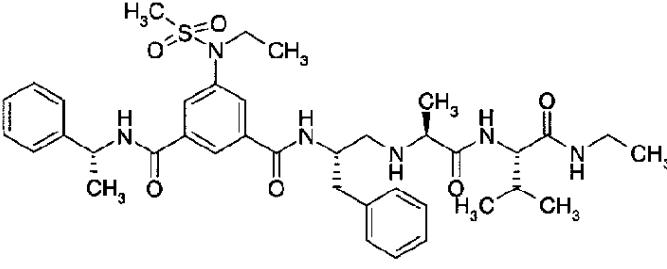
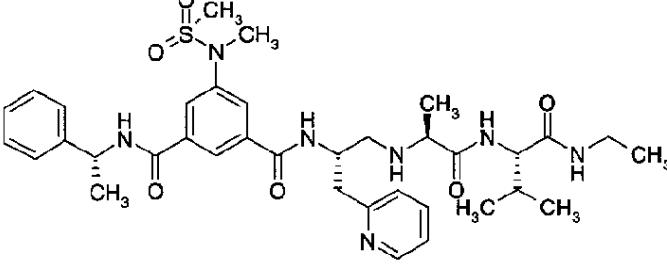
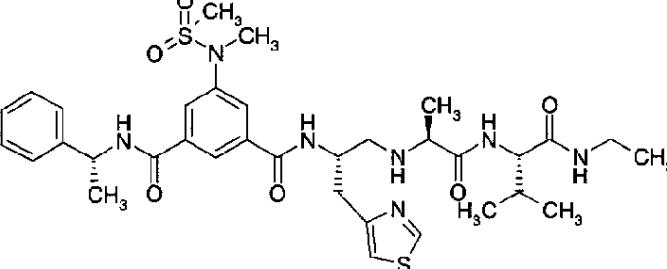
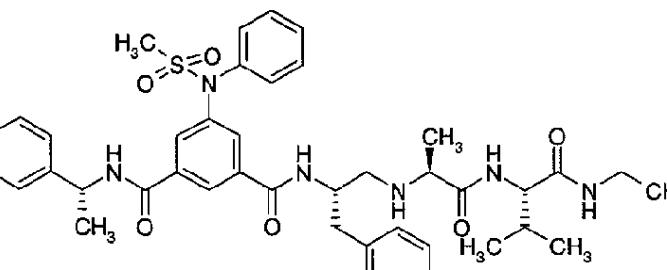
【化32】

(44)		10
(45)		
(46)		20
(47)		30
(48)		40
(49)		

【0089】

50

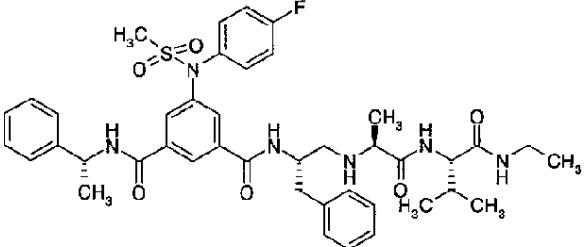
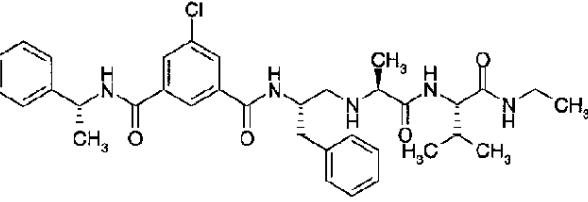
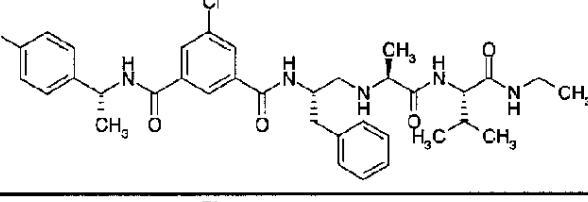
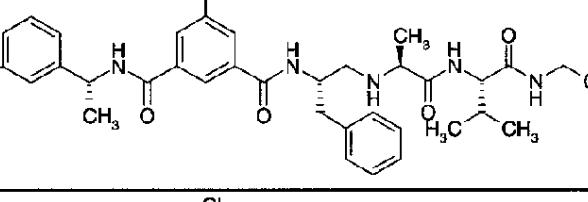
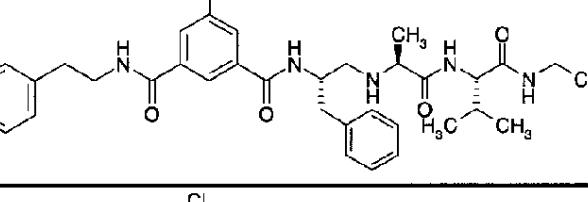
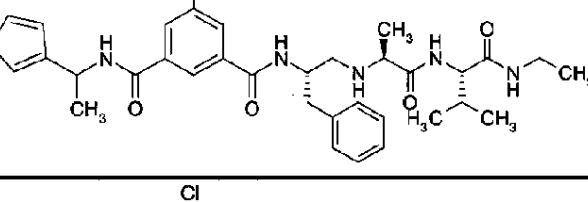
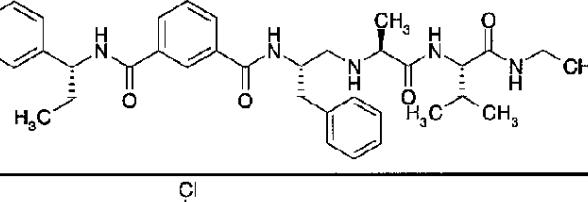
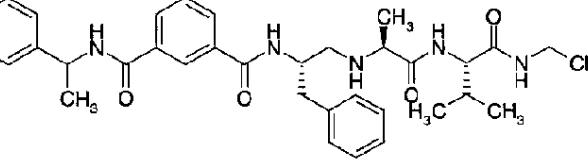
【化33】

(50)		10
(51)		
(52)		20
(53)		30
(54)		
(55)		40

【0090】

50

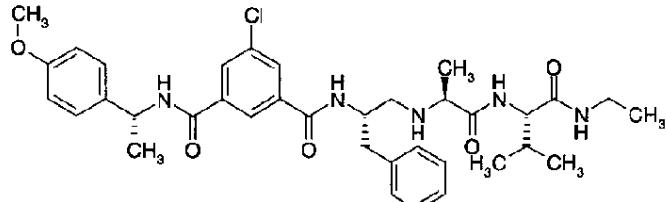
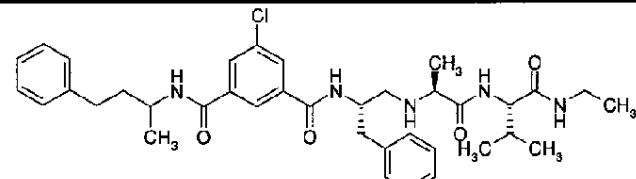
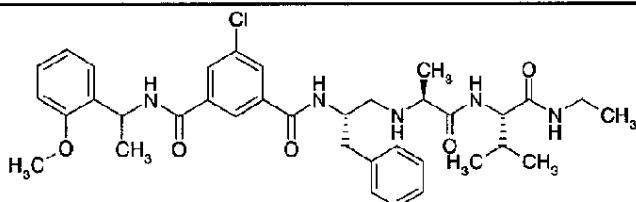
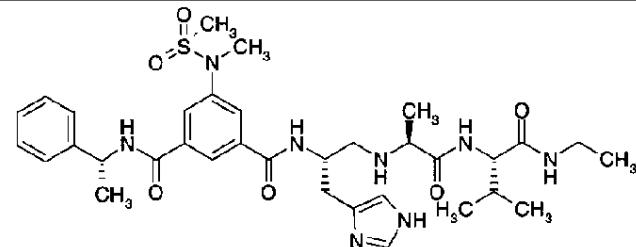
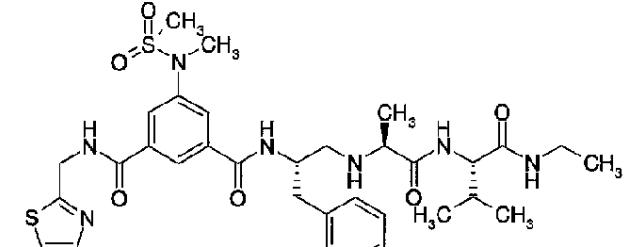
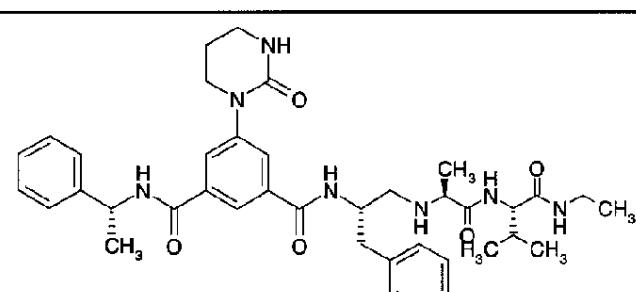
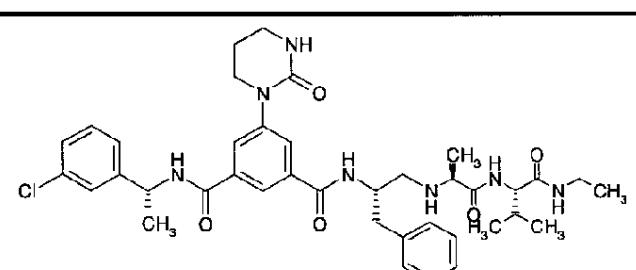
【化 3 4】

(56)		
(57)		10
(58)		
(59)		20
(60)		
(61)		30
(62)		40
(63)		

【0 0 9 1】

50

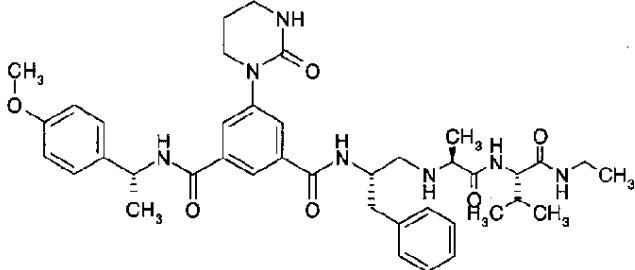
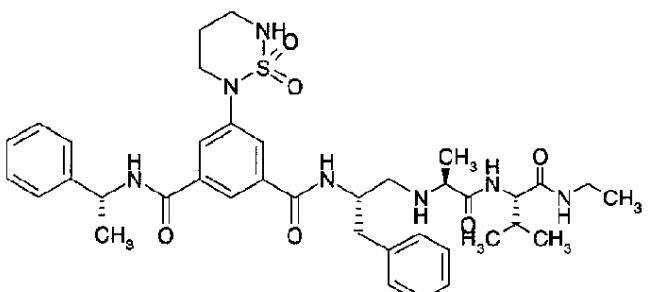
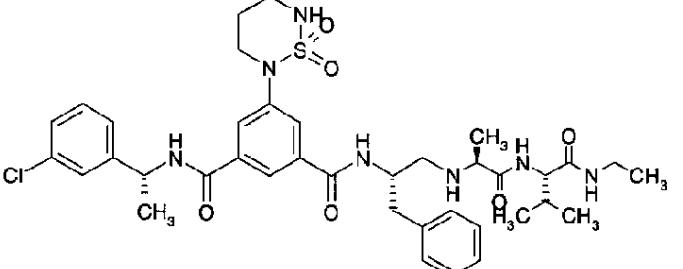
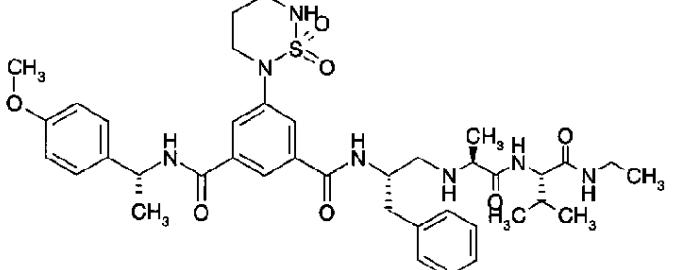
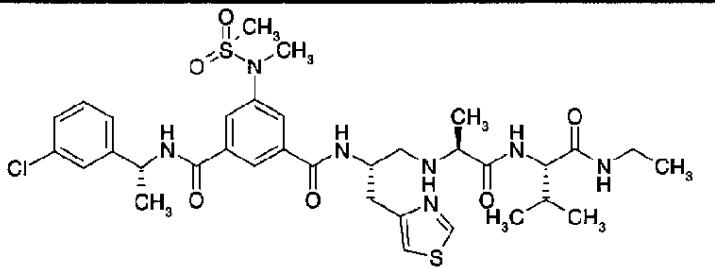
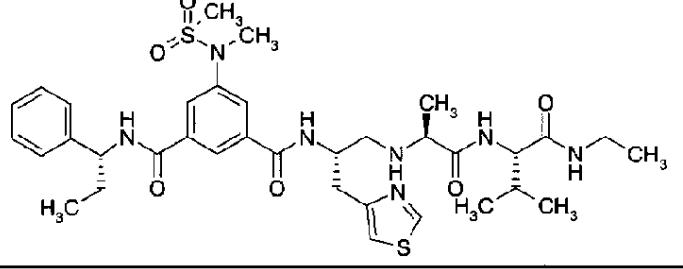
【化35】

(64)		
(65)		10
(66)		
(67)		20
(68)		30
(69)		40
(70)		

【0092】

50

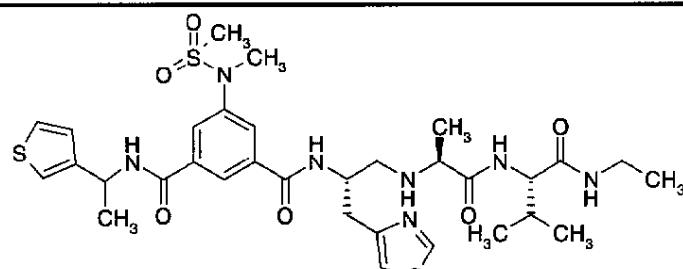
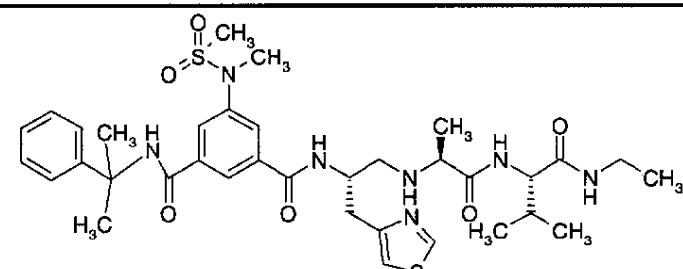
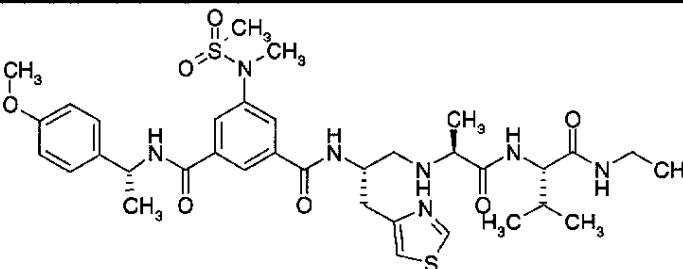
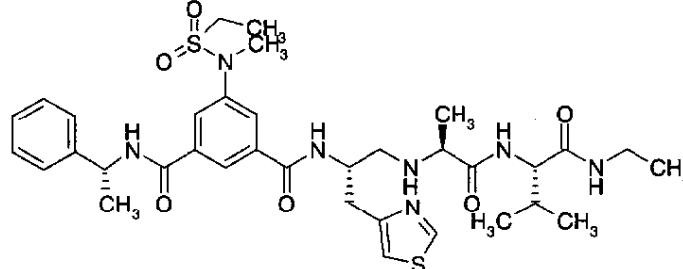
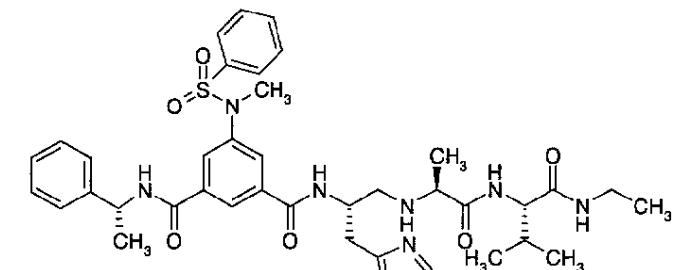
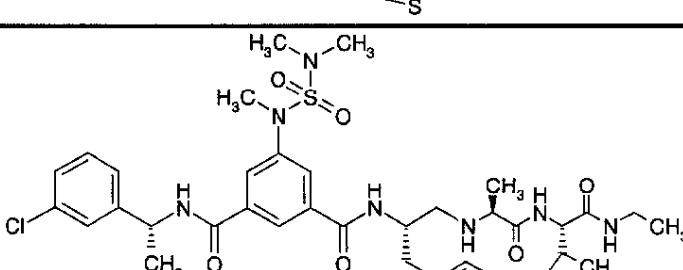
【化36】

(71)		10
(72)		
(73)		20
(74)		30
(75)		40
(76)		

【0093】

50

【化37】

(77)		10
(78)		
(79)		20
(80)		30
(81)		
(82)		40

【0094】

50

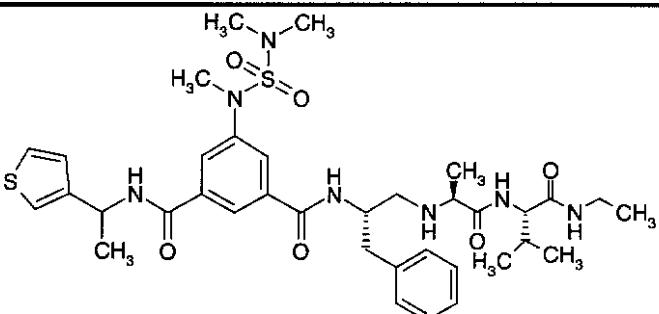
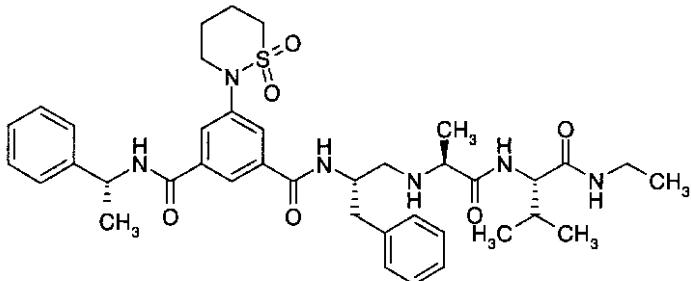
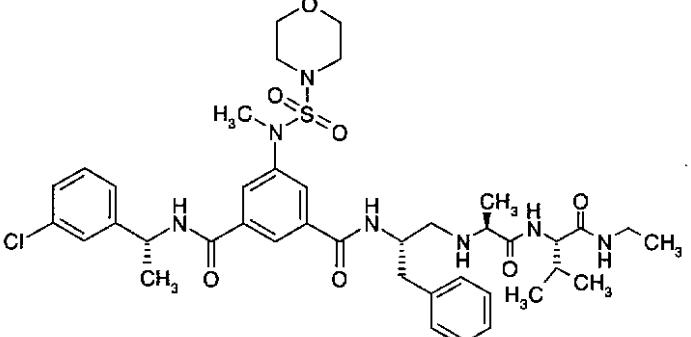
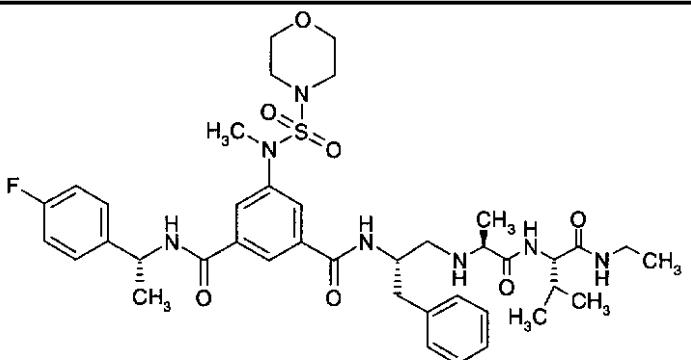
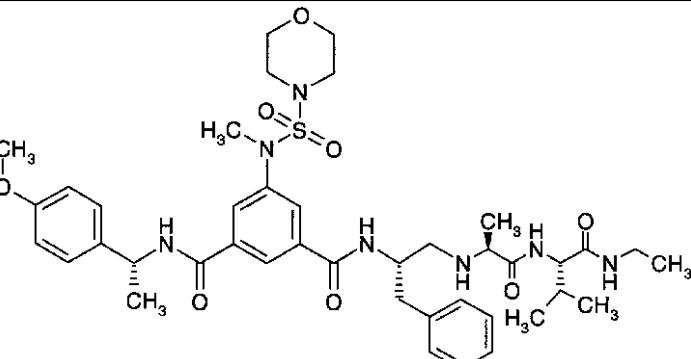
【化38】

(83)		10
(84)		
(85)		20
(86)		30
(87)		
(88)		40

【0095】

50

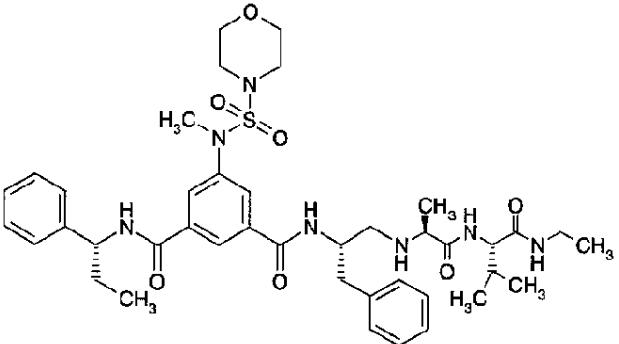
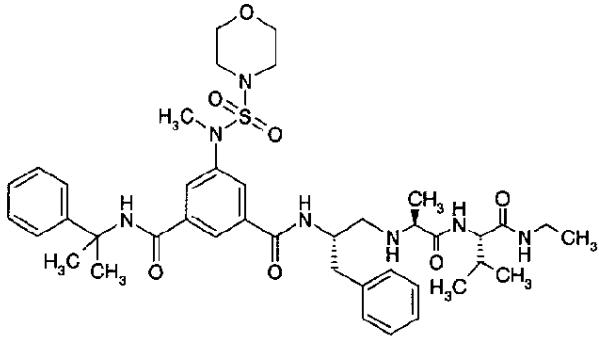
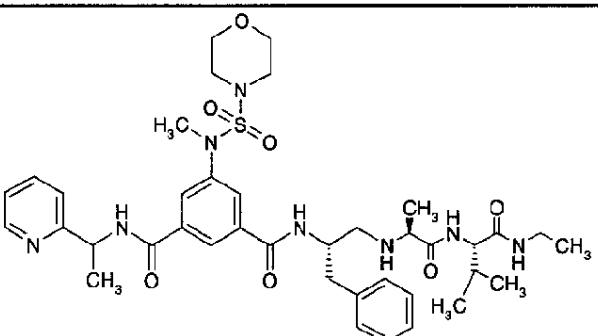
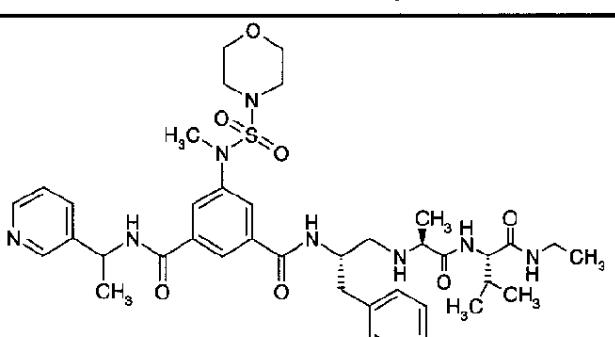
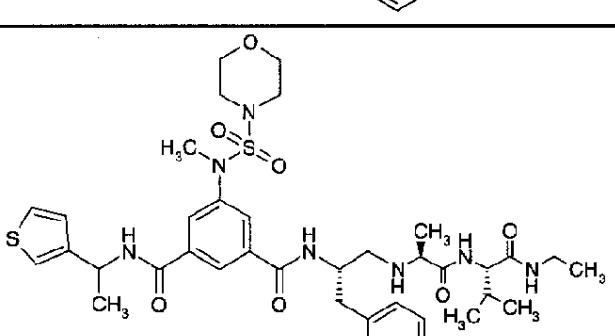
【化39】

(89)		10
(90)		
(91)		20
(92)		30
(93)		40

【0096】

50

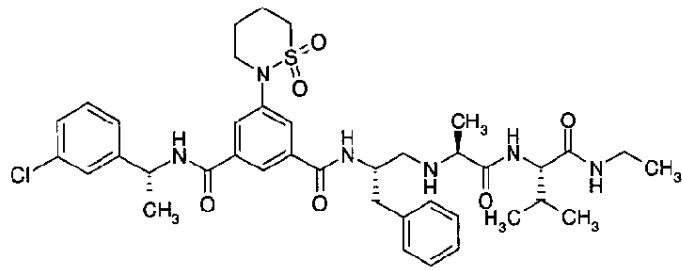
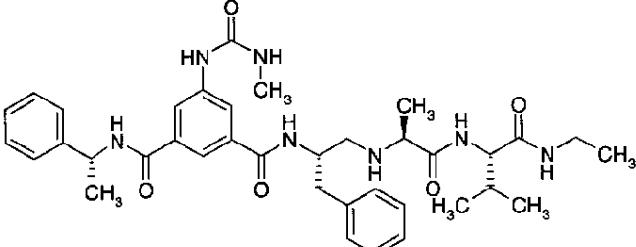
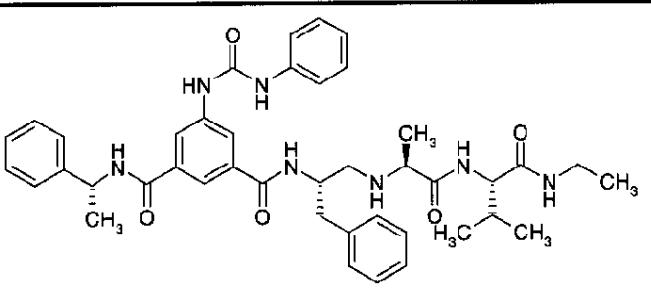
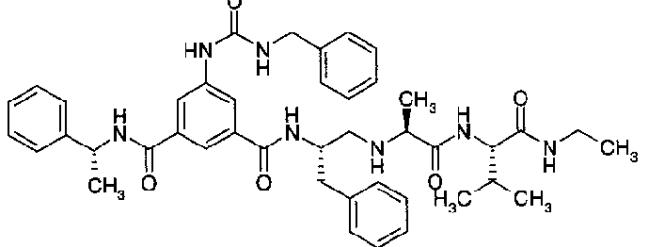
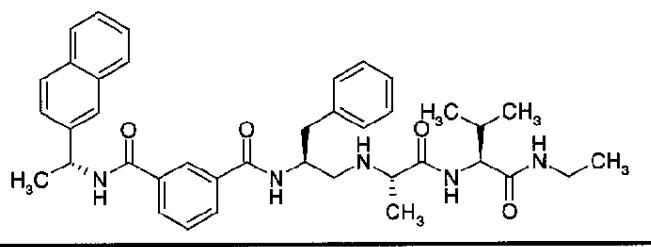
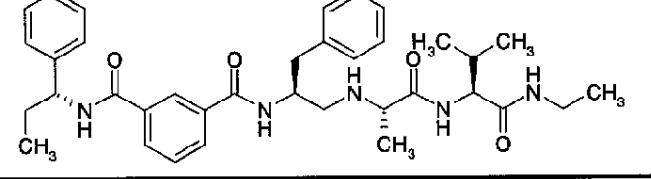
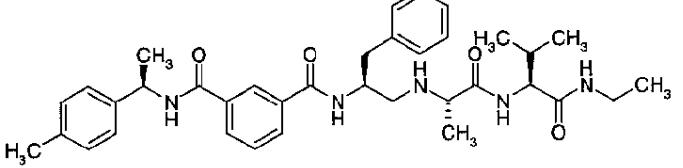
【化40】

(94)		10
(95)		20
(96)		
(97)		30
(98)		40

【0097】

50

【化41】

(99)		
(100)		10
(101)		20
(102)		30
(103)		
(104)		40
(105)		

【0098】

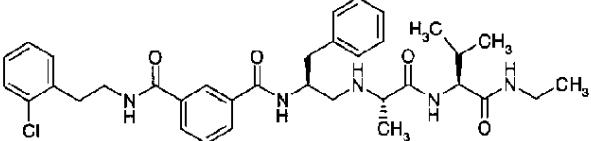
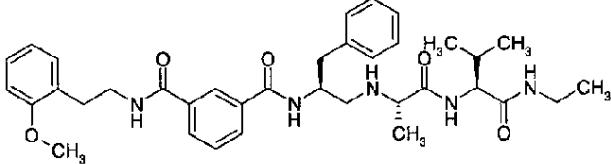
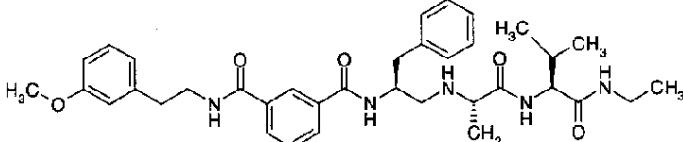
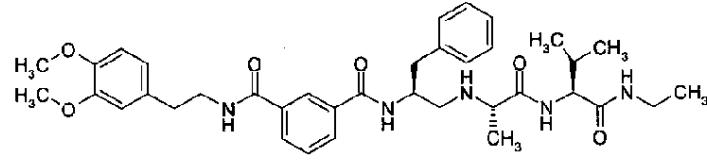
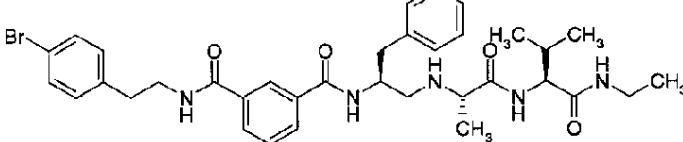
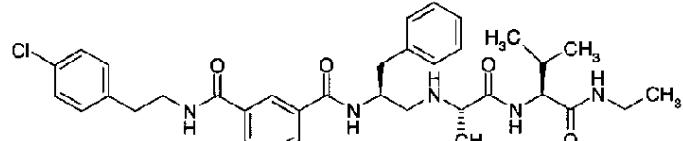
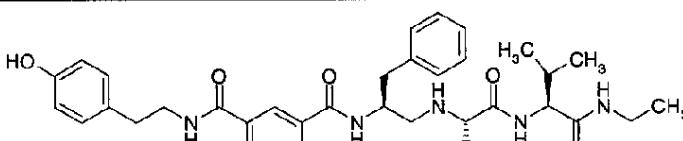
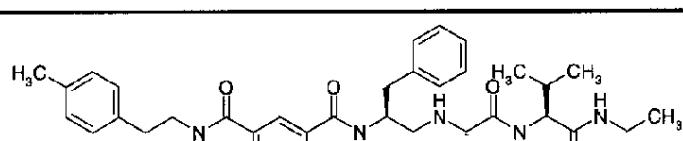
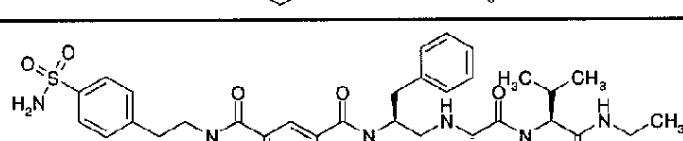
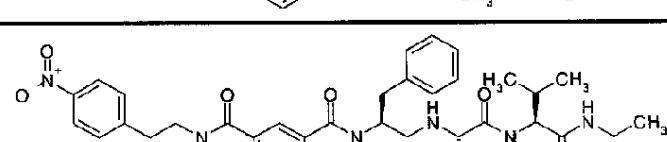
50

【化42】

(106)		
(107)		10
(108)		
(109)		20
(110)		
(111)		30
(112)		
(113)		40
(114)		

【0099】

【化43】

(115)		
(116)		10
(117)		
(118)		20
(119)		
(120)		30
(121)		
(122)		
(123)		40
(124)		

【0100】

50

【化44】

(125)		
(126)		10
(127)		
(128)		20
(129)		
(130)		30
(131)		
(132)		40
(133)		

【0101】

50

【化45】

(134)		
(135)		10
(136)		
(137)		20
(138)		
(139)		30
(140)		
(141)		
(142)		40
(143)		

【0102】

50

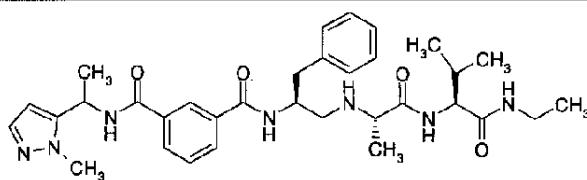
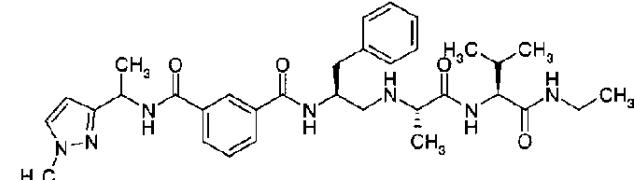
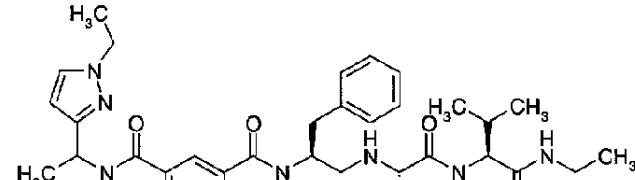
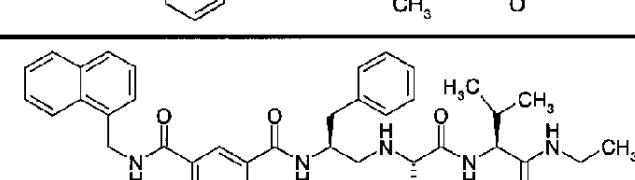
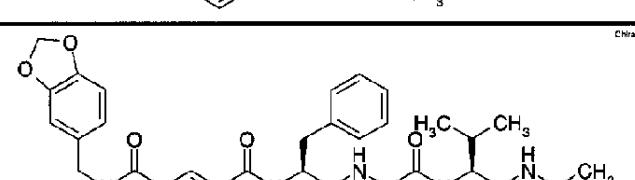
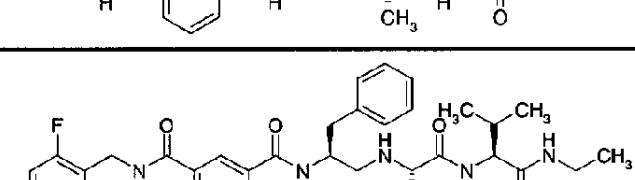
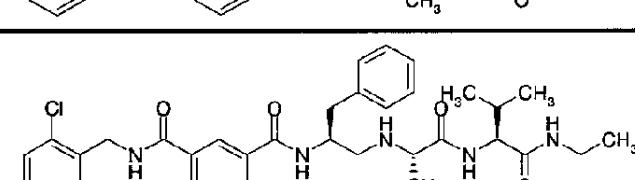
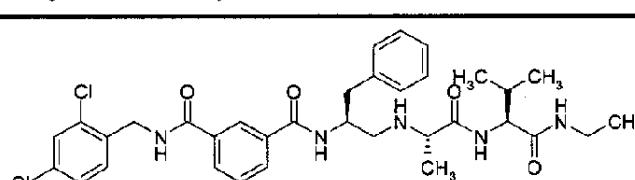
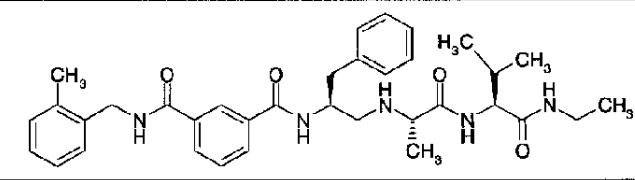
【化46】

(144)		
(145)		10
(146)		
(147)		20
(148)		
(149)		30
(150)		
(151)		40
(152)		

【0103】

50

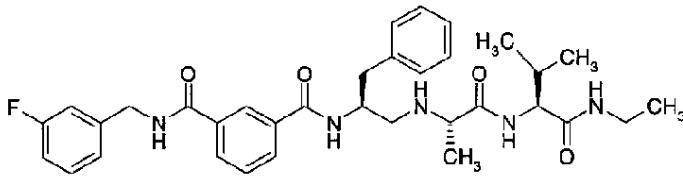
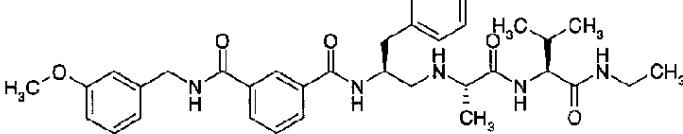
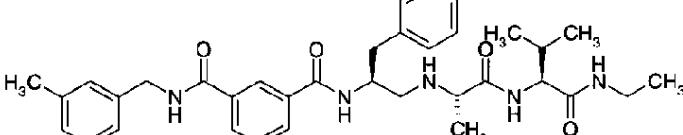
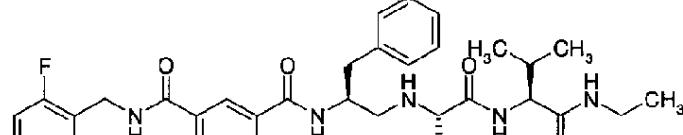
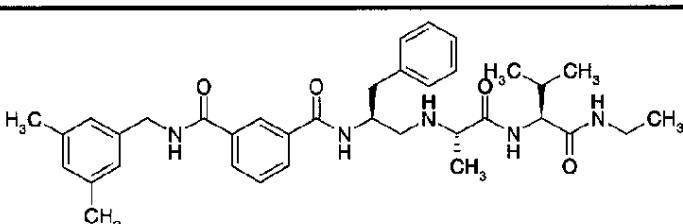
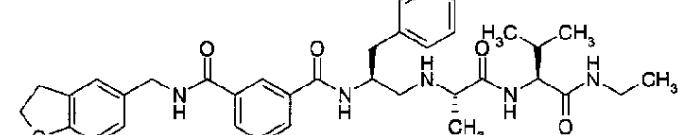
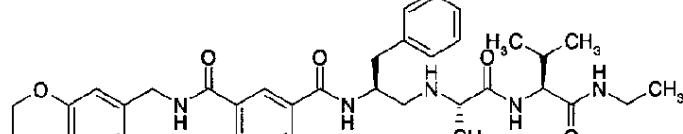
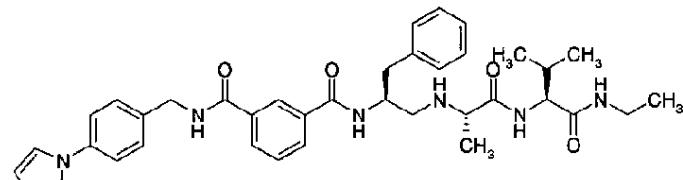
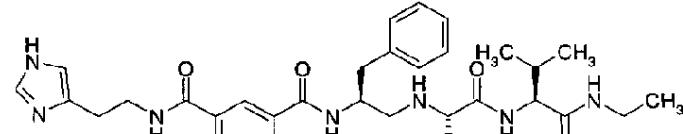
【化47】

(153)		
(154)		10
(155)		
(156)		20
(157)		
(158)		30
(159)		
(160)		40
(161)		

【0104】

50

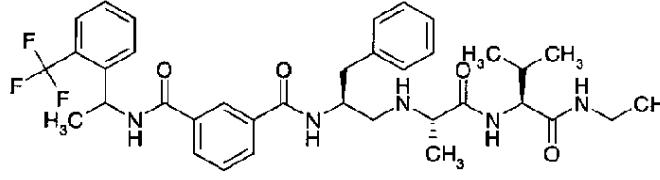
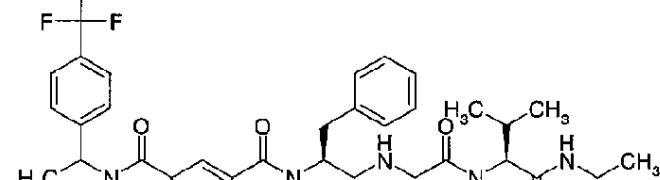
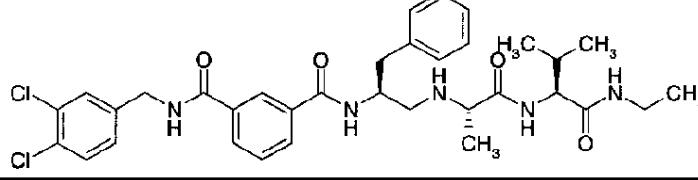
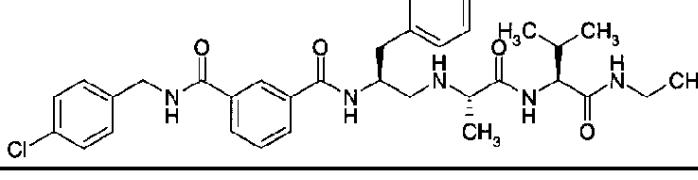
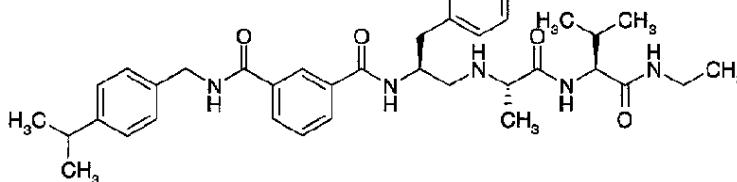
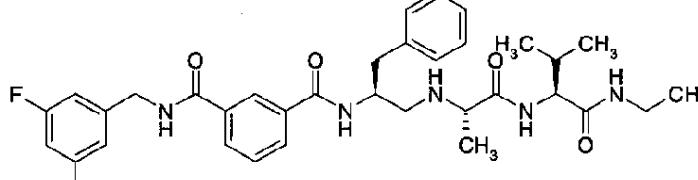
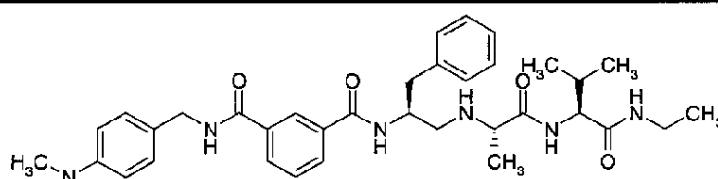
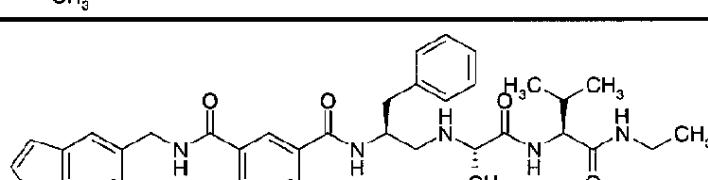
【化48】

(162)		
(163)		10
(164)		
(165)		20
(166)		
(167)		30
(168)		
(169)		40
(170)		

【0105】

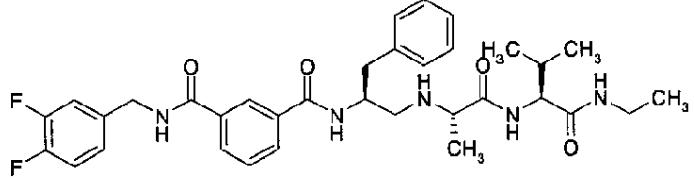
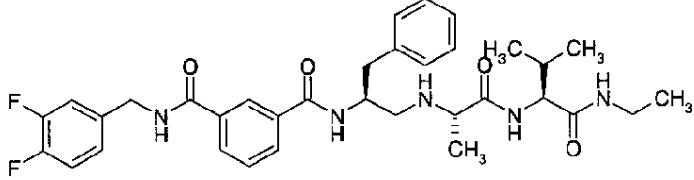
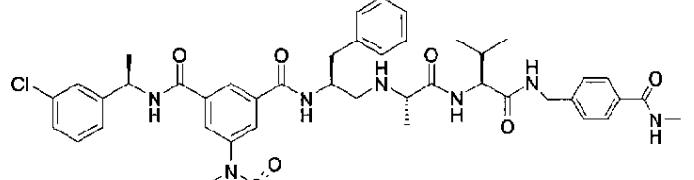
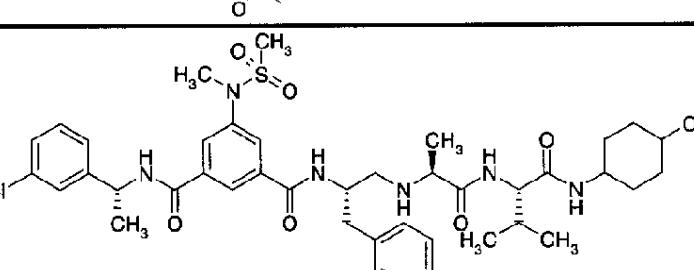
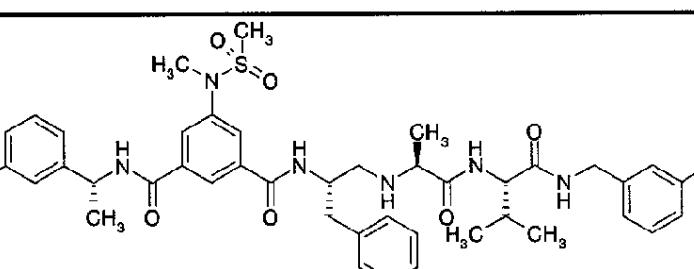
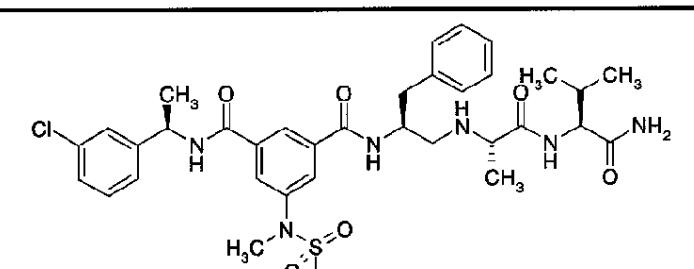
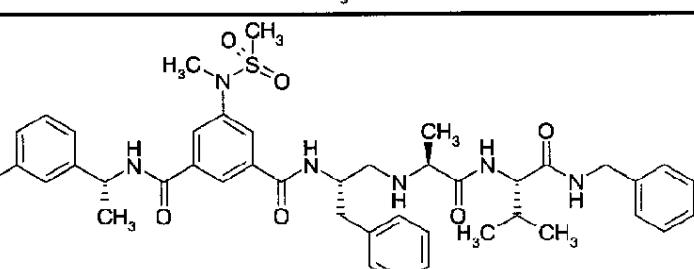
50

【化 4 9】

(171)	
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	

【 0 1 0 6 】

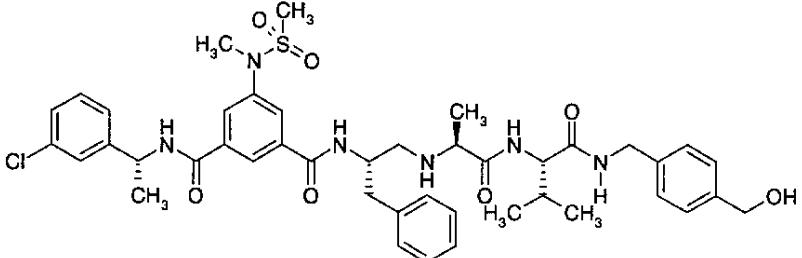
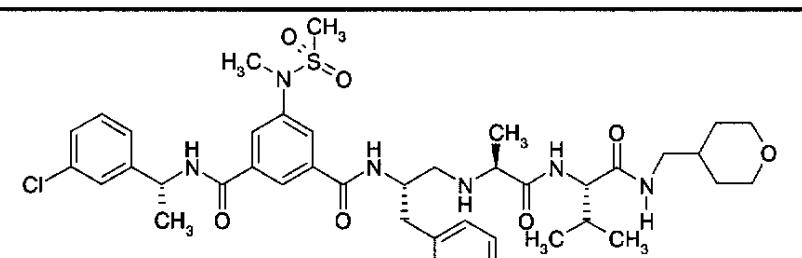
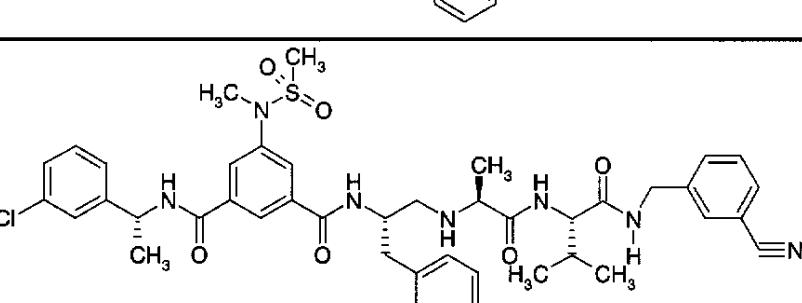
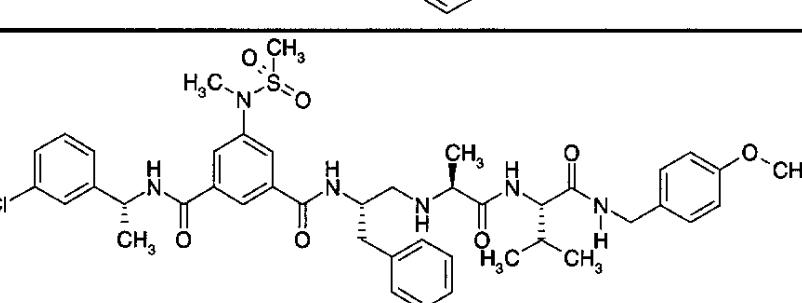
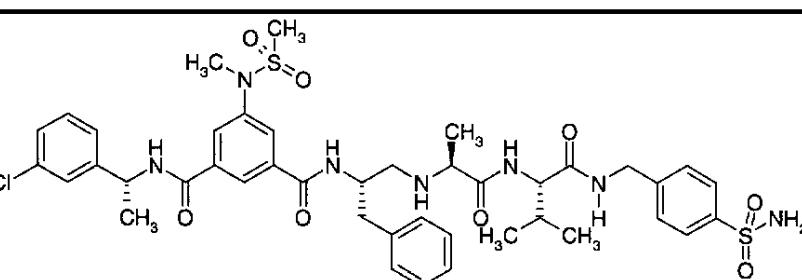
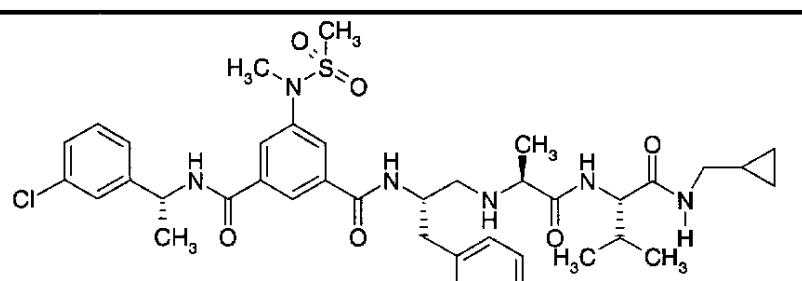
【化 5 0】

(179)		
(180)		10
(181)		
(182)		20
(183)		30
(184)		40
(185)		

【0 1 0 7】

50

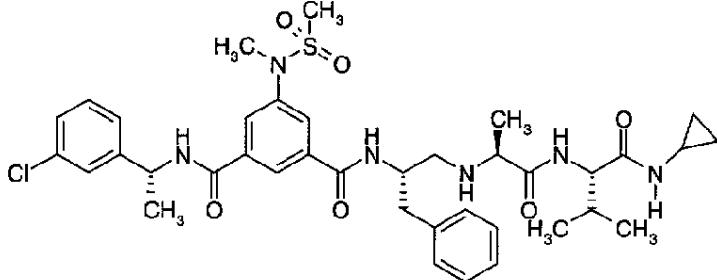
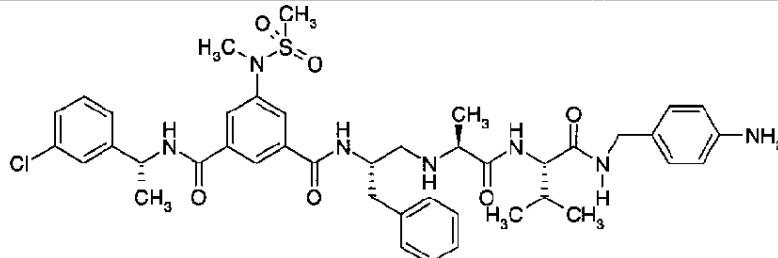
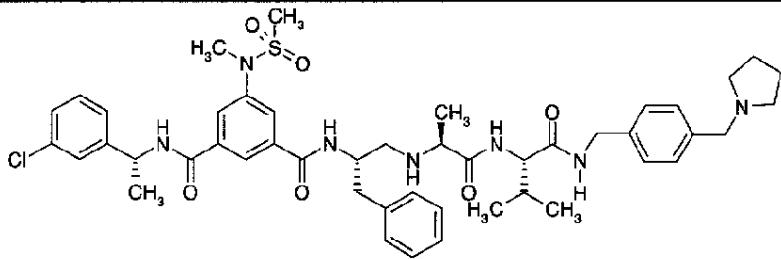
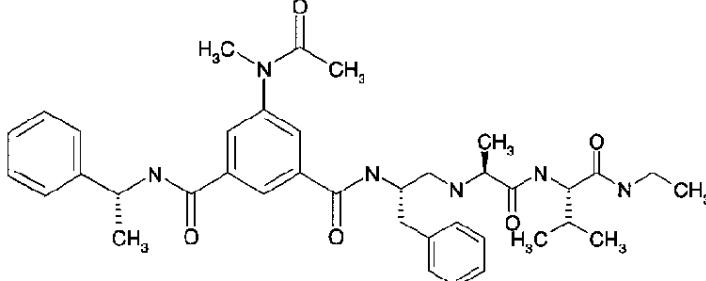
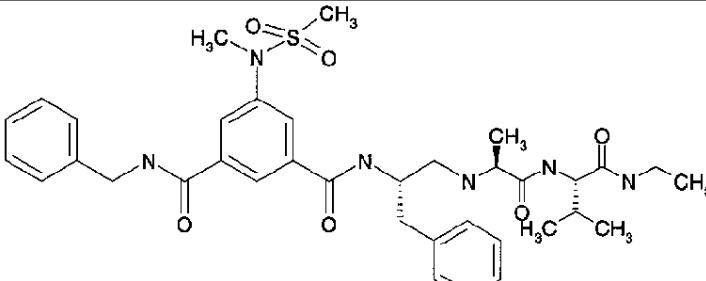
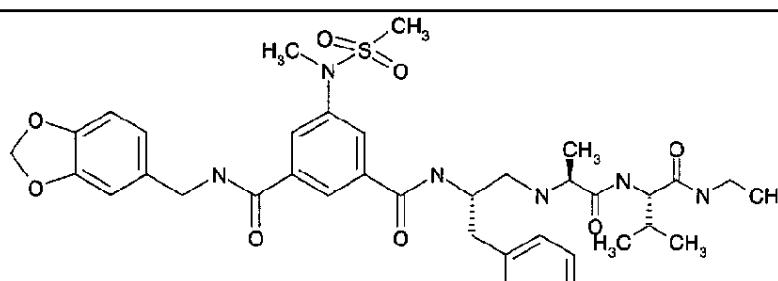
【化 5 1】

(186)		10
(187)		20
(188)		30
(189)		40
(190)		50
(191)		

【0 1 0 8】

50

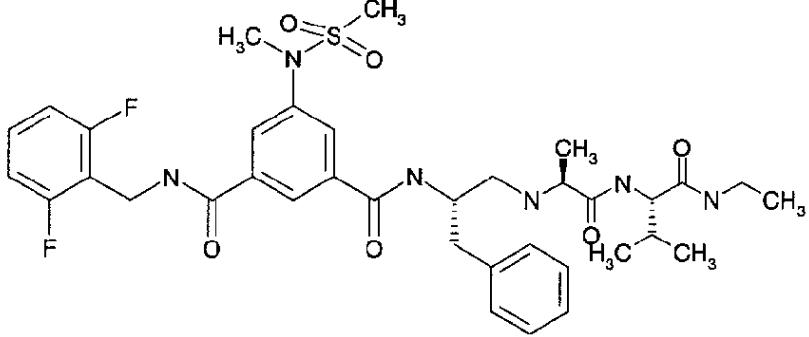
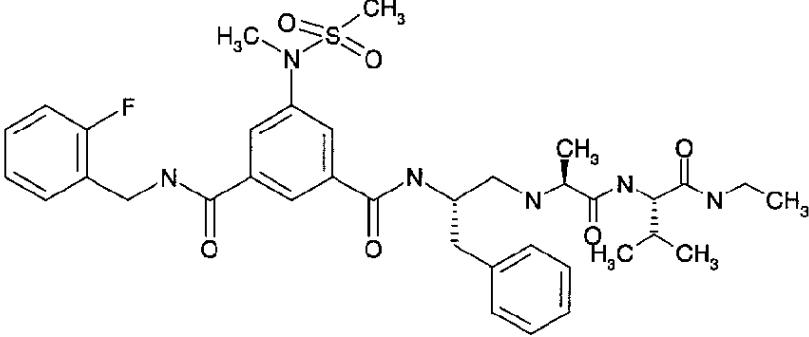
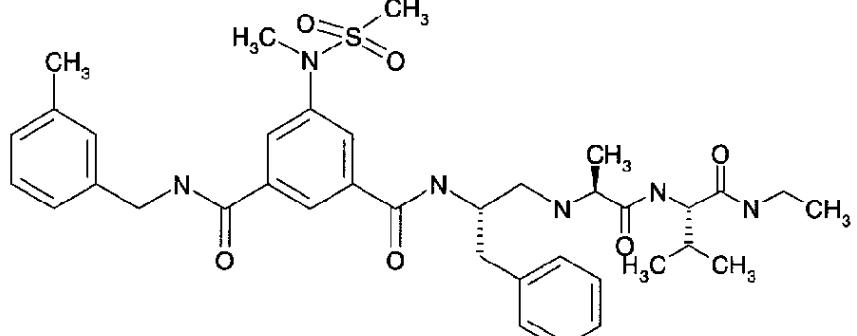
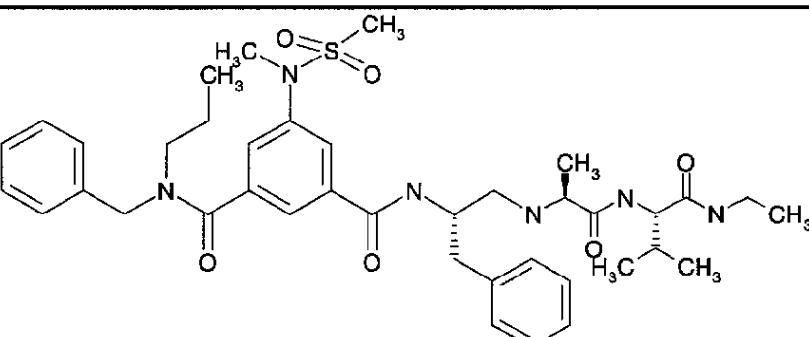
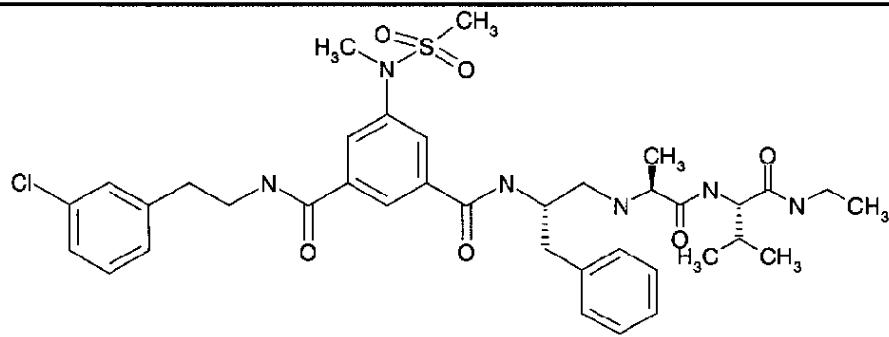
【化 5 2】

(192)		10
(193)		
(194)		20
(195)		30
(196)		40
(197)		

【0 1 0 9】

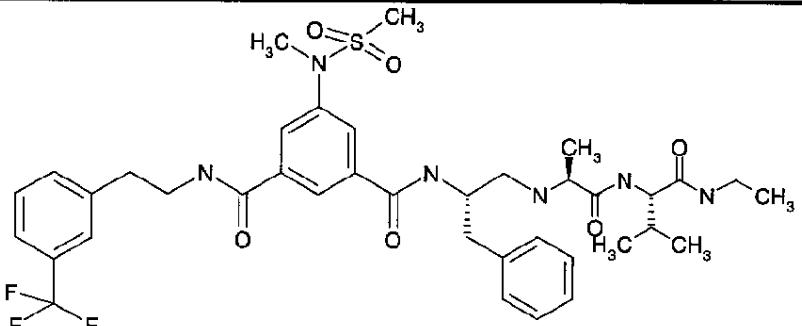
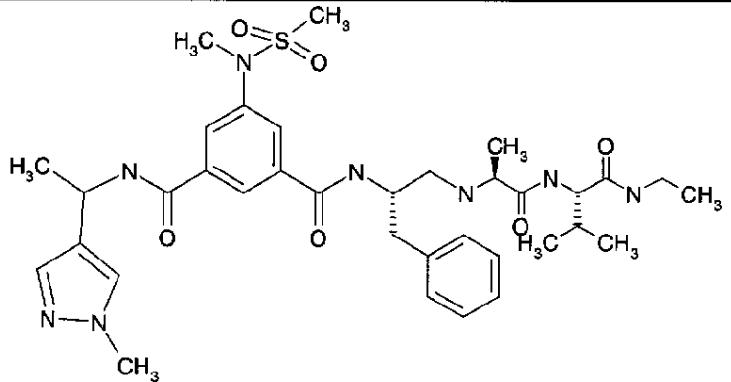
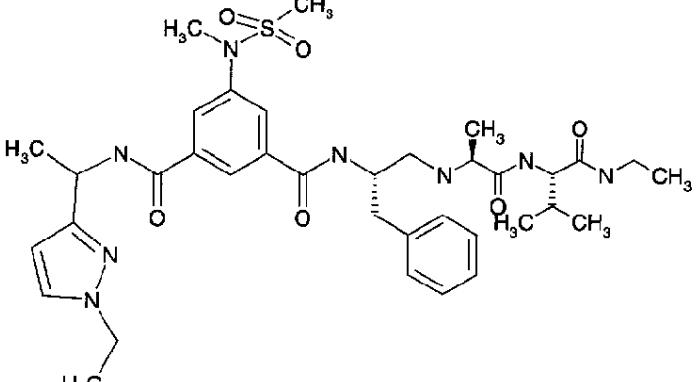
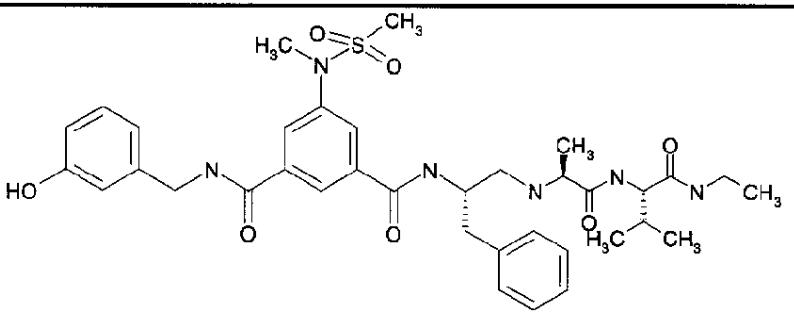
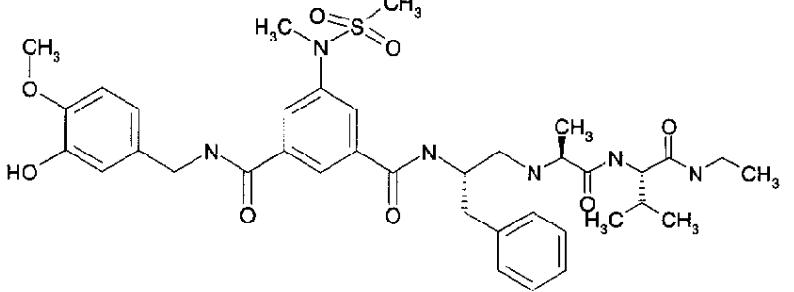
50

【化 5 3】

(198)		10
(199)		20
(200)		30
(201)		40
(202)		50

【0 1 1 0】

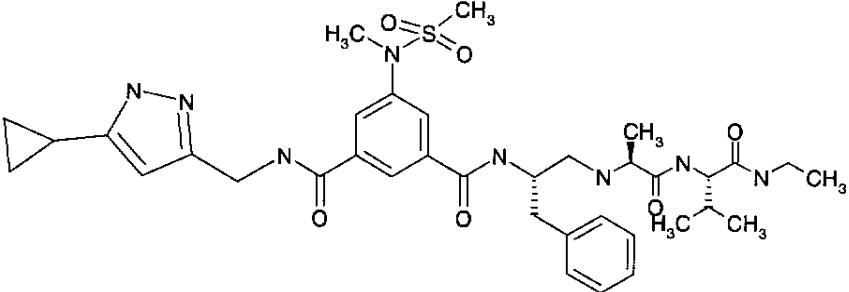
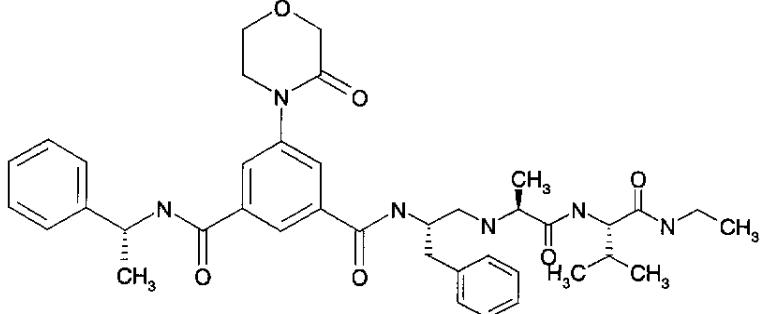
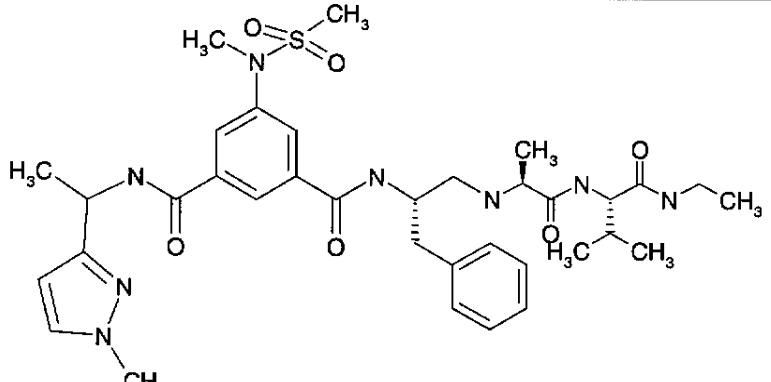
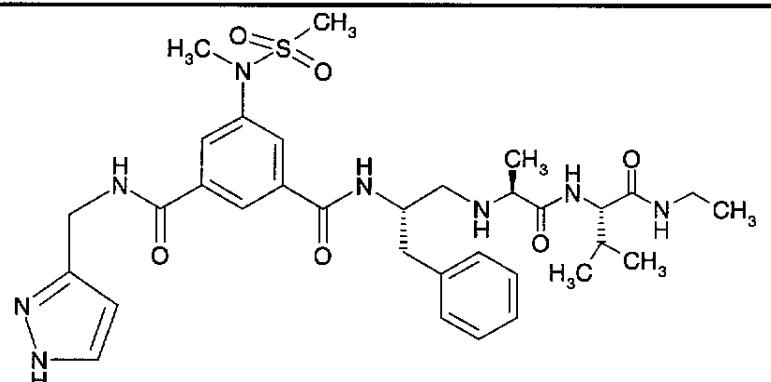
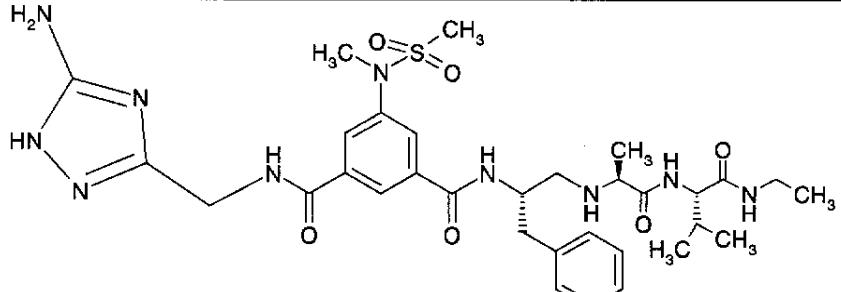
【化 5 4】

(203)		10
(204)		20
(205)		30
(206)		40
(207)		

【0 1 1 1】

50

【化 5 5】

(208)		10
(209)		
(210)		20
(211)		30
(212)		40

【 0 1 1 2 】

【化56】

(213)		10
(214)		20
(215)		30
(216)		40
(217)		

【0113】

【化 5 7】

(218)		10
(219)		20
(220)		30
(221)		40
(222)		

【 0 1 1 4 】

50

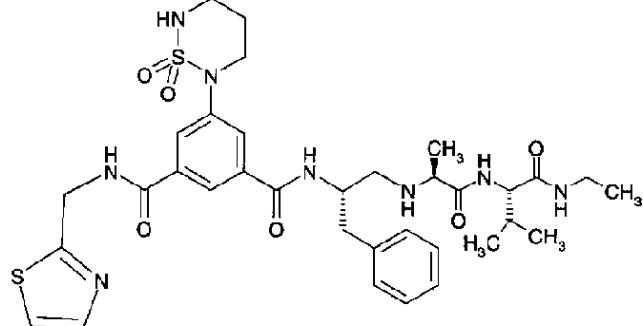
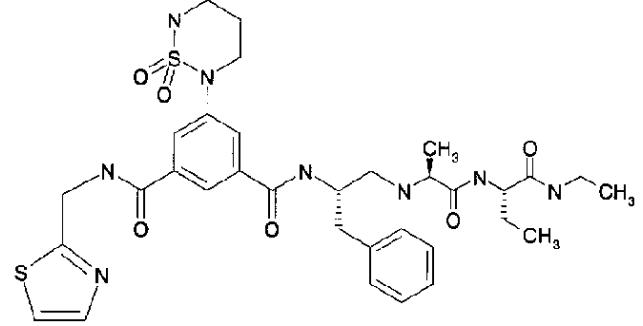
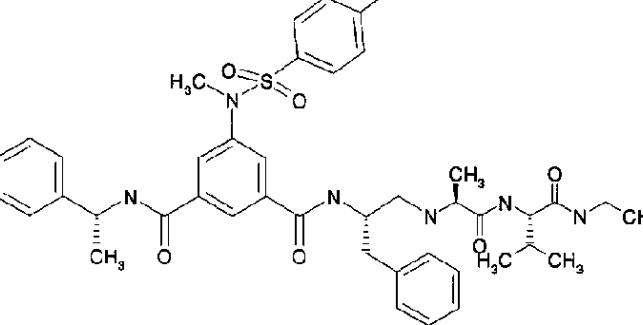
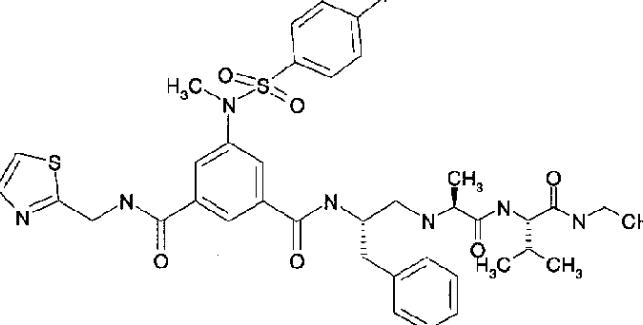
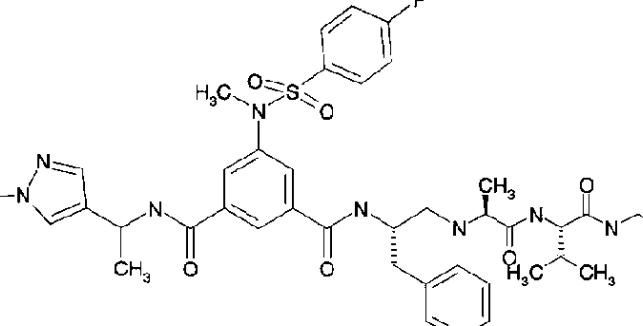
【化 5 8】

(223)		10
(224)		20
(225)		30
(226)		40
(227)		50

【 0 1 1 5 】

50

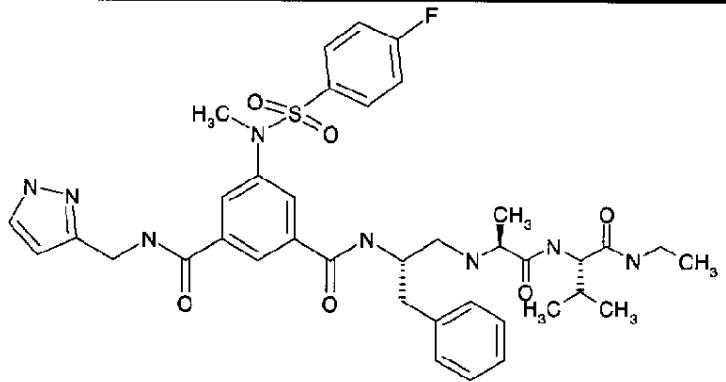
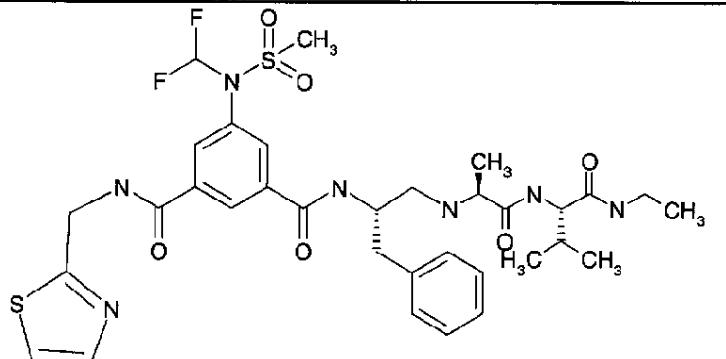
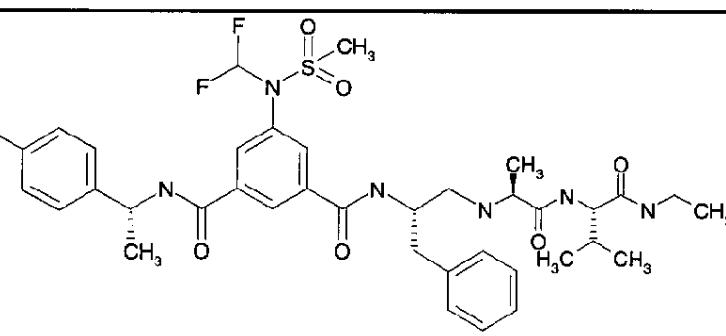
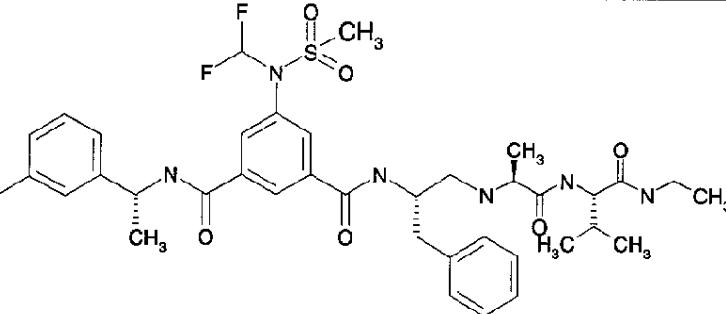
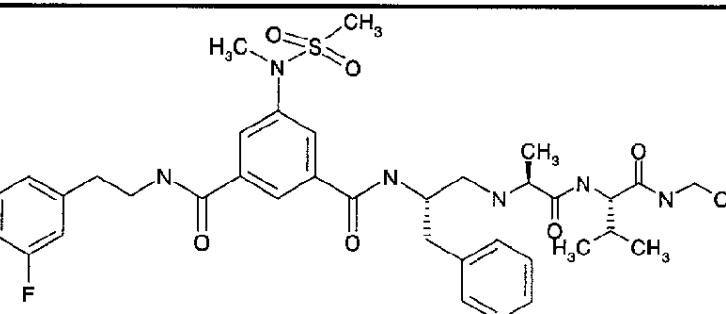
【化 5 9】

(228)		10
(229)		20
(230)		30
(231)		40
(232)		

【0 1 1 6】

50

【化 6 0】

(233)		10
(234)		20
(235)		30
(236)		40
(237)		50

【 0 1 1 7 】

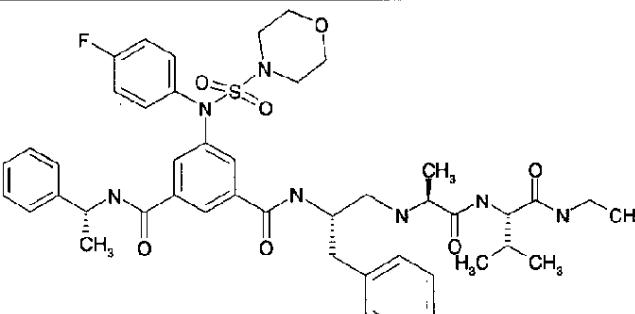
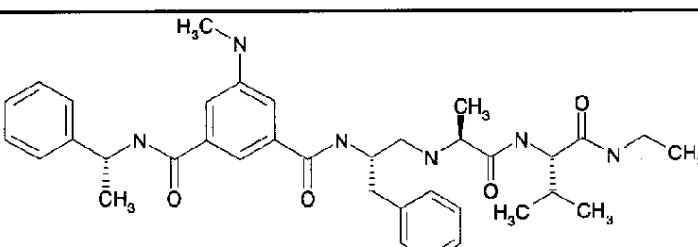
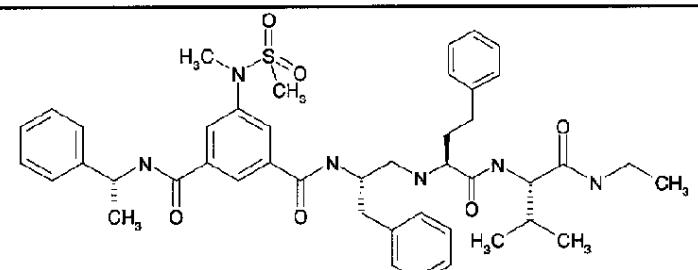
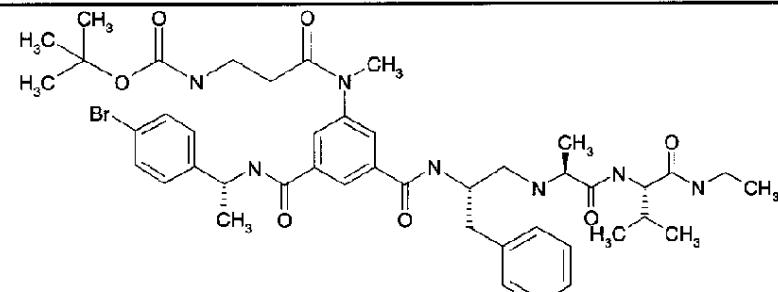
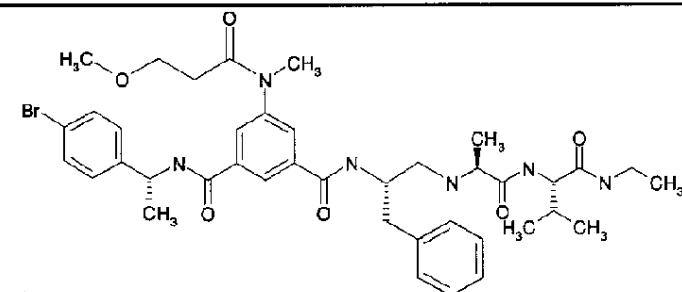
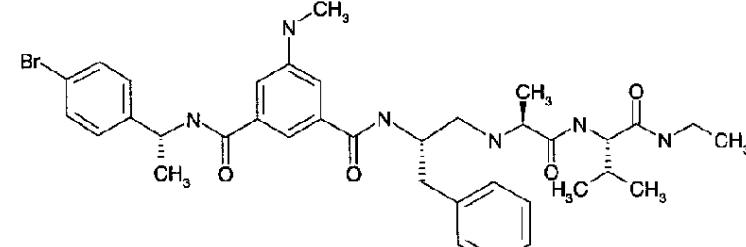
【化 6 1】

(238)		10
(239)		
(240)		20
(241)		30
(242)		40

【0 1 1 8】

50

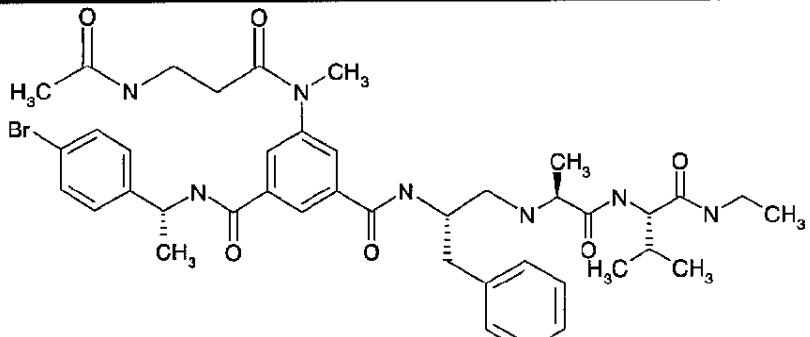
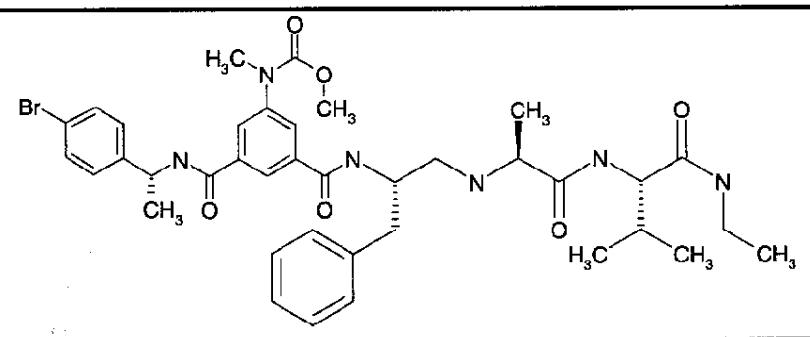
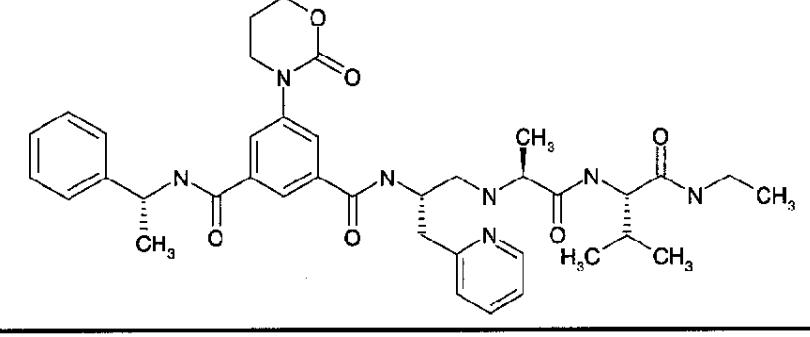
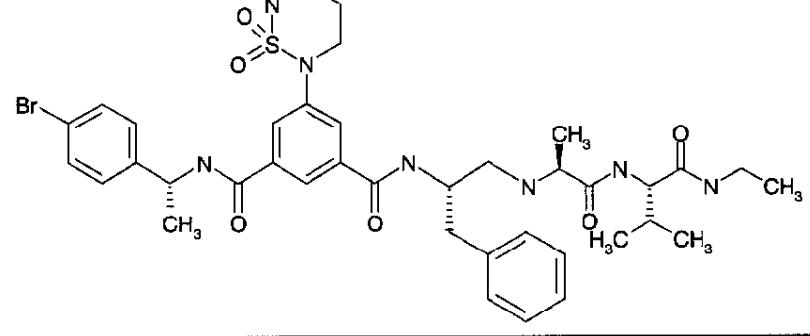
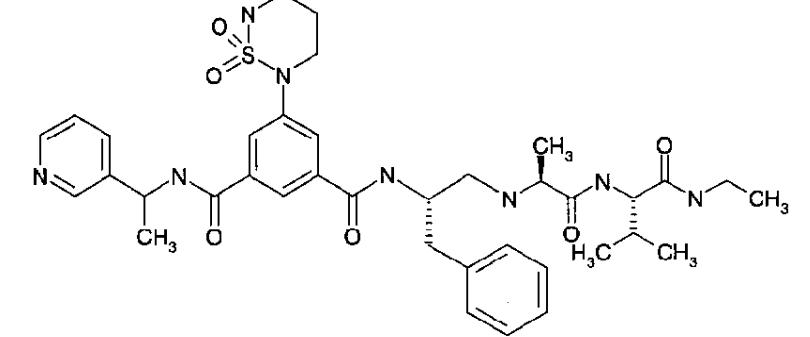
【化 6 2】

(243)		10
(244)		
(245)		20
(246)		30
(247)		40
(248)		

【 0 1 1 9 】

50

【化 6 3】

(249)		10
(250)		20
(251)		30
(252)		40
(253)		50

【 0 1 2 0 】

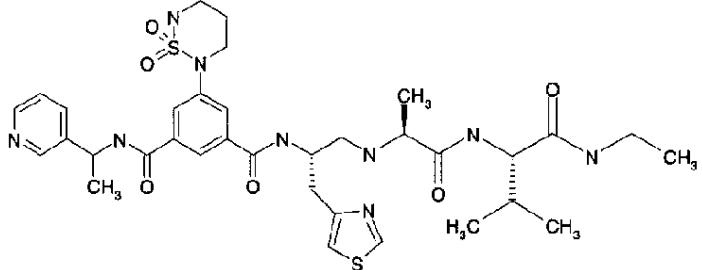
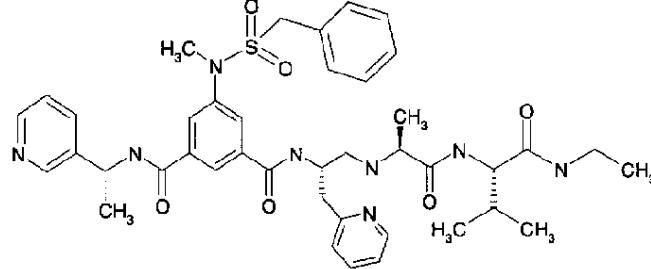
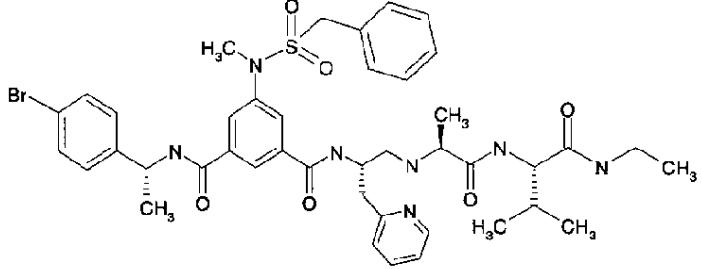
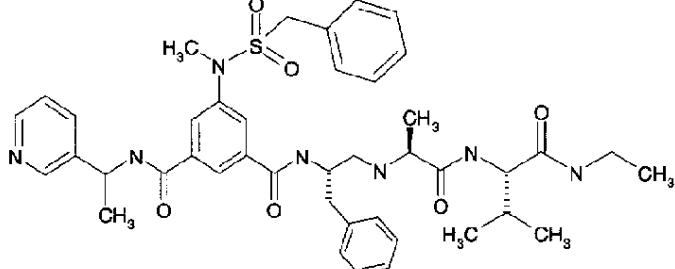
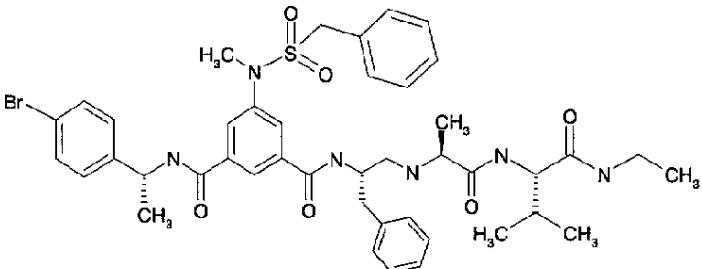
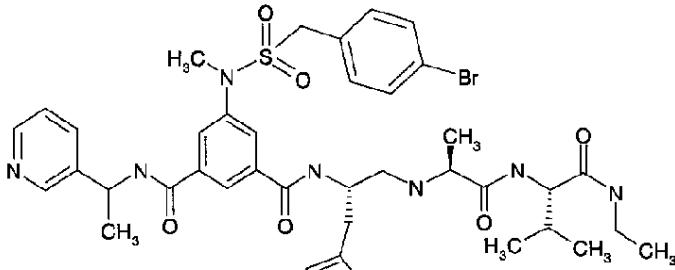
【化 6 4】

(254)		10
(255)		
(256)		20
(257)		30
(258)		40
(259)		

【 0 1 2 1 】

50

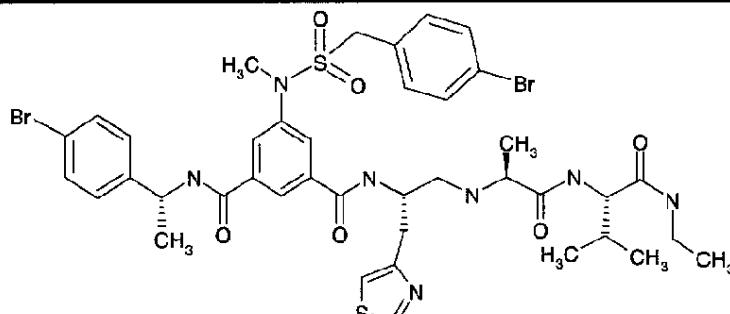
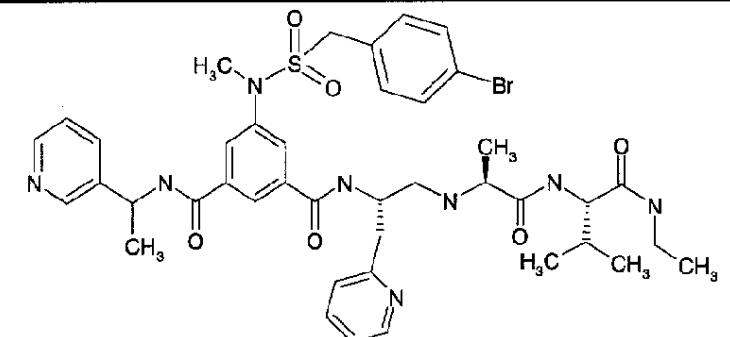
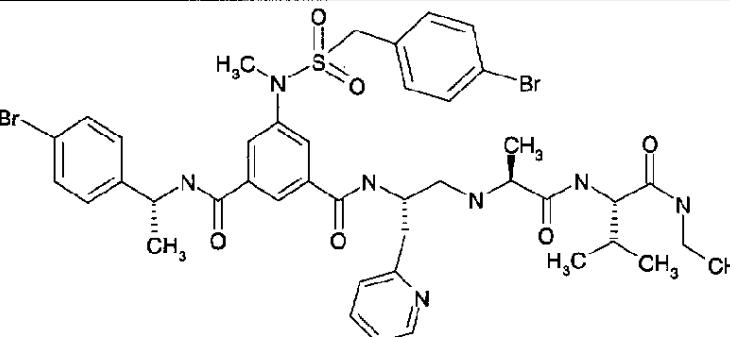
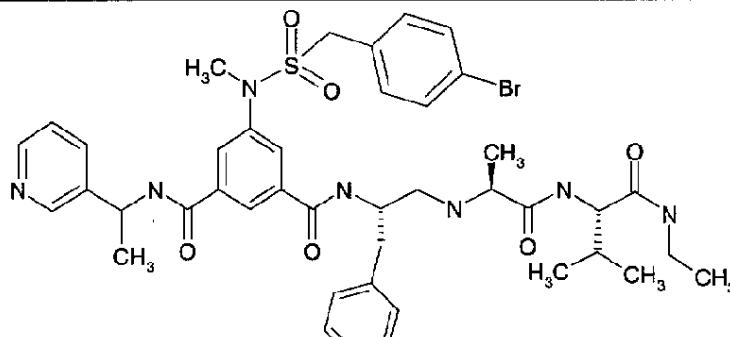
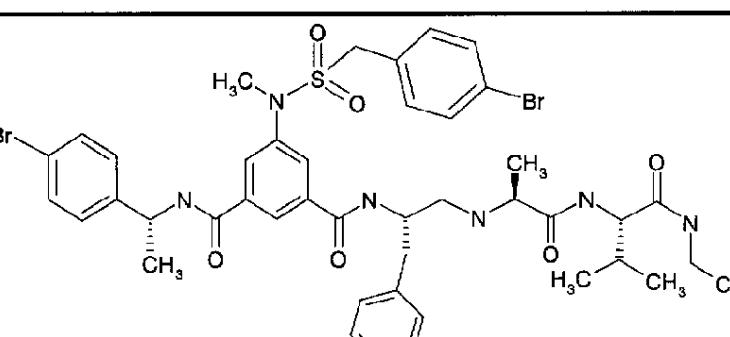
【化 6 5】

(260)		
(261)		10
(262)		20
(263)		30
(264)		
(265)		40

【 0 1 2 2 】

50

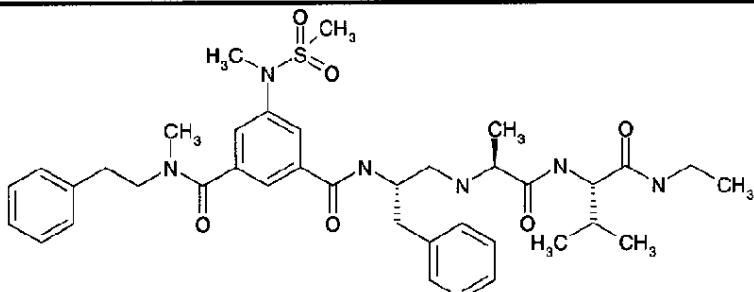
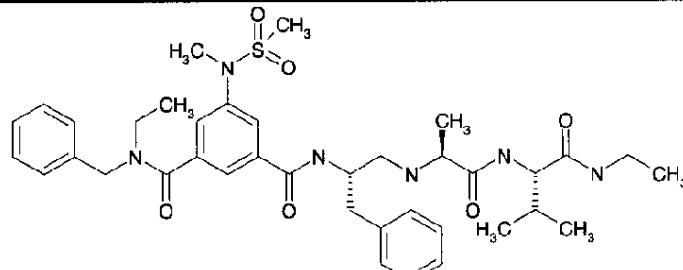
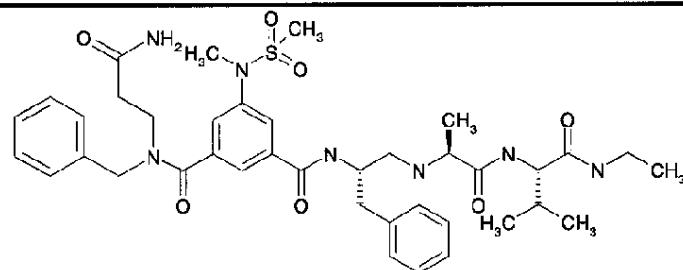
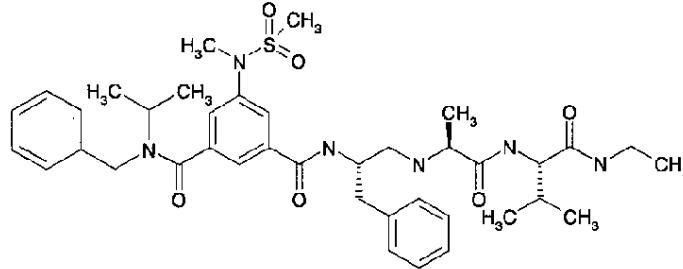
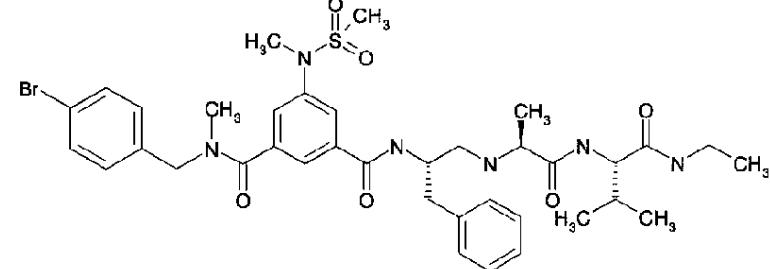
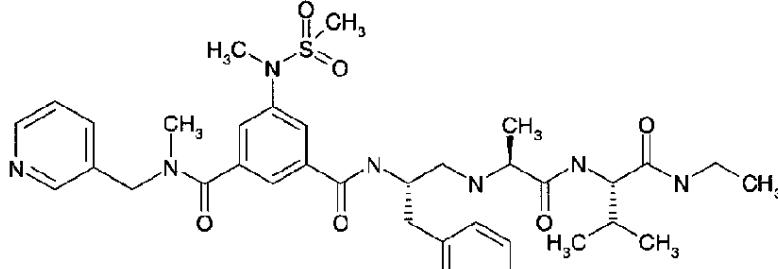
【化 6 6】

(266)		10
(267)		20
(268)		30
(269)		40
(270)		

【 0 1 2 3 】

50

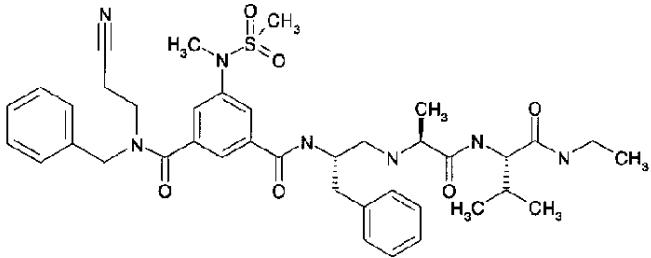
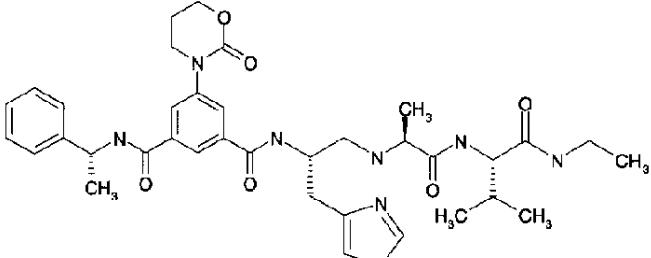
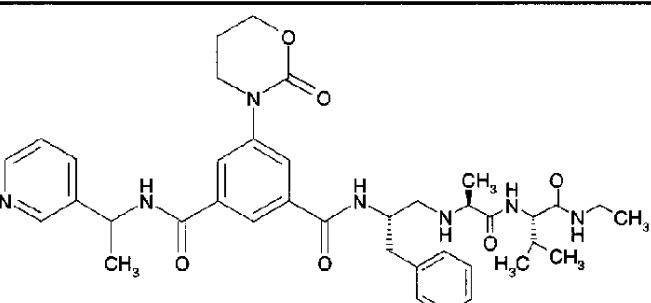
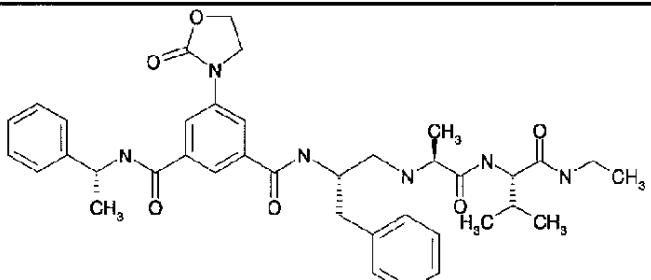
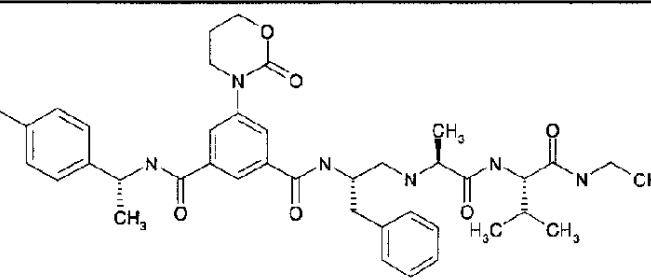
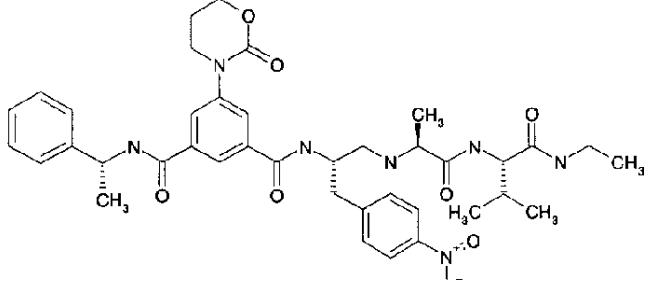
【化 6 7】

(271)		10
(272)		
(273)		20
(274)		30
(275)		40
(276)		

【 0 1 2 4 】

50

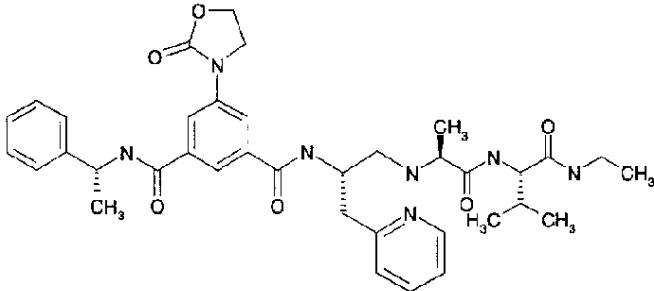
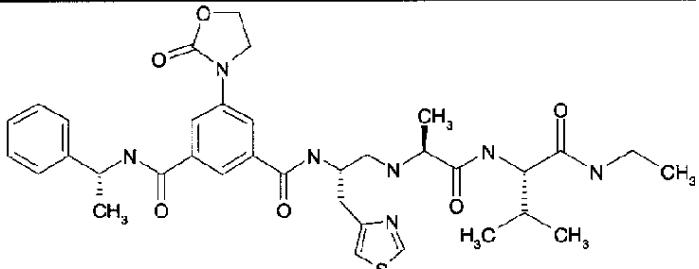
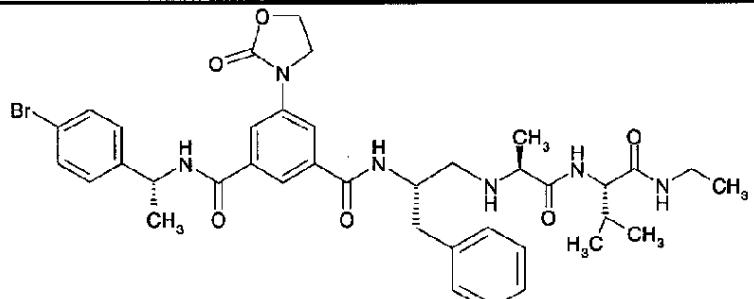
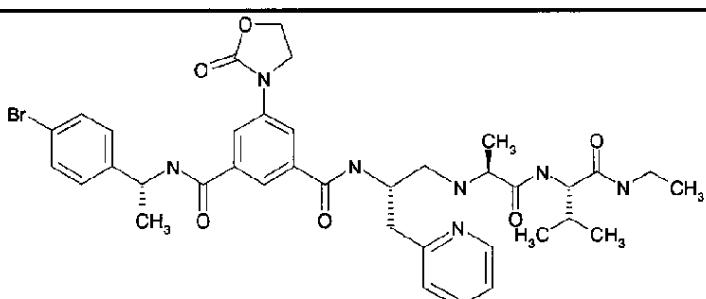
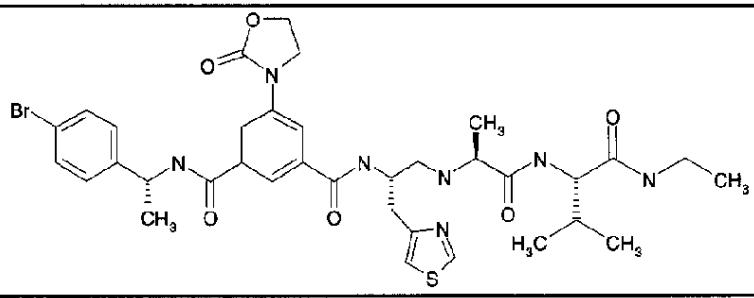
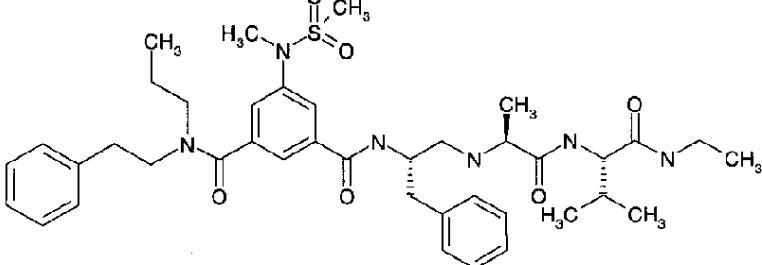
【化 6 8】

(277)		
(278)		10
(279)		20
(280)		30
(281)		40
(282)		

【 0 1 2 5 】

50

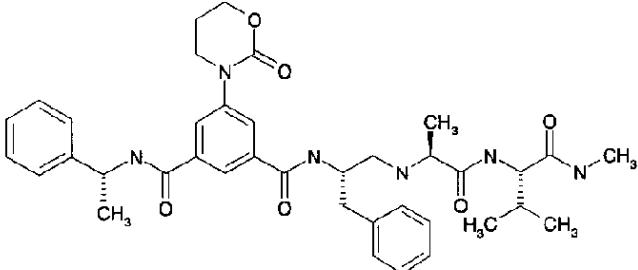
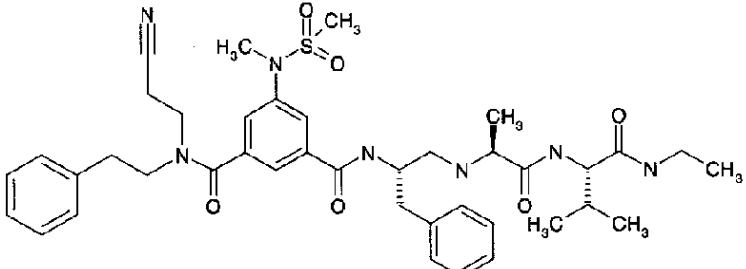
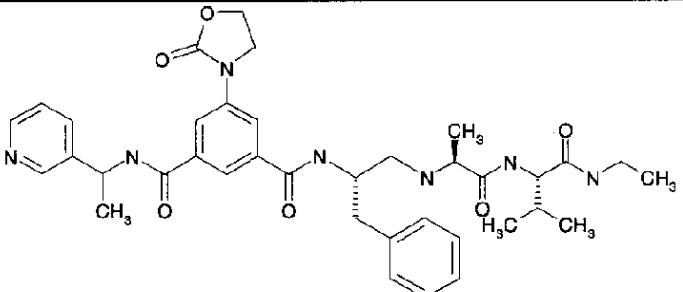
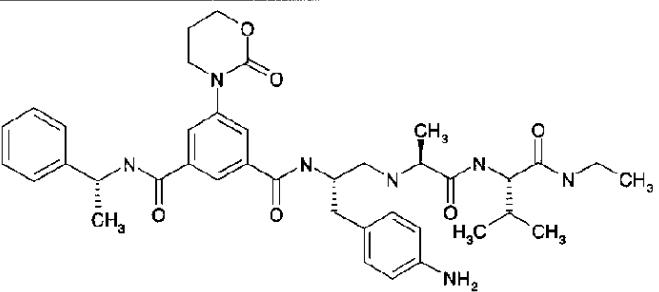
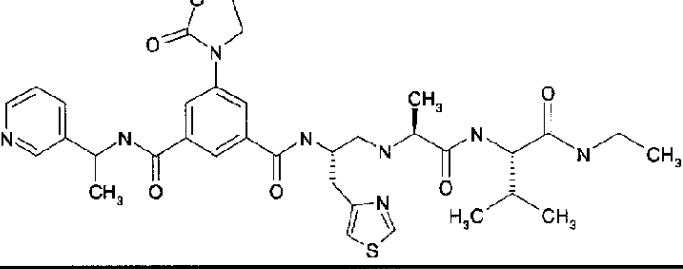
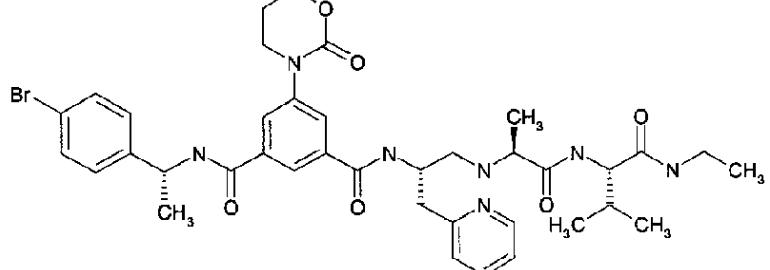
【化 6 9】

(283)		10
(284)		
(285)		20
(286)		30
(287)		40
(288)		

【 0 1 2 6 】

50

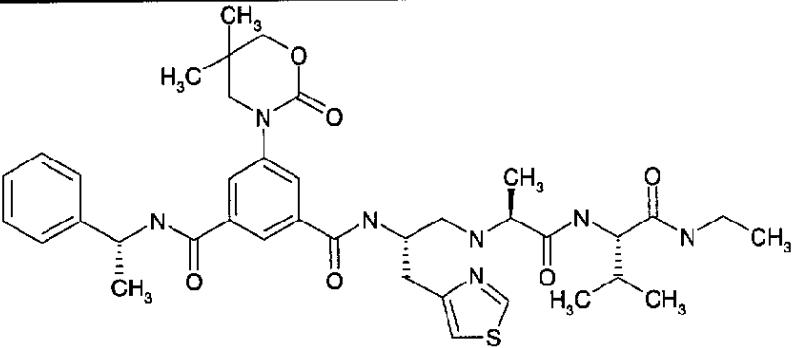
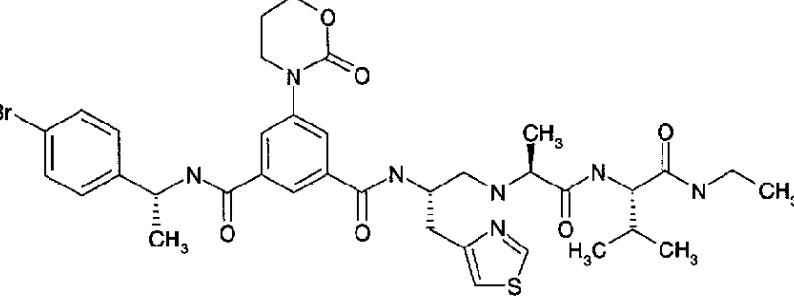
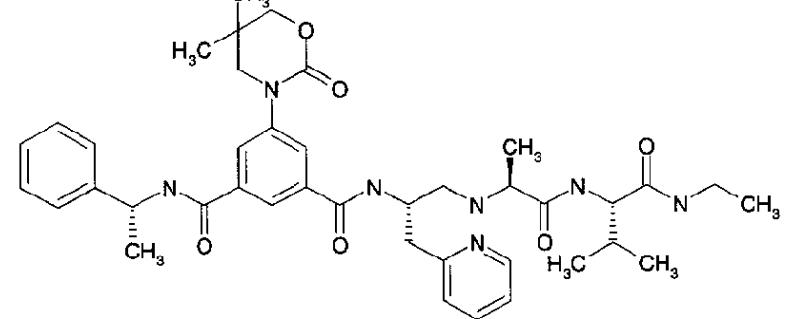
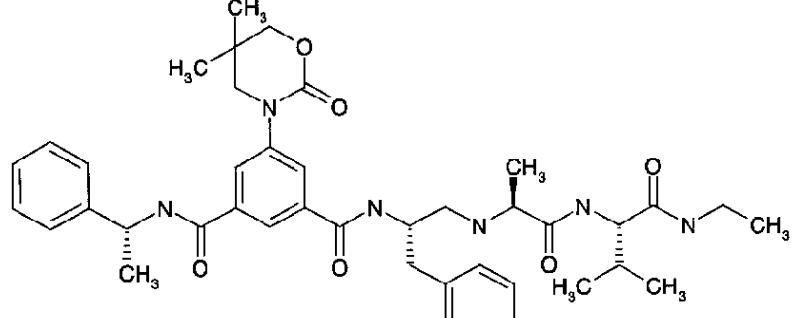
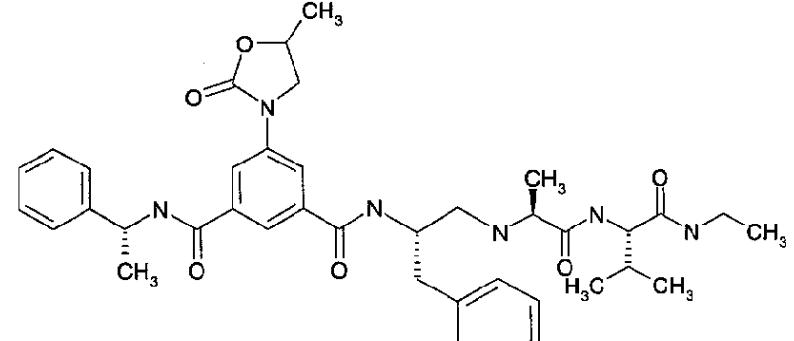
【化70】

(289)		
(290)		10
(291)		20
(292)		30
(293)		40
(294)		

【0 1 2 7】

50

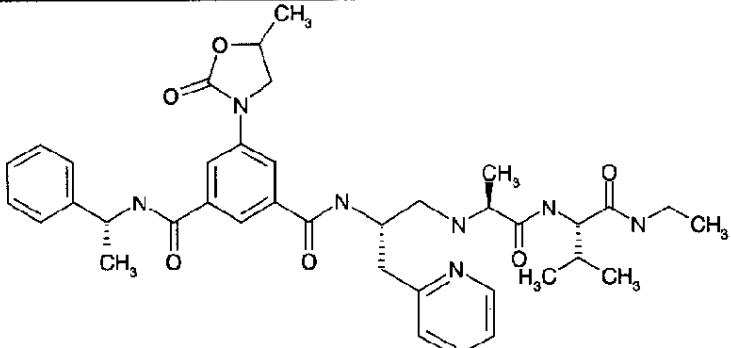
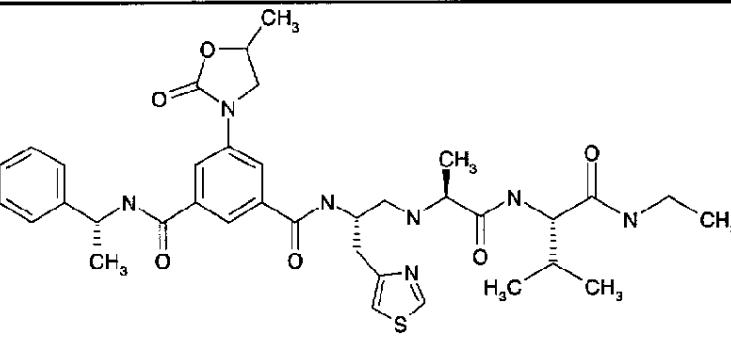
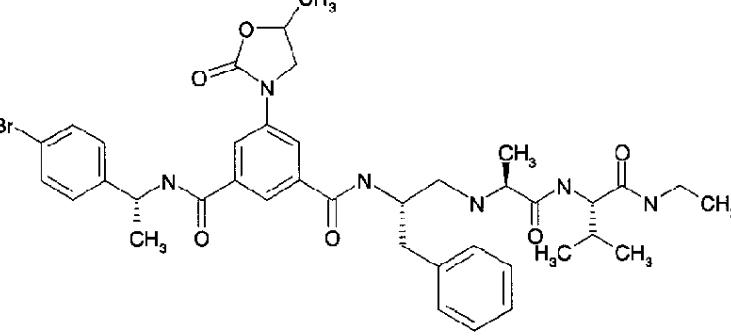
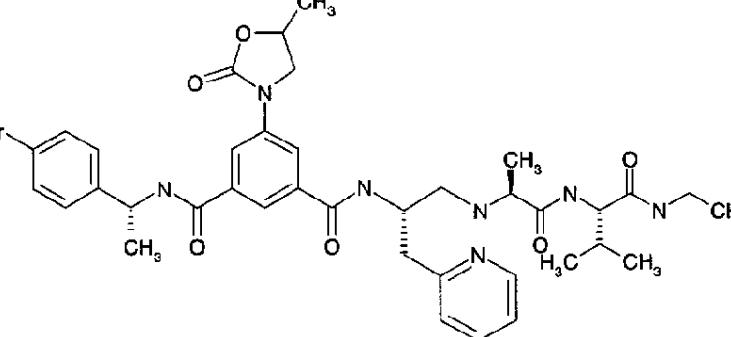
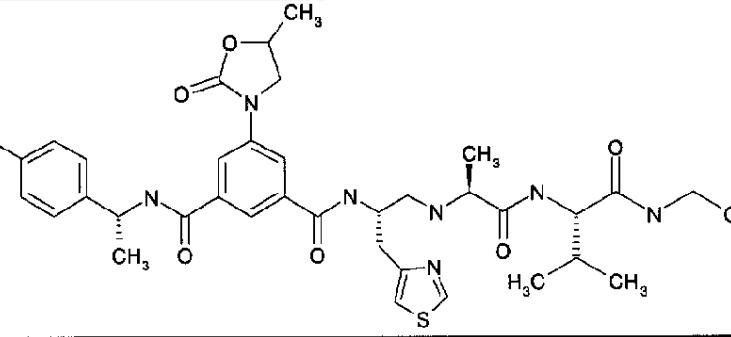
【化71】

(295)		10
(296)		20
(297)		30
(298)		40
(299)		50

【0 1 2 8】

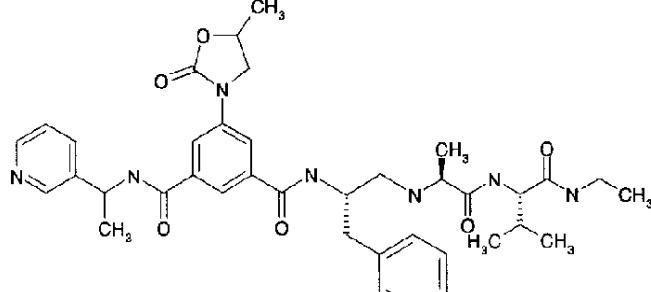
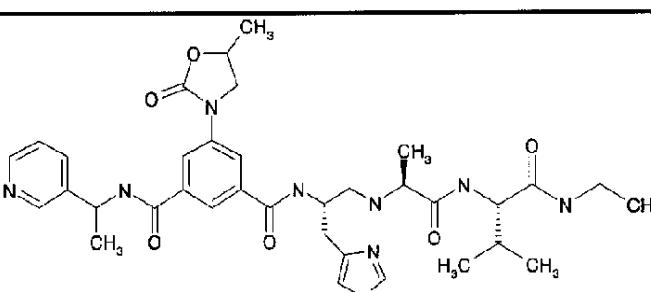
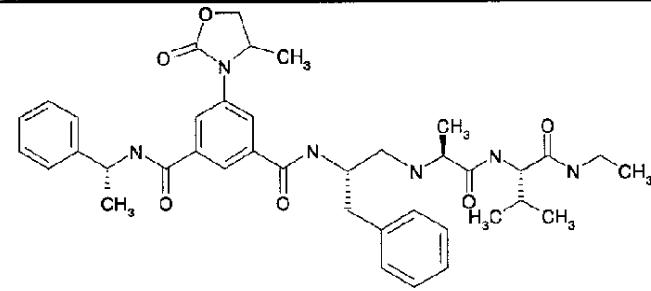
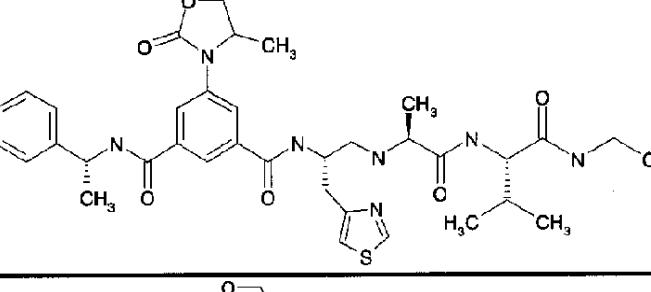
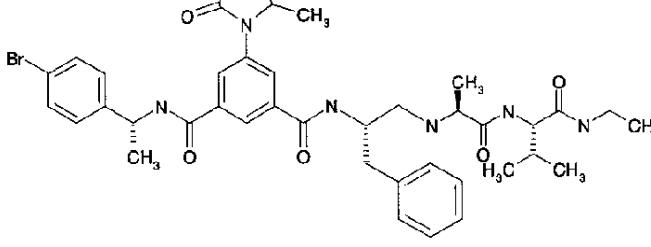
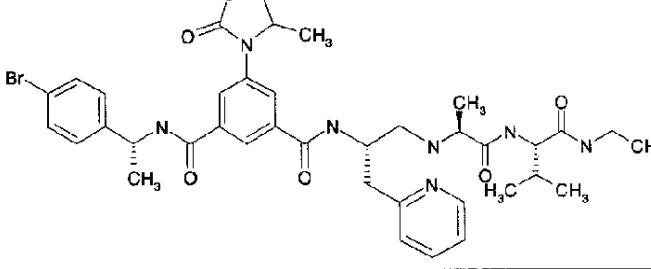
50

【化 7 2】

(300)		10
(301)		20
(302)		30
(303)		40
(304)		50

【 0 1 2 9 】

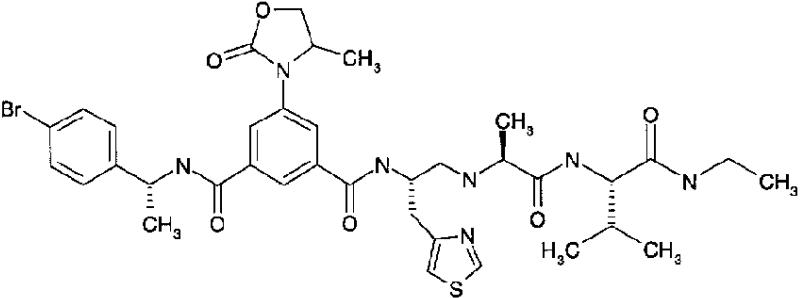
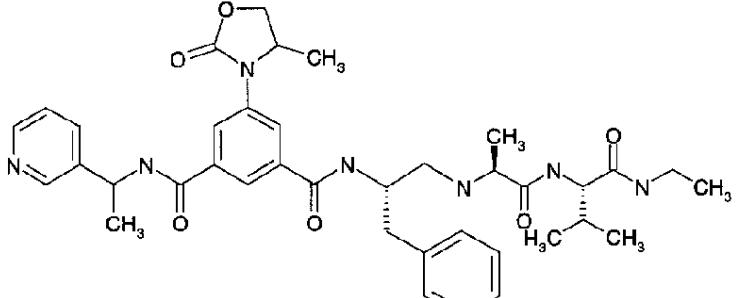
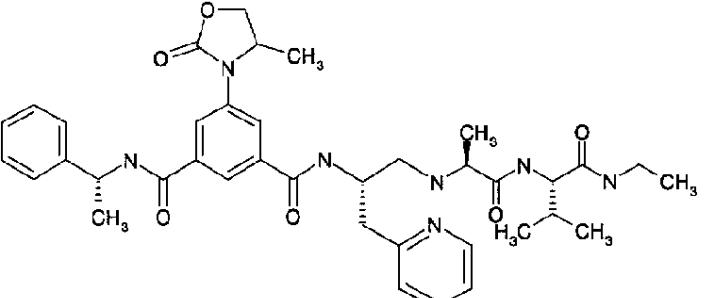
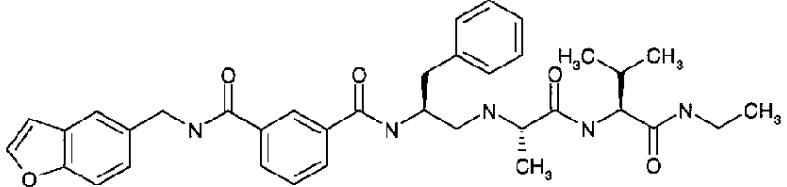
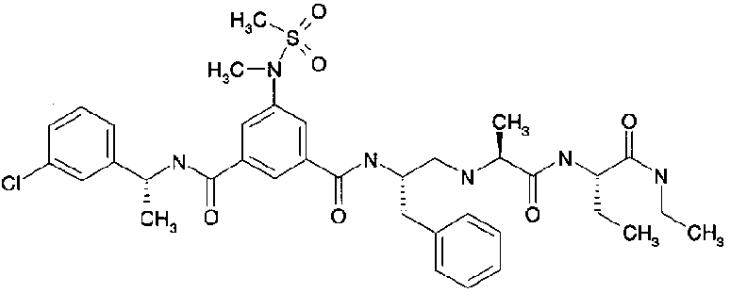
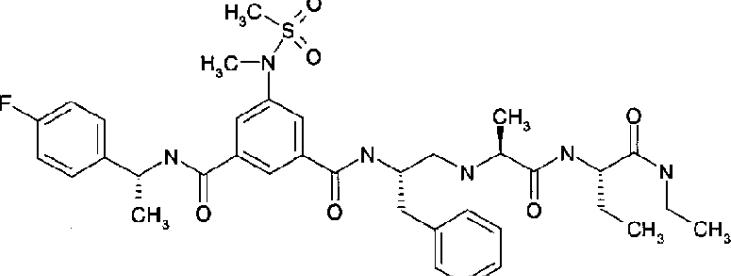
【化73】

(305)		10
(306)		
(307)		20
(308)		30
(309)		40
(310)		

【0130】

50

【化74】

(311)		10
(312)		
(313)		20
(314)		30
(315)		
(316)		40

【0131】

50

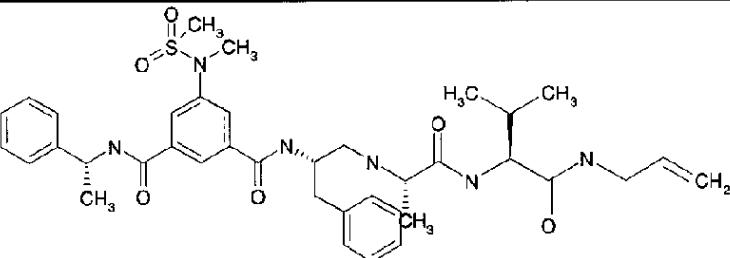
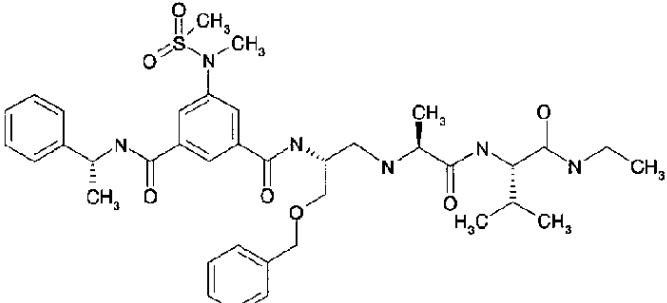
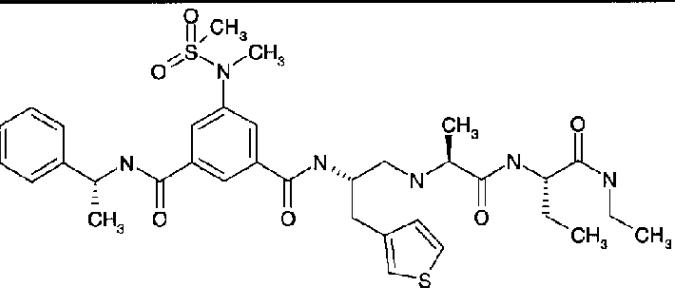
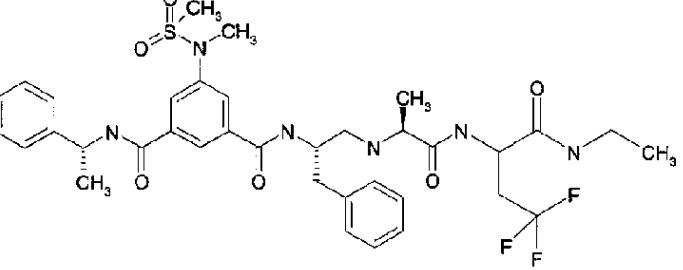
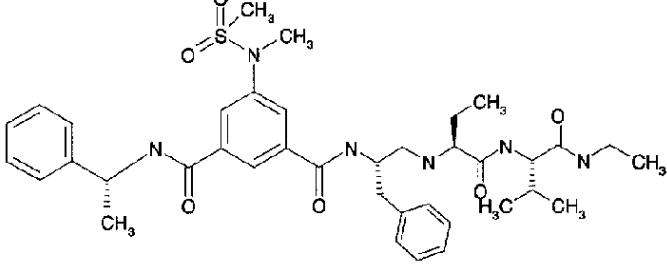
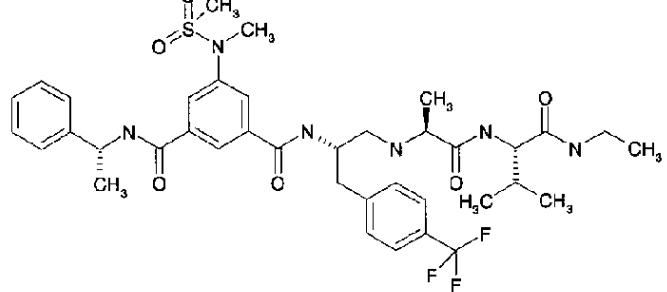
【化 7 5】

(317)		10
(318)		20
(319)		30
(320)		40
(321)		50
(322)		

【 0 1 3 2 】

50

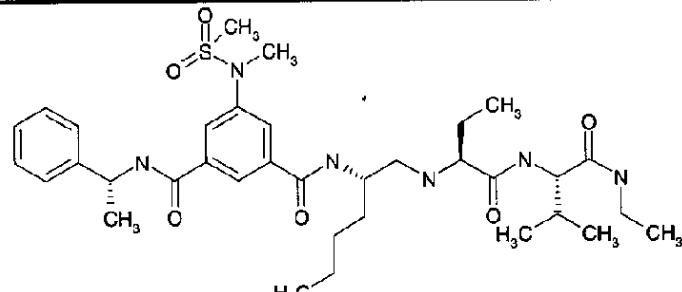
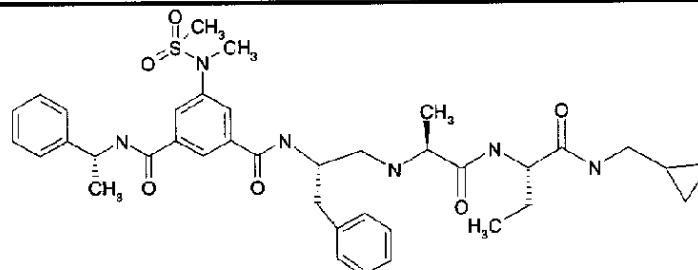
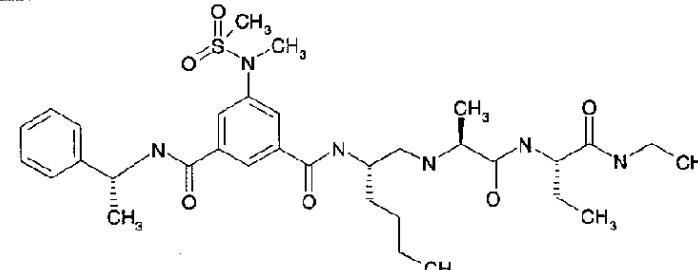
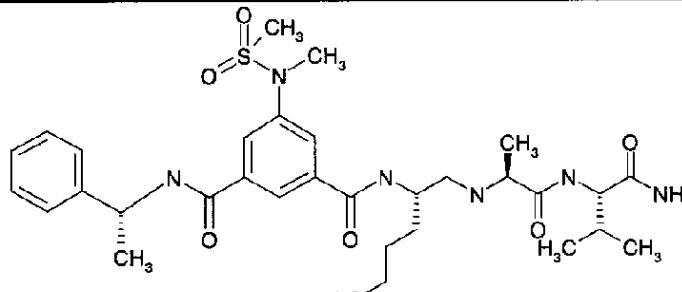
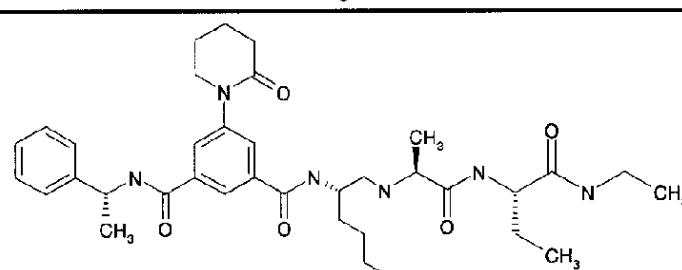
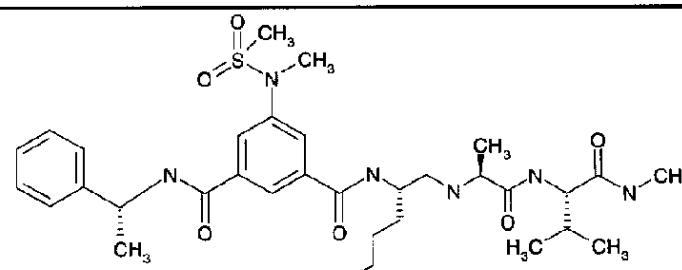
【化76】

(323)		
(324)		10
(325)		20
(326)		30
(327)		40
(328)		

【0133】

50

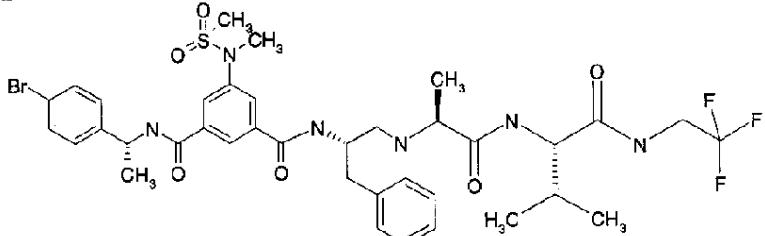
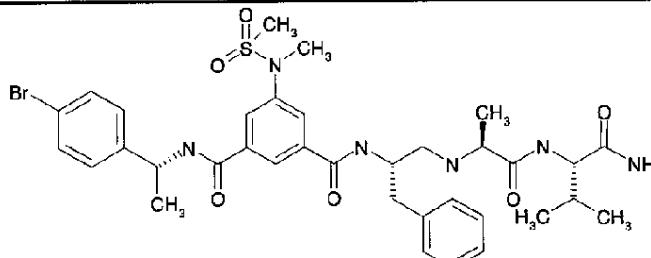
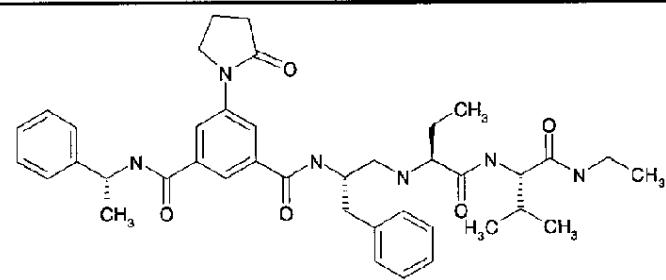
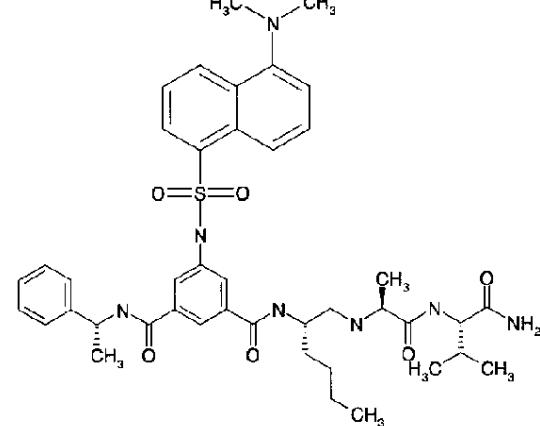
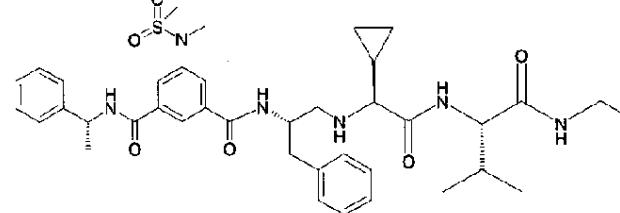
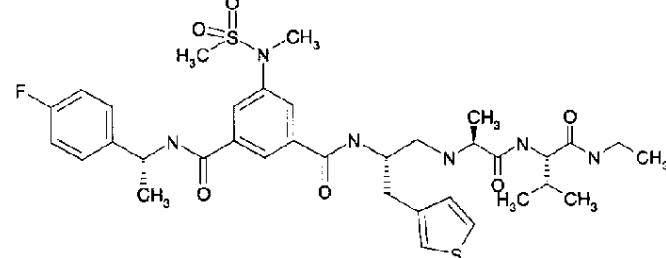
【化77】

(329)		10
(330)		
(331)		20
(332)		30
(333)		40
(334)		

【0 1 3 4】

50

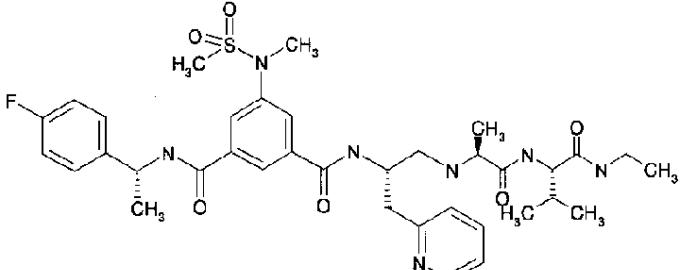
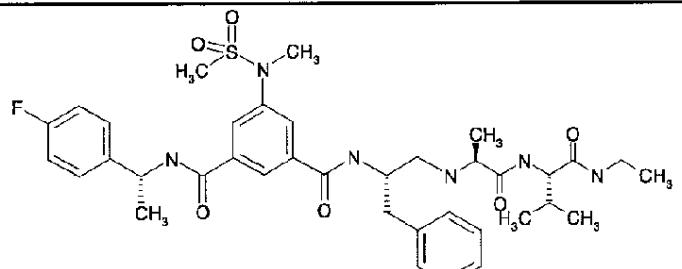
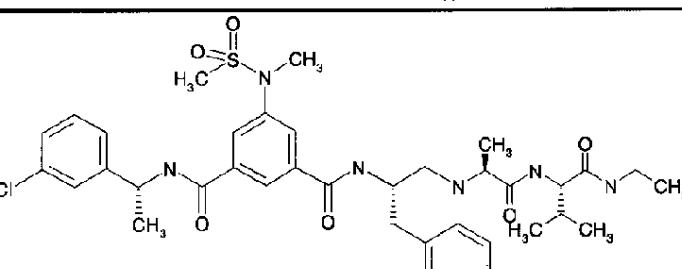
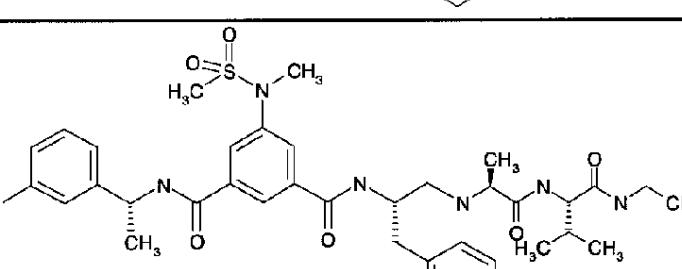
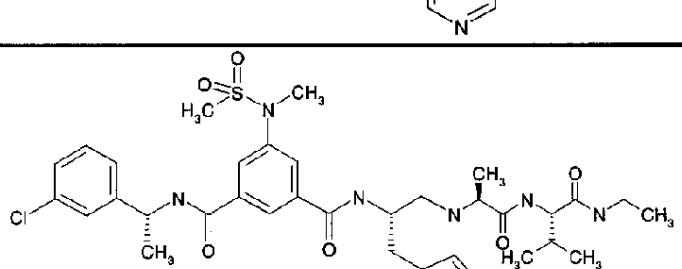
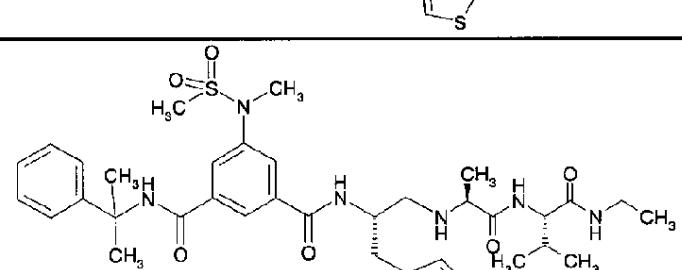
【化78】

(335)		
(336)		10
(337)		20
(338)		30
(339)		40
(340)		

【0135】

50

【化 7 9】

(341)		10
(342)		
(343)		20
(344)		30
(345)		40
(346)		

【 0 1 3 6 】

50

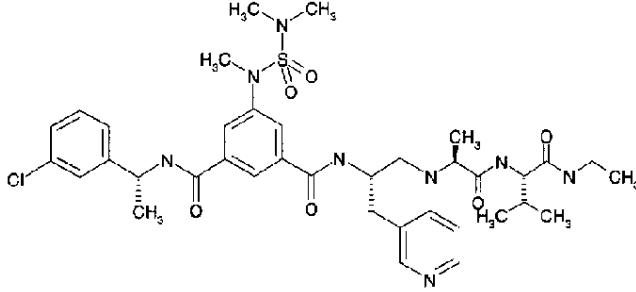
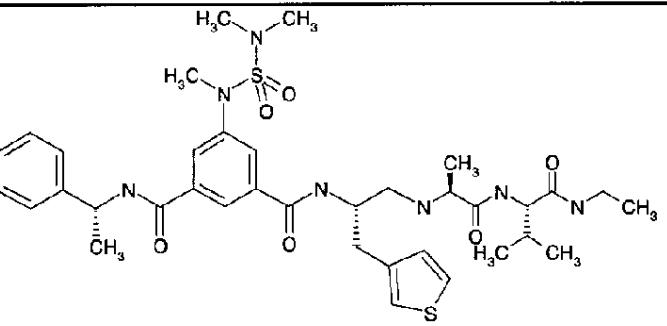
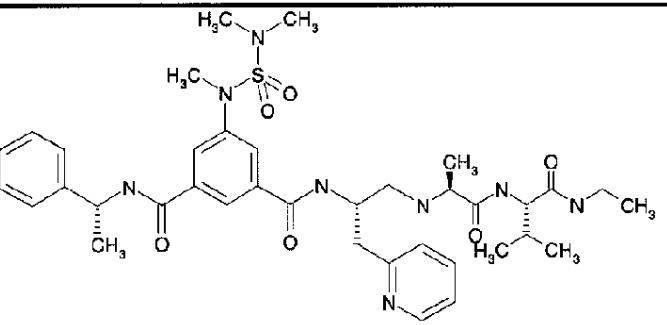
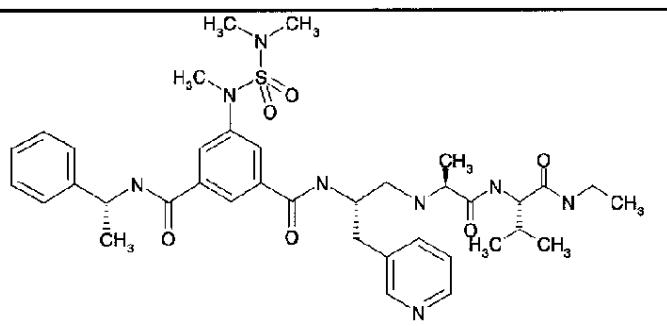
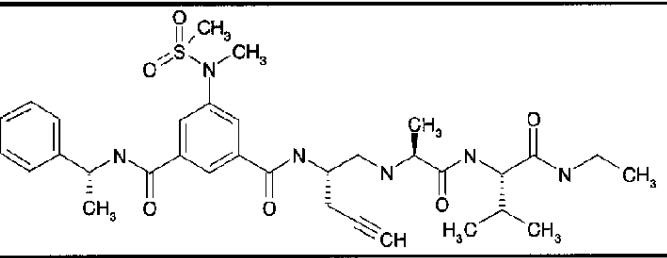
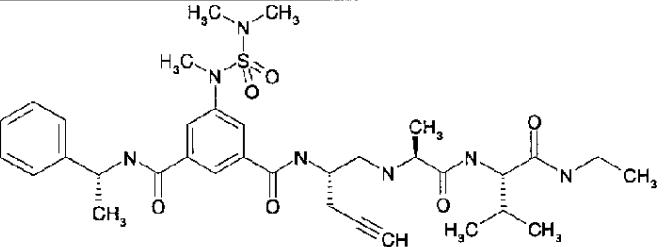
【化 8 0】

(347)		10
(348)		
(349)		20
(350)		30
(351)		40
(352)		

【 0 1 3 7 】

50

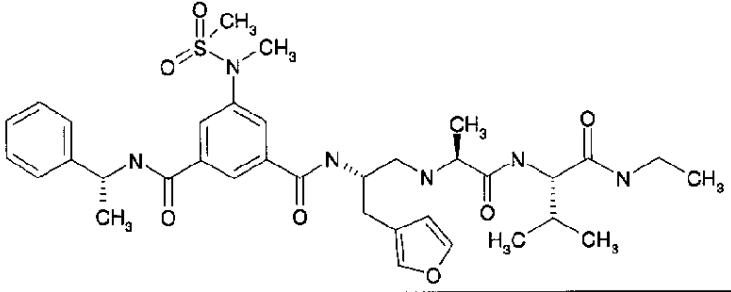
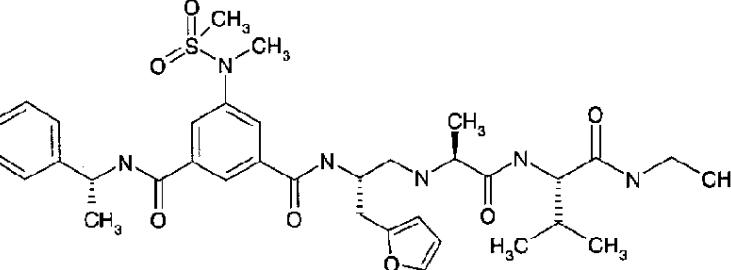
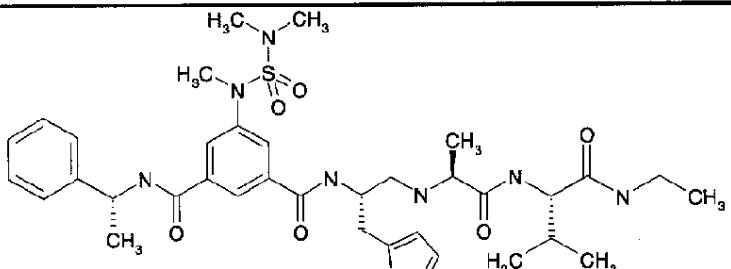
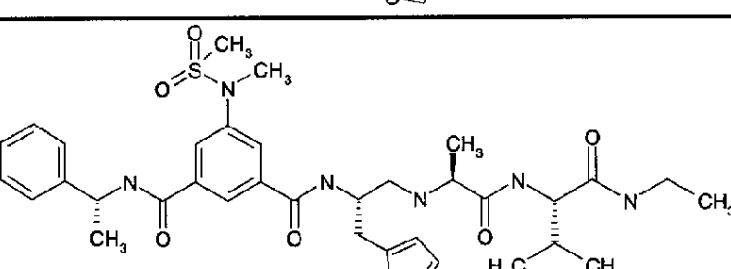
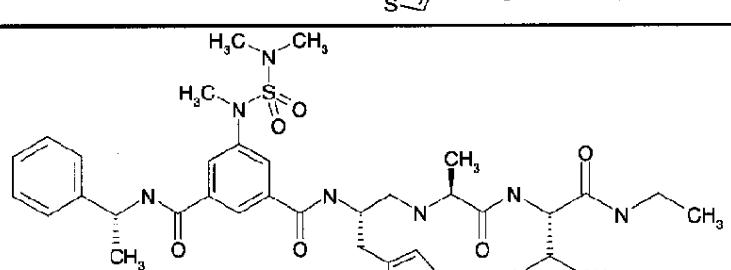
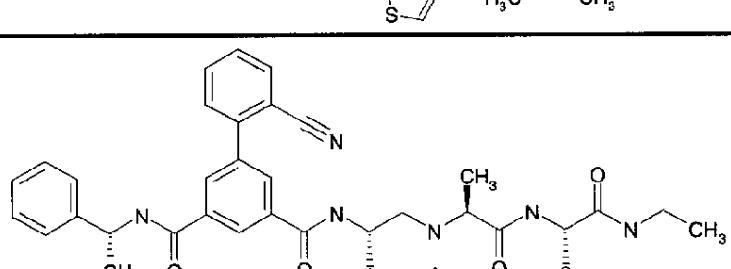
【化 8 1】

(353)		10
(354)		
(355)		20
(356)		30
(357)		40
(358)		

【0 1 3 8】

50

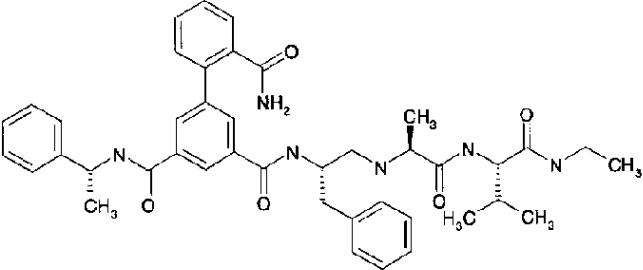
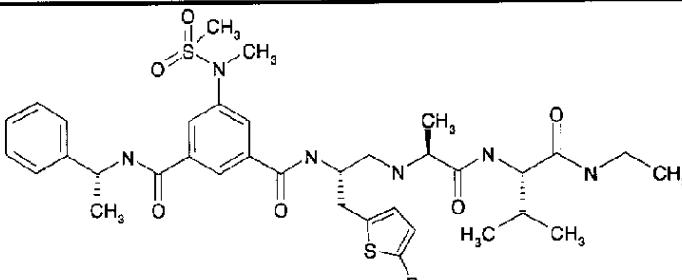
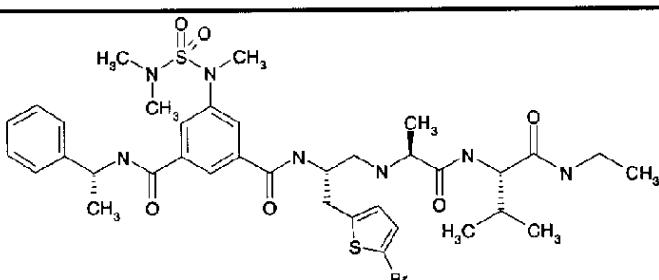
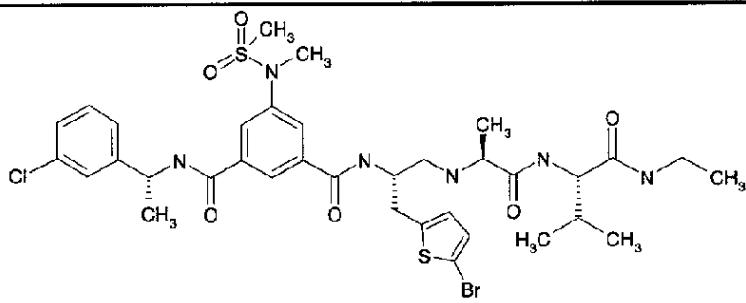
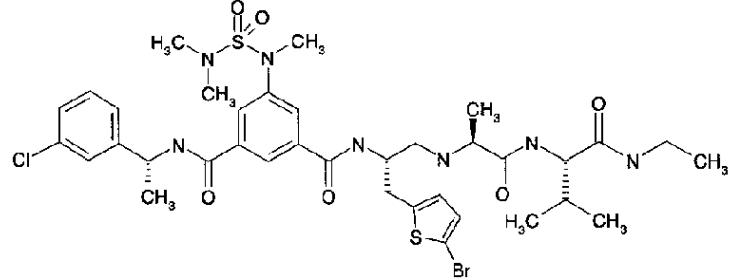
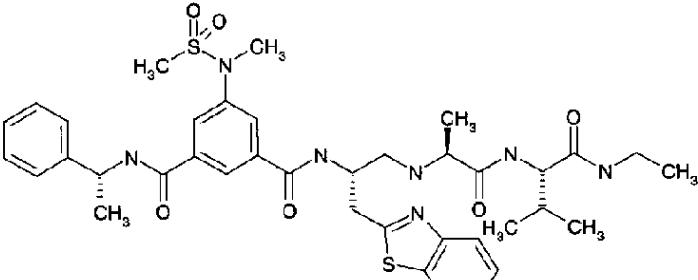
【化 8 2】

(359)		10
(360)		
(361)		20
(362)		30
(363)		
(364)		40

【0 1 3 9】

50

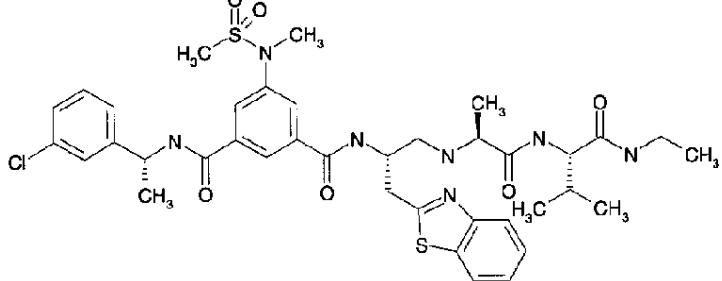
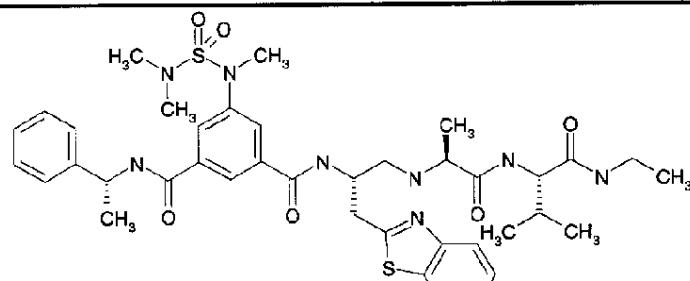
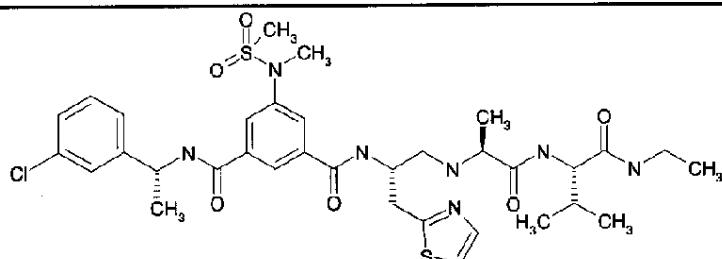
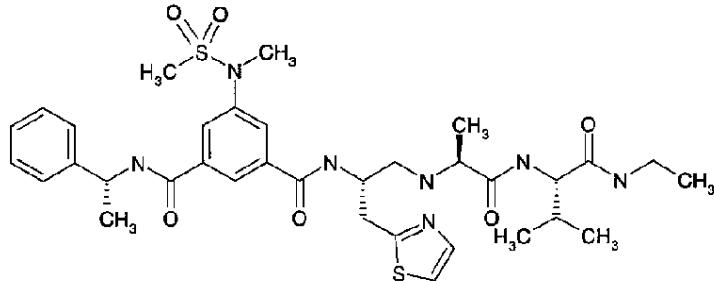
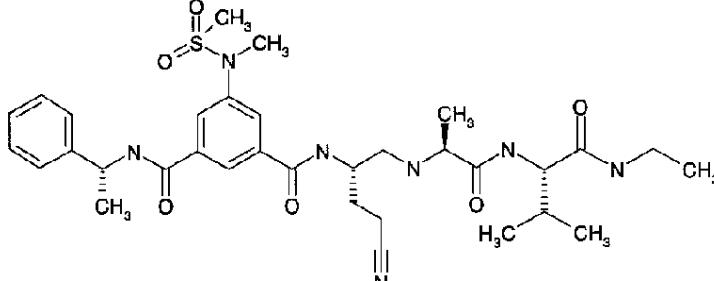
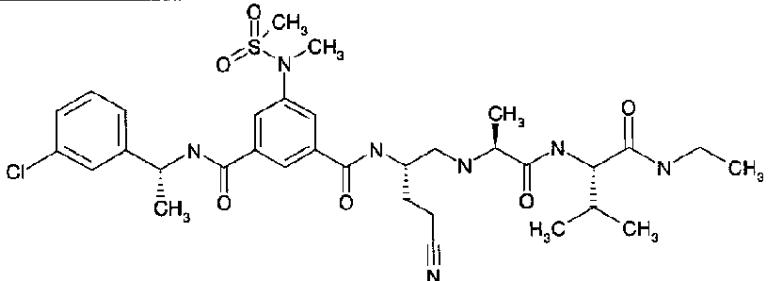
【化 8 3】

(365)		
(366)		10
(367)		20
(368)		30
(369)		
(370)		40

【0 1 4 0】

50

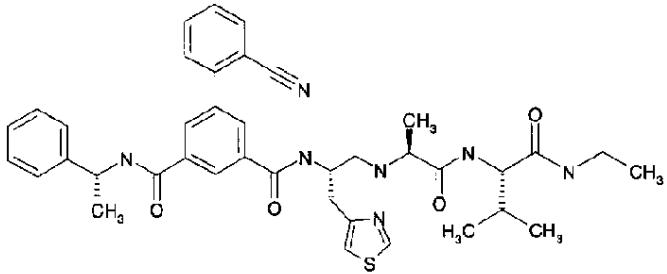
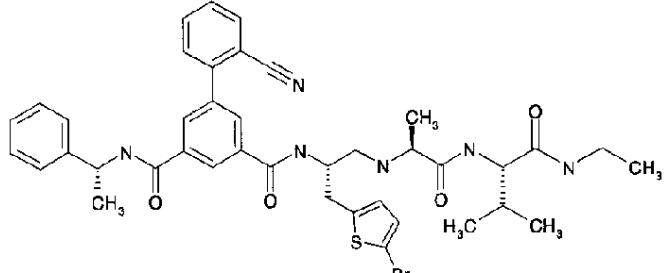
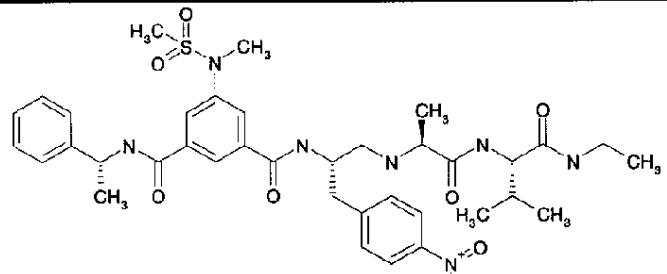
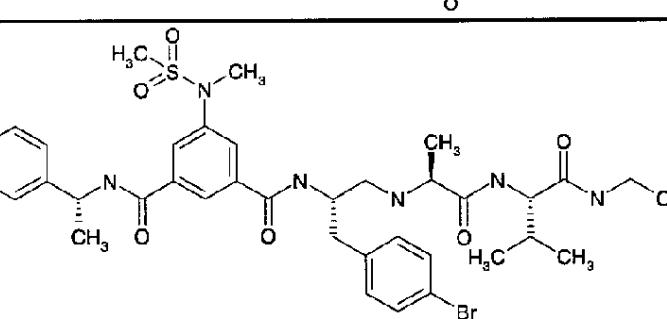
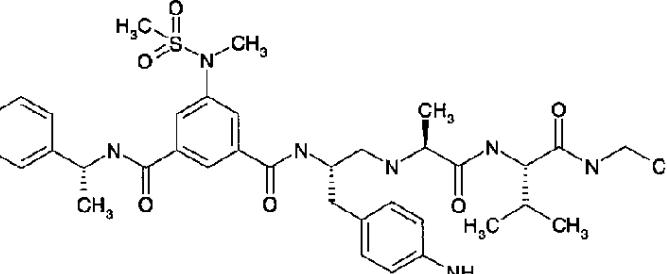
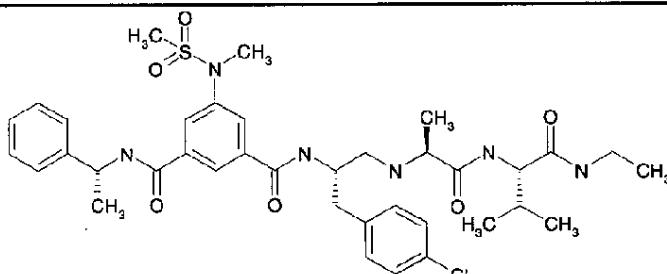
【化 8 4】

(371)		10
(372)		
(373)		20
(374)		30
(375)		40
(376)		

【0 1 4 1】

50

【化 8 5】

(377)		10
(378)		
(379)		20
(380)		30
(381)		40
(382)		

【 0 1 4 2 】

50

【化 8 6】

(383)		10
(384)		
(385)		20
(386)		30
(387)		40
(388)		

【 0 1 4 3 】

50

【化 8 7】

(389)		10
(390)		
(391)		20
(392)		30
(393)		40
(394)		

【0 1 4 4】

50

【化 8 8】

(395)		10
(396)		
(397)		20
(398)		30
(399)		40
(400)		

【 0 1 4 5 】

50

【化 8 9】

(401)		
(402)		10
(403)		20
(404)		30
(405)		40
(406)		

【 0 1 4 6 】

50

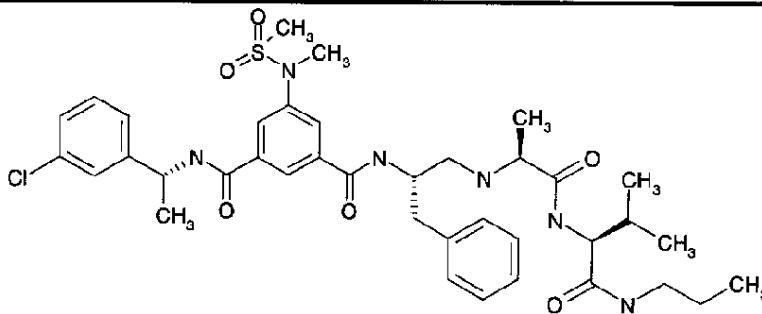
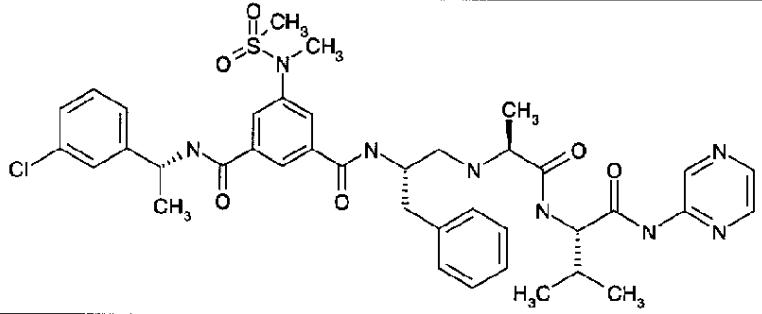
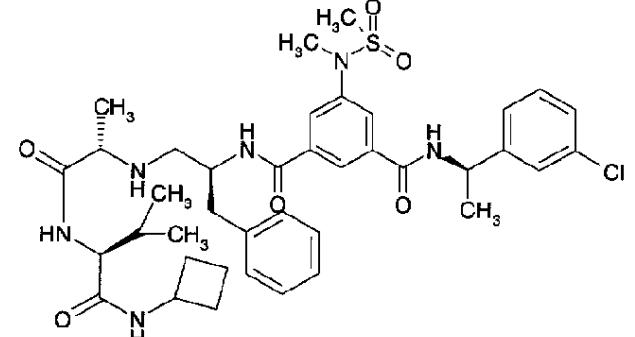
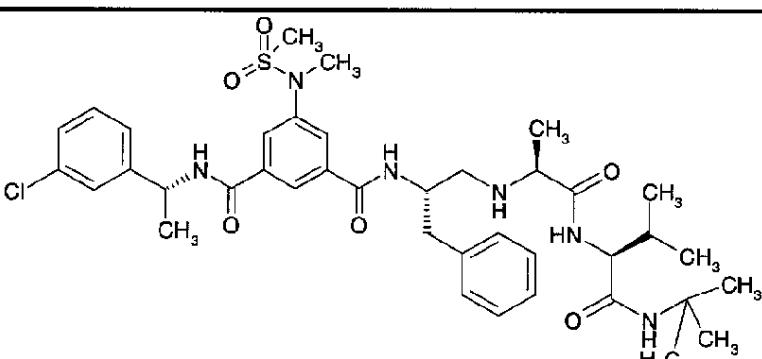
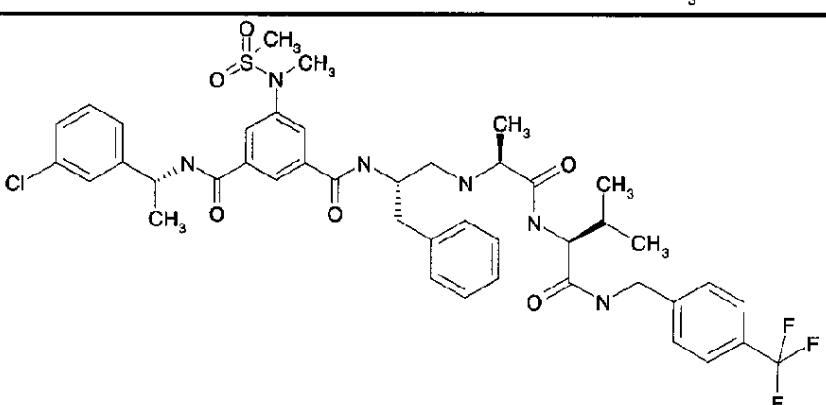
【化 9 0】

(407)		10
(408)		
(409)		20
(410)		30
(411)		
(412)		40

【 0 1 4 7 】

50

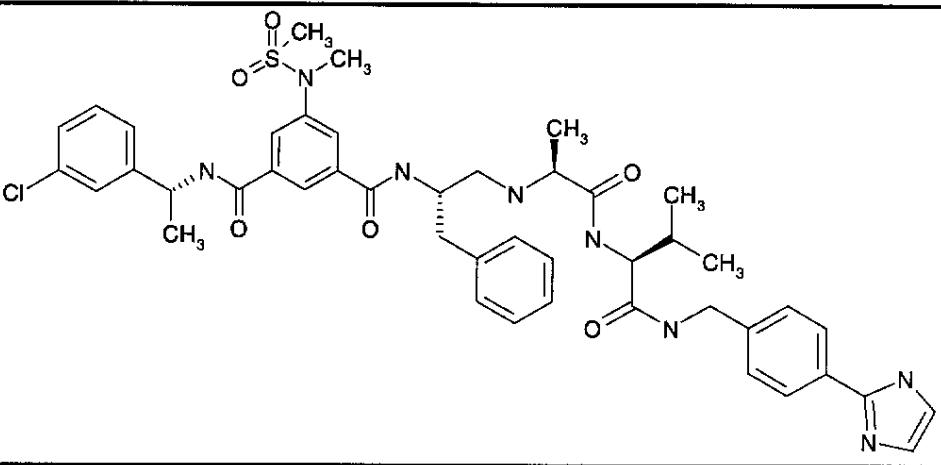
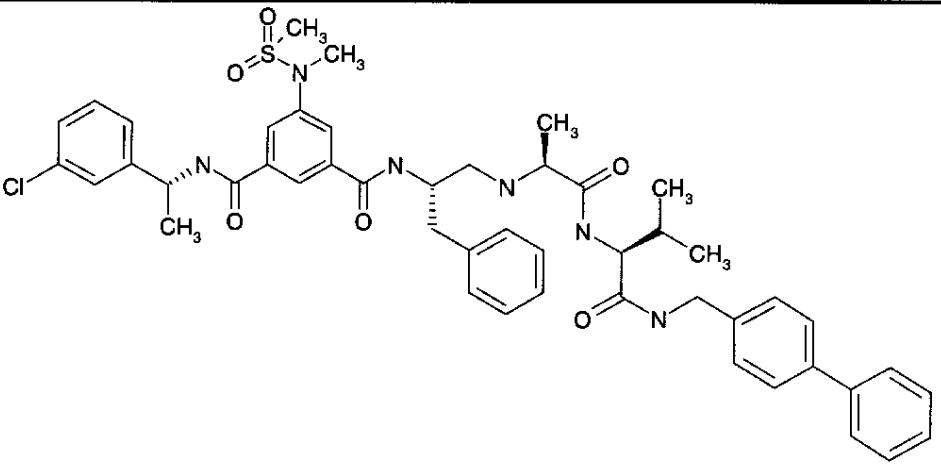
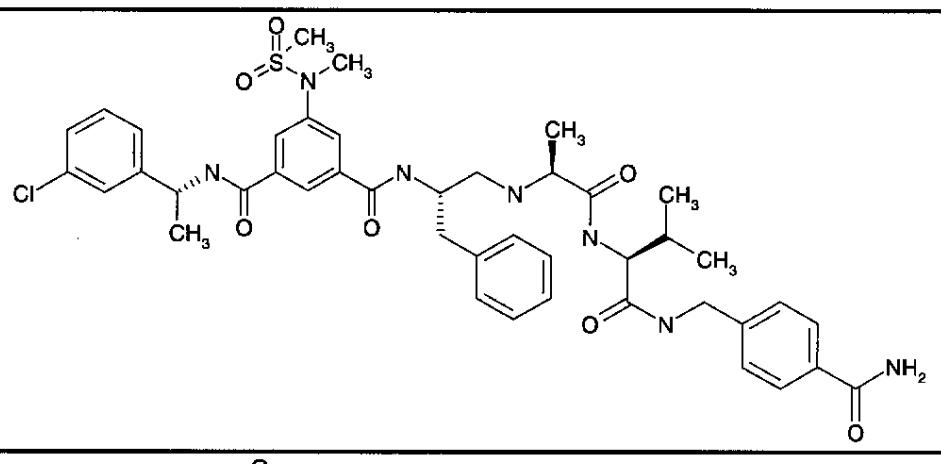
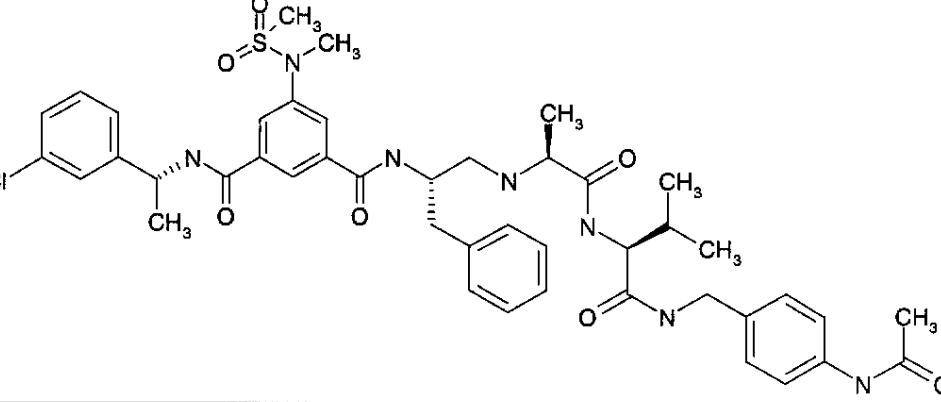
【化91】

(413)		10
(414)		
(415)		20
(416)		30
(417)		40

【0148】

50

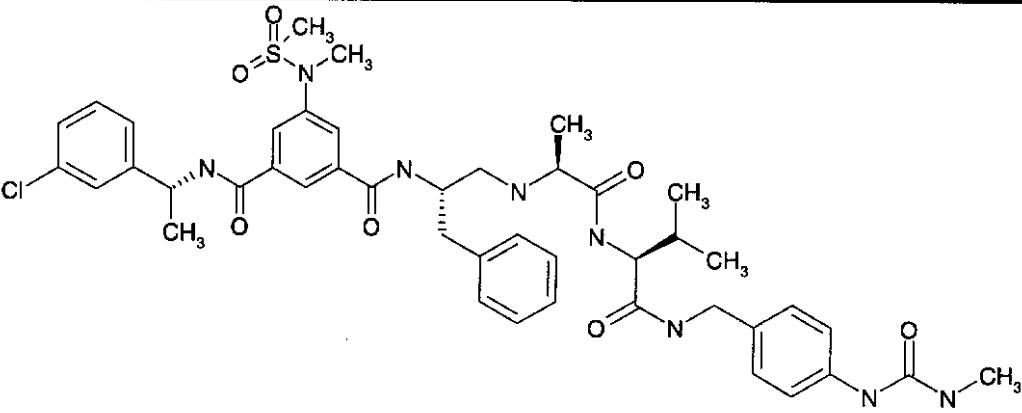
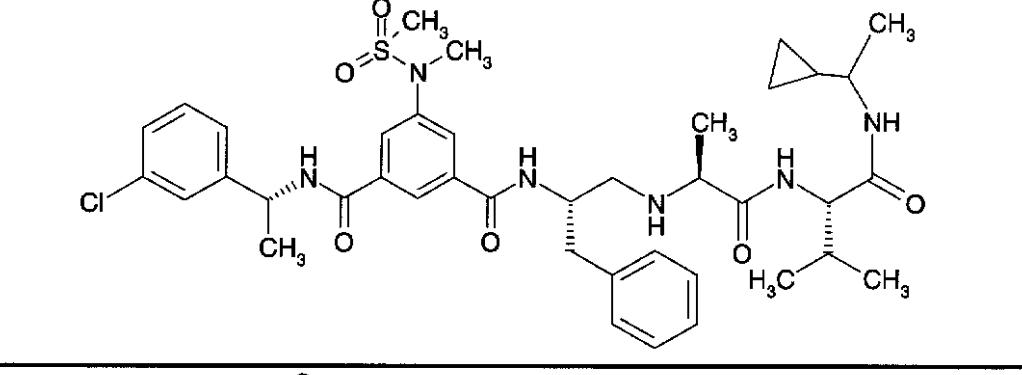
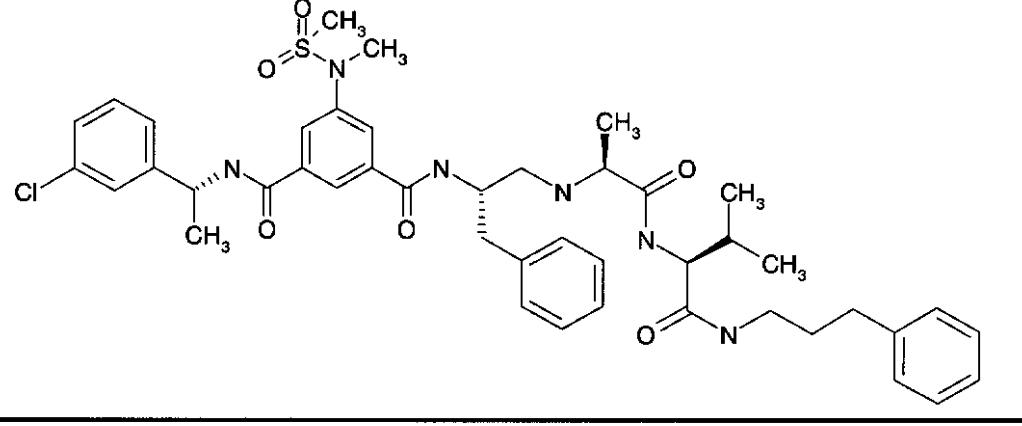
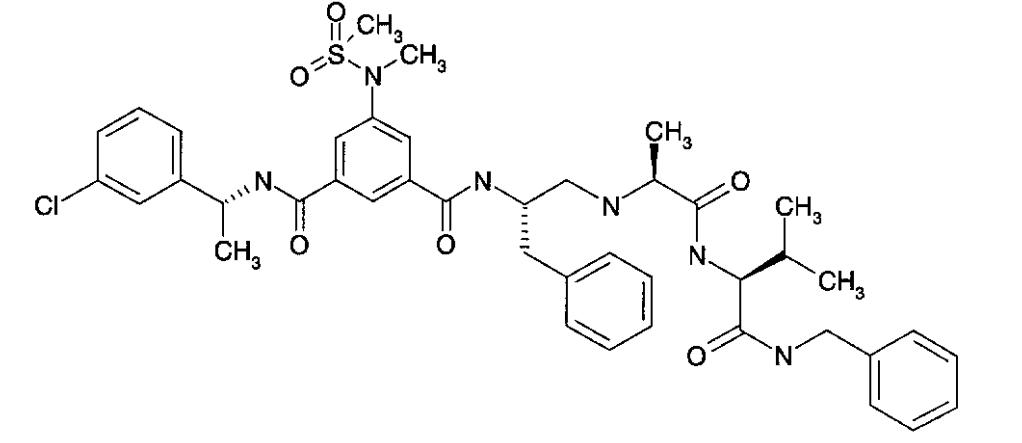
【化 9 2】

(418)		10
(419)		20
(420)		30
(421)		40

【0 1 4 9】

50

【化93】

(422)		10
(423)		20
(424)		30
(425)		40

【0150】

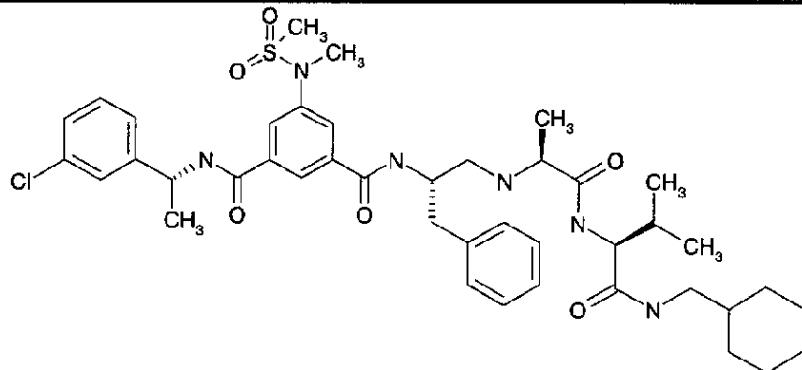
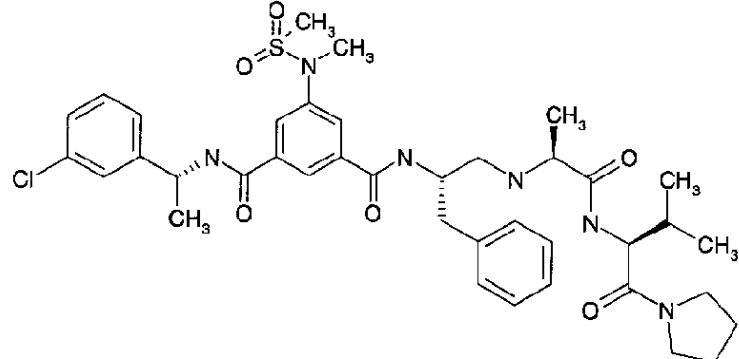
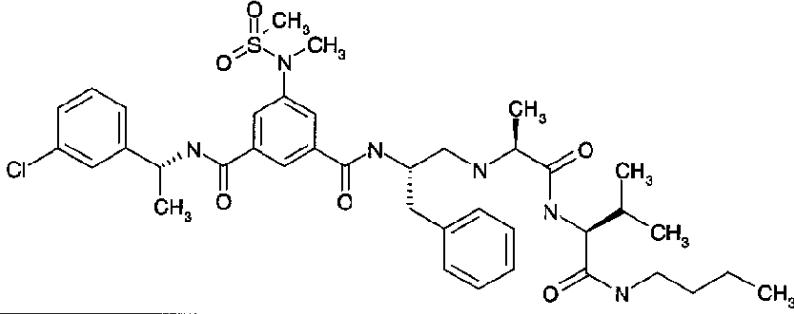
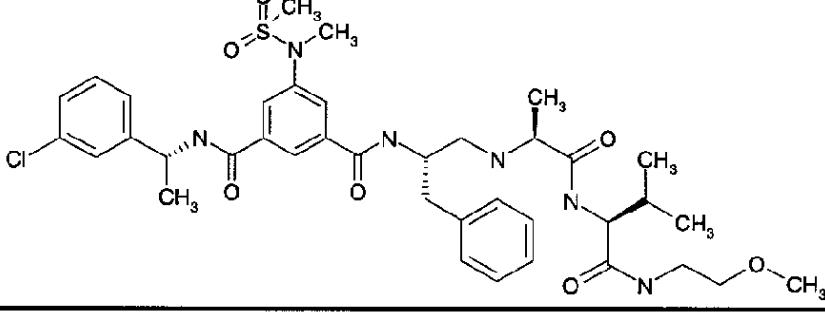
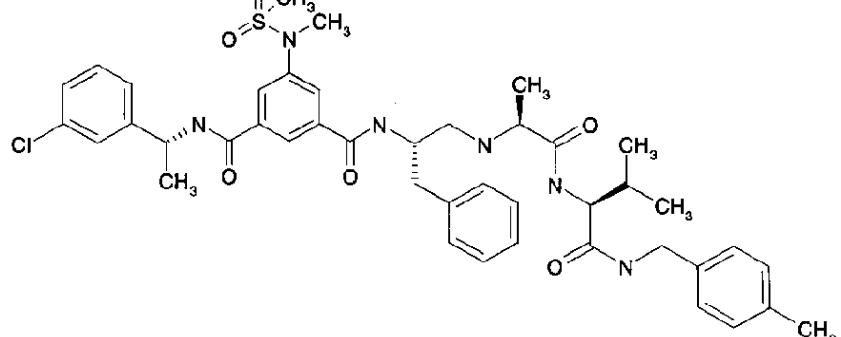
【化94】

(426)	<p>Chemical structure (426) is a complex molecule containing a cyclohexyl group, a phenyl ring, a chlorophenyl ring, and a sulfonamide group ($\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-$). It features multiple amide linkages and chiral centers.</p>	10
(427)	<p>Chemical structure (427) is a complex molecule containing a phenyl ring, a chlorophenyl ring, and a pyridine ring. It features multiple amide linkages and chiral centers.</p>	20
(428)	<p>Chemical structure (428) is a complex molecule containing a phenyl ring, a chlorophenyl ring, and a benzyl group. It features multiple amide linkages and chiral centers.</p>	30
(429)	<p>Chemical structure (429) is a complex molecule containing a phenyl ring, a chlorophenyl ring, and a pyridine ring. It features multiple amide linkages and chiral centers.</p>	40

【0151】

50

【化95】

(430)		10
(431)		20
(432)		30
(433)		40
(434)		50

【0152】

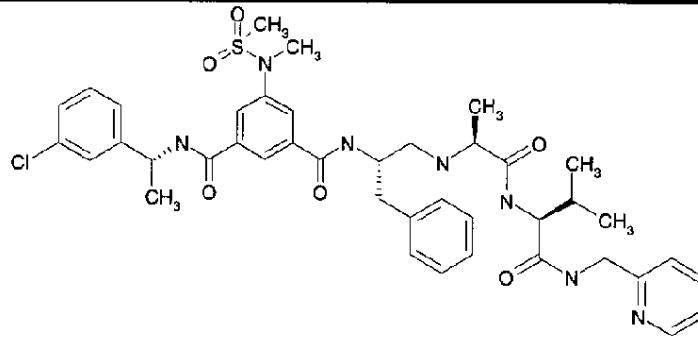
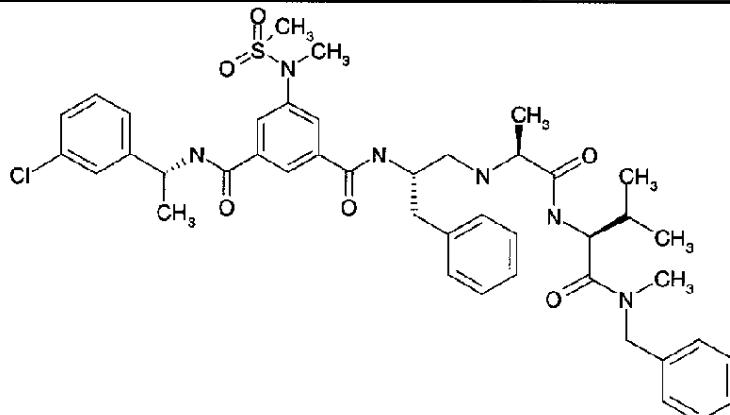
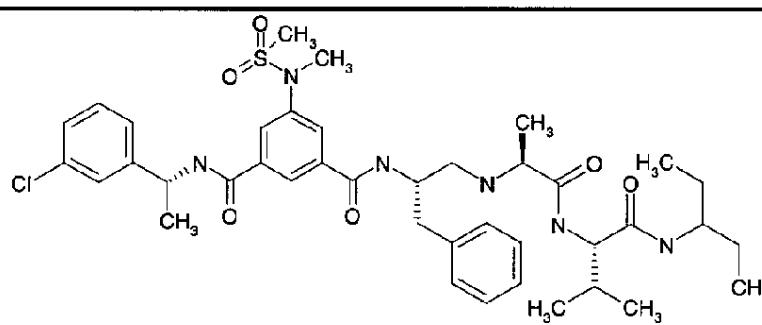
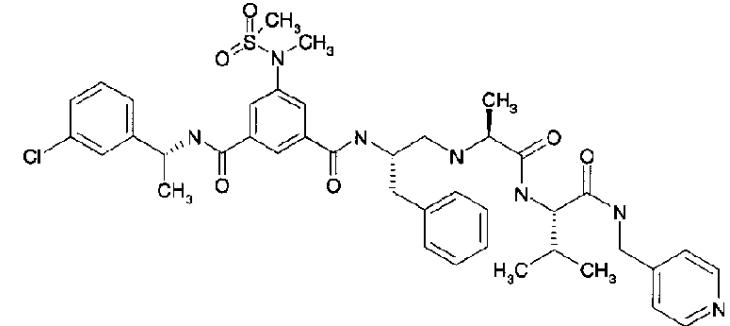
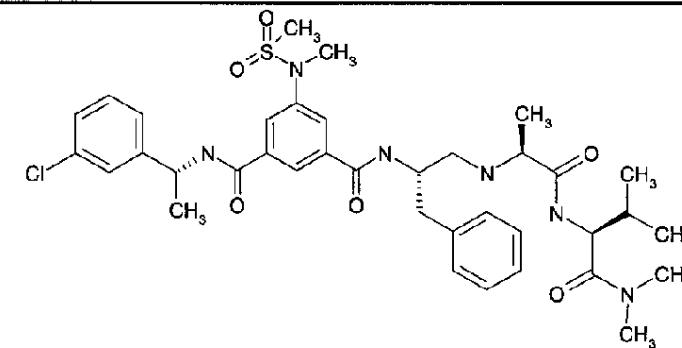
50

【化96】

(435)		10
(436)		20
(437)		30
(438)		40
(439)		50

【0153】

【化97】

(440)		10
(441)		20
(442)		30
(443)		
(444)		40

【0154】

50

【化98】

(445)		10
(446)		20
(447)		30
(448)		40
(449)		50

【0155】

【化99】

(450)		10
(451)		20
(452)		30
(453)		40
(454)		50
(455)		

【0156】

50

【化100】

(456)		10
(457)		
(458)		20

【0157】

本発明の化合物を記載するために先に、また以下に使用される幾つかの用語が今更に詳しく定義される。

ハロゲンという用語は F、Cl、Br 及び I の中から選ばれた原子を表わす。

C_{1-n} -アルキル（式中、n は 1 から 10までの値を有してもよい）という用語は、1 ~ n 個の C 原子を有する飽和、分岐又は非分岐炭化水素基を表わす。このような基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソ-ヘキシル等が挙げられる。

C_{2-n} -アルケニル（式中、n は 3 から 6までの値を有する）という用語は、2 ~ n 個の C 原子及び C=C 二重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表わす。このような基の例として、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソ-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

C_{2-n} -アルキニル（式中、n は 3 から 6までの値を有する）という用語は、2 ~ n 個の C 原子及び C=C 三重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表わす。このような基の例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

【0158】

C_{1-n} -アルコキシ又は C_{1-n} -アルキルオキシという用語は C_{1-n} -アルキル-O 基（式中、C_{1-n} は 1 ~ n 個の C 原子を有するアルキル基）を表わす。

30

40

40

50

n -アルキルは先に定義されたとおりである)を表わす。このような基の例として、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソ-プロポキシ、 n -ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、 n -ペントキシ、イソ-ペントキシ、ネオ-ペントキシ、tert-ペントキシ、 n -ヘキソキシ、イソ-ヘキソキシ等が挙げられる。

C_{3-n} -シクロアルキルという用語は3~ n 個のC原子を有する飽和单環式基を表わす。このような基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

C_{3-n} -シクロアルキルオキシという用語は C_{3-n} -シクロアルキル-O基(式中、 C_{3-n} -シクロアルキルは先に定義されたとおりである)を表わす。このような基の例として、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ等が挙げられる。10

C_{3-n} -シクロアルキル-C_{1-n}-アルコキシという用語は C_{3-n} -シクロアルキル基(C_{3-n} -シクロアルキルは先に定義されたとおりであり、またこれはC_{1-n}-アルコキシの炭素原子によりC_{1-n}-アルコキシ基に結合されている)を表わす。このような基の例として、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルエチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロヘキシルエチルオキシ等が挙げられる。

C_{3-n} -シクロアルケニルという用語は C_{3-n} -シクロアルキル基(これは先に定義されたとおりであり、更に少なくとも一つのC=C二重結合を有するが、その性質が芳香族ではない)を表わす。20

【0159】

この出願に使用される複素環という用語はN、O及びSから選ばれた、1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子を含む飽和5員、6員もしくは7員環系又は5-12員二環式環系、例えば、モルホリニル基、ペリジニル基、ピペラジニル基、チオモルホリニル基、オキサチアニル基、ジチアニル基、ジオキサンニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ジオキソラニル基、オキサチオラニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、テトラヒドロチエニル基、オキサゾリジニル基、ホモピペラジニル基、ホモピペリジニル基、ホモモルホリニル基、ホモチオモルホリニル基、アゼチジニル基、1,3-ジアザシクロヘキサンニル基又はピラゾリジニル基を表わす。

この出願に使用されるアリールという用語はフェニル基、ビフェニル基、インダニル基、インデニル基、6,7,8,9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基又はナフチル基を表わす。30

この出願に使用されるヘテロアリールという用語は少なくとも1個のC原子に加えてN、O及びSから選ばれた1個以上のヘテロ原子を含む複素環式、单環式又は二環式芳香族環系を表わし、ヘテロアリールという用語はまた部分水素化複素環式、芳香族環系を含む。このような基の例はピロリル基、フラニル基、チエニル基、ピリジル-N-オキサイド基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾイル基、1,3,4-オキサジアゾイル基、1,2,5-オキサジアゾイル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基、ピラゾリル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、テトラゾリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドイル基、インドリジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル基、ピロロピリミジニル基、ブリニル基、ピリドピリミジニル基、ブテリジニル基、ピリミドピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シノリニル基、フタラジニル基、イソベンゾフラニル基、イソベンゾチエニル基、チエノ[3,2-b]チオフェニル基、チエノ[3,2-b]ピロリル基、チエノ[2,3-d]イミダゾリル基、ナフチリジニル基、インダゾリル基、ピロロピリジニル基、オキサゾロピリジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、1,3-ベンゾジオキソリル基、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル基、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル基、340

,4-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジニル基、ベンゾ[1,4]オキサジニル基、2,3-ジヒドロインドリル基、2,3-ジヒドロイソインドリル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾリル基、2-オキソ-2,3-ジヒドロインドリル基、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル基、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル基、クロマニル基、クロメニル基、クロモニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、ジヒドロキノリン-4-オンイル基、ジヒドロキノリン-2-オンイル基、キノリン-4-オンイル基、イソキノリン-2-オンイル基、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル基、1-オキソインダニル基、ベンゾオキサゾール-2-オンイル基、イミダゾ[4,5-d]チアゾリル基又は6,7-ジヒドロピロリジニル基である。

【0160】

10

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

ピラゾールという定義は異性体1H-ピラゾール、3H-ピラゾール及び4H-ピラゾールを含む。ピラゾリルは1H-ピラゾリルを表わすことが好みしい。

イミダゾールという定義は異性体1H-イミダゾール、2H-イミダゾール及び4H-イミダゾールを含む。イミダゾリルの好みしい定義は1H-イミダゾリルである。

トリアゾールという定義は異性体1H-[1,2,4]-トリアゾール、3H-[1,2,4]-トリアゾール及び4H-[1,2,4]-トリアゾールだけでなく、1H-[1,2,3]-トリアゾール、2H-[1,2,3]-トリアゾール及び4H-[1,2,3]-トリアゾールを含む。それ故、トリアゾリルという定義は1H-[1,2,4]-トリアゾール-1-、-3-及び-5-イル、3H-[1,2,4]-トリアゾール-3-及び-5-イル、4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-、-4-及び-5-イル、1H-[1,2,3]-トリアゾール-1-、-4-及び-5-イル、2H-[1,2,3]-トリアゾール-2-、-4-及び-5-イルだけでなく、4H-[1,2,3]-トリアゾール-4-及び-5-イルを含む。

テトラゾールという定義は異性体1H-テトラゾール、2H-テトラゾール及び5H-テトラゾールを含む。それ故、テトラゾリルという定義は1H-テトラゾール-1-及び-5-イル、2H-テトラゾール-2-及び-5-イル並びに5H-テトラゾール-5-イルを含む。

インドールという定義は異性体1H-インドール及び3H-インドールを含む。インドリルという用語は1H-インドール-1-イルを表わすことが好みしい。

イソインドールという用語は異性体1H-イソインドール及び2H-イソインドールを含む。

一般に、上記複素環基又はヘテロ芳香族基の一つへの結合はC原子又は必要によりN原子を介して行なわれてもよい。

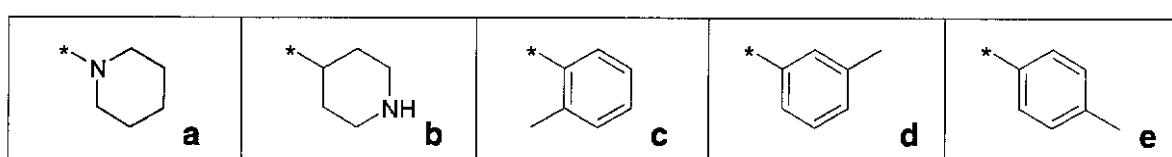
この出願の範囲内で、可能な置換基の定義において、これらはまた構造式の形態で表わされてもよい。置換基の構造式中のアステリスク(*)はその分子の残部への結合位置であると理解されるべきである。こうして、例えば、基N-ピペリジニル(a)、4-ピペリジニル(b)、2-トリル(c)、3-トリル(d)及び4-トリル(e)が以下のように表わされる。

【0161】

30

【化101】

40

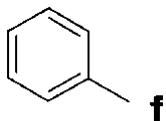


【0162】

置換基の構造式中にアステリスク(*)がない場合、夫々の水素原子が置換基から除去されてもよく、こうして自由にされた原子価が分子の残部への結合位置として使用し得る。こうして、例えば、(f)

【0163】

【化102】



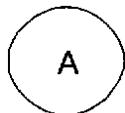
【0164】

は2-トリル、3-トリル、4-トリル及びベンジルを表わし得る。

基

【0165】

【化103】



10

【0166】

中で、置換基の結合が基Aの中心に向かって示されている使用される記載のスタイルは、特にことわらない限り、この置換基がH原子を有する基Aのあらゆる自由な位置に結合されてもよいことを表わす。

この出願に使用される“必要により置換されていてもよい”という用語はこうして言及された基が置換されておらず、又は明記された置換基で一置換又は多置換されていることを表わす。当該基が多置換されている場合、置換基が同じであってもよく、また異なっていてもよい。

前記基及び置換基は記載された様式でフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。好ましいフッ素化アルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルである。好ましいフッ素化アルコキシ基はフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシである。好ましいフッ素化アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基はトリフルオロメチルスルフィニル及びトリフルオロメチルスルホニルである。

本発明の一般式(I)の化合物は酸基、主としてカルボキシル基、及び/又は塩基性基、例えば、アミノ官能基を有していてもよい。それ故、一般式(I)の化合物は内部塩、医薬上使用できる無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸又は有機酸(例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸)との塩、或いは医薬上使用できる塩基、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩、亜鉛もしくはアンモニウムの水酸化物又は有機アミン、例えば、とりわけ、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミンとの塩として存在し得る。

本発明の化合物は当業者に知られている出発化合物から一般に知られている合成の方法を使用して得られてもよい(例えば、Houben Weyl-Methods of Organic Chemistry, E22巻, Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo編集, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New Yorkを参照のこと)。本発明の化合物の構造を知る当業者は更に情報がなくても既知の出発物質からそれらを合成することができるであろう。こうして、これらの化合物は以下に記載される調製の方法により得られてもよい。

ダイアグラムA:

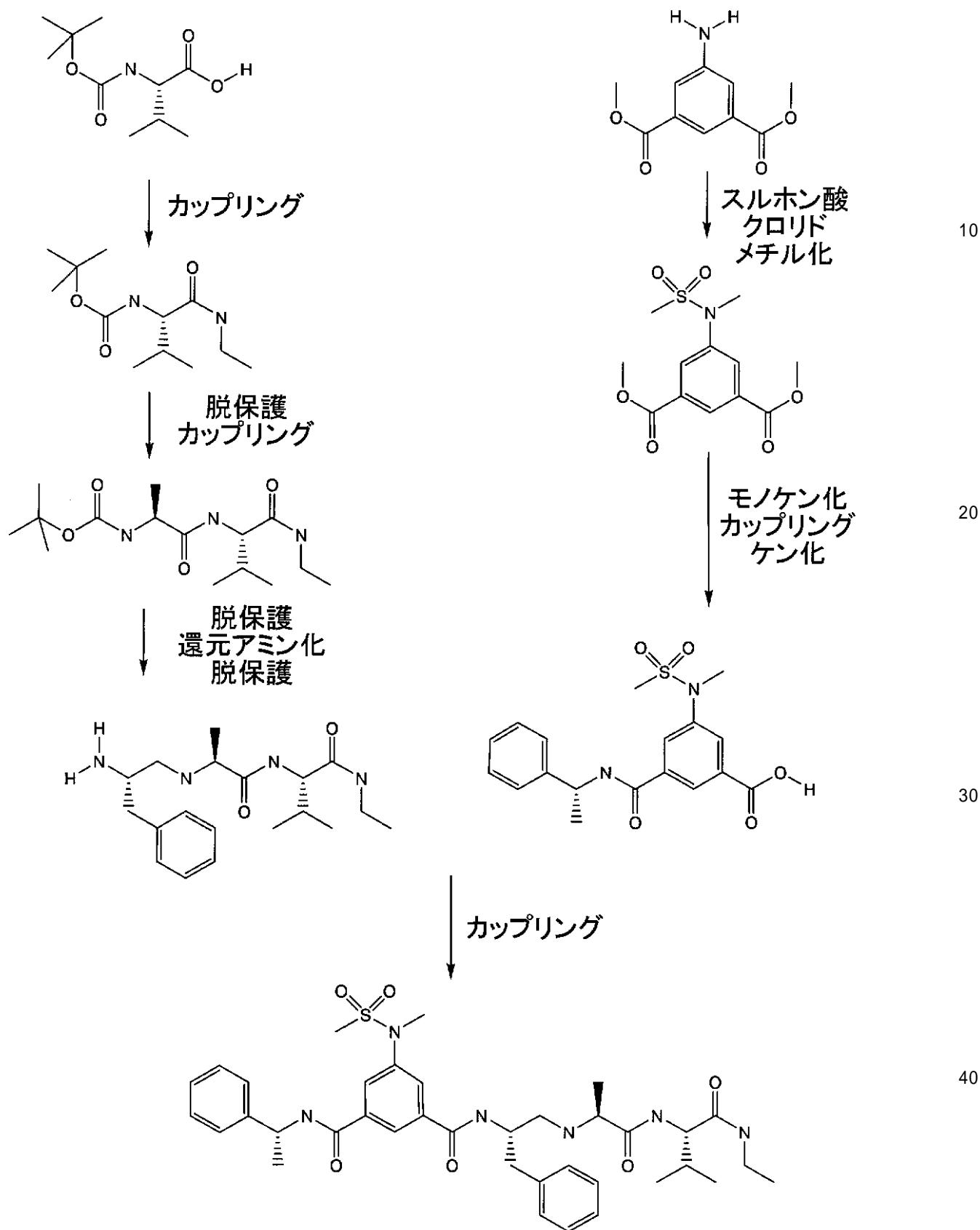
【0167】

20

30

40

【化104】



【0168】

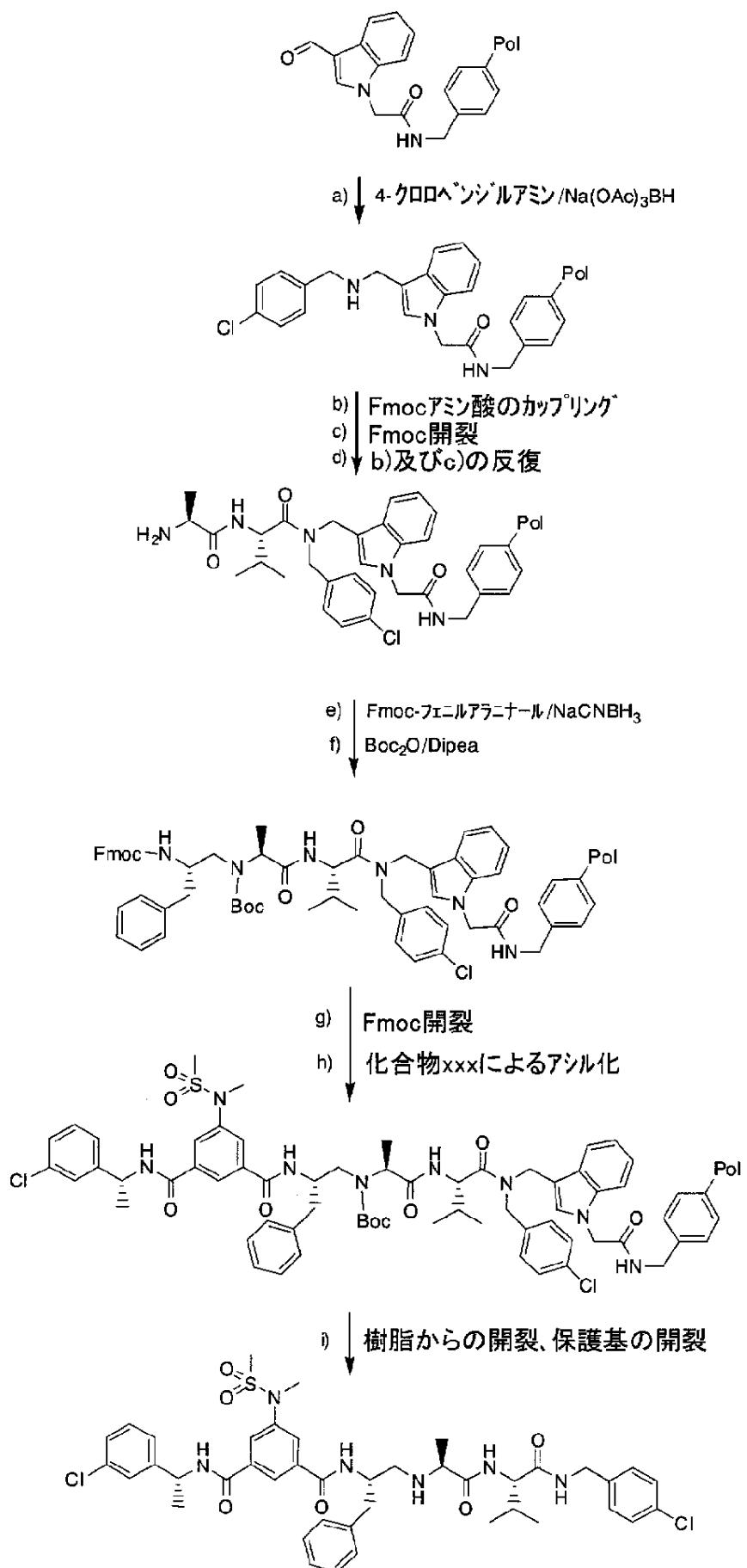
ダイアグラムAは例として本発明の化合物の合成を説明する。Boc保護アミノ酸から出発して、アミドが通常のカップリング方法により調製される。脱保護後に、カップリングが別のBoc保護アミノ酸を用いて行なわれる。反復脱保護後に得られたアミンがBoc保護ア

ミノアルデヒドで還元アミン化される。反復脱保護後に得られたアミンがイソフタル酸モノアミド成分とカップリングされて最終生成物を生じる。

ダイアグラムB：

【0169】

【化105】



【0170】

50

ダイアグラムBは例として式19の化合物の固相合成を説明する。その合成は文献(Houben Weyl-Methods of Organic Chemistry, E22巻, Synthesis of Peptides and Peptidomics, M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo編集, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York)に記載された通常の標準方法に従って行なわれる。

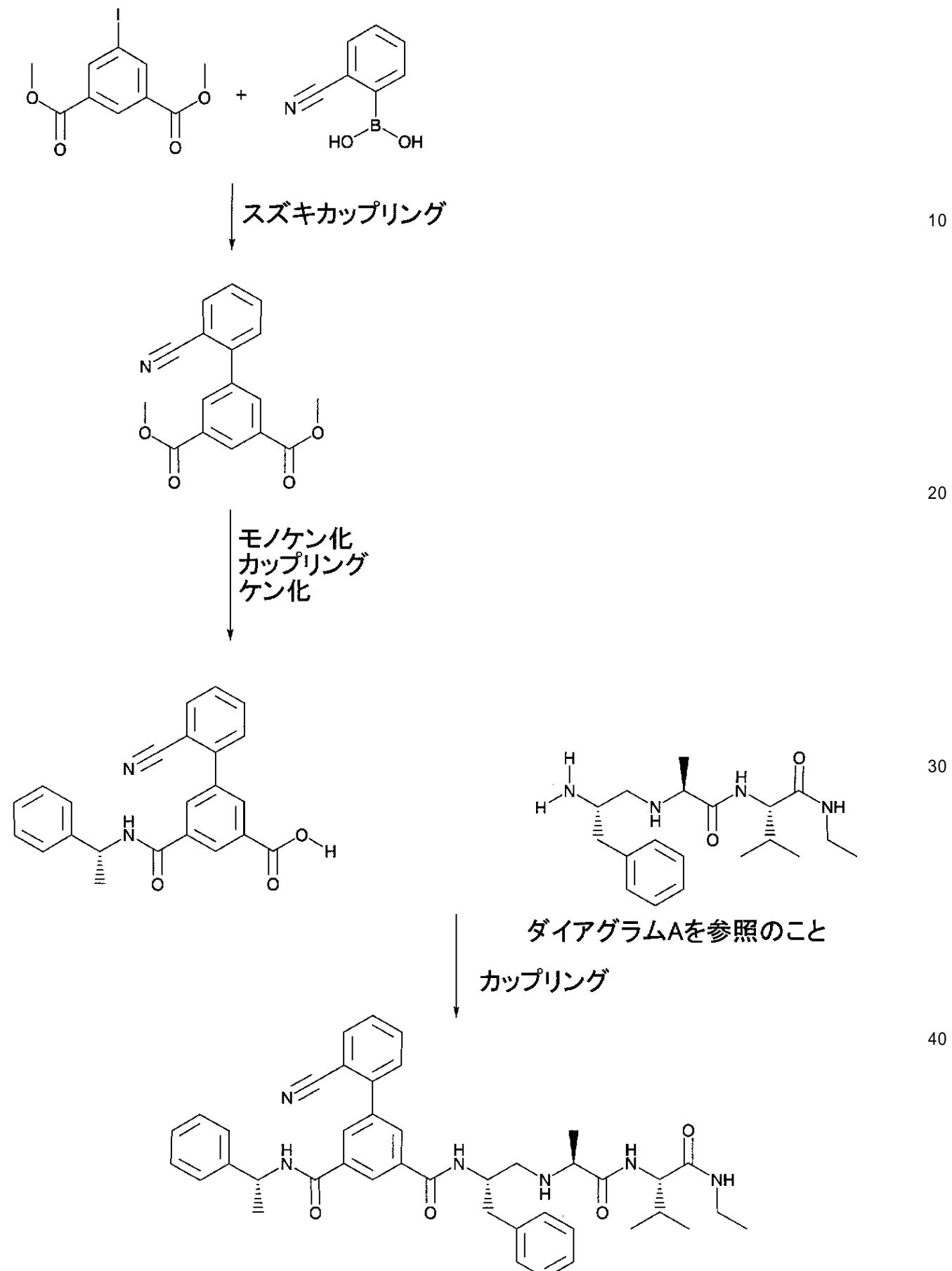
固相合成のために、商業上得られる(ホルミルインドリル)アセトアミド-メチルポリスチレン樹脂が使用される。最初の反応で、還元アルキル化がアルデヒド基と4-クロロ-ベンジルアミンの間で行なわれる。次いで生成された二級アミンが第一アミノ酸(Fmoc-Ala)でアシル化される。そのアシル化はペプチド化学の通常の方法に従って、例えば、カップリング試薬としてHATUを用いて行なわれる。DMF中のピペリジンによるFmoc基の開裂後に、第二Fmocアミノ酸(Fmoc-Ala)がカップリング試薬としてのTBTU/HOBtの存在下でカップリングされる。Fmoc基の反復開裂後に、2回目の還元アルキル化がFmocアミノ酸アルデヒド、この場合にはFmoc-フェニルアラニナルを用いて行なわれる。次いで得られる二級アミンがBoc-酸無水物で保護される。Fmoc基の開裂後に、アシル化がTBTU/HOBt及びDipeaの存在下でイソフタル酸を用いて行なわれる。固相からの生成物の開裂が酸性条件下でトリフルオロ酢酸を用いて行なわれる。

10

ダイアグラムC:

【0171】

【化106】



【0172】

50

ダイアグラムCは例としてアリール置換イソフタル酸をベースとする本発明の化合物の合成を説明する。必要とされるアリール置換イソフタル酸モノアミドはスズキカップリング、続いてモノケン化、アミドカップリング及び反復ケン化により得られる。それがアミン成分(ダイアグラムAを参照のこと)とカップリングされて最終生成物を生じる。

前記したように、式(I)の化合物はそれらの塩、特に医薬上の使用のためにそれらの生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。一方で、これらの塩は無機酸又は有機酸との式(I)の化合物の生理学上かつ薬理学上許される酸付加塩として存在してもよい。他方で、酸性結合された水素の場合には、式(I)の化合物はまた無機塩基との反応により対イオンとしてのアルカリ金属陽イオン又はアルカリ土類金属陽イオンを含む生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。酸付加塩を調製するのに使用し得る酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。上記酸の混合物がまた使用されてもよい。酸性結合された水素を有する式(I)の化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩を調製するために、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物を使用することが好ましく、これらの中でアルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが特に好ましい。

一般式(I)の化合物及びこれらの相当する医薬上許される塩は -アミロイドペプチド、例えば、 -アミロイドブラークの病因形態を特徴とし、又は -セクレターゼの抑制により影響し得るあらゆるこれらの症状又は病気の治療及び/又は予防に主として適している。例えば、本発明の化合物はアルツハイマー病(AD)及びアミロイド前駆体(APP)の異常なプロセシング又はAベータペプチドの凝集と関連しているその他の疾患だけでなく、 -セクレターゼ又はカテプシンDの抑制により治療又は予防し得る疾患の如き疾患の予防、治療又はその進行の遅延化に特に適している。このような疾患として、MCI(“軽度の認知障害”)、トリソミー21(ダウン症候群)、脳アミロイド血管障害、変性痴呆、アミロイドーシスによる遺伝性脳出血、ダッチタイプ(HCHWA-D)、レービー体によるアルツハイマー痴呆、トラウマ、卒中、膵臓炎、封入体筋炎(IBM)、及びその他の末梢アミロイドーシス、糖尿病及び動脈硬化が挙げられる。

これらの化合物はアルツハイマー病の予防及び治療に適していることが好ましい。本発明の化合物は単一療法として、そしてまた上記疾患の治療のために投与し得るその他の化合物と組み合わせて使用し得る。

本発明の化合物は上記症状及び疾患の治療及び/又は予防のための哺乳類、好ましくは靈長類、特に好ましくはヒトへの投与に特に適している。

本発明の化合物は経口経路、非経口経路(静脈内、筋肉内等)、鼻内経路、舌下経路、吸入経路、鞘内経路、局所経路又は直腸経路により投与し得る。

好ましいように、経口投与される場合、本発明の化合物は本発明の化合物が酸性胃液と接触しないように製剤化し得る。好適な経口製剤は、例えば、小腸に達すると活性物質のみを放出する胃液耐性被覆物を有してもよい。このような錠剤被覆物が当業界で知られている。

【0173】

本発明の化合物を投与するのに適している医薬製剤は、例えば、錠剤、ペレット、被覆錠剤、カプセル、粉末、座薬、溶液、エリキシル剤、活性物質プラスター、エアロゾル及び懸濁液である。

本発明の化合物の一種又はこれらの化合物の幾つかの混合物約0.1~1000mgが当業者に知られている様式でそれ自体で、又は医薬上通常の賦形剤、例えば、担体、希釈剤、結合剤、安定剤、防腐剤、分散剤等と一緒に製剤化されて投薬単位を形成する。

投薬単位(例えば、錠剤)は好ましくは本発明の化合物2~250mg、特に好ましくは10~100mgを含む。

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

10

20

30

40

50

治療又は予防で相当する効果を得るのに必要とされる用量は通常投与すべき化合物、患者、疾患又は症状の性質及び重さ並びに投与の方法及び頻度に依存し、治療を規定する医師が決めるためである。

適当に、投与される本発明の化合物の量は、経口投与される場合、0.1～1000mg/日、好みしくは2～250mg/日、特に好みしくは5～100mg/日の範囲である。この目的のために、本発明に従って調製された式(I)の化合物は、必要によりその他の活性物質と組み合わせて、一種以上の通常の不活性担体及び/又は希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質、例えば、硬質脂肪又はこれらの好適な混合物と一緒に通常のガレン製剤、例えば、錠剤、ペレット、被覆錠剤、カプセル、粉末、座薬、溶液、エリキシル剤、活性物質プラスター、エアロゾル及び懸濁液に製剤化し得る。
10

【0174】

本発明の化合物はまた特に前記疾患及び症状の治療及び/又は予防のために、その他の活性物質と組み合わせて使用し得る。このような組み合わせに使用し得るその他の活性物質として、特に、例えば、記載された指示の一つに関して本発明の治療効果を強化し、かつ/又は本発明の化合物の用量が減少されることを可能にするものが挙げられる。このような組み合わせに適した治療薬として、例えば、ベータ-セクレターゼインヒビター；ガムマ-セクレターゼインヒビター；アミロイド凝集インヒビター、例えば、アルツヘメド；直接又は間接に作用する神經保護物質；酸化防止剤、例えば、ビタミンE又はギンコリド；炎症性物質、例えば、Coxインヒビター、A₁低下特性を付加的に、又は専ら有する“NSAID”；HMG-CoAレダクターゼインヒビター（スタチン）；アセチルコリンステラーゼインヒビター、例えば、ドネペジル、リバストチグミン、タクリン、ガランタミン；NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、メマンチン；AMPA受容体アンタゴニスト；神經伝達物質の濃度又は放出を変調する物質、例えば、NS-2330；成長ホルモンの分泌を誘発する物質、例えば、イブタモレンメシレート及びカプロモレリン；CB-1受容体アンタゴニスト又は逆アゴニスト；抗生物質、例えば、ミノサイクリン又はリファムピシン；PDE-IVインヒビター及びPD-E-IXインヒビター、GABA_A逆アゴニスト、ニコチニアゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニスト、5HT-4アゴニスト又は部分アゴニスト、5HT-6アンタゴニスト、a2-アドレノレセプターアンタゴニスト、ムスカリーン様M1アゴニスト、ムスカリーン様M2アンタゴニスト、代謝調節型グルタメート受容体5陽性モジュレーター、並びに本発明の化合物の効力及び/又は安全性が増大され、かつ/又は望ましくない副作用が軽減されるような様式で受容体又は酵素を変調するその他の物質が挙げられる。
20

本発明の一種以上の化合物とアルツヘメド、ビタミンE、ギンコリド、ドネペジル、リバストチグミン、タクリン、ガランタミン、メマンチン、NS-2330、イブタモレンメシレート、カプロモレリン、ミノサイクリン及び/又はリファムピシンの中から選ばれた一種以上の物質からなるこれらの組み合わせが好みしい。
30

【0175】

本発明の化合物、又はこれらの生理学上許される塩、及びそれらと組み合わされるその他の活性物質は投薬単位、例えば、錠剤もしくはカプセル中に一緒に含まれてもよく、又は二つの同じもしくは異なる投薬単位中に、例えば、所謂パートのキットとして別々に含まれてもよい。
40

本発明の化合物はまた上記疾患及び症状の治療のために免疫療法、例えば、Aベータもしくはその部分による活性免疫化又はヒト化Aベータ抗体による受動免疫化と組み合わせて使用されてもよい。

上記組み合わせパートナーに関する用量は通常推奨される最低用量の1/5～通常推奨される用量の1/1までであることが適当である。

それ故、別の局面において、本発明は -セクレターゼの抑制により影響し得る疾患又は症状の治療又は予防に適している医薬組成物を調製するための組み合わせパートナーと
50

して上記された活性物質の少なくとも一種と組み合わされた本発明の化合物又はこのような化合物の生理学上許される塩の使用に関する。

別の活性物質と組み合わせての、本発明の化合物又はその生理学上許される塩は同時に、又はすらされた時間、特に時間の近くに一緒に使用されてもよい。同時に投与される場合、2種の活性物質が患者と一緒に与えられ、すらされた時間に投与される場合、2種の活性物質が12時間以下、特に6時間以下の期間内に連続して患者に与えられる。

従って、別の局面において、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、本発明の化合物又はこのような化合物の生理学上許される塩及び組み合わせパートナーとして前記された活性物質の少なくとも一種を含む医薬組成物に関する。

こうして、例えば、本発明の医薬組成物は必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に式(1)の本発明の化合物又はこのような化合物の生理学上許される塩だけでなく、少なくとも一種のその他の上記活性物質の組み合わせを含む。

【0176】

本発明の化合物はアミノ酸Met595とAsp596（そのナンバリングはAPP695イソ型に関する）の間のAPPタンパク質のタンパク質分解又はその他のAPPイソ型、例えば、APP751及びAPP770又は相当する部位（これはまた -セクレターゼ開裂部位と称される）で突然変異されたAPPのタンパク質分解を抑制する。それ故、 -セクレターゼの抑制は -アミロイドペプチド（A_β）の減少された生成をもたらすべきである。

-セクレターゼの活性は異なる検出技術に基づくアッセイで研究し得る。試験セットアップにおいて、 -セクレターゼの触媒活性形態が好適な緩衝液中で潜在的基質とともにインキュベートされる。基質濃度の低下又は生成物濃度の増大が種々の技術を使用して使用される基質の関数として監視し得る：HPLC-MS分析、蛍光分析、蛍光消光アッセイ、ルミネセンスアッセイが種々の可能性の非代表的選択である。化合物の有効性が実証し得るアッセイシステムが、例えば、米国特許第5,942,400号及び同第5,744,346号に、また以下に記載される。オールタナチブアッセイフォーマットは既知の -セクレターゼリガンドを試験物質で置換することを含む（米国特許第2003/0125257号）。

基質として、APPタンパク質もしくはその部分又は -セクレターゼにより加水分解し得るあらゆるアミノ酸配列が使用されてもよい。このような配列の選択が、例えば、Tomasselliらの2003年のJ. Neurochem 84: 1006に見られる。この種のペプチド配列はタンパク質分解を間接的に検出することを可能にする好適な色素にカップリングされてもよい。

使用される酵素源は全 -セクレターゼ酵素もしくは触媒活性を有する変異体又は触媒活性ドメインを依然として含む -セクレターゼの部分であってもよい。 -セクレターゼの種々の形態が知られており、入手でき、相当する試験セットアップで酵素源として使用し得る。これは天然酵素だけでなく、組換え酵素又は合成酵素を含む。ヒト -セクレターゼが名称ベータ部位APP開裂酵素(BACE)、Asp2及びメマプシン2により知られており、例えば、米国特許第5,744,346号並びに特許出願WO 98/22597、WO 00/03819、WO 01/23533、及びWO 00/17369だけでなく、科学文献（Hussainら, 1999, Mol. Cell. Neurosci. 14: 419-427; Vassarら, 1999, Science 286:735-741; Yanら, 1999, Nature 402:533-537; Sinhaら, 1999, Nature 40:537-540; 及びLinら, 2000, PNAS USA 97:1456-1460）に記載されている。酵素の合成形態がまた記載されていた（WO 98/22597及びWO 00/17369）。 -セクレターゼは、例えば、ヒト脳組織から抽出され、精製されてもよく、又は哺乳類細胞培養物、昆虫細胞培養物、酵母又は細菌中で組換え生成されてもよい。

【0177】

物質のIC50値を計算するために、異なる量の物質がアッセイで -セクレターゼとともにインキュベートされる。化合物のIC50値は試験化合物を含まない混合物と較べて、検出されるシグナルの50%の減少が測定される物質の濃度と定義される。これらの条件下で、これらのIC50値が50 μM未満、好ましくは10 μM未満、特に好ましくは1 μM未満、最も特に好ましくは100nM未満である場合に、物質が -セクレターゼを抑制すると評価される。

詳しくは、 -セクレターゼ活性を検出するためのアッセイは以下のとおりであっても

10

20

30

40

50

よい。坑Myc抗体の認識配列及びポリ-ヒスチジンに融合されたBACE（アミノ酸1-454）のエクトドメインがOptiMEM（登録商標）（インビトロゲン）中でHEK293/APP/BACE_{ect.}細胞により一夜分泌される。この細胞培養上澄みの10 μlのアリコートが酵素源として使用される。その酵素はOptiMEM（登録商標）中で4 又は-20 で3ヶ月以上の貯蔵にわたって安定である。使用される基質はアミノ酸配列SEVNLDAEFKを有するペプチドであり、これにCy3蛍光体（アメーシャム）がN末端連結され、Cy5Q蛍光体（アメーシャム）がC末端連結されている。基質が1mg/mlの濃度でDMSOに溶解され、1 μMの濃度で実験に使用される。その試験混合物はまた20mM NaOAc、pH4.4及び最大1 %のDMSOを含む。その試験は200 μlの全容積で30分間にわたって30 で96ウェルプレート中で行なわれる。基質の開裂がフルオリメーター中で動的に記録される（ex: 530nm、em: 590nm）。そのアッセイは基質を添加することにより開始される。

酵素又はインヒビターを含まない混合物が対照として夫々のプレートに含まれる。試験化合物に関するIC₅₀値が異なる試験濃度における物質の抑制%から通常のソフトウェア（例えば、グラフパッド・プリズム（登録商標））を使用して計算される。相対抑制が物質を用いないシグナル強さと較べて、物質の存在下のシグナル強さの低下から計算される。

先の表にリストされた化合物(1)-(458)は、前記試験を使用して測定して、30 μM未満のIC₅₀値を有する。

【0178】

-セクレターゼの活性はまた細胞系中で研究し得る。APPは -セクレターゼの基質であり、A は -セクレターゼによるAPPのプロセシングが起こった後に細胞により分泌されるので、 -セクレターゼ活性を検出するための細胞試験系は特定期間にわたって生成されたA の量の検出に基づいている。

好適な細胞の選択はヒト胚腎臓繊維芽細胞293（HEK293）、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)、ヒトH4神経膠腫細胞、ヒトU373MG星状細胞腫グリア芽細胞腫細胞、マウス神経芽細胞腫N2a細胞を含むが、これらに限定されず、これらはAPP又はAPPの突然変異形態、例えば、スウェーデンもしくはロンドン又はインディアナ突然変異を安定に、又は一時的に発現する。細胞のトランスフェクションは、例えば、ヒトAPPからのcDNAを発現ベクター、例えば、pcDNA3（インビトロゲン）にクローニングし、それを製造業者の指示に従ってトランスフェクション試薬、例えば、リポフェクタミン（インビトロゲン）とともに細胞に加えることにより行なわれる。

A の分泌はまた好適に感受性のA 検出アッセイ、例えば、ELISA又はHTRFにより遺伝子修飾を用いないで細胞から測定し得る。これに使用し得る細胞は種々のその他の細胞以外に、例えば、ヒトIMR32神経芽細胞腫細胞であってもよい。

A の分泌はまたAPPトランスジェニックマウス、例えば、Hsiaoら、1996 Science 274:99-102のそれら中の胎児もしくは幼児の脳、又はその他の生物、例えば、モルモットもしくはラットから得られた細胞中で研究し得る。これらの条件下で、それらのIC₅₀値が50 μM未満、好ましくは10 μM未満、特に好ましくは1 μM未満、最も特に好ましくは100nM未満である場合に、物質が -セクレターゼを抑制すると評価される。

【0179】

細胞アッセイを行なうのに使用される方法の例が以下に記載される。APP（イソ型751）を安定に発現するU373-MG細胞が培地、例えば、DMEM + グルコース、ピルビン酸ナトリウム、グルタミン及び10%のFCS中で37 でスチーム飽和雰囲気（5 %のCO₂を含む）中で培養される。物質の -セクレターゼ抑制活性を研究するために、細胞が50 μM ~ 50pMの異なる濃度の化合物とともに12-24時間にわたってインキュベートされる。物質がDMSOに溶解され、DMSO濃度が0.5 %を超えないように培地中でアッセイのために希釈される。この期間中のA の生成がミクロタイタ・プレートに結合される捕捉抗体としての抗体6E10（セネンテク）及びSGY3160（C. Eckman, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA）並びに検出抗体としてのアルカリ性ホスファターゼに結合された、A 40及びA 42特異性抗体（ナノツールズ、ドイツ）を使用するELISAを使用して測定される。ミクロタイタ・プレートへのタンパク質の非特異的結合はA 含有培養上澄みの添加の前にブロック・エ

10

20

30

40

50

ース(セロテク)でブロックすることにより阻止される。細胞上澄みに含まれるAの量がアルカリ性ホスファターゼCSPD/サップハイアーアーII(アプライド・バイオシステムズ)の基質を製造業者の指示に従って添加することにより定量される。細胞の活力度に関する試験化合物の可能な非特異的効果が60分の期間にわたってこれをアラマーブルー(レザズリン)還元により測定することにより除外される。

無毒性物質の効力が未処理細胞との比較により分泌されるAの量の50%減少を生じる濃度を計算することにより測定される。

【0180】

加えて、種々の動物モデルが-セクレターゼ活性及び/又はAPPプロセシング及びAの放出を研究するのに使用し得る。こうして、例えば、APP及び/又は-セクレターゼを発現するトランスジェニック動物が本発明の化合物の抑制活性を試験するのに使用される。相当するトランスジェニック動物が、例えば、米国特許第5,877,399号、同第5,612,486号、同第5,387,742号、同第5,720,936号、同第5,850,003号、同第5,877,015号及び同第5,811,633号、並びにGamesら, 1995, Nature 373:523に記載されている。AD病の特徴の幾つかを示す動物モデルを使用することが好ましい。本発明の-セクレターゼインヒビターの添加及びその後の動物の病気の研究が化合物による-セクレターゼ抑制を実証するための別法である。化合物はそれらが医薬上有効な形態及び量でそれらの活性の部位に達することができるような方法で投与される。

カテプシンD(EC:3.4.23.5)抑制を検出するための試験を以下のように行なった。5μMの基質ペプチド及び種々の濃度の試験物質を含む20mM酢酸ナトリウム緩衝液、pH4.5中の20mUの組換えカテプシンD(カルビオケム、カタログNo.219401)を96ウェルの皿中で37℃でインキュベートし、転化率を蛍光測定装置(発光:535nm、消光:340nm)中で60分間にわたって記録する。使用したペプチド基質は下記の配列を有する:NH₂-Arg-Glu(エダンス)-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys(ダブシリ)-Arg-COOH(ビーチャム)。しかしながら、カテプシンDによりタンパク質分解的に開裂し得る配列を有するペプチド又はタンパク質基質を使用することがまた可能である。試験物質をDMSOに溶解し、最大1%のDMSOに希釈した後にアッセイに使用する。基質を添加することによりアッセイを開始する。

酵素を含まない混合物又はインヒビターを含まない混合物を対照として夫々のプレートに含める。通常のソフトウェア(例えば、グラフパッド・プリズム(登録商標))を使用して異なる試験濃度における抑制%から試験化合物のIC₅₀値を計算する。相対的抑制を試験物質を用いないシグナル強さと較べて、物質の存在下のシグナル強さの減少から計算する。

先の表にリストされた化合物(1)-(458)はここに記載された試験でカテプシンDに対する抑制効果を有していた。

以下の実施例は本発明を説明することを目的とするが、本発明をそれに限定しない。

【実施例】

【0181】

下記の略号を試験記載に使用する。

BOC	tert.-ブトキシカルボニル
DIPEA	N-エチル-ジイソプロピルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
ES-MS	電子噴霧質量分光分析法
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	高圧液体クロマトグラフィーと質量検出
sat.	飽和
HOEt	1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール水和物
i.vac.	真空で
conc.	濃
MPLC	中間圧力液体クロマトグラフィー

10

20

30

40

50

RF	保持係数
RT	保持時間
TBTU	0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
*	基の結合部位を示す
-*	基の結合部位を示す

【0182】

10

HPLC1-データを下記の条件下で生じた：

ウォーターズ・アライアンス2695HPLC、ウォーターズ2700オートサンプラー、ウォーターズ2996ダイオードアレイ検出器

使用した移動相は以下のとおりである：

A : 0.13%のTFAを含む水

B : 0.10%のTFAを含むアセトニトリル

時間(分)	% A	% B	流量(ml/分)
-------	-----	-----	----------

0.0	95	5	1.00
0.7	95	5	1.00
5.2	2	98	1.00
5.7	2	98	1.00
6.0	95	5	1.00
6.5	95	5	1.00

20

使用した静止相はバリアンカラム、ミクロソープ100C₁₈ 3 μm、4.6mm × 50mm、バッヂno.2231108(カラム温度：25度一定)であった。

ダイオードアレイ検出は210-300nmの波長範囲で行なった。

【0183】

30

HPLC2-データを下記の条件下で生じた：

使用した移動相は以下のとおりである：

A : 水

B : アセトニトリル

時間(分)	% A	% B	流量(ml/分)
-------	-----	-----	----------

0.0	95	5	1.50
5.0	0	100	1.50
6.0	0	100	1.50
6.2	95	5	1.50

使用した静止相はデベロシルRPAq.カラム、4.6mm × 50mmであった。

検出は254nmの波長で行なった。

HPLC3-データを下記の条件下で生じた：

ウォーターズ・アライアンス2795HPLCと一体化オートサンプラー、ウォーターズ2996PDA

40

、ウォーターズZQ質量スペクトロメーター

使用した移動相は以下のとおりである：

A : 0.10%のTFAを含む水

B : 0.08%のTFAを含むアセトニトリル

時間(分)	% A	% B	流量(ml/分)
-------	-----	-----	----------

0.00	95	5	0.80
2.75	2	98	0.80
3.50	2	98	0.80
3.80	95	5	0.80
5.00	95	5	0.80

50

6.5 95 5 1.00

使用した静止相はウォーターズカラム、XテラMSC₁₈、3.5 μm、2.1mm × 50mm（カラム温度：40℃で一定）であった。

ダイオードアレイ検出は210-500nmの波長範囲で行なった。

【0184】

HPLC4-データを下記の条件下で生じた：

アビメド・ギルソン、オートインジェクター231XL、フラクションコレクター202C、検出器118UV/Vis

使用した移動相は以下のとおりである：

A : 0.10%のTFAを含む水

10

B : 0.10%のTFAを含むアセトニトリル

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

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

使用した静止相はバリアンカラム、ミクロソープC₁₈ 8 μm、21.2mm × 250mmであった。ダイオードアレイ検出は210-300nmの波長範囲で行なった。

20

HPLC5-データを下記の条件下で生じた：

・カラム：ウォーターズXテラMS.C18、4.6×50mm、3.5 μm

・カラム温度40

・流量1ml/分

・緩衝液A：水+0.1%のTFA

・緩衝液B：MeCN+0.08%のTFA

・勾配：4.50分で95%のAから2%のAまで

【0185】

HPLC6-データを下記の条件下で生じた：

30

ウォーターズZQ2000質量スペクトロメーター、HP1100HPLC+DAD、ギルソン215

使用した移動相は以下のとおりである：

A : 0.10%のTFAを含む水

B : 0.10%のTFAを含むアセトニトリル

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

時間(分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.0	95	5	1.00
0.4	95	5	1.00
4.0	2	98	1.00
4.35	2	98	1.00
4.50	95	5	1.00

使用した静止相はカラムX-テラMSC18、3.5 μm、4.6mm × 50mm（カラム温度：40℃で一定）であった。

40

ダイオードアレイ検出は210-500nmの波長範囲で行なった。

HPLC-MS-データを下記の条件下で生じた：

ウォーターズZMD、ウォーターズ・アライアンス2690HPLC、ウォーターズ2700オートサンプラー、ウォーターズ996ダイオードアレイ検出器

使用した移動相は以下のとおりである：

A : 0.13%のTFAを含む水

B : 0.10%のTFAを含むアセトニトリル

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

50

0.0	95	5	1.00
0.1	95	5	1.00
3.1	2	98	1.00
4.5	2	98	1.00
5.0	95	5	1.00

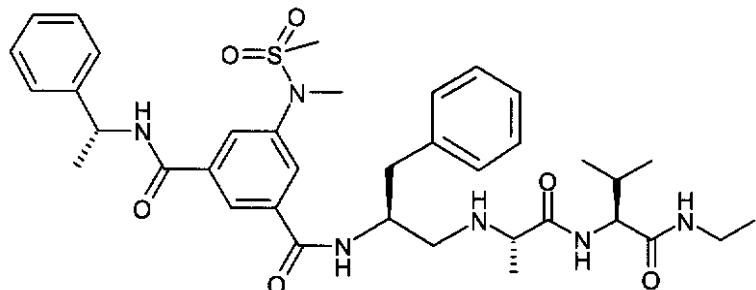
使用した静止相はウォーターズカラム、XテラMSC₁₈2.5 μm、4.6mm × 30mm（カラム温度：25度で一定）であった。

ダイオードアレイ検出は210-500nmの波長範囲で行なった。

実施例1：

【0186】

【化107】



10

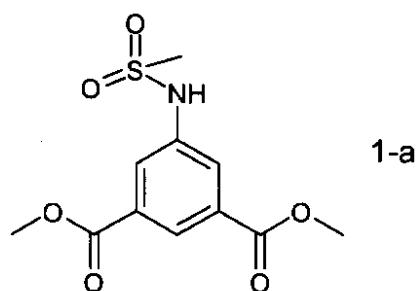
20

【0187】

a) 1-aの調製

【0188】

【化108】



30

【0189】

ジメチル5-アミノ-イソフタレート2.0g(9.6ミリモル)をジクロロメタン19mlに溶解し、ピリジン1.5ml(19.1ミリモル)と合わせた。その反応溶液を0度に冷却し、この温度でメタンスルホニルクロリド0.8ml(10.5ミリモル)を計量して入れ、その混合物を周囲温度で2時間攪拌した。次いでその反応溶液を真空で蒸発、乾燥させた。残渣を酢酸エチルと混合し、濾過し、真空乾燥カップボード中で乾燥させた。

収量2.5g(91%)白色の結晶1-a

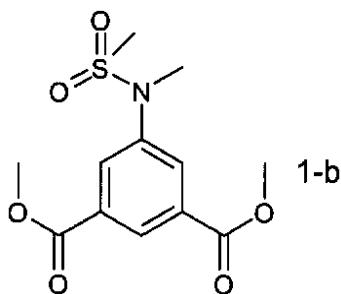
ES-MS (M+H)⁺=288

40

b) 1-bの調製

【0190】

【化 1 0 9】



【 0 1 9 1 】

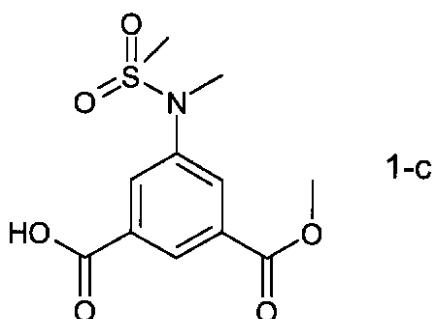
最初に1-a 2.5g (8.7ミリモル) 次いでヨウ化メチル1.3ml (17.4ミリモル) をDMF10ml中の水素化ナトリウム (鉛油中60%) 0.7g (17.4ミリモル) の溶液に添加した。その反応溶液を周囲温度で1時間攪拌し、水100mlと合わせ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発、乾燥させた。黄色の油としての定量的な収率の1-b。

ES-MS ($M+NH_4$)⁺ = 319

c) 1-c の 調 製

【 0 1 9 2 】

【化 1 1 0 】



【 0 1 9 3 】

1-b 2.9g (8.7ミリモル) をメタノール25ml 及びTHF25mlに溶解し、0℃で1N NaOH8.7ml (8.7ミリモル) を添加し、その反応溶液を周囲温度で7時間攪拌した。次いでロータリーエバポレーターを使用して溶媒を除き、残渣を1N HCl 30mlに溶解し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、溶離剤(ジクロロメタン/メタノール95:5)を用いてシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した。

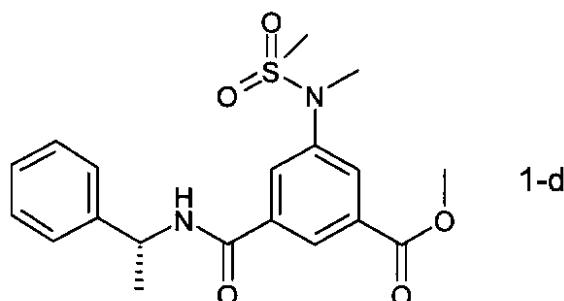
収量 1.2g (46%) 白色の結晶 1-c

ES-MS (M+H)⁺ = 288

d) 1-d の 調 製

【 0 1 9 4 】

【化 1 1 1】



[0 1 9 5]

ジクロロメタン10ml中の1-c₅500mg(1.7ミリモル)をTBTU615mg(1.9ミリモル)及びDI

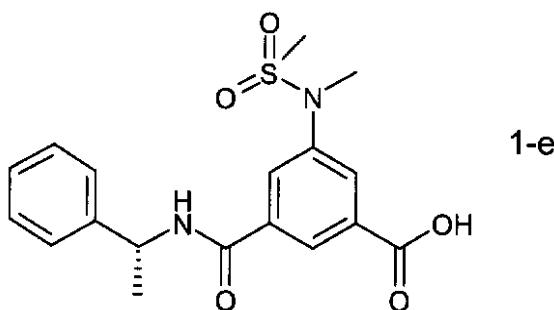
PEA1.2ml (7.0ミリモル)と合わせ、次いで(R)-1-フェニル-エチルアミン226μl (1.7ミリモル)を添加し、その混合物を周囲温度で1時間攪拌した。その反応溶液を20%のKHCO₃溶液及び水で抽出した。相分離カートリッジを使用して有機相を分離し、真空で蒸発、乾燥させた。溶離剤(酢酸エチル/ヘプタン9:1)を用いて残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した。収量580mg (85%) ベージュ色の結晶1-d

ES-MS (M+H)⁺=391

e) 1-eの調製

【0196】

【化112】



10

【0197】

1-d 580mg (1.5ミリモル)をメタノール5ml及びTHF5mlに溶解し、2N NaOH 1.5ml (3.0ミリモル)を添加し、その反応溶液を50℃で1時間攪拌した。次いで溶媒を真空で除き、残渣を1N HCl 20mlと合わせ、沈殿を濾過し、真空乾燥カップボード中で50℃で乾燥させた。

20

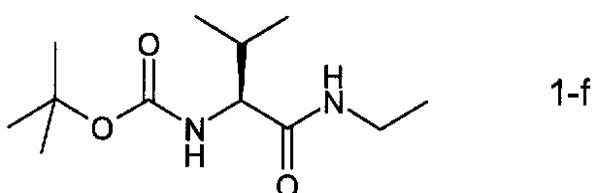
収量270.0mg (48%) 白色の結晶1-e

ES-MS (M+H)⁺=377

f) 1-fの調製

【0198】

【化113】



30

【0199】

ジクロロメタン250ml中のBoc-L-バリン25.9g (119.2ミリモル)を、氷浴で冷却しながら、TBTU38.3g (119ミリモル)及びDIPEA63.0ml (371ミリモル)と合わせ、次いでエチルアミン塩酸塩10.7g (131ミリモル)を添加した。その反応溶液を周囲温度で5時間攪拌し、次いで20%のKHCO₃溶液及び水で抽出した。相セパレーターカートリッジを使用して有機相を分離し、真空で蒸発、乾燥させた。溶離剤(酢酸エチル/ヘプタン7:3)を用いて残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した。白色の結晶としての1-fの定量的収率

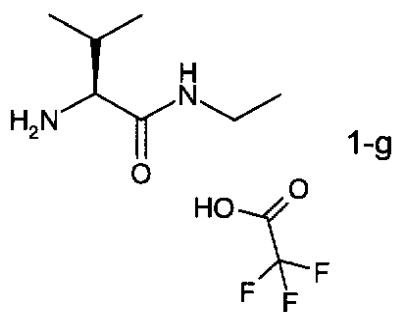
40

ES-MS (M+H)⁺=245

g) 1-gの調製

【0200】

【化114】



10

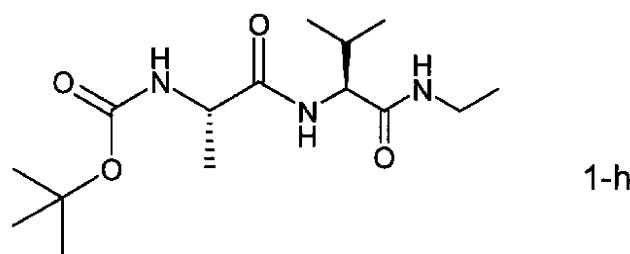
【0201】

1-f 29.0g (0.1モル) をジクロロメタン130mlに溶解し、トリフルオロ酢酸100ml (1.3モル) と合わせた。その反応溶液を周囲温度で1時間攪拌し、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発、乾燥させた。黄色の油としての1-gの定量的収率

h)1-hの調製

【0202】

【化115】



20

【0203】

1-dと同様にして、1-hをBoc-Ala-OH及び1-gから調製した。

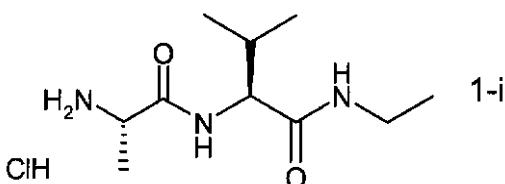
ES-MS ($M+H$)⁺=316

i)1-iの調製

【0204】

【化116】

30



【0205】

1-h 40.0g (0.1モル) を酢酸エチル800ml中で懸濁させ、ジオキサン中の4N HCl 100ml (0.4モル) と合わせた。その反応溶液を周囲温度で一夜攪拌した。沈殿を吸引濾過し、ジエチルエーテル中で懸濁させ、再度吸引濾過し、次いで真空乾燥カップボード中で50度乾燥させた。

40

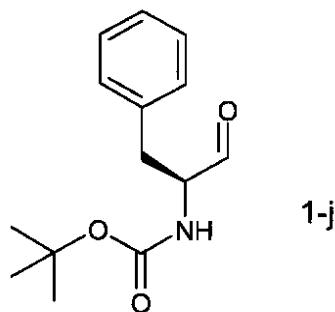
収量27.1g (85%) 白色の結晶1-i

ES(-)-MS ($M-H$)⁻=250

j)1-jの調製

【0206】

【化117】



10

【0207】

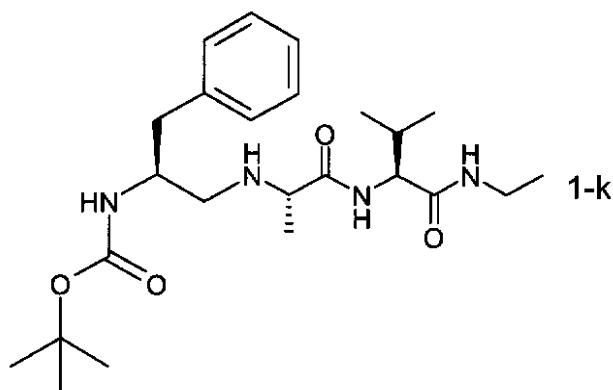
デス-マーチンペルヨージナン29.7g (70.0ミリモル) をジクロロメタン150ml中で懸濁させ、次いで40分以内にジクロロメタン150ml中のBoc-フェニル-アラニノール16.0g (63.7ミリモル) の溶液を計量して入れた。その反応溶液を周囲温度で2時間攪拌し、次いで20%のKHCO₃溶液200ml及び10%のNa₂S₂O₃溶液200mlと合わせた。その混合物を周囲温度で20分間攪拌し、相を分離し、有機相を20%のKHCO₃溶液及び水で洗浄した。有機相を乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発、乾燥させた。白色の結晶としての1-jの定量的収率

k) 1-kの調製

【0208】

20

【化118】



30

【0209】

1-i 15.4g (61.2ミリモル) をアセトニトリル200mlに溶解し、DIPEA10.5ml (61.2ミリモル) と合わせた。その混合物を周囲温度で10分間攪拌し、1-j 15.3g (61.2ミリモル) を添加し、その混合物を0℃に冷却した。次いでその反応溶液を酢酸7.0ml (122ミリモル) 及びトリアセトキシホウ素化ナトリウム20.5g (91.8ミリモル) と合わせ、周囲温度で一夜攪拌した。ロータリーエバポレーターを使用してその反応溶液を蒸発、乾燥させ、残渣をジクロロメタン及び1N NaHCO₃溶液と合わせた。相を分離し、有機相を乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させた。溶離剤(酢酸エチル/ヘプタン7:3 酢酸エチル/ヘプタン1:0)を用いて残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した。収量13.1g (43%) 明黄色の結晶1-k

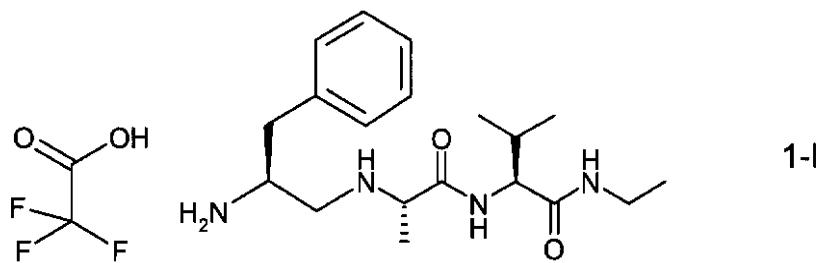
ES-MS (M+H)⁺=449

l) 1-lの調製

【0210】

40

【化119】



【0211】

10

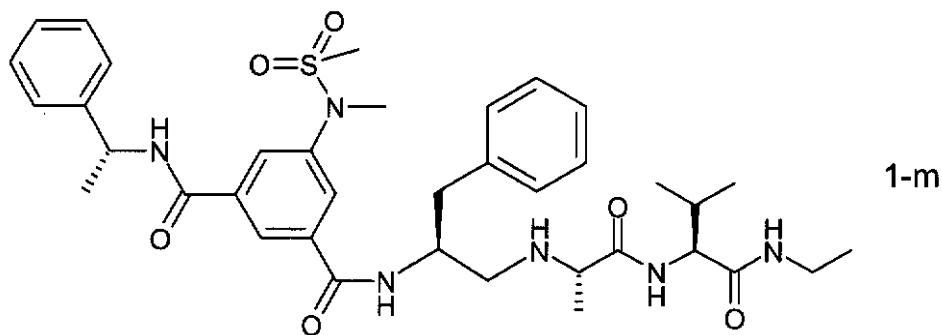
実施例1-gと同様にして1-lを1-kから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=349

m)1-mの調製

【0212】

【化120】



【0213】

20

1-dと同様にして1-mを1-e及び1-lから調製した。

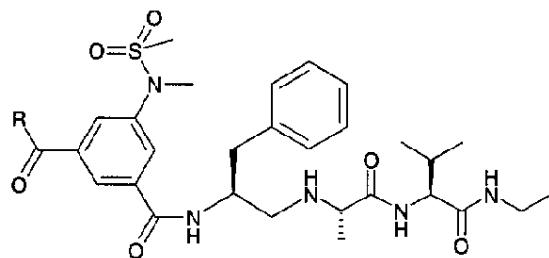
ES-MS ($M+H$)⁺=707

実施例1と同様にして、下記の化合物を1-c及び相当する量のアミンから調製した。

【0214】

30

【化121】



実施例	R	質量 スペクトル
1.2		725 [M+H] ⁺
1.3		725 [M+H] ⁺
1.4		721 [M+H] ⁺
1.5		721 [M+H] ⁺
1.6		721 [M+H] ⁺
1.7		708 [M+H] ⁺
1.8		708 [M+H] ⁺
1.9		708 [M+H] ⁺

10

20

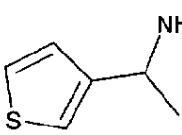
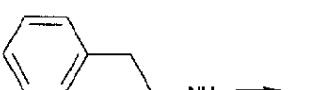
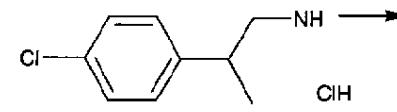
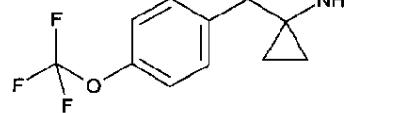
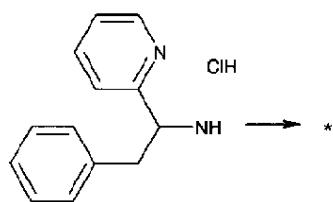
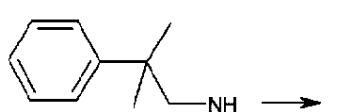
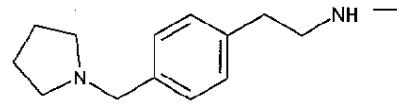
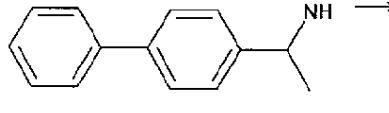
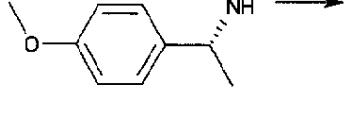
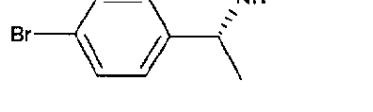
30

40

【0215】

50

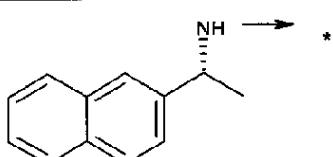
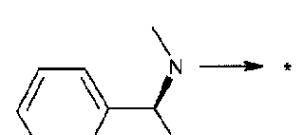
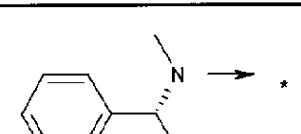
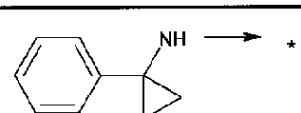
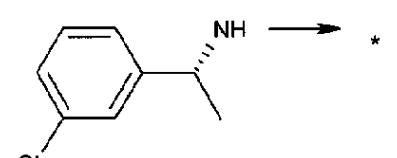
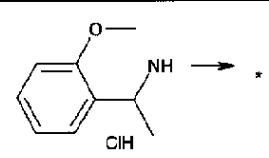
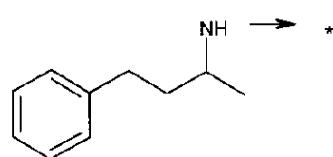
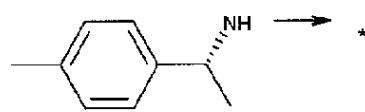
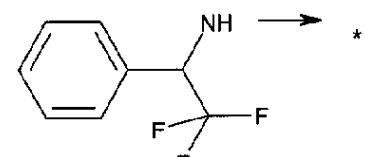
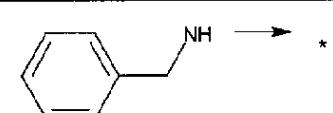
【化122】

1.10		713 [M+H] ⁺	
1.11		707 [M+H] ⁺	10
1.12		755/757 (塩素同位元素) [M+H] ⁺	
1.13		817 [M+H] ⁺	20
1.14		784 [M+H] ⁺	
1.15		735 [M+H] ⁺	30
1.16		790 [M+H] ⁺	
1.17		782 [M+H] ⁺	
1.18		737 [M+H] ⁺	40
1.19		785/787 (臭素 同位元素) [M+H] ⁺	

【0216】

50

【化123】

1.20		757 [M+H] ⁺	
1.21		721 [M+H] ⁺	10
1.22		721 [M+H] ⁺	
1.23		719 [M+H] ⁺	
1.24		741/743 (塩素同位元素) [M+H] ⁺	20
1.25		737 [M+H] ⁺	
1.26		735 [M+H] ⁺	
1.27		721 [M+H] ⁺	
1.27-b		761 [M+H] ⁺	40
1.27-c		694 [M+H] ⁺	

【0217】

50

【化124】

1.27-d		738 [M+H] ⁺	
1.27-e		730 [M+H] ⁺	10
1.27-f		712 [M+H] ⁺	
1.27-g		708 [M+H] ⁺	20
1.27-h		736 [M+H] ⁺	
1.27-i		743 [M+H] ⁺	30
1.27-j		776 [M+H] ⁺	40
1.27-k		712 [M+H] ⁺	

【0218】

50

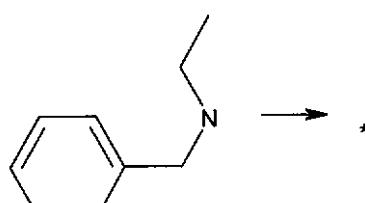
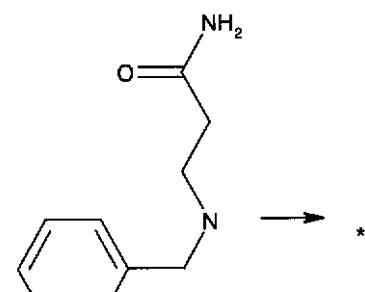
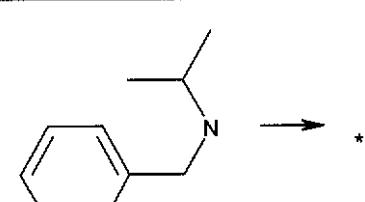
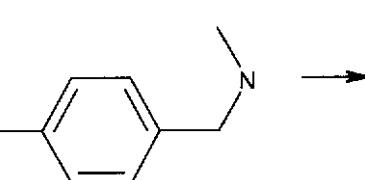
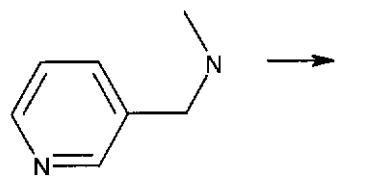
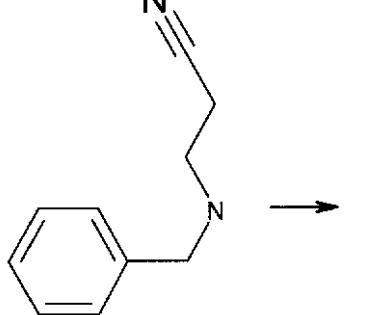
【化125】

1.27-l		726 [M+H]+	
1.27-m		710 [M+H]+	10
1.27-n		740 [M+H]+	
1.27-o		724 [M+H]+	20
1.27-p		684 [M+H]+	
1.27-q		700 [M+H]+	30
1.27-r		744 [M+H]+	
1.27-s		722 [M+H]+	40

【0219】

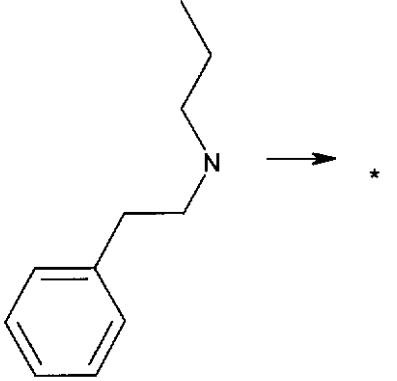
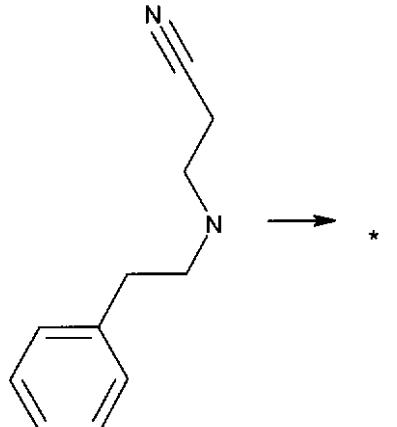
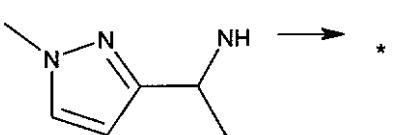
50

【化126】

1.27-t		722 [M+H] ⁺	
1.27-u		765 [M+H] ⁺	10
1.27-v		736 [M+H] ⁺	20
1.27-w		787 [M+H] ⁺	30
1.27-x		709 [M+H] ⁺	
1.27-y		747 [M+H] ⁺	40

【0220】

【化127】

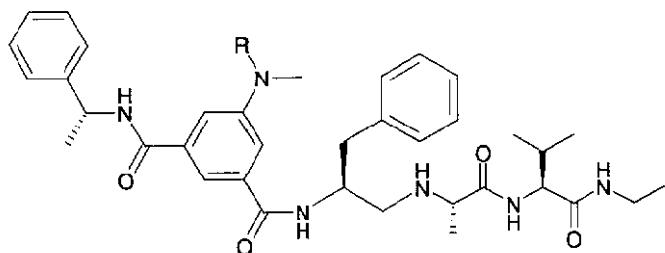
1.27-z		750 [M+H] ⁺	10
1.27-za		761 [M+H] ⁺	20
1.27-zb		712 [M+H] ⁺	30

【0221】

実施例1と同様にして、下記の化合物をジメチル5-アミノ-イソブタレート及び相当する量のスルホニルクロリドから調製した。

【0222】

【化128】



実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
1.28		783 [M+H] ⁺	4.84 分 (HPLC 1)
1.29		770 [M+H] ⁺	4.57 分 (HPLC 1)
1.30		721 [M+H] ⁺	4.54 分 (HPLC 1)
1.31		736 [M+H] ⁺	4.64 分 (HPLC 1)
1.32		778 [M+H] ⁺	4.53 分 (HPLC 1)
1.33		769 [M+H] ⁺	4.79 分 (HPLC 1)
1.34		735 [M+H] ⁺	

【0223】

1と同様にして、下記の化合物を相当する遊離体から調製した。

【0224】

10

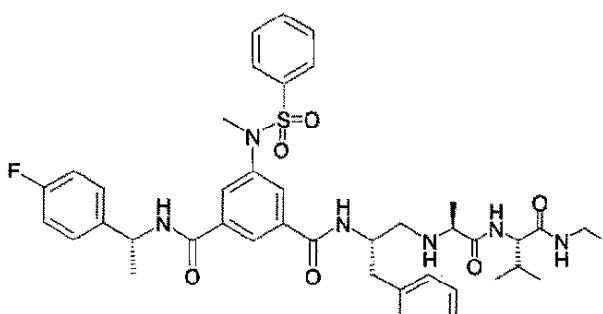
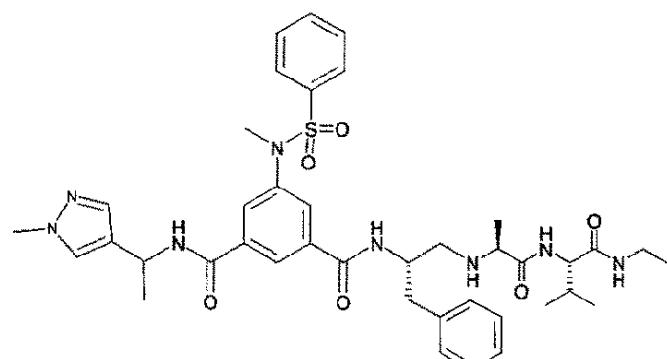
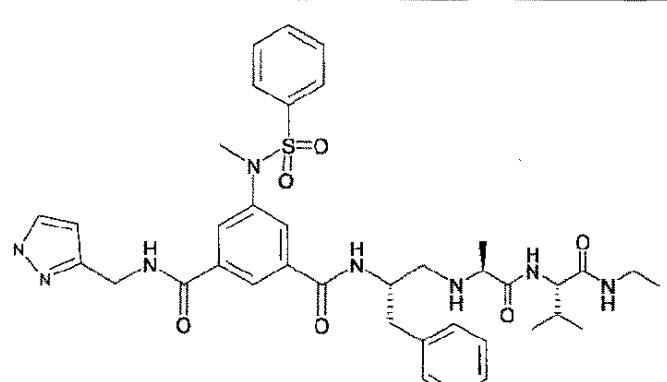
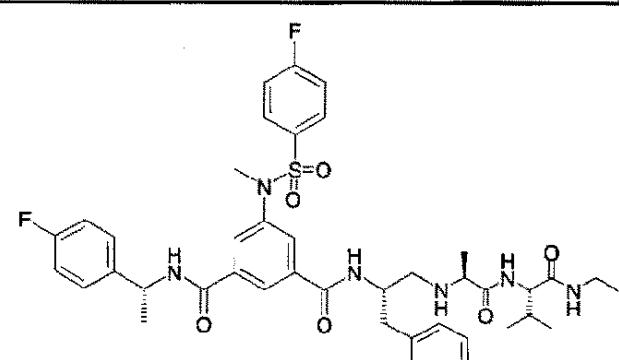
20

30

40

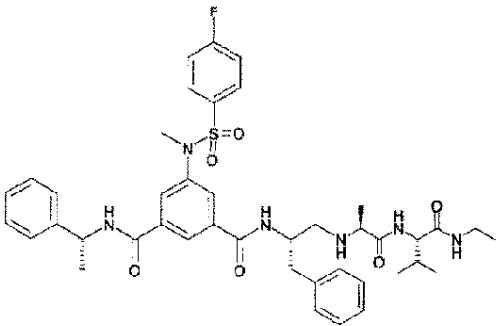
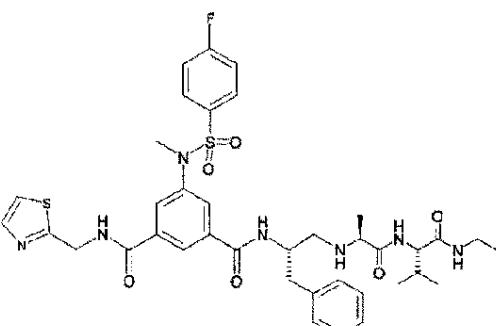
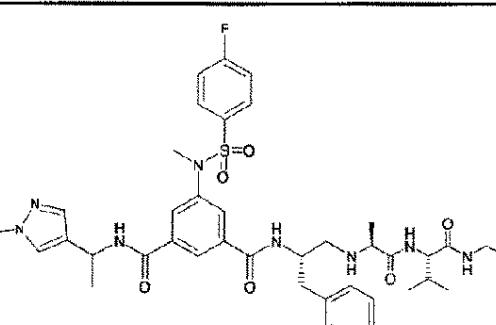
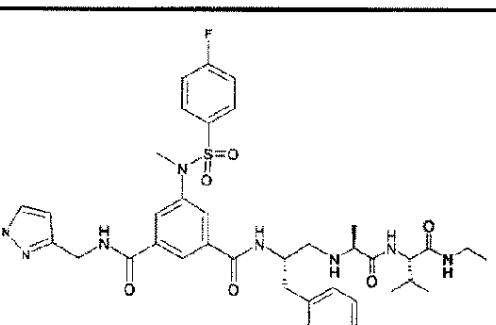
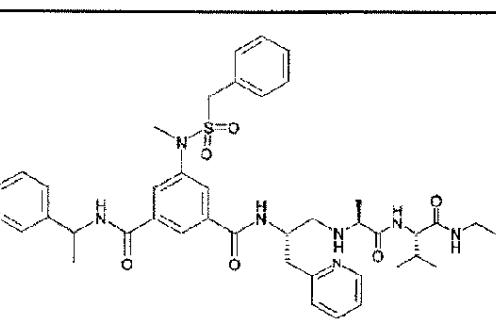
50

【化129】

実施例		質量 スペクトル	保持時間 (方法)
1.34-a		788 [M+H] ⁺	10
1.34-b		774 [M+H] ⁺	20
1.34-c		746 [M+H] ⁺	2.58 分 (HPLC-MS)
1.34-d		805 [M+H] ⁺	30
			40

【0225】

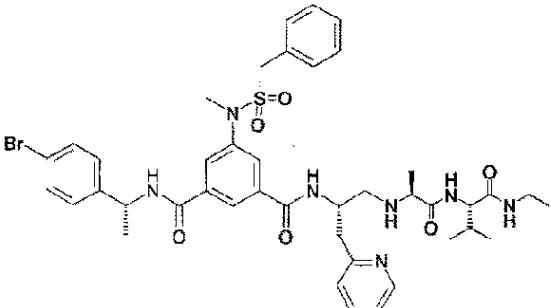
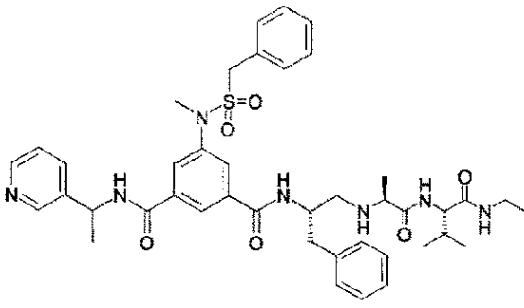
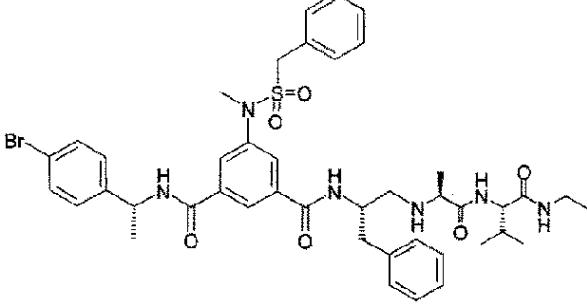
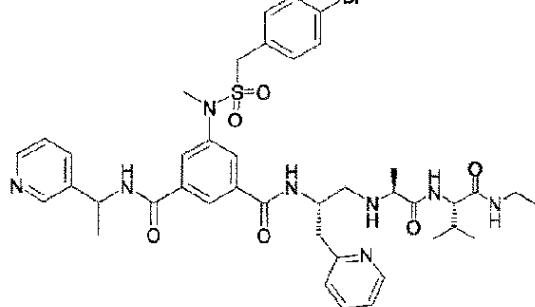
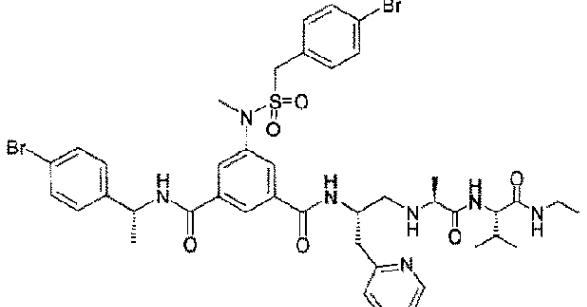
【化 1 3 0】

1.34-e		788 [M+H] ⁺	3.03 分 (HPLC-MS)
1.34-f		781 [M+H] ⁺	2.75 分 (HPLC-MS)
1.34-g		773 [M+H] ⁺	2.70 分 (HPLC-MS)
1.34-h		764 [M+H] ⁺	
1.34-i		786 [M+H] ⁺	2.14 分 (HPLC-MS)

【 0 2 2 6 】

50

【化 1 3 1】

1.34-j		864 [M+H] ⁺	2.71 分 (HPLC-MS)
1.34-k		785 [M+H] ⁺	4.17 分 (HPLC 1)
1.34-l		863 [M+H] ⁺	5.01 分 (HPLC 1)
1.34-m		865 [M+H] ⁺	3.84 分 (HPLC 1)
1.34-n		943 [M+H] ⁺	4.75 分 (HPLC 1)

【0 2 2 7】

10

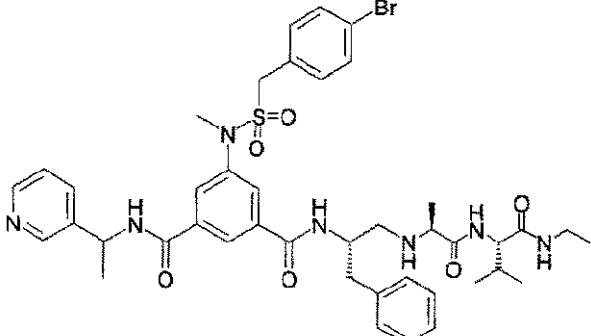
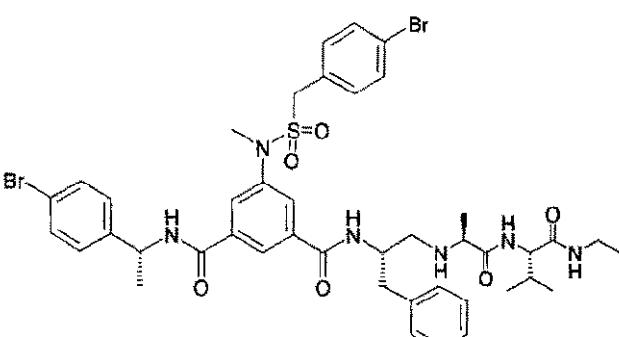
20

30

40

50

【化132】

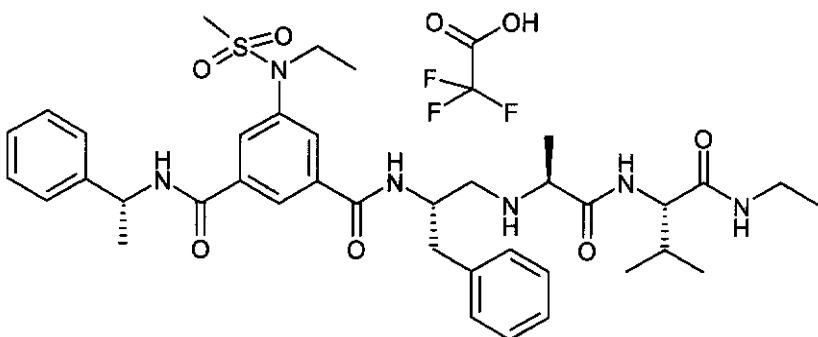
1.34-o		864 [M+H] ⁺	4.39 分 (HPLC 1)
1.34-p		942 [M+H] ⁺	5.27 分 (HPLC 1)

【0228】

実施例1.35

【0229】

【化133】



【0230】

ヨウ化メチルに代えてヨードエタンを使用した以外は、実施例1.35を実施例1と同様にして調製した。

ES-MS (M+H)⁺=721

RT(HPLC 1)=4.57分

実施例1.36

【0231】

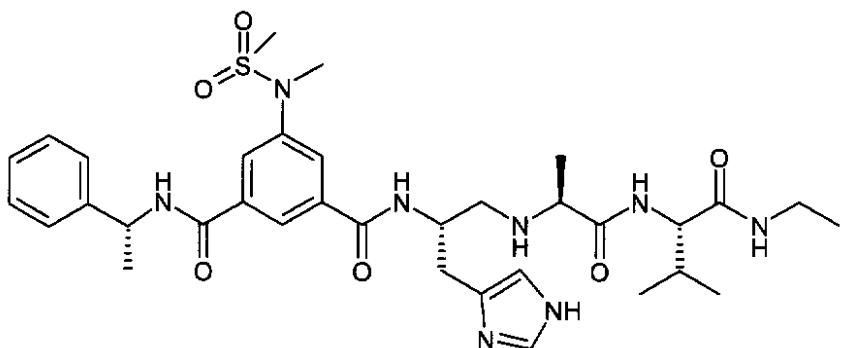
10

20

30

40

【化134】



10

【0232】

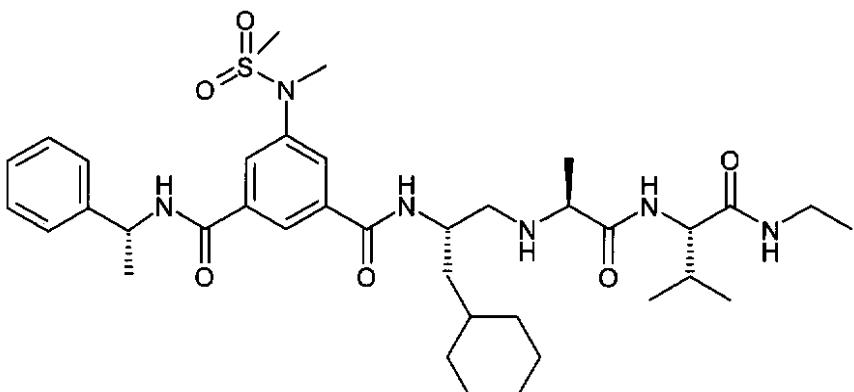
実施例1と同様にして、実施例1.36を1-e及び(S)-2-{(S)-2-[(S)-2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピルアミノ]-プロピオニルアミノ}-N-エチル-3-メチル-ブチルアミドから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=697

実施例1.37

【0233】

【化135】



20

【0234】

実施例1と同様にして、実施例1.37を1-e及び相当するアミン成分から、工程1k)でBoc-(S)-フェニルアラニナルに代えてBoc-(S)-シクロヘキシリアルアラニナルを使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=713

RT(HPLC 1)=4.90分

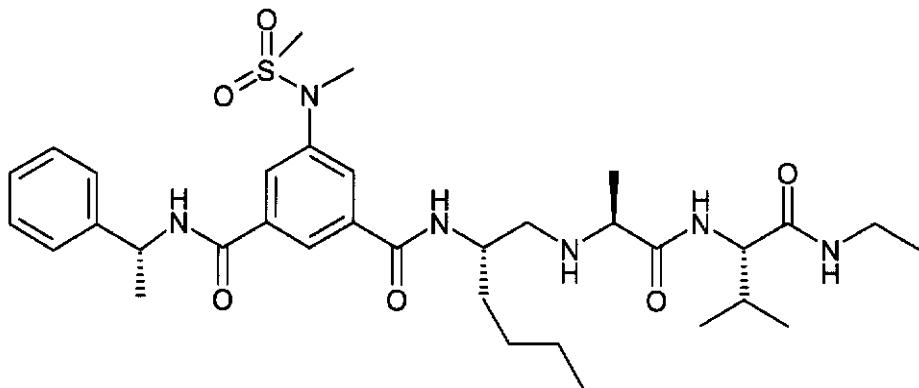
RT(HPLC-MS)=2.87分

実施例1.38

【0235】

30

【化136】



10

【0236】

実施例1と同様にして、実施例1.38を1-e及び相当するアミン成分から、工程1k)でBoc-(S)-フェニルアラニナルに代えてBoc-(S)-ノルロイシナルを使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=673

RT(HPLC 1)=5.55分

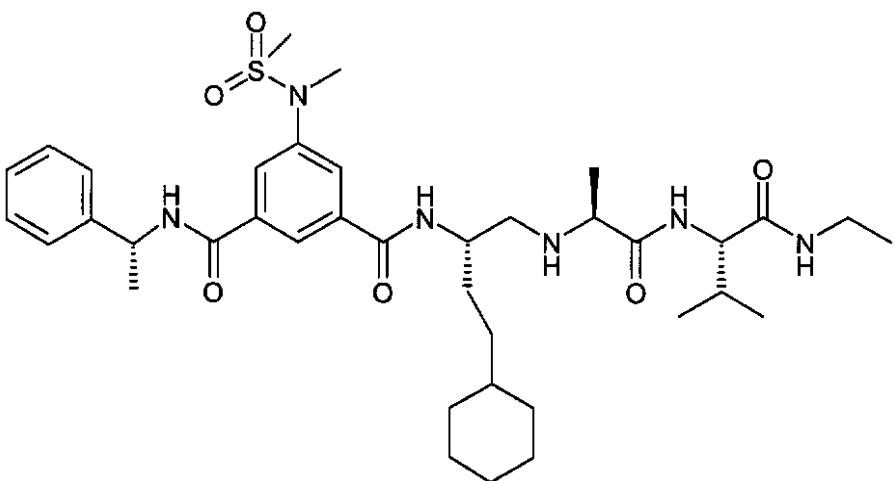
RT(HPLC-MS)=2.76分

実施例1.39

20

【0237】

【化137】



30

【0238】

実施例1と同様にして、実施例1.39を1-e及び相当するアミン成分から、工程1k)でBoc-(S)-フェニルアラニナルに代えてBoc-(S)-2-アミノ-4-シクロヘキシリル-ブチルアルデヒドを使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=727

40

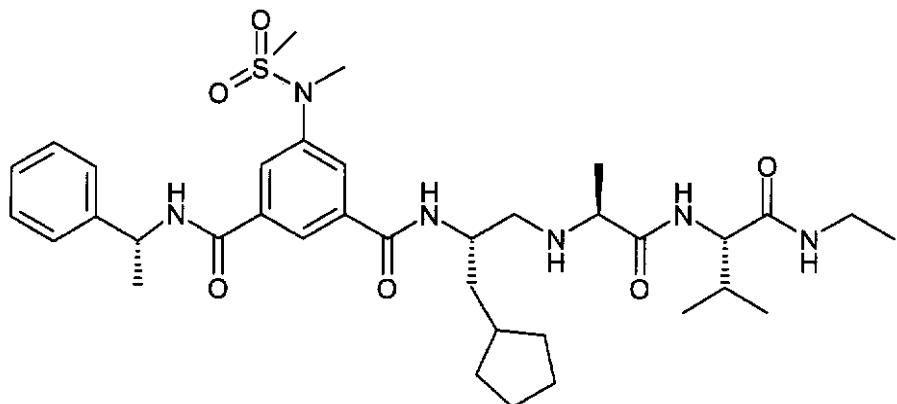
RT(HPLC 1)=5.06分

RT(HPLC-MS)=2.97分

実施例1.40

【0239】

【化138】



10

【0240】

実施例1と同様にして、実施例1.40を1-e及び相当するアミン成分から、工程1k)でBoc-(S)-フェニルアラニナルに代えてBoc-(S)-シクロペンチルアラニナルを使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=699

RT(HPLC 1)=4.74分

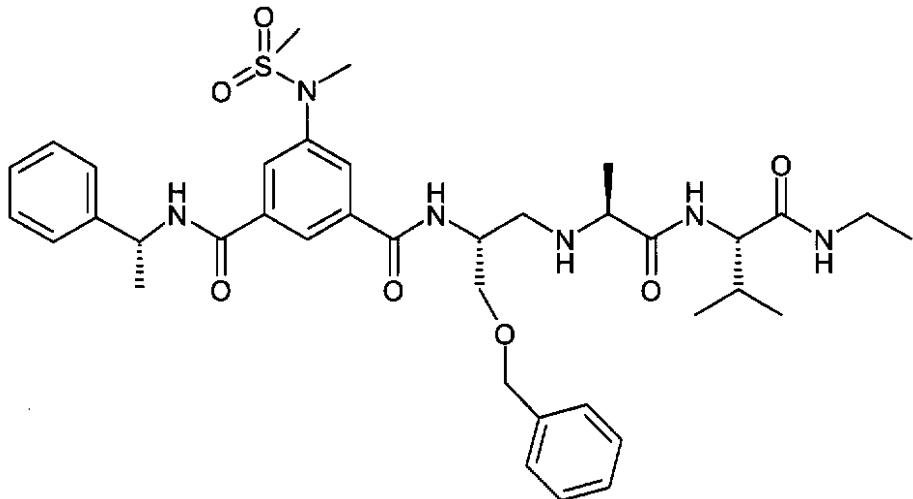
RT(HPLC-MS)=2.88分

実施例1.41

20

【0241】

【化139】



30

【0242】

実施例1と同様にして、実施例1.41を1-e及び相当するアミン成分から、工程1k)でBoc-(S)-フェニルアラニナルに代えてBoc-(S)-2-アミノ-3-ベンジルオキシ-プロピオンアルデヒドを使用することにより調製した。

40

ES-MS ($M+H$)⁺=737

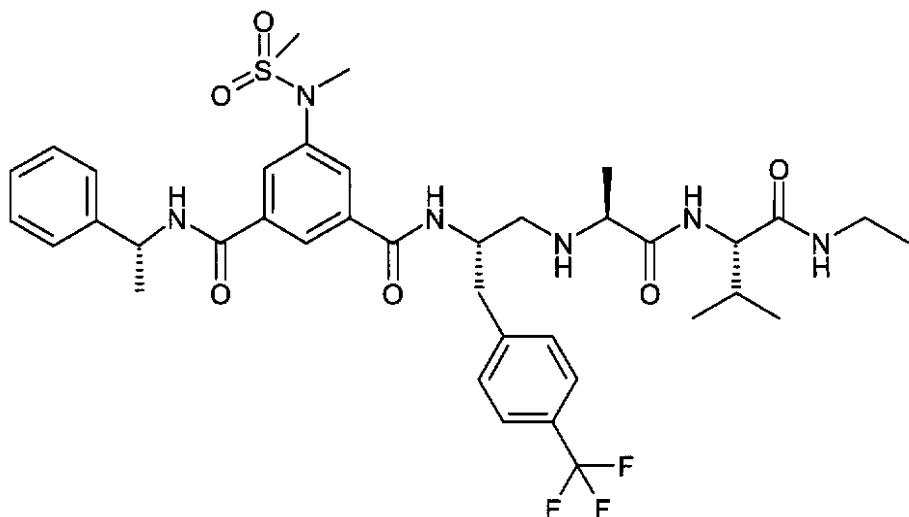
RT(HPLC 1)=4.67分

RT(HPLC-MS)=2.83分

実施例1.42

【0243】

【化140】



10

【0244】

実施例1と同様にして、実施例1.42を1-e及び相当するアミン成分から、工程1k)でBoc-(S)-フェニルアラニナルに代えてBoc-(S)-2-アミノ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオンアルデヒドを使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=775

20

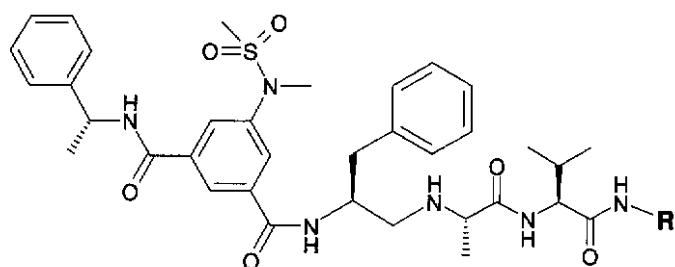
RT(HPLC 1)=4.81分

RT(HPLC-MS)=2.95分

実施例1と同様にして、下記の化合物を1fの調製と同様にしてエチルアミンに代えて相当するアミンを使用して調製した。

【0245】

【化141】



実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
1.43	*—CH=CH ₂	719 [M+H] ⁺	4.64 分 (HPLC 1), 2.82 分 (HPLC-MS)
1.44	*—CH ₃	693 [M+H] ⁺	4.39 分 (HPLC 1)
1.44b	*—CH(F) ₂	761 [M+H] ⁺	4.76 分 (HPLC 1), 3.03 分 (HPLC-MS)

10

20

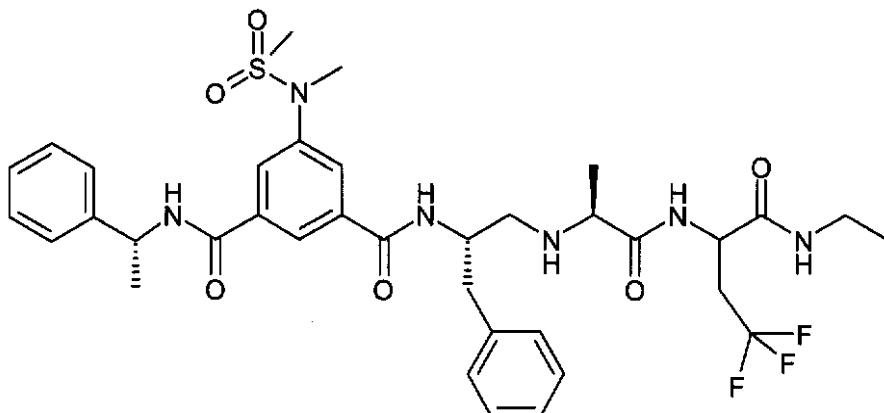
30

【0246】

実施例1.45

【0247】

【化142】



40

【0248】

実施例1と同様にして、実施例1.45を1-e及び相当するアミン成分から、工程1f)でBoc-L-バリンに代えて2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4,4,4-トリフルオロ-酪酸を使用することにより調製した。

50

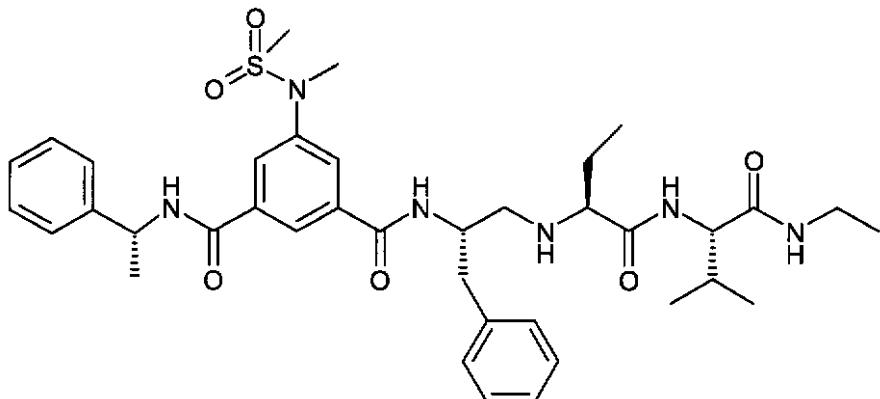
ES-MS ($M+H$)⁺=747

RT(HPLC-MS)=2.86分

実施例1.46

【0 2 4 9】

【化1 4 3】



10

【0 2 5 0】

実施例1と同様にして、実施例1.46を1-e及び相当するアミン成分から、工程1h)でBoc-アラニンに代えてBoc-(S)-2-アミノ酪酸を使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=747

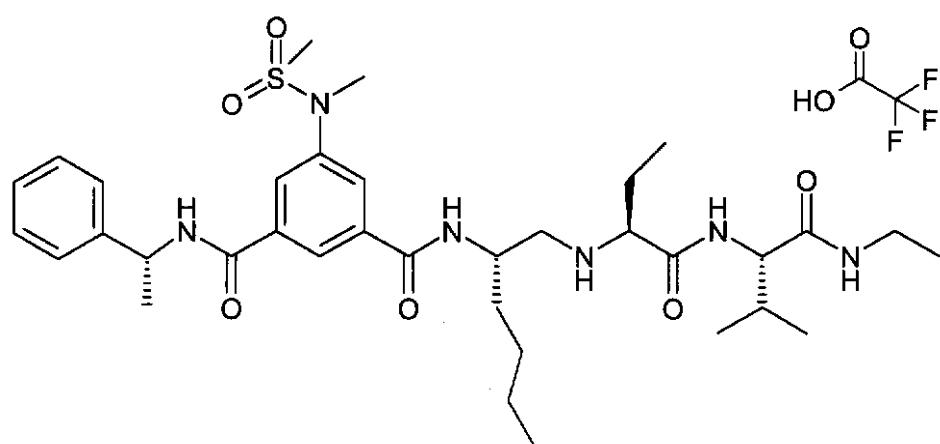
RT(HPLC-MS)=2.86分

20

実施例1.47

【0 2 5 1】

【化1 4 4】



30

【0 2 5 2】

実施例1.46と同様にして、実施例1.47を、工程1k)と同様にしてBoc-(S)-フェニルアラニナルに代えてBoc-(S)-2-アミノヘキサナルを使用することにより調製した。粗生成物をRP-HPLCにより精製した。

40

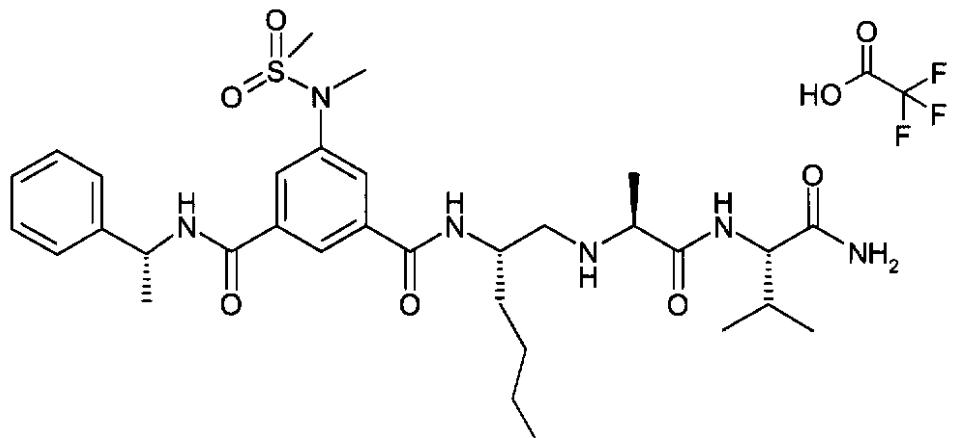
ES-MS ($M+H$)⁺=687

RT(HPLC 1)=4.61分

実施例1.48

【0 2 5 3】

【化145】



10

【0254】

実施例1.38と同様にして、実施例1.48を1-eから、工程1h)で1iに代えてAla-Val-アミド（ビーチャムAG）を使用することにより調製した。粗生成物をRP-HPLCにより精製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=645

RT(HPLC 1)=4.34分

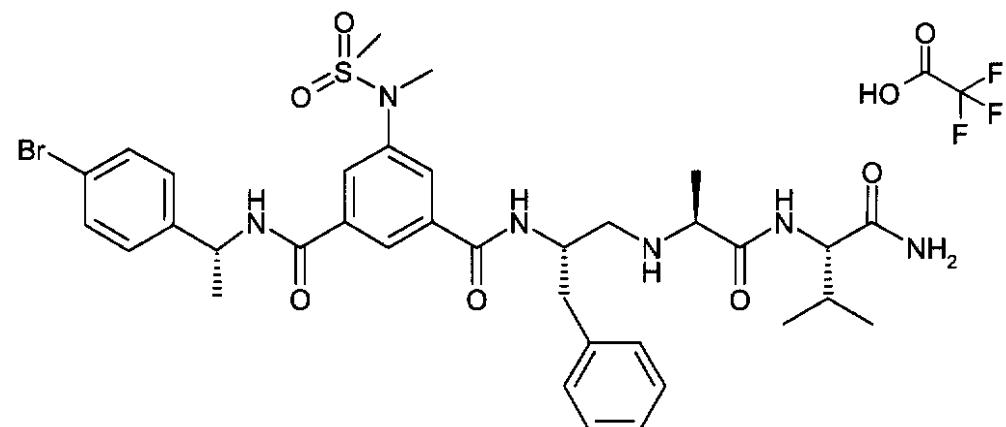
RT(HPLC-MS)=2.71分

20

実施例1.49

【0255】

【化146】



30

【0256】

実施例1.19と同様にして、実施例1.49を、工程1h)で1iに代えてAla-Val-アミド（ビーチャムAG）を使用することにより調製した。粗生成物をRP-HPLCにより精製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=757/759(Br)

RT(HPLC 1)=4.67分

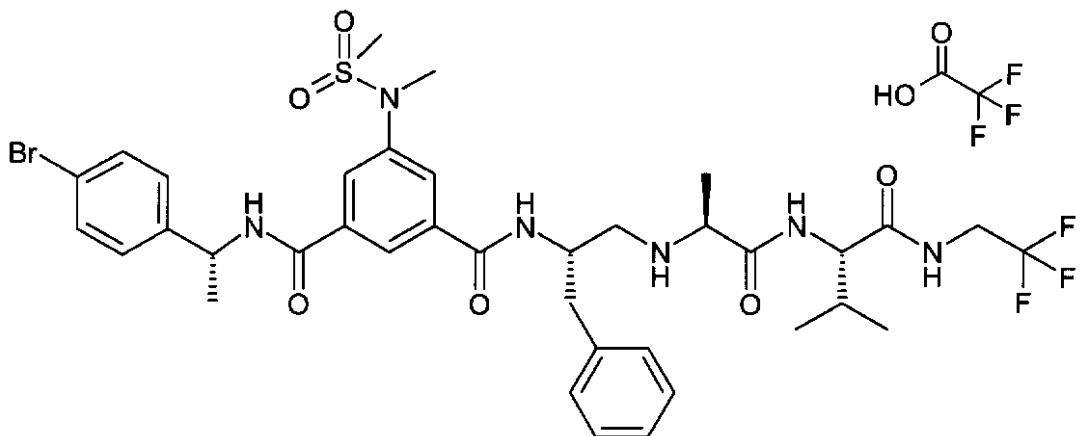
RT(HPLC-MS)=1.93分

40

実施例1.50

【0257】

【化147】



10

【0258】

実施例1.19と同様にして、実施例1.50を、工程1-f)でエチルアミンに代えて2,2,2-トリフルオロエチルアミンを使用することにより調製した。粗生成物をRP-HPLCにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=839/841(Br)

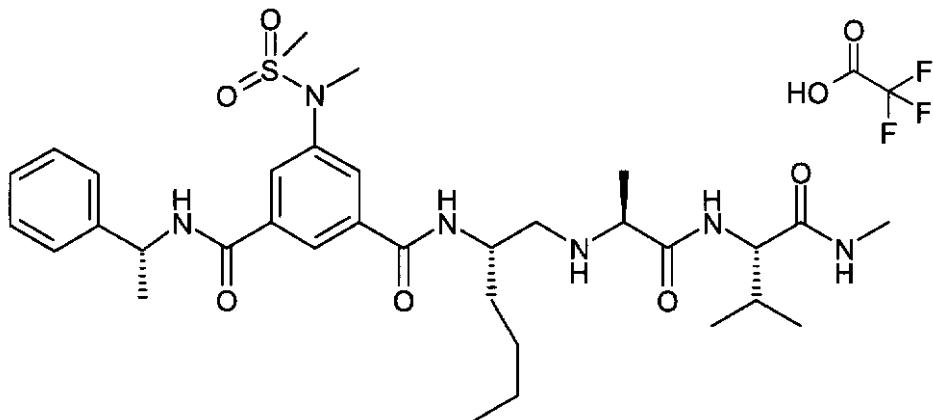
RT(HPLC 1)=5.00分

実施例1.51

20

【0259】

【化148】



30

【0260】

実施例1.38と同様にして、実施例1.51を、工程1-f)でエチルアミンに代えてメチルアミンを使用することにより調製した。粗生成物をRP-HPLCにより精製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=659

RT(HPLC 1)=4.26分

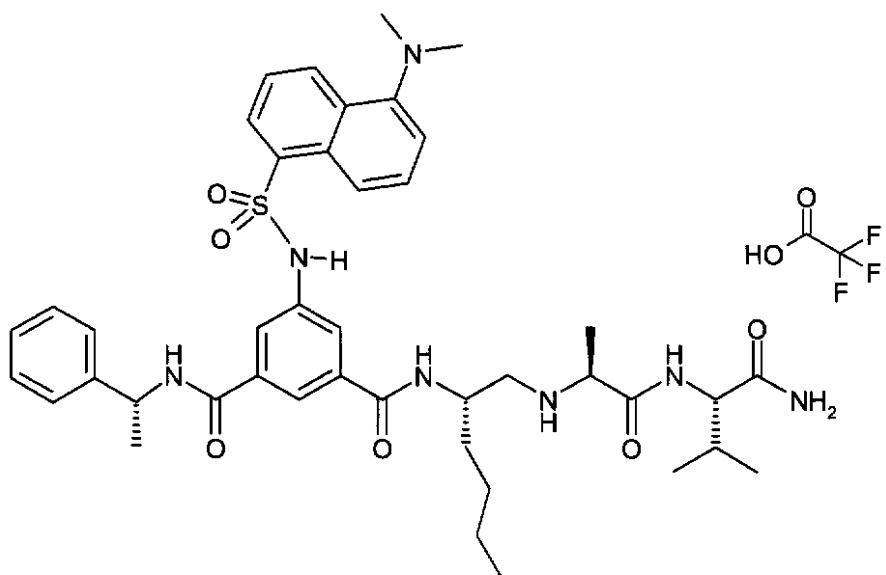
RT(HPLC-MS)=2.69分

40

実施例1.52

【0261】

【化149】

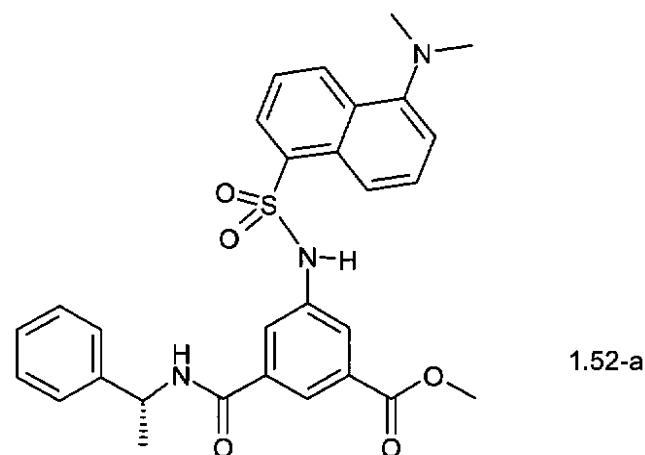


【0262】

a) 1.52-aの調製

【0263】

【化150】



【0264】

ピリジン5mlに溶解した18.6-b 101mg (0.34ミリモル) をダンシルクロリド92mg (0.34ミリモル) と回分式で合わせ、その混合物を周囲温度で14時間攪拌した。次いでそれを水に注ぎ、塩酸と混合し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、蒸発させた。エーテルですり碎くことにより、1.52-a 132mgをベージュ色の固体として得た。

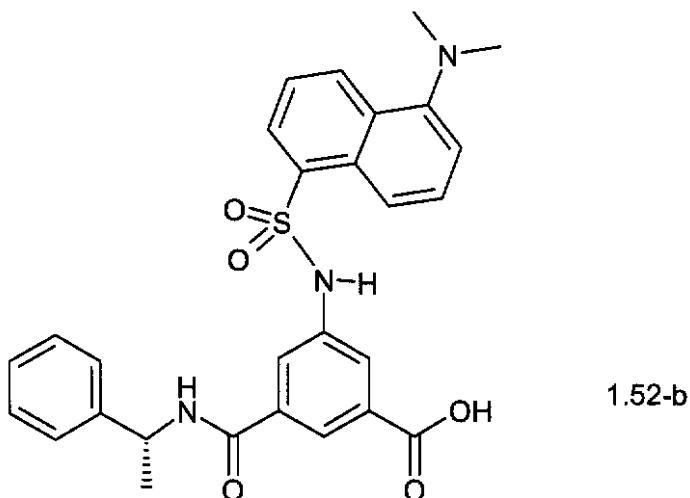
ES-MS ($M+H$)⁺=532

b) 1.52-bの調製

【0265】

40

【化 1 5 1】



【 0 2 6 6 】

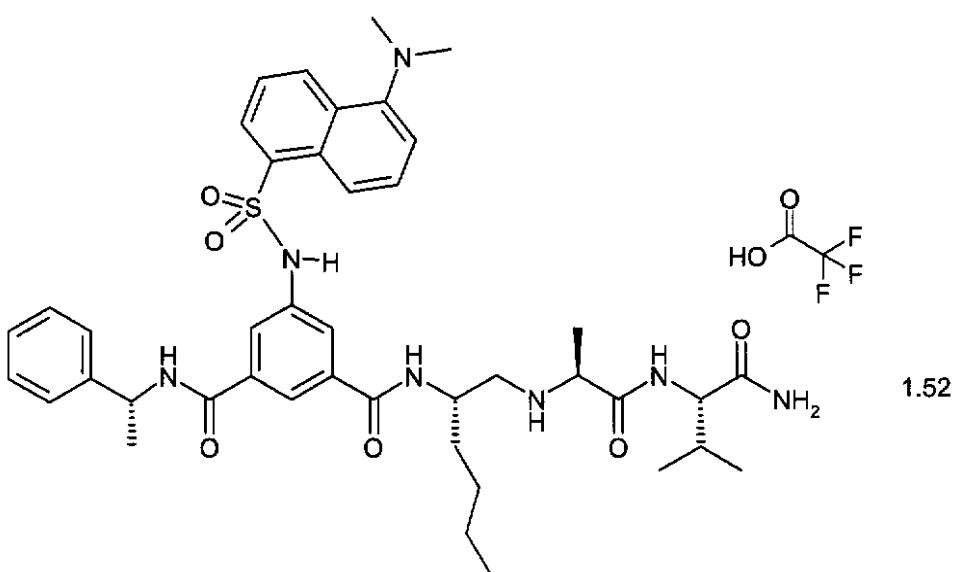
1.52-aから1.52-bへのケン化を工程18.6-dと同様にしてメタノール中で水酸化ナトリウム溶液を用いて行なった。

ES-MS (M+H)⁺=518

c) 1.52 の 調 製

【 0 2 6 7 】

【化 1 5 2 】



【 0 2 6 8 】

実施例1.38と同様にして、1.52を1.52-bから、工程1-h)で1iに代えてAla-Val-アミド(ビーチャムAG)を使用することにより調製した。最初に生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール95:5)にかけ、次いでRP-HPLCにより精製した。

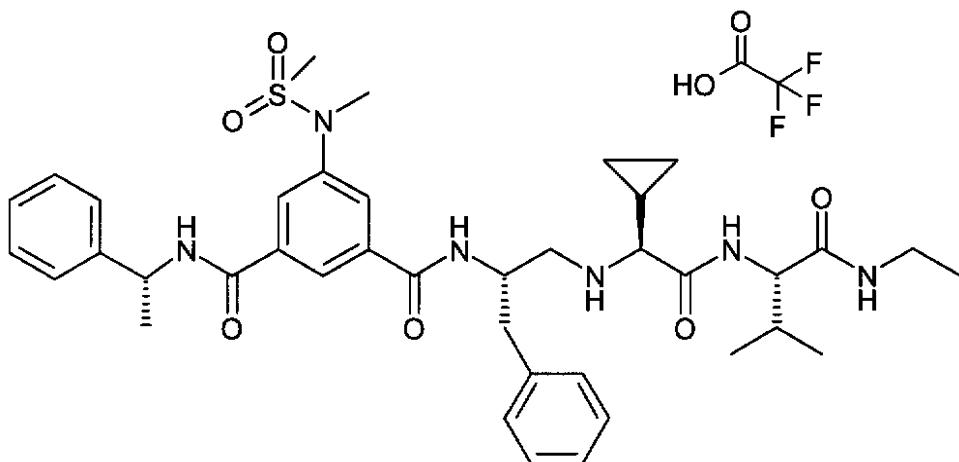
ES-MS ($M+H$)⁺ = 786

RT(HPLC 1)=4.55分

案 施 例 1.53

[0 2 6 9]

【化153】



10

【0270】

実施例1と同様にして、実施例1.53を1-e及び相当するアミン成分から、工程1h)でBoc-アラニンに代えてBoc-L-シクロプロピルグリシンを使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=733

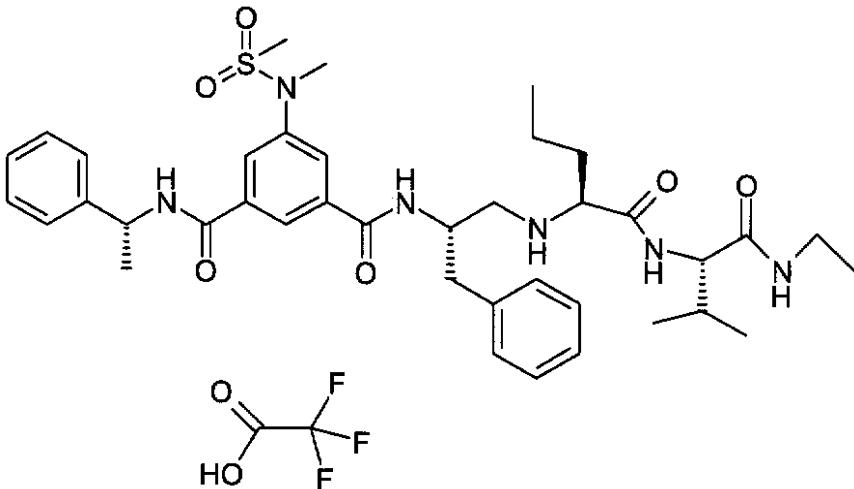
RT(HPLC 1)=4.66分

実施例1.54

20

【0271】

【化154】



30

【0272】

実施例1と同様にして、実施例1.54を1-e及び相当するアミン成分から、工程1h)でBoc-アラニンに代えてBoc-L-ノルバリンを使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=735

40

RT(HPLC-MS)=2.91分

実施例1と同様にして、相当する遊離体を使用して下記の実施例を調製した。

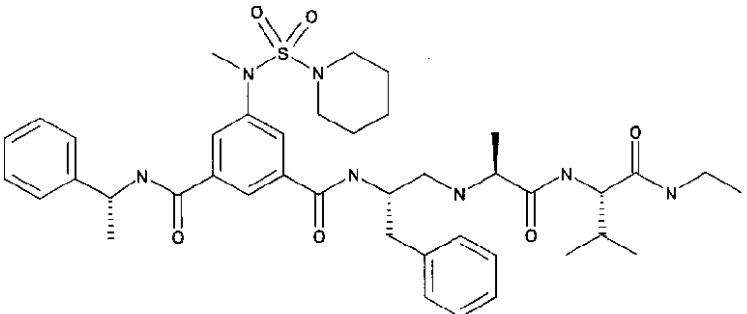
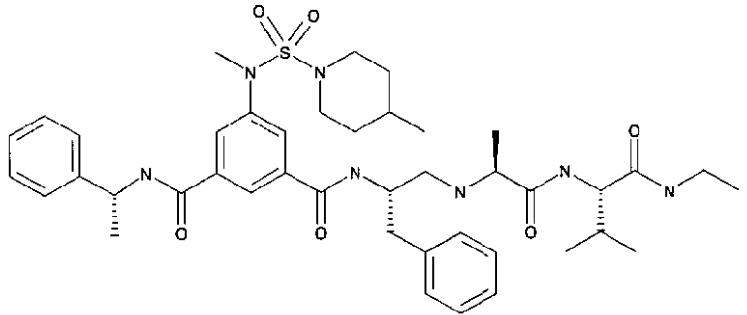
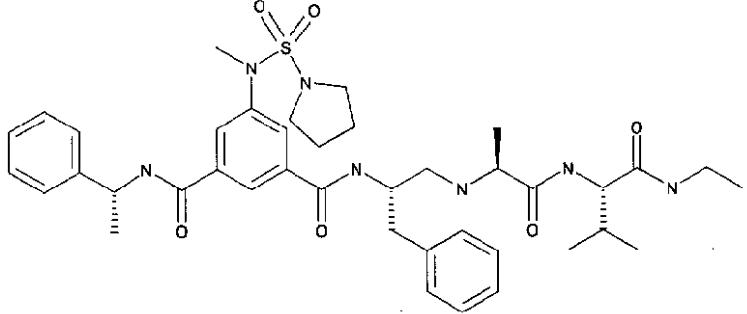
【0273】

【化155】

実施例	R	質量スペクトル	保持時間 (方法)
1.55		732 [M+H] ⁺	10
1.56		776 [M+H] ⁺	20
1.57		798 [M+H] ⁺	4.99 分 (HPLC 1) 30

【0274】

【化156】

実施例	R	質量スペクトル	保持時間(方法)
1.58		777 [M+H] ⁺	2.96 分 (HPLC-MS)
1.59		791 [M+H] ⁺	3.04 分 (HPLC-MS)
1.60		763 [M+H] ⁺	2.87 分 (HPLC-MS)

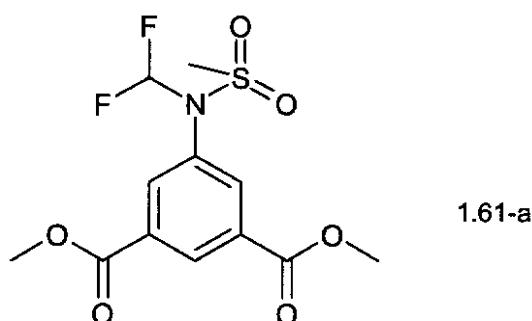
【0275】

実施例1と同様にして、1.61-a及び相当する遊離体を使用して下記の実施例を調製した。

1.61-aの調製

【0276】

【化157】



【0277】

1-a 2.00g (6.96ミリモル) をオートクレーブ中のDMF50mLに入れ、KOH粉末1.2gを添加

10

20

30

40

50

した。次いで5バールのクロロジフルオロメタンを加圧下で添加した。その反応混合物を80℃に加熱し、14時間攪拌した。KOH粉末更に1.0gを添加し、クロロジフルオロメタンを加圧下で添加し、その混合物を80℃で14時間攪拌した。その溶液を冷却し、水を徐々に添加し(激しい発泡)、その混合物を酢酸エチルで抽出した。蒸発後、褐色の結晶が生成され、これをMeOHとともに攪拌し、吸引濾過した。

収量：400mg (17%) 褐色の結晶としての1.61-a

RT (HPLC-MS)=3.04分

ES-MS (M)⁺=337

【0278】

【化158】

10

20

30

40

実施例		質量 スペクトル	保持時間 (方法)
1.61		762 [M+H] ⁺	4.77 分 (HPLC 1)
1.62		778 [M+H] ⁺	4.93 分 (HPLC 1)
1.63		737 [M+H] ⁺	4.28 分 (HPLC 1)

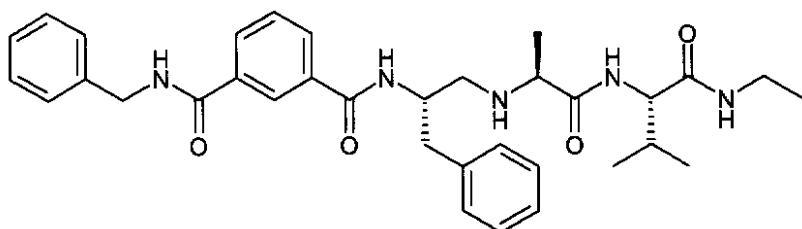
【0279】

実施例2

【0280】

50

【化159】



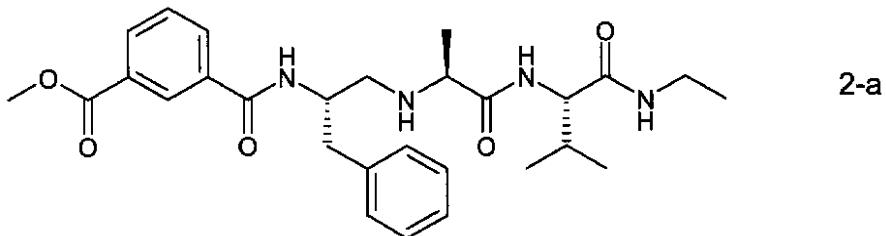
【0281】

a)2-aの調製

10

【0282】

【化160】



【0283】

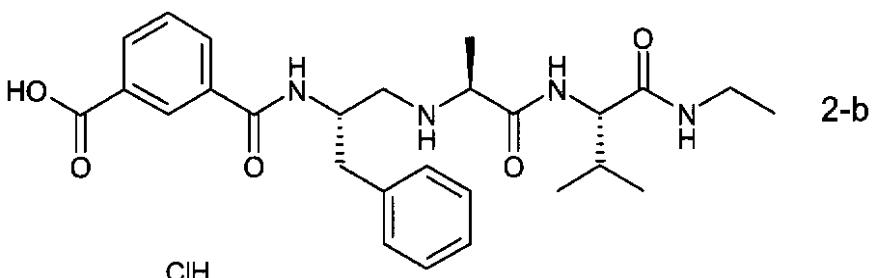
20

1-dと同様にして、2-aをモノメチルイソフタレート及び1-1から調製した。

b)2-bの調製

【0284】

【化161】



30

【0285】

2-a 450mg (0.88ミリモル) をメタノール5mlに溶解し、次いで2N NaOH 5.0ml (10.0ミリモル) を添加し、その反応溶液を周囲温度で5時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを使用して溶媒を除き、残渣を2N HClと合わせた。次いで水相をデカントして除き、有機相をジエチルエーテルと合わせ、沈殿を濾過した。

収量320.0mg (68%) 白色の結晶2-b

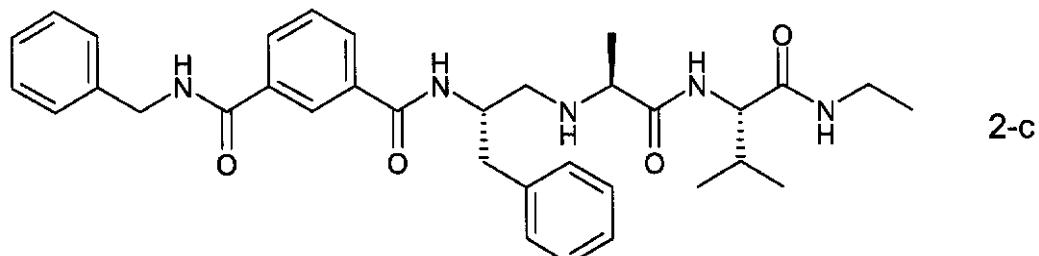
ES-MS ($M+H$)⁺=497

c)2-cの調製

40

【0286】

【化162】



50

【0287】

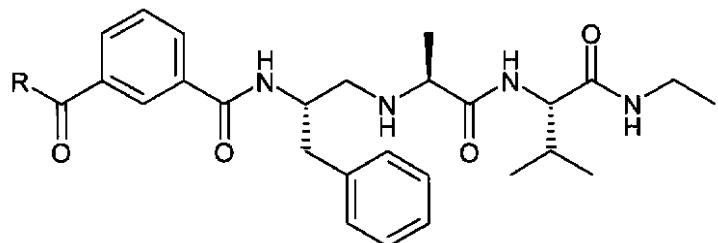
1-dと同様にして、2-cを2-b及びベンジルアミンから調製した。その精製を溶離剤（ジクロロメタン／メタノール9:1）を用いてシリカゲルによるクロマトグラフィーにより行なった。

ES-MS ($M+H$)⁺=586

実施例2と同様にして、下記の化合物を2-b及び相当する量のアミンから調製した。

【0288】

【化163】



10

【0289】

【化164】

実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
2.2		600 [M+H] ⁺	
2.3		628 [M+H] ⁺	2.97 分 (HPLC-MS)
2.4		614 [M+H] ⁺	2.81 分 (HPLC-MS)
2.5		680 [M+H] ⁺	4.20 分 (HPLC 2)
2.6		658 [M+H] ⁺	3.91 分 (HPLC 2)
2.7		690 [M+H] ⁺	4.30 分 (HPLC 2)
2.8		614 [M+H] ⁺	3.98 分 (HPLC 2)

【0290】

50

【化165】

2.9		614 [M+H] ⁺	3.95 分 (HPLC 2)
2.10		650 [M+H] ⁺	4.25 分 (HPLC 2)
2.11		632 [M+H] ⁺	3.62 分 (HPLC 2)
2.12		639 [M+H] ⁺	4.03 分 (HPLC 2)
2.13		601 [M+H] ⁺	3.27 分 (HPLC 2)
2.14		634 [M+H] ⁺	4.19 分 (HPLC 2)
2.15		630 [M+H] ⁺	4.09 分 (HPLC 2)
2.16		630 [M+H] ⁺	4.05 分 (HPLC 2)
2.17		660 [M+H] ⁺	3.87 分 (HPLC 2)

10

20

30

40

【0291】

50

【化166】

2.18		680 [M+H]+	4.26 分 (HPLC 2)
2.19		634 [M+H]+	4.23 分 (HPLC 2)
2.20		616 [M+H]+	3.74 分 (HPLC 2)
2.21		614 [M+H]+	4.18 分 (HPLC 2)
2.22		679 [M+H]+	3.65 分 (HPLC 2)
2.23		645 [M+H]+	4.06 分 (HPLC 2)
2.24		668 [M+H]+	4.27 分 (HPLC 2)
2.25		634 [M+H]+	4.20 分 (HPLC 2)
2.26		606 [M+H]+	4.00 分 (HPLC 2)
2.27		652 [M+H]+	4.21 分 (HPLC 2)

【0292】

10

20

30

40

50

【化167】

2.28		668 [M+H]+	4.31 分 (HPLC 2)	
2.29		643 [M+H]+	4.24 分 (HPLC 2)	10
2.30		660 [M+H]+	4.05 分 (HPLC 2)	20
2.31		644 [M+H]+	4.19 分 (HPLC 2)	
2.32		653 [M+H]+	4.15 分 (HPLC 2)	
2.33		618 [M+H]+	4.09 分 (HPLC 2)	30
2.34		618 [M+H]+	4.07 分 (HPLC 2)	
2.35		710 [M+H]+	4.20 分 (HPLC 2)	40
2.36		601 [M+H]+	3.27 分 (HPLC 2)	

【0293】

【化168】

2.37		628 [M+H] ⁺	4.29 分 (HPLC 2)
2.38		650 [M+H] ⁺	4.32 分 (HPLC 2)
2.39		668 [M+H] ⁺	4.28 分 (HPLC 2)
2.40		636 [M+H] ⁺	4.11 分 (HPLC 2)
2.41		636 [M+H] ⁺	4.12 分 (HPLC 2)
2.42		636 [M+H] ⁺	4.10 分 (HPLC 2)
2.43		636 [M+H] ⁺	4.14 分 (HPLC 2)
2.44		636 [M+H] ⁺	4.09 分 (HPLC 2)
2.45		619 [M+H] ⁺	3.75 分 (HPLC 2)

10

20

30

40

【0294】

50

【化 1 6 9】

2.46		618 [M+H]+	3.37 分 (HPLC 2)
2.47		671 [M+H]+	3.46 分 (HPLC 2)
2.48		590 [M+H]+	3.87 分 (HPLC 2)
2.49		684 [M+H]+	4.32 分 (HPLC 2)
2.50		618 [M+H]+	3.55 分 (HPLC 2)
2.51		668 [M+H]+	4.28 分 (HPLC 2)
2.52		604 [M+H]+	3.62 分 (HPLC 2)
2.53		604 [M+H]+	3.61 分 (HPLC 2)
2.54		618 [M+H]+	3.73 分 (HPLC 2)

【0 2 9 5】

10

20

30

40

50

【化170】

2.55		636 [M+H]+	4.21 分 (HPLC 2)
2.56		630 [M+H]+	3.87 分 (HPLC 2)
2.57		604 [M+H]+	3.97 分 (HPLC 2)
2.58		620 [M+H]+	4.07 分 (HPLC 2)
2.59		656 [M+H]+	4.29 分 (HPLC 2)
2.60		600 [M+H]+	4.06 分 (HPLC 2)
2.61		604 [M+H]+	4.00 分 (HPLC 2)
2.62		616 [M+H]+	3.94 分 (HPLC 2)
2.63		600 [M+H]+	4.07 分 (HPLC 2)

【0296】

10

20

30

40

50

【化171】

2.64		622 [M+H]+	3.95 分 (HPLC 2)
2.65		614 [M+H]+	4.21 分 (HPLC 2)
2.66		628 [M+H]+	3.95 分 (HPLC 2)
2.67		644 [M+H]+	3.88 分 (HPLC 2)
2.68		652 [M+H]+	3.91 分 (HPLC 2)
2.69		590 [M+H]+	3.26 分 (HPLC 2)
2.70		668 [M+H]+	4.27 分 (HPLC 2)
2.71		668 [M+H]+	4.26 分 (HPLC 2)
2.72		654 [M+H]+	4.28 分 (HPLC 2)
2.73		620 [M+H]+	4.10 分 (HPLC 2)

【0297】

10

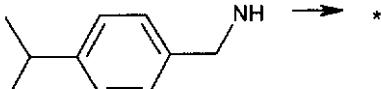
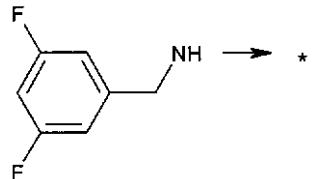
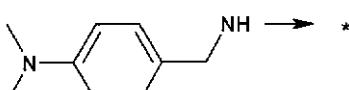
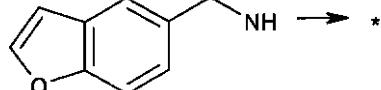
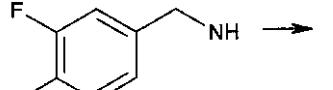
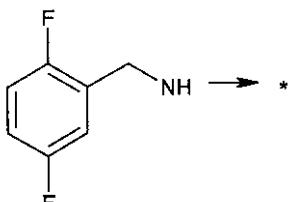
20

30

40

50

【化172】

2.74		628 [M+H]+	4.32 分 (HPLC 2)
2.75		622 [M+H]+	4.05 分 (HPLC 2)
2.76		629 [M+H]+	3.34 分 (HPLC 2)
2.77		626 [M+H]+	4.03 分 (HPLC 2)
2.78		622 [M+H]+	4.05 分 (HPLC 2)
2.79		622 [M+H]+	4.02 分 (HPLC 2)

10

20

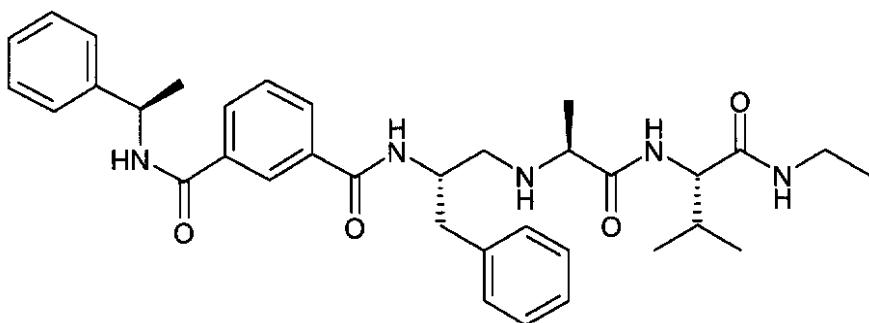
30

【0298】

実施例2.80

【0299】

【化173】



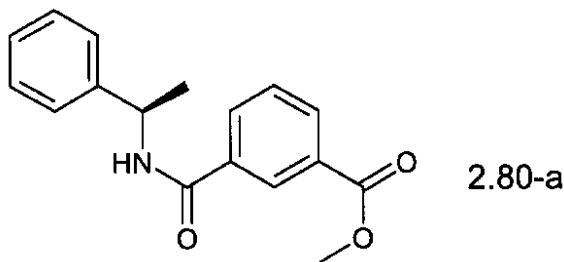
40

【0300】

a)2.80-aの調製

【0301】

【化174】



【0302】

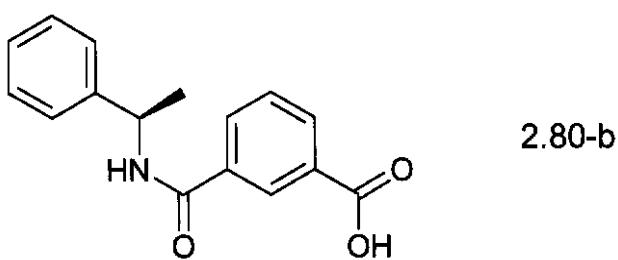
10

1-dと同様にして、2.80-aをモノメチルイソフタレート及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

b)2.80-bの調製

【0303】

【化175】



20

【0304】

2-bと同様にして、2.80-bを2.80-aから調製した。

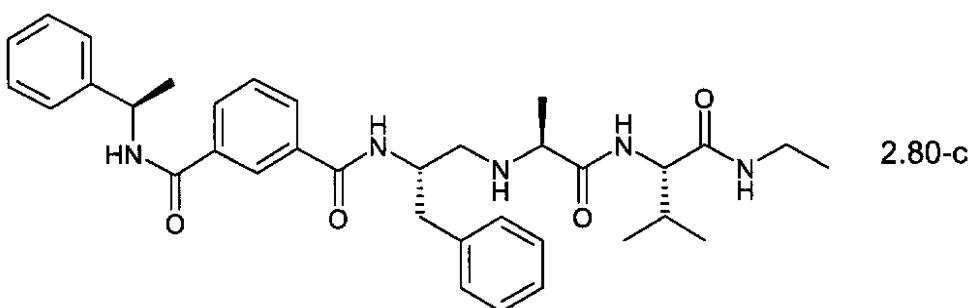
ES-MS ($M+H$)⁺=270

c)2.80-cの調製

【0305】

【化176】

30



【0306】

40

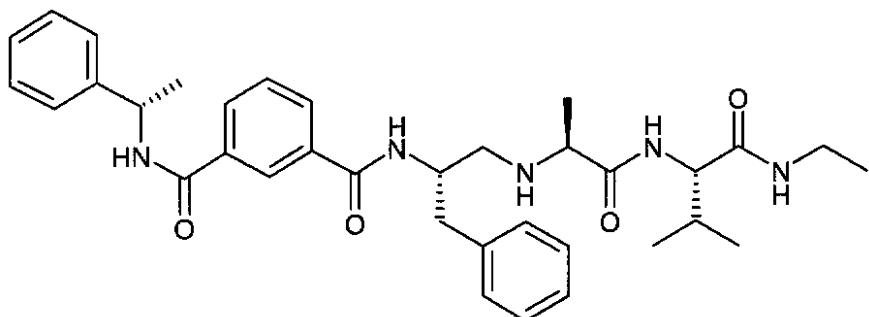
1-dと同様にして、2.80-cを2.80-b及び1-Iから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=600

実施例2.81

【0307】

【化177】



10

【0308】

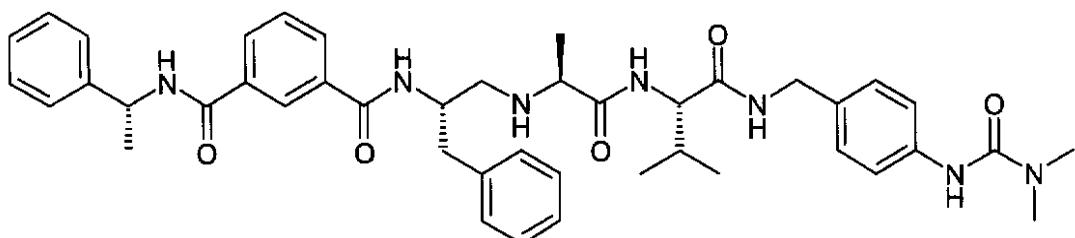
(R)-1-フェニル-エチルアミンに代えて(S)-1-フェニル-エチルアミンを使用した以外は、実施例2.80と同様にして、実施例2.81を調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=600

実施例2.82

【0309】

【化178】



20

【0310】

1-1と同様の前駆体の合成において、相当するベンジルアミンを工程1-fで使用した以外は、実施例2.80と同様にして、実施例2.82を調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=748

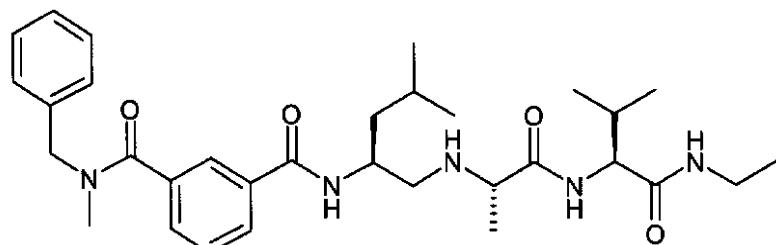
RT(HPLC-MS)=2.75分

実施例3

30

【0311】

【化179】



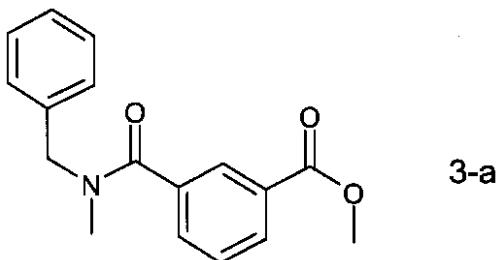
40

【0312】

a)3-aの調製

【0313】

【化180】



【0314】

10

モノメチルイソフタレート1.0g (5.6ミリモル) をTHF30ml中でTBTU1.8g (5.6ミリモル) 及びトリエチルアミン781.0μl (5.6ミリモル) と合わせ、次いでベンジルメチルアミン723μl (5.6ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で一夜攪拌した。その反応溶液を飽和NaCl溶液及び酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させた。

3-aの定量的収率

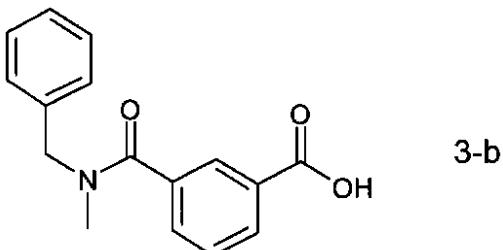
RF=0.64 (シリカゲル；石油エーテル／酢酸エチル1:1)

b)3-bの調製

【0315】

20

【化181】



【0316】

30

3-a 1.6g (5.6ミリモル) をTHF40ml及び水50mlに溶解し、次いで水酸化リチウム1.2g (27.8ミリモル) を添加し、その反応溶液を周囲温度で3時間攪拌した。ロータリーエバボレーターを使用して溶媒を除き、残渣を1N HCl 30mlと合わせ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、真空で蒸発させ、石油エーテル／酢酸エチルと合わせた。沈殿を吸引濾過し、乾燥させた。

収量1.3g (83%) 3-b

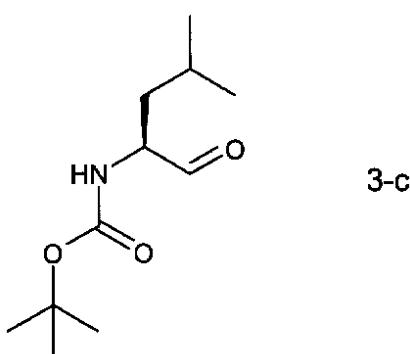
RF=0.13 (シリカゲル；石油エーテル／酢酸エチル1:1)

c)3-cの調製

【0317】

【化182】

40



【0318】

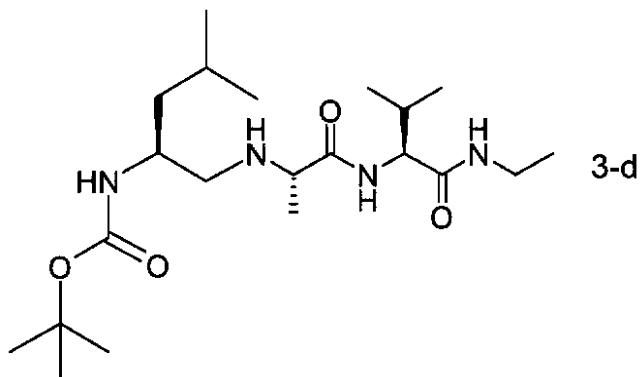
50

1-jと同様にして、3-cをBoc-L-ロイシノールから調製した。

d) 3-d の調製

【0319】

【化183】



【0320】

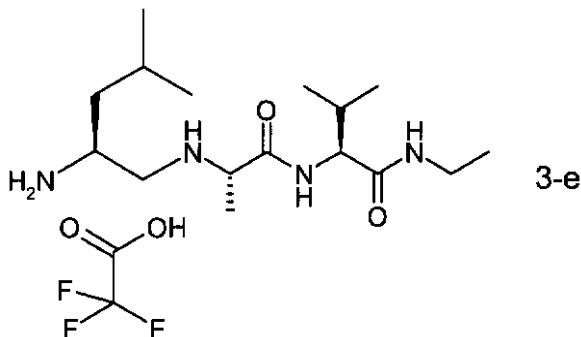
1-k と同様にして、3-dを3-c及び1-iから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=415

e) 3-e の調製

【0321】

【化184】



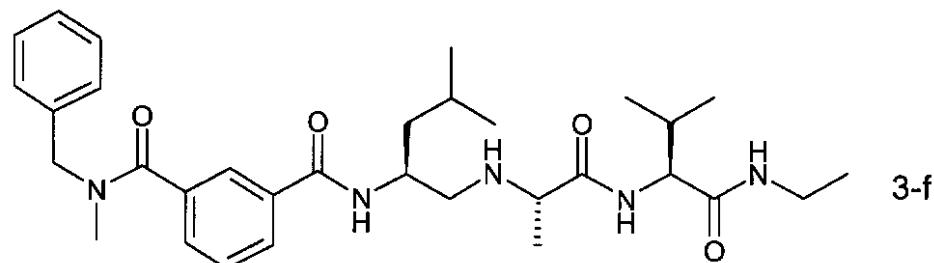
【0322】

1-g と同様にして、3-eを3-dから調製した。

f) 3-f の調製

【0323】

【化185】



【0324】

1-d と同様にして、3-fを3-b及び3-eから調製した。

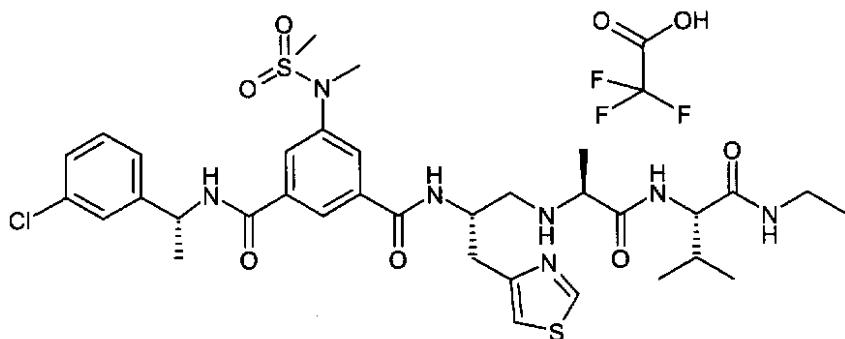
RT(HPLC 3)=1.87分

実施例 4

【0325】

40

【化186】



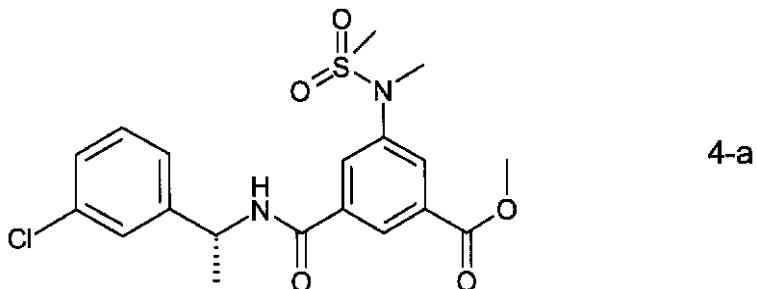
10

【0326】

a)4-aの調製

【0327】

【化187】



20

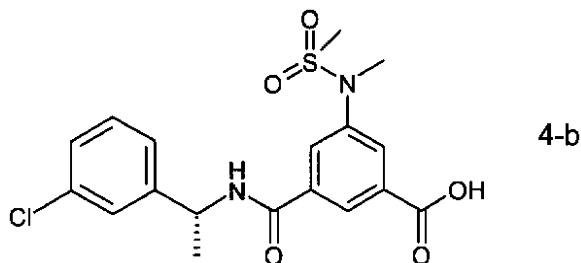
【0328】

1-dと同様にして、4-aを1-c及びR-1-(3-クロロフェニル)-エチルアミンから調製した。

b)4-bの調製

【0329】

【化188】



30

【0330】

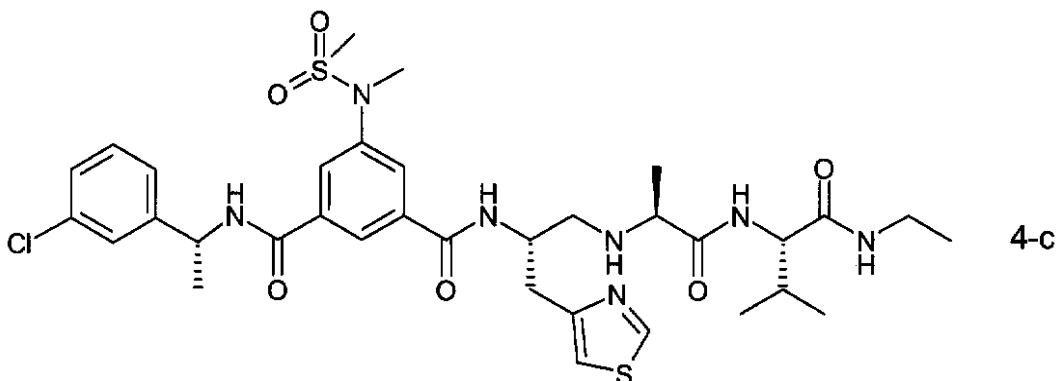
2-bと同様にして、4-bを4-aから調製した。

c)4-cの調製

【0331】

40

【化 1 8 9】



10

【 0 3 3 2 】

1-dと同様にして、4-cを4-b及び(S)-2-[(S)-2-((S)-2-アミノ-3-チアゾール-4-イル-プロピルアミノ)-プロピオニルアミノ]-N-エチル-3-メチル-ブチルアミドから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺ = 748/750 (咪唑同位元素)

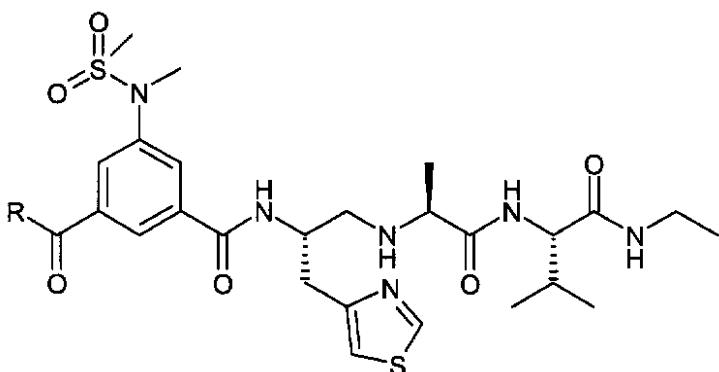
20

RT(HPLC 1)=4.35分

実施例4と同様にして、下記の化食物を1-c及び相当する量のアミンから調製した。

【 0 3 3 3 】

【化 1 9 0 】



30

【 0 3 3 4 】

【化191】

実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
4.2		728 [M+H] ⁺	4.27 分 (HPLC 1)
4.3		720 [M+H] ⁺	4.09 分 (HPLC 1)
4.4		728 [M+H] ⁺	4.25 分 (HPLC 1)
4.5		744 [M+H] ⁺	4.15 分 (HPLC 1)

10

20

30

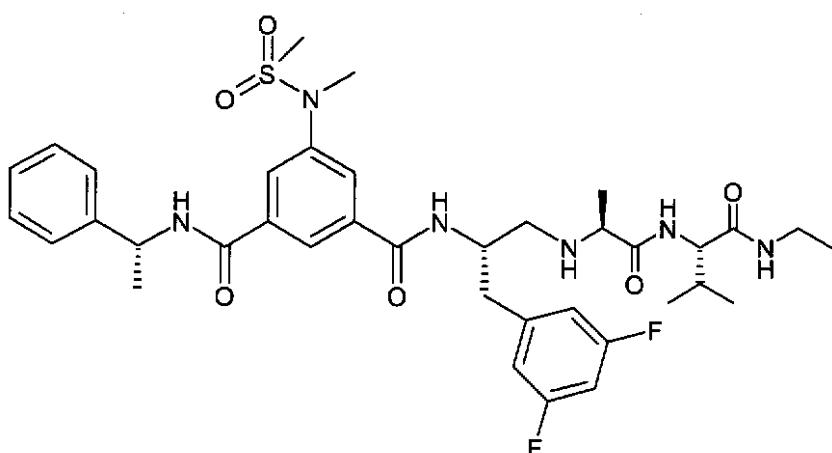
40

【0335】

実施例5

【0336】

【化192】

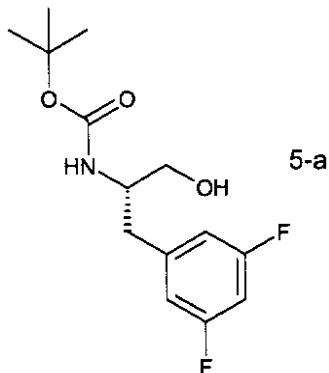


【0337】

a)5-aの調製

【0338】

【化193】



10

【0339】

水素化リチウムアルミニウム945mg (24.9ミリモル) をTHF10ml中で懸濁させ、0℃に冷却し、次いでTHF15mlに溶解したBoc-L-3,5-ジフルオロフェニルアラニン5.0g (16.6ミリモル) を徐々に計量して入れた。その反応溶液を周囲温度で一夜攪拌し、次いで飽和酒石酸二アンモニウム溶液10ml及び硫酸マグネシウムと合わせ、周囲温度で30分間攪拌し、シリカゲルで濾過した。濾液を真空で蒸発、乾燥させ、溶離剤(酢酸エチル/ヘプタン0:100~70:30)を使用してMPLCによるクロマトグラフィーにより分離した。

収量2.8g (58%) 白色の結晶5-a

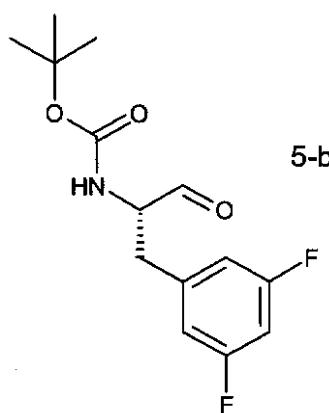
20

RT(HPLC-MS)=2.92分

b)5-bの調製

【0340】

【化194】



30

【0341】

1-jと同様にして、5-bを5-aから調製した。

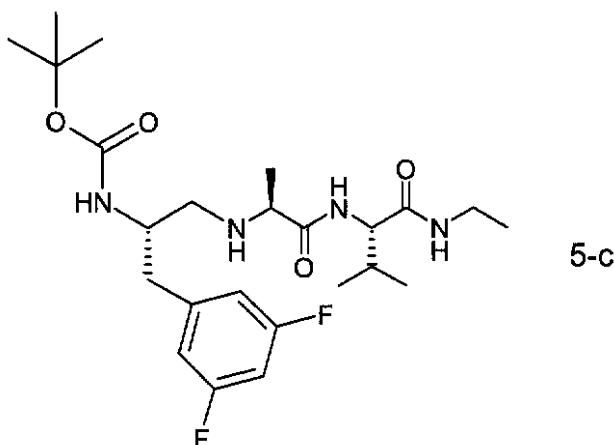
RF=0.7 (酢酸エチル/ヘプタン70:30)

c)5-cの調製

【0342】

40

【化195】



【0343】

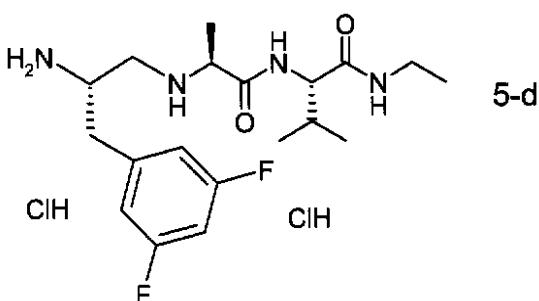
1-kと同様にして、5-cを1-i及び5-bから調製した。

RT(HPLC-MS)=2.65分

d)5-dの調製

【0344】

【化196】



【0345】

1-iと同様にして、5-dを5-cから調製した。

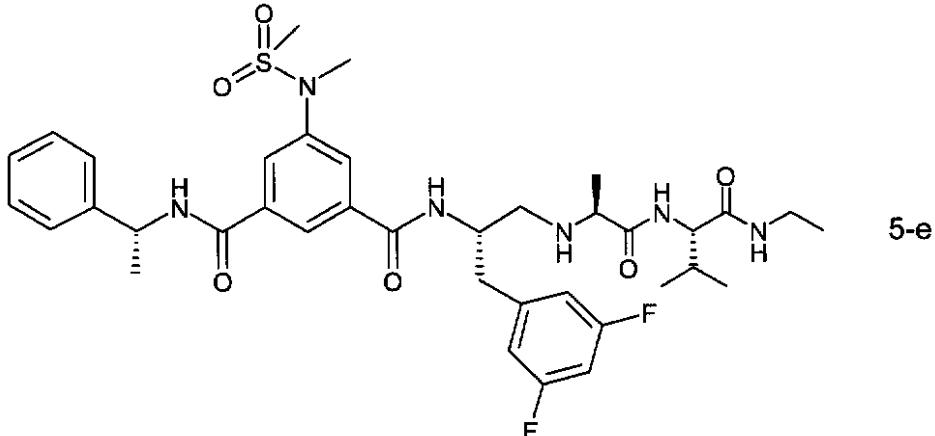
ES-MS ($M+H$)⁺=385

RT(HPLC-MS)=2.12分

e)5-eの調製

【0346】

【化197】



【0347】

1-dと同様にして、5-eを1-e及び5-dから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=743

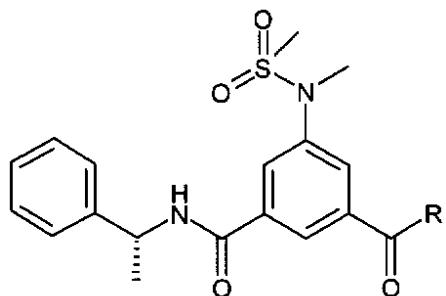
50

RT(HPLC 1)=4.58分

5-eと同様にして、下記の化合物を1-e及び相当する量のアミンから調製した。

【0 3 4 8】

【化198】



10

【0 3 4 9】

【化 1 9 9】

実施例	R	質量 スペクトル
5.2	<p style="text-align: center;">CIH CIH</p>	721 $[M+H]^+$
5.3	<p style="text-align: center;">CIH CIH</p>	719 $[M+H]^+$
5.4	<p style="text-align: center;">CIH CIH</p>	713 $[M+H]^+$
5.5	<p style="text-align: center;">CIH CIH CIH</p>	708 $[M+H]^+$
5.6	<p style="text-align: center;">CIH CIH CIH</p>	708 $[M+H]^+$

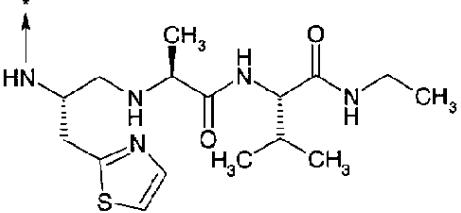
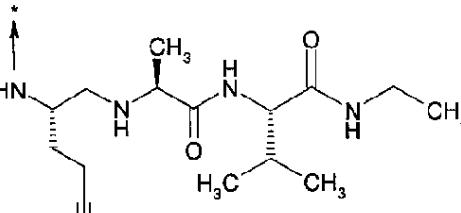
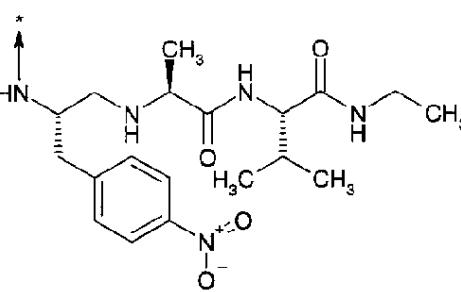
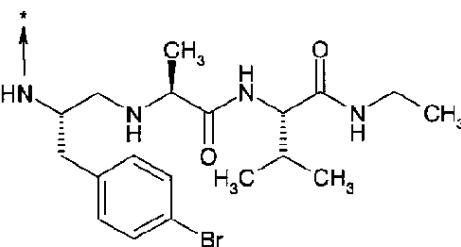
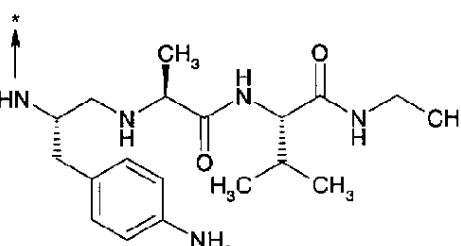
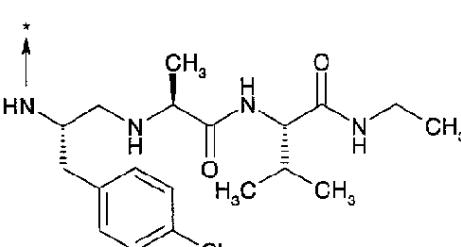
【 0 3 5 0 】

【化 2 0 0】

5.7		714 [M+H] ⁺	10
5.8		655 [M+H] ⁺	
5.9		697 [M+H] ⁺	20
5.10		697 [M+H] ⁺	
5.11		713 [M+H] ⁺	30
5.12		791/793 (Br) [M+H] ⁺	40
5.13		764 [M+H] ⁺	

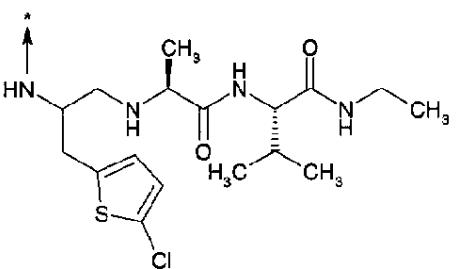
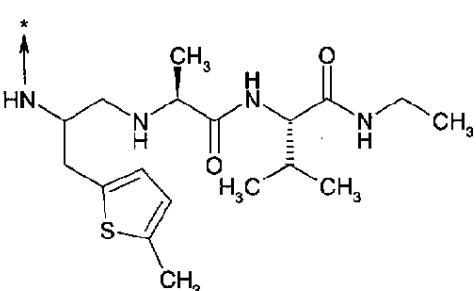
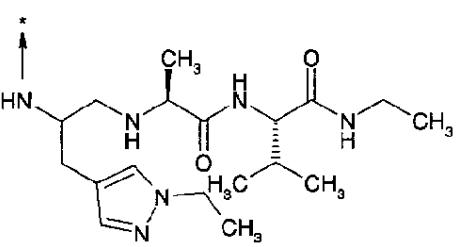
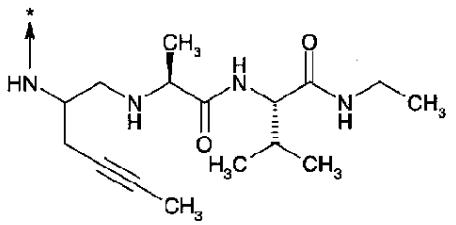
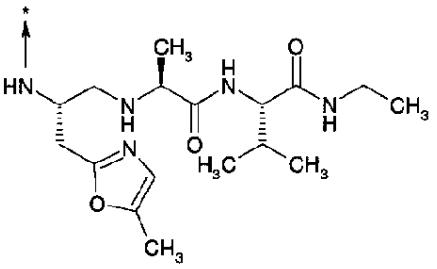
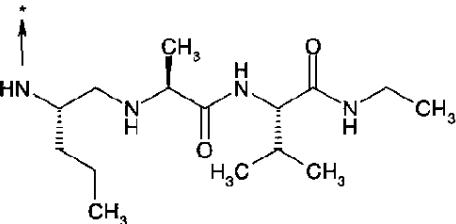
【0 3 5 1】

【化 2 0 1】

5.14		714 [M+H] ⁺	
5.15		670 [M+H] ⁺	10
5.16		752 [M+H] ⁺	20
5.17		785/787 (Br) [M+H] ⁺	30
5.18		722 [M+H] ⁺	40
5.19		741/743 (Cl) [M+H] ⁺	

【0 3 5 2】

【化202】

5.20		747/749 (Cl) [M+H] ⁺	10
5.21		727 [M+H] ⁺	
5.22		725 [M+H] ⁺	20
5.23		669 [M+H] ⁺	30
5.24		712 [M+H] ⁺	40
5.25		659 [M+H] ⁺	

【0353】

5-eと同様にして、下記の化合物を1-eと同様の相当する酸及び5-dと同様のアミンから調製した。

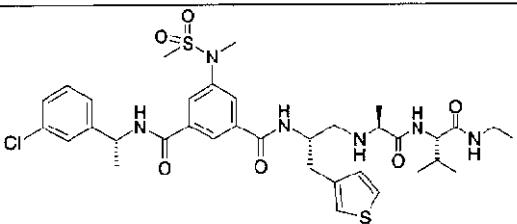
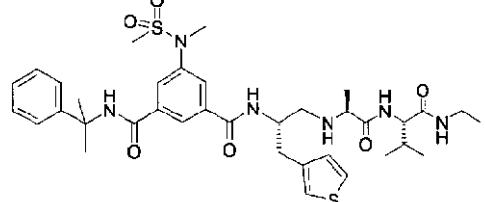
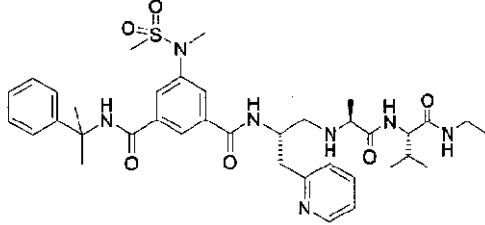
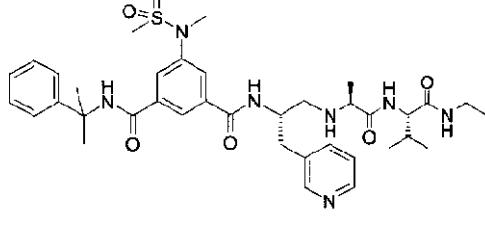
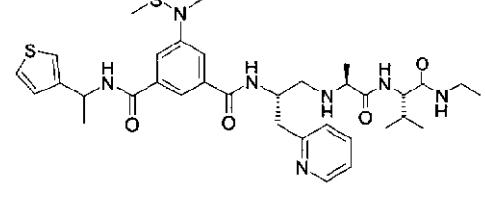
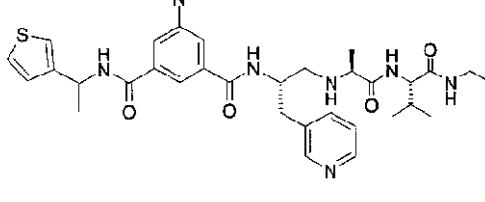
【0354】

【化203】

実施例	構造	質量スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 [方法]
5.26		731	2.78 分 [HPLC-MS]
5.27		726	2.46 分 [HPLC-MS]
5.28		726	2.40 分 [HPLC-MS]
5.29		742/744 (Cl)	2.53 分 [HPLC-MS]
5.30		742/744 (Cl)	2.49 分 [HPLC-MS]

【0355】

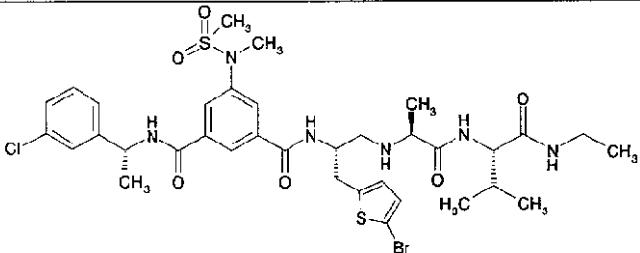
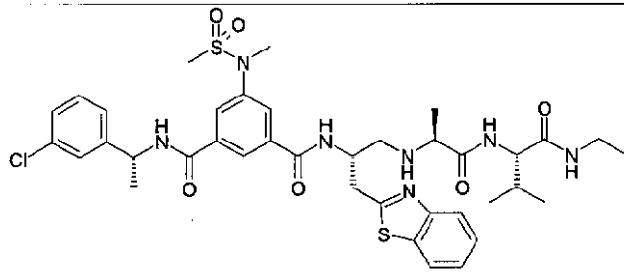
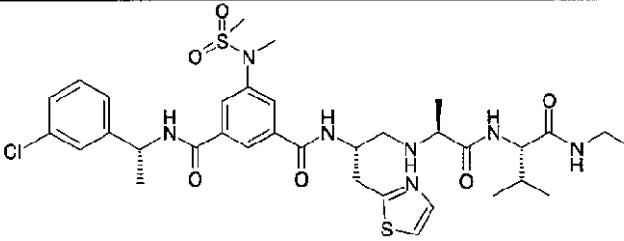
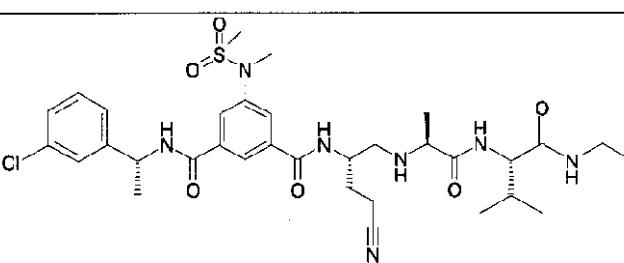
【化204】

実施例	構造	質量 スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 [方法]
5.31		747/749 (Cl)	2.87 分 [HPLC-MS]
5.32		727	2.83 分 [HPLC-MS]
5.33		722	4.00 分 [HPLC-1]
5.34		722	2.42 分 [HPLC-MS]
5.35		714	3.86 分 [HPLC-1]
5.36		714	2.33 分 [HPLC-MS]

【0356】

50

【化205】

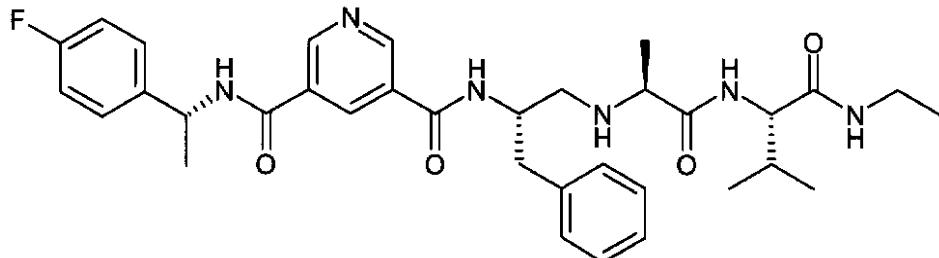
実施例	構造	質量 スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 [方法]
5.37		825/827/ 829 (Br/Cl)	
5.38		798/800 (Cl)	2.85 分 [HPLC-MS]
5.39		748/750 (Cl)	2.65 分 [HPLC-MS]
5.40		704/706 (Cl)	2.68 分 [HPLC-MS]

【0357】

実施例6

【0358】

【化206】



【0359】

a) 6-aの調製

10

20

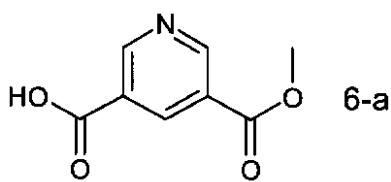
30

40

50

【0360】

【化207】



【0361】

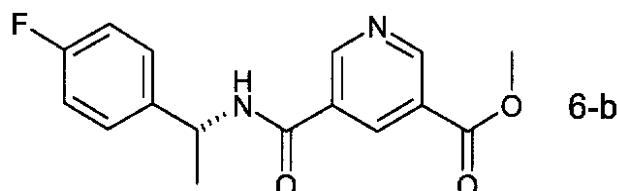
3,5-ピリジンジカルボン酸2.0g (12.0ミリモル) を氷浴で冷却しながらメタノール40ml 中で塩化チオニル0.9ml (12.0ミリモル) と合わせた。その反応溶液を最初に周囲温度で 10 搅拌し、次いで50℃で一夜搅拌した。次いでその反応溶液を周囲温度で水及び20%のKHCO₃溶液と合わせ、酢酸エチルで抽出した。水相を4N HClでpH3に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発、乾燥させた。溶離剤(ジクロロメタン/メタノール/CH₃COOH 95:5:0.1)を用いて残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した。収量1.0g (46%) 白色の結晶6-a

ES-MS (M+H)⁺=182

b) 6-bの調製

【0362】

【化208】



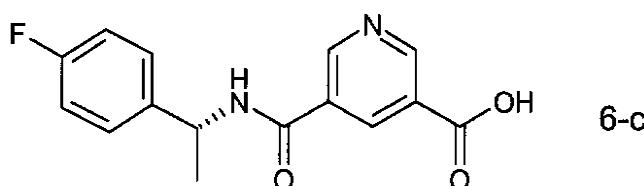
【0363】

1-dと同様にして、6-bを6-a及び(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチルアミンから調製 20 した。

c) 6-cの調製

【0364】

【化209】



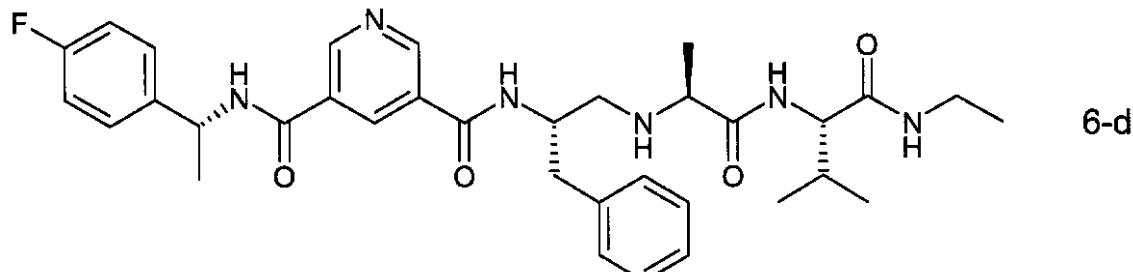
【0365】

2-bと同様にして、6-cを6-bから調製した。

d) 6-dの調製

【0366】

【化210】



10

20

30

40

50

【0367】

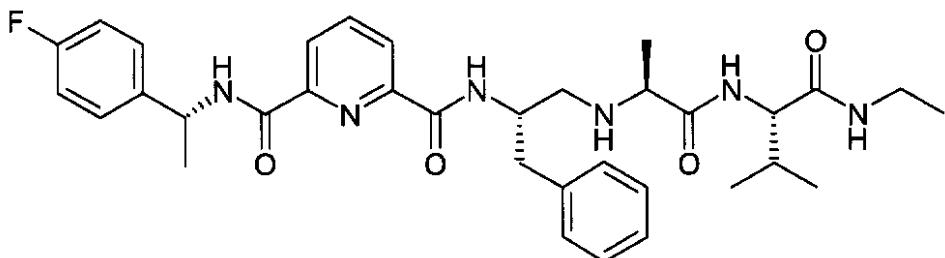
1-dと同様にして、6-dを1-I及び6-cから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=619

実施例6.2

【0368】

【化211】



10

【0369】

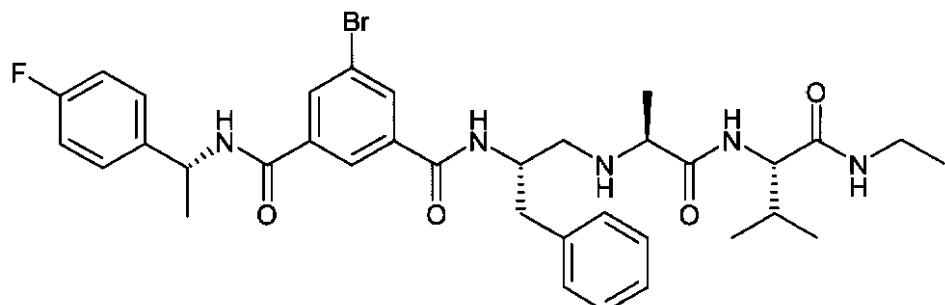
3,5-ピリジンジカルボン酸に代えてピリジン-2,6-ジカルボン酸を使用した以外は、実施例6と同様にして、実施例6.2を調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=619

実施例6.3

【0370】

【化212】



20

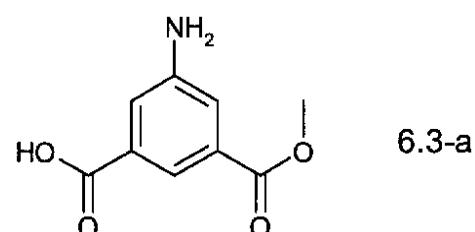
30

【0371】

a)6.3-aの調製

【0372】

【化213】



40

【0373】

モノメチル5-ニトロ-イソフタレート30.0g (133.2ミリモル) をメタノール200mlに溶解し、Pd/C (5%) 3.0gと合わせた。その混合物を2.5時間にわたってパール装置中で周囲温度で3.5kg/cm² (50psi) の水素圧の下で水素化した。次いで触媒を濾別し、濾液を真空で蒸発させた。

収量18.4g (71%) 6.3-a

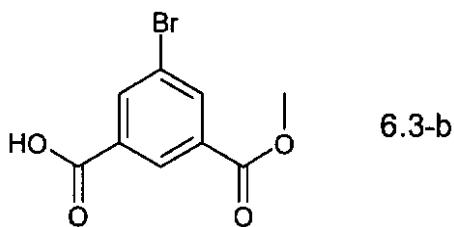
RT(HPLC 1)=2.88分

b)6.3-bの調製

【0374】

50

【化214】



【0375】

アセトニトリル300ml中の臭化銅(II)14.0g (62.7ミリモル)及び亜硝酸n-ブチル12.0ml (102.6ミリモル)を氷浴で冷却しながらアセトニトリル300ml中で懸濁された、6.3-a 10.0g (51.2ミリモル)と合わせた。その反応溶液を30℃で1.5時間攪拌し、次いで真空で蒸発、乾燥させた。次いで残渣をジクロロメタンと合わせ、3N HCl及び水で洗浄した。有機相を乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発、乾燥させた。残渣をジエチルエーテルと合わせ、沈殿を濾過した。

収量4.5g (34%) 6.3-b

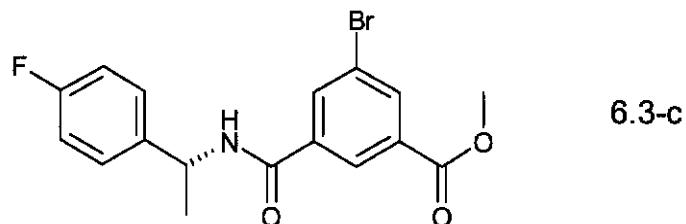
ES-MS ($M+H$)⁺=257/259 (臭素同位元素)

RT(HPLC-MS)=2.87分

c)6.3-cの調製

【0376】

【化215】



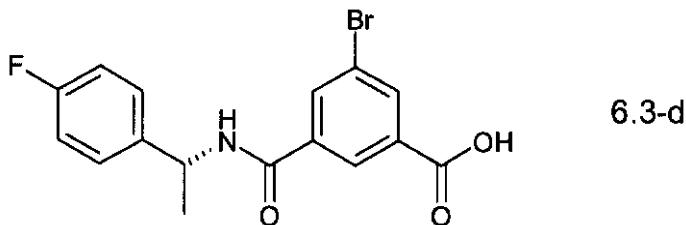
【0377】

1-dと同様にして、6.3-cを6.3-b及び(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチルアミンから調製した。

d)6.3-dの調製

【0378】

【化216】



【0379】

2-bと同様にして、6.3-dを6.3-cから調製した。

e)6.3-eの調製

【0380】

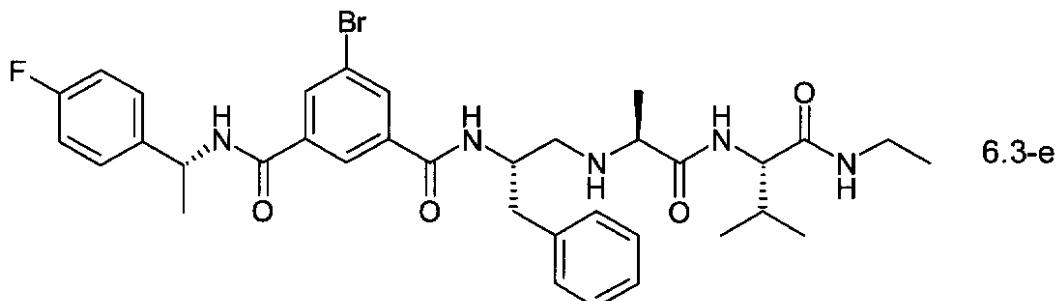
10

20

30

40

【化217】



【0381】

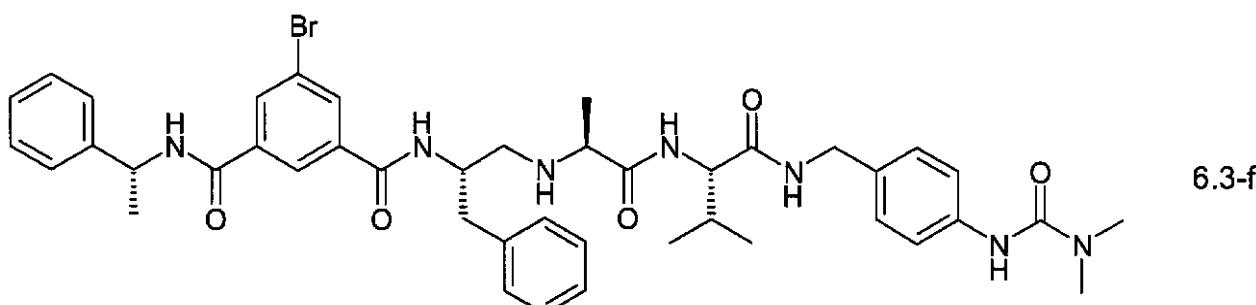
実施例1-dと同様にして、6.3-eを1-I及び6.3-dから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=696/698 (臭素同位元素)

6.3-eと同様にして、下記の化合物を相当する遊離体から調製した。

【0382】

【化218】



【0383】

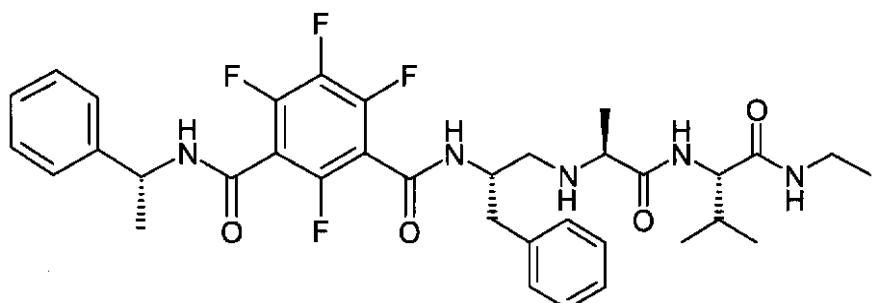
ES-MS ($M+H$)⁺=826/828(Br)

RT(HPLC-MS)=2.84分

実施例6.4

【0384】

【化219】

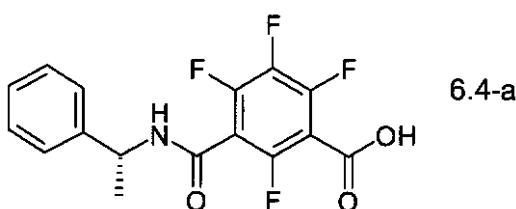


【0385】

a)6.4-aの調製

【0386】

【化220】



【0387】

50

1-dと同様にして、6.4-aを2,4,5,6-テトラフルオロ-イソフタル酸及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

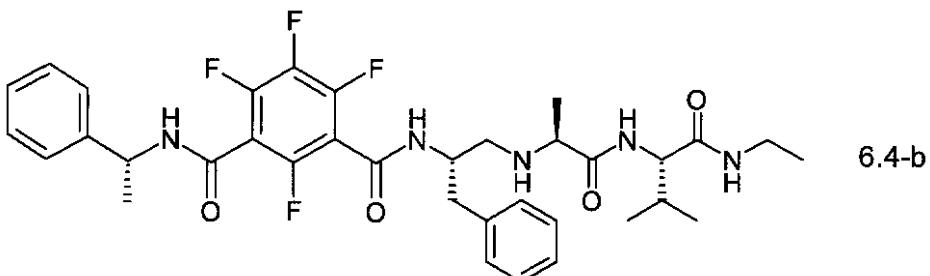
ES-MS ($M+H$)⁺=342

RT(HPLC 1)=4.53分

b)6.4-bの調製

【0 3 8 8】

【化2 2 1】



【0 3 8 9】

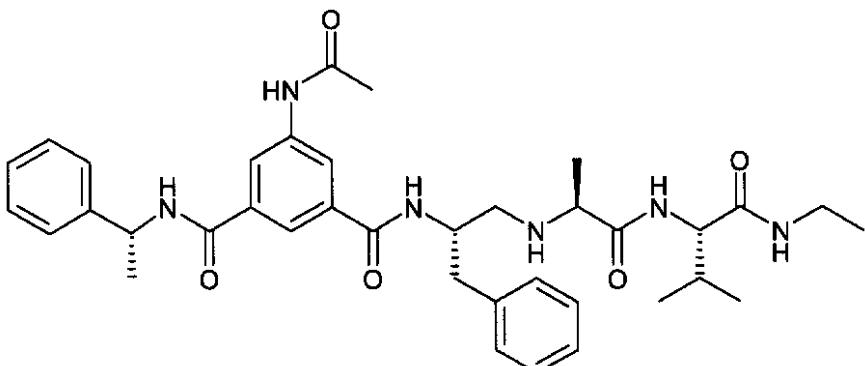
1-dと同様にして、6.4-bを1-I及び6.4-aから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=672

実施例 7

【0 3 9 0】

【化2 2 2】

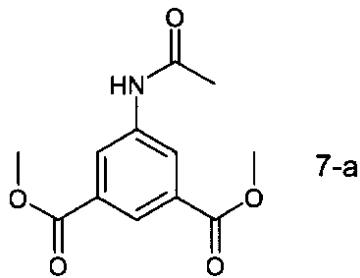


【0 3 9 1】

a)7-aの調製

【0 3 9 2】

【化2 2 3】



【0 3 9 3】

ジメチル5-アミノ-イソフタレート0.5g(2.4ミリモル)を塩化アセチル10.0ml(127ミリモル)中で2時間還流した。その反応溶液を真空で蒸発、乾燥させ、水と合わせた。沈殿を濾過し、乾燥させた。

収量0.6g(100%)白色の結晶7-a

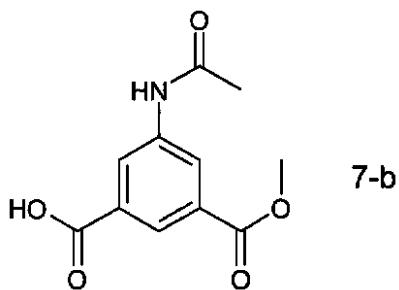
b)7-bの調製

【0 3 9 4】

40

50

【化224】



【0395】

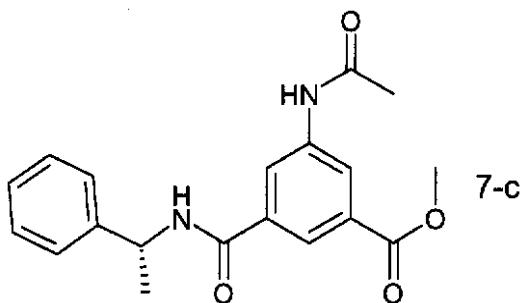
10

1-eと同様にして、7-bを7-aから調製した。

c)7-cの調製

【0396】

【化225】



【0397】

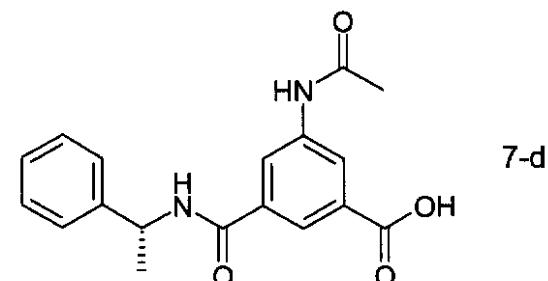
20

1-dと同様にして、7-cを7-b及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

d)7-dの調製

【0398】

【化226】



【0399】

30

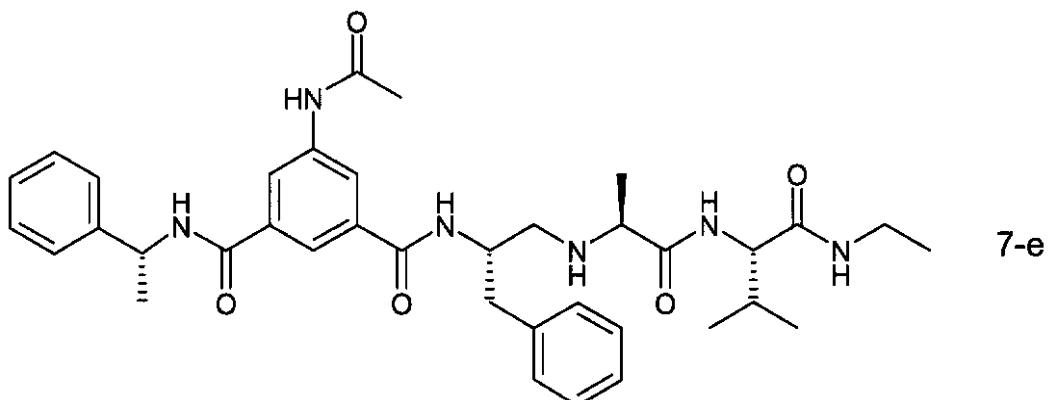
2-bと同様にして、7-dを7-cから調製した。

e)7-eの調製

【0400】

40

【化227】



【0401】

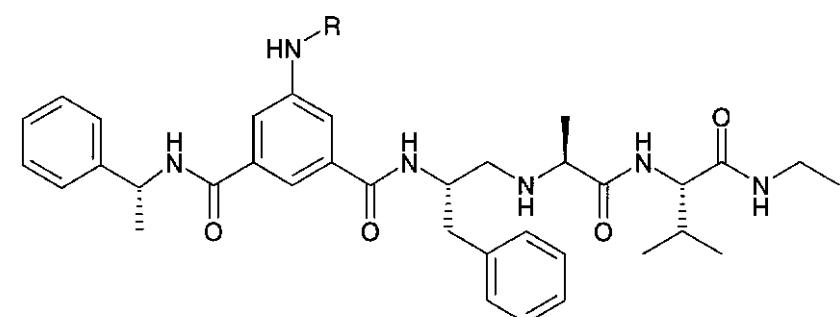
1-dと同様にして、7-eを1-I及び7-dから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=657

実施例7と同様にして、下記の化合物をジメチル5-アミノ-イソフタレート及び相当する量の酸クロリドから調製した。

【0402】

【化228】



実施例	R	質量 スペクトル
7.2		719 [M+H] ⁺
7.3		733 [M+H] ⁺

30

40

50

【 0 4 0 3 】

実施例 7 と同様にして、下記の化合物をジメチル5-メチルアミノ-イソフタレート及び
相当する遊離体から調製した。

【 0 4 0 4 】

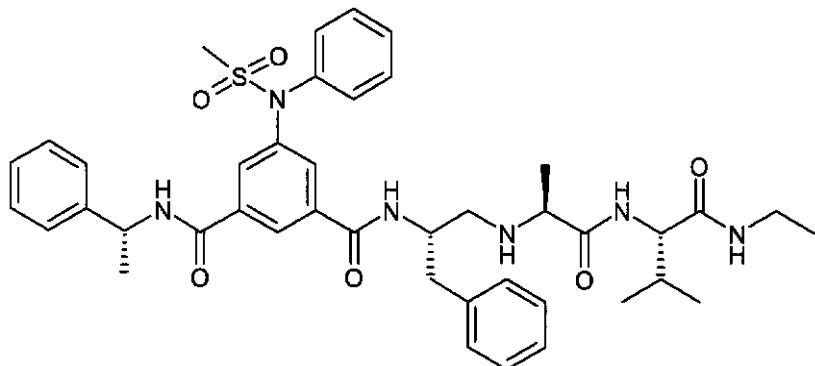
【化229】

実施例		質量 スペクトル
7.4		672 [M+H] ⁺
7.5		630 [M+H] ⁺
7.6		880 [M+H] ⁺
7.7		794 [M+H] ⁺
7.8		709 [M+H] ⁺
7.9		822 [M+H] ⁺
7.10		881 [M+H] ⁺

実施例 8

【0406】

【化230】



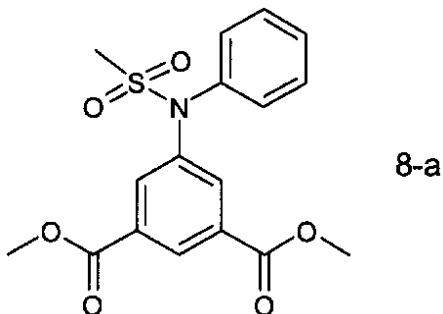
10

【0407】

a)8-aの調製

【0408】

【化231】



20

【0409】

ジクロロメタン10ml中の1-a 300mg (1.0ミリモル) 及びフェニルホウ酸255mg (2.1ミリモル) を酢酸銅(II)220mg (1.2ミリモル)、トリエチルアミン290 μl (2.1ミリモル) 及びモレキュラーシーブ4 150mgと合わせた。その反応溶液を周囲温度で一夜攪拌し、シリカゲルで濾過した。濾液を最初に2N HCl、次いで飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機相を相分離カートリッジにより分離し、蒸発、乾燥させた。残渣をHPLCにより精製した。収量60mg (16%) 8-a

30

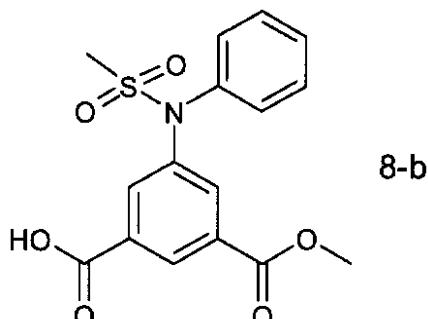
ES-MS ($M+NH_4$)⁺=381

RT(HPLC 1)=4.84分

b)8-bの調製

【0410】

【化232】



40

【0411】

1-cと同様にして、8-bを8-aから調製した。

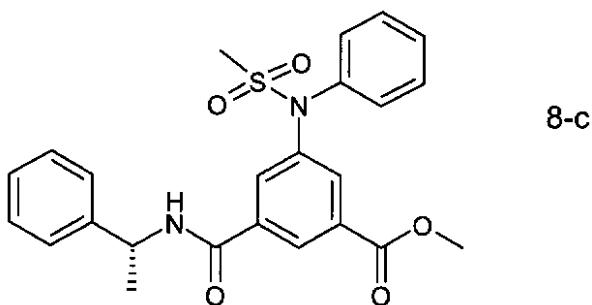
RT(HPLC 1)=4.67分

50

c) 8-c の調製

【0 4 1 2】

【化 2 3 3】



10

【0 4 1 3】

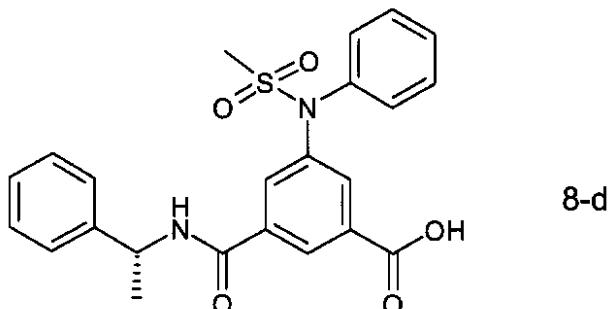
1-d と同様にして、8-cを8-b及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

RT(HPLC 1)=5.03分

d) 8-d の調製

【0 4 1 4】

【化 2 3 4】



20

【0 4 1 5】

2-b と同様にして、8-dを8-cから調製した。

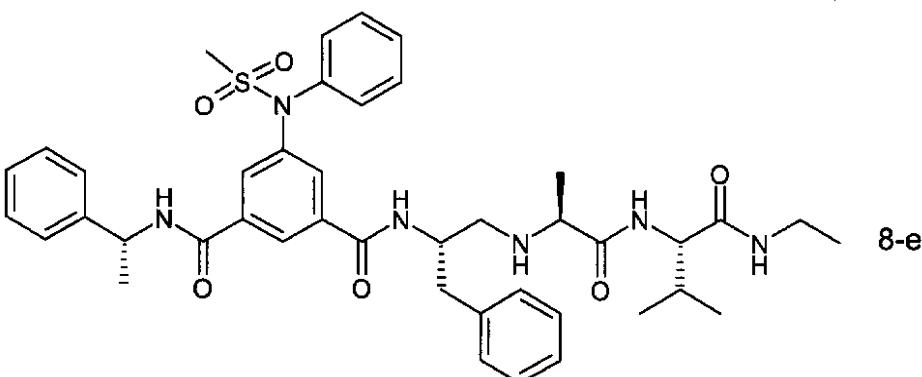
RT(HPLC 1)=4.57分

30

e) 8-e の調製

【0 4 1 6】

【化 2 3 5】



40

【0 4 1 7】

1-d と同様にして、8-eを8-d及び1-1から調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=769

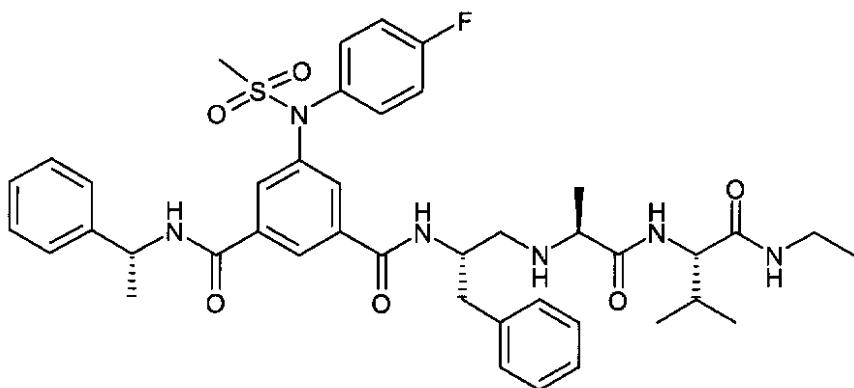
RT(HPLC 1)=4.73分

実施例8.2

【0 4 1 8】

50

【化236】



10

【0419】

フェニルホウ酸に代えて4-フルオロフェニルホウ酸を使用した以外は、実施例8.2を実施例8と同様にして調製した。

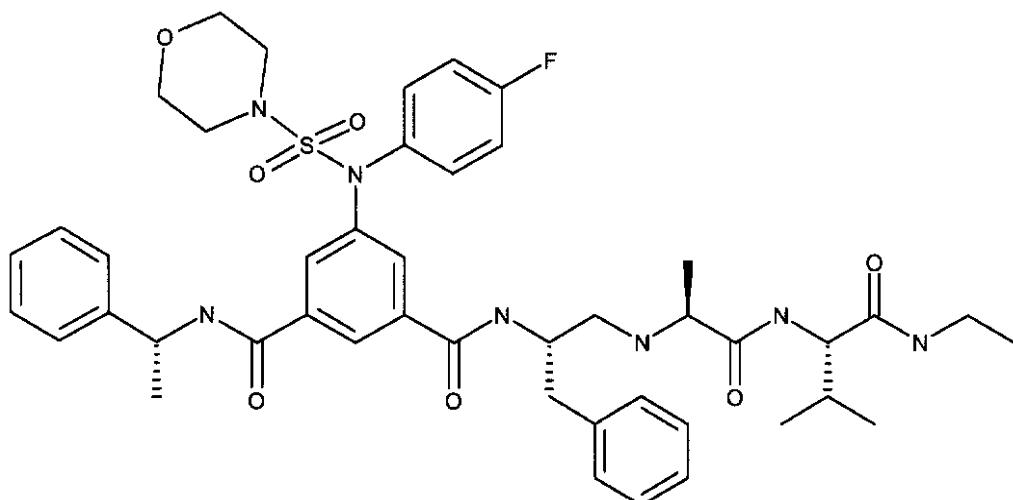
ES-MS ($M+H$)⁺=787

RT(HPLC 1)=4.87分

実施例8.3

【0420】

【化237】



20

30

【0421】

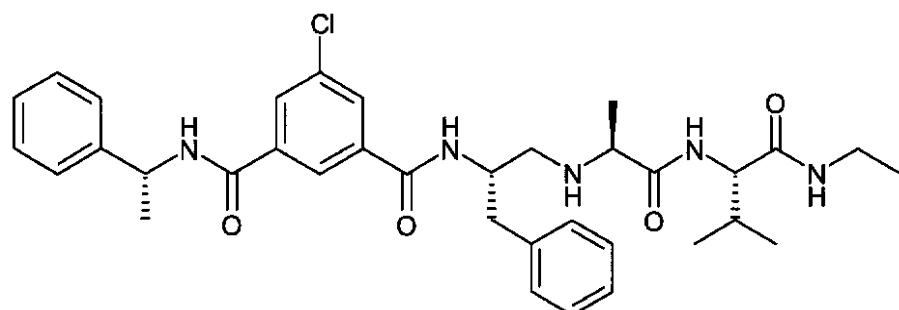
実施例8.2と同様にして、相当する遊離体を使用して実施例8.3を調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=859

実施例9

【0422】

【化238】



40

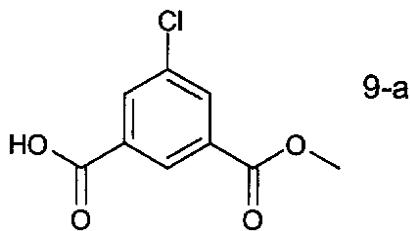
【0423】

50

b)9-aの調製

【0424】

【化239】



10

【0425】

塩化銅(II)2.5g (18.6ミリモル) 及び亜硝酸n-ブチル3.6ml (30.8ミリモル) をアセトニトリル50mlに溶解した。氷浴で冷却しながら、アセトニトリル150ml中の6.3-a 3.0g (15.4ミリモル) の懸濁液を徐々に計量して入れ、その反応溶液を周囲温度で2時間攪拌した。その反応が終了した後、その混合物を真空で蒸発させ、残渣をジクロロメタンと合わせ、3N HCl及び水で洗浄した。ロータリーエバポレーターを使用して有機相を蒸発、乾燥させ、残渣をジエチルエーテルと合わせ、沈殿を濾過し、乾燥させた。収量1.6g (47%) ベージュ色の結晶9-a

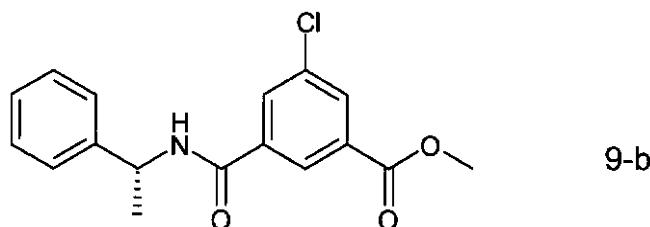
ES-MS ($M+H$)⁺=215

c)9-bの調製

20

【0426】

【化240】



30

【0427】

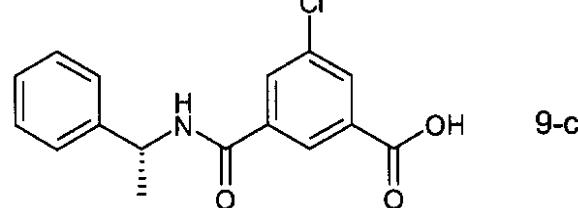
1-dと同様にして、9-bを9-a及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

RT(HPLC 1)=5.17分

d)9-cの調製

【0428】

【化241】



40

【0429】

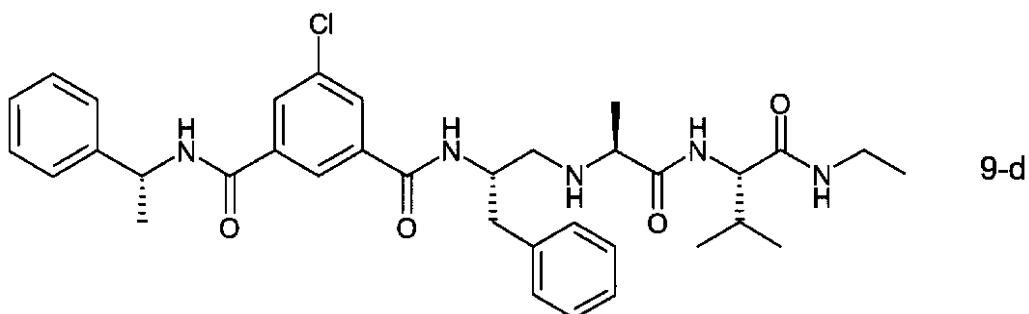
2-bと同様にして、9-cを9-bから調製した。

RT(HPLC 1)=4.62分

e)9-dの調製

【0430】

【化242】



10

【0431】

1-dと同様にして、9-dを9-c及び1-1から調製した。

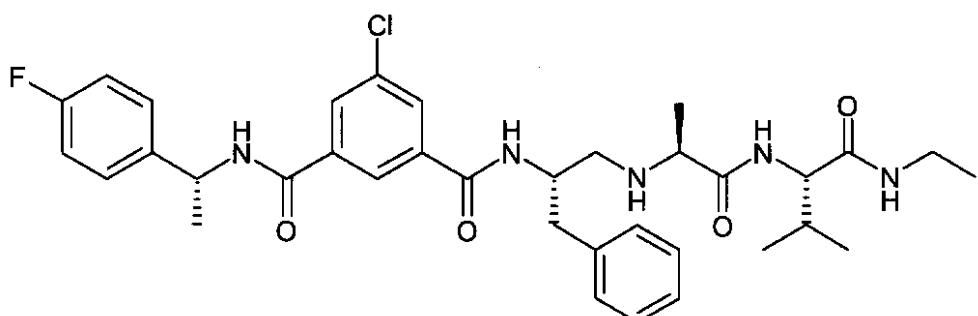
ES-MS ($M+H$)⁺=634/636 (塩素同位元素)

RT(HPLC 1)=4.71分

実施例9.2

【0432】

【化243】



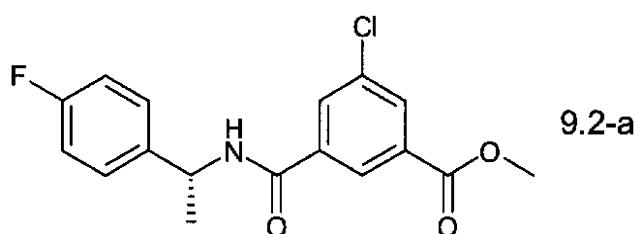
20

【0433】

a)9.2-aの調製

【0434】

【化244】



30

【0435】

1-dと同様にして、9.2-aを9-a及び(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチルアミンから調製した。

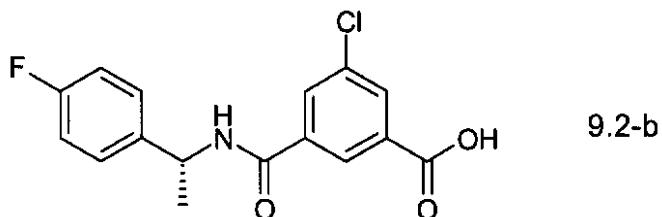
RT(HPLC 1)=5.16分

b)9.2-bの調製

【0436】

40

【化 2 4 5】



【 0 4 3 7 】

実施例2-bと同様にして、9.2-bを9.2-aから調製した。

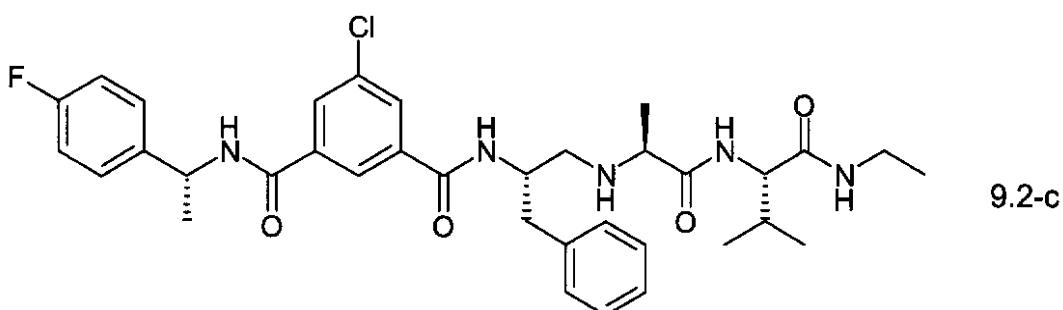
10

RT(HPLC 1)=4.61分

c) 9.2-c の 調 製

[0 4 3 8]

【化 2 4 6】



【 0 4 3 9 】

1-dと同様にして、9.2-cを9.2-b及び1-1から調製した。

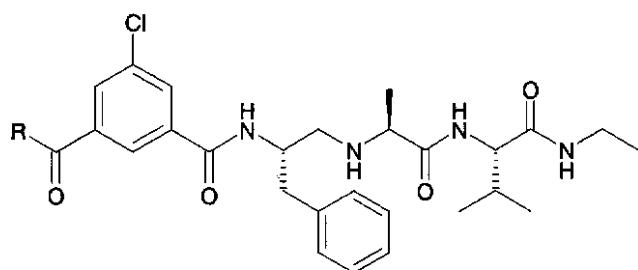
ES-MS $(M+H)^+$ =652/654 (咸素同位元素)

RT(HPLC 1)=4.71分

実施例9.2と同様にして、下記の化合物を9-a及び相当する量のアミンから調製した。

[0 4 4 0]

【化247】



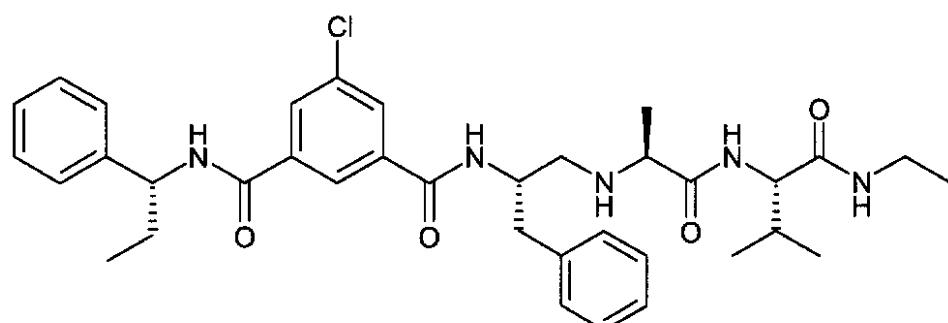
実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
9.3		* 668/670 (塩素 同位元素) [M+H] ⁺	4.91 分 (HPLC 1)
9.4		* 634 [M+H] ⁺	4.68 分 (HPLC 1)
9.5		* 640/642 (塩素 同位元素) [M+H] ⁺	4.63 分 (HPLC 1)

【0441】

実施例9.6

【0442】

【化248】



【0443】

a) 9.6-aの調製

10

20

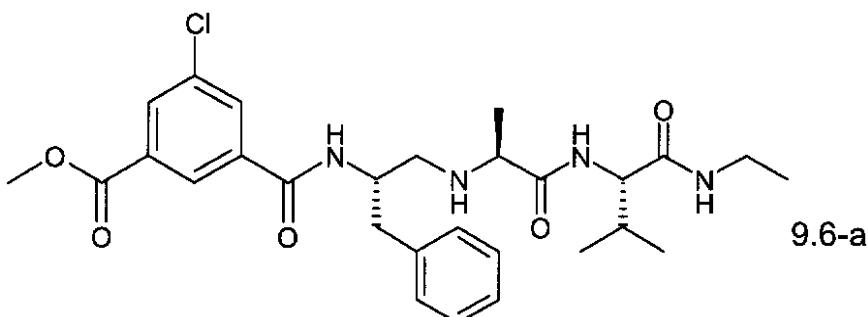
30

40

50

【0444】

【化249】



10

【0445】

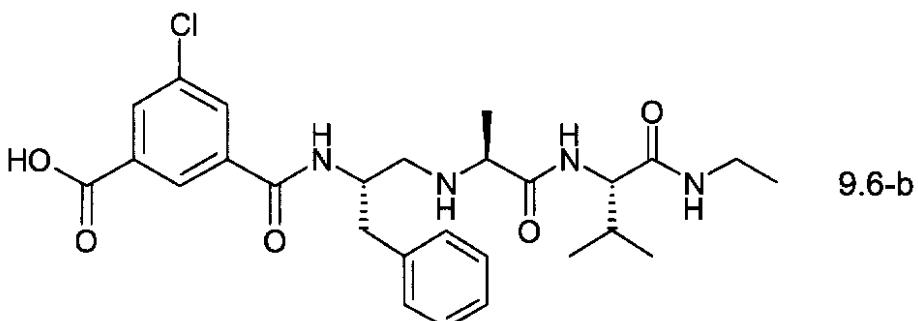
1-dと同様にして、9.6-aを9-a及び1-Iから調製した。

RT(HPLC 1)=4.44分

b)9.6-bの調製

【0446】

【化250】



20

【0447】

2-bと同様にして、9.6-bを9.6-aから調製した。

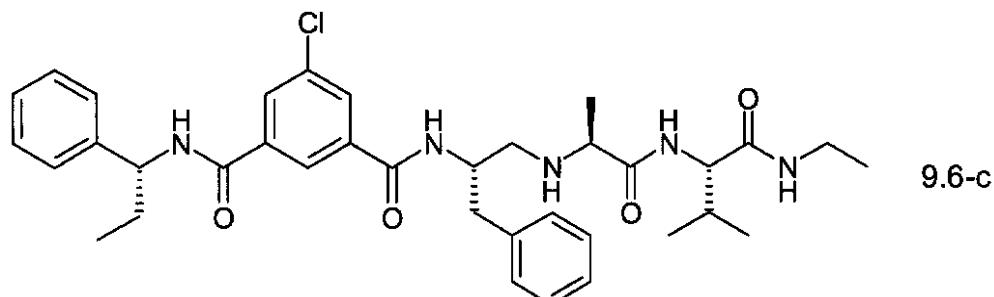
ES-MS ($M+H$)⁺=531/533 (塩素同位元素)

RT(HPLC 1)=4.14分

c)9.6-cの調製

【0448】

【化251】



30

【0449】

1-dと同様にして、9.6-cを9.6-b及び(R)-1-フェニル-プロピルアミンから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=648/650 (塩素同位元素)

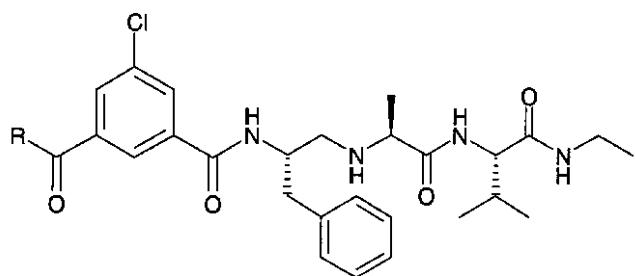
RT(HPLC 1)=4.84分

9.6-cと同様にして、下記の化合物を9.6-b及び相当する量のアミンから調製した。

【0450】

40

【化252】



実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
9.7		635/637 (塩素 同位元素) [M+H] ⁺	3.81 分 (HPLC 1)
9.8		664/666 (塩素 同位元素) [M+H] ⁺	4.63 分 (HPLC 1)
9.9		662/664 (塩素 同位元素) [M+H] ⁺	4.93 分 (HPLC 1)
9.10		664 [M+H] ⁺	4.79 分 (HPLC 1)

10

20

30

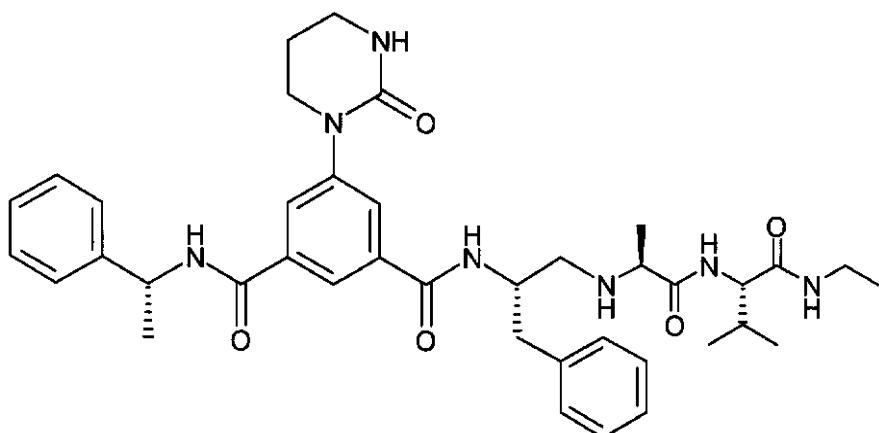
40

【0451】

実施例10

【0452】

【化253】



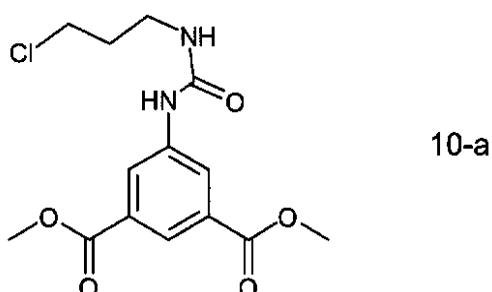
10

【0453】

a) 10-aの調製

【0454】

【化254】



20

【0455】

ジメチル5-アミノ-イソフタレート1.8g (8.4ミリモル) をTHF15mIに溶解し、1-クロロ-3-イソシアネート-プロパン1.0g (8.4ミリモル) と合わせ、攪拌しながら一夜還流した。

次いでその反応溶液を真空で蒸発させた。収量2.7g (69%) 白色の結晶10-a

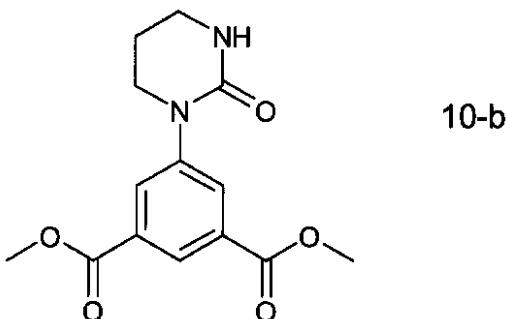
RT(HPLC 1)=4.49分

30

b) 10-bの調製

【0456】

【化255】



40

【0457】

10-a 2.7g (5.8ミリモル) をDMF25mIに溶解し、カリウムtert-ブトキシド1.3g (11.6ミリモル) と合わせ、60℃で一夜攪拌した。次いでその反応溶液を水と合わせ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空で蒸発、乾燥させた。溶離剤(酢酸エチル/ヘプタン7:3 純粋なメタノール)を用いて残渣をMPLCにより精製した。収量870mg (52%) 白色の結晶としての10-b

ES-MS (M+H)⁺=293/294

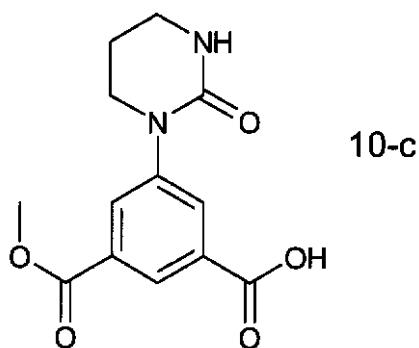
RT(HPLC 1)=3.91分

50

c) 10-c の 調 製

【 0 4 5 8 】

【化 2 5 6】



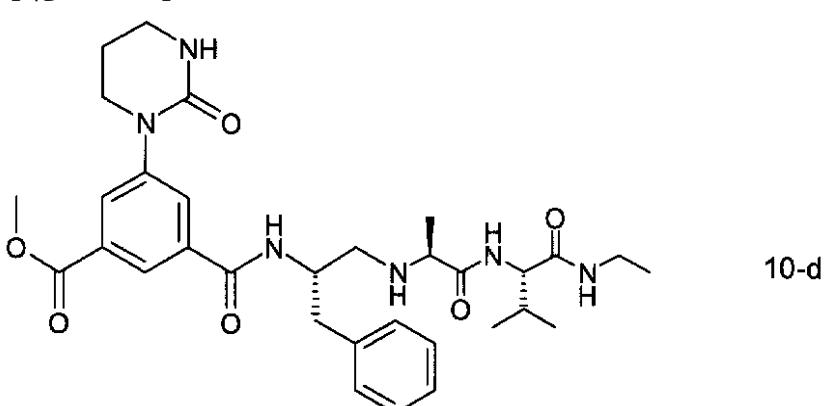
【 0 4 5 9 】

1-cと同様にして、10-cを10-bから調製した。

RT(HPLC 1)=3.44分

d) 10-d の調製

【 0 4 6 0 】



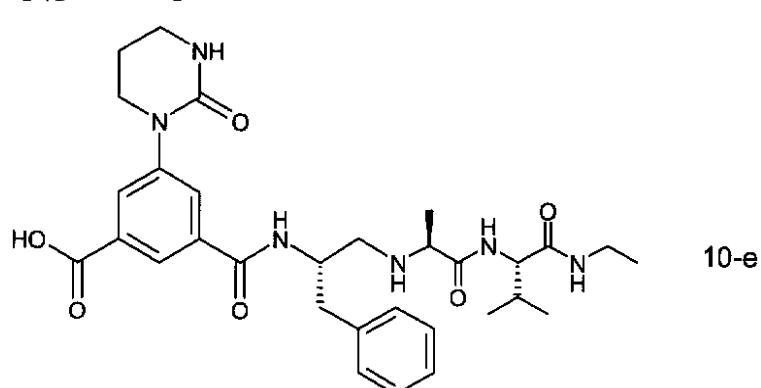
[0 4 6 1]

1-dと同様にして、10-dを10-c及び1-1から調製した。

RT(HPLC 1)=3.96分

e) 10-e の 調 製

【 0 4 6 2 】



[0 4 6 3]

2-bと同様にして、10-eを10-dから調製した。

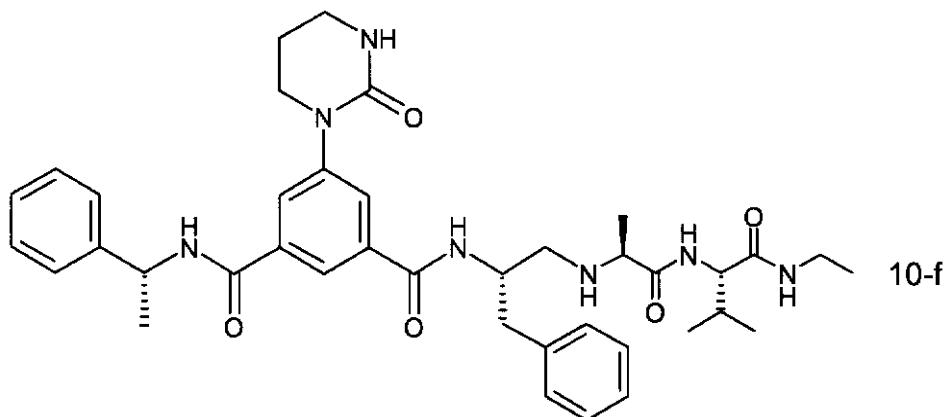
ES(-)-MS (M-H)⁻=593

RT(HPLC 1)=3.74分

f) 10-f の調製

【0464】

【化259】



【0465】

1-dと同様にして、10-fを10-e及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

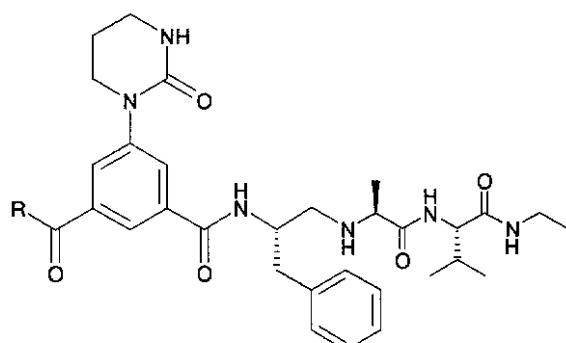
ES-MS ($M+H$)⁺=698

RT(HPLC 1)=4.27分

10-fと同様にして、下記の化合物を10-e及び相当する量のアミンから調製した。 20

【0466】

【化260】



実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
10.2		732/734 (塩素 同位元素) $[M+H]^+$	4.50 分 (HPLC 1)
10.3		728 $[M+H]^+$	4.31 分 (HPLC 1)

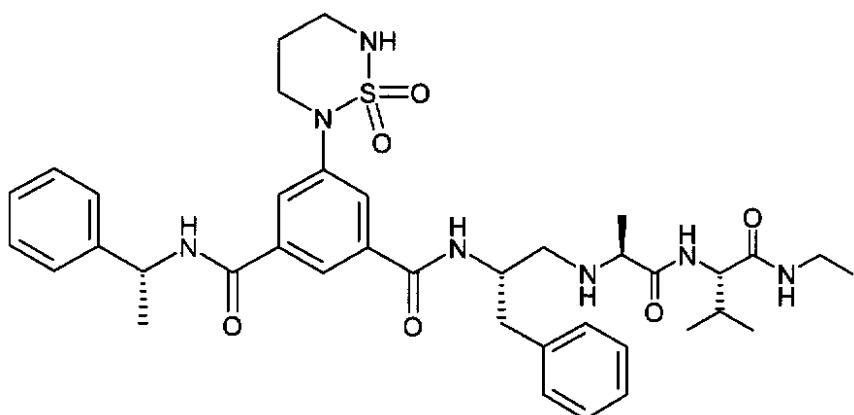
【0467】

50

実施例11

【0468】

【化261】

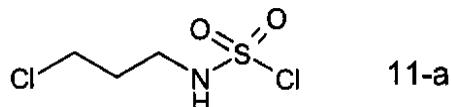


【0469】

a) 11-aの調製

【0470】

【化262】



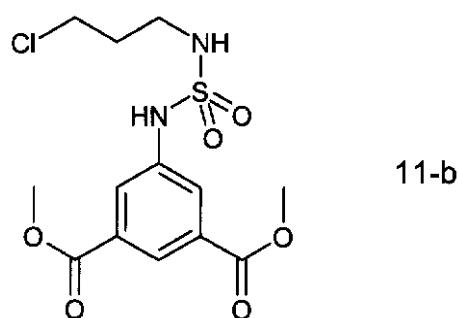
【0471】

塩化スルフリル1.3ml (15.4ミリモル) を氷浴で冷却しながらアセトニトリル10ml中の3-クロロ-プロピルアミン塩酸塩1.0g (7.7ミリモル) の溶液に計量して入れ、85°で一夜攪拌した。次いでその反応溶液を真空で蒸発させた。11-aの定量的収率

b) 11-bの調製

【0472】

【化263】



【0473】

ジメチル5-アミノ-イソフタレート1.0g (4.8ミリモル) をピリジン10ml中で懸濁させ、11-a 1.5g (7.8ミリモル) と徐々に合わせ、周囲温度で一夜攪拌した。次いでその反応溶液をジクロロメタンと合わせ、1N HCl及び水で洗浄し、相分離カートリッジを使用して有機相を分離し、真空で蒸発させた。

収量1.1g (41%) 褐色の結晶11-a

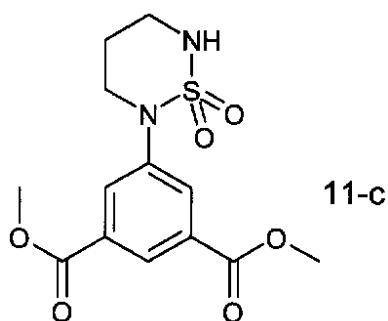
RT(HPLC 1)=4.51分

c) 11-cの調製

【0474】

40

【化264】



10

【0475】

10-bと同様にして、11-cを11-bから調製した。

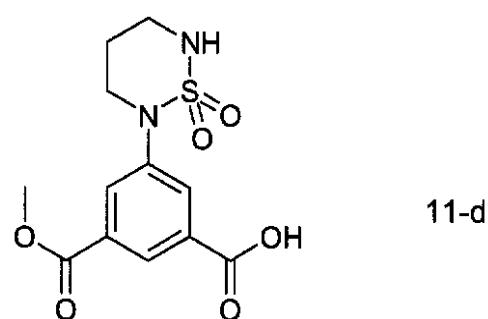
ES-MS ($M+H$)⁺=329

RT(HPLC 1)=4.29分

d)11-dの調製

【0476】

【化265】



20

【0477】

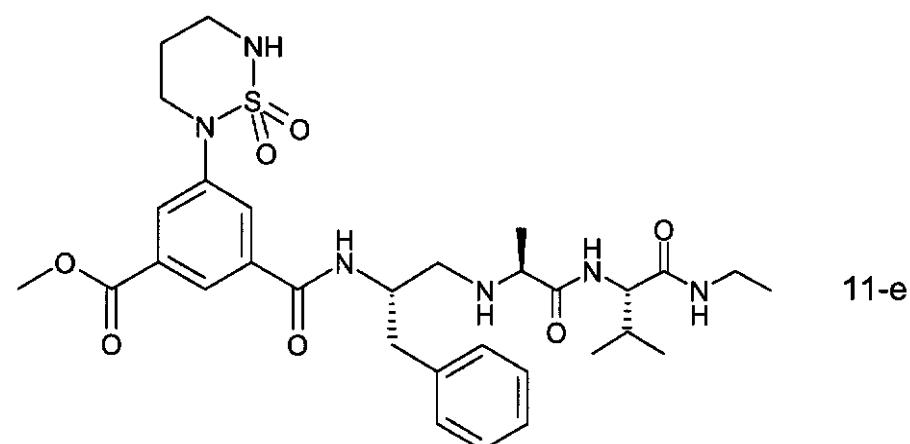
1-cと同様にして、11-dを11-cから調製した。

RT(HPLC 1)=3.79分

e)11-eの調製

【0478】

【化266】



30

【0479】

1-dと同様にして、11-eを11-d及び1-iから調製した。

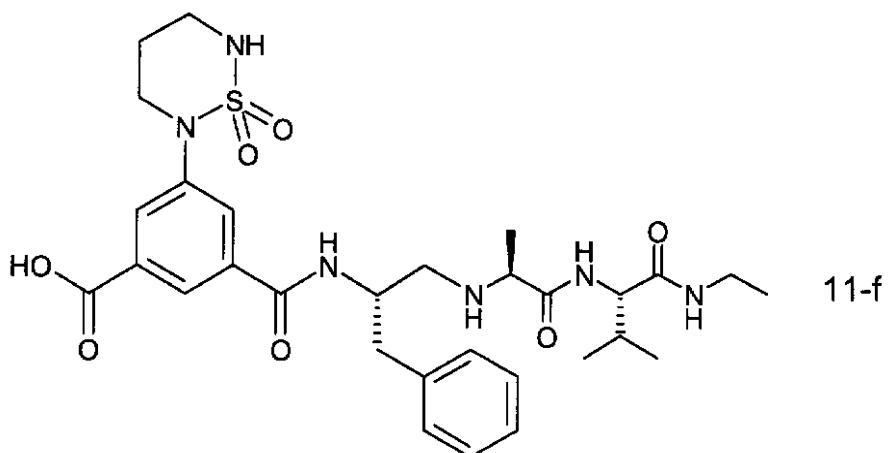
RT(HPLC 1)=4.16分

f)11-fの調製

【0480】

40

【化267】



【0481】

2-bと同様にして、11-fを11-eから調製した。

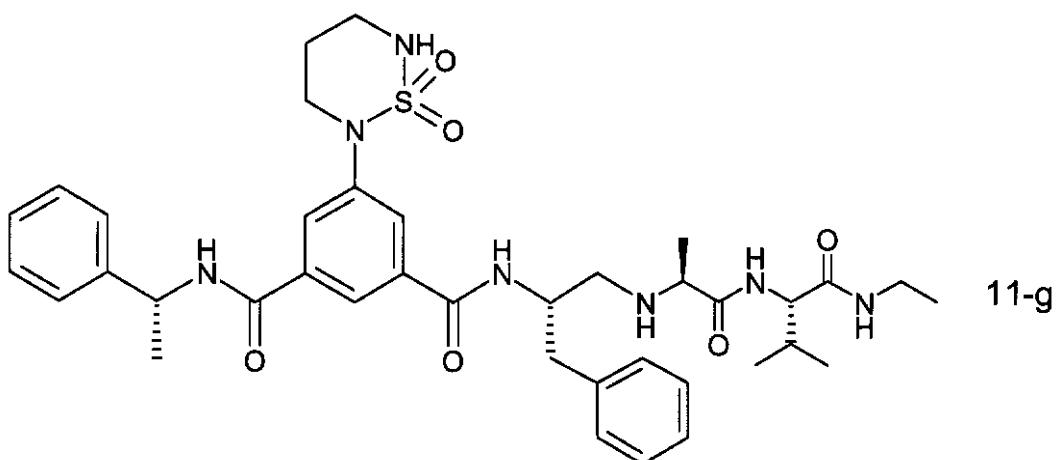
ES(-)-MS ($M-H$)⁻=629

RT(HPLC 1)=3.86分

g)11-gの調製

【0482】

【化268】



【0483】

1-dと同様にして、11-gを11-f及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=734

RT(HPLC 1)=4.46分

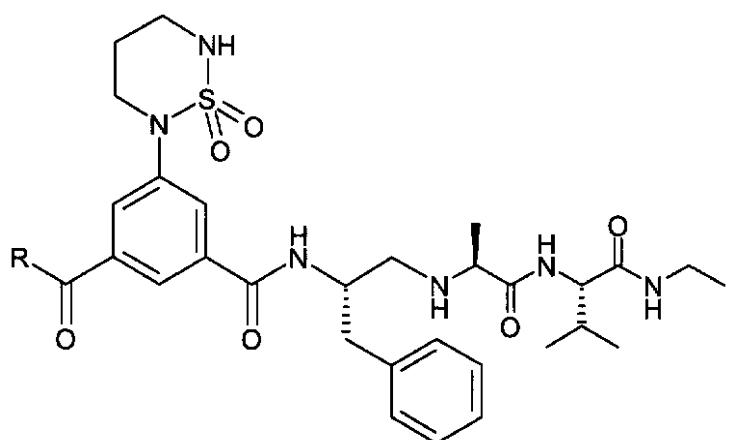
11-gと同様にして、下記の化合物を11-f及び相当する量のアミンから調製した。

【0484】

30

40

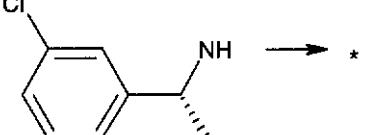
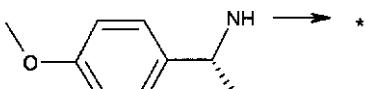
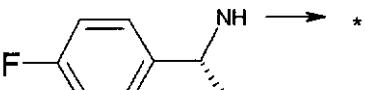
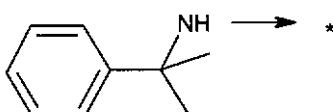
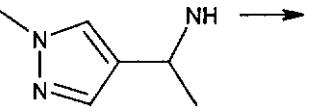
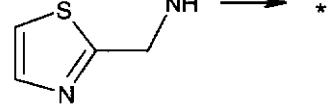
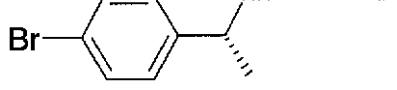
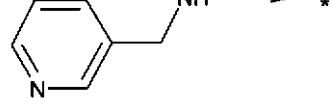
【化269】



10

【0485】

【化270】

実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
11.2		768/770 (塩素同位 元素) [M+H] ⁺	4.64 分 (HPLC 1)
11.3		764 [M+H] ⁺	4.39 分 (HPLC 1)
11.4		753 [M+H] ⁺	4.59 分 (HPLC 1)
11.5		749 [M+H] ⁺	2.79 分 (HPLC-MS)
11.6		739 [M+H] ⁺	4.08 分 (HPLC 1)
11.7		714 [M+H] ⁺	3.99 分 (HPLC 1)
11.8		815 [M+H] ⁺	4.80 分 (HPLC 1)
11.9		735 [M+H] ⁺	2.26 分 (HPLC-MS)

10

20

30

40

【0486】

11-gと同様にして、下記の化合物を相当する遊離体から調製した。

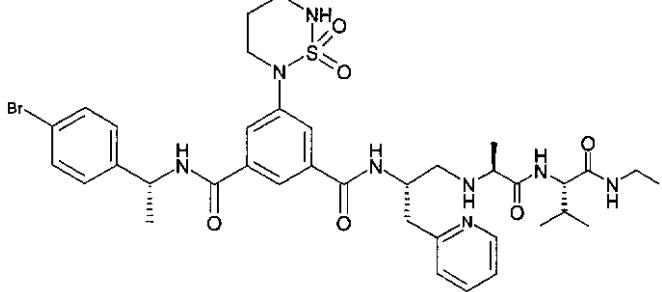
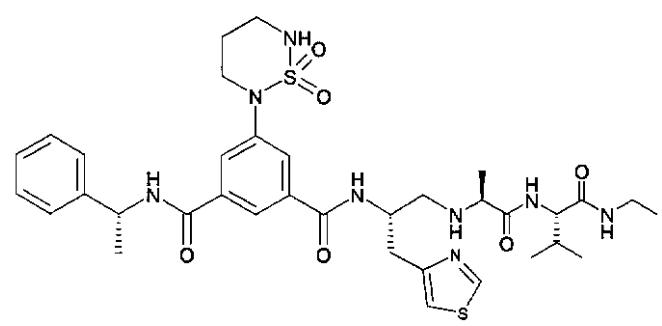
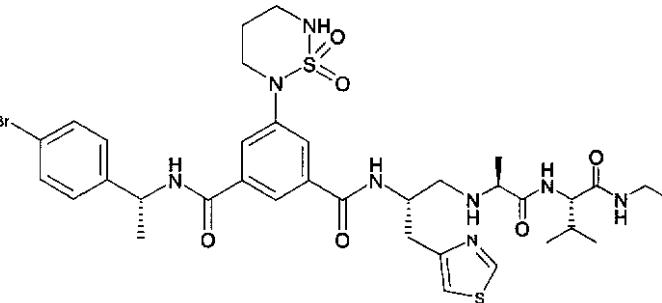
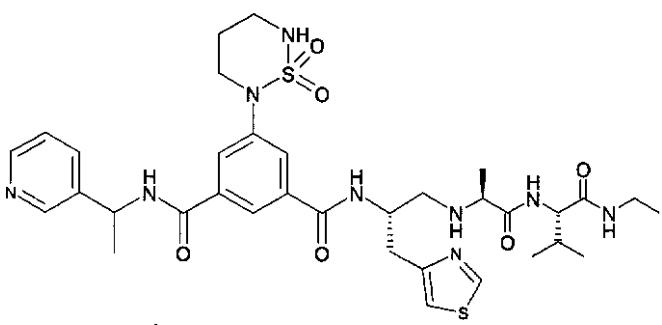
【0487】

【化 2 7 1】

実施例		質量スペクトル	保持時間 (方法)
11.10		739 [M+H] ⁺	4.54 分 (HPLC 1)
11.11		735 [M+H] ⁺	2.71 分 (HPLC-MS)
11.12		725 [M+H] ⁺	3.95 分 (HPLC 1)
11.13		714 [M+H] ⁺	3.99 分 (HPLC 1)
11.14		736 [M+H] ⁺	2.38 分 (HPLC-MS)

〔 0 4 8 8 〕

【化272】

11.15		816 [M+H] ⁺	2.52 分 (HPLC-MS)
11.16		742 [M+H] ⁺	4.26 分 (HPLC 1)
11.17		821 [M+H] ⁺	4.51 分 (HPLC 1)
11.18		743 [M+H] ⁺	1.99 分 (HPLC-MS)

10

20

30

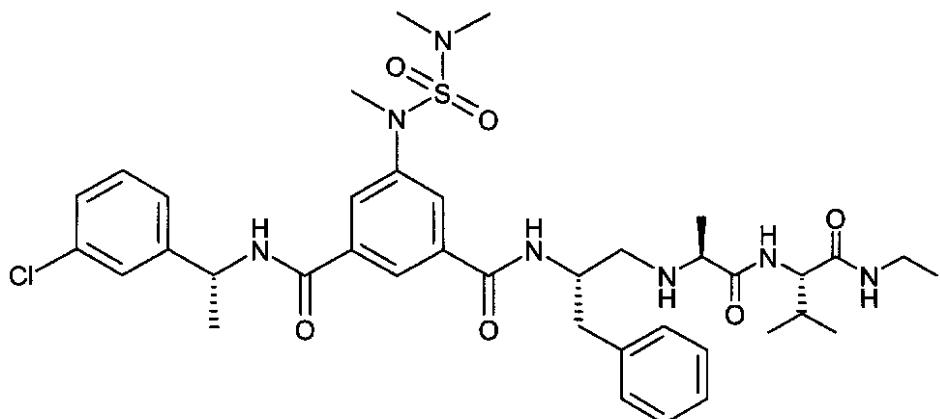
40

【0489】

実施例12

【0490】

【化273】



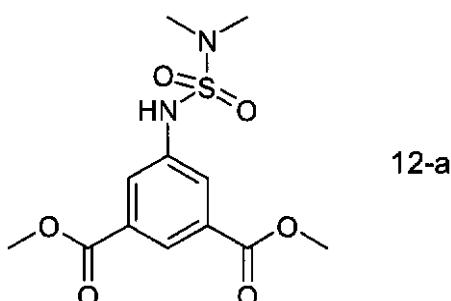
10

【0491】

a)12-aの調製

【0492】

【化274】



20

【0493】

ジメチル5-アミノ-イソフタレート15.0g (70.3ミリモル) をピリジン150mlに溶解し、N,N-ジメチルアミドスルホン酸クロリド12.0ml (111.7ミリモル) と徐々に合わせ、90°で一夜攪拌した。次いでその反応溶液を周囲温度で4N HCl 200mlと合わせ、沈殿を濾過した。結晶をジエチルエーテルと合わせ、再度濾過し、真空乾燥カップボード中で40°で乾燥させた。収量17.9g (64%) ベージュ色の結晶12-a

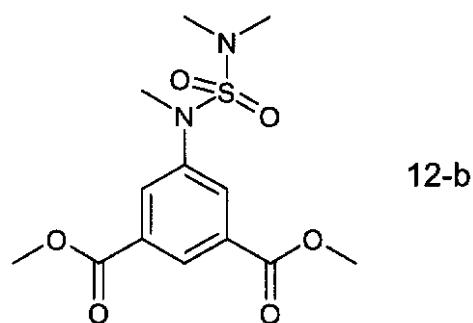
30

RT(HPLC 1)=4.14分

b)12-bの調製

【0494】

【化275】



40

【0495】

最初にDMF250ml中の12-a 17.9g (56.6ミリモル) 、次いでヨウ化メチル9.3ml (124.5ミリモル) をドライアイスで冷却しながらDMF250ml中の水素化ナトリウム (鉱油中60%) 5.0g (125.1ミリモル) の溶液に添加した。その反応溶液を周囲温度で3時間攪拌し、水500mlと合わせ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、ロータリー工

50

バボレーターを使用して蒸発、乾燥させた。残渣をジエチルエーテルと合わせ、沈殿を濾過し、乾燥させた。

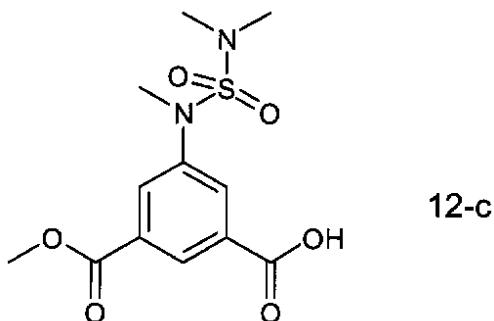
収量12.5g (57%) 褐色の結晶12-b

RT(HPLC 1)=4.67分

c)12-cの調製

【0 4 9 6】

【化2 7 6】



【0 4 9 7】

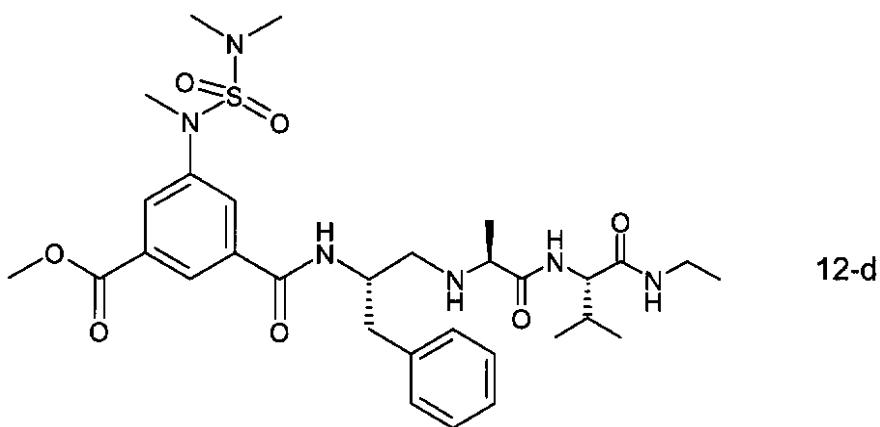
1-cと同様にして、12-cを12-bから調製した。

RT(HPLC-MS)=2.58分

d)12-dの調製

【0 4 9 8】

【化2 7 7】



【0 4 9 9】

1-dと同様にして、12-dを12-c及び1-iから調製した。

RT(HPLC 1)=4.37分

e)12-eの調製

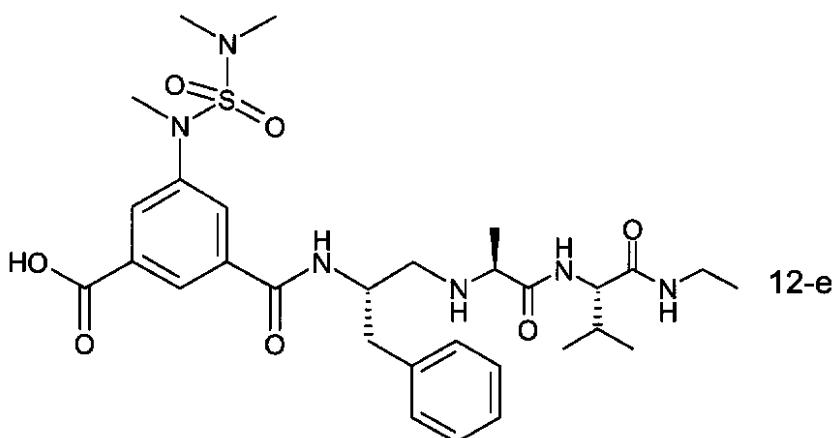
【0 5 0 0】

10

20

30

【化278】



【0501】

2-bと同様にして、12-eを12-dから調製した。

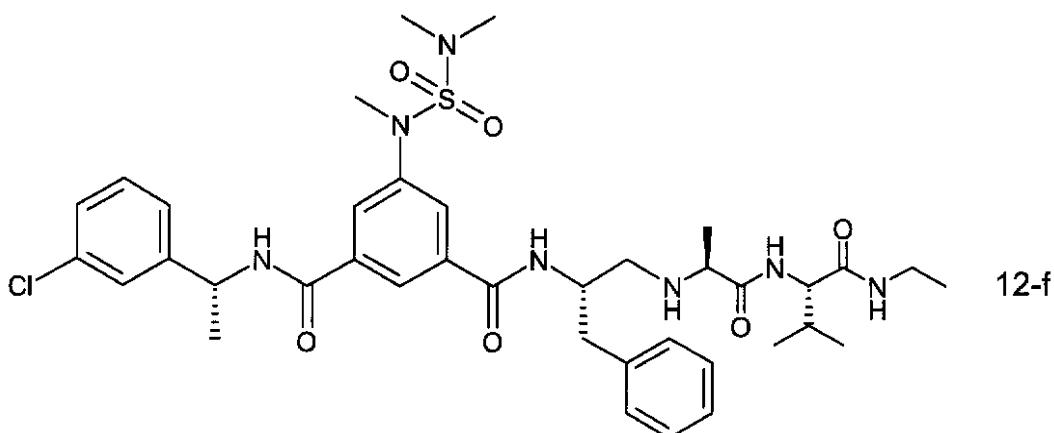
ES-MS ($M+H$)⁺=633

RT(HPLC-MS)=2.50分

f) 12-fの調製

【0502】

【化279】



【0503】

1-dと同様にして、12-fを12-e及び(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチルアミンから調製した。

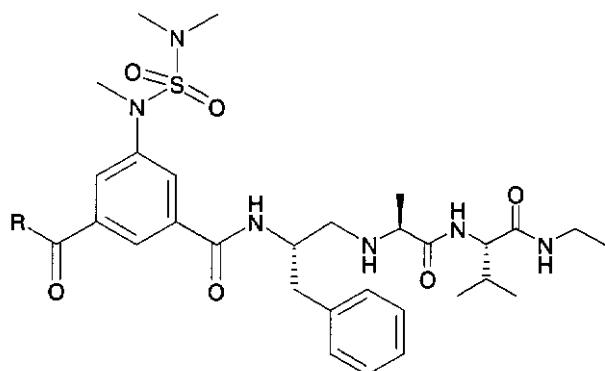
ES-MS ($M+H$)⁺=770/772 (塩素同位元素)

RT(HPLC 1)=4.77分

12-fと同様にして、下記の化合物を12-e及び相当する量のアミンから調製した。

【0504】

【化280】



10

実施例	R	質量 スペクトル	保持時間 (方法)
12.2		754 [M+H] ⁺	4.67 分 (HPLC 1)
12.3		766 [M+H] ⁺	4.58 分 (HPLC 1)
12.4		750 [M+H] ⁺	4.68 分 (HPLC 1)
12.5		750 [M+H] ⁺	4.66 分 (HPLC 1)
12.6		737 [M+H] ⁺	3.83 分 (HPLC 1)
12.7		737 [M+H] ⁺	3.89 分 (HPLC 1)
12.8		742 [M+H] ⁺	4.55 分 (HPLC 1)

20

30

40

【0505】

12-fと同様にして、下記の化合物を相当する遊離体から調製した。

【0506】

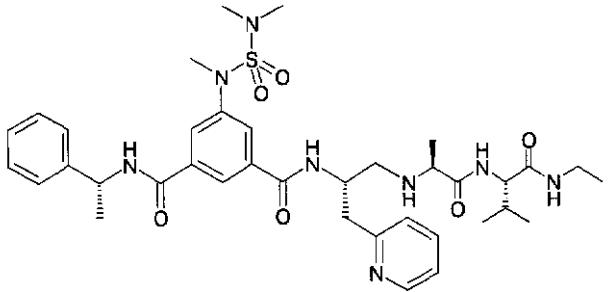
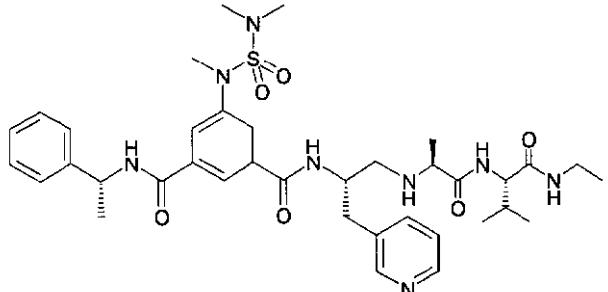
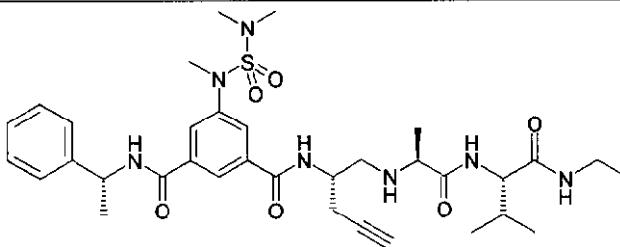
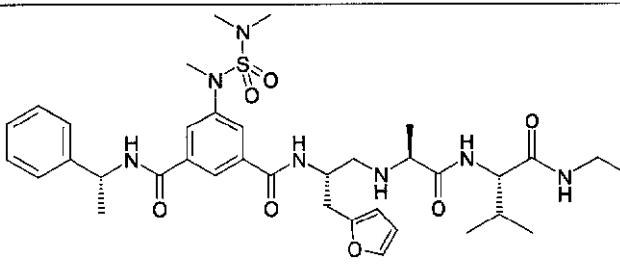
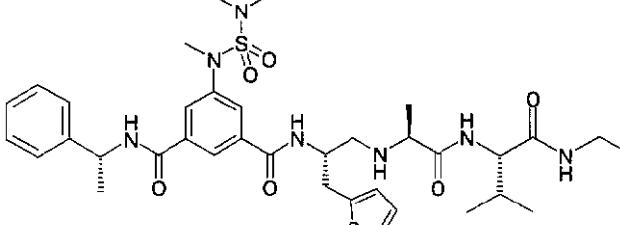
50

【化281】

実施例	構造	質量	保持時間
		スペクトル [M+H] ⁺	[方法]
12.9		776/778 (Cl)	4.88 分 [HPLC-1]
12.10		771/773 (Cl)	4.29 分 [HPLC-1]
12.11		771/773 (Cl)	4.22 分 [HPLC-1]
12.12		742	4.67 分 [HPLC-1]

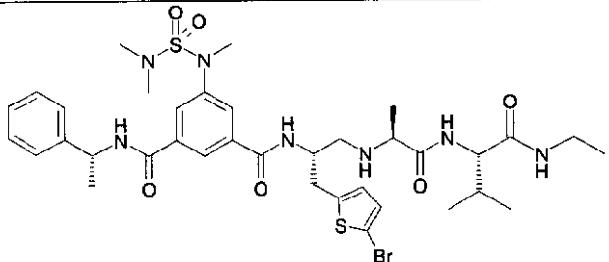
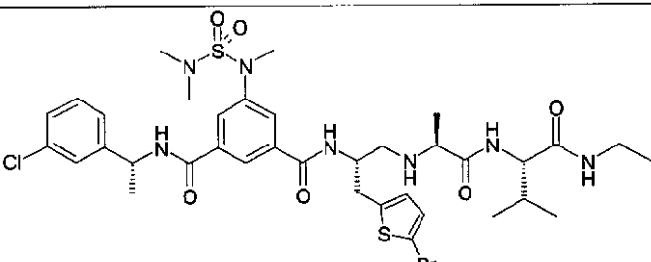
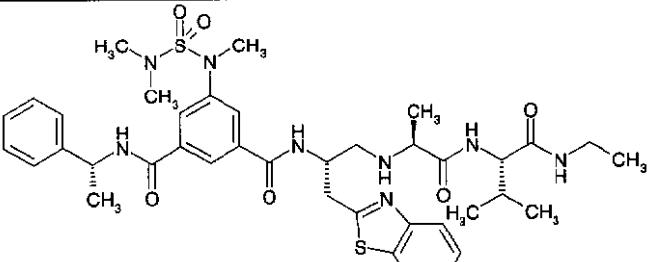
【0507】

【化282】

実施例	構造	質量 スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 [方法]
12.13		737	4.11 分 [HPLC-1]
12.14		737	4.03 分 [HPLC-1]
12.15		684	2.70 分 [MPLC-MS]
12.16		726	2.73 分 [MPLC-MS]
12.17		742	2.81 分 [MPLC-MS]

【0508】

【化283】

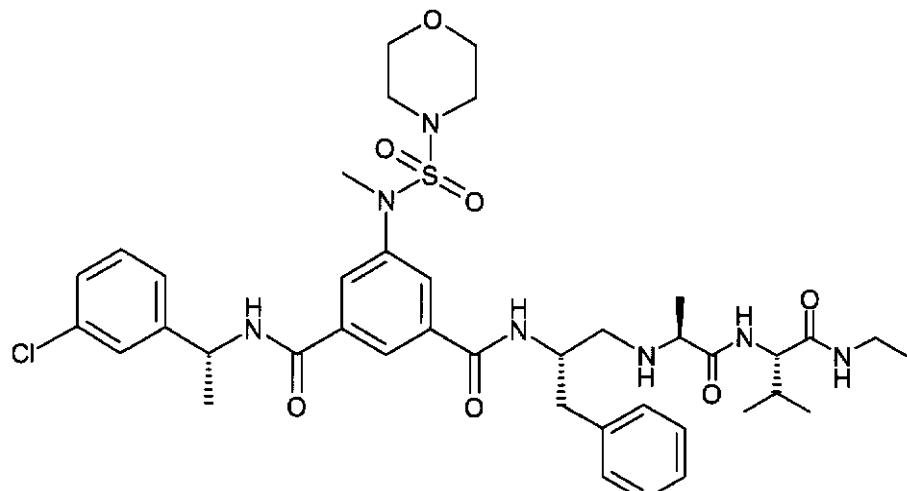
実施例	構造	質量 スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 [方法]
12.18		820/822 (Br)	
12.19		854/856/ 858 (Br/Cl)	5.07分 [HPLC-1]
12.20		793	2.82分 [HPLC-MS]

【0509】

実施例13

【0510】

【化284】



10

20

30

40

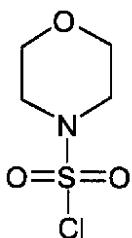
50

【0511】

a) 13-a の調製

【0512】

【化285】



13-a

10

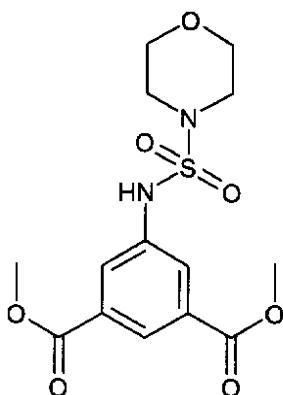
【0513】

アセトニトリル12ml中のモルホリン8.4ml(96.4ミリモル)を氷浴で冷却しながらアセトニトリル12ml中の塩化スルフリル4.0ml(49.3ミリモル)の溶液に計量して入れ、その混合物を85°で一夜攪拌した。次いでその反応溶液を真空で蒸発させ、残渣をジエチルエーテルと合わせ、沈殿を濾過し、濾液を1ミリバールの圧力及び95-98°のヘッド温度で蒸留した。収量3.7g(40%)無色の油13-a

b) 13-b の調製

【0514】

【化286】



13-b

20

【0515】

ジメチル5-アミノ-イソフタレート2.5g(11.7ミリモル)をピリジン40ml中で懸濁させ、徐々に13-a 3.3g(17.8ミリモル)と合わせ、90°で一夜攪拌した。次いでその反応溶液を氷浴で冷却しながら4N HCl 50mlと合わせ、沈殿を濾過した。結晶をジクロロメタンに溶解し、相分離カートリッジで濾過し、濾液を真空で蒸発させた。

収量2.7g(64%)褐色の結晶13-b

RT(HPLC 1)=4.30分

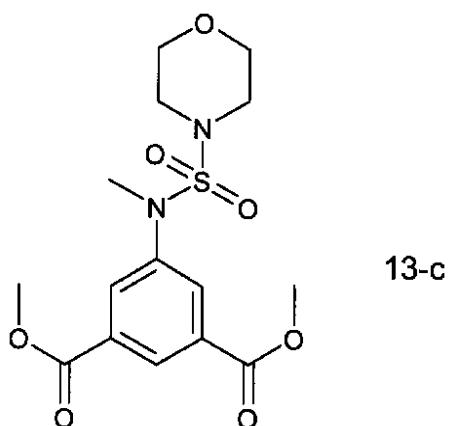
c) 13-c の調製

【0516】

30

40

【化287】



10

【0517】

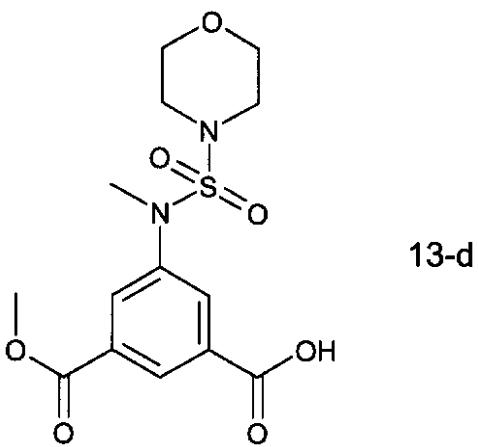
1-bと同様にして、13-cを13-bから調製した。

RT(HPLC-MS)=2.90分

d)13-dの調製

【0518】

【化288】



20

30

【0519】

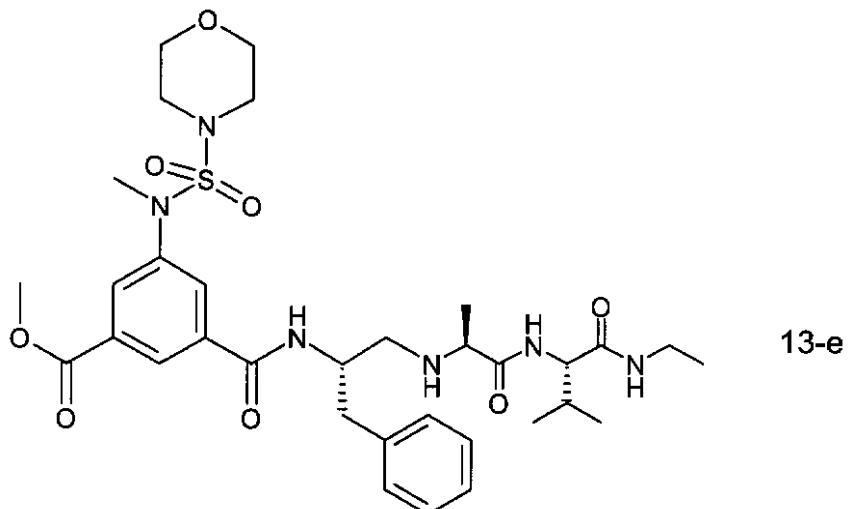
1-cと同様にして、13-dを13-cから調製した。

RT(HPLC 1)=4.01分

e)13-eの調製

【0520】

【化289】



【0521】

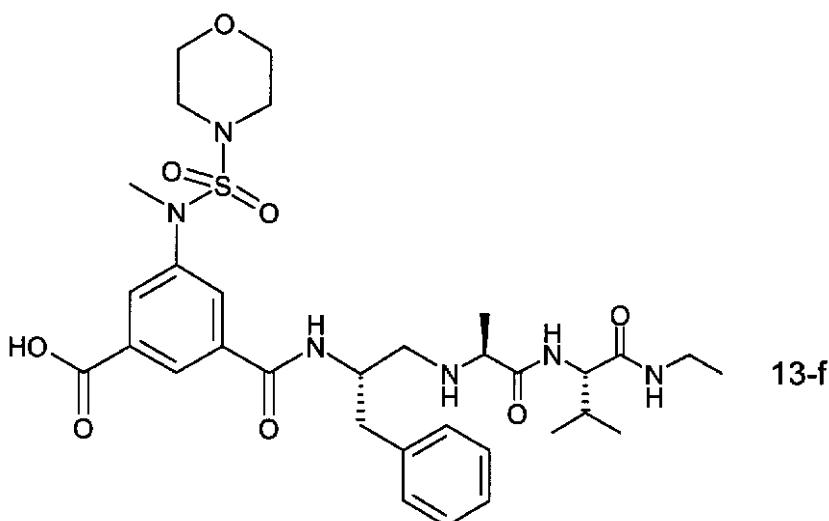
1-dと同様にして、13-eを13-d及び1-Iから調製した。

RT(HPLC 1)=4.30分

f) 13-fの調製

【0522】

【化290】



【0523】

2-bと同様にして、13-fを13-eから調製した。

ES(-)-MS ($M-H^-$) = 675

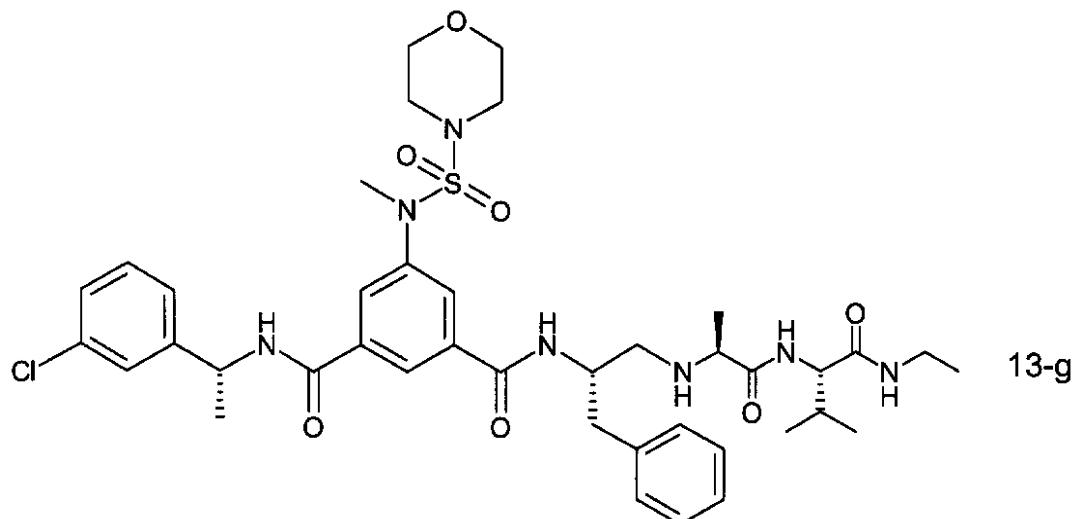
RT(HPLC 1)=4.05分

g) 13-gの調製

【0524】

40

【化291】



【0525】

1-dと同様にして、13-gを13-f及び(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチルアミンから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=812/814 (塩素同位元素)

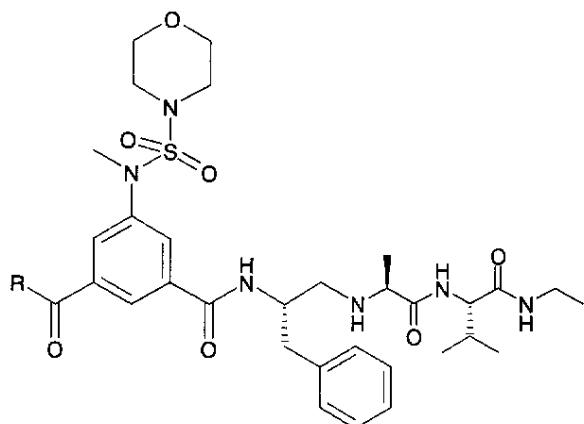
RT(HPLC-MS)=2.94分

13-gと同様にして、下記の化合物を13-f及び相当する量のアミンから調製した。

【0526】

20

【化292】



10

実施例	R	質量スペクトル	保持時間 (方法)
13.2		796 [M+H] ⁺	2.84 分 (HPLC-MS)
13.3		808 [M+H] ⁺	2.81 分 (HPLC-MS)
13.4		792 [M+H] ⁺	2.88 分 (HPLC-MS)
13.5		792 [M+H] ⁺	2.90 分 (HPLC-MS)
13.6		779 (塩素 同位元素) [M+H] ⁺	2.40 分 (HPLC-MS)
13.7		779 [M+H] ⁺	2.33 分 (HPLC-MS)
13.8		784 [M+H] ⁺	2.81 分 (HPLC-MS)

20

30

40

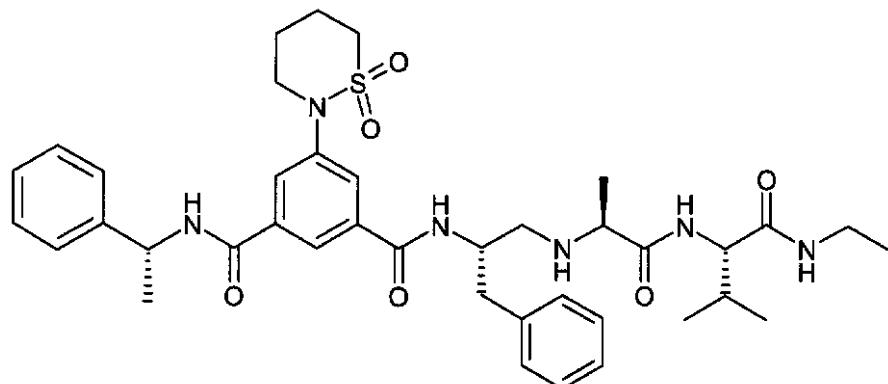
【0527】

50

実施例14

【0528】

【化293】



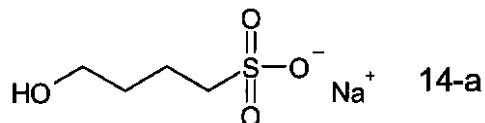
10

【0529】

a) 14-aの調製

【0530】

【化294】



20

【0531】

4-クロロブチルアセテート25.1ml (120.0ミリモル) 及び亜硫酸ナトリウム15.9g (120ミリモル) を水40ml中で合わせ、次いで20時間にわたって攪拌しながら還流した。次いでその反応溶液を真空で蒸発、乾燥させ、残渣を濃塩酸30mlと合わせ、更に2時間にわたって攪拌しながら還流した。その混合物を周囲温度に冷却し、濾過して不溶性物質を除去し、濾液を4N NaOHで中和し、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発、乾燥させた。14-aの定量的収率

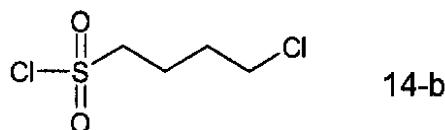
ES(-)-MS (M-H)⁻=153

30

b) 14-bの調製

【0532】

【化295】



【0533】

14-a 6.0g (66%、22.5ミリモル) を氷浴で冷却しながらオキシ塩化リン6mlに回分式で添加した。次いで五塩化リン9.3g (45.0ミリモル) をまた回分式で添加し、その混合物を還流温度で24時間攪拌した。それを真空で蒸発、乾燥させ、残渣をジエチルエーテルと合わせ、濾過して不溶性物質を除去した。濾液を1ミリバールの圧力で130-170 のボトム温度で蒸留した。

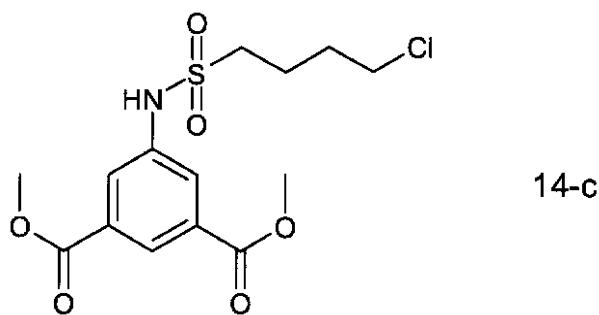
40

収量2.4g (31%) 14-b (純度約54%)

c) 14-cの調製

【0534】

【化296】



10

【0535】

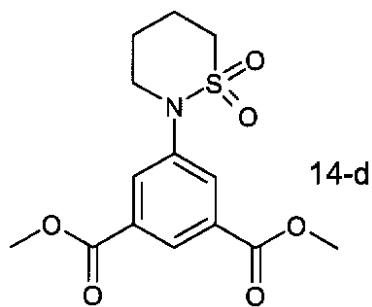
11-bと同様にして、14-cを14-a及びジメチル5-アミノ-イソフタレートから調製した。

ES(-)-MS ($M-H$)⁺=362/364 (塩素同位元素)

d)14-dの調製

【0536】

【化297】



20

【0537】

10-bと同様にして、14-dを14-cから調製した。

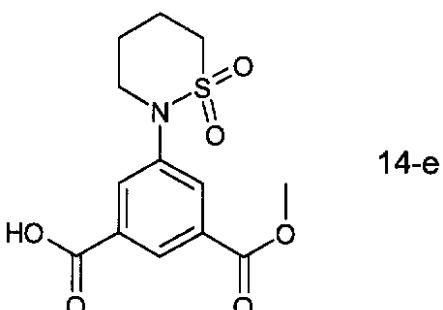
ES-MS ($M+H$)⁺=328

RT(HPLC-MS)=2.86分

e)14-eの調製

【0538】

【化298】



30

【0539】

1-cと同様にして、14-eを14-dから調製した。

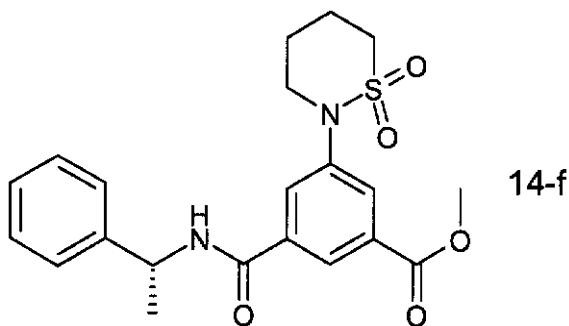
ES-MS ($M+H$)⁺=314

f)14-fの調製

【0540】

40

【化299】



10

【0541】

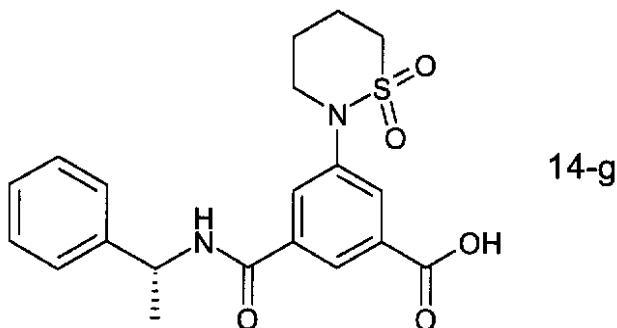
1-dと同様にして、14-fを14-e及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=417

g)14-gの調製

【0542】

【化300】



20

【0543】

1-cと同様にして、14-gを14-fから調製した。

ES(-)-MS ($M-H$)⁻=401

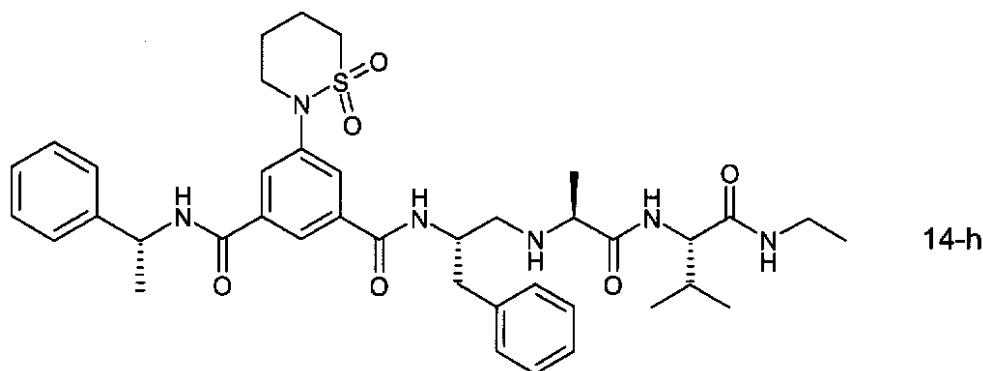
RT(HPLC-MS)=2.76分

h)14-hの調製

30

【0544】

【化301】



40

【0545】

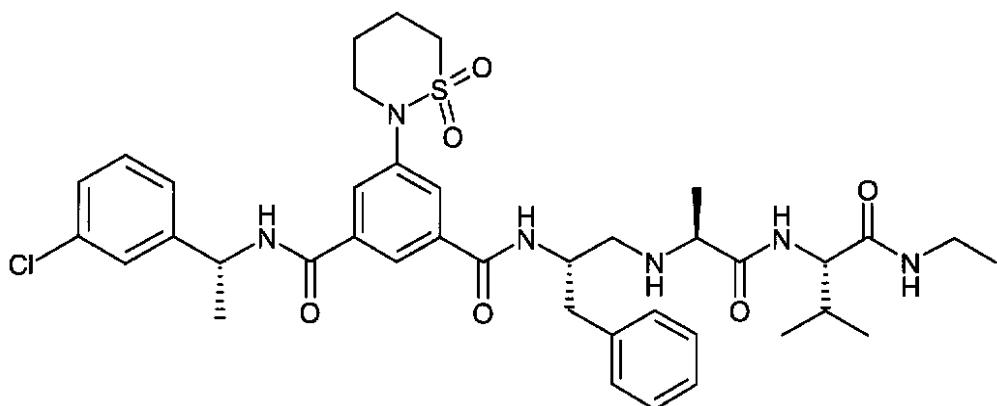
1-dと同様にして、14-hを14-g及び1-iから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=733

実施例14.2

【0546】

【化302】



10

【0547】

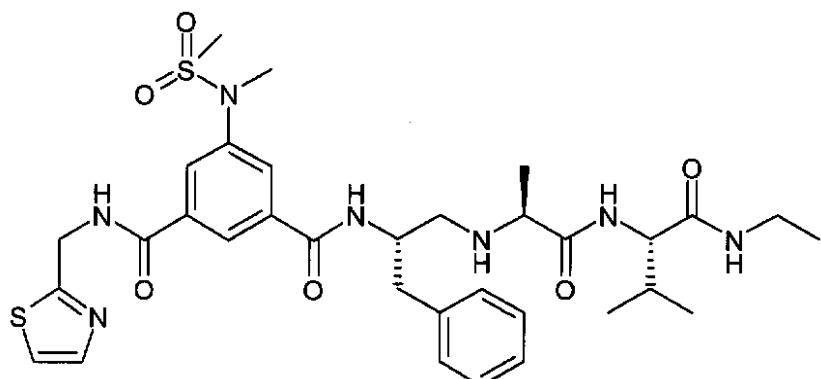
(R)-1-フェニル-エチルアミンに代えて(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチルアミンを使用した以外は、実施例14と同様にして実施例14.2を調製した。

ES-MS ($M+NH_4$)⁺=468/470

実施例15

【0548】

【化303】



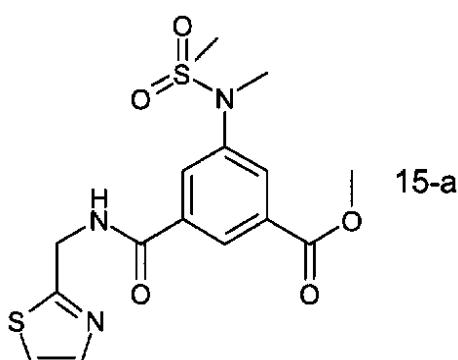
20

【0549】

a) 15-aの調製

【0550】

【化304】



30

【0551】

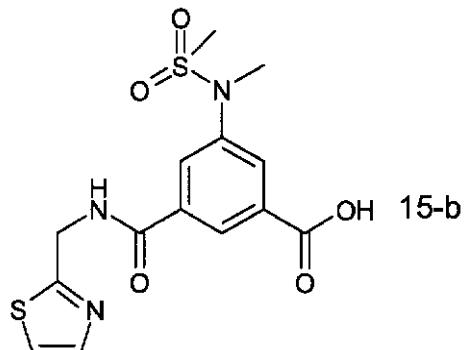
1-dと同様にして、15-aを1-c及びC-チアゾール-2-イル-メチルアミン塩酸塩から調製した。

b) 15-bの調製

【0552】

40

【化305】



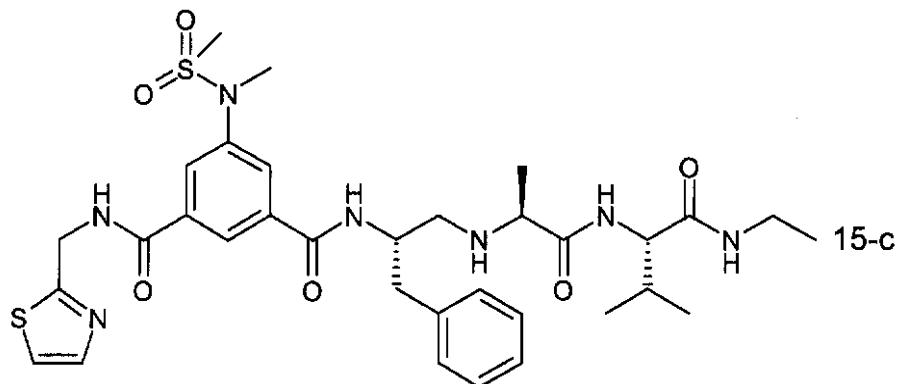
【0553】

2-bと同様にして、15-bを15-aから調製した。

c)15-cの調製

【0554】

【化306】



【0555】

1-dと同様にして、15-cを15-b及び1-iから調製した。

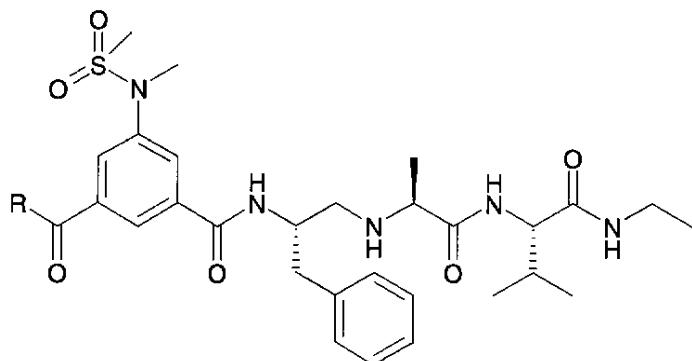
ES-MS $(M+H)^+=700$

30

実施例15と同様にして、下記の化合物を1-c及び相当する量のアミンから調製した。

【0556】

【化307】



10

実施例	R	質量 スペクトル
15.2		737 [M+H] ⁺
15.3		765 [M+H] ⁺
15.4		751 [M+H] ⁺
15.5		808 [M+H] ⁺
15.6		808 [M+H] ⁺
15.7		794 [M+H] ⁺

20

30

40

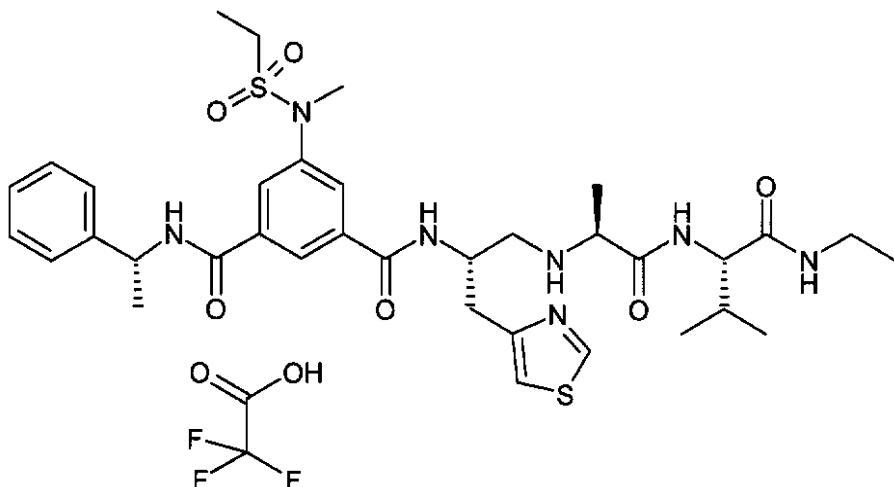
【0557】

50

実施例16

【0 5 5 8】

【化3 0 8】



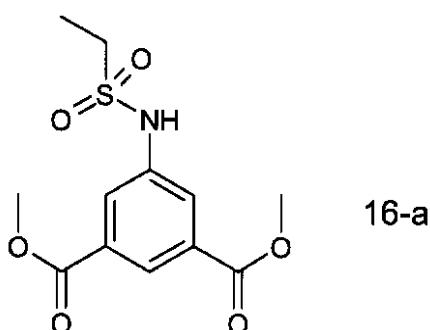
【0 5 5 9】

a) 16-aの調製

【0 5 6 0】

【化3 0 9】

20



【0 5 6 1】

30

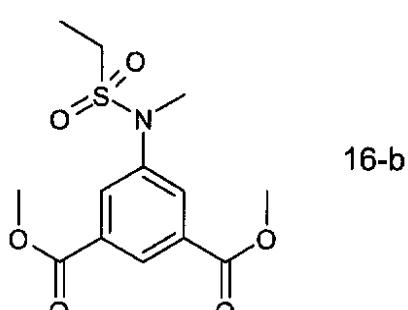
1-aと同様にして、16-aをジメチル5-アミノ-イソフタレート及びエタンスルホニルクロリドから調製した。

ES(-)-MS ($M-H$)⁻=300

b) 16-bの調製

【0 5 6 2】

【化3 1 0】



40

【0 5 6 3】

1-bと同様にして、16-bを16-a及びヨウ化メチルから調製した。

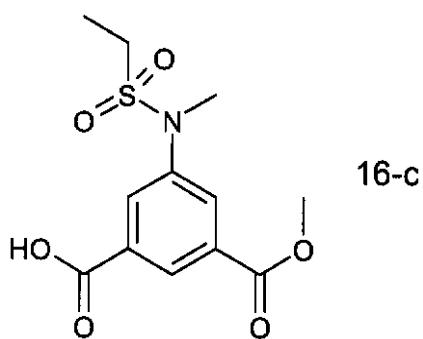
ES-MS ($M+H$)⁺=316

RT(HPLC 1)=4.56分

c) 16-cの調製

50

【0564】
【化311】



10

【0565】

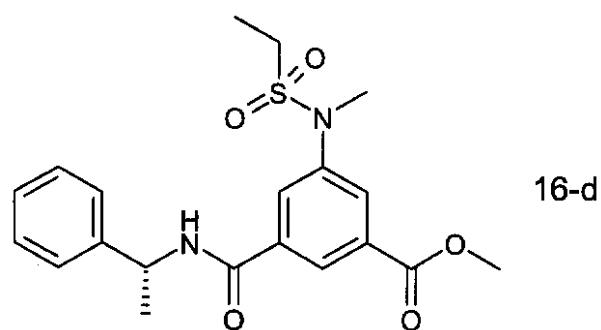
1-cと同様にして、16-cを16-bから調製した。

RT(HPLC-MS)=2.50分

d)16-dの調製

【0566】

【化312】



20

【0567】

1-dと同様にして、16-dを16-c及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

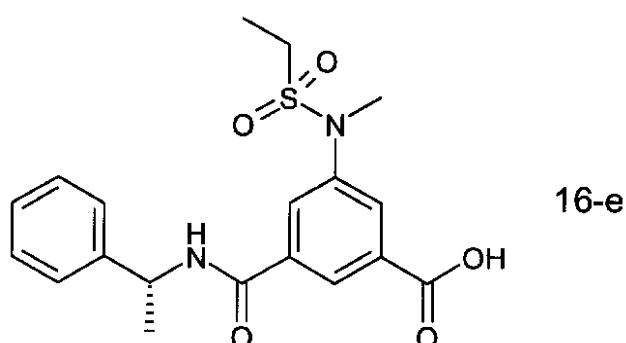
RT(HPLC 1)=4.79分

e)16-eの調製

30

【0568】

【化313】



40

【0569】

2-bと同様にして、16-eを16-dから調製した。

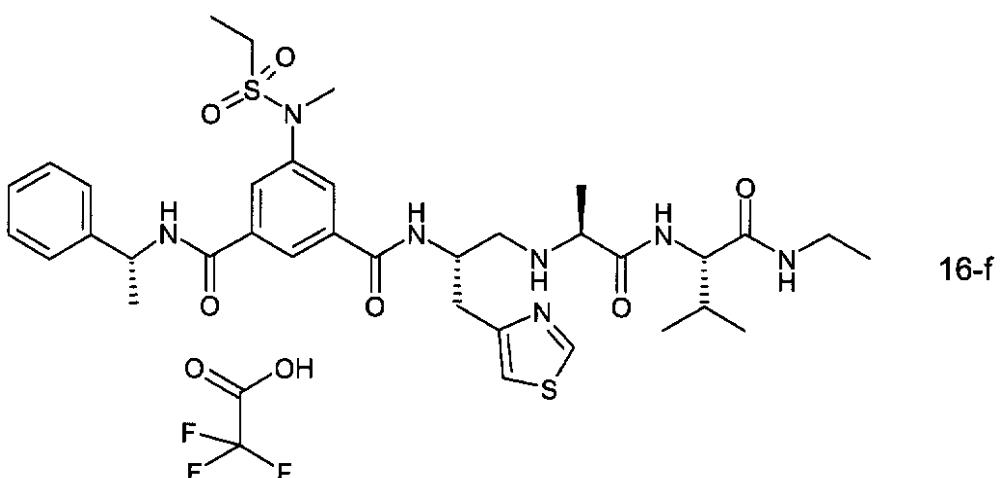
ES-MS $(M+H)^+=391$

RT(HPLC 1)=4.33分

f)16-fの調製

【0570】

【化 3 1 4】



0

〔 0 5 7 1 〕

1-dと同様にして、16-fを16-e及び(S)-2-[(S)-2-((S)-2-アミノ-3-チアゾール-4-イル-プロピルアミノ)-プロピオニルアミノ]-N-エチル-3-メチル-ブチルアミドから調製した。

ES-MS (M+H)⁺ = 728

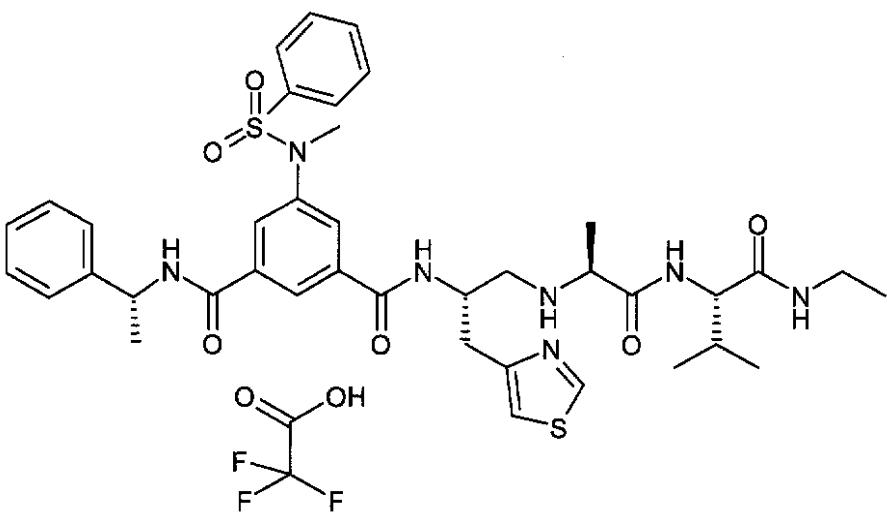
RT(HPLC 1)=4.22分

9

实施例16.2

【 0 5 7 2 】

【化 3 1 5】



30

【 0 5 7 3 】

エタンスルホニルクロリドに代えてベンゼンスルホニルクロリドを使用した以外は、実施例16と同様にして、実施例16.2を調製した。

10

ES(-) - MS (M-H)⁻ = 776

RT(HPLC 1)=4.52分

16-2と同様にして、下記の化合物を相当する遊離体から調製した。

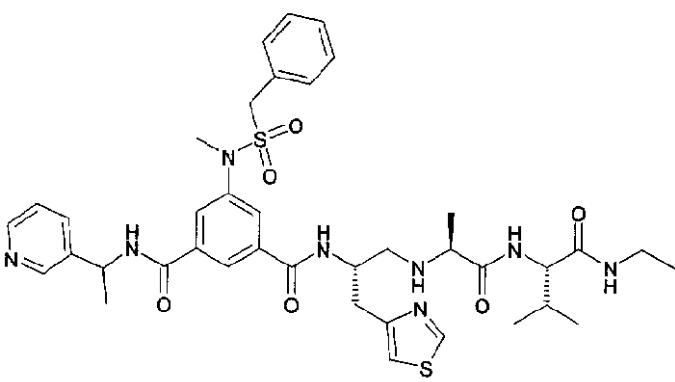
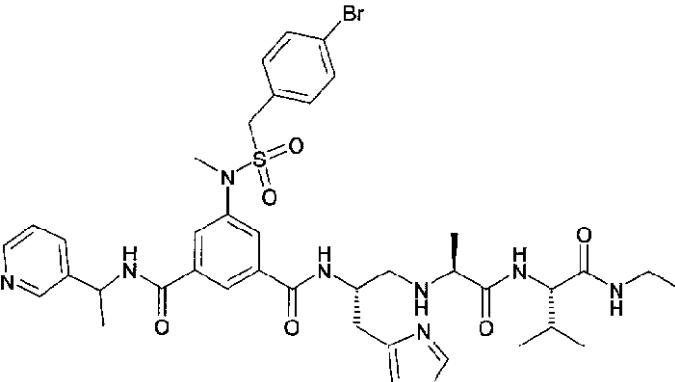
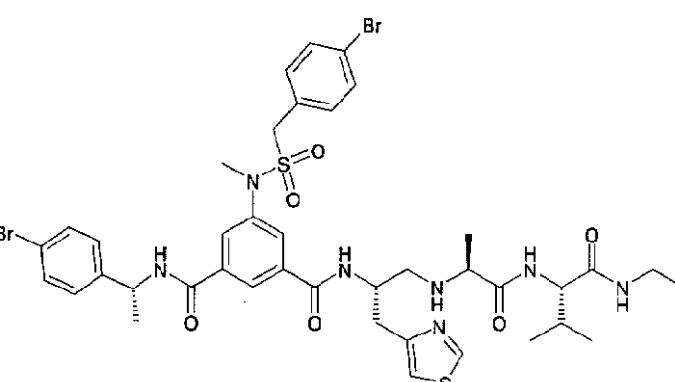
【 0 5 7 4 】

【化316】

実施例		質量 スペクトル	保持時間 (方法)
16.3		763 [M+H] ⁺	10
16.4		795 [M+H] ⁺	20
16.5		770 [M+H] ⁺	30
16.6		870 [M+H] ⁺	2.90 分 (HPLC-MS)

【0575】

【化317】

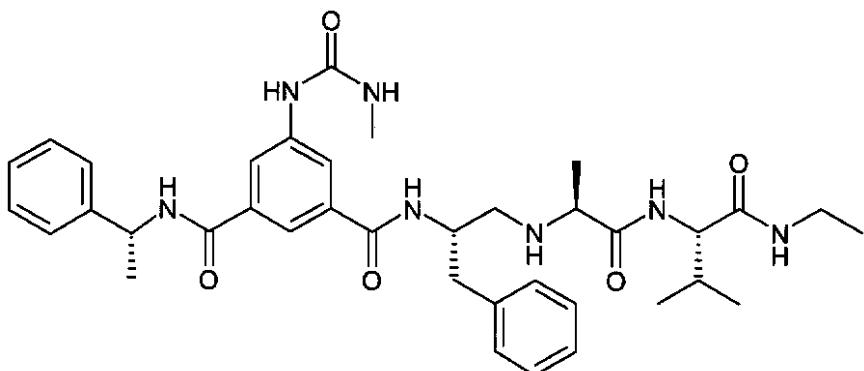
16.7		792 [M+H] ⁺	2.32 分 (HPLC-MS)
16.8		871 [M+H] ⁺	4.11 分 (HPLC 1)
16.9		948 [M+H] ⁺	5.06 分 (HPLC 1)

【0576】

実施例17

【0577】

【化318】



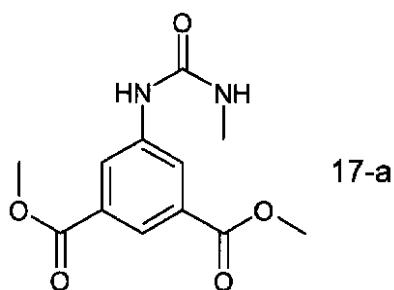
10

【0578】

a) 17-aの調製

【0579】

【化319】



20

【0580】

THF5ml中のジメチル5-アミノ-イソフタレート400mg (1.9ミリモル) の溶液をDIPEA680 μ l (3.8ミリモル) 及びメチルイソシアネート164mg (2.9ミリモル) と合わせた。その反応溶液を周囲温度で一夜攪拌し、真空で蒸発、乾燥させた。残渣を水及びジクロロメタンと合わせ、相を相分離カートリッジにより分離し、有機相を真空で蒸発、乾燥させた。溶離剤（酢酸エチル／ヘキサン4:6 酢酸エチル／ヘキサン1:0）を用いて残渣をMPLCにより精製した。

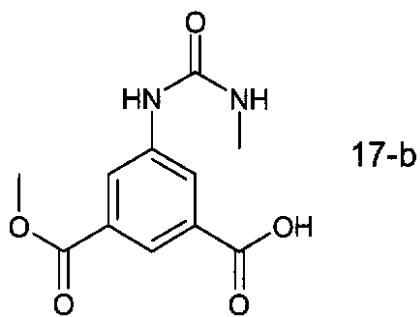
30

収量310mg (61%) 白色の結晶17-a

b) 17-bの調製

【0581】

【化320】



40

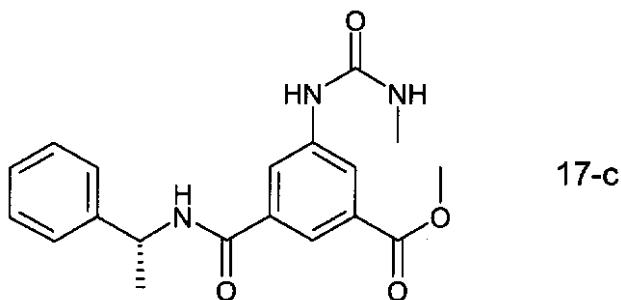
【0582】

1-eと同様にして、17-bを17-aから調製した。

c) 17-cの調製

【0583】

【化321】



10

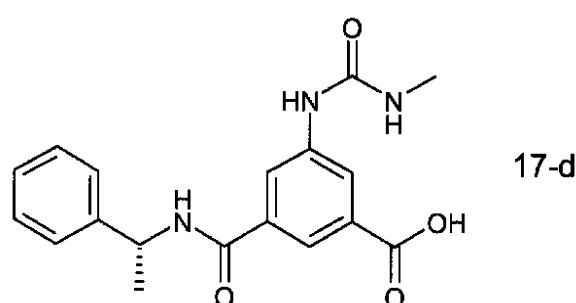
【0584】

1-dと同様にして、17-cを17-b及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

d)17-dの調製

【0585】

【化322】



20

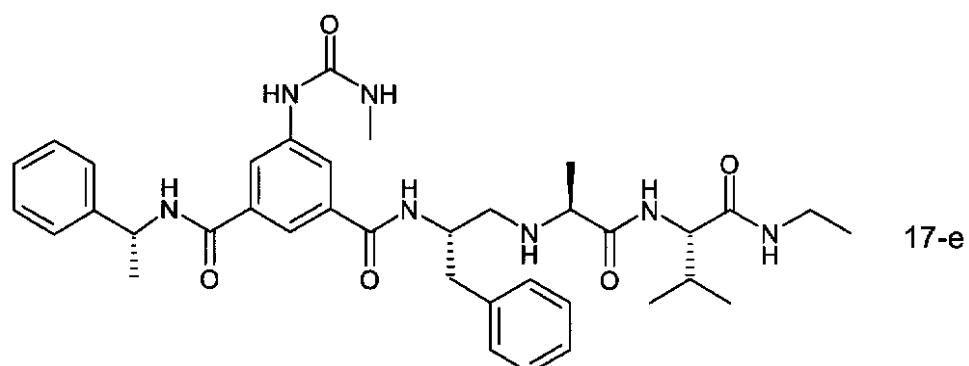
【0586】

1-eと同様にして、17-dを17-cから調製した。

e)17-eの調製

【0587】

【化323】



30

【0588】

1-dと同様にして、17-eを17-d及び1-iから調製した。

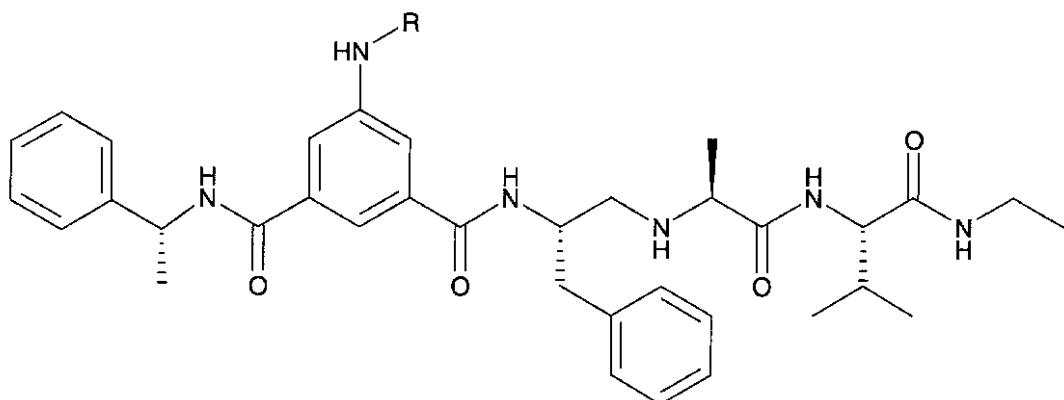
ES-MS ($M-H$)⁺=672

実施例17と同様にして、下記の化合物をジメチル5-アミノ-イソフタレート及び相当する量のイソシアネートから調製した。

【0589】

40

【化324】



10

実施例	R	質量 スペクトル
17.2	 ↓	734 $[M+H]^+$
17.3	 ↓	748 $[M+H]^+$

20

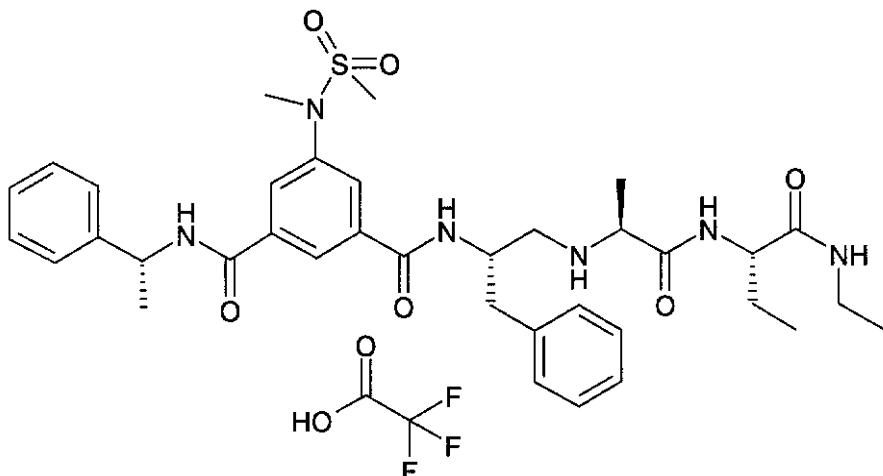
30

【0590】

実施例18

【0591】

【化325】



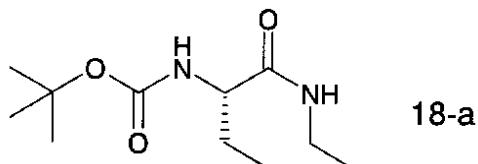
10

【0592】

a) 18-aの調製

【0593】

【化326】



20

【0594】

エチルアミン24.8ml (49.5ミリモル)、DIPEA8.6ml (50.0ミリモル)を5でTHF100ml中の(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸10.0g (49.2ミリモル)の溶液に計量して入れ、次いでTBTU16.1g (50.0ミリモル)及びHOBT6.8g (50.0ミリモル)を回分式で添加した。その反応溶液を周囲温度で一夜攪拌し、真空で蒸発、乾燥させ、酢酸エチルと合わせ、 NaHCO_3 溶液及び NaCl 溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ、真空で蒸発、乾燥させた。18-aの定量的収率

30

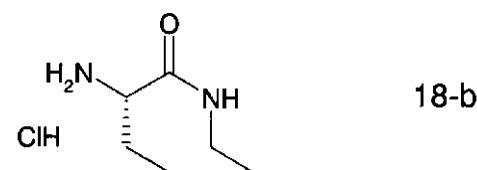
ES-MS ($M+H$)⁺=118

RT(HPLC 1)=2.8分

b) 18-bの調製

【0595】

【化327】



40

【0596】

1-iと同様にして、18-bを18-aから調製した。

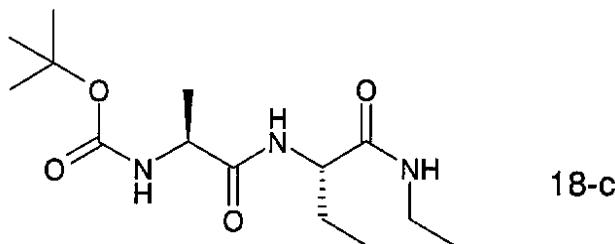
ES-MS ($M+H$)⁺=131

RT(HPLC-MS)=2.38分

c) 18-cの調製

【0597】

【化328】



【0598】

1-dと同様にして、18-cを18-b及びBoc-L-アラニンから調製した。

10

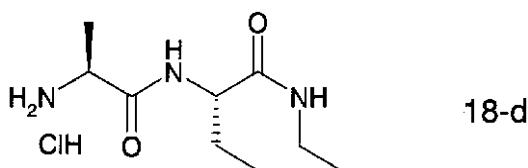
ES-MS ($M+H$)⁺=302

RT(HPLC-MS)=2.34分

d)18-dの調製

【0599】

【化329】



20

【0600】

1-iと同様にして、18-dを18-cから調製した。

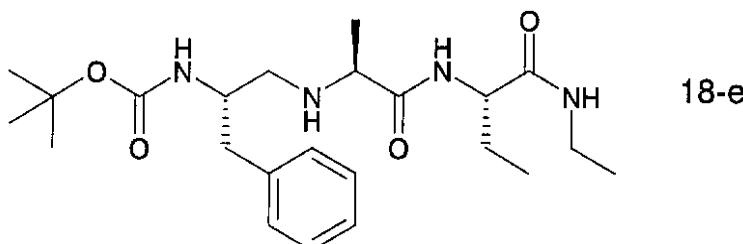
ES-MS ($M+H$)⁺=202

RT(HPLC-MS)=2.33分

e)18-eの調製

【0601】

【化330】



30

【0602】

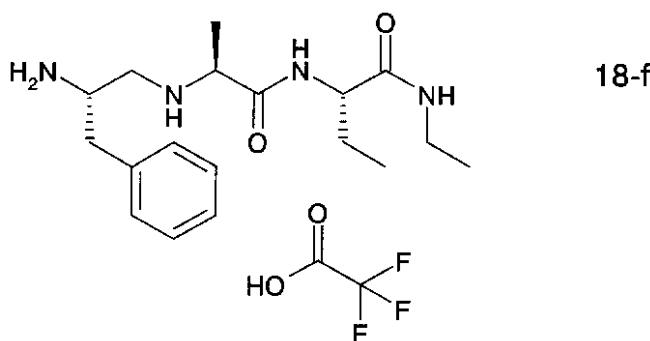
1-kと同様にして、18-eを18-d及びtert-ブチル((S)-1-ベンジル-2-オキソ-エチル)-カルバメートから調製した。

RT(HPLC-MS)=2.48分

f)18-fの調製

【0603】

【化331】



40

50

【0604】

1-gと同様にして、18-fを18-eから調製した。

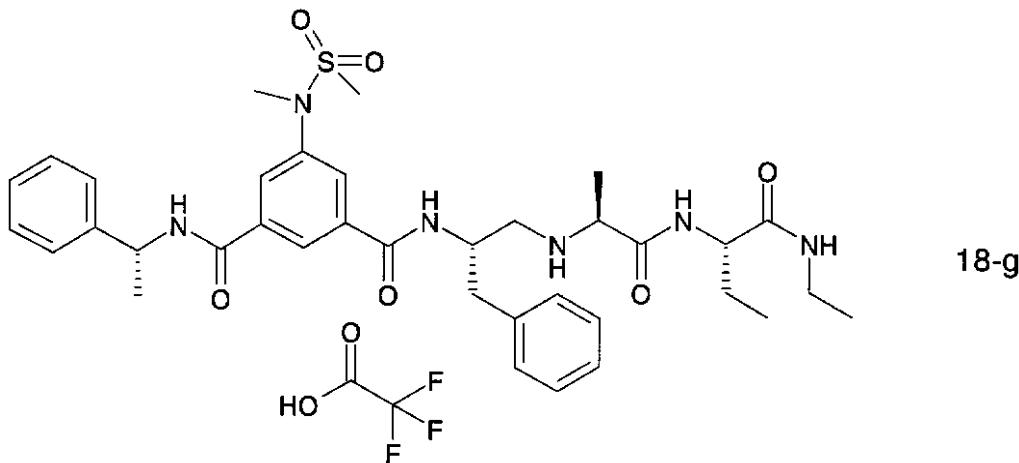
ES-MS ($M+H$)⁺=335

RT(HPLC-MS)=1.93分

g)18-gの調製

【0605】

【化332】



20

20

【0606】

1-dと同様にして、18-gを18-f及び1-eから調製した。

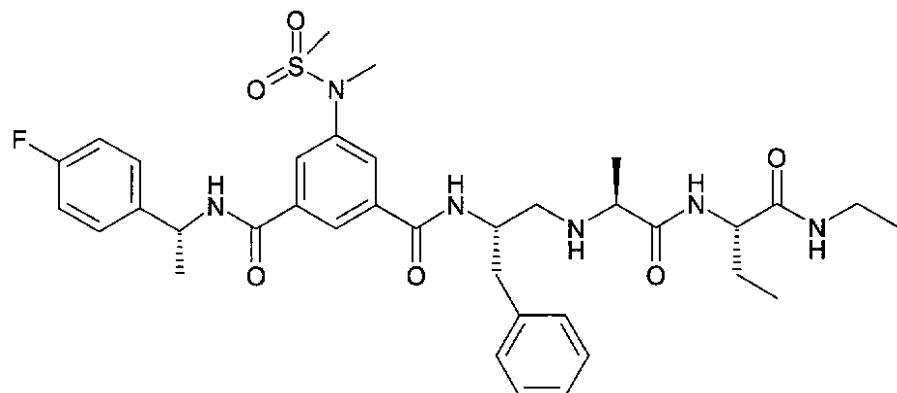
ES-MS ($M+H$)⁺=693

RT(HPLC 4)=19.6分

実施例18.1

【0607】

【化333】



30

【0608】

実施例18と同様にして、実施例18.1を18-f及び(R)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-エチル]-5-(メタンスルホニルメチルアミノ)-イソフタル酸（これは(R)-1-(4-フルオロフェニル)-エチルアミンを使用して1-eと同様にして得られた）から調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=710

RT(HPLC 1)=4.48分

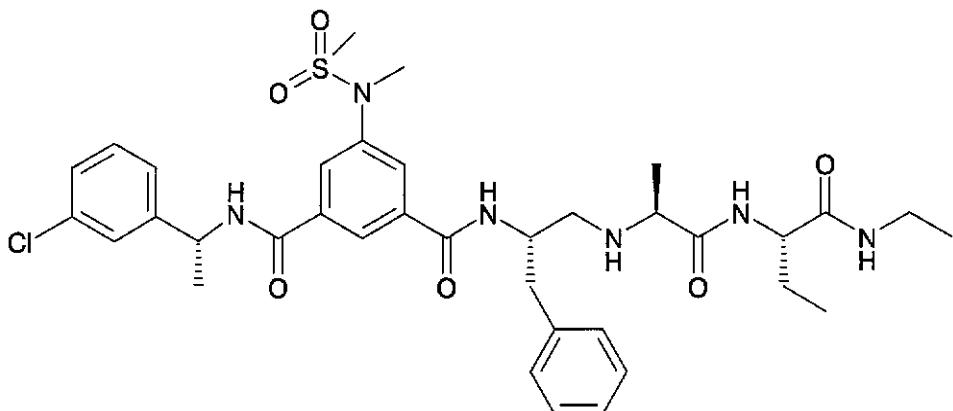
RT(HPLC-MS)=2.79分

40

実施例18.2

【0609】

【化334】



10

【0610】

実施例18と同様にして、実施例18.2を18-f及び(R)-N-[1-(3-クロロフェニル)-エチル]-5-(メタンスルホニルメチルアミノ)-イソフタル酸（これは(R)-1-(3-クロロフェニル)-エチルアミンを使用して1-eと同様にして得られた）から調製した。

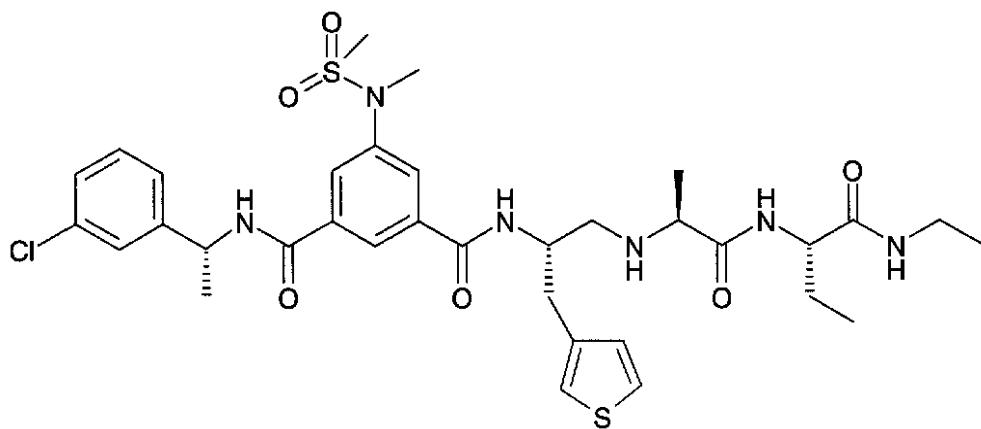
ES-MS ($M+H$)⁺=727

RT(HPLC-MS)=2.86分

実施例18.3

【0611】

【化335】



20

30

【0612】

実施例18と同様にして、実施例18.3をアミン成分（これは18-dだけでなくtert-ブチル(S)-(2-オキソ-1-チオフェン-3-イルメチル-エチル)-カルバメートを使用して得られた）、及び(R)-N-[1-(3-クロロフェニル)-エチル]-5-(メタンスルホニルメチルアミノ)-イソフタル酸（これは(R)-1-(3-クロロフェニル)-エチルアミンを使用して1-eと同様にして得られた）から調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=733/735(Cl)

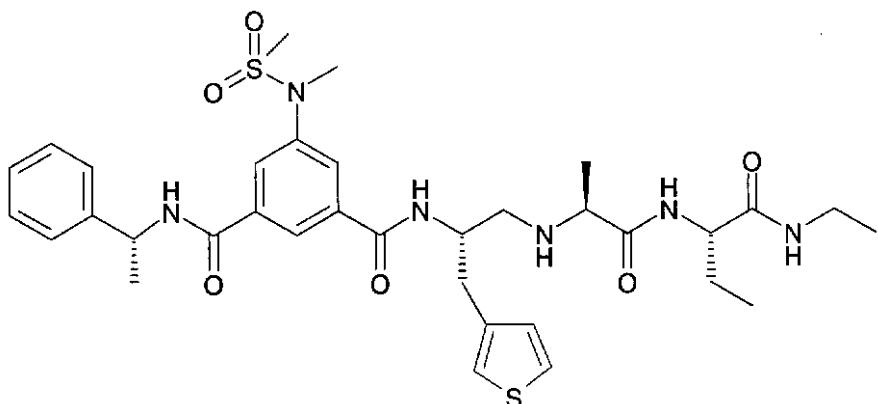
40

RT(HPLC-MS)=3.20分

実施例18.4

【0613】

【化336】



10

【0614】

実施例18.3と同様にして、実施例18.4をアミン成分（これは18-d及びtert-ブチル(S)-2-オキソ-1-チオフェン-3-イルメチル-エチル）-カルバメートを使用して得られた）だけでなく、1-eから調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=699

RT(HPLC 1)=4.44分

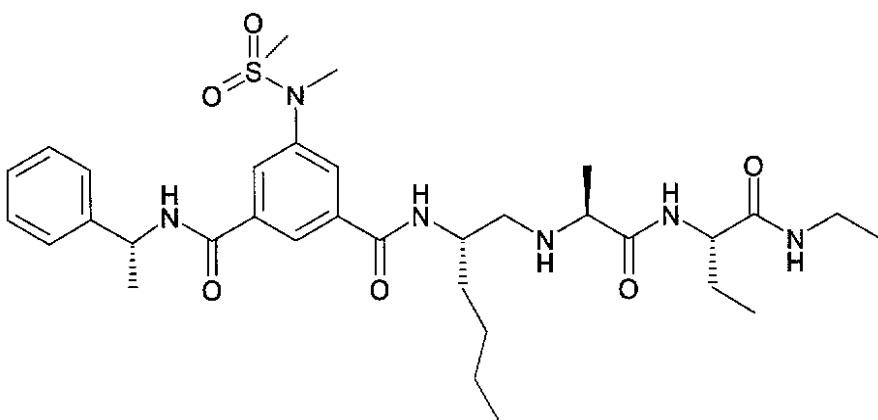
RT(HPLC-MS)=2.90分

実施例18.5

20

【0615】

【化337】



30

【0616】

実施例18と同様にして、実施例18.5を18-dを使用して、工程18-e)でtert-ブチル((S)-1-ベンジル-2-オキソ-エチル)-カルバメートに代えて(S)-Boc-2-アミノヘキサナールを使用することにより調製した。

ES-MS ($M+H$)⁺=659

RT(HPLC 1)=4.27分

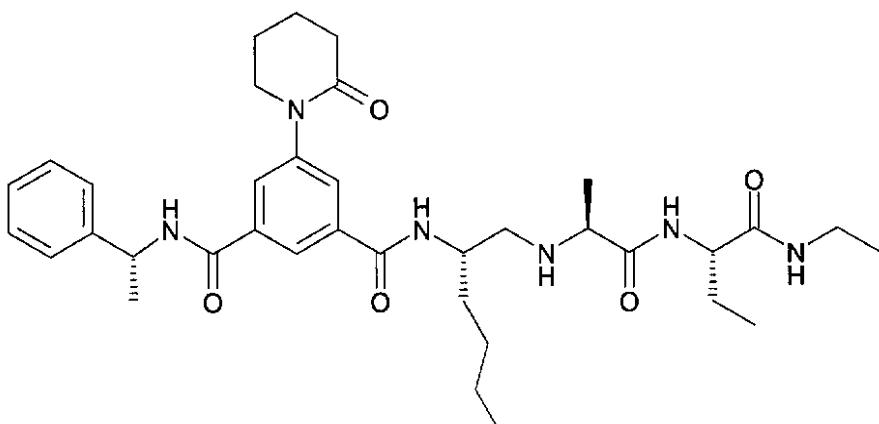
RT(HPLC-MS)=2.65分

実施例18.6

40

【0617】

【化338】



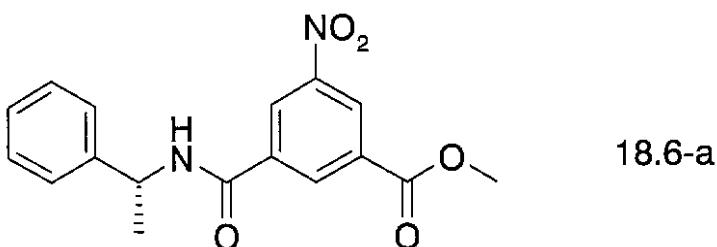
10

【0618】

a)18.6-aの調製

【0619】

【化339】



20

【0620】

モノメチル5-ニトロ-イソフタレート10g (44.0ミリモル) をジクロロメタン100ml中で懸濁させ、氷で冷却しながらTBTU14.1g (44.0ミリモル) 及びDIPEA15ml (88.0ミリモル) と合わせ、周囲温度で30分間攪拌した。次いでR-(+)-1-フェニルエチルアミン5.6ml (44.0ミリモル) を添加し、その混合物を14時間攪拌した。それを水、炭酸水素カリウム溶液で洗浄し、有機相を乾燥させ、蒸発させた。18.6-a 14.1gを得、これを精製しないで次の工程に使用した。

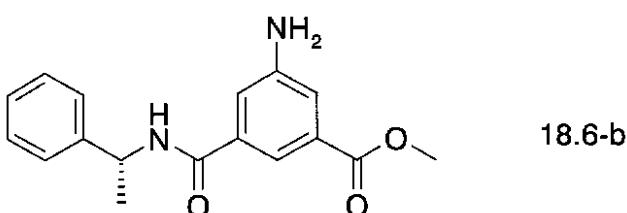
30

ES(-)-MS ($M-H$)⁻=327

b)18.6bの調製

【0621】

【化340】



40

【0622】

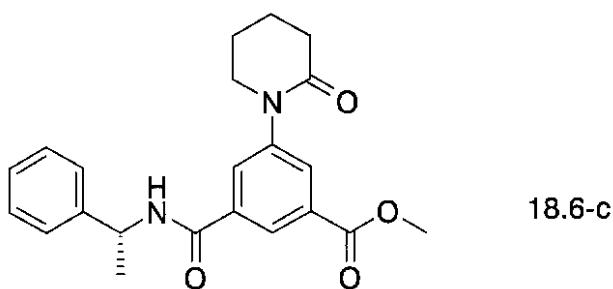
18.6-a 14.1g (43.0ミリモル) を $3.5\text{kg}/\text{cm}^2$ (50psi) 及び周囲温度でパラジウム木炭 (5%) で5時間にわたって水素化した。触媒を分離して除き、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール100:1) により精製した。18.6-b 6.86gをジエチルエーテル及びtert-ブチルメチルエーテルによるすり砕きにより得た。

ES-MS ($M+H$)⁺=299

c)18.6-cの調製

【0623】

【化341】



【0624】

10

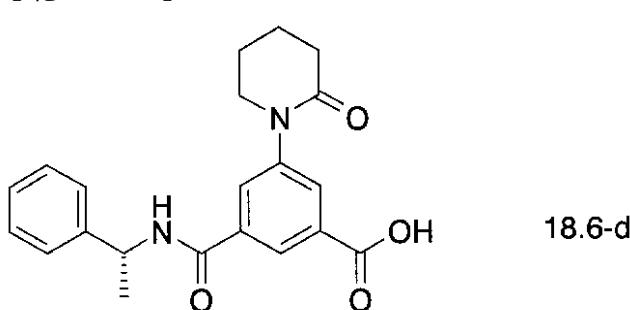
18.6-b 500mg (1.68ミリモル) をアセトニトリル14mlに溶解し、炭酸カリウム2.36g及びジメチルアミノピリジン2mgと合わせ、周囲温度で3分間攪拌した。次いでアセトニトリル3mlに溶解した5-ブロモバレリルクロリド0.25ml (1.84ミリモル) を冷却しながら滴下して添加し、その混合物を周囲温度で4時間攪拌した。固体を分離し、溶液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルに吸収した。その混合物を水洗し、乾燥させ、蒸発させた。無色の18.6-c 496mgを得、これを更に精製しないで次の工程に使用した。

ES-MS ($M+H$)⁺=381

d) 18.6-dの調製

【0625】

20



【0626】

30

メタノール10mlに溶解した18.6-c 496mg (1.30ミリモル) を4N水酸化ナトリウム溶液5mlと合わせ、周囲温度で14時間攪拌した。その混合物を塩酸5mlと合わせた。それをジクロロメタン及び酢酸エチルとともに攪拌し、乾燥させ、蒸発後に18.6-d 150mgを固体として得、これを更に精製しないで次の工程に使用した。

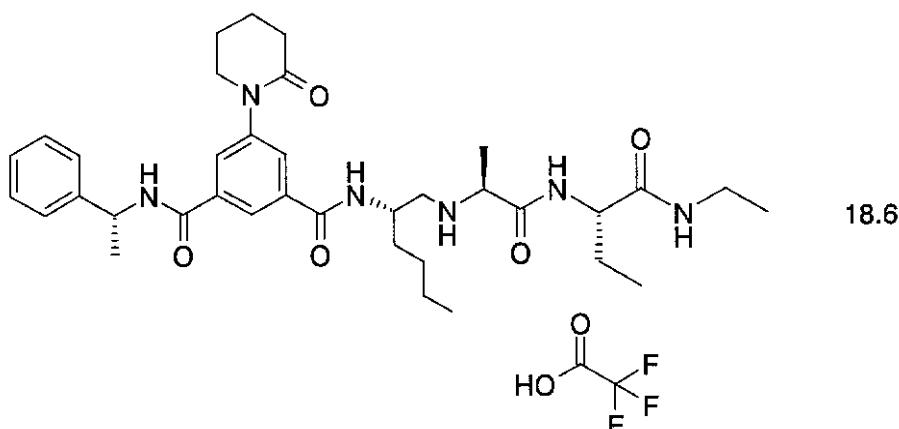
ES-MS ($M+H$)⁺=367

RT(HPLC-MS)=2.70分

e) 18.6の調製

【0627】

【化343】



10

【0628】

18.6-d 54.2mg (0.148ミリモル) をTHF5mlに溶解し、TBTU52mg (0.163ミリモル) 及びD-IPEA77.3μl (0.444ミリモル) と合わせた。10分後に、(S)-2-((S)-2-((S)-2-アミノヘキシリニアミノ)-プロパンアミド)-N-エチルブタンアミド（これは18.5に記載されたように調製された）61.4mg (0.148ミリモル) を添加した。その混合物を14時間攪拌し、蒸発させ、残渣をRP-HPLCにより精製し、この方法で18.6 5mgをTFA塩として得た。

20

ES-MS (M+H)⁺=649

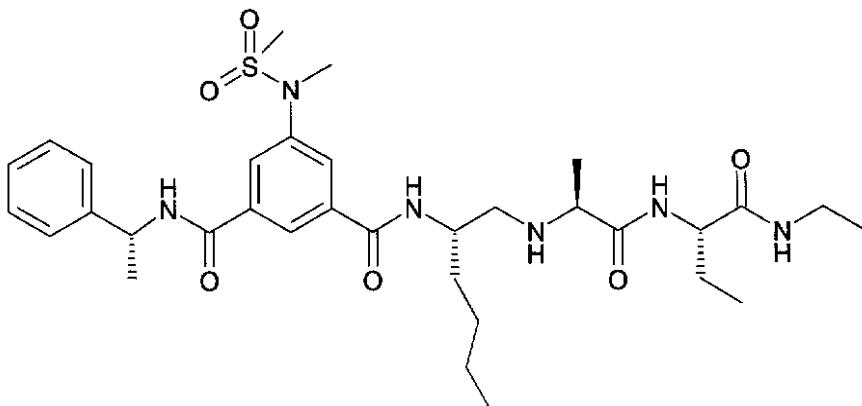
RT(HPLC 1)=4.32分

RT(HPLC-MS)=2.62分

実施例18.7

【0629】

【化344】



30

【0630】

実施例18と同様にして、18-dを使用して、工程18-e)でtert-ブチル((S)-1-ベンジル-2-オキソ-エチル)-カルバメートに代えて(S)-Boc-2-アミノヘキサナールを使用することにより、実施例18.7を調製した。

40

ES-MS (M+H)⁺=659

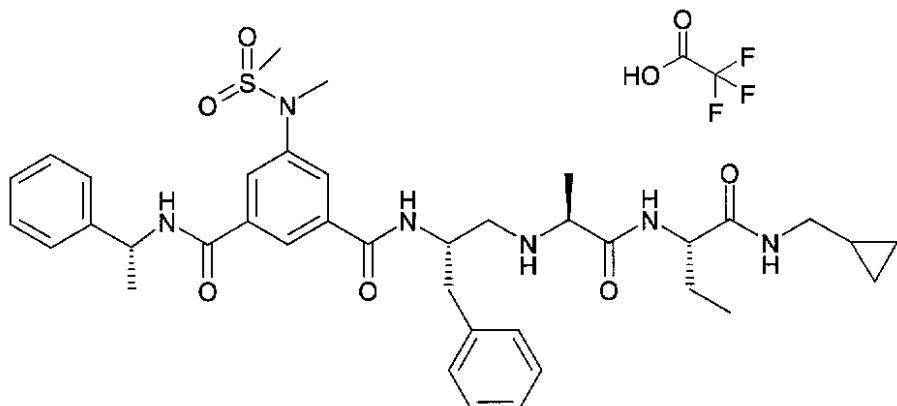
RT(HPLC 1)=4.27分

RT(HPLC-MS)=2.65分

実施例18.8

【0631】

【化345】



【0632】

実施例18と同様にして、工程18-a)でエチルアミンに代えてシクロプロピルメチルアミンを使用することにより、実施例18.8を調製した。生成物をRP-HPLCにより精製した。

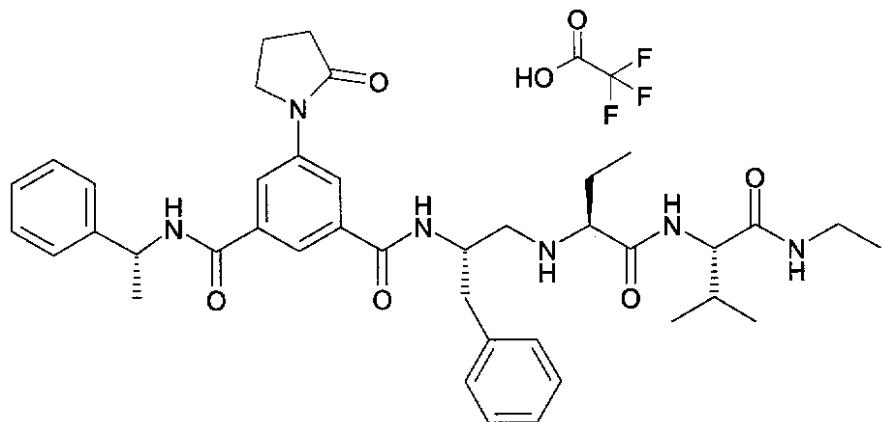
ES-MS ($M+H$)⁺=719

RT(HPLC-MS)=3.00分

実施例18.9

【0633】

【化346】

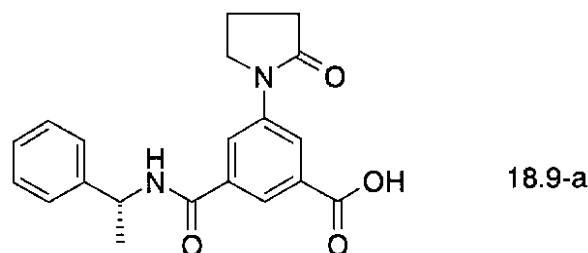


【0634】

a)18.9-aの調製

【0635】

【化347】



【0636】

18.6-dと同様にして、工程18.6-cと同様にして5-プロモバレリルクロリドに代えて4-ブロモ酪酸クロリドを使用することにより、18.9-aを白色の固体として得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/酢酸95:5:0.1)により精製した。

ES-MS ($M+NH_4$)⁺=370

40

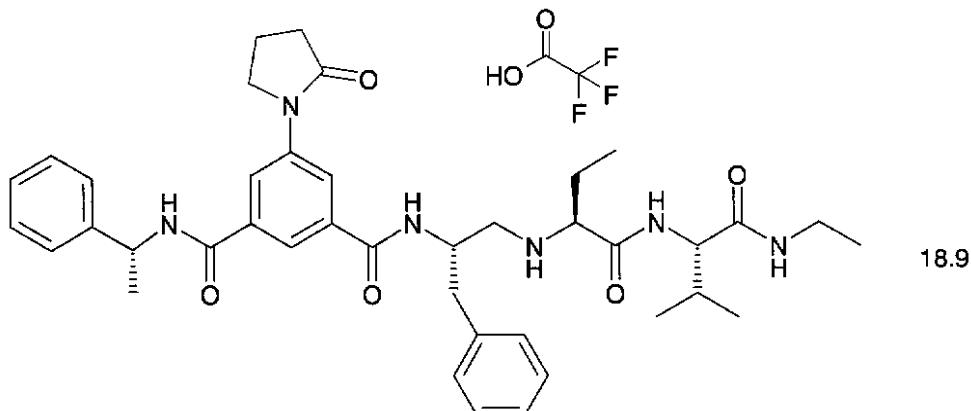
50

RT(HPLC 1)=4.19分

b)18.9の調製

【0 6 3 7】

【化348】



【0 6 3 8】

実施例18.6と同様にして、工程18.6-e)で18.dに代えて18.9-aを使用することにより、18.9を調製した。生成物をRP-HPLCにより精製した。17mg (16%) を白色の固体として得た。

20

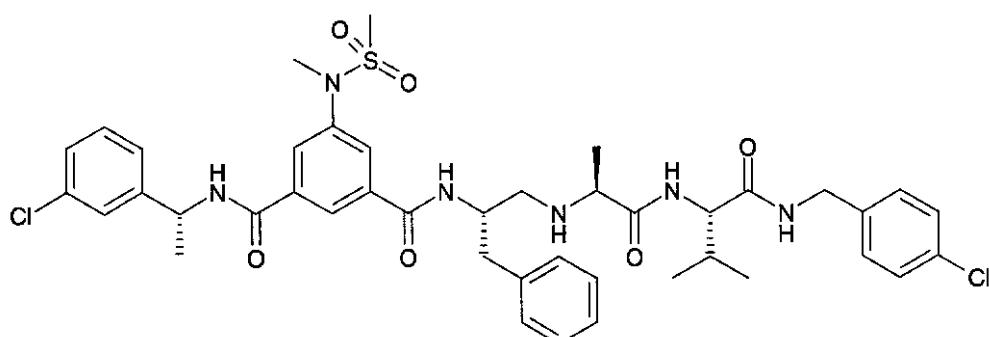
ES-MS ($M+H$)⁺=297

RT(HPLC 1)=4.58分

実施例19.4

【0 6 3 9】

【化349】



【0 6 4 0】

実施例19.4を3-(ホルミルインドリル)アセトアミドメチルポリスチレン樹脂 (100mg、0.1ミリモル；装填量1ミリモル/g) (ノババイオケム)による通常の固相ペプチド合成により合成した。

最初の還元アルキル化について、樹脂をDMF/TMOF (2:1、2ml) 中で懸濁させ、周囲温度で一夜にわたってDMF/TMOF (2:1、2ml) 中の4-クロロベンジルアミン (10当量) の溶液及びDMF (1M溶液、1ml) 中のNa(OAc)₃BH (10当量) と反応させた。次いで樹脂をDMF及びMeOHで慎重に洗浄した。

樹脂を30%のピペリジン/DMF溶液と2回 (2分及び20分) 反応させることによりFmoc開裂を行なった。次いで樹脂をDMFで慎重に洗浄した。第一アミノ酸のカップリングを溶媒としてのDMF中でHATU (5当量)、HOEt (5当量)、Dipea (15当量) 及びFmoc-バリン (5当量) を用いて一夜にわたって行なった。第二Fmoc-アミノ酸のカップリングをDMF中でTBTU (5当量)、HOEt (5当量)、Dipea (15当量) 及びFmoc-アラニン (5当量) を用いて行なった。

【0 6 4 1】

最初の2種のアミノ酸のカップリング及びFmoc基の開裂後に、アミノ基の還元アルキル

40

50

化をDMF/HOAc(99:1ml)中で2.25時間にわたって新たに調製されたFmoc-フェニルアラニナル(3.5当量)及びNaCNBH₃(10.5当量)の溶液を用いて行なった。次いで樹脂をDMF/HOAc(99:1)、DMF、DMF中の5%のDipea及びDMFで慎重に洗浄した。次いでそれを16時間にわたってDMF中でBoc₂O(10当量)及びDipea(10当量)と反応させた。

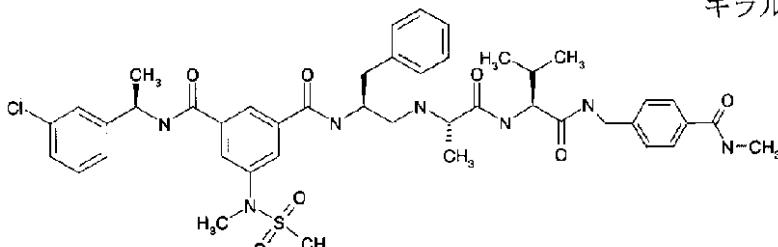
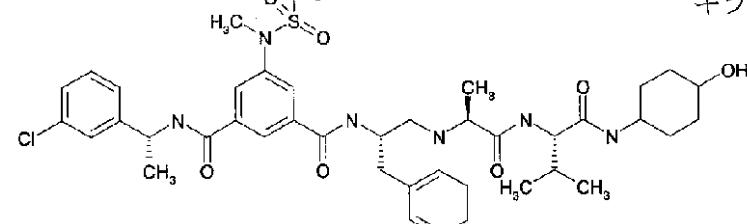
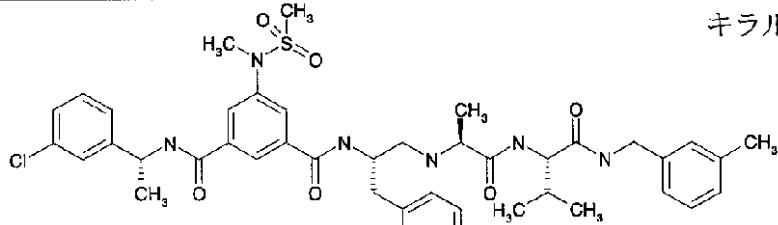
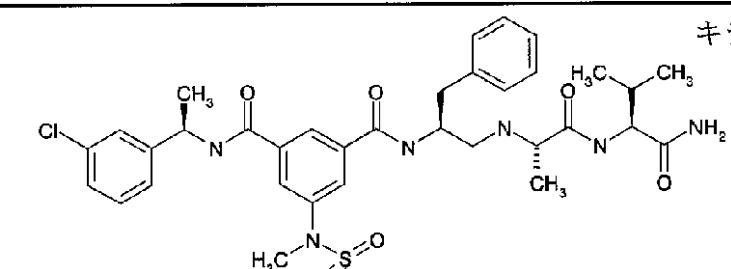
Fmoc基の反復開裂及びDMFによる充分な洗浄後に、樹脂をDMF中の相当する酸(1-eと同様にして1-c及び(R)-1-(3-クロロフェニル)-エチルアミンから調製した)(3当量)、TB TU(3当量)及びDipea(9当量)の溶液と反応させた。

生成物を樹脂から開裂し、そしてまた保護基を開裂するために、樹脂をDMF及びジクロロメタンで洗浄し、乾燥させ、次いで1時間にわたって周囲温度でTFA/水(95:5、2ml)と混合した。その溶液を濾過し、樹脂をジクロロメタン(1ml)でもう2回洗浄した。合わせた濾液を真空で蒸発させ、生成物を分取逆相HPLCにより精製した。
10

実施例19.4と同様にして、下記の実施例を得た。

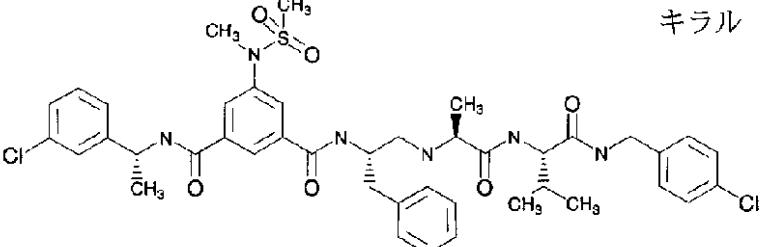
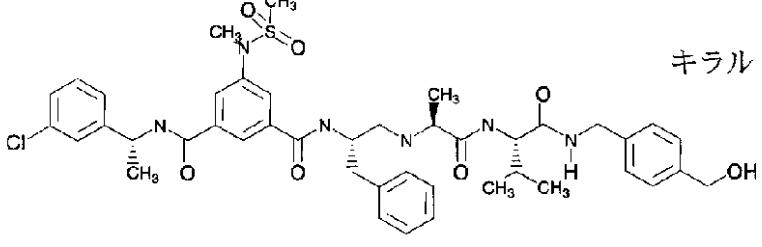
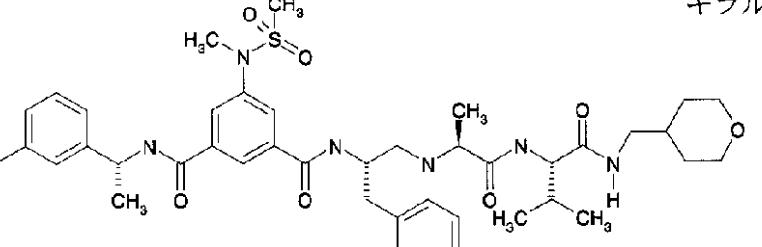
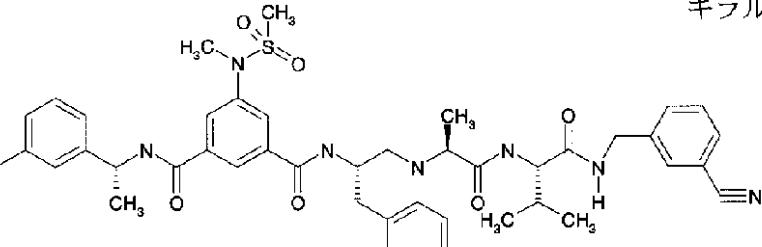
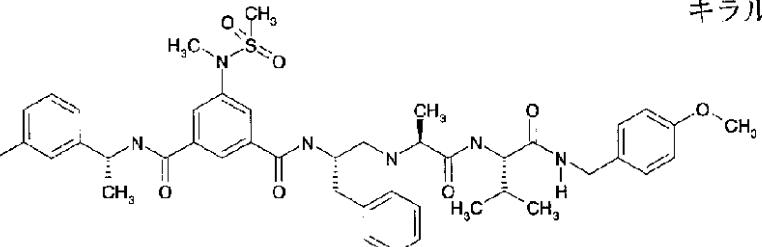
【0642】

【化350】

実施例	構造	質量スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 方法 HPLC 5
19		860.4	RT = 3.67 分
19.1		811.4	RT = 3.63 分
19.2		817.4	RT = 3.97min
19.3		713.3	RT = 3.62 分

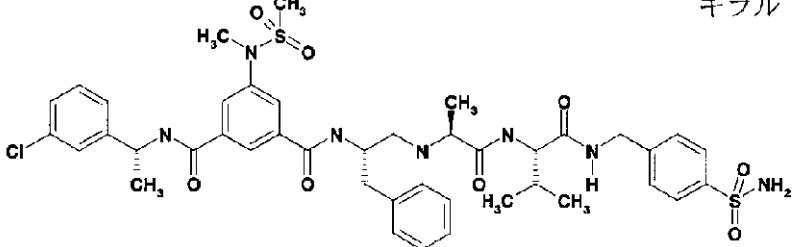
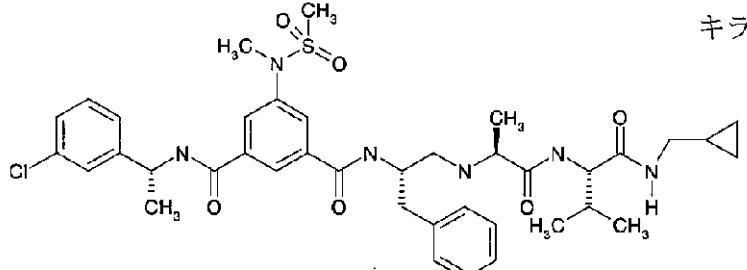
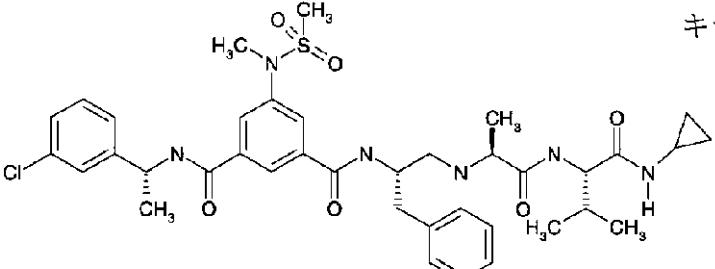
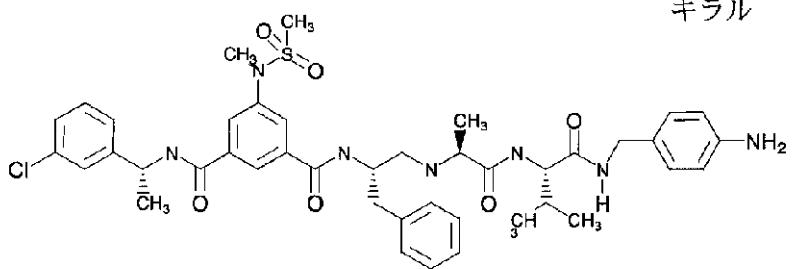
【0643】

【化351】

19.4		837.4	RT = 3.99 分
19.5		833.4	RT = 4.33 分
19.6		811.4	RT = 3.70 分
19.7		828.4	RT = 3.86 分
19.8		833.0	RT = 3.90 分

【0644】

【化352】

19.9		キラル	882.4	RT = 3.70 分
19.10		キラル	767.4	RT = 3.81 分
19.11		キラル	753.4	RT = 3.73 分
19.12		キラル	818.4	RT = 3.44 分

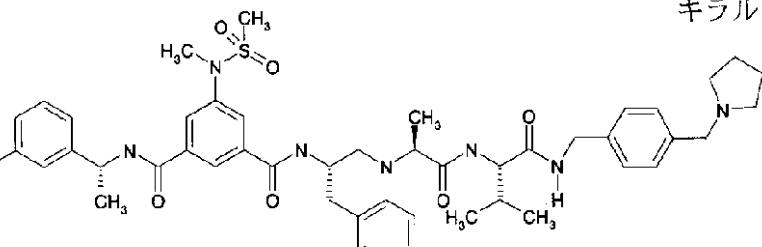
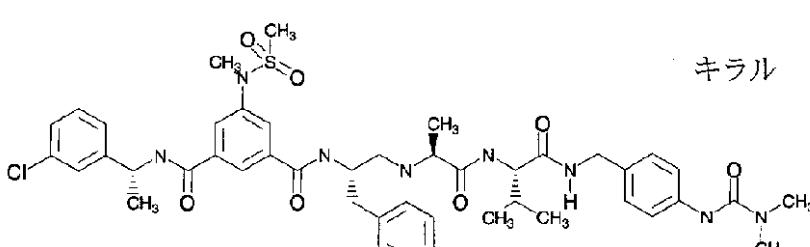
【0645】

10

20

30

【化353】

19.13		キラル 444.0 [1/2M+1]	RT = 3.49 分
19.14		キラル 889.5	RT = 3.73 分

10

20

30

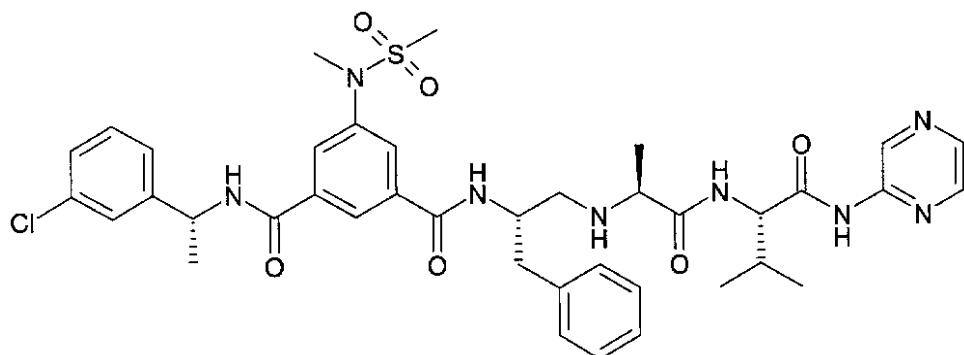
40

【0646】

実施例20

【0647】

【化354】



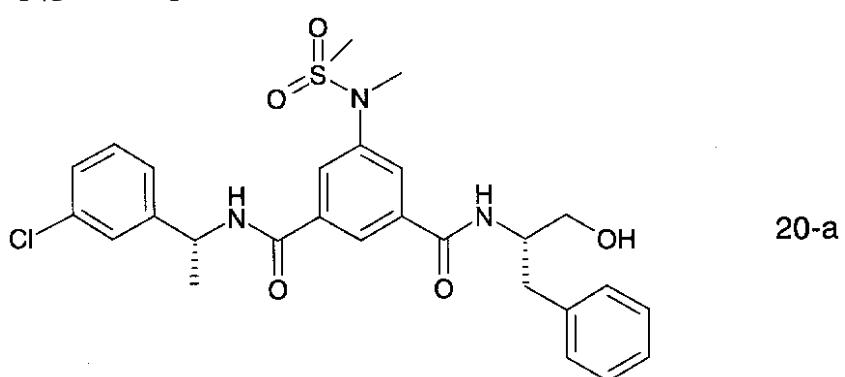
20

【0648】

a)20-aの調製

【0649】

【化355】



【0650】

50

化合物4-b (6.0g; 14.6ミリモル) をDMF (60ml) に溶解し、TBTU (4.67g; 14.6ミリモル) 、HOEt (2.23g; 14.6ミリモル) 及びDipea (7.5ml; 43.6ミリモル) と合わせた。5分間攪拌した後、S-フェニルアラニノール (2.0g; 13.2ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で一夜攪拌した。次いで溶媒を真空で除き、残部を酢酸エチル (200ml) に吸収した。有機相を水、0.5M HCl、水、飽和炭酸ナトリウム溶液、水及び飽和NaCl溶液で夫々2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相をシリカゲルで濾過し、真空で蒸留した。残渣をジエチルエーテルですり碎いた。

収量6.2g (86%、白色の結晶)

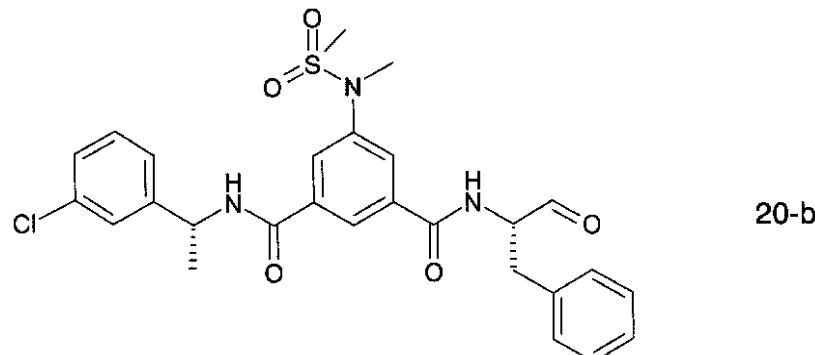
ES-MS ($M+H$)⁺=544.6

b)20-bの調製

10

【0 6 5 1】

【化 3 5 6】



20

【0 6 5 2】

アルコール20-a (6.2g; 11.3ミリモル) をジクロロメタンに溶解し、攪拌しながらデスマーチンペルヨージナン (10.1g; 23.8ミリモル) と2回に分けて合わせた。次いで水 (0.43ml; 23.8ミリモル) を添加し、その混合物を更に2時間攪拌した。それを水 (200ml) に溶解した炭酸水素ナトリウム (11.6g; 138ミリモル) 及びチオ硫酸ナトリウム5水和物 (14.1g; 56.7ミリモル) の溶液と合わせ、一夜攪拌した。次いで不溶性残渣を濾過し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発させた。残渣をアセトニトリルに吸収し、凍結乾燥した。

30

収量5.4g

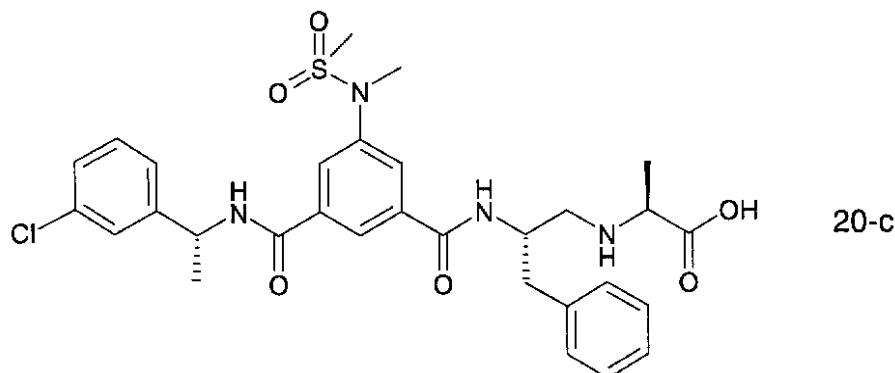
ES-MS ($M+H$)⁺=542.5

c)20-cの調製

40

【0 6 5 3】

【化 3 5 7】



【0 6 5 4】

(S)-アラニン-tert.-ブチルエステル塩酸塩 (1.44g; 8ミリモル) をジメチルアセトアミド (20ml) に溶解し、氷酢酸 (0.62ml; 10.3ミリモル) 及びジメチルアセトアミド (10

50

ml)に溶解した、20-b(5.6g; 10.3ミリモル)と合わせた。次いでトリアセトキシホウ素化ナトリウム(10.1g; 47.7ミリモル)を添加し、その混合物を周囲温度で一夜攪拌した。その混合物を真空で蒸発させ、ジクロロメタン(200ml)に吸収し、有機相を炭酸水素ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発させた。精製を塩基性Aloxによるクロマトグラフィー(溶離剤酢酸エチル/石油エーテル1:1)により行なった。合わせた生成物画分を真空で蒸発させ、エーテル性塩酸と合わせた。2時間の攪拌後に、結晶を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収量4.2g(72%)

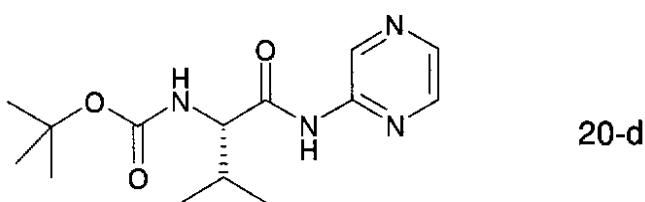
ES-MS (M+H)⁺=615.6

d) 化合物20-dの調製

10

【0 6 5 5】

【化3 5 8】



【0 6 5 6】

アミノピラジン(190mg; 2.0ミリモル)をDMF(4ml)中のBoc-L-バリン(434.5mg; 2.0ミリモル)、HATU(380.2mg; 2.0ミリモル)及びDipea(685μl; 4.0ミリモル)の溶液と合わせ、周囲温度で一夜振とうした。その混合物を真空で蒸発させ、逆相HPLCにより精製した。

20

収量87mg(15%)

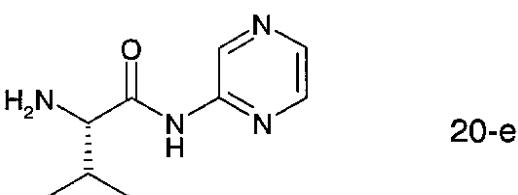
ES-MS (M+H)⁺=294.4

e) 化合物20-eの調製

30

【0 6 5 7】

【化3 5 9】



【0 6 5 8】

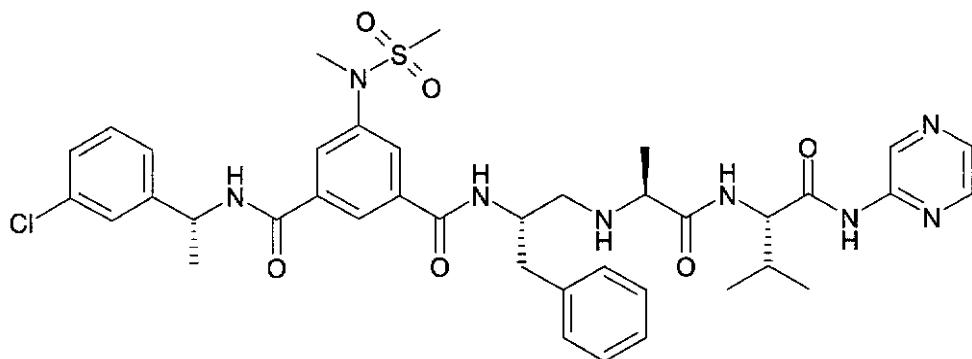
Boc化合物20-d(37.8mg; 0.1ミリモル)をトリフルオロ酢酸/水95:5(3ml)に溶解し、周囲温度で2時間振とうした。次いで溶媒を真空で除き、トルエンと同時蒸留した。粗生成物を精製しないで更に直接反応させた。

f) 化合物20の調製

40

【0 6 5 9】

【化360】



10

【0660】

アミン化合物20-e (0.1ミリモル) をDMF (1ml) に溶解し、DMF (1.0ml) 中の化合物20-c (61.5mg ; 0.1ミリモル) 、TBTU (32.1mg ; 0.1ミリモル) 、HOBt_xH₂O (15.3mg ; 0.1ミリモル) 及びDipea (85.6μl ; 0.5ミリモル) の溶液と合わせた。Dipea (200μl) の添加後に、その混合物を周囲温度で72時間振とうした。それを真空で蒸発させ、分取逆相HPLCにより精製した。

収量13.5mg (13.6%)

ES-MS (M+H)⁺=791.4

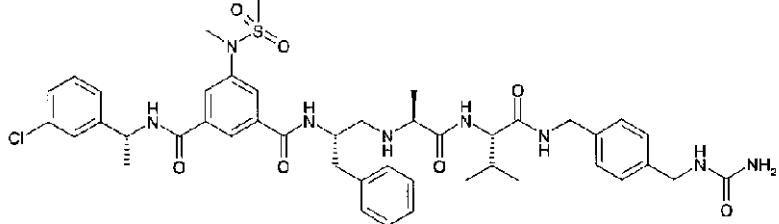
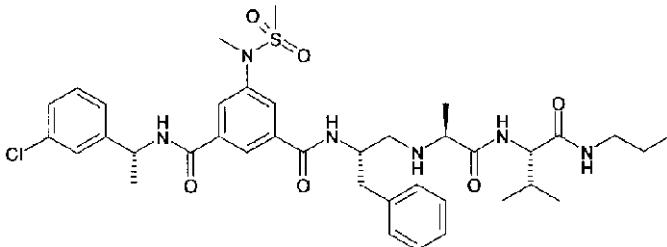
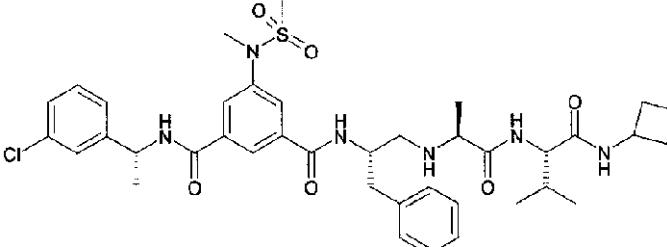
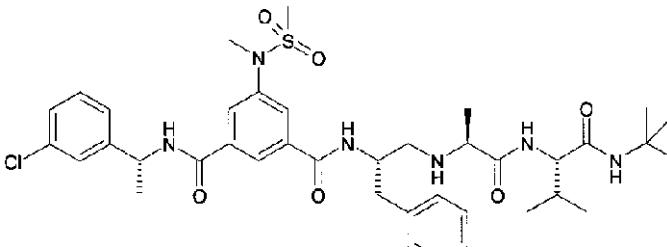
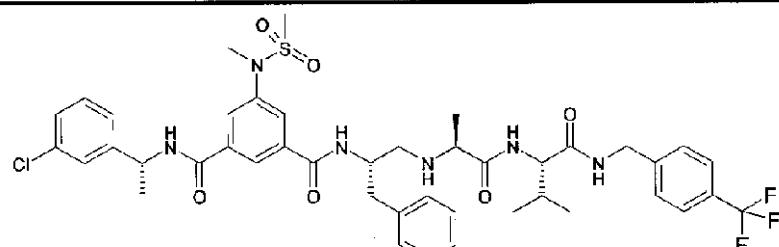
RT=3.76分 (HPLC 6)

20

実施例20と同様にして、工程20-dで異なるアミン成分を使用して、下記の化合物を20-c及び異なるアミン20-eから調製した。

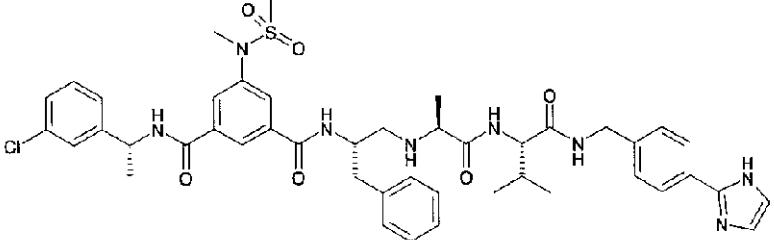
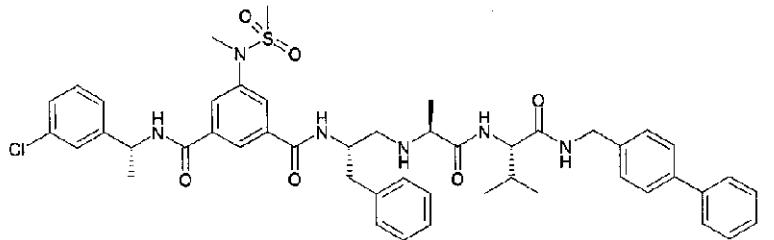
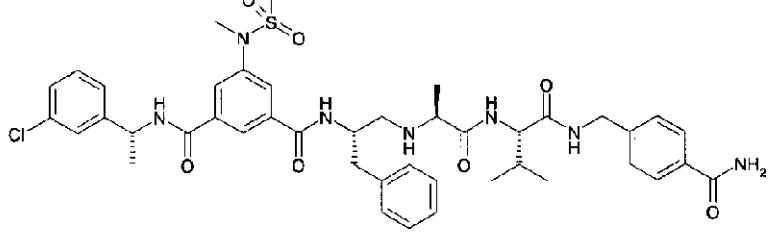
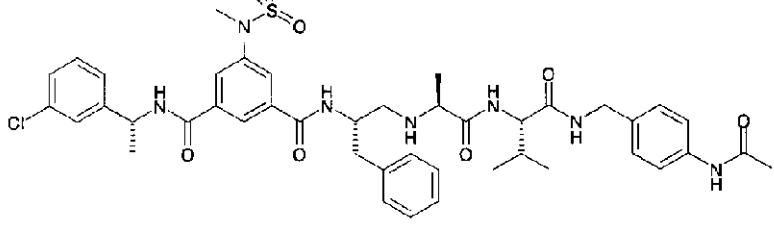
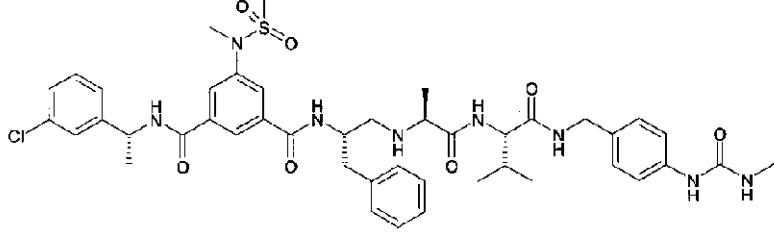
【0661】

【化361】

実施例	構造	質量スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 方法 HPLC 6
20.2		875.7	3.65 分
20.3		755.7	3.82 分
20.4		767.7	3.88 分
20.5		769.7	3.95 分
20.6		871.7	4.10 分

【0662】

【化362】

20.7		869.8	3.53 分
20.8		879.8	4.17 分
20.9		846.8	3.67 分
20.10		860.7	3.76 分
20.11		875.8	3.75 分

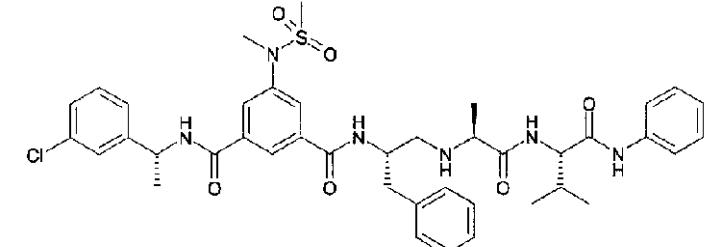
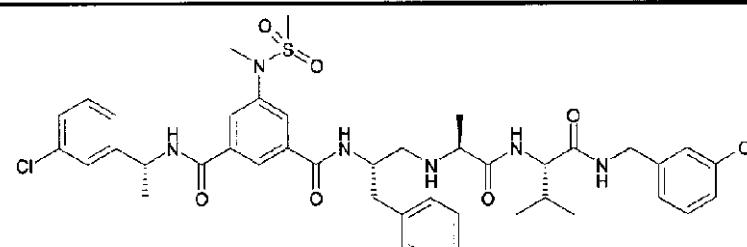
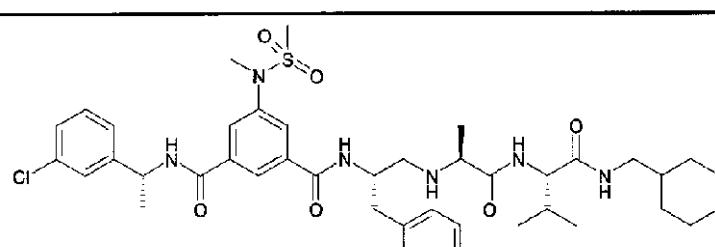
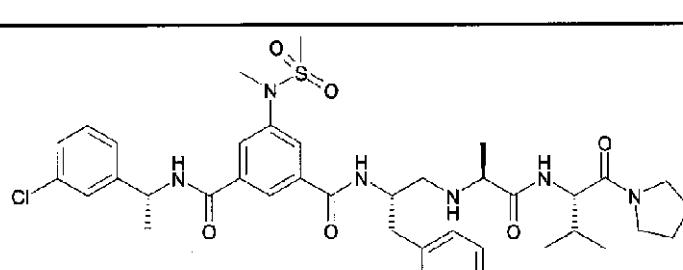
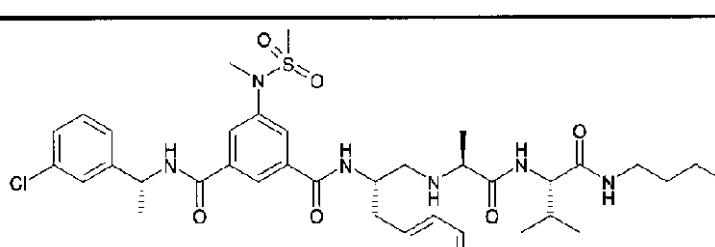
【0663】

【化363】

20.12		781.7	3.93 分
20.13		831.7	4.06 分
20.14		803.7	3.96 分
20.15		795.8	4.00 分
20.16		804.7	3.49 分

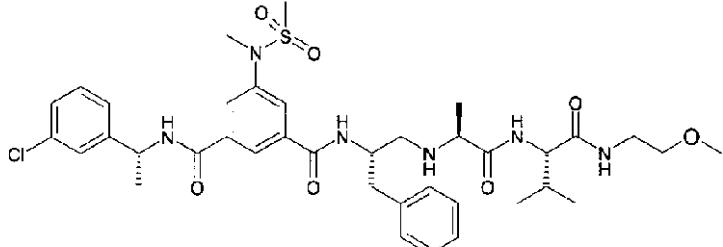
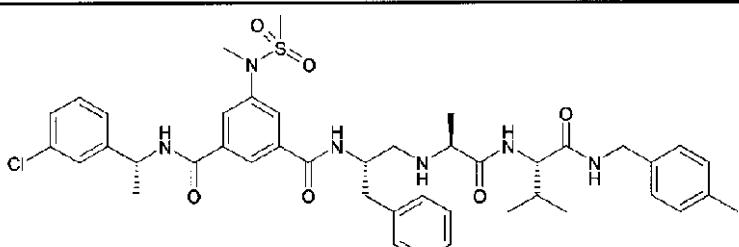
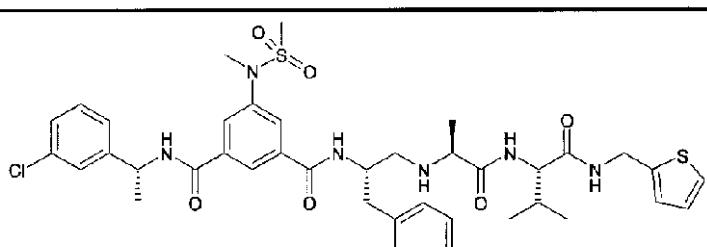
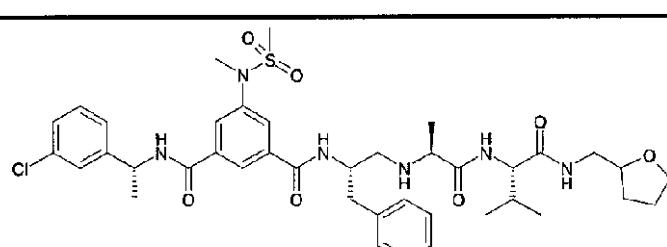
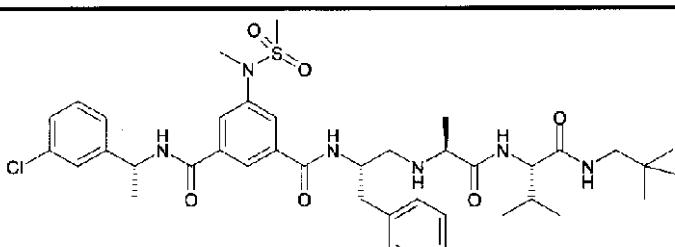
【0664】

【化364】

20.17		789.7	3.98 分
20.18		837.7	4.04 分
20.19		809.8	4.08 分
20.20		767.7	3.84 分
20.21		769.8	3.93 分

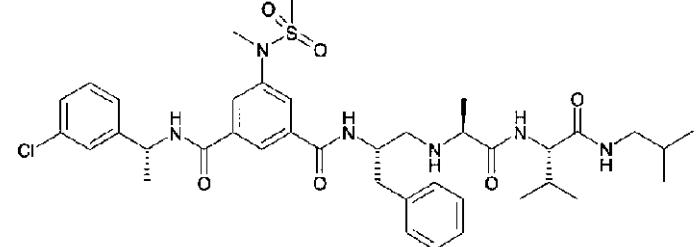
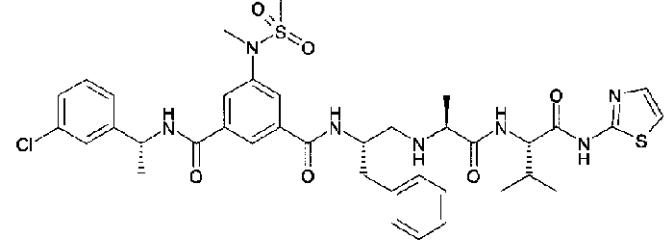
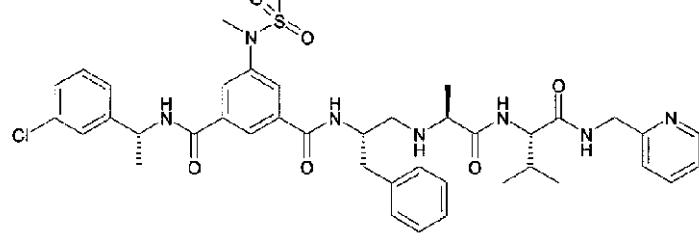
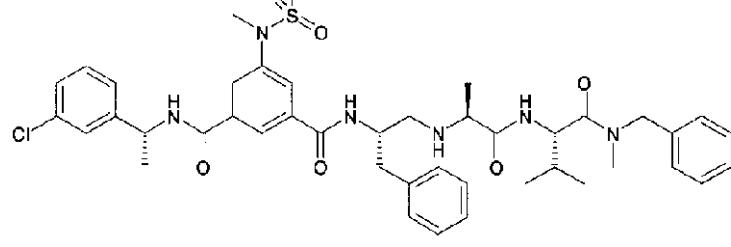
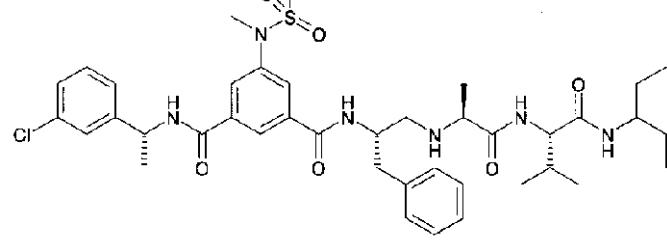
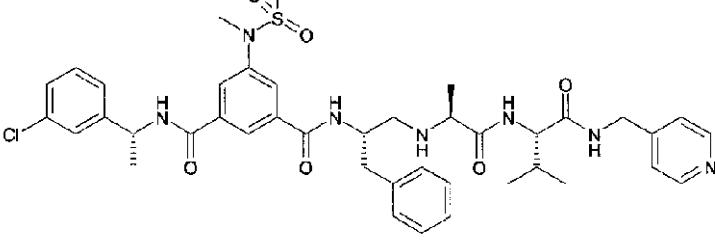
【0665】

【化 3 6 5】

20.22		771.4	3.75 分
20.23		817.7	4.03 分
20.24		809.7	3.93 分
20.25		797.7	3.79 分
20.26		783.8	3.98 分

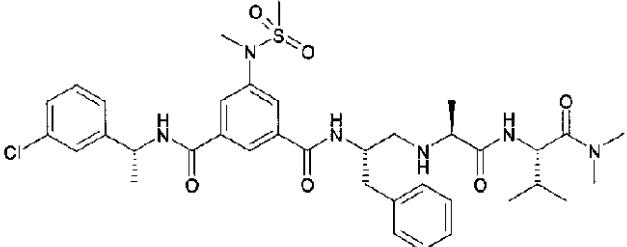
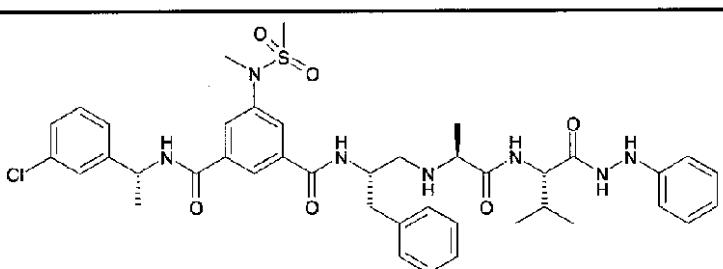
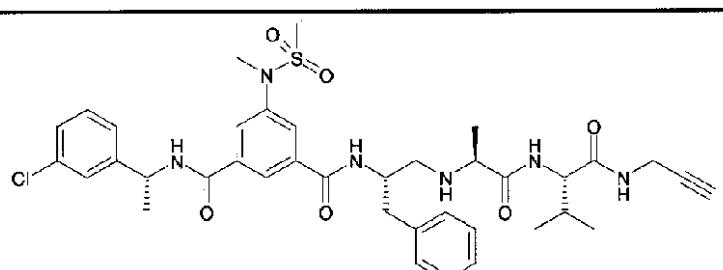
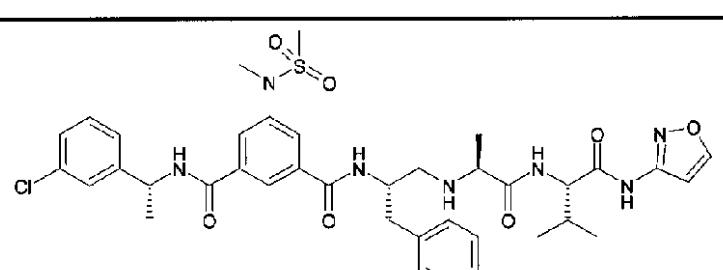
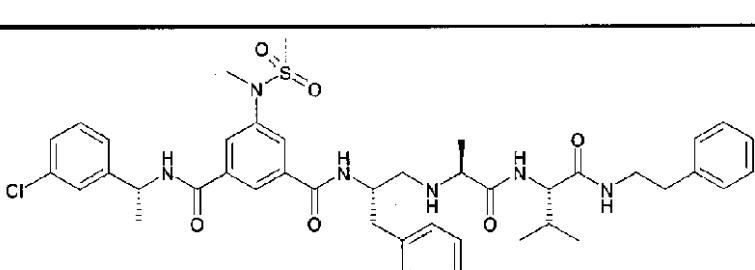
【0 6 6 6】

【化366】

20.27		769.7	3.92 分	
20.28		796.7	3.84 分	10
20.29		804.7	3.51 分	20
20.30		817.7	4.00 分	30
20.31		783.8	3.97 分	
20.32		804.7	3.48 分	40

【0667】

【化367】

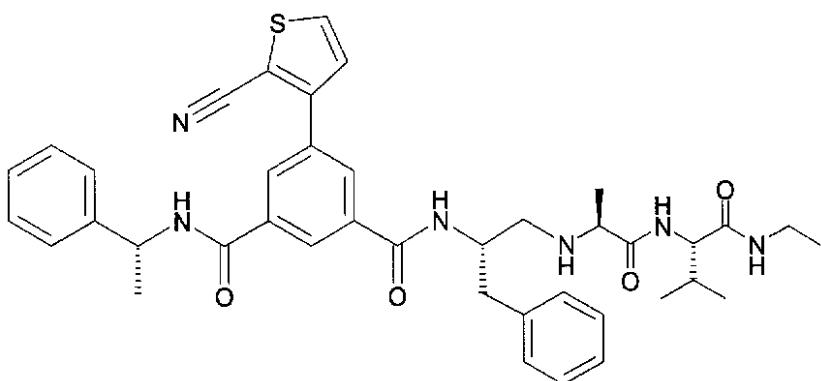
20.33		741.7	3.78 分	
20.34		804.7	3.90 分	10
20.35		751.7	3.80 分	20
20.36		780.7	3.82 分	30
20.37		817.7	4.00 分	40

【0668】

实施例21

【0669】

【化368】



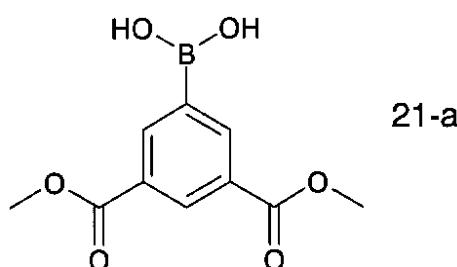
10

【0670】

a)21-aの調製

【0671】

【化369】



20

【0672】

ジメチル5-ヨード-イソフタレート50g (153ミリモル) を窒素雰囲気下でTHF300mlに溶解した。-10℃で、塩化リチウム7.14g (168ミリモル) 及びイソプロピルマグネシウムクロリド (THF中2.0M) 168mlを添加した。15分後に、その混合物を-60℃に冷却し、ホウ酸トリメチル79.5ml (765ミリモル) を添加し、その混合物を25℃に徐々に加熱した。12時間後に、HCl水溶液 (2.0M) 70mlを添加した。その懸濁液を容積の1/4まで蒸発させた。沈殿を吸引濾過し、水及び冷ジクロロメタンで洗浄した。21-a 34.0g (93%) を無色の固体として得た。

30

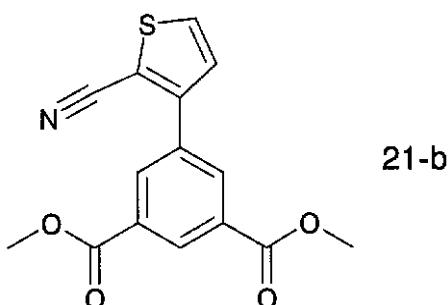
RT (HPLC-MS)=2.39分

ES-MS ($M+H$)⁺=239.1

b)21-bの調製

【0673】

【化370】



40

【0674】

3-ブロモチオフェン-2-カルボニトリル3.00g (15.5ミリモル) を窒素雰囲気下でトルエン50mlに溶解した。テトラキストリフェニルホスフィン-パラジウム(0)0.54g (0.46ミリモル) 、メタノール25ml中の21-a 5.53g (23.2ミリモル) の溶液及び水25ml中の炭酸ナトリウム1.80g (17.0ミリモル) の溶液を連続して添加した。100℃で8時間後に、その混合

50

物を25 ℃に冷却し、生成した沈殿を濾過し、トルエン、水及び冷メタノールで洗浄した。
21-b 4.00g (86%) を無色の固体として得た。

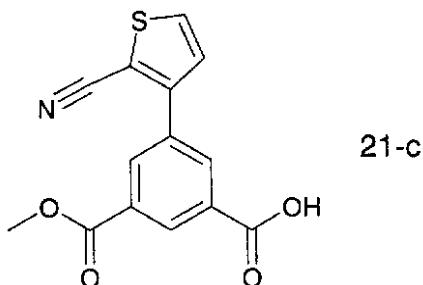
RT (HPLC-MS)=3.26分

ES-MS (M+H)⁺=302.1

c) 21-c の調製

【0 6 7 5】

【化 3 7 1】



10

【0 6 7 6】

1-cと同様にして、21-cを21-bから調製した。

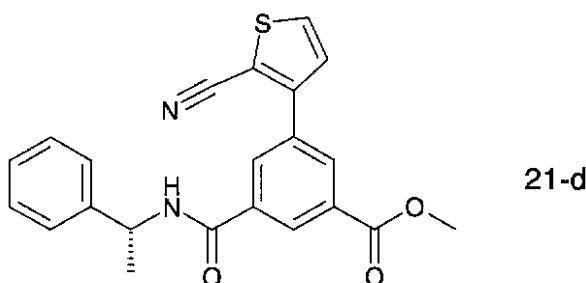
RT (HPLC-MS)=2.82分

d) 21-d の調製

【0 6 7 7】

【化 3 7 2】

20



30

【0 6 7 8】

1-dと同様にして、21-dを21-c及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

RT (HPLC-MS)=3.35分

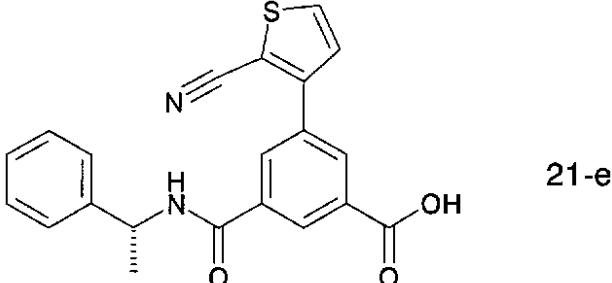
ES-MS (M+H)⁺=391.1

e) 21-e の調製

【0 6 7 9】

【化 3 7 3】

40



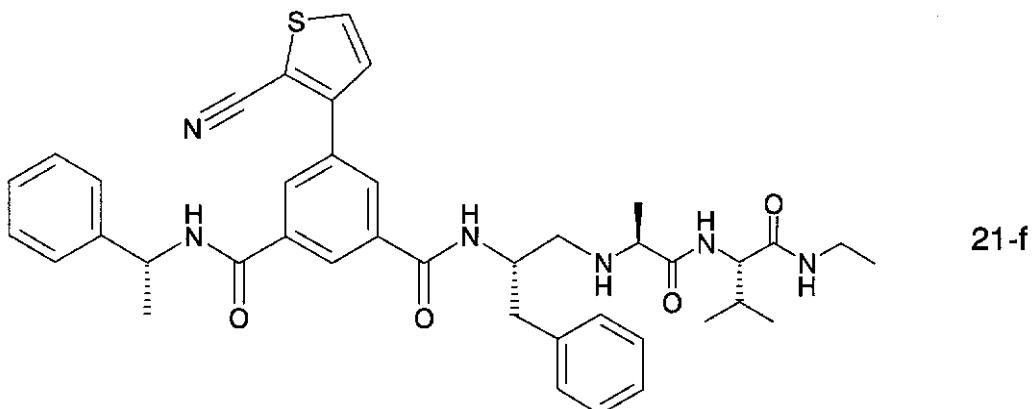
【0 6 8 0】

1-eと同様にして、21-eを21-dから調製した。

f) 21-f の調製

【0 6 8 1】

【化 3 7 4】



10

【 0 6 8 2 】

1-dと同様にして、21-fを21-e及び1-1から調製した。

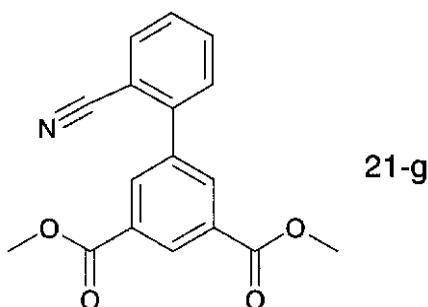
RT (HPLC-MS)=2.90分

ES-MS ($M+H$)⁺ = 707.1

q) 21-q の 調 製

【 0 6 8 3 】

【化 3 7 5】



20

【 0 6 8 4 】

ジメチル5-ヨード-イソフタレート5.29g (16.5ミリモル) を窒素雰囲気下でDMF80mLに溶解した。2-〔1,3,2〕-ジオキサボリナン-2-イル-ベンゾニトリル4.50g (23.3ミリモル) 、トリエチルアミン3.90mL (28.0ミリモル) 、水3.0mL、酢酸パラジウム0.10mg (0.45ミリモル) だけでなく、トリ-o-トリルホスフィン0.13g (0.43ミリモル) を連続して添加した。100℃で2.5時間後に、その混合物を25℃に冷却した。溶媒を蒸留して除き、残渣を分取MPLC (SiO₂、勾配：シクロヘキサン シクロヘキサン / 酢酸エチル5:95) により精製した。21-g 2.60g (45%) を無色の固体として得た。

30

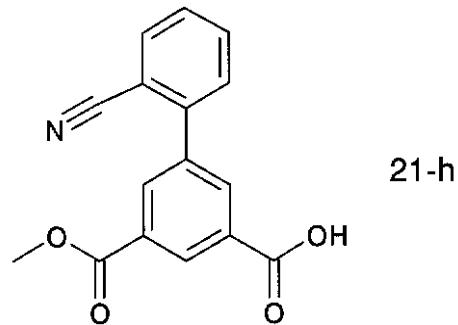
RT (HPLC-MS)=3.19分

ES-MS ($M - MeOH + H$)⁺ = 264.1

h) 21-h の調製

[0 6 8 5]

【化 3 7 6】



40

50

【0686】

1-cと同様にして、21-hを21-gから調製した。

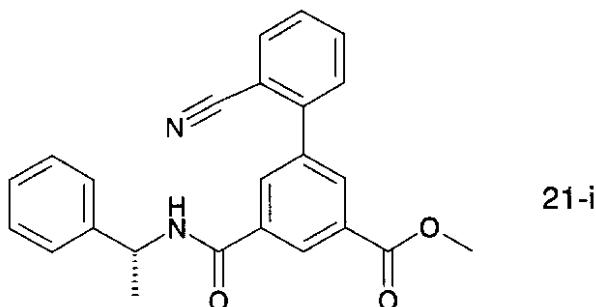
RT (HPLC-MS)=2.81分

ES-MS ($M-H_2O+H$)⁺=264.1

i) 21-i の調製

【0687】

【化377】



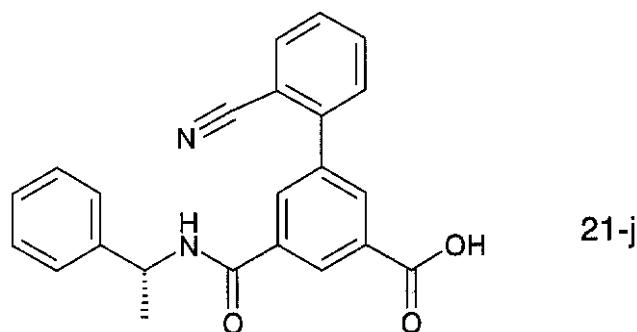
【0688】

1-dと同様にして、21-iを21-h及び(R)-1-フェニル-エチルアミンから調製した。

j) 21-j の調製

【0689】

【化378】



【0690】

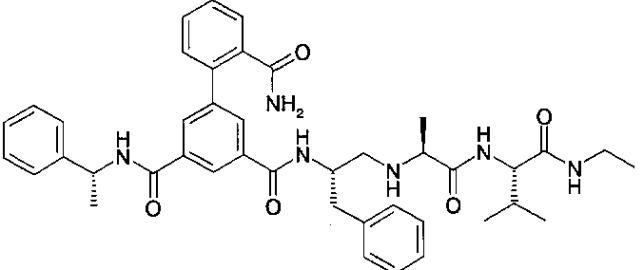
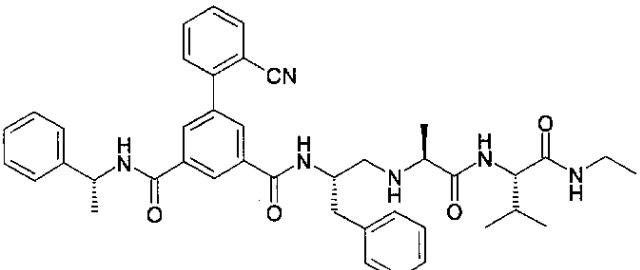
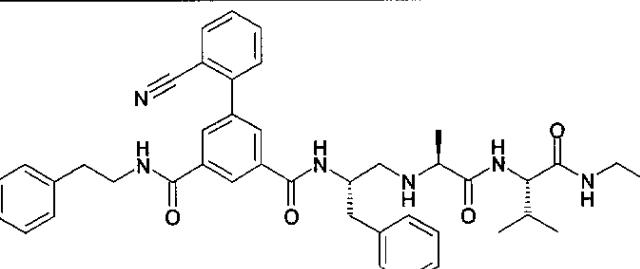
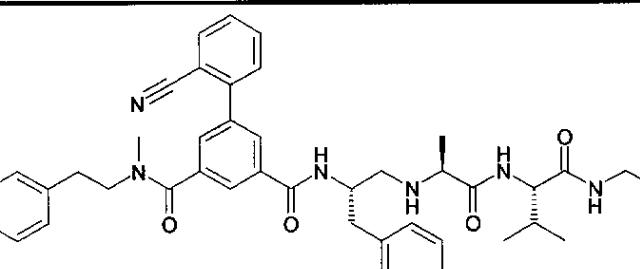
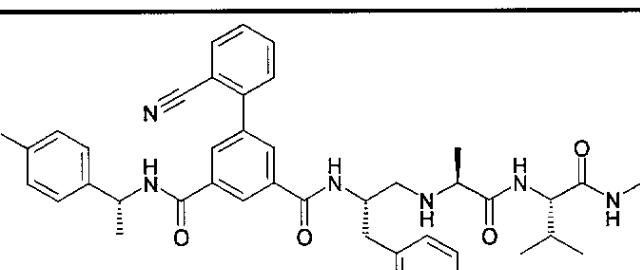
1-eと同様にして、21-jを21-iから調製した。

実施例21と同様にして、下記の化合物を1-i及び21-j又は酸（これらは21-eと同様にして相当するアリールハライド（工程21-b）及び好適なアミン（工程21-d）から出発して得られた）から調製した。

【0691】

30

【化379】

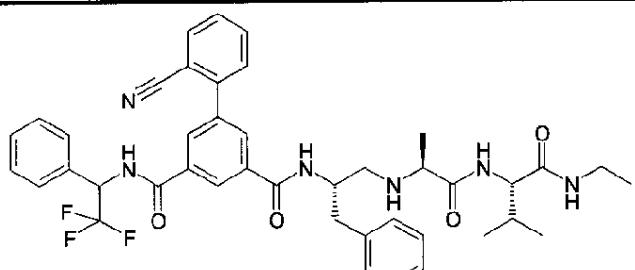
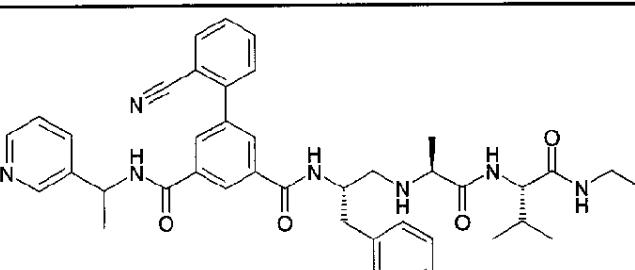
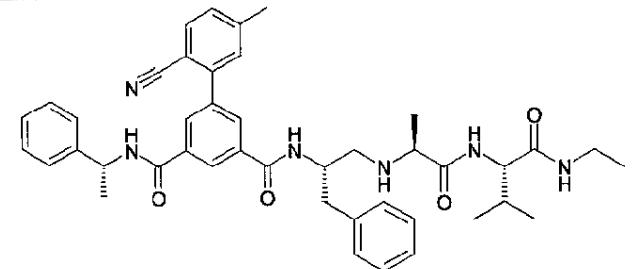
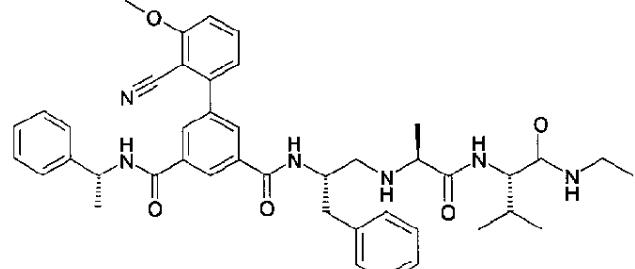
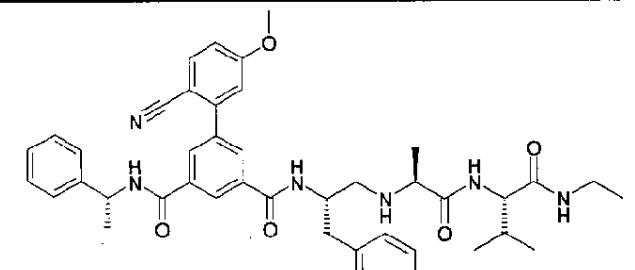
実施例	構造	質量 スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 方法 HPLC-MS
21.2		719	2.70 分
21.3		701.1	2.96 分
21.4		701.2	2.94 分
21.5		715.1	2.84 分
21.6		779/781 (Br)	3.12 分

【0692】

【化380】

実施例	構造	質量 スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 方法 HPLC-MS
21.7		715.1	3.01 分
21.8		729.1	2.98 分
21.9		694.1	2.65 分
21.10		735/737 (Cl)	3.08 分
21.11		715.2	2.93 分

【化381】

実施例	構造	質量スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 方法 HPLC-MS
21.12		755.1	2.99 分
21.13		702.1	2.39 分
21.14		715.1	2.94 分
21.15		731.1	2.88 分
21.16		731.1	2.90 分

【0694】

50

【化382】

実施例	構造	質量スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 方法 HPLC-MS
21.17		715.1	3.00 分
21.18		677.1	2.95 分

【0695】

実施例21と同様にして、下記の化合物を相当するアリールハライド（工程21-b）及び1-1と同様にして好適な遊離体から得られたアミンから出発して21-eと同様にして得られた酸から調製した。

【0696】

10

20

30

【化383】

実施例	構造	質量スペクトル [M+H] ⁺	保持時間 方法
			HPLC-MS
21.19		687.1	1.99 分
21.20		667.1	3.01 分
21.21		755	2.14 分

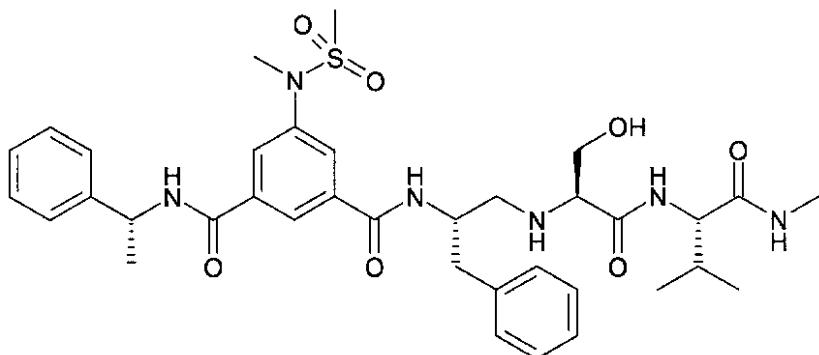
【0697】

30

実施例22

【0698】

【化384】



40

【0699】

実施例22を〔3-((メチル-fmoc-アミノ)-メチル)-1-インドール-1-イル〕-アセチルAM樹脂(367mg、0.25ミリモル)(ノババイオケム)による通常の固相ペプチド合成により合成した。

樹脂を30%のピペリジン/DMF溶液と2回(2分及び20分)反応させることによりFmoc開裂を行なった。次いで樹脂をDMFで10回洗浄した。第一のアミノ酸のカップリングを溶媒としてのDMF中で5時間にわたってHATU(380mg、1.0ミリモル)、HOEt(0.5モル溶液、2m

50

I、1.0ミリモル)、Dipea(513μl、3ミリモル)及びFmoc-バリン(339mg、1ミリモル)を用いて行なった。第二のFmoc-アミノ酸のカップリングを同様にしてFmoc-セリン-tert-ブチルエステル(383mg、1ミリモル)を用いて行なった。

第一の2種のアミノ酸のカップリング及びFmoc基の開裂後に、アミノ基の還元アルキル化をDMF/HOAc(99:1、2ml)中で2.5時間にわたって新たに調製したFmoc-フェニルアラニナル(310mg、0.75ミリモル)及びNaBH(OAc)₃(530mg、2.5ミリモル)の溶液を用いて行なった。次いで樹脂をDMF/HOAc(99:1)、DMF、DMF中5%のDipea及びDMFで慎重に洗浄した。次いで樹脂を16時間にわたってDMF中でBoc₂O(10当量)及びDipea(10当量)と反応させた。

Fmoc基の反復開裂及びDMFによる充分な洗浄後に、樹脂をDMF中の相当する酸4-b(376mg、1ミリモル)、HATU(380mg、1.0ミリモル)、HOAt(0.5モル溶液、2ml、1.0ミリモル)、Dipea(513μl、3ミリモル)の溶液と反応させた。

生成物を樹脂から開裂し、そしてまた保護基を開裂するために、樹脂をDMF及びジクロロメタンで洗浄し、乾燥させ、次いで1時間にわたって周囲温度でTFA/水(95:5、2ml)と混合した。溶液を濾過し、樹脂をジクロロメタン(1ml)で2回洗浄した。合わせた濾液を真空で蒸発させ、生成物を分取逆相HPLCにより精製した。

収量35.1mg

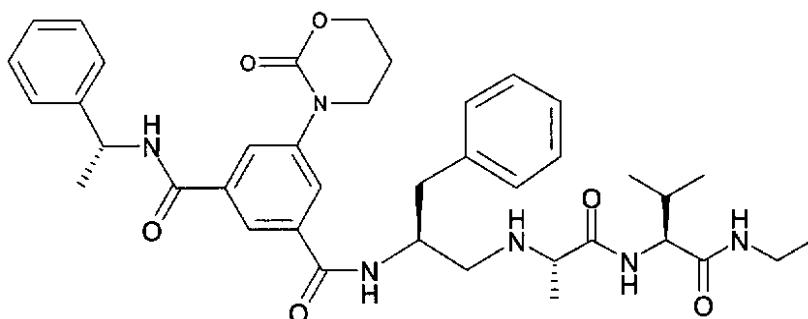
ES-MS (M+H)⁺=709.5

RT=3.71分(HPLC 6)

実施例23

【0700】

【化385】



【0701】

実施例1と同様にして、実施例23を23-c及び相当する前駆体から調製した。

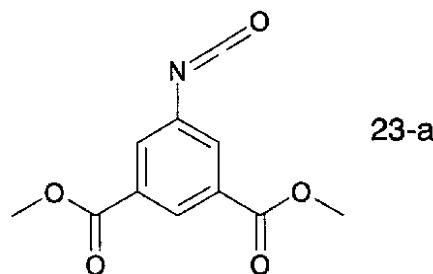
ES-MS (M+H)⁺=700

RT (HPLC-MS): 2.70分

a)23-aの調製

【0702】

【化386】



【0703】

ジメチル5-アミノ-イソフタレート10.46g(50ミリモル)をトルエン200mlに溶解し、ジホスゲン7.3ml(60ミリモル)と合わせた。その反応溶液を1時間還流した。次いでその反応溶液を真空で蒸発させ、トルエンと2回合わせ、再度蒸留した。残渣(10.6g)を精

10

20

30

40

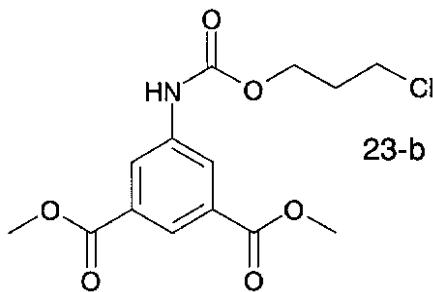
50

製しないで23-bに使用した。

b)23-bの調製

【0704】

【化387】



10

【0705】

23-a 10.6g (45ミリモル)をトルエン450mlに溶解し、3-クロロ-1-プロパノール3.88ml (45ミリモル)と合わせた。その反応溶液を1時間にわたって75℃に加熱した。次いでその反応溶液を真空で蒸発させた。溶離剤(酢酸エチル/ヘプタン7:3)を用いて残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにより精製した。

収量23-a 8.5g (57%)

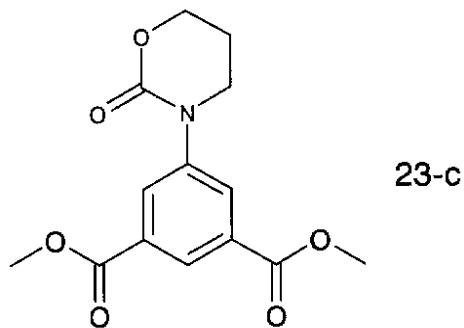
ES-MS ($M+H$)⁺=330

c)23-cの調製

20

【0706】

【化388】



30

【0707】

23-b 8.49g (25.8ミリモル)をアセトニトリル140mlに溶解し、炭酸カリウム4.27g (30.9ミリモル)と合わせ、2時間還流した。次いで不溶性成分を濾別し、反応溶液を真空で蒸発させ、エーテルとともに攪拌した。生成した結晶を濾過し、エーテルで洗浄した。

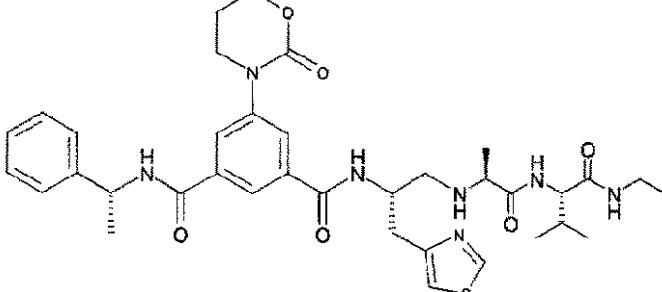
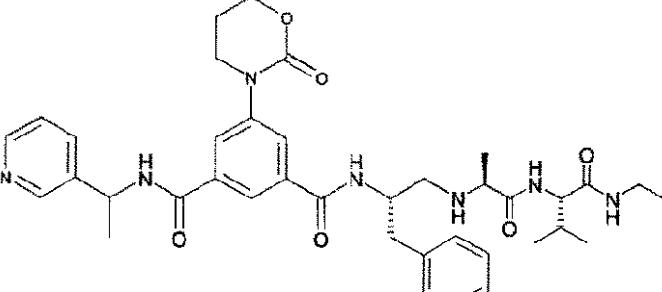
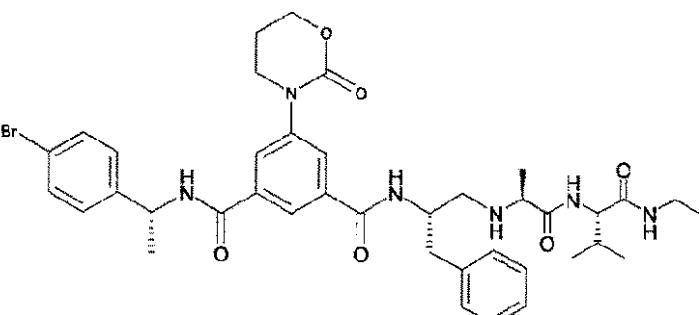
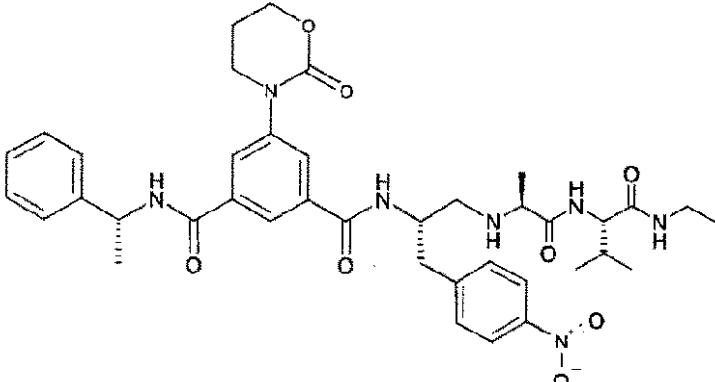
収量6.5g 23-c (77%)

ES-MS ($M+H$)⁺=294

23と同様にして、下記の化合物を相当する遊離体から調製した。

【0708】

【化389】

実施例		質量	保持時間
		スペクトル	(方法)
23.2		821 [M+H] ⁺	2.39 分 (HPLC-MS)
23.3		701 [M+H] ⁺	2.12 分 (HPLC-MS)
23.4		779 [M+H] ⁺	2.70 分 (HPLC-MS)
23.5		745 [M+H] ⁺	2.64 分 (HPLC-MS)

【0709】

【化 3 9 0】

23.6		686 [M+H] ⁺	2.54 分 (HPLC-MS)	10
23.7		715 [M+H] ⁺	2.24 分 (HPLC-MS)	20
23.8		780 [M+H] ⁺	2.36 分 (HPLC-MS)	30
23.9		735 [M+H] ⁺	2.58 分 (HPLC-MS)	40
23.10		786 [M+H] ⁺	2.62 分 (HPLC-MS)	50

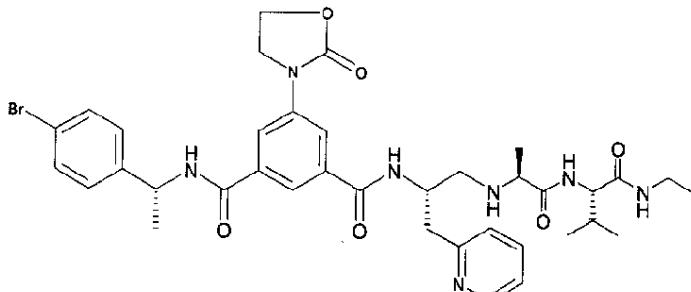
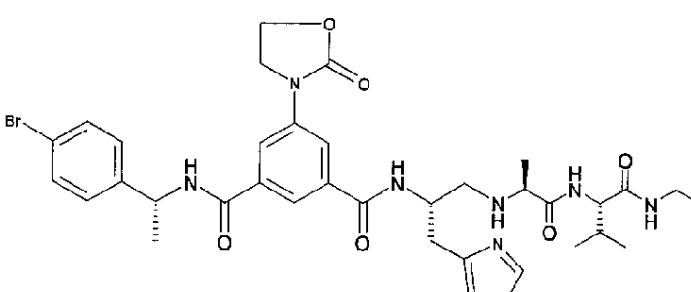
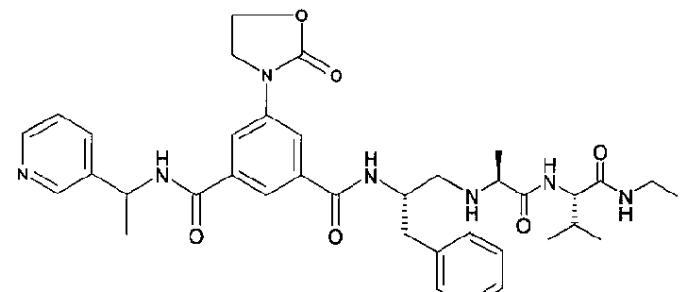
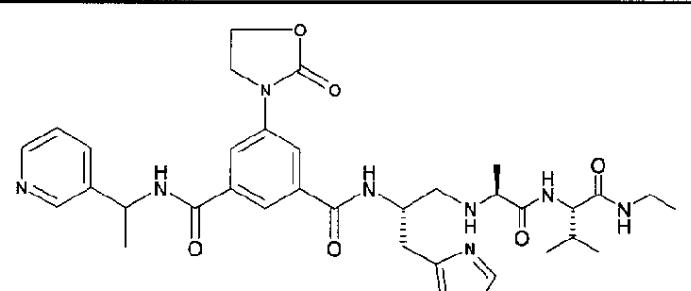
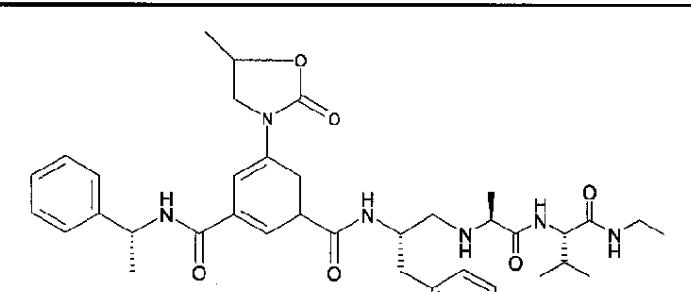
【0 7 1 0】

【化391】

23.11		729 [M+H] ⁺	2.40 分 (HPLC-MS)	10
23.12		728 [M+H] ⁺	2.75 分 (HPLC-MS)	20
23.13		687 [M+H] ⁺	2.21 分 (HPLC-MS)	30
23.14		693 [M+H] ⁺	2.42 分 (HPLC-MS)	40
23.15		765 [M+H] ⁺	4.72 分 (HPLC 1)	50

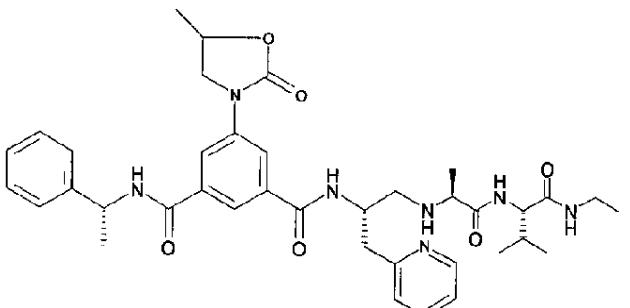
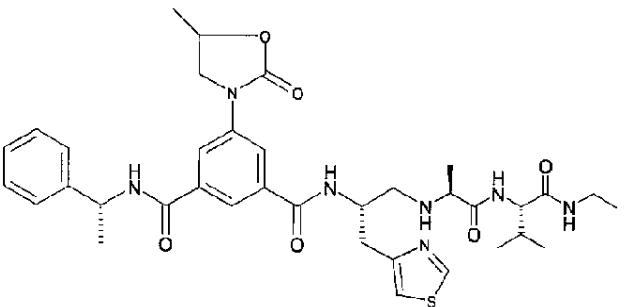
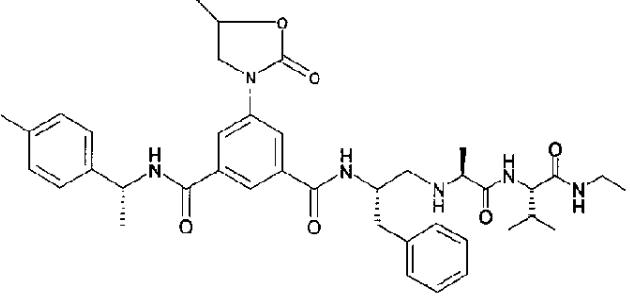
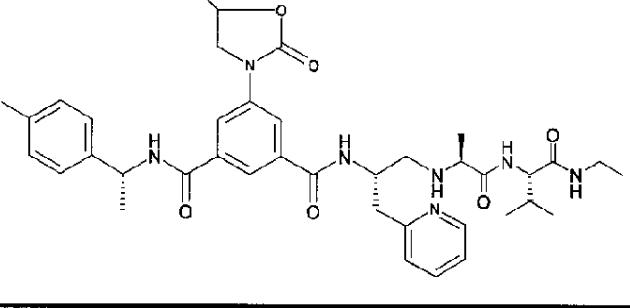
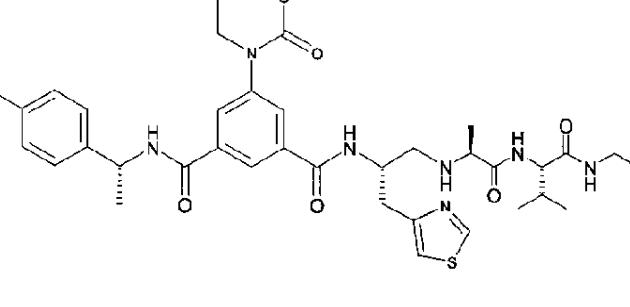
【0711】

【化392】

23.16		766 [M+H] ⁺		10
23.17		772 [M+H] ⁺		20
23.18		687 [M+H] ⁺	1.45 分 (HPLC-MS)	
23.19		694 [M+H] ⁺	2.03 分 (HPLC-MS)	30
23.20		700 [M+H] ⁺	4.59 分 (HPLC 1)	40

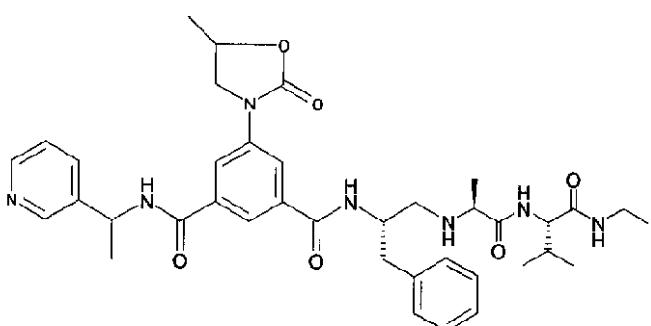
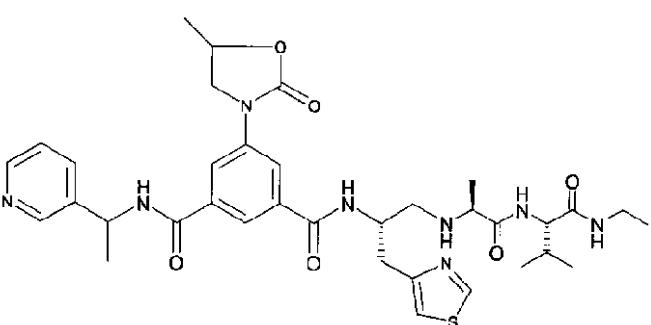
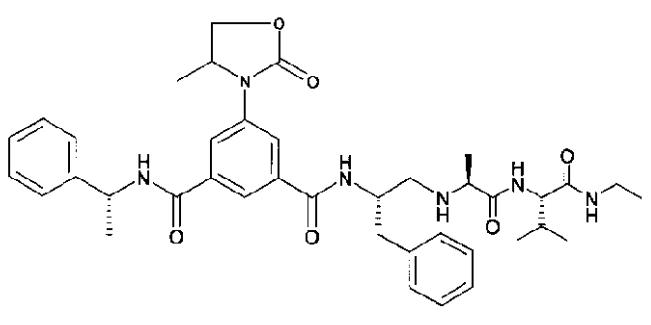
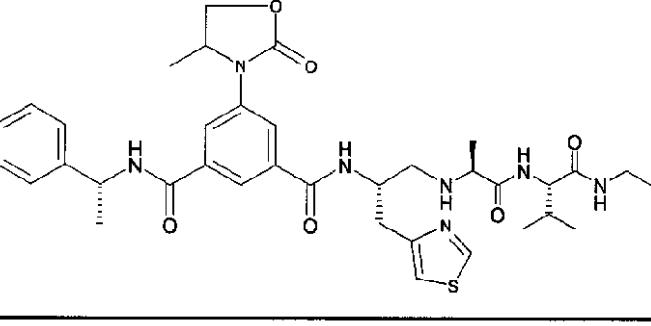
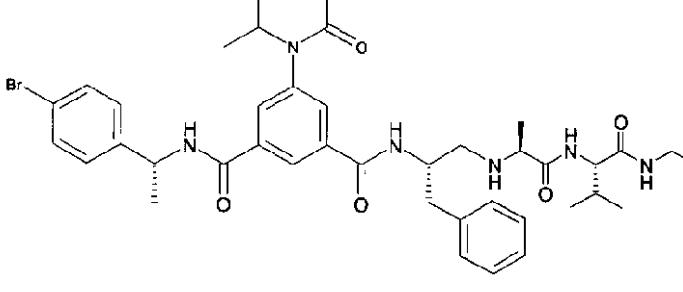
【0712】

【化393】

23.21		701 [M+H] ⁺	4.10 分 (HPLC 1)	10
23.22		707 [M+H] ⁺	2.58 分 (HPLC-MS)	20
23.23		779 [M+H] ⁺	2.93 分 (HPLC-MS)	30
23.24		780 [M+H] ⁺	4.33 分 (HPLC 1)	40
23.25		786 [M+H] ⁺	4.59 分 (HPLC 1)	40

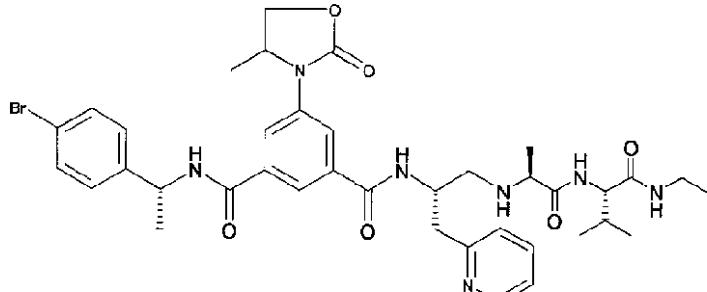
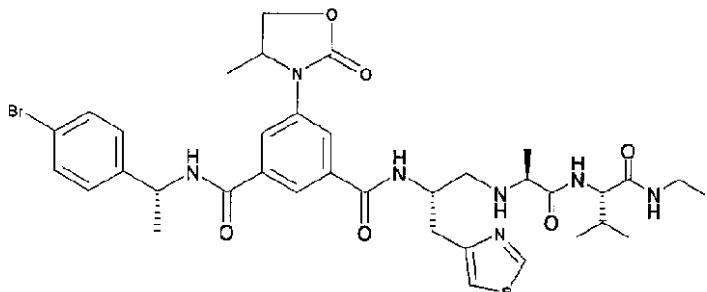
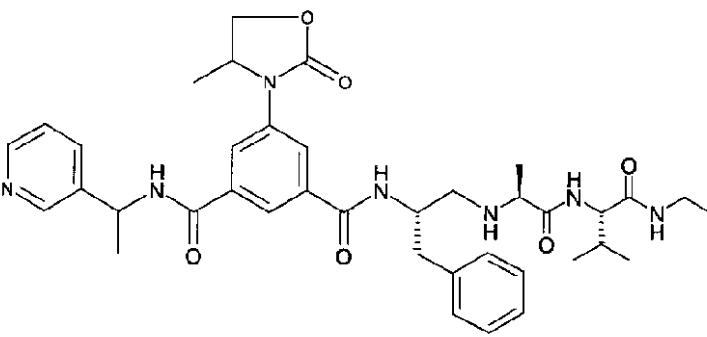
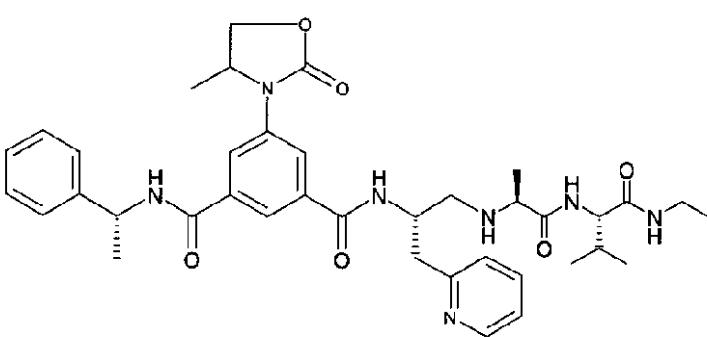
【0713】

【化394】

23.26		702 [M+2H] ⁺	2.27 分 (HPLC-MS)
23.27		708 [M+H] ⁺	3.59 分 (HPLC 1)
23.28		700 [M+H] ⁺	4.62 分 (HPLC 1)
23.29		707 [M+H] ⁺	4.29 分 (HPLC 1)
23.30		779 [M+H] ⁺	4.80 分 (HPLC 1)

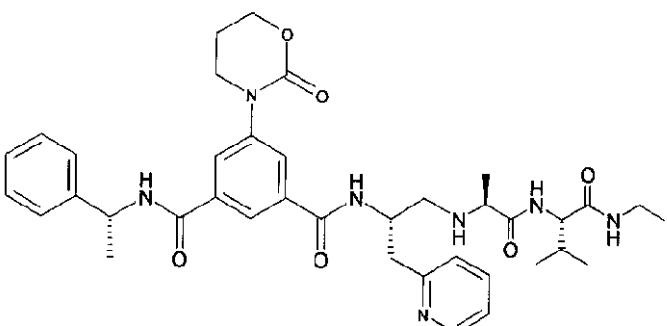
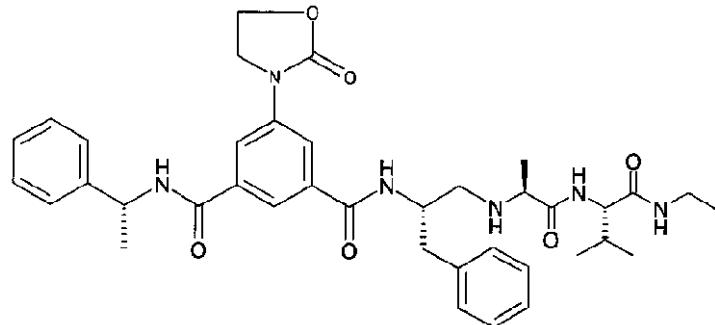
【0714】

【化395】

23.31		780 [M+H] ⁺	4.28 分 (HPLC 1)
23.32		786 [M+H] ⁺	4.58 分 (HPLC 1)
23.33		701 [M+H] ⁺	3.87 分 (HPLC 1)
23.34		701 [M+H] ⁺	4.05 分 (HPLC 1)

【0715】

【化396】

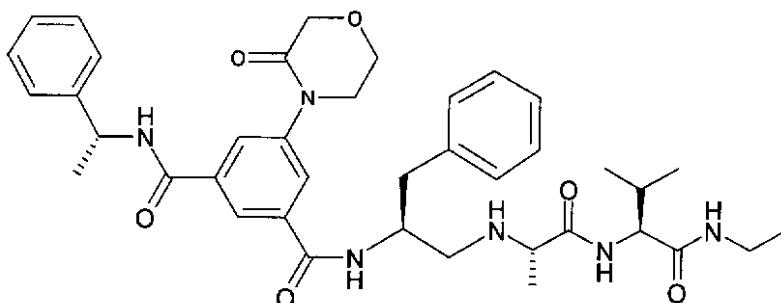
23.35		701 [M+H] ⁺	
23.36		686 [M+H] ⁺	4.53分 (HPLC 1)

【0716】

実施例24

【0717】

【化397】



【0718】

実施例1と同様にして、実施例24を24-e及び相当する前駆体から調製した。

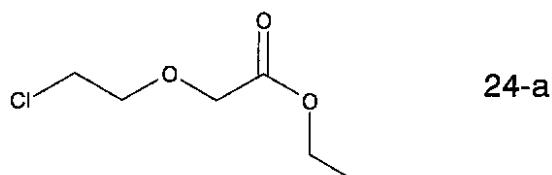
ES-MS (M+H)⁺=700

RT (HPLC-MS): 2.70分

a)24-aの調製

【0719】

【化398】



【0720】

2-ジオキサン10.22g (100ミリモル) をエタノール50mlに溶解し、塩化チオニル14.5ml

10

20

30

40

50

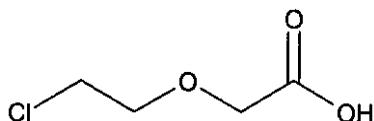
(41.4ミリモル)と合わせ、その間に温度を30℃以下に保った。その反応溶液を4時間還流し、次いで真空で蒸発させた。

収量：無色の液体9.2g(これをその粗状態で更に使用した)

b)24-bの調製

【0721】

【化399】



24-b

10

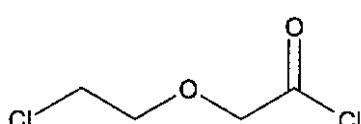
【0722】

24-a 9.2g(41.4ミリモル)をTHF50mlに溶解し、2N NaOH溶液30mlと合わせた。その反応溶液を周囲温度で4時間攪拌した。通常に処理して無色の油6.7gを得た。

c)24-cの調製

【0723】

【化400】



24-c

20

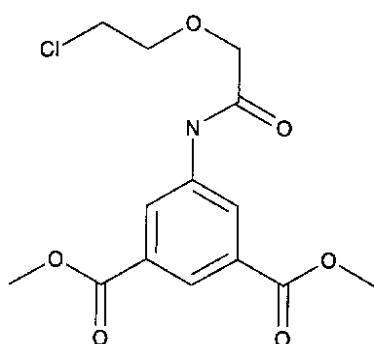
【0724】

23-c 6.7g(48.4ミリモル)を塩化チオニル25mlと合わせ、60℃で2時間攪拌した。次いでその混合物を真空で蒸発させ、24-dで直ちに更に反応させた。

d)24-dの調製

【0725】

【化401】



24-d

30

【0726】

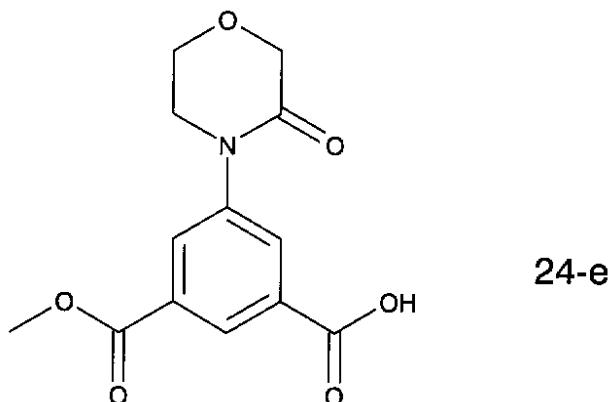
ジメチル5-アミノ-イソフタレート9.3g(44.6ミリモル)をエタノール30mlに溶解し、トリエチルアミン18.5ml(133.4ミリモル)と合わせた。続いてTHF30mlに溶解した24-c 7.7g(448.9ミリモル)を氷で冷却しながら徐々に滴下して添加した。その反応溶液を2時間還流した。通常に処理して24-d 12.6gをベージュ色の固体として得た(86%)。

e)24-eの調製

【0727】

40

【化402】



24-e

10

【0728】

24-d 7g (21.2ミリモル) 及びカリウム-tert-ブトキシド7.15gをDMF40mlに溶解し、60度で2時間攪拌した。その反応溶液を真空で蒸発させ、水と合わせ、酢酸エチルで3回抽出した。4N HCl溶液による水相の酸性化後に、その混合物を再度酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で蒸留した。残渣をMPLC(シリカゲル、塩化メチレン：メタノール=10:1)により精製した。収量：オレンジ色の油としての24-d 1.6g (27%)

RT (HPLC-MS)=2.16分

20

製剤の幾つかの実施例が今記載され、“活性物質”という用語は本発明の一種以上の化合物(その塩を含む)を表わす。一種以上のその他の活性物質との前記組み合わせの一つの場合、“活性物質”という用語はまた付加的な活性物質を含む。

【0729】

実施例A活性物質100mgを含む錠剤

組成：

1個の錠剤は下記の成分を含む。

活性物質	100.0mg	
ラクトース	80.0mg	
トウモロコシ澱粉	34.0mg	
ポリビニルピロリドン	4.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	<u>2.0mg</u>	
	220.0mg	

30

調製の方法

活性物質、ラクトース及び澱粉と一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で一様に湿らせる。湿った組成物を篩分け(2.0mmのメッシュサイズ)、ラック型乾燥機中で50度で乾燥させ、それを再度篩分け(1.5mmのメッシュサイズ)、滑剤を添加する。完成した混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤の重量：220mg

40

直径：10mm、両面で刻まれ、一面でノッチを付けられた2層(biplanar)

【0730】

実施例B活性物質150mgを含む錠剤

組成：

1個の錠剤は下記の成分を含む。

活性物質	50.0mg	
粉末ラクトース	89.0mg	
トウモロコシ澱粉	40.0mg	
コロイドシリカ	10.0mg	

50

ポリビニルピロリドン	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.0mg</u>
	300.0mg

調製

ラクトース、トウモロコシ澱粉及びシリカと混合された活性物質を20%のポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、1.5mmのメッシュサイズを有する篩に通す。45°で乾燥された顆粒を再度同篩に通し、明記された量のステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤をその混合物から圧縮する。

錠剤の重量：300mg

ダイ： 10mm、 平ら

10

実施例 C活性物質150mgを含む硬質ゼラチンカプセル

1個のカプセルは下記の成分を含む。

活性物質	50.0mg
トウモロコシ澱粉（乾燥）	約80.0mg
ラクトース（粉末）	約87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>3.0mg</u>
	約 420.0mg

調製

活性物質を賦形剤と混合し、0.75mmのメッシュサイズを有する篩に通し、好適な装置を使用して均一に混合する。完成した混合物をサイズ1硬質ゼラチンカプセルに詰める。

20

カプセル充填量：約320mg

カプセルシェル：サイズ1硬質ゼラチンカプセル

【0731】

実施例 D活性物質150mgを含む座薬

1個の座薬は下記の成分を含む。

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

30

調製

座薬塊を融解した後、活性物質をその中に均一に分布させ、融解物を冷却金型に注入する。

実施例 E活性物質10mgを含むアンプル組成

活性物質	10.0mg
0.01N塩酸	充分な量
2回蒸留水	2.0ml添加

40

調製

活性物質を必要な量の0.01N HClに溶解し、食塩で等張にし、無菌濾過し、2mlのアンプルに移す。

実施例 F活性物質50mgを含むアンプル組成

活性物質	50.0mg
0.01N塩酸	充分な量
2回蒸留水	10.0ml添加

50

調製

活性物質を必要な量の0.01N HClに溶解し、食塩で等張にし、無菌濾過し、10mlのアンプルに移す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/002769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P25/28 C07K5/06
--

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) C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/057721 A (ELAN PHARMACEUTICALS, INC; PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; JAGODZINSKA, BA) 17 July 2003 (2003-07-17) cited in the application the whole document	1-50
P, A	US 2005/130941 A1 (SCHOSTAREZ HEINRICH ET AL) 16 June 2005 (2005-06-16) the whole document	1-50
A	& WO 02/100410 A (ELAN PHARMACEUTICALS, INC; PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; SCHOSTAREZ, HEI) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document	1-50

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box G.

<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report
--

15 June 2006

22/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schleifenbaum, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/002769

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 44-46 and 50 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/002769

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03057721	A 17-07-2003	AU 2003206413	A1 24-07-2003	
		BR PI0306724	A 11-04-2006	
		CA 2472617	A1 17-07-2003	
		EP 1458745	A2 22-09-2004	
		JP 2005534614	T 17-11-2005	
		MX PA04006575	A 04-10-2004	
US 2005130941	A1 16-06-2005	NONE		
WO 02100410	A 19-12-2002	CA 2449948	A1 19-12-2002	
		EP 1392315	A1 03-03-2004	
		JP 2005501015	T 13-01-2005	
		MX PA03011399	A 01-07-2004	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 K 31/355	(2006.01)	A 6 1 K 31/355
A 6 1 K 31/365	(2006.01)	A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 K 31/473	(2006.01)	A 6 1 K 31/473
A 6 1 K 31/13	(2006.01)	A 6 1 K 31/13
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/65	(2006.01)	A 6 1 K 31/65
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496

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

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 アイクマイアー クリシュティアン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アイエシュトラーセ 1 0 / 2

(72) 発明者 フューフス クラウス

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

(72) 発明者 ペーターズ シュテファン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フリートホフヴェーク 6

(72) 発明者 ドルナー ツィオセック コルネリア

ドイツ連邦共和国 8 8 2 1 3 ラーフェンズブルク ヒューブシャー 6 / 1

(72) 発明者 ハイネ ニクラス

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

(72) 発明者 ハントシュー ザンドラ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン シューシュターガッセ 3

(72) 発明者 クリンダー クラウス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 2 2 オーゲルスハウゼン シュトルヘンヴェーク 3

(72) 発明者 コシュトカ マルクス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ キルシェンヴェーク 1 3 / 2

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 AA19 BA01 BA08 BA14 BA31 BA32 CA59

MA02 MA17 MA31 MA35 MA37 MA52 MA60 MA66 NA05 NA14

ZA021 ZA022 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162 ZA361 ZA362 ZA451 ZA452

ZA661 ZA662 ZA941 ZA942 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202 ZC351 ZC352

4C086 AA01 AA02 BA09 BC21 BC27 CA01 CB05 CB25 DA29 MA01
MA02 MA10 NA05 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA36 ZA45 ZA66
ZA94 ZB26 ZC20 ZC35
4C206 AA01 AA02 FA29 HA24 KA01 MA11 MA14 MA17 MA23 NA05
NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA36 ZA45 ZA66 ZA94 ZB26 ZC20
ZC35
4H045 AA10 BA11 DA55 EA20 FA31