

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-511589

(P2009-511589A)

(43) 公表日 平成21年3月19日 (2009.3.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 233/36 (2006.01)	C O 7 C 233/36 C S P	4 C O 2 2
C07D 213/42 (2006.01)	C O 7 D 213/42	4 C O 2 3
A61K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418	4 C O 3 3
C07D 231/12 (2006.01)	C O 7 D 231/12 E	4 C O 3 7
A61K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	4 C O 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 158 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-535650 (P2008-535650)	(71) 出願人	399013971
(86) (22) 出願日	平成18年10月11日 (2006.10.11)		エラン ファーマシューティカルズ, イン
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月11日 (2008.6.11)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/039725		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(87) 国際公開番号	W02007/047306		80, サウス サンフランシスコ, ゲイト
(87) 国際公開日	平成19年4月26日 (2007.4.26)		ウェイ ブールバード 800
(31) 優先権主張番号	60/725, 278	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成17年10月12日 (2005.10.12)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	60/756, 192		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成18年1月5日 (2006.1.5)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	60/795, 155	(74) 代理人	100080137
(32) 優先日	平成18年4月27日 (2006.4.27)		弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 アリールシクロプロピル誘導体のアスパルチルプロテアーゼ阻害剤を使用してアミロイドーシスを治療する方法

(57) 【要約】

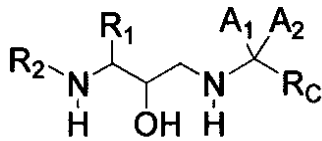
本発明は、アミロイドーシスに関連した疾患、障害、および症状を治療する新規化合物および方法に関する。アミロイドーシスは、A-βタンパク質の異常沈着に関連した疾患、障害、および症状の総称を意味する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



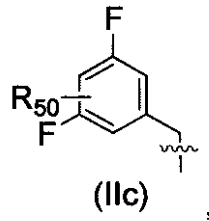
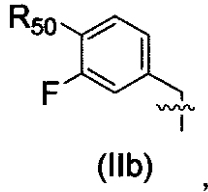
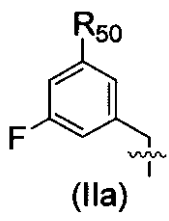
(I)

10

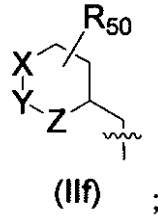
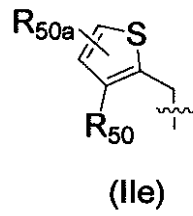
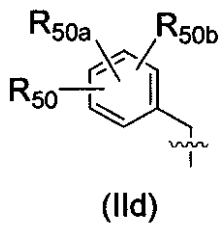
の化合物、またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩〔式中：

R₁は、

【化2】



20



{式中：

X、Y、およびZは、

-C(H)₀₋₂-、

-O-、

-C(O)-、

-NH-、および

-N-より独立して選択され；

ここで(IIIf)の環の少なくとも1つの結合は、二重結合であってもよく；

R₅₀、R_{50a}、およびR_{50b}は、

-H、

-ハロゲン、

-OH、

-SH、

-CN、

-C(O)-アルキル、

-NR₇R₈、

-S(O)₀₋₂-アルキル、

-アルキル、

-アルコキシ、

-H、-OH、およびアルキルより独立して選択される少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい-O-ベンジル、

-C(O)-NR₇R₈、

-アルコキシアルコキシアルコキシ、および

-シクロアルキルより独立して選択され；

30

40

50

ここで、 R_{50} 、 R_{50a} 、および R_{50b} 内のアルキル基、アルコキシ基、およびシクロアルキル基は、アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR_5R_6$ 、 $-CN$ 、ハロアルコキシ、およびアルコキシより独立して選択される少なくとも1つの置換基で置換されていてもよく；

R_5 と R_6 は、 $-H$ およびアルキルより独立して選択され；または

R_5 と R_6 、そしてそれらが付く窒素は、5若しくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R_7 と R_8 は、

$-H$ 、

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、およびハロゲンより独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキル、

$-シクロアルキル$ 、および

$-アルキル-0-アルキル$ より独立して選択される}より選択され；

R_2 は、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2$ (ハロゲン)、 $-C(O)-CH$ (ハロゲン) $_2$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2$ (ハロゲン)、および $S(O)_2-CH$ (ハロゲン) $_2$ より選択され；

A_1 と A_2 は、それらが付く原子と一緒に、3若しくは4員シクロアルキル、または6、7若しくは8員の二環系環を形成し、ここで該シクロアルキルまたは二環系環の1つの構成要素は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $N(R_{136})-$ より選択されるヘテロ原子であってもよく、ここで該シクロアルキルまたは二環系環は、1、2または3の R_{201} 基で置換されていてもよく；そしてここで該シクロアルキルまたは二環系環の少なくとも1つの炭素は、 $-C(O)-$ に置き換えられていてもよく；そして

R_{136} は、アルキル、 $-(CH_2)_{0-2}-シクロアルキル$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-(アリール)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-(ヘテロアリール)$ 、および $(CH_2)_{0-2}-(ヘテロシクロアルキル)$ より独立して選択され；

R_C は、アリール、ヘテロアリール、 $-R_{Xa}-(CH_2)_{0-2}-R_{Xb}$ より選択され；

ここで R_{Xa} は、アリールおよびヘテロアリールより独立して選択されて、 R_{Xb} は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールより独立して選択され；

ここで各シクロアルキルの少なくとも1つの炭素は、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R_{20})$ 、 $-S-$ 、および $S(O)_2-$ で置き換えられていてもよく；

ここで R_{20} は、 H 、 CN 、アルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルより選択され；

ここで R_C 内のそれぞれのシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、 R_{201} より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく；そして

ここで R_C 内のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の少なくとも1つの炭素は、 $-NH-$ 、 $-N(R_{20})-$ 、 $-N(CO)_{0-1}R_{216}-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $NS(O)_{0-2}R_{201}$ より選択される基で独立して置き換えられていてもよく；

ここで R_{201} は、それぞれの出現で：

$-H$ 、

$-R_{206}$ より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキル、

$-OH$ 、

$-NO_2$ 、

$-NR_7R_8$ 、

$-ハロゲン$ 、

$-CN$ 、

$-(CH_2)_{0-4}-C(O)H$ 、

$-(CO)_{0-1}-R_{216}$ 、

$-(CH_2)_{0-4}-(CO)_{0-1}-NR_7R_8$ 、

$-(CH_2)_{0-4}-C(O)_{0-1}-アルキル$ 、

$-(CH_2)_{0-4}-(CO)_{0-1}-シクロアルキル$ 、

$-(CH_2)_{0-4}-(CO)_{0-1}-ヘテロシクロアルキル$ 、

$-(CH_2)_{0-4}-(CO)_{0-1}-アリール$ 、

$-(CH_2)_{0-4}-(CO)_{0-1}-ヘテロアリール$ 、

10

20

30

40

50

- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}_2-\text{H}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}_2-\text{R}_{216}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{アルキル}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{シクロアルキル}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{216})$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{216})$ 、および
 少なくとも1つのハロゲンで置換されていてもよい- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{アルキル}$ より独立して

選択され;

10

ここで R_{201} 内に含まれるそれぞれのアリール基およびヘテロアリール基は:

- R_{206} 、
 - R_{216} 、および
 R_{206} および R_{216} より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキルより独立して選択される、少なくとも1つの基で置換されていてもよく;

ここで R_{201} 内に含まれるそれぞれのシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基は、 R_{206} より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく;

R_{206} は、それぞれの出現で:

-アルキル、
 -ハロアルコキシ、
 - $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{シクロアルキル}$ 、
 -ハロゲン、
 - $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{OH}$ 、
 -アリール、
 -O-アリール、
 -OH、
 -SH、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CN}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{216}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{Hまたは}\text{R}_{216})-\text{SO}_2-\text{R}_{216}$ 、
 - CF_3 、
 -CN、

20

-アルコキシ、
 -アルコキシカルボニル、および
 NR_7R_8 より独立して選択され;

R_{216} は、それぞれの出現で:

-アルキル、
 - $(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{シクロアルキル}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{アリール}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{ヘテロアリール}$ 、
 - $(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、および
 $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{アリール}$ より独立して選択される]。

30

40

【請求項 2】

R_1 が- CH_2 -アリールより選択され、ここで該アリール環は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、および-OHより独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物

【請求項 3】

R_1 が、3-アリルオキシ-5-フルオロ-ベンジル、3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-ベンジル

50

、4-ヒドロキシ-ベンジル、3-ヒドロキシ-ベンジル、3-プロピル-チオフェン-2-イル-メチル、3,5-ジフルオロ-2-プロピルアミノ-ベンジル、5-クロロ-チオフェン-2-イル-メチル、5-クロロ-3-エチル-チオフェン-2-イル-メチル、3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-ベンジル、2-エチルアミノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル、ピペリジン-4-イル-メチル、2-オキソ-ピペリジン-4-イル-メチル、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル-メチル、5-ヒドロキシ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル-メチル、2-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミド、3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンジル、3,5-ジフルオロ-ベンジル、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンジル、3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-ベンジル、3-フルオロ-5-ヘプチルオキシ-ベンジル、3-フルオロ-5-ヘキシルオキシ-ベンジル、3-フルオロ-5-ヒドロキシ-ベンジル、および3-フルオロ-ベンジルより選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

R₂が、-C(0)-CH₃および-C(0)-CH₂Fより選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R_Cが、アリールおよびヘテロアリールより選択され、ここでそれぞれのアリールまたはヘテロアリールは、少なくとも1つのR₂₀₁基で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

式(I)の化合物が：

・N-(4-(6-(4-tert-ブチルピリジン-2-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

20

・N-(4-(6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

30

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,2-ジメチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-メチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-メルカプトフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

40

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ヒドロキシ-5-ネオペンチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

50

- ・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-ヒドロキシシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(3-アセトアミド-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチルアミノ)シクロプロパンカルボキサミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(6-(3-ブロモフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチオフエン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-ネオペンチルイソオキサゾール-5-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フルオロアセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-ネオペンチルフェニル)シクロブチルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)チオフエン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-tert-ブチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルチオフエン-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(5-メチルチオフエン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-シクロペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3',5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(4-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)チオフエン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-(チオフエン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(2-ベンジル-1-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-ヒドロキシ-5-ネオペンチル

フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(4-(3,3-ジメチルブチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(5-tert-ブチルチオフェン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロパン-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(5-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(3-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-モルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(2,6-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-チオモルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド、

10

20

30

40

50

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フェニルアセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-オキソピロリジン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-4-オキソペンタンアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-エトキシアセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキサナアミド、

・N-(4-(1-(3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド、

・4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキサナアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・4-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバモイル)ブタン酸、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3-オキソモルホリノ)フェ

10

20

30

40

50

ニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、および

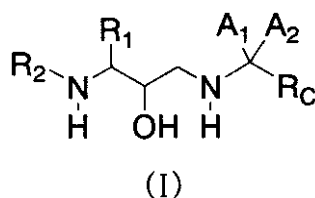
・N-(4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

少なくとも1つのアスパルチル-プロテアーゼの阻害から利益を得る少なくとも1つの症状を予防するかまたは治療する方法であって：

式(I)：

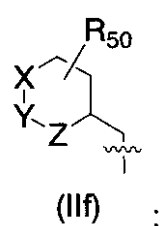
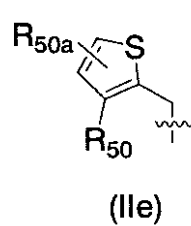
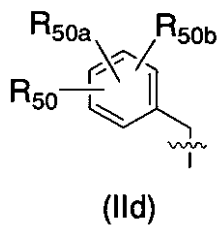
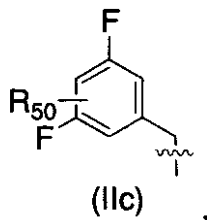
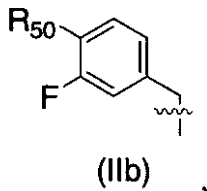
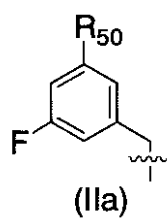
【化3】



の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩 [式中：

R₁は、

【化4】



{ 式中：

X、Y、およびZは、

-C(H)₀₋₂-、

-O-、

-C(O)-、

-NH-、および

-N-より独立して選択され；

ここで(IIIf)の環の少なくとも1つの結合は、二重結合であってもよく；

R₅₀、R_{50a}、およびR_{50b}は、

-H、

-ハロゲン、

-OH、

-SH、

-CN、

-C(O)-アルキル、

10

20

30

40

50

-NR₇R₈、
 -S(O)₀₋₂-アルキル、
 -アルキル、
 -アルコキシ、
 -H、-OH、およびアルキルより独立して選択される少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい-O-ベンジル、
 -C(O)-NR₇R₈、
 -アルコキシアルコキシアルコキシ、および
 -シクロアルキルより独立して選択され;

ここで、R₅₀、R_{50a}、およびR_{50b}内のアルキル基、アルコキシ基、およびシクロアルキル基は、アルキル、ハロゲン、-OH、-NR₅R₆、-CN、ハロアルコキシ、およびアルコキシより独立して選択される少なくとも1つの置換基で置換されていてもよく;

R₅とR₆は、-Hおよびアルキルより独立して選択され;または
 R₅とR₆、そしてそれらが付く窒素は、5若しくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し;
 R₇とR₈は、
 -H、
 -OH、-NH₂、およびハロゲンより独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキル、
 -シクロアルキル、および

-アルキル-O-アルキルより独立して選択される}より選択され;
 R₂は、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂(ハロゲン)、-C(O)-CH(ハロゲン)₂、-S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂(ハロゲン)、および-S(O)₂-CH(ハロゲン)₂より選択され;

A₁とA₂は、それらが付く原子と一緒に、3若しくは4員シクロアルキル、または6、7若しくは8員の二環系環を形成し、ここで該シクロアルキルまたは二環系環の1つの構成要素は、-O-、-S(O)₀₋₂-、および-N(R₁₃₆)-より選択されるヘテロ原子であってもよく、ここで該シクロアルキルまたは二環系環は、1、2または3のR₂₀₁基で置換されていてもよく;そしてここで該シクロアルキルまたは二環系環の少なくとも1つの炭素は、-C(O)-に置き換えられていてもよく;そして

R₁₃₆は、アルキル、-(CH₂)₀₋₂-シクロアルキル、-(CH₂)₀₋₂-(アリール)、-(CH₂)₀₋₂-(ヘテロアリール)、および-(CH₂)₀₋₂-(ヘテロシクロアルキル)より独立して選択され;

R_Cは、アリール、ヘテロアリール、-R_{Xa}-(CH₂)₀₋₂-R_{Xb}より選択され;
 ここでR_{Xa}は、アリールおよびヘテロアリールより独立して選択されて、R_{Xb}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールより独立して選択され;

ここで各シクロアルキルの少なくとも1つの炭素は、-C(O)-、-O-、-NH-、-N(R₂₀)、-S-、および-S(O)₂-で置き換えられていてもよく、ここでR₂₀は、H、CN、アルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルより選択され;

ここでR_C内のそれぞれのシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、R₂₀₁より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく;そして

ここでR_C内のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の少なくとも1つの炭素は、-NH-、-N(R₂₀)-、-N(CO)₀₋₁R₂₁₆、-O-、-C(O)-、-S(O)₀₋₂-、および-NS(O)₀₋₂R₂₀₁より選択される基で独立して置き換えられていてもよく;

ここでR₂₀₁は、それぞれの出現で:

-H、
 -R₂₀₆より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキル、
 -OH、
 -NO₂、
 -NR₇R₈、
 -ハロゲン、

10

20

30

40

50

- CN、
- (CH₂)₀₋₄-C(O)H、
- (CO)₀₋₁-R₂₁₆、
- (CH₂)₀₋₄-(CO)₀₋₁-NR₇R₈、
- (CH₂)₀₋₄-C(O)₀₋₁-アルキル、
- (CH₂)₀₋₄-(CO)₀₋₁-シクロアルキル、
- (CH₂)₀₋₄-(CO)₀₋₁-ヘテロシクロアルキル、
- (CH₂)₀₋₄-(CO)₀₋₁-アリール、
- (CH₂)₀₋₄-(CO)₀₋₁-ヘテロアリール、
- (CH₂)₀₋₄-CO₂-H、
- (CH₂)₀₋₄-CO₂-R₂₁₆、
- (CH₂)₀₋₄-SO₂-NR₇R₈、
- (CH₂)₀₋₄-S(O)₀₋₂-アルキル、
- (CH₂)₀₋₄-S(O)₀₋₂-シクロアルキル、
- (CH₂)₀₋₄-O-C(O)-アルキル、
- (CH₂)₀₋₄-O-(R₂₁₆)、
- (CH₂)₀₋₄-S-(R₂₁₆)、および

10

少なくとも1つのハロゲンで置換されていてもよい-(CH₂)₀₋₄-O-アルキルより独立して選択され;

ここでR₂₀₁内に含まれるそれぞれのアリール基およびヘテロアリール基は:

20

- R₂₀₆、
- R₂₁₆、および

-R₂₀₆およびR₂₁₆より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキルより独立して選択される、少なくとも1つの基で置換されていてもよく;

ここでR₂₀₁内に含まれるそれぞれのシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基は、R₂₀₆より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく;

R₂₀₆は、それぞれの出現で:

- アルキル、
- ハロアルコキシ、
- (CH₂)₀₋₃-シクロアルキル、
- ハロゲン、
- (CH₂)₀₋₆-OH、
- アリール、
- O-アリール、
- OH、
- SH、

30

- (CH₂)₀₋₄-C(O)H、
- (CH₂)₀₋₆-CN、
- (CH₂)₀₋₆-C(O)-NR₇R₈、
- (CH₂)₀₋₆-C(O)-R₂₁₆、
- (CH₂)₀₋₄-N(HまたはR₂₁₆)-SO₂-R₂₁₆、
- CF₃、
- CN、

40

- アルコキシ、
- アルコキシカルボニル、および
- NR₇R₈より独立して選択され;

R₂₁₆は、それぞれの出現で:

- アルキル、
- (CH₂)₀₋₂-シクロアルキル、
- (CH₂)₀₋₂-アリール、

50

- $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -ヘテロアリール、
 - $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -ヘテロシクロアルキル、および
 - $\text{CO}_2\text{-CH}_2$ -アリールより独立して選択される」の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与
 することを含む、前記方法。

【請求項 8】

式(I)の少なくとも1つの化合物が:

- ・N-(4-(6-(4-tert-ブチルピリジン-2-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、 10
- ・N-(4-(6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,2-ジメチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、 20
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-メチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-メルカプトフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ヒドロキシ-5-ネオペンチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチオフエン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、 30
- ・N-(4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-ヒドロキシシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、 40
- ・2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(3-アセトアミド-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチルアミノ)シクロプロパンカルボキサミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(6-(3-プロモフェニル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチオフエン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、 50

- ・N-(4-(1-(3-ネオペンチルイソオキサゾール-5-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フルオロアセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-ネオペンチルフェニル)シクロブチルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-tert-ブチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-シクロペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3',5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(4-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-(チオフェン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(2-ベンジル-1-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-ヒドロキシ-5-ネオペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(4-(3,3-ジメチルブチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(5-tert-ブチルチオフェン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

10

20

30

40

50

- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-モルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(2,6-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-チオモルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フェニルアセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-オキソピロリジン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-4-オキソペンタンアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-エトキシアセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキササンアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド、
- ・4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル、
- ・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキササンアミド、
- ・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラ

10

20

30

40

50

ン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・4-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバモイル)ブタン酸、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

・N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、および

・N-(4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩より選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

R_1 、 R_2 、および R_C が請求項7に定義される、式(I)の少なくとも1つの選択的 β -セクレターゼ阻害剤、またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含む、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法。

【請求項10】

アスパルチルプロテアーゼが β -セクレターゼであり、症状がアルツハイマー病である、請求項7に記載の方法。

【請求項11】

アスパルチルプロテアーゼが β -セクレターゼであり、状態が認知症である、請求項7に記載の方法。

【請求項12】

R_1 、 R_2 、および R_C が請求項7に定義される、式(I)の少なくとも1つの選択的 β -セクレターゼ阻害剤の治療有効量を含み、さらに式(I)の少なくとも1つの化合物またはその医薬的に許容される塩と複合した β -セクレターゼを含有する組成物を含む組成物を、宿主へ投与することを含む、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法。

【請求項13】

β -セクレターゼ活性を宿主において阻害する方法であって、 R_1 、 R_2 、および R_C が請求

10

20

30

40

50

項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の有効量を宿主へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 4】

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C が請求項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、患者におけるアミロイド前駆体タンパク質の β -セクレターゼ仲介性の切断に影響を及ぼす方法。

【請求項 1 5】

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C が請求項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、Met 596 と Asp597 (APP-695 アミノ酸アイソタイプについての番号付け) の間の部位、またはそのアイソタイプ若しくは突然変異体の対応部位でのアミロイド前駆体タンパク質の切断を阻害する方法。

10

【請求項 1 6】

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C が請求項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、アミノ酸の間の部位でのアミロイド前駆体タンパク質またはその突然変異体の切断を阻害する方法であって、ここでアミノ酸の間の前記部位は：

Met652 と Asp653 の間 (APP-751 アイソタイプについての番号付け)；

Met671 と Asp672 の間 (APP-770 アイソタイプについての番号付け)；

20

APP-695 スウェーデン突然変異 (Swedish Mutation) の Leu596 と Asp597 の間；

APP-751 スウェーデン突然変異の Leu652 と Asp653 の間；または

APP-770 スウェーデン突然変異の Leu671 と Asp672 の間に対応する、前記方法。

【請求項 1 7】

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C が請求項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を患者へ投与することを含む、 A - β の産生を阻害する方法。

【請求項 1 8】

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C が請求項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、 A - β 沈着物または A - β 斑を特徴とする疾患を予防、遅延、休止、または回復させる方法。

30

【請求項 1 9】

A - β 沈着物または A - β 斑がヒトの脳内にある、請求項 1 8 の方法。

【請求項 2 0】

阻害剤を β -セクレターゼと相互作用させる方法であって、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C が請求項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を、それが必要な患者へ投与することを含み、そしてここで少なくとも1つの化合物は、次の β -セクレターゼサブサイト： $S1$ 、 $S1'$ 、および $S2'$ の少なくとも1つと相互作用する、前記方法。

【請求項 2 1】

40

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C が請求項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物の薬物動態変数を変更し、さらに C_{max} 、 T_{max} 、および半減期より選択される少なくとも1つの変数を増加させることを含む、方法。

【請求項 2 2】

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C が請求項 7 に定義される、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩、誘導体、または生物学的に活性な代謝産物の治療有効量を患者へ投与することを含む、前記患者において症状を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

50

関連出願への相互参照

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)の下で、米国仮特許出願60/725,278号(2005年10月12日出願)、米国仮特許出願60/756,192号(2006年1月5日出願)、および米国仮特許出願60/795,155号(2006年4月27日出願)に対して優先権の利益を請求する。

【0002】本発明の分野

本発明は、新規化合物を、そしてまたそのような化合物を使用してアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状、障害、または疾患を治療する方法を対象とする。

【0003】本発明の背景

アミロイドーシスは、アミロイドタンパク質の異常沈着に関連した症状、障害、および疾患の総称である。例えば、アルツハイマー病は、アミロイドタンパク質の脳内における異常沈着により引き起こされると考えられている。このように、アミロイド- β ペプチド、A- β 、または β A4としても知られる、これらのアミロイドタンパク質沈着物は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)のタンパク質分解による切断の結果生じるものである。

【0004】

タンパク質分解による切断を受けるAPP分子の大部分は、アスパルチルプロテアーゼ α -セクレターゼにより切断される。 α -セクレターゼは、APPをLys687とLeu688の間で切断して、大きな可溶性の断片、 α -sAPPを産生する。これはAPPの分泌型であり、 β -アミロイド斑形成をもたらさない。 α -セクレターゼ切断経路にはA- β の形成が含まれないので、アミロイドーシスを予防または治療するための代替の標的を提供する。

【0005】

しかしながら、APP分子の中には、 β -セクレターゼとして知られる異なるアスパルチルプロテアーゼ(文献では、BACE、BACE1、Asp2、およびMemapsin2とも呼ばれる)により切断されるものがある。 β -セクレターゼは、APPをMet671の後ろで切断して、C末端断片を創出する。例えば、Sinha et al., Nature, (1999), 402:537-554 およびPCT特許出願公開公報W000/17369を参照のこと。 β -セクレターゼによるAPPの切断の後で、追加のアスパルチルプロテアーゼ、 γ -セクレターゼが次いでこの断片のC末端をVal711またはIle713(APP膜貫通ドメイン内に見出される)のいずれかで切断して、A- β ペプチドを産生する場合がある。次いで、このA- β ペプチドが、 β -アミロイド斑を形成するようになる場合がある。APP断片のタンパク質分解によるプロセシングの詳しい記載は、例えば、米国特許第5,441,870号、5,721,130号、および5,942,400号に見出される。

【0006】

アミロイド疾患のアルツハイマー病は、進行性変性疾患であり、脳における2つの主要な病理所見を特徴とする。これは(1)神経原線維変化と(2) β -アミロイド(または神経炎)の斑である。アルツハイマー病の発症における主要因子は、認知活動に関与する脳の領域におけるA- β 沈着物である。これらの領域には、例えば、海馬と大脳皮質が含まれる。A- β は神経毒であり、アルツハイマー病患者に観察される神経細胞死の原因として関わる可能性がある。例えば、Selkoe, Neuron, 6 (1991) 487を参照のこと。 β -セクレターゼによるAPPプロセシングの結果としてA- β ペプチドが蓄積するので、 β -セクレターゼの活性を阻害することがアルツハイマー病の治療に望まれている。

【0007】

認知症を特徴とする障害も、脳髄膜および脳実質(parenchymal)の細動脈壁、小動脈壁、毛細血管壁、および小静脈壁の中のような、脳血管中の蓄積が含まれる脳中のA- β 蓄積より生じる(脈管アミロイド血管症(vascular amyloid angiopathy)として知られる)。A- β は、アルツハイマー病を伴う個体と伴わない個体の両方の脳脊髄液に観察される場合もある。付言すると、アルツハイマー患者に見出されるものに類似した神経原線維変化が、アルツハイマー病を伴わない個体に見出される場合もある。このことに関して言えば、その脳脊髄液中のA- β 沈着物と神経原線維変化によるアルツハイマー病の症状を示している患者は、実は、認知症の他の何らかの形態を患っている可能性がある。例えば、Seub

10

20

30

40

50

ert et al., Nature, 359 (1992) 325-327を参照のこと。A- β 蓄積がアミロイド産生性斑 (amyloidogenic plaques) を生じるか、または脈管アミロイド血管症をもたらす認知症の他の形態の例には、トリソミー21(ダウン症候群)、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(HCHWA-D)、および他の神経変性障害が含まれる。従って、 β -セクレターゼを阻害することは、アルツハイマー病の治療に望ましいだけでなく、アミロイドーシスに関連した他の症状の治療にも望ましい。

【0008】

アミロイドーシスは、卒中の病態生理にも関わる可能性がある。脳アミロイド血管症は、認知症、神経病巣症候群(focal neurological syndromes)、または他の脳傷害の徴候を示している卒中患者の脳に共通した特徴である。例えば、Corio et al., Neuropath Appl Neurobiol., 22 (1996) 216-227を参照のこと。このことは、A- β の産生および沈着がアルツハイマー病、卒中、およびアミロイドーシスに関連した他の疾患および症状の病理の原因となる可能性があることを示唆する。従って、A- β 産生の阻害は、アルツハイマー病、卒中、およびアミロイドーシスに関連した他の疾患および症状の治療に望ましい。

【0009】

現在のところ、アルツハイマー病やアミロイドーシスに関連した他の症状の進行を予防、遅延、休止、または回復させることに有効な既知の治療法はない。従って、アルツハイマー病を含むアミロイドーシスに関連した症状を予防および治療することが可能な治療の方法への緊急のニーズがある。

【0010】

同様に、 β -セクレターゼ仲介性のAPP切断を阻害する化合物を使用する治療の方法へのニーズがある。A- β 産生の有効な阻害剤である、および/またはA- β 沈着物または斑を抑制することに有効である化合物を使用する治療の方法、並びにアミロイドーシス、またはA- β 沈着物若しくは斑を特徴とする疾患および症状と対抗可能な治療の方法にもニーズがある。

【0011】

効力があり、生体利用可能であり、および/または β -セクレターゼに選択的である化合物を使用して、アミロイドーシスに関連した症状を治療する方法にもニーズがある。効力、選択性、および/または経口バイオアベイラビリティの増加は、患者が使用するのにより容易である、好ましく、より安全で、より廉価な製品をもたらす可能性がある。

【0012】

血液脳関門を通過することを可能にする特徴がある化合物を使用して、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を治療する方法へのニーズもある。望まれる特徴には、低分子量と高いlog P(増加したlog P = 増加した脂肪親和性)が含まれる。

【0013】

一般に、既知のアスパルチルプロテアーゼ阻害剤は、血液脳関門を通過することができないか、または通過することがきわめて困難である。これらの化合物は、本明細書中に記載する症状の治療に不適である。従って、血液脳関門を容易に通過して β -セクレターゼを阻害することができる化合物を使用して、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を治療する方法へのニーズがある。

【0014】

β -セクレターゼ活性を阻害すること、APPの切断を阻害すること、A- β の産生を阻害すること、および/またはA- β 沈着物または斑を抑制することに適した化合物を見出す方法にもニーズがある。

【0015】

本発明は、新規化合物を、そしてまたそのような化合物を使用してアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状、障害、または疾患を治療する方法を対象とする。本発明の1つの態様は、式(I)の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)である。本発明の別の態様は、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状、障害、または疾患を治療することにおいて、

10

20

30

40

50

式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を投与する方法である。別の態様は、アルツハイマー病の進行を予防、遅延、休止、または逆転させることに有用な式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を投与することを含む治療の方法を対象とする。

【0016】

本発明の別の態様は、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状、障害、または疾患を治療または予防することにおいて、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の β -セクレターゼ阻害剤の使用を対象とする。

10

【0017】

本発明の別の態様は、改善された効力、バイオアベイラビリティ、選択性、および血液脳関門貫通特性から選択される少なくとも1つの特性を示す、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の β -セクレターゼ阻害剤の投与である。本発明は、上記目的の1以上を達成して、さらに関連した利点を提供する。

【0018】

発明の簡単な概要

本発明は、新規化合物を、そしてまたそのような化合物を使用してアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状、障害、または疾患を治療する方法を対象とする。本発明は、式(I)の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)およびアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状、障害、または疾患を治療する方法を対象とする。先に述べたように、アミロイドーシスは、 A - β タンパク質の異常沈着に関連した疾患、障害、および症状の総称を意味する。

20

【0019】

本発明の1つの態様は、実行可能な(viable)医薬組成物へ寄与する特性を有する化合物を提供することである。これらの特性には、改善された効力、バイオアベイラビリティ、選択性、血液脳関門貫通特性、および/または増加した透過性が含まれる。それらは、そのいずれの1つの増加も化合物への利益とその対応する治療の方法に相関するが、相互に関連する場合がある。例えば、これらの特性のどの1つの増加も、患者が使用するのにより容易である、好ましく、より安全で、より廉価な製品をもたらす可能性がある。

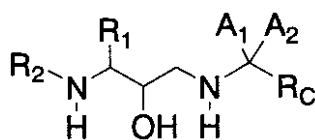
30

【0020】

従って、本発明の1つの態様は、式(I)：

【0021】

【化1】



(I)

40

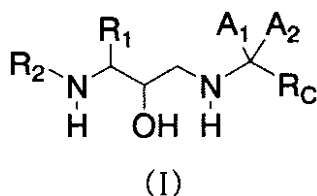
【0022】

の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を提供することである。

本発明の別の態様は、式(I)：

【0023】

【化 2】



【0024】

の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含む、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの阻害より利益がある少なくとも1つの症状を予防または治療する方法である。

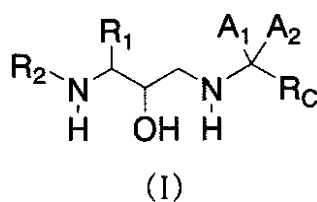
10

【0025】

別の態様は、本明細書中に記載する方法により測定されるように、20nm/sの透過値を示す、式(I)：

【0026】

【化 3】



20

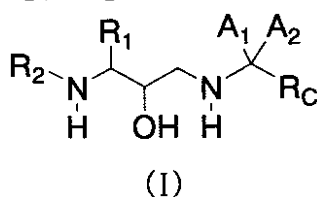
【0027】

の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を提供することである。

別の態様は、本明細書中に記載する方法により測定されるように、50nm/sの透過値を示す、式(I)：

【0028】

【化 4】



30

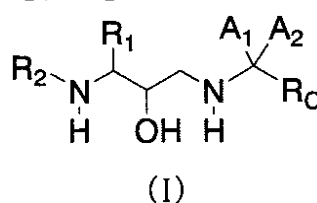
【0029】

の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を提供することである。

別の態様は、式(I)：

【0030】

【化 5】



40

【0031】

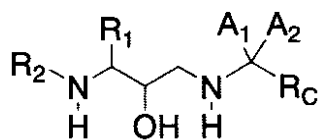
の選択化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を提供することである。

50

別の態様は、式(I)：

【0032】

【化6】



(I)

【0033】

10

の有効な化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を提供することであり、ここでその阻害は、約100mg/kg以下の用量につき少なくとも10%である。

【0034】

別の態様は、式(I)：

【0035】

【化7】



(I)

20

【0036】

の経口で生体利用可能である化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を提供することであり、ここで前記化合物は、少なくとも10%のF値を有する。

【0037】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を宿主へ投与することを含む、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの阻害より利益がある少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供し、ここでその阻害は、100mg/kg以下の用量につき少なくとも10%である。

30

【0038】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含む、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの阻害より利益がある少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供する。

【0039】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含む、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの阻害より利益がある少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供し、ここでその阻害は、100mg/kg以下の用量につき少なくとも10%である。

40

【0040】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含む、 β -セクレターゼの阻害より利益がある少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供し、ここでその阻害は、100mg/kg以下の用量につき少なくとも10%である。

50

【0041】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量をその必要な患者へ投与することを含む、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供し、該化合物は、少なくとも10%のF値を有する。

【0042】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの選択的 β -セクレターゼ阻害剤またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含む、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供する。

10

【0043】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の有効量を宿主へ投与することによってアルツハイマー病を予防または治療する方法を提供する。

【0044】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の有効量を宿主へ投与することによって認知症を予防または治療する方法を提供する。

20

【0045】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の有効量を宿主へ投与することを含む、 β -セクレターゼ活性を宿主において阻害する方法を提供する。

【0046】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の有効量を細胞へ投与することを含む、 β -セクレターゼ活性を該細胞において阻害する方法を提供する。

30

【0047】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の有効量を宿主へ投与することを含む、 β -セクレターゼ活性を宿主において阻害する方法を提供し、ここで宿主は、ヒトである。

【0048】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を投与することを含む、患者におけるアミロイド前駆体タンパク質の β -セクレターゼ仲介性の切断に影響を及ぼす方法を提供する。

40

【0049】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を投与することを含む、Met596とAsp597 (APP-695アミノ酸アイソタイプについての番号付け)の間の部位、またはそのアイソタイプ若しくは変異体の対応部位でのアミロイド前駆体タンパク質の切断を阻害する方法を提供する。

【0050】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を患者へ投与することを含む、 $A\beta$ の産生を阻害する方法を提供する。

50

【0051】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を投与することを含む、 A - β の沈着を予防または治療する方法を提供する。

【0052】

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を投与することを含む、 A - β 沈着物または斑を特徴とする疾患を予防、遅延、休止、または回復させる方法を提供する。

【0053】

別の態様では、 A - β 沈着物または斑がヒトの脳内にある。

別の態様において、本発明は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)の治療有効量を投与することを含む、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの活性をその必要な患者において阻害する方法を提供する。

【0054】

別の態様において、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼは、 β -セクレターゼである。

別の態様において、本発明は、阻害剤を β -セクレターゼと相互作用させる方法を提供し、該方法は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C は、以下に定義される)の治療有効量をその必要な患者へ投与することを含み、ここで少なくとも1つの化合物は、 $S1$ 、 $S1'$ 、または $S2'$ のような少なくとも1つの β -セクレターゼサブサイトと相互作用する。

【0055】

別の態様において、本発明は、(a)式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C は、以下に定義される)の少なくとも1つの剤形、(b)式(I)の化合物を含む剤形がアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患のための療法の必要な患者へ投与されるべきことを提供する添付文書、および(c)式(I)の少なくとも1つの化合物の少なくとも1つの剤形が保存される少なくとも1つの容器を含む、製造品を提供する。

【0056】

別の態様において、本発明は、(a)式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C は、以下に定義される)の有効量を保持する容器、および(b)医薬組成物を使用するための説明書を含む、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を治療するための包装された医薬組成物を提供する。

【0057】

定義

本明細書と特許請求の範囲を通して、下記の詳細な説明を含めて、以下の定義が適用される。

【0058】

本明細書および添付の特許請求の範囲中に使用する場合、単数形の冠詞「a」、「an」および「the」には、内容が明らかに他のことを示さなければ、複数の指示物が含まれることに留意されたい。従って、例えば、「化合物(a compound)」を含有する組成物への言及には、2以上の化合物の混合物が含まれる。また、用語「または(or)」は、内容が明らかに他のことを示さなければ、「および/または(and/or)」が含まれる意味で概して利用されると留意されたい。

【0059】

多数の置換基がある構造へ結合すると示される場合、その置換基は、同じでも異なってもよいと理解されたい。

10

20

30

40

50

APP、アミロイド前駆体タンパク質は、例えば、米国特許第5,766,846号に開示されるように、APP変異体、変異体、およびアイソフォームを含む、あらゆるAPPポリペプチドとして定義される。

【0060】

β -アミロイドペプチド(A- β ペプチド)は、APPの β -セクレターゼ仲介性の切断より生じるあらゆるペプチドとして定義され、そして例えば、39、40、41、42、および43のアミノ酸のペプチドを含み、 β -セクレターゼ切断部位からアミノ酸39、40、41、42、または43まで広がるものである。

【0061】

β -セクレターゼは、A- β のN末端でのAPPの切断を仲介するアスパルチルプロテアーゼである。ヒト β -セクレターゼについては、例えば、W000/17369に記載されている。

本明細書中に使用する用語「複合体」は、阻害剤-酵素複合体を意味し、ここで阻害剤は本明細書中に記載する式(I)の化合物であり、ここで酵素は β -セクレターゼまたはその断片である。

【0062】

本明細書中に使用する用語「宿主」は、細胞または組織、in vitro または in vivo、動物、またはヒトを意味する。

用語「治療すること」は、疾患または症状の少なくとも仮の診断を有している宿主へ式(I)の化合物または組成物を投与することを意味する。本発明の治療の方法と化合物は、疾患または症状の進行を遅延、休止、または逆転させて、それにより宿主へより長い、および/またはより機能的な寿命を与える。

【0063】

用語「予防すること」は、投与の時点では疾患または症状を有すると診断されていないが、その疾患または症状を発症することが予測され得るかまたはその疾患または症状へのリスクが増加している宿主へ式(I)の化合物または組成物を投与することを意味する。本発明の治療の方法と化合物は、疾患症状の発症を遅らせ、疾患または症状の発現を遅延させ、疾患発症の進行を休止させ、または宿主が疾患または症状を発症することを完全に防ぐ可能性がある。予防には、年齢、家系、遺伝子または染色体の異常により、疾患または症状の1以上の生物学的マーカー(脳組織または体液における、既知のAPPの遺伝子変異またはAPP切断産物のようなもの)の存在により、および/または環境要因によりその疾患または症状に罹りやすいと考えられる宿主への、本発明の少なくとも1つの化合物または組成物の投与が含まれる。

【0064】

本発明での用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素、またはヨウ素を意味する。

本発明での用語「アルキル」は、1~20の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。アルキル基は、少なくとも1つの二重結合および/または少なくとも1つの三重結合を含んでもよい。本明細書中のアルキル基は、未置換であるか、または1以上の位置において様々な基で置換される。例えば、そのようなアルキル基は、アルキル、アルコキシ、-C(0)H、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミド、アルカノイルアミノ、アミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、N-アルキルアミジノ、N-アルキルアミド、N,N'-ジアルキルアミド、アラルコキシカルボニルアミノ、ハロゲン、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、等より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい。付言すると、そのようなアルキル内の少なくとも1つの炭素は、-C(0)-で置き換えられてもよい。

【0065】

アルキルの例には、メチル、エチル、エテニル、エチニル、プロピル、1-エチル-プロピル、プロベニル、プロピニル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、te

10

20

30

40

50

rt-ブチル、2-メチルブチル、3-メチル-ブチル、1-ブト-3-エニル、ブチニル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、3-メチルペンチル、1-ペント-3-エニル、1-ペント-4-エニル、ペンチン-2-イル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-ヘクス-5-エニル、ホルミル、アセチル、アセチルアミノ、トリフルオロメチル、プロピオン酸エチルエステル、トリフルオロアセチル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル、1,1-ジメチル-プロピル、シアノ-ジメチル-メチル、プロピルアミノ、等が含まれる。

【0066】

1つの態様において、アルキルは、sec-ブチル、イソブチル、エチニル、1-エチル-プロピル、ペンチル、3-メチル-ブチル、ペント-4-エニル、イソプロピル、tert-ブチル、2-メチルブタン、等より選択されてよい。

10

【0067】

別の態様において、アルキルは、ホルミル、アセチル、アセチルアミノ、トリフルオロメチル、プロピオン酸エチルエステル、トリフルオロアセチル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル、1,1-ジメチル-プロピル、シアノ-ジメチル-メチル、プロピルアミノ、等より選択されてよい。

【0068】

本発明での用語「アルコキシ」は、少なくとも1つの二価酸素原子を介して結合する1~20の炭素原子を有する、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、アリルオキシ、2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ、ベンジルオキシ、3-メチルペントキシ、等のような直鎖または分岐鎖のアルキル基(ここでアルキル基は、上記に定義される通りである)を意味する。

20

【0069】

1つの態様において、アルコキシ基は、アリルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ、ベンジルオキシ、等より選択されてよい。

用語「-C(0)-アルキル」または「アルカノイル」は、アルキルカルボン酸、シクロアルキルカルボン酸、ヘテロシクロアルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アリールアルキルカルボン酸、ヘテロアリールカルボン酸、またはヘテロアリールアルキルカルボン酸より派生するアシル基を意味し、その例には、ホルミル、アセチル、2,2,2-トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、4-メチルバレリル、等が含まれる。

30

【0070】

用語「シクロアルキル」は、1以上の3、4、5、6、7、または8員環の置換されていてもよい炭素環式環系を意味し、9、10、11、12、13、および14員の縮合環系が含まれ、そのいずれも、飽和でも、一部不飽和でもよい。シクロアルキルは、単環系、二環系、三環系、等であり得る。本明細書中に使用する場合、二環系および三環系には、アダマンチル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロ-ナフチル、等のような縮合環系とシクロペンチルシクロヘキシルのような置換環系と、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[4.5]デカン、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン、等のようなスピロシクロアルキルがともに含まれると企図される。シクロアルキルは、ベンゾ縮合環系であってもよく、これはアリールの定義に関して本明細書中に定義されるように置換されていてもよい。そのようなシクロアルキル環系内の少なくとも1つの-CH₂-基は、-C(0)-、-C(S)-、-C(=N-H)-、-C(=N-OH)-、-C(=N-アルキル)-(アルキルの定義に関して本明細書中に定義されるように置換されていてもよい)、または-C(=N-O-アルキル)-(アルキルの定義に関して本明細書中に定義されるように置換されていてもよい)で置き換えられていてもよい。

40

【0071】

シクロアルキル基のさらなる例には、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、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、等が含まれる。

50

【0072】

1つの態様において、シクロアルキルは、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンテニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、等より選択されてよい。

本明細書のシクロアルキル基は、未置換であるか、または少なくとも1つの位置において様々な基で置換される。例えば、そのようなシクロアルキル基は、アルキル、アルコキシ、 $-C(=O)H$ 、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミド、アルカノイルアミノ、アミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、N-アルキルアミジノ、N-アルキルアミド、N,N'-ジアルキルアミド、アラルコキシカルボニルアミノ、ハロゲン、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、等で置換されていてもよい。

10

【0073】

用語「シクロアルキルカルボニル」は、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、アダマンチルカルボニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフトイル、2-アセトアミド-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフトイル、1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ナフトイル、等のような、式:シクロアルキル- $C(=O)-$ (ここで用語「シクロアルキル」は、上記に示すような意味を有する)のアシル基を意味する。

【0074】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」、または「ヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素、酸素、またはイオウ原子の環構成要素を含有して、3~8の環構成要素をそれぞれの環に有する、単環系、二環系、または三環系の複素環基を意味し、ここでヘテロシクロアルキル環系中の少なくとも1つの環は、少なくとも1つの二重結合を含有してもよい。そのようなヘテロシクロアルキル環系内の少なくとも1つの $-CH_2-$ 基は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(N)-$ 、 $-C(=N-H)-$ 、 $-C(=N-OH)-$ 、 $-C(=N-アルキル)-$ (アルキルの定義に関して本明細書中に定義されるように置換されていてもよい)、または $-C(=N-O-アルキル)-$ (アルキルの定義に関して本明細書中に定義されるように置換されていてもよい)で置き換えられていてもよい。

20

【0075】

ヘテロシクロアルキルには、スルホン、スルホキシド、三級窒素環構成要素のN-オキシド、並びに炭素環式縮合環系およびベンゾ縮合環系(ここでベンゾ縮合環系は、アリールの定義に関して本明細書中に定義されるように置換されていてもよい)が含まれると企図される。そのようなヘテロシクロアルキル基は、1以上の炭素原子上でハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノヒドロキシ、オキソ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アミジノ、N-アルキルアミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、等により、および/または二級窒素原子(即ち、 $-NH-$)上でヒドロキシ、アルキル、アラルコキシカルボニル、アルカノイル、ヘテロアラルキル、フェニル、フェニルアルキル、等により置換されていてもよい。

30

40

【0076】

ヘテロシクロアルキルの例には、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS,S-ジオキシド、ペペラジニル、ホモペペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2,5-ジヒドロ-ピロリル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、ペペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ホモペペリジニル、1,2-ジヒドロ-ピリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS,S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニルS-オキシド、テトラヒドロチエニルS,S-ジオキシド、ホモチオモルホリニ

50

ルS-オキシド、2-オキソ-ピペリジニル、5-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジニル、6-オキソ-6H-ピラニル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラニル、1-アセチル-ピペリジニル、1-メタンスルホニルピペリジニル、1-エタンスルホニルピペリジニル、1-オキソ-ヘキサヒドロ-チオピラニル、1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-ピペリジニル、1-ホルミル-ピペリジニル、等が含まれる。

【0077】

1つの態様において、ヘテロシクロアルキルは、ピロリジニル、2,5-ジヒドロ-ピロリル、ピペリジニル、1,2-ジヒドロ-ピリジニル、ピラニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシル、等より選択されてよい。

10

【0078】

別の態様において、ヘテロシクロアルキルは、2-オキソ-ピペリジニル、5-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジニル、6-オキソ-6H-ピラニル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラニル、1-アセチル-ピペリジニル、1-メタンスルホニルピペリジニル、1-エタンスルホニルピペリジニル、1-オキソ-ヘキサヒドロ-チオピラニル、1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-ピペリジニル、1-ホルミル-ピペリジニル、等より選択されてよい。

【0079】

用語「アリール」は、単一の環(例、フェニル)または少なくとも1つの環が芳香族である多数の縮合環を有する芳香族の炭素環式基を意味する。アリールは、単環系、二環系、三環系、等であってよい。本明細書中に使用する二場合、環系および三環系には、ナフチルおよびβ-カルボリニルのような縮合環系と、ビフェニル、フェニルピリジル、ジフェニルピペラジニル、テトラヒドロナフチル、等のような置換環系の両方が含まれると企図される。本発明の好ましいアリール基は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、フルオレニル、テトラリニル、または6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルである。本明細書中のアリール基は、未置換であるかまたは1以上の位置において様々な基で置換される。例えば、そのようなアリール基は、アルキル、アルコキシ、-C(0)H、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミド、アルカノイルアミノ、アミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、N-アルキルアミジノ、N-アルキルアミド、N、N'-ジアルキルアミド、アラルコキシカルボニルアミノ、ハロゲン、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、等で置換されていてもよい。

20

30

【0080】

アリール基の例は、フェニル、p-トリル、4-メトキシフェニル、4-(tert-ブトキシ)フェニル、3-メチル-4-メトキシフェニル、4-CF₃-フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノフェニル、3-アセトアミドフェニル、4-アセトアミドフェニル、2-メチル-3-アセトアミドフェニル、2-メチル-3-アミノフェニル、3-メチル-4-アミノフェニル、2-アミノ-3-メチルフェニル、2,4-ジメチル-3-アミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-アミノ-1-ナフチル、2-メチル-3-アミノ-1-ナフチル、6-アミノ-2-ナフチル、4,6-ジメトキシ-2-ナフチル、ピペラジニルフェニル、等である。

40

【0081】

アリール基のさらなる例には、3-tert-ブチル-1-フルオロ-フェニル、1,3-ジフルオロ-フェニル、(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル、1-フルオロ-3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-フェニル、(1,1-ジメチル-プロピル)-フェニル、シクロブチル-フェニル、ピロリジン-2-イル-フェニル、(5-オキソ-ピロリジン-2-イル)-フェニル、(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)-フェニル、(1H-ピロール-2-イル)-フェニル、(シアノ-ジメ

50

チル-メチル)-フェニル、tert-ブチル-フェニル、1-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル、1,3-ジフルオロ-4-プロピルアミノ-フェニル、1,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル、1,3-ジフルオロ-4-エチルアミノ-フェニル、3-イソプロピル-フェニル、(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-フェニル、[1,2,3]トリアゾール-1-イル-フェニル、[1,2,4]チアジアゾール-3-イル-フェニル、[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-フェニル、(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル、[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル-フェニル、イミダゾール-1-イル-フェニル、(3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル、[1,2,4]トリアゾール-4-イル-フェニル、[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル-フェニル、イソオキサゾール-3-イル-フェニル、(1-メチル-シクロプロピル)-フェニル、イソオキサゾール-4-イル-フェニル、イソオキサゾール-5-イル-フェニル、1-シアノ-2-tert-ブチル-フェニル、1-トリフルオロメチル-2-tert-ブチル-フェニル、1-クロロ-2-tert-ブチル-フェニル、1-アセチル-2-tert-ブチル-フェニル、1-tert-ブチル-2-メチル-フェニル、1-tert-ブチル-2-エチル-フェニル、1-シアノ-3-tert-ブチル-フェニル、1-トリフルオロメチル-3-tert-ブチル-フェニル、1-クロロ-3-tert-ブチル-フェニル、1-アセチル-3-tert-ブチル-フェニル、1-tert-ブチル-3-メチル-フェニル、1-tert-ブチル-3-エチル-フェニル、4-tert-ブチル-1-イミダゾール-1-イル-フェニル、エチルフェニル、イソブチルフェニル、イソプロピルフェニル、3-アリルオキシ-1-フルオロ-フェニル、(2,2-ジメチル-プロピル)-フェニル、エチニルフェニル、1-フルオロ-3-ヘプチルオキシ-フェニル、1-フルオロ-3-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-フェニル、1-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル、1-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル、1-フルオロ-3-ヘキシルオキシ-フェニル、(4-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル、(5-アセチル-チオフェン-2-イル)-フェニル、フラン-3-イル-フェニル、チオフェン-3-イル-フェニル、(5-ホルミル-チオフェン-2-イル)-フェニル、(3-ホルミル-フラン-2-イル)-フェニル、アセチルアミノ-フェニル、トリフルオロメチルフェニル、sec-ブチル-フェニル、ペンチルフェニル、(3-メチル-ブチル)-フェニル、(1-エチル-プロピル)-フェニル、シクロペンチル-フェニル、3-ペント-4-エニル-フェニル、フェニルプロピオン酸エチルエステル、ピリジン-2-イル-フェニル、(3-メチル-ピリジン-2-イル)-フェニル、チアゾール-2-イル-フェニル、(3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル、フルオロ-フェニル、アダマンタン-2-イル-フェニル、1,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル、シクロプロピル-フェニル、1-ブロモ-3-tert-ブチル-フェニル、(3-ブロモ-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-フェニル、(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-フェニル、(3,5-ジメチル-3H-ピラゾール-4-イル)-フェニル、(3,6-ジメチル-ピラジン-2-イル)-フェニル、(3-シアノ-ピラジン-2-イル)-フェニル、チアゾール-4-イル-フェニル、(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-フェニル、ピラジン-2-イル-フェニル、(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-フェニル、(2-シアノ-チオフェン-3-イル)-フェニル、(2-クロロ-チオフェン-3-イル)-フェニル、(5-アセチル-チオフェン-3-イル)-フェニル、シアノ-フェニル、等が含まれる。

10

20

30

【0082】

用語「ヘテロアリール」は、上記に定義されるような芳香族ヘテロシクロアルキル基を意味する。本明細書中のヘテロアリール基は、未置換であるか、または少なくとも1つの位置において様々な基で置換される。例えば、そのようなヘテロアリール基は、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-C(0)H、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミド、アルカノイルアミノ、アミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、N-アルキルアミジノ、N-アルキルアミド、N,N'-ジアルキルアミド、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アラルコキシカルボニルアミノ、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、等で置換されていてもよい。

40

【0083】

ヘテロアリール基の例には、ピリジル、ピリミジル、フラニル、イミダゾリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニル、3-メチル-チエニル、4-メチル-チエニル、

50

3-プロピル-チエニル、2-クロロ-チエニル、2-クロロ-4-エチル-チエニル、2-シアノ-チエニル、5-アセチル-チエニル、5-ホルミル-チエニル、3-ホルミル-フラニル、3-メチル-ピリジニル、3-ブロモ-[1,2,4]チアジアゾリル、1-メチル-1H-イミダゾール、3,5-ジメチル-3H-ピラゾリル、3,6-ジメチル-ピラジニル、3-シアノ-ピラジニル、4-tert-ブチル-ピリジニル、4-シアノ-ピリジニル、6-メチル-ピリダジニル、2-tert-ブチル-ピリミジニル、4-tert-ブチル-ピリミジニル、6-tert-ブチル-ピリミジニル、5-tert-ブチル-ピリダジニル、6-tert-ブチル-ピリダジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサジニル、ベンゾイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニル、ピロリルN-オキシド、ピリミジニルN-オキシド、ピリダジニルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、キノリニルN-オキシド、インドリルN-オキシド、インドリニルN-オキシド、イソキノリルN-オキシド、キナゾリニルN-オキシド、キノキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-オキシド、イソオキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンゾイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド、ベンゾチオピラニルS,S-ジオキシド、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロβカルボリン、等が含まれる。

10

20

30

【0084】

1つの態様において、ヘテロアリール基は、ピリジル、ピリミジル、フラニル、イミダゾリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニル、等より選択されてよい。

別の態様において、ヘテロアリール基は、3-メチル-チエニル、4-メチル-チエニル、3-プロピル-チエニル、2-クロロ-チエニル、2-クロロ-4-エチル-チエニル、2-シアノ-チエニル、5-アセチル-チエニル、5-ホルミル-チエニル、3-ホルミル-フラニル、3-メチル-ピリジニル、3-ブロモ-[1,2,4]チアジアゾリル、1-メチル-1H-イミダゾール、3,5-ジメチル-3H-ピラゾリル、3,6-ジメチル-ピラジニル、3-シアノ-ピラジニル、4-tert-ブチル-ピリジニル、4-シアノ-ピリジニル、6-メチル-ピリダジニル、2-tert-ブチル-ピリミジニル、4-tert-ブチル-ピリミジニル、6-tert-ブチル-ピリミジニル、5-tert-ブチル-ピリダジニル、6-tert-ブチル-ピリダジニル、等より選択されてよい。

40

【0085】

ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールのさらなる例は、Katritzky, A.R. et al. 「複素環化学概論：複素環化合物の構造、反応、合成、および使用(Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds)」 Vol.1-8, ニューヨーク、Pergamon Press (1984)に見出すことができる。

【0086】

用語「アラルコキシカルボニル」は、式：アラルキル-O-C(=O)- (ここで用語「アラルキル

50

」には、アリアルおよびアルキルについての上記の定義が含まれる)の基を意味する。アラルコキシカルボニル基の例には、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシフェニルメトキシカルボニル、等が含まれる。

【0087】

用語「アリアルオキシ」は、式:-O-アリアル(ここで用語アリアルは、上記に定義される通りである)の基を意味する。

用語「アラルカノイル」は、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル(ヒドロシナモイル)、4-フェニルブチリル、(2-ナフチル)アセチル、4-クロロヒドロシナモイル、4-アミノヒドロシナモイル、4-メトキシヒドロシナモイル、等のような、アリアル-置換アルカンカルボン酸より派生するアシル基を意味する。

10

【0088】

用語「アロイル」は、アリアルカルボン酸より派生するアシル基を意味し、「アリアル」は、上記に示す意味を有する。そのようなアロイル基の例には、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-カルボキシベンゾイル、4-(ベンジルオキシカルボニル)ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、6-カルボキシ-2ナフトイル、6-(ベンジルオキシカルボニル)-2-ナフトイル、3-ベンジルオキシ-2-ナフトイル、3-ヒドロキシ-2-ナフトイル、3-(ベンジルオキシホルムアミド)-2-ナフトイル、等のような置換および未置換のベンゾイルまたはナフトイルが含まれる。

【0089】

本明細書中に使用する場合、用語「二環系」および「三環系」には、2,3-ジヒドロ-1H-インドールのような縮合環系と、ビシクロヘキシルのような置換環系がともに含まれると企図される。

20

【0090】

用語「ハロアルキル」は、1以上の水素がハロゲンで置換されている、上記に定義される意味を有するアルキル基を意味する。そのようなハロアルキル基の例には、クロロメチル、1-ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチル、等が含まれる。

【0091】

用語「エポキシド」は、架橋する酸素を含む化学化合物または試薬を意味し、ここで架橋原子は、直接的または間接的に互いへ結合する。エポキシドの例には、エポキシアルキル(例、エチレンオキシドおよび1,2-エポキシブタン)、およびエポキシシクロアルキル(例、1,2-エポキシシクロヘキサンおよび1,2-エポキシ-1-メチルシクロヘキサン)、等が含まれる。

30

【0092】

用語「構造特性」は、化学化合物の化学部分、化学モチーフ、および一部を意味する。これらには、本明細書中に定義するものに限定されないが、リガンド、付加物(appendages)、等のR基が含まれる。例えば、構造特性は、限定されないが、ファンデルワールス相互作用が含まれる分子間相互作用(例、静電相互作用、双極子-双極子相互作用、分散力、水素結合、等)に参与するその能力のような特性により規定される場合がある。そのような特性は、薬物動態特性を付与することにより望まれる効果を引き起こして、それにより標的の疾患または症状を予防または治療する能力を高める場合がある。

40

【0093】

式(I)の化合物はまた、 β -セクレターゼの少なくとも1つのサブサイトとの阻害的な相互作用に参与する可能性がある構造部分を含む。例えば、式(I)の化合物の部分は、S1、S1'およびS2'サブサイトの少なくとも1つと相互作用する可能性があり、ここでS1は、残基Leu30、Tyr71、Phe108、Ile110、およびTrp115を含み、S1'は、残基Tyr198、Ile226、Val227、Ser229、およびThr231を含み、そしてS2'は、残基Ser35、Asn37、Pro70、Tyr71、Ile118、およびArg128を含む。そのような化合物と治療の方法は、望まれる効果を引き起こすさらなる能力を有して、それにより標的の疾患または症状を予防または治療することができる。

50

【0094】

用語「医薬的に許容される」は、患者に対しては薬理学/毒性学の視点から、そして製造する製薬化学者に対しては組成、製剤、安定性、患者アクセプタンス、およびバイオアベイラビリティに関する物理/化学の視点から許容される特性および/または物質を意味する。

【0095】

本明細書中に使用する場合、用語「有効量」は、望まれる効果を達成するのに必要な、本明細書中に定義される宿主へ投与される、治療剤の量を意味する。

本明細書中に使用する場合、用語「治療有効量」は、本発明の組成物の投与により治療可能な症状を治療または予防するために宿主へ投与される治療剤の量を意味する。その量は、治療される疾患の少なくとも1つの症状を減少させるかまたは和らげる、または疾患の1以上の臨床マーカーまたは症状の発現を減少させるかまたは遅延させるのに十分な量である。

【0096】

用語「治療活性剤」は、本発明の組成物の投与により治療可能な症状を治療または予防するために、単独で、または別の治療活性剤と組み合わせて宿主へ投与する化合物または組成物を意味する。

【0097】

用語「医薬的に許容される塩」および「その塩」は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を意味する。医薬的に許容される塩は、親化合物の活性を保持して、それが投与される被験体に対して、そしてそれが投与される状況において有害であるかまたは望まれない効果を付与しないあらゆる塩である。医薬的に許容される塩には、無機酸と有機酸の両方の塩が含まれる。医薬的に許容される塩には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩(camsylic)、炭酸塩、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩(edisylic)、エストール酸塩(estolic)、エシル塩(esyl)、エシル酸塩(esylic)、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩(gluceptic)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサミン酸塩(hexamic)、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン酸塩(hydrabamic)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩(napsylic)、硝酸塩、シュウ酸塩、p-ニトロメタンスルホン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、リン酸一水素酸塩、リン酸二水素酸塩、フタル酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファム酸塩、スルファニル酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、等のような酸塩が含まれる。他の許容される塩は、例えば、Stahl et al., 「医薬品の塩：特性、選択、および使用(Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)」 Wiley-VCH; 第1版(2002年6月15日)に見出すことができる。

【0098】

本発明の態様において、医薬的に許容される塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ 、 $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ 、フェニル- COOH 、等より選択される。

【0099】

用語「単位剤形」は、ヒト被験体または他の哺乳動物への単位投与量として適した物理的に別個の単位を意味し、各単位は、好適な医薬ビヒクルとともに、望まれる治療効果をもたらすように計算された活性物質の既定量を含有する。活性化合物の医薬組成物における濃度は、活性化合物の吸収、不活性化、および/または排出の速度、投与スケジュール、投与される量と投与の媒体および方法、並びに当業者に知られた他の要因に依存するのである。

【0100】

用語「調節する」は、生物学的活性またはプロセスの機能特性を高めるかまたは阻害する、いずれかの化学化合物の活性を意味する。

用語「相互作用する」および「相互作用」は、阻害剤と β -セクレターゼの間の相互作用のような、化学化合物と別の化学化合物との会合および/または反応を意味する。相互作用には、限定されないが、水素結合を含む、疎水性、親水性、親油性、疎油性(lipophilic)、静電性、およびファンデルワールスの相互作用が含まれる。

【0101】

本明細書中に使用する「製造品」は、ラベル付き容器のような、上記に記載の障害の診断、予防、または治療に有用な材料を意味する。ラベルは、製造品と多種多様なやり方で組み合わせることができて、例えば、ラベルは、容器上にあっても、添付文書として容器中にあってもよい。好適な容器には、例えば、ブリスターパック、ボトル、バッグ、バイアル、シリンジ、試験管、等が含まれる。容器は、ガラス、金属、プラスチック、ゴム、紙、等のような多様な材料より成型してよい。容器は、本発明の化合物または組成物により治療可能な症状を診断、予防または治療するのに有効である、本明細書中に記載の組成物を保持する。

【0102】

製造品は、本明細書中に記載の組成物のバルク量以下を含有してよい。容器上にあるかまたは容器と組み合わされたラベルは、最適な症状を診断、予防または治療することにおける組成物の使用についての説明書、投与量と投与方法についての説明書を提供してよい。さらにラベルは、本組成物を1以上の治療活性剤と組み合わせて使用すべきことを示してよく、ここで治療活性剤は、抗酸化物質、抗炎症物質、 γ -セクレターゼ阻害剤、神経栄養剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、スタチン、A- β 、抗A- β 抗体、および/または β -セクレターゼ複合体、またはそれらの断片より選択される。さらに製造品は、治療活性剤、またはリン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、および/またはデキストロース溶液のような医薬的に許容される緩衝液を含む、本明細書中においてキットとも呼ばれる、多数の容器を含んでよい。さらにそれには、商業上および使用者の視点より望まれる他の材料が含まれてよく、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、および/または使用説明書付きの添付文書が含まれる。

【0103】

式(I)の化合物、それらの組成物、およびそれらを利用する治療の方法を複数または単数の用量容器に封入することができる。封入された化合物および/または組成物はキットで提供してよく、使用のために組み合わせることができる構成成分が含まれてもよい。例えば、凍結乾燥形態の阻害化合物と好適な希釈剤を別々の成分として提供してよく、使用に先立って組み合わせる。キットには、阻害化合物と同時投与用の少なくとも1つの追加治療剤を含めてよい。阻害剤と追加治療剤は、別々の構成成分として提供してよい。

【0104】

キットには複数の容器が含まれてよく、各容器は、本発明の化合物の少なくとも1つの単位用量を保持する。容器は、好ましくは、例えば、経口投与用の丸剤、錠剤、カプセル剤、散剤、ゲル剤またはゲルカプセル剤、持続放出カプセル剤、またはエリキシル形態、および/またはこれらの組合せ、等、非経口投与用のデボ製品、プレ充填シリンジ、アンプル、バイアル、等、および局所投与用のパッチ剤、メディパッド(medipads)、クリーム剤、等が含まれる、望まれる投与形式に適応される。

【0105】

用語「C_{max}」は、化合物の宿主中のピーク血漿濃度を意味する。

用語「T_{max}」は、化合物の宿主中のピーク血漿濃度での時間を意味する。

用語「半減期」は、化合物の宿主中の濃度または量が所与の濃度または量の丁度半分へ減少するのに必要とされる時間の期間を意味する。

【0106】

発明の詳細な説明

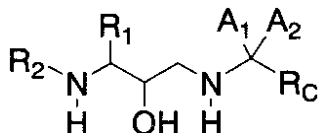
本発明は、新規化合物を、そしてまたそのような化合物を使用してアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状、障害、または疾患を治療する方法を対象とする。アミロイドーシスは、アミロイドタンパク質の異常沈着に関連した疾患、障害、または症状の総称を意味する。

【0107】

別の態様は、本明細書中に記載する方法により定量されるように、20nm/sの透過値を示す、式(I)：

【0108】

【化8】



(I)

10

【0109】

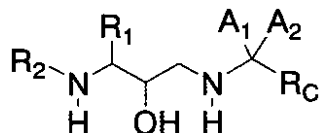
の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を提供することである。

別の態様は、本明細書中に記載する方法により定量されるように、50nm/sの透過値を示す、式(I)：

20

【0110】

【化9】



(I)

【0111】

の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を提供することである。

30

本発明の別の態様は、式(I)：

【0112】

【化10】



(I)

40

【0113】

の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの阻害より利益がある少なくとも1つの症状を予防または治療することへ提供することであり、ここでその阻害は、100mg/kg以下の用量につき少なくとも10%である。

【0114】

本発明の別の態様は、式(I)の化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(式中、 R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 および R_C は、以下に定義される)を含む、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの阻害より利益がある少なくとも1つの症状を予防または治療するための方法を提供することであり、ここでその阻害は、100mg/kg以下の用量につき少なくと

50

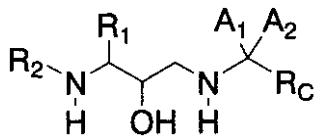
も10%である。

【0115】

本発明の別の態様は、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの阻害より利益がある少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供することであり、該方法は、式(I)：

【0116】

【化11】



10

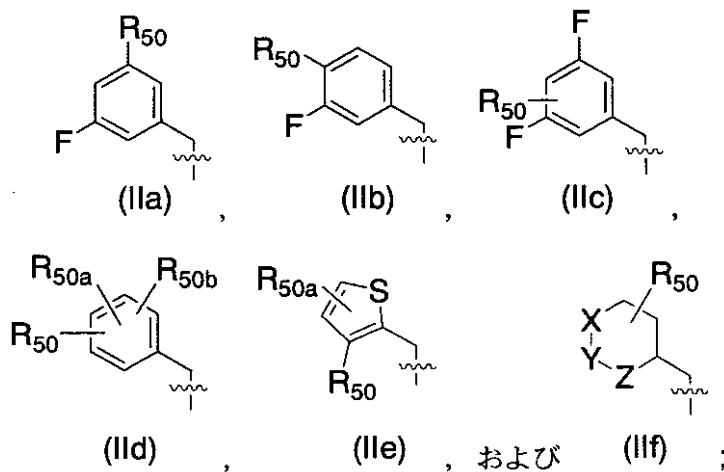
【0117】

の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含む〔式中：

R₁は、

【0118】

【化12】



20

30

【0119】

{式中：

X、Y、およびZは、

-C(H)₀₋₂-、

-O-、

-C(O)-、

-NH-、および

-N-より独立して選択され；

ここで(IIIf)の環の少なくとも1つの結合は、二重結合であってもよく；

R₅₀、R_{50a}、およびR_{50b}は、

-H、

-ハロゲン、

-OH、

-SH、

-CN、

-C(O)-アルキル、

-NR₇R₈、

-S(O)₀₋₂-アルキル、

-アルキル、

-アルコキシ、

40

50

-H、-OH、およびアルキルより独立して選択される少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい-O-ベンジル、

-C(O)-NR₇R₈、

-アルコキシアルコキシアルコキシ、および

-シクロアルキルより独立して選択され;

ここで、R₅₀、R_{50a}、およびR_{50b}内のアルキル基、アルコキシ基、およびシクロアルキル基は、アルキル、ハロゲン、-OH、-NR₅R₆、-CN、ハロアルコキシ、およびアルコキシより独立して選択される少なくとも1つの置換基で置換されていてもよく;

R₅とR₆は、-Hおよびアルキルより独立して選択される;または

R₅とR₆、そしてそれらが付く窒素は、5若しくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成し;

R₇とR₈は、

-H、

-OH、-NH₂、およびハロゲンより独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキル、

-シクロアルキル、および

-アルキル-O-アルキルより独立して選択される}より選択され;

R₂は、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂(ハロゲン)、-C(O)-CH(ハロゲン)₂、-S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂(ハロゲン)、およびS(O)₂-CH(ハロゲン)₂より選択され;

A₁とA₂は、それらが付く原子と一緒に、3若しくは4員シクロアルキル、または6、7または8員の二環系環を形成し、ここで該シクロアルキルまたは二環系環の1つの構成要素は、-O-、-S(O)₀₋₂-、およびN(R₁₃₆)-より選択されるヘテロ原子であってもよく、ここで該シクロアルキルまたは二環系環は、1、2または3のR₂₀₁基で置換されていてもよく;そしてここで該シクロアルキルまたは二環系環の少なくとも1つの炭素は、-C(O)-に置き換えられていてもよく;そして

R₁₃₆は、アルキル、-(CH₂)₀₋₂-シクロアルキル、-(CH₂)₀₋₂-(アリール)、-(CH₂)₀₋₂-(ヘテロアリール)、および(CH₂)₀₋₂-(ヘテロシクロアルキル)より独立して選択され;

R_Cは、アリール、ヘテロアリール、-R_{Xa}-(CH₂)₀₋₂-R_{Xb}より選択され;

ここでR_{Xa}は、アリールおよびヘテロアリールより独立して選択されて、R_{Xb}は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールより独立して選択され;

ここで各シクロアルキルの少なくとも1つの炭素は、-C(O)-、-O-、-NH-、-N(R₂₀)、-S-、およびS(O)₂-で置き換えられていてもよく;

ここでR₂₀は、H、CN、アルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルより選択され;

ここでR_C内のそれぞれのシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、R₂₀₁より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく;そして

ここでR_C内のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の少なくとも1つの炭素は、-NH-、-N(R₂₀)-、-N(CO)₀₋₁R₂₁₆-、-O-、-C(O)-、-S(O)₀₋₂-、およびNS(O)₀₋₂R₂₀₁より選択される基で独立して置き換えられていてもよく;

ここでR₂₀₁は、それぞれの出現で:

-H、

-R₂₀₆より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキル、

-OH、

-NO₂、

-NR₇R₈、

-ハロゲン、

-CN、

-(CH₂)₀₋₄-C(O)H、

-(CO)₀₋₁-R₂₁₆、

-(CH₂)₀₋₄-(CO)₀₋₁-NR₇R₈、

10

20

30

40

50

- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}(\text{O})_{0-1}$ -アルキル、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}(\text{O})_{0-1}$ -シクロアルキル、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}(\text{O})_{0-1}$ -ヘテロシクロアルキル、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}(\text{O})_{0-1}$ -アリール、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}(\text{O})_{0-1}$ -ヘテロアリール、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}_2-\text{H}$ 、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}_2-\text{R}_{216}$ 、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -アルキル、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -シクロアルキル、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -アルキル、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{216})$ 、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{216})$ 、および

10

少なくとも1つのハロゲンで置換されていてもよい- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}$ -アルキルより独立して選択され;

ここで R_{201} 内に含まれるそれぞれのアリール基およびヘテロアリール基は:

- R_{206} 、
- R_{216} 、および
- R_{206} および R_{216} より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいアルキルより独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく;

20

ここで R_{201} 内に含まれるそれぞれのシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基は、 R_{206} より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく;

R_{206} は、それぞれの出現で:

- アルキル、
- ハロアルコキシ、
- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -シクロアルキル、
- ハロゲン、
- $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{OH}$ 、
- アリール、
- O -アリール、
- OH 、
- SH 、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、
- $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CN}$ 、
- $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、
- $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{216}$ 、
- $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{Hまたは}\text{R}_{216})-\text{SO}_2-\text{R}_{216}$ 、
- CF_3 、
- CN 、

30

- アルコキシ、
- アルコキシカルボニル、および
- NR_7R_8 より独立して選択され;

40

R_{216} は、それぞれの出現で:

- アルキル、
- $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -シクロアルキル、
- $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -アリール、
- $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -ヘテロアリール、
- $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -ヘテロシクロアルキル、および
- CO_2-CH_2 -アリールより独立して選択される]。

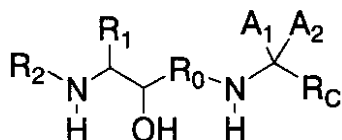
【0 1 2 0】

50

1つの態様において、本発明は、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの阻害より利益がある症状を予防または治療する方法を提供し、該方法は、式：

【0121】

【化13】



【0122】

の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含み、ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C は、上記に定義され、 R_0 は、 $-\text{CH}$ (アルキル)、 $-\text{C}$ (アルキル) $_2$ -、 $-\text{CH}$ (シクロアルキル)-、 $-\text{C}$ (アルキル)(シクロアルキル)-、および $-\text{C}$ (シクロアルキル) $_2$ より選択される。

10

【0123】

1つの態様において、式(I)の $-(\text{CHR}_1)-$ 基に対してヒドロキシル α (hydroxyl α) は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_{700}$ 、 $-\text{NR}_{700}\text{R}_{700}$ 、 $-\text{SH}$ 、および $-\text{SR}_{700}$ に置き換えられてもよく、ここで R_{700} は、アルキル(R_{206} および R_{216} より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい)であり；ここで R_{206} と R_{216} は、上記に定義される。

【0124】

別の態様では、 R_1 が $-\text{CH}_2$ -アリールより選択され、ここで該アリール環は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、および $-\text{OH}$ より独立して選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい。

20

【0125】

別の態様では、 R_1 が、3-アリルオキシ-5-フルオロ-ベンジル、3-ベンジルオキシ-5-フルオロ-ベンジル、4-ヒドロキシ-ベンジル、3-ヒドロキシ-ベンジル、3-プロピル-チオフェン-2-イル-メチル、3,5-ジフルオロ-2-プロピルアミノ-ベンジル、5-クロロ-チオフェン-2-イル-メチル、5-クロロ-3-エチル-チオフェン-2-イル-メチル、3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-ベンジル、2-エチルアミノ-3,5-ジフルオロ-ベンジル、ピペリジン-4-イル-メチル、2-オキソ-ピペリジン-4-イル-メチル、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル-メチル、5-ヒドロキシ-6-オキソ-6H-ピラン-2-イル-メチル、2-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミド、3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-ベンジル、3,5-ジフルオロ-ベンジル、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンジル、3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-ベンジル、3-フルオロ-5-ヘプチルオキシ-ベンジル、3-フルオロ-5-ヘキシルオキシ-ベンジル、3-フルオロ-5-ヒドロキシ-ベンジル、および3-フルオロ-ベンジルより選択される。

30

【0126】

別の態様では、 R_2 が、 $-\text{C}(0)-\text{CH}_3$ および $-\text{C}(0)-\text{CH}_2\text{F}$ より選択される。

別の態様では、 R_2 が、 $-\text{S}(0)_2-\text{CH}_3$ および $-\text{S}(0)_2-\text{CH}_2\text{F}$ より選択される。

別の態様では、 R_C が、 $-\text{アリール}$ (少なくとも1つの R_{201} 基で置換されていてもよい)および $-\text{ヘテロアリール}$ (少なくとも1つの R_{201} 基で置換されていてもよい)より選択される。

【0127】

40

式(I)の化合物の例には：

・N-(4-(6-(4-tert-ブチルピリジン-2-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-オキサ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

、

・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

50

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,2-ジメチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-メチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-メルカプトフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ヒドロキシ-5-ネオペンチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-ヒドロキシシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(3-アセトアミド-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチルアミノ)シクロプロパンカルボキサミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

・N-(4-(6-(3-ブロモフェニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(4-ネオペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-ネオペンチルイソオキサゾール-5-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フルオロアセトアミド、

・N-(4-(1-(3-ネオペンチルフェニル)シクロブチルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-tert-ブチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(5-メチルチオフェン-2-イ

10

20

30

40

50

ル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-シクロペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3',5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(4-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-(チオフェン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(2-ベンジル-1-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-ヒドロキシ-5-ネオペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(4-(3,3-ジメチルブチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(5-tert-ブチルチオフェン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(5-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(3-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニ

10

20

30

40

50

ル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-モルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(2,6-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、 10

・N-(4-(1-(3-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-チオモルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド、 20

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フェニルアセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-オキソピロリジン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-4-オキソペンタンアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド、 30

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-エトキシアセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキサナムド、

・N-(4-(1-(3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド、 40

・4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキサナムド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジ 50

フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・4-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバモイル)ブタン酸、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3-オキソモルホリノ)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

・N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、および

・N-(4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド、

またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩、等が含まれる。

【0128】

本発明には、その標的分子と相互作用するように設計された構造特徴のある化合物を使用する治療の方法が含まれる。そのような特徴には、 β -セクレターゼの少なくとも1つのサブサイトと相互作用することが可能な少なくとも1つの部分が含まれる。そのような特徴にはまた、標的と β -セクレターゼの少なくとも1つのサブサイトとの間の相互作用を高めることが可能な少なくとも1つの部分が含まれる。

【0129】

式(I)の化合物は、効力があることが好ましい。例えば、式(I)の化合物は、該化合物の低い投与量を使用して β -セクレターゼのレベルを減少させることが好ましい。好ましくは、式(I)の化合物は、約100mg/kgの投与量を使用して、A- β のレベルを少なくとも10%減少させる。式(I)の化合物は、100mg/kg未満の投与量を使用して、A- β のレベルを少なくとも10%減少させることがより好ましい。また、式(I)の化合物は、約100mg/kgの投与量を使用して、A- β のレベルを10%より大きく減少させることがより好ましい。式(I)の化合物は、100mg/kg未満の投与量を使用して、A- β のレベルを10%より大きく減少させることが最も好ましい。

【0130】

1つの態様において、宿主は細胞である。

別の態様において、宿主は動物である。

別の態様において、宿主はヒトである。

【0131】

10

20

30

40

50

別の態様では、式(I)の少なくとも1つの化合物を少なくとも1つの医薬的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて投与する。

別の態様では、式(I)の化合物を含む医薬組成物を使用して、アルツハイマー病、ダウン症候群またはトリソミー21(軽度認知障害(MCI)ダウン症候群が含まれる)、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、アミロイドーシスによる慢性炎症、プリオン疾患(クロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン-シュトラウスラー症候群、クールスクレイピー、および動物スクレイピーが含まれる)、家族性アミロイド多発性神経障害、脳アミロイド血管症、他の変性認知症(血管および変性の起源の混在した認知症、パーキンソン病を伴う認知症、進行性核上麻痺を伴う認知症、および皮質変性を伴う認知症、びまん性レビー小体型のアルツハイマー病、およびパーキンソン症を伴う前頭側頭認知症(FTDP)が含まれる)が含まれる多種多様な障害または症状を治療することができる。

【0132】

別の態様において、症状は、アルツハイマー病である。

別の態様において、症状は、認知症である。

これらの疾患を治療または予防するとき、本発明の方法は、患者にとって最良であるように、式(I)の化合物を個別に、または組み合わせて利用してよい。

【0133】

上記に考察した症状のいずれかを示す患者を治療する場合、医師は、必要に応じて、式(I)の化合物を即時的に利用しても、投与を際限なく続けてもよい。アルツハイマー病を有していると診断されていないが、その実質的なリスク状態にあると考えられる患者を治療する場合、老化に関連した、記憶または認知の問題のような初期のアルツハイマー病の症状を患者が初めて経験するときに、医師は治療を開始してよい。さらに、アルツハイマー病や関連症状の前兆となるAPOE4や他の生物学的指標のような遺伝子マーカーの検出により、アルツハイマー病を発症するリスク状態にあると判定される場合がある患者もいる。これらの状況では、たとえば患者がこの疾患または状態の症状を有さなくても、式(I)の化合物の投与を症状が現れる前に開始してよく、治療を際限なく継続して、この疾患の発現を予防または遅延させてよい。認知症を特徴とするような、アミロイドーシスに関連した他の疾患および症状についても、同様のプロトコールが提供される。

【0134】

1つの態様において、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法は、式(I)の少なくとも1つの化合物(これには、式(I)の少なくとも1つの化合物と複合した β -セクレターゼを含めてよい)、またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を含む組成物を宿主へ投与することを含む。

【0135】

本発明の1つの態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を患者へ投与することを含む、アルツハイマー病の発現を予防または治療する方法を提供する。

【0136】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を患者へ投与することを含む、認知症の発現を予防または治療する方法を提供する。

【0137】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の有効量を宿主へ投与することによって、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供する。

【0138】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬

的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の有効量を宿主へ投与することによって、アルツハイマー病を予防または治療する方法を提供する。

【0139】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の有効量を宿主へ投与することによって、認知症を予防または治療する方法を提供する。

【0140】

本発明の別の態様は、 β -セクレターゼ活性を細胞において阻害する方法を提供する。この方法は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の有効量を細胞へ投与することを含む。

10

【0141】

本発明の別の態様は、 β -セクレターゼ活性を宿主において阻害する方法を提供する。この方法は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の有効量を宿主へ投与することを含む。

【0142】

本発明の別の態様は、 β -セクレターゼ活性を宿主において阻害する方法を提供する。この方法は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の有効量を宿主へ投与することを含み、そしてここで宿主は、ヒトである。

20

【0143】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで、 R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を投与することを含む、患者におけるアミロイド前駆体タンパク質の β -セクレターゼ仲介性の切断に影響を及ぼす方法を提供する。

【0144】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を投与することを含む、Met596とAsp597 (APP-695アミノ酸アイソタイプについての番号付け)の間の部位、またはそのアイソタイプ若しくは変異体の対応部位でのアミロイド前駆体タンパク質の切断を阻害する方法を提供する。

30

【0145】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を投与することを含む、アミノ酸の間の部位でのアミロイド前駆体タンパク質またはその変異体の切断を阻害する方法であって、ここでアミノ酸の間の前記部位は、Met652とAsp653の間(APP-751アイソタイプについての番号付け)、Met671とAsp672の間(APP-770アイソタイプについての番号付け)、APP-695スウェーデン変異のLeu596とAsp597の間、APP-751スウェーデン変異のLeu652とAsp653の間、またはAPP-770スウェーデン変異のLeu671とAsp672の間に対応する。

40

【0146】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を患者へ投与することを含む、 $A\beta$ の産生を阻害する方法を提供する。

【0147】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を投与することを含む、 $A\beta$ の沈着を予防または治療する方法を提供する。

【0148】

50

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を投与することを含む、A- β 沈着物または斑を特徴とする疾患を予防、遅延、休止、または回復させる方法を提供する。

【0149】

1つの態様において、A- β 沈着物または斑は、ヒトの脳内にある。

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の有効量をその必要な患者へ投与することを含む、A- β の病理型と関連した症状を宿主において予防、遅延、停止、または逆転させる方法を提供する。

10

【0150】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を患者へ投与することを含む、必要な患者において少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼの活性を阻害する方法を提供する。

【0151】

1つの態様において、少なくとも1つのアスパルチルプロテアーゼは、 β -セクレターゼである。

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、以下に定義される通りである)の治療有効量をその必要な患者へ投与することを含む、 β -セクレターゼと阻害剤を相互作用させる方法を提供し、ここで少なくとも1つの化合物は、 $S1$ 、 $S1'$ 、または $S2'$ のような少なくとも1つの β -セクレターゼサブサイトと相互作用する。

20

【0152】

別の態様は、望ましい効果の増加(例、脳取込みの増加)のために薬物動態変数を調整する、式(I)の化合物を選択する方法を提供する。

別の態様は、最大効果をもたらすように C_{max} 、 T_{max} 、および/または半減期を調整する、式(I)の少なくとも1つの化合物を選択する方法を提供する。

【0153】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩、誘導体、または生物学的に活性な代謝産物(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量を患者へ投与することを含む、患者において症状を治療する方法を提供する。

30

【0154】

1つの態様において、症状は、アルツハイマー病である。

別の態様において、症状は、認知症である。

別の態様では、式(I)の化合物を経口剤形で投与する。一般に、経口剤形は、患者へ1日1、2、3、または4回投与する。化合物は、1日3回、またはより少ない回数投与することが好ましく、より好ましくは、1日1回または2回投与する。どの経口剤形を使用しても、それは、該化合物を胃の酸性環境より保護するように設計されることが好ましい。当業者には、腸溶性錠剤がよく知られている。さらに、それぞれが酸性の胃より保護されるようにコーティングし、小さな球で充填したカプセル剤も、当業者によく知られている。

40

【0155】

治療有効量には、例えば、約0.1mg/日～約1,000mg/日の経口投与、約0.2mg/日～約100mg/日の非経口投与、舌下投与、鼻腔内投与、くも膜下投与、約0.5mg/日～約50mg/日のデポ投与およびインプラント、約0.5mg/日～約200mg/日の局所投与、および約0.5mg/日～約500mg/日の直腸投与が含まれる。

【0156】

経口投与の場合、 β -セクレターゼ活性を阻害する、A- β 産生を阻害する、A- β 沈着を阻害する、またはアルツハイマー病を治療または予防するのに治療上有効な投与量は、約

50

0.1mg/日～約1,000mg/日である。

【0157】

様々な態様において、治療有効量は、例えば、丸剤、錠剤、カプセル剤、散剤、ゲル剤、またはエリキシル形態、および/またはこれらの組合せで投与してよい。患者が1つの用量または投与方法で開始しても、その用量または投与方法は、患者の症状が変化することによって経時的に変動してよいと理解される。

【0158】

本発明の別の態様は、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状、または疾患を予防、遅延、休止、または回復させるための医薬品を処方する方法を提供する。この方法には、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状、または疾患に関連した症状を患者において同定し、そして式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の少なくとも1つの剤形を患者へ処方することが含まれる。

【0159】

本発明の別の態様は、(a)式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の少なくとも1つの剤形、(b)式(I)の化合物を含む剤形がアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患への療法の必要な患者へ投与されるべきことを提供する添付文書、および(c)式(I)の少なくとも1つの化合物の少なくとも1つの剤形が保存される少なくとも1つの容器を含む、製造品を提供する。

【0160】

別の態様は、(a)式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の有効量を保持する容器、および(b)医薬組成物を使用するための説明書を含む、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を治療するための包装された医薬組成物を提供する。

【0161】

本発明の別の態様は、(a)式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の治療有効量、(b)経口剤形がアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患への療法の必要な患者へ投与されるべきことを提供する添付文書、および(c)式(I)の少なくとも1つの化合物の少なくとも1つの経口剤形を含む少なくとも1つの容器を含む、製造品を提供する。

【0162】

本発明の別の態様は、(a)約2mg～約1000mgに及ぶ投与量における、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、先に定義した通りである)の少なくとも1つの経口剤形を、(b)約2mg～約1000mgに及ぶ投与量における式(I)の化合物を含む経口剤形がアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患への療法の必要な患者へ投与されるべきことを提供する添付文書、および(c)約2mg～約1000mgに及ぶ投与量における、式(I)の少なくとも1つの化合物の少なくとも1つの経口剤形が保存される少なくとも1つの容器とともに含む製造品を提供する。

【0163】

本発明の別の態様は、(a)約2mg～約1000mgに及ぶ投与量における、式(I)の少なくとも1つの化合物の少なくとも1つの経口剤形を、(b)少なくとも1つの治療活性剤、並びに(c)約2mg～約1000mgに及ぶ投与量における式(I)の化合物を含む経口剤形が、少なくとも1つの治療活性剤と組み合わせて、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患への療法の必要な患者へ投与されるべきことを提供する添付文書、および(d)約2mg～約1000mgに及ぶ投与量における、式(I)の少なくとも1つの化合物の少なくとも1つの経口剤形が治療活性剤と組み合わせて保存される少なくとも1つの容器とともに含む製造品を提供する。

【0164】

本発明の別の態様は、(a)約0.2mg/mL～約50mg/mLに及ぶ投与量における、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の少なくとも1つの非経口剤形を、(b)約0.2mg/mL～約50mg/mLに及ぶ投与量における式(I)の化合物を含む非経口剤形がアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患への療法の必要な患者へ投与されるべきことを提供する添付文書、および(c)約0.2mg/mL～約50mg/mLに及ぶ投与量における、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の少なくとも1つの非経口剤形が保存される少なくとも1つの容器とともに含む製造品を提供する。

【0165】

10

本発明のさらなる態様は、(a)式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の有効量を活性および/または不活性の医薬剤と組み合わせて含む医薬品、(b)式(I)の少なくとも1つの化合物の有効量がアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患への療法の必要な患者へ投与されるべきことを提供する添付文書、および(c)式(I)の少なくとも1つの化合物の有効量を治療活性および/または不活性の薬剤と組み合わせて含む医薬品が保存される容器を含む製造品を提供する。

【0166】

1つの態様において、治療活性剤は、抗酸化物質、抗炎症物質、 γ -セクレターゼ阻害剤、神経栄養剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、スタチン、A- β 、および/または抗A- β 抗体より選択される。

20

【0167】

本発明の別の態様は、(a)式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、以下に定義される)の有効量を活性および/または不活性の医薬剤と組み合わせて含む医薬品、(b)式(I)の少なくとも1つの化合物の有効量がアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患への療法の必要な患者へ投与されることを提供する添付文書、および(c)式(I)の少なくとも1つの化合物の有効量を活性および/または不活性な医薬剤と組み合わせて含む医薬品が保存される容器を含む製造品を提供する。

【0168】

本発明の別の態様は、(a)式(I)の少なくとも1つの化合物の少なくとも1つの剤形；および(b)式(I)の少なくとも1つの化合物の少なくとも1つの剤形が保存される少なくとも1つの容器を含むキットを提供する。

30

【0169】

1つの態様において、キットは、a)式(I)の少なくとも1つの化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する剤形の投与量および服用期間の情報を含有して、b)剤形がアミロイドーシスに関連した少なくとも1つの障害、症状または疾患への療法の必要な患者へ投与されることを提供する、添付文書を含む。

【0170】

別の態様において、キットは、少なくとも1つの治療活性剤をさらに含む。

キットの別の態様において、治療活性剤は、抗酸化物質、抗炎症物質、 γ -セクレターゼ阻害剤、神経栄養剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、スタチン、A- β 、および抗A- β 抗体より選択される。

40

【0171】

本発明のさらなる態様は、式(I)の少なくとも1つの選択的 β -セクレターゼ阻害剤またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の治療有効量を含み、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、および R_C は、以下に定義される)と複合した β -セクレターゼが含まれる組成物をさらに含む組成物を宿主へ投与することを含む、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供する。

【0172】

本発明の別の態様は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩へ β -セクレター

50

ゼを曝露することを含む、 β -セクレターゼ複合体の産生に適した条件下の反応混合物において、該複合体を産生する方法を提供する。

【0173】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C は、以下に定義される)の有効量を少なくとも1つの医薬的に許容される担体へ加えることを含む、アルツハイマー病を予防、遅延、休止、または回復させるための医薬品の製造を提供する。

【0174】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩の少なくとも1つの部分が、限定されないが、 $S1$ 、 $S1'$ 、または $S2'$ のような少なくとも1つの β -セクレターゼサブサイトと相互作用するように標的化することを含む、 β -セクレターゼ阻害剤を選択する方法を提供する。

10

【0175】

本明細書中に記載の治療の方法には、式(I)の化合物を経口的に、非経口的に(静脈内注射(IV)、筋肉内注射(IM)、デポIM(depo-IM)、皮下注射(SCまたはSQ)、またはデポSQ(dypo-SQ)により)、舌下、鼻腔内(吸入)、くも膜下、局所的に、または直腸より投与することが含まれる。当業者に知られた剤形は、式(I)の化合物の送達に適している。

【0176】

上記の疾患を治療または予防する場合、治療有効量を使用して、式(I)の化合物を投与する。治療有効量は、当業者に知られているように、使用する特定の化合物と投与の経路に依存して変動するものである。

20

【0177】

組成物は、好ましくは、例えば、丸剤、錠剤、カプセル剤、散剤、ゲル剤、またはエリキシル形態、および/またはこれらの組合せのような好適な医薬調製物として、経口投与用に、または非経口投与用の無菌の溶液剤または懸濁液剤において製剤化する。典型的には、上記に記載の化合物は、当該技術分野でよく知られた技術および/または手順を使用して、医薬組成物へ製剤化する。

【0178】

例えば、式(I)の化合物または化合物の混合物、または生理学的に許容される塩の治療有効量を、受け入れられた薬務により求められ、本明細書中に定義される単位剤形において、生理学的に許容されるビヒクル、担体、結合剤、保存剤、安定化剤、芳香剤、等とともに組み合わせる。活性物質のそれらの組成物または調製物における量は、適用される範囲の好適な投与量が得られるようなものである。化合物の濃度は、投与時に、化合物がそのために投与される障害の少なくとも1つの症状を軽減するかまたは改善する量の送達に有効である。例えば、組成物は、単位剤形において製剤化することができて、各投与量は、約2mg～約1000mgを含有する。

30

【0179】

有効成分は、単回用量で投与しても、いくつかのより少ない用量へ分割して時間の間隔において投与してもよい。治療の正確な投与量および期間は、治療される疾患または症状の関数であり、既知の試験プロトコールを使用して、または *in vivo* または *in vitro* の試験データからの外挿により経験的に決定してよいと理解される。濃度および投与量の数値は、緩和されるべき症状の重症度に応じて変動する場合があることに留意されたい。また、正確な投与量および治療の方式は、個体のニーズと組成物を投与するかまたはその投与を監督する人物の専門的な判断に従って経時的に調整してよいこと、そして本明細書中に示す濃度範囲が例示に他ならず、特許請求する組成物の範囲または実践を限定するわけではないことも理解されたい。どの特別な患者への投与量および/または治療法も、例えば、患者の年齢、体重、性別、食事、および/または健康、投与の時間、および/またはあらゆる関連医薬の組合せまたは相互作用に依存する場合がある。

40

【0180】

本発明の方法に利用すべき組成物を調製するには、式(I)の少なくとも1つの化合物また

50

はその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C は、以下に定義される通りである)を好適な医薬的に許容される担体と混合する。化合物(複数)の混合または添加時に、生じる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、等であってよい。リポソーム懸濁液も、医薬的に許容される担体として適している場合がある。これらは、当業者に知られた方法に従って調製することができる。生じる混合物の形態は、企図される投与の形式と選択される担体またはビヒクル中の化合物の溶解性が含まれる、多数の要因に依存する。有効濃度は、治療される疾患、障害、または症状の少なくとも1つの症状を少なくするかまたは改善するのに十分なものであり、経験的に決定してよい。

【0181】

本明細書中に提供する化合物の投与に適した医薬の担体またはビヒクルには、特定の投与の形式に適していることが当業者に知られているようなあらゆる担体が含まれる。付言すると、活性材料は、望ましい作用を付与しない他の活性材料と、または望ましい作用を補填するかまたは別の作用を有する材料と混合してもよい。例えば、式(I)の化合物は、組成物中の唯一の医薬有効成分として製剤化しても、他の有効成分と組み合わせてもよい。

10

【0182】

化合物が不十分な溶解性を示す場合、可溶化する方法を使用してよい。そのような方法が知られていて、例えば、共溶媒(ジメチルスルホキシド(DMSO)のような)を使用すること、界面活性剤(Tween(登録商標)のような)を使用すること、および/または重炭酸ナトリウム水溶液における溶解が含まれる。有効な医薬組成物を製剤化するときには、塩、代謝産物、および/またはプロドラッグのような、化合物の誘導体も使用してよい。そのような誘導体は、投与される治療薬の薬物動態特性を改善する場合がある。

20

【0183】

キットには複数の容器が含まれてよく、各容器は、本発明の化合物の少なくとも1つの単位用量を保持する。容器は、好ましくは、望まれる投与形式に適応されて、例えば、丸剤、錠剤、カプセル剤、散剤、ゲル剤またはゲルカプセル剤、持続放出カプセル剤、またはエリキシル形態、および/またはこれらの組合せ、並びに経口投与用の同等物、デポ製品、プレ充填シリンジ、アンプル、バイアル、および非経口投与用の同等物、並びにパッチ剤、メディパッド、クリーム剤、および局所投与用の同等物が含まれる。

【0184】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤、等は、結合剤(例、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプン、ゼラチン、等);ビヒクル(例、微結晶性セルロース、デンプン、乳糖、等);崩壊剤(例、アルギン酸、トウモロコシデンプン、等);滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム、等);流動化剤(例、コロイド状二酸化シリコン、等);甘味剤(例、ショ糖、サッカリン、等);芳香剤(例、ペパーミント、サリチル酸メチル、等);またはフルーフレーバー;同様の性質の化合物、および/またはこれらの組合せを含有してよい。

30

【0185】

単位投与剤形がカプセル剤である場合、それは、上記に記載の材料に加えて、脂肪油のような液体担体を含有してよい。付言すると、単位剤形は、投与単位の物理形態を修飾する様々な他の材料、例えば、糖のコーティング剤や他の腸溶剤を含有してよい。治療の方法はまた、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハース、チューニングガム、等の成分として化合物を投与することができる。シロップ剤は、活性化合物に加えて、甘味剤としてのショ糖、フレーバー剤、保存剤、色素、および/または着色剤を含有してよい。

40

【0186】

治療の方法は、時間放出製剤またはコーティング剤のように、身体からの急速な消失に抗して化合物を保護する少なくとも1つの担体を利用してよい。そのような担体には、例えば、インプラントまたはマイクロカプセル化送達系、等のような制御放出製剤、または、コラーゲン、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、等のような生物分解性、生体適合性のポリマーが含まれる。そのような製剤の調製の方法は、当業者に知られている。

50

【0187】

経口投与するときに、本発明の化合物は、当業者によく知られているような経口投与の通常の剤形で投与することができる。これらの剤形には、錠剤およびカプセル剤の通常の固体単位剤形だけでなく、溶液剤、懸濁液剤、およびエリキシル剤のような液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合、それらは、本発明の化合物を1日1回または2回だけ投与すればよいように、持続放出型であることが好ましい。液体の経口剤形を使用する場合、それらは、それぞれ約10mL～約30mLであることが好ましい。1日に複数の用量を投与してよい。

【0188】

治療の方法はまた、活性材料と、望ましい作用を付与しない他の活性または不活性材料、または望ましい作用を補填する材料との混合物を利用してよい。

非経口、皮内、皮下、または局所の適用に使用する溶液剤または懸濁液剤には、無菌の希釈剤(例、注射用水、生理食塩水溶液、固定油、等);天然に存在する植物油(例、ゴマ油、ヤシ油、落花生油、綿実油、等);合成脂肪担体(例、オレイン酸エチル、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、等、他の合成溶媒が含まれる);抗微生物剤(例、ベンジルアルコール、メチルパラベン、等);抗酸化物質(例、アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウム、等);キレート形成剤(例、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、等);緩衝剤(例、酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩、等);および/または等張化剤(例、塩化ナトリウム、デキストロース、等);またはこれらの混合物を含めてよい。

【0189】

非経口調製物は、ガラス、プラスチック、または他の好適な材料からなる、アンプル、使い捨てシリンジ、または多用量バイアルに被包することができる。緩衝剤、保存剤、抗酸化物質、等を必要に応じて取り込んでよい。

【0190】

静脈内に投与する場合、好適な担体には、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、およびグルコース、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、等のような濃化剤および可溶化剤を含有する溶液剤、並びにこれらの混合物が含まれる。組織標的化リポソームが含まれるリポソーム懸濁液剤も、医薬的に許容される担体として適している場合がある。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載のような、既知の方法に従って調製してよい。

【0191】

治療の方法には、本発明の化合物のナノ結晶分散剤での送達が含まれる。そのような製剤の調製については、例えば、米国特許第5,145,684号に記載されている。HIVプロテアーゼ阻害剤のナノ結晶性分散物とその使用の方法が米国特許第6,045,829号に記載されている。ナノ結晶性製剤は、典型的には、医薬化合物のより大きなバイオアベイラビリティを提供する。

【0192】

治療の方法には、本化合物の非経口的、例えばIV、IM、SC、またはデポSCによる投与が含まれる。非経口的に投与する場合、約0.2mg/mL～約50mg/mLの治療有効量が好ましい。デポ製剤またはIM製剤を月1回かまたは2週ごとに1回の注射に使用する場合、好ましい用量は、約0.2mg/mL～約50mg/mLであるべきである。

【0193】

治療の方法には、本化合物の舌下投与が含まれる。舌下で与える場合、本発明の化合物は、IM投与について上記に記載する量において1日1回～4回与えるべきである。

治療の方法には、本化合物の鼻腔内投与が含まれる。この経路により与える場合、好適な剤形は、当業者に知られているように、経鼻スプレー剤または乾燥散剤である。本発明の化合物の鼻腔内投与用の投与量は、IM投与について上記に記載した量である。

【0194】

治療の方法には、化合物のくも膜下投与が含まれる。この経路により与える場合、好適な剤形は、当業者に知られているように、非経口の剤形であり得る。本発明の化合物のく

10

20

30

40

50

も膜下投与用の投与量は、IM投与について上記に記載した量である。

【0195】

治療の方法には、化合物の局所投与が含まれる。この経路により与える場合、好適な剤形は、クリーム剤、軟膏剤、またはパッチ剤である。局所投与する場合、投与量は、約0.2mg/日～約200mg/日である。パッチ剤により送達し得る量には限界があるので、2以上のパッチ剤を使用してよい。パッチ剤の数と大きさは、重要ではない。重要であるのは、本発明の化合物の治療有効量を当業者に知られているように送達すべきことである。本化合物は、当業者に知られているように、坐剤によって直腸投与することができる。坐剤により投与する場合、治療有効量は、約0.2mg～約500mgである。

【0196】

治療の方法には、当業者に知られているように、インプラントによる化合物の投与が含まれる。本発明の化合物をインプラントによって投与する場合、治療有効量は、デポ剤の投与について上記に記載した量である。

【0197】

本発明の特定の化合物、および/または望ましい剤形および媒体があれば、当業者には、適正な剤形および/または量を調製して投与する方法がわかるはずである。

治療の方法には、上記に列挙した症状を治療または予防するための、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩同士、またはそれと他の治療剤とを組み合わせる使用が含まれる。そのような薬剤またはアプローチには、タクリン(テトラヒドロアミノアクリジン、COGNEX(登録商標)として販売中)、塩酸ドネペジル(Aricept(登録商標)として販売中) およびリバスチグミン(Exelon(登録商標)として販売中) のようなアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、 γ -セクレターゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼII阻害剤のような抗炎症剤、ビタミンEまたはギンコライドのような抗酸化物質、例えば、A- β ペプチドでの免疫付与または抗A- β ペプチド抗体の投与のような免疫学的アプローチ、スタチン類、およびCerebrolysin(登録商標)、AIT-082(Emilien, 2000, Arch. Neurol. 57: 454)、および他の神経栄養剤のような直接的または間接的な神経栄養剤、並びに β -セクレターゼまたはその断片との複合体が含まれる。

【0198】

付言すると、本発明の治療の方法はまた、本発明の化合物をP-糖タンパク質(P-gp)の阻害剤とともに利用する。P-gp阻害剤とそのような化合物の使用は、当業者に知られている。例えば、Cancer Research, 53, 4595-4602 (1993), Clin. Cancer Res., 2, 7-12 (1996)、Cancer Research, 56, 4171-4179 (1996)、国際特許公開公報W099/64001およびW001/10387を参照のこと。P-gp阻害剤の血中レベルは、式(I)の化合物の脳血中レベルを減少させることからP-gpを阻害することにその効果を発揮するほどであるべきである。その目的のために、P-gp阻害剤と式(I)の化合物は、同時に同じであるかまたは異なる投与経路により、または異なるときに投与してよい。式(I)の特定の化合物が与えられれば、当業者には、P-gp阻害剤が治療の方法における使用に望ましいかどうか、どのP-gp阻害剤を使用すべきか、そして適正な剤形および/または量を調製して投与する方法がわかるであろう。

【0199】

好適なP-gp阻害剤には、シクロスポリンA、ベラパミル、タモキシフェン、キニジン、ビタミンE-TGPS、リトナビル、酢酸メゲストロール、プロゲステロン、ラパマイシン、10,11-メタノジベンゾスベラン(10,11-methanodibenzosuberane)、フェノチアジン、GF120918のようなアクリジン誘導体、FK506、VX-710、LY335979、PSC-833、GF-102,918、キノリン-3-カルボン酸(2-{4-[2-(6,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-エチル]フェニルカルバモイル}-4,5-ジメチルフェニル)-アミド(Xenova)、または他の化合物が含まれる。同じ機能を有して、それ故に同じ効果を得る化合物も有用であるとみなされる。

【0200】

P-gp阻害剤は、経口、非経口(IV、IM、デポIM、SQ、デポSQにより)、局所、舌下、直腸

10

20

30

40

50

、鼻腔内、くも膜下、またはインプラントにより投与することができる。

P-gp阻害剤の治療有効量は、1日約0.1mg/kg～約300mg/kg、好ましくは、1日約0.1mg/kg～約150mg/kgである。患者は1つの用量から開始してよいが、その用量は、患者の症状が変化するに従って経時的に変動してよいと理解される。

【0201】

経口投与する場合、P-gp阻害剤は、当業者によく知られているような経口投与の通常の剤形で投与することができる。これらの剤形には、錠剤またはカプセル剤の通常の固体単位剤形だけでなく、溶液剤、懸濁液剤、またはエリキシル剤のような液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合、それらは、P-gp阻害剤を1日1回または2回だけ投与すればよいように、持続放出型であることが好ましい。経口剤形は、患者へ1日1～4回投与する。P-gp阻害剤は、1日3回またはそれより少ない回数で投与することが好ましく、より好ましくは、1日1回または2回投与する。従って、P-gp阻害剤は、固体剤形で投与することが好ましく、さらに、固体剤形は、1日1回または2回の投薬を可能にする持続放出型であることが好ましい。使用する剤形は、P-gp阻害剤を胃の酸性環境から保護するように設計することが好ましい。当業者には、腸溶性錠剤がよく知られている。さらに、それぞれが酸性の胃より保護されるようにコーティングされた小さな球で充填したカプセル剤も、当業者によく知られている。

【0202】

さらに、P-gp阻害剤は、非経口投与することができる。非経口投与するとき、それらは、IV、IM、デポIM、SQ、またはデポSQにより投与することができる。

P-gp阻害剤は、舌下で与えることができる。舌下で与える場合、P-gp阻害剤は、IM投与と同じ量において1日1回～4回与えるべきである。

【0203】

P-gp阻害剤は、鼻腔内で与えることができる。この投与経路により与える場合、好適な剤形は、当業者に知られているように、経鼻スプレー剤または乾燥散剤である。P-gp阻害剤の鼻腔内投与用の投与量は、IM投与の場合と同じである。

【0204】

P-gp阻害剤は、くも膜下で与えることができる。この投与経路により与える場合、好適な剤形は、当業者に知られているように、非経口の剤形であり得る。

P-gp阻害剤は、局所的に与えることができる。この投与経路により与える場合、好適な剤形は、クリーム剤、軟膏剤、またはパッチ剤である。投与するのに必要とされるP-gp阻害剤の量のために、パッチ剤が好ましい。しかしながら、パッチ剤により送達し得る量には限界がある。故に、2以上のパッチ剤を使用してよい。パッチ剤の数と大きさは重要ではなく、重要であるのは、P-gp阻害剤の治療有効量を当業者に知られているように送達すべきことである。

【0205】

P-gp阻害剤は、坐剤によって直腸投与しても、インプラントにより投与してもよく、そのいずれも当業者に知られている。

当業者には、投与の正確な量および頻度は、本技術分野に熟練した投与医師によく知られているように、投与する本発明の特定の化合物、治療される特定の症状、投与される症状の重症度、特定の患者の年齢、体重、または全般的な身体状態、または個体が服用している可能性がある他のあらゆる医薬品に依存するものであることが明らかなはずである。

【0206】

本発明の1つの態様は、高度の効力がある式(I)の化合物を使用して、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供することである。有効である化合物と治療の方法は、望ましい効果を引き起こすことにより、標的とする疾患または症状を予防または治療する、高められた能力を有するものである。

【0207】

本発明の別の態様は、増加した経口バイオアベイラビリティ(増加したF値)のある化合物を使用して、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する

方法を提供する。

【0208】

本発明の別の態様は、式(I)の少なくとも1つの化合物またはその少なくとも1つの医薬的に許容される塩(ここで R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、および R_C は、本明細書中に定義され、そしてここで該化合物は、少なくとも10%のF値を有する)を宿主へ投与することを含む、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供する。

【0209】

別の態様において、宿主は、哺乳動物である。

別の態様において、宿主は、ヒトである。

別の態様において、F値は、約20%より大きい。なお別の態様において、F値は、約30%より大きい。

10

【0210】

本発明の別の態様は、高度の選択性のある化合物を使用して、アミロイドーシスに関連した少なくとも1つの症状を予防または治療する方法を提供する。

β -セクレターゼ阻害剤候補の研究は、カテプシンD(catD)、カテプシンE(catE)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)プロテアーゼ、およびレニンのような他のアスパルチルプロテアーゼよりも β -セクレターゼへの選択性が高い化合物をもたらした。選択性は、 β -セクレターゼの阻害を他のアスパルチルプロテアーゼの阻害と比較した、阻害(IC_{50})値の比率として計算した。化合物が選択的であるのは、望まれる標的(例、 β -セクレターゼ)の IC_{50} 値(即ち、50%阻害に必要とされる濃度)が二次標的(例、catD)の IC_{50} 値より小さい場合である。

20

【0211】

あるいは、化合物が選択的であるのは、その望まれる標的(例、 β -セクレターゼ)へのその結合親和性が二次標的(例、catD)に対するより大きい場合である。

従って、治療の方法には、catD、catE、HIVプロテアーゼ、またはレニンのような他のアスパルチルプロテアーゼと比べて、 β -セクレターゼを阻害するためのより低い IC_{50} 値、または β -セクレターゼに対するより大きな結合アフィニティーを有する、式(I)の選択的な化合物を投与することが含まれる。選択的な化合物はまた、有害な効果に対してより高い比の望ましい効果を産生することが可能であり、より安全な治療の方法をもたらす。

【実施例】

30

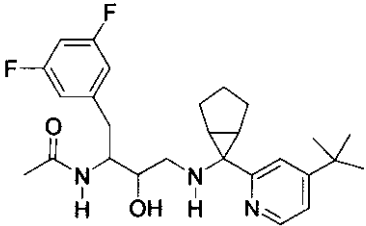
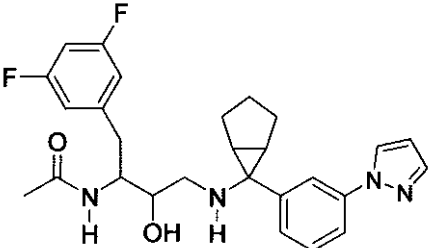
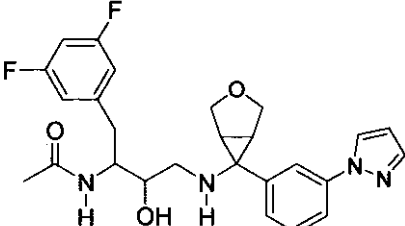
【0212】

式(I)の例示化合物を以下の実施例に提供する。

実施例1: 例示の式(I)化合物

【0213】

【表 1 - 1】

実施例番号	化合物
1-1	 N-(4-(6-(4-tert-ブチルピリジン-2-イル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アセトアミド
1-2	 N-(4-(6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アセトアミド
1-3	 N-(4-(6-(3-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル)-3-オキサ-ビスシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アセトアミド

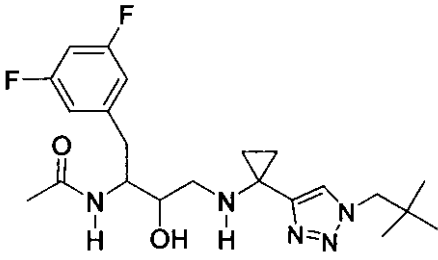
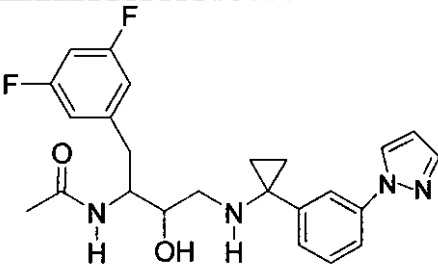
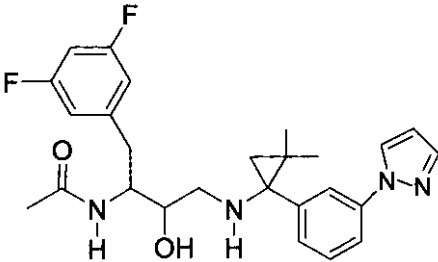
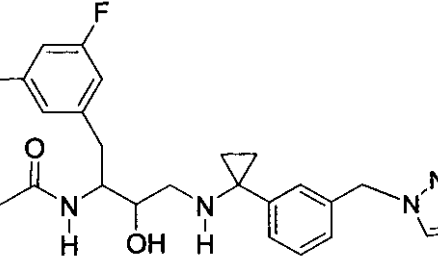
10

20

30

【 0 2 1 4 】

【表 1 - 2】

実施例番号	化合物
1-4	 N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-5	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-6	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,2-ジメチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-7	 N-(4-(1-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

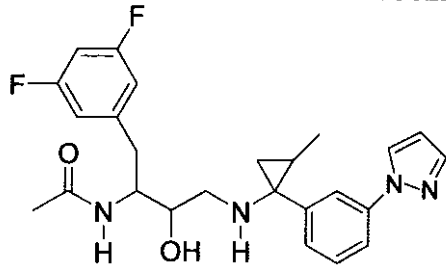
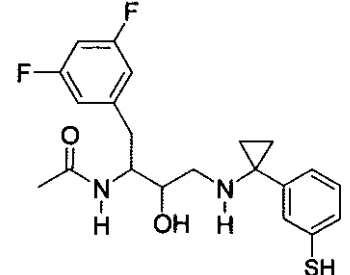
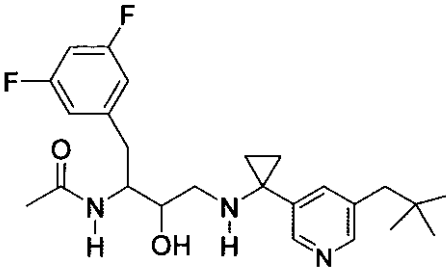
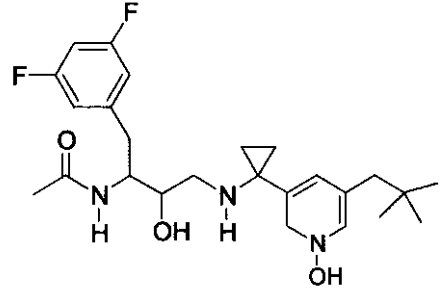
10

20

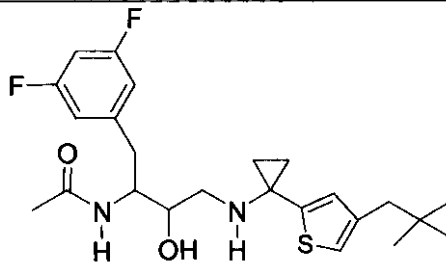
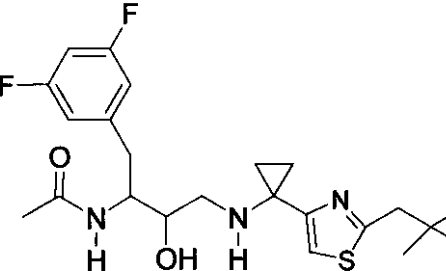
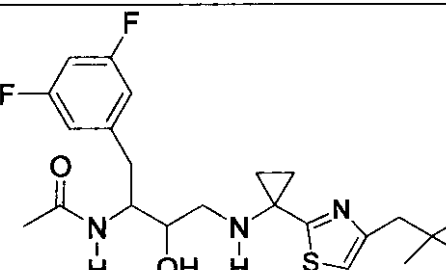
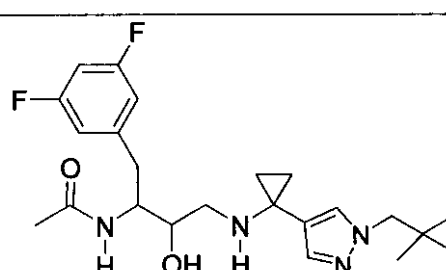
30

40

【表 1 - 3】

実施例番号	化合物
1-8	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2- メチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-9	 N-(4-(1-(3-メルカプトフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5- ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-10	 N-(4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5- ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-11	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ヒドロキシ-5- ネオペンチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2- イル)アセトアミド

【表 1 - 4】

実施例番号	化合物
1-12	 N-(4-(1-(4-ネオペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-13	 N-(4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-14	 N-(4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-15	 N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

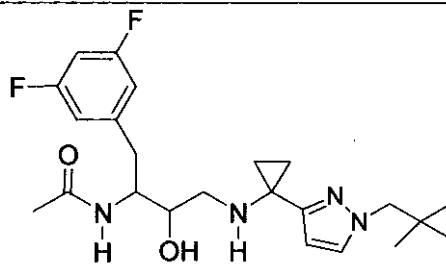
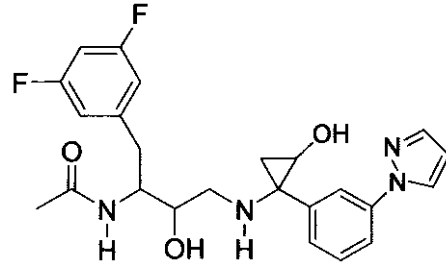
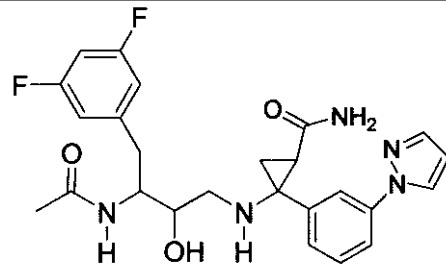
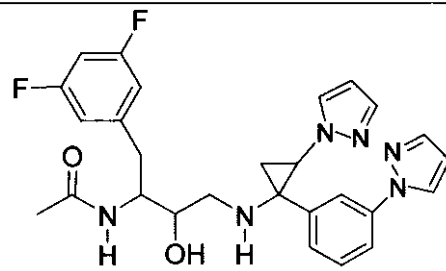
10

20

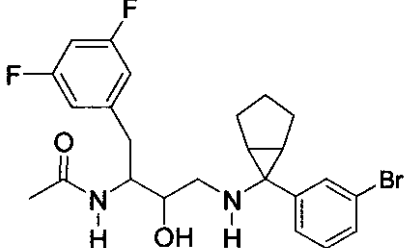
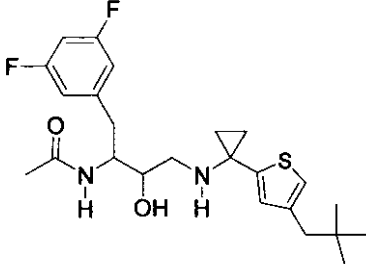
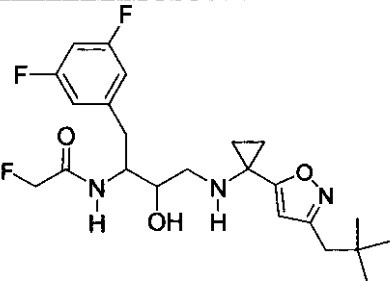
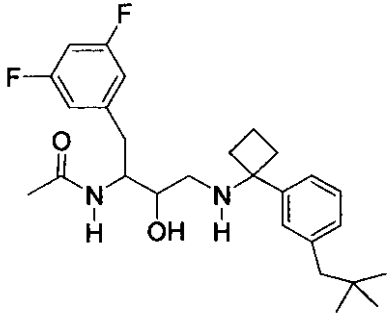
30

40

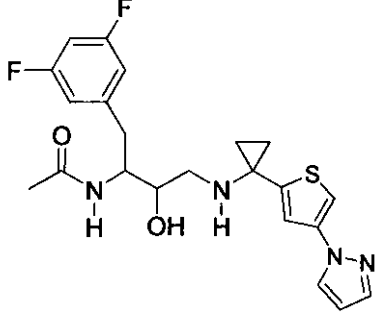
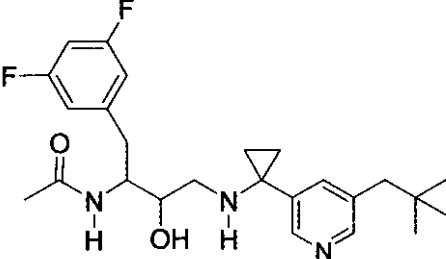
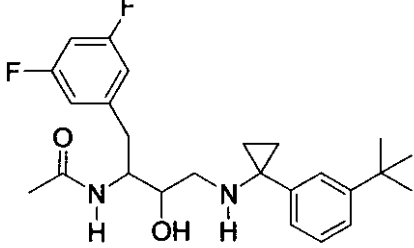
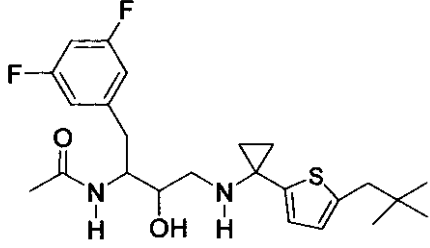
【表 1 - 5】

実施例番号	化合物
1-16	 N-(4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-17	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-ヒドロキシシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-18	 2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(3-アセトアミド-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチルアミノ)シクロプロパンカルボキサミド
1-19	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【表 1 - 6】

実施例番号	化合物
1-20	 N-(4-(6-(3-ブロモフェニル)ビスシクロ[3.1.0]ヘキササン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-21	 N-(4-(1-(4-ネオペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-22	 N-(4-(1-(3-ネオペンチルイソキサゾール-5-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フルオロアセトアミド
1-23	 N-(4-(1-(3-ネオペンチルフェニル)シクロブチルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【表 1 - 7】

実施例番号	化合物
1-24	 N-(4-(1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)チオフエン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-25	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-26	 N-(4-(1-(3-tert-ブチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-27	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルチオフエン-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

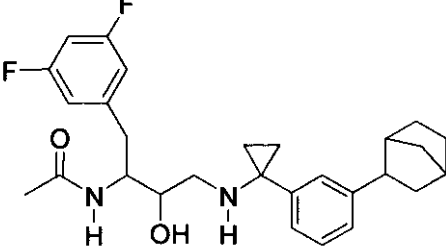
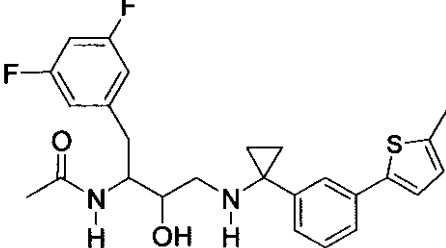
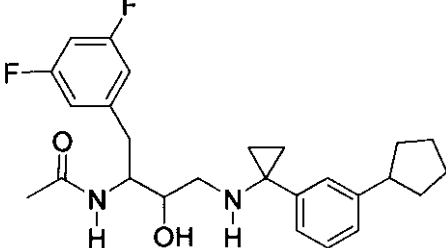
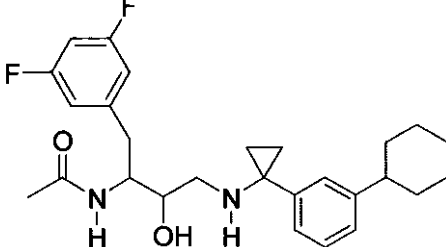
10

20

30

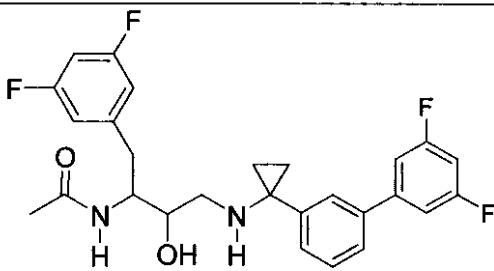
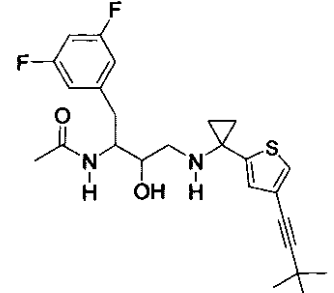
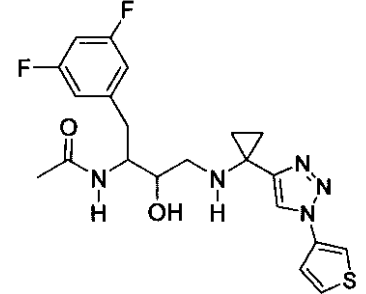
40

【表 1 - 8】

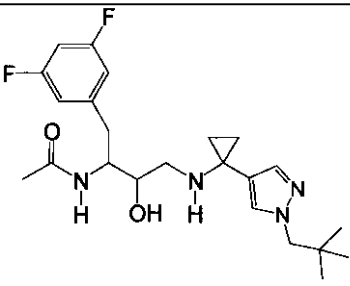
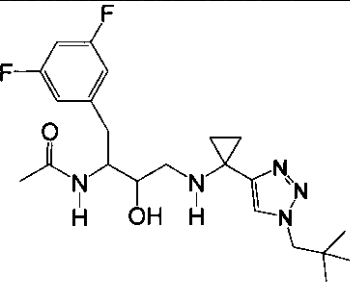
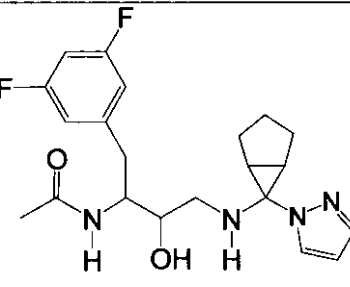
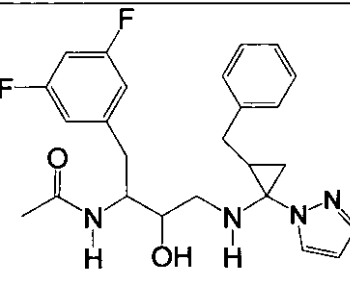
実施例番号	化合物
1-28	 N-(4-(1-(3-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-29	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-30	 N-(4-(1-(3-シクロペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-31	 N-(4-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【 0 2 2 1 】

【表 1 - 9】

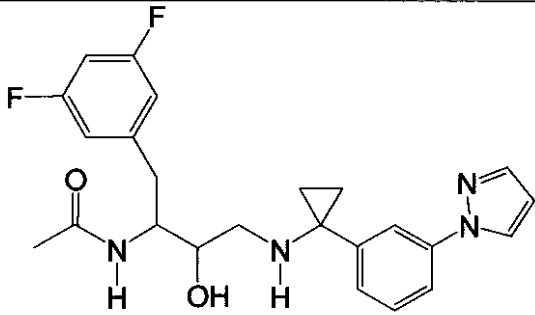
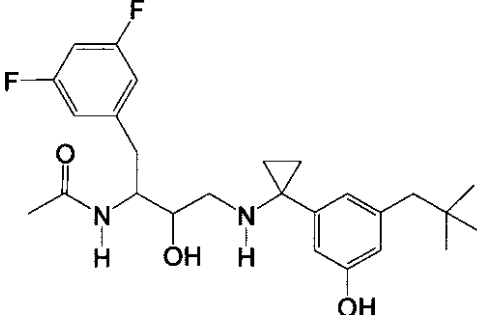
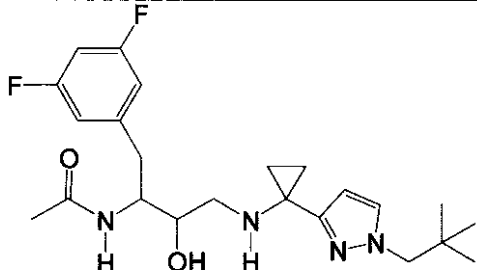
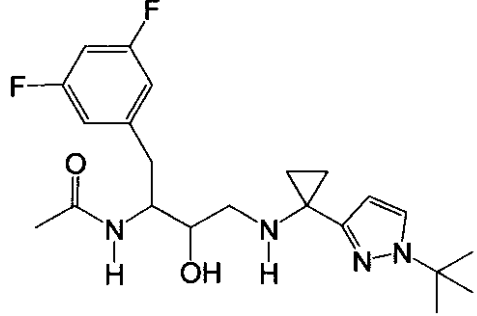
実施例番号	化合物
1-32	 N-(4-(1-(3',5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-33	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(4-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-34	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-(チオフェン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【表 1 - 1 0】

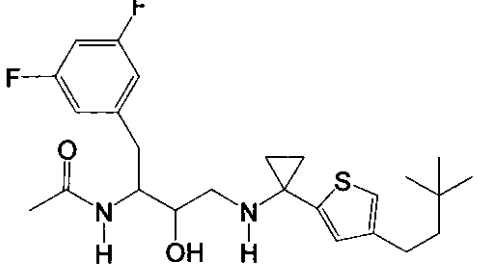
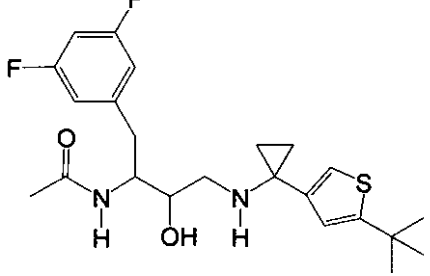
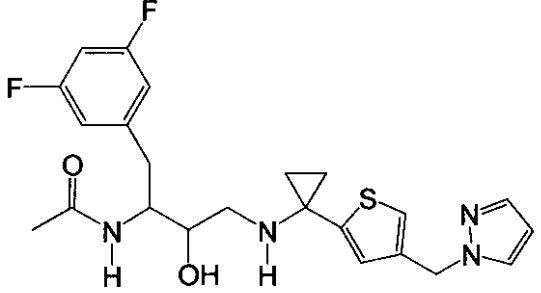
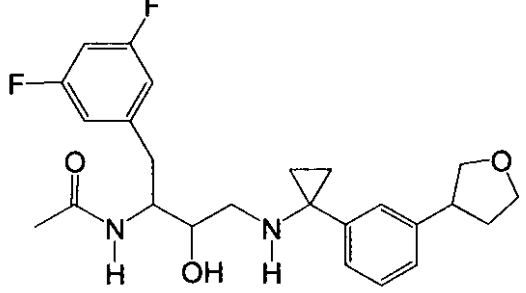
実施例番号	化合物
1-35	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-36	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-37	 N-(4-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ビスシクロ[3.1.0]ヘキササン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-38	 N-(4-(2-ベンジル-1-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【 0 2 2 3 】

【表 1 - 1 1】

実施例番号	化合物
1-39	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-40	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-ヒドロキシ-5-ネオペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-41	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-42	 N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【表 1 - 1 2】

実施例番号	化合物
1-43	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(4-(3,3-ジメチルブチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-44	 N-(4-(1-(5-tert-ブチルチオフェン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-45	 N-(4-(1-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-46	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

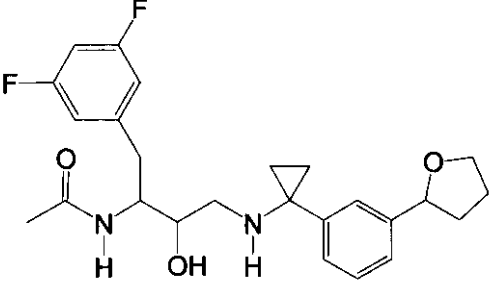
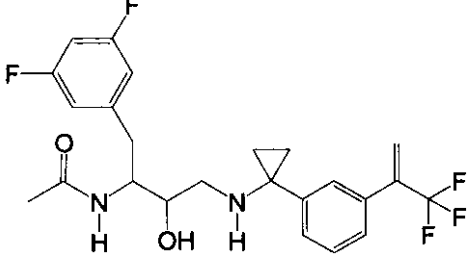
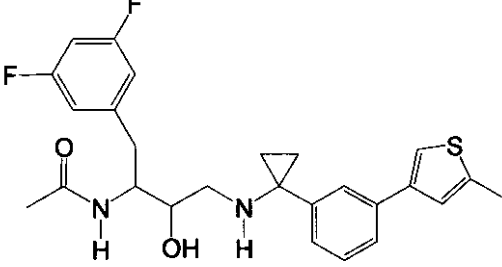
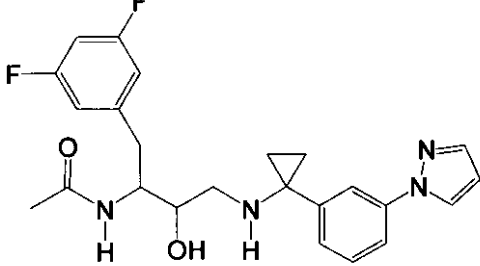
10

20

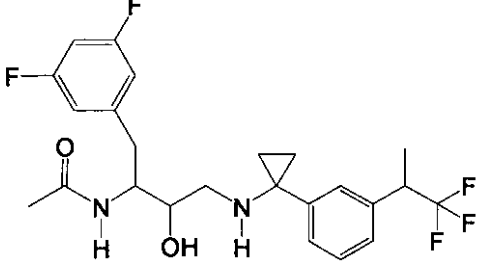
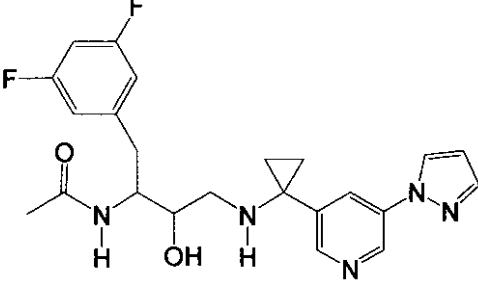
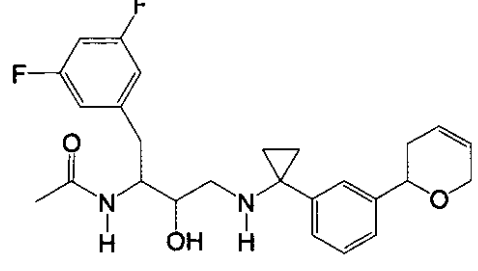
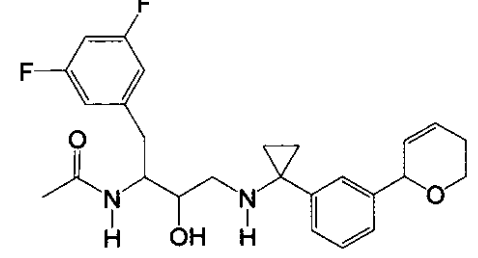
30

40

【表 1 - 1 3】

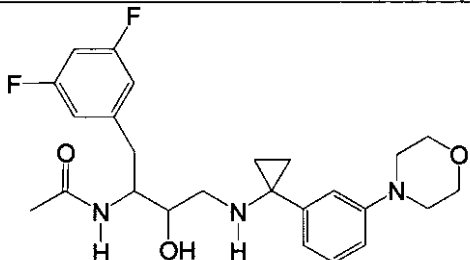
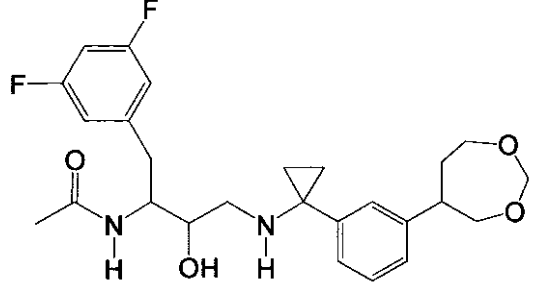
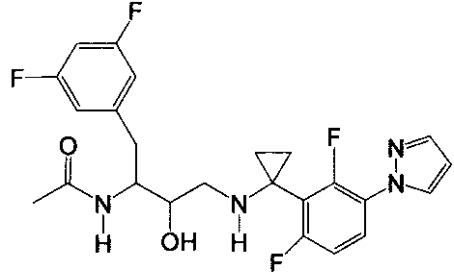
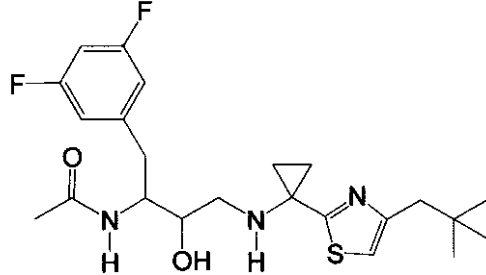
実施例番号	化合物
1-47	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-48	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロプ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-49	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(5-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-50	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【表 1 - 1 4】

実施例番号	化合物
1-51	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-52	 N-(4-(1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-53	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-54	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(3-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【 0 2 2 7 】

【表 1 - 1 5】

実施例番号	化合物
1-55	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-モルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-56	 N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-57	 N-(4-(1-(2,6-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-58	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

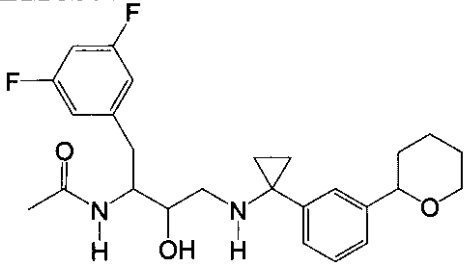
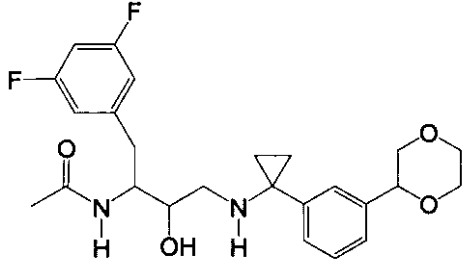
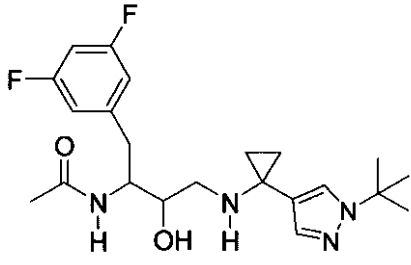
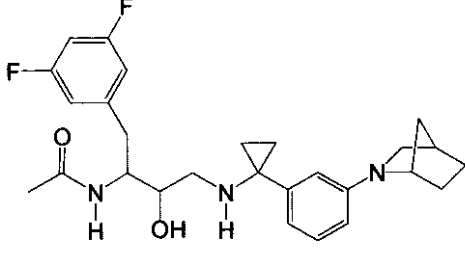
10

20

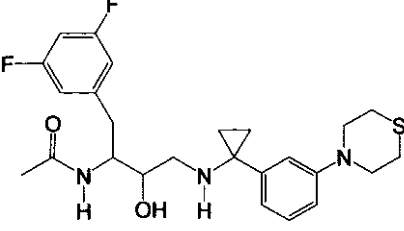
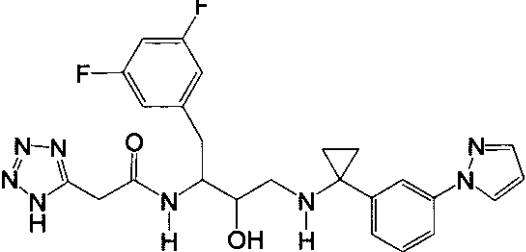
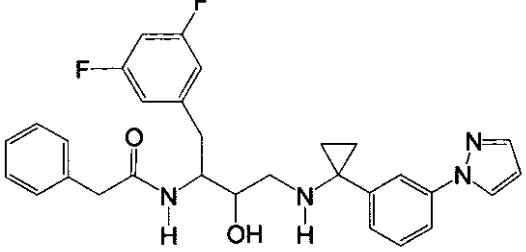
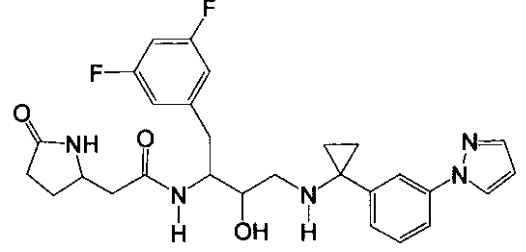
30

40

【表 1 - 1 6】

実施例番号	化合物
1-59	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-60	 N-(4-(1-(3-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-61	 N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-62	 N-(4-(1-(3-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【表 1 - 1 7】

実施例番号	化合物
1-63	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-チオモルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-64	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド
1-65	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フェニルアセトアミド
1-66	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-オキソスピロリジン-2-イル)アセトアミド

【 0 2 3 0 】

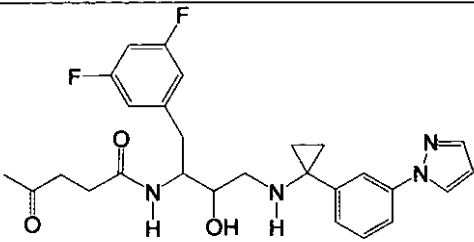
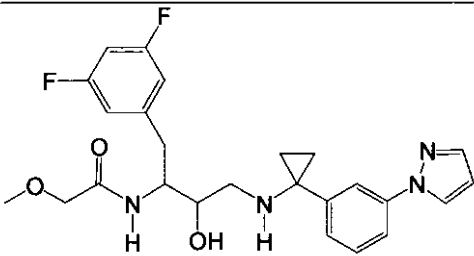
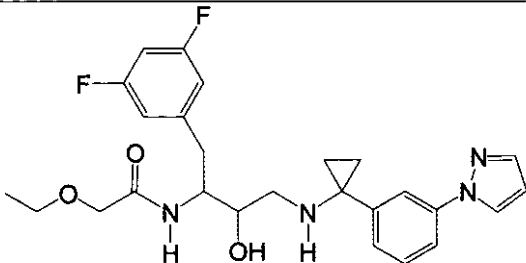
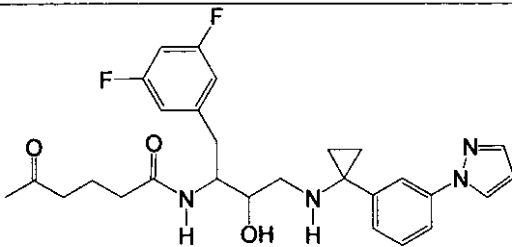
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

実施例番号	化合物
1-67	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-4-オキソペンタンアミド
1-68	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド
1-69	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-エトキシアセトアミド
1-70	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキサンアミド

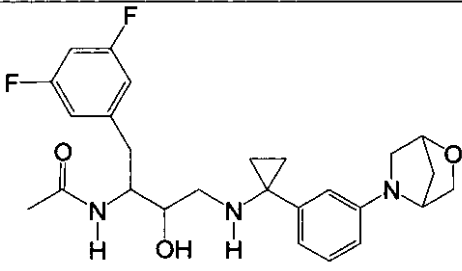
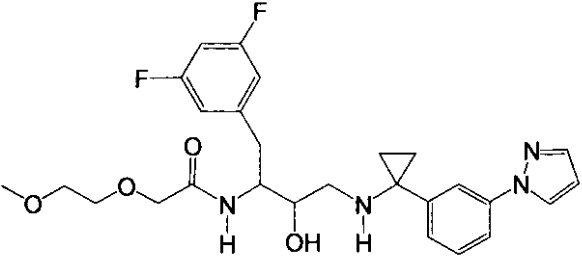
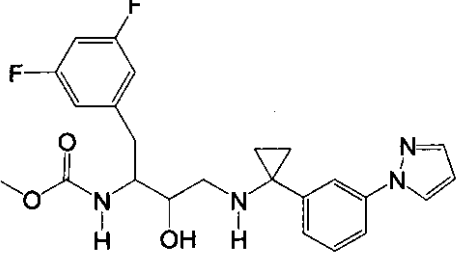
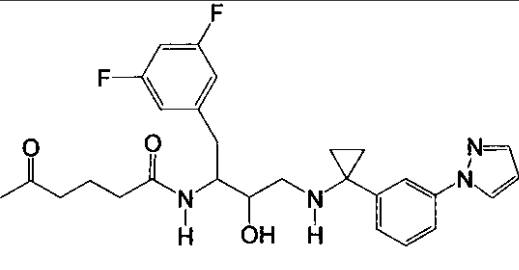
10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

実施例番号	化合物
1-71	 N-(4-(1-(3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-72	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド
1-73	 4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル
1-74	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキサンアミド

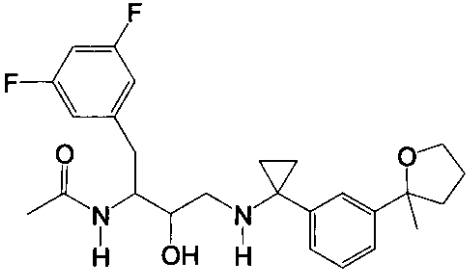
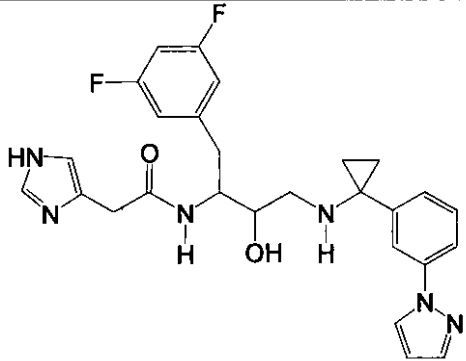
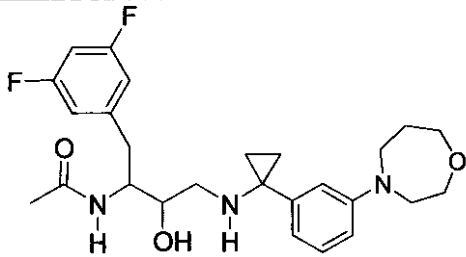
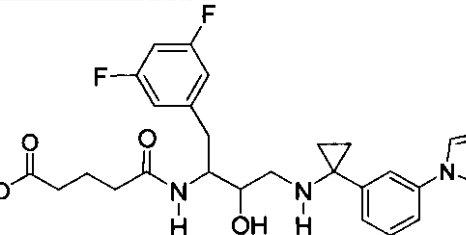
10

20

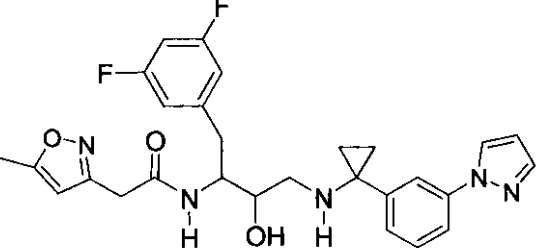
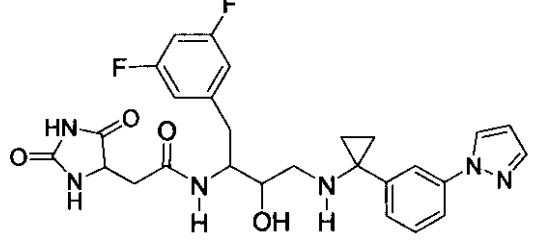
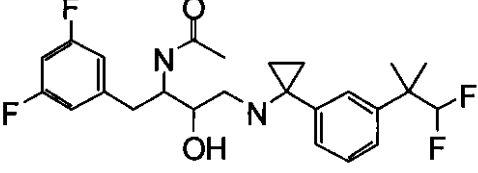
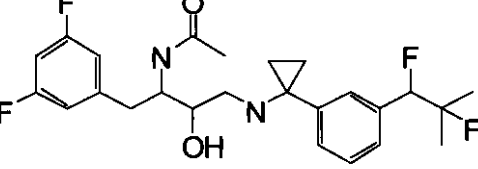
30

40

【表 1 - 2 0】

実施例番号	化合物
1-75	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-76	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)アセトアミド
1-77	 N-(4-(1-(3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-78	 4-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバモイル)ブタン酸

【表 1 - 2 1】

実施例番号	化合物
1-79	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アセトアミド
1-80	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセトアミド
1-90	 N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-91	 N-(4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

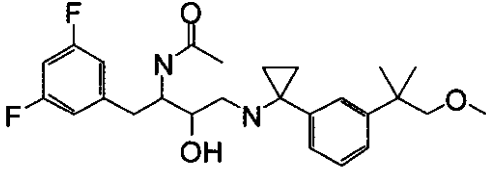
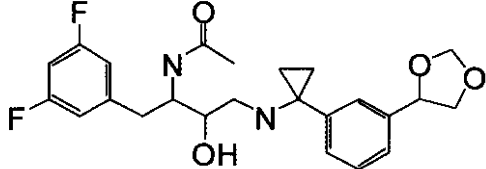
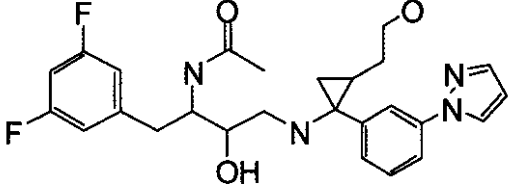
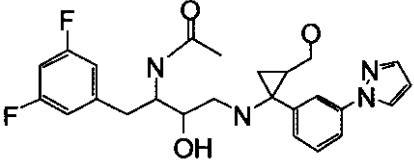
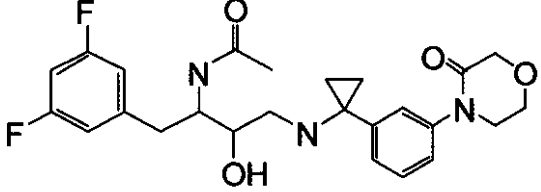
10

20

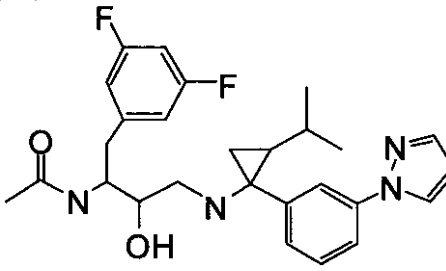
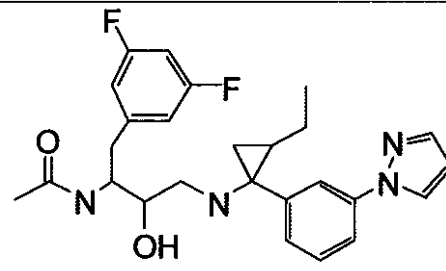
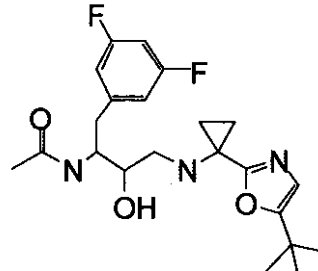
30

40

【表 1 - 2 2】

実施例番号	化合物
1-92	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
1-93	 N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-94	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-95	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-96	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3-オキソモルホリノ)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【表 1 - 2 3】

実施例番号	化合物
1-97	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピル アミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アセトアミド
1-98	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2- エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド
1-99	 N-(4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5- ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0 2 3 6】

実験手順

本発明の化合物と治療の方法は、化合物の化学構造の知識に基づいて、当業者により製造することができる。本発明の治療の方法に利用する化合物の製造についての化学は、当業者に知られている。実のところ、本発明の治療の方法に利用する化合物を製造するための1より多い方法がある。製造の方法の具体的な例を当該技術分野に見出すことができる。例えば、Zuccarello et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 4898-4906; Benedetti et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 9348-9353; Kang et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 5528-5531; Kempf et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 320-330; Lee et al., J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1145-1155; およびそこに引用される参考文献; Chem. Pharm. Bull. (2000), 48(11), 1702-1710; J. Am. Chem. Soc. (1974), 96(8), 2463-72; Ind. J. Chem., §B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (2003), 42B(4), 910-915; および J. Chem. Soc. §C: Organic(1971), (9), 1658-10 を参照のこと。また、米国特許

10

20

30

40

50

第6,150,530号、5,892,052号、5,696,270号、および5,362,912号と、そこに引用される参考文献を参照のこと。これらは、参照として本明細書中に援用される。

【0237】

¹Hおよび¹³C NMRスペクトルは、Varian 400 MHz、Varian 300 MHz、またはBruker 300 MHz装置において、上記の例に記載のように入手した。他に述べなければ、HPLC試料は、YMC ODS-AQ S-3 120 A 3.0×50mmカートリッジを、0.01% ヘプタフルオロ酪酸 (HFBA) を含有する5%アセトニトリルおよび0.01% HFBAを含有する1%イソプロパノール水溶液～0.01% HFBAを含有する95%アセトニトリルおよび0.01% HFBAを含有する1%イソプロパノール水溶液の標準勾配で5分にわたり分析した。質量分析の試料は、エレクトロスプレーイオン化法 (ESI) で実施した。

10

【0238】

例示のHPLC手順

様々な高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) の手順には、以下の方法を利用した：

方法[1]は、2mL/分で、20%[B]:80%[A]～70%[B]:30%[A]の勾配を1.75分で利用し、固定する。ここで[A]=水中0.1%トリフルオロ酢酸；[B]= アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸、Phenomenex Luna C18(2) 4.6mm×30cmカラム、3ミクロンパッキング、210nm検出、35℃。

【0239】

方法[2]は、2mL/分で、50%[B]:50%[A]～95%[B]:5%[A]の勾配を2.5分で利用し、固定する。ここで[A]=水中0.1%トリフルオロ酢酸；[B]= アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸、Phenomenex Luna C18(2) 4.6mm×30cmカラム、3ミクロンパッキング、210nm検出、35℃。

20

【0240】

方法[3]は、2mL/分で、5%[B]:95%[A]～20%[B]:80%[A]の勾配を2.5分で利用し、固定する。ここで[A]=水中0.1%トリフルオロ酢酸；[B]= アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸、Phenomenex Luna C18(2) 4.6mm×30cmカラム、3ミクロンパッキング、210nm検出、35℃。

【0241】

方法[4]は、1.5mL/分で、20%[B]:80%[A]～70%[B]:30%[A]の勾配を2.33分で利用し、固定する。ここで[A]=水中0.1%トリフルオロ酢酸；[B]= アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸、Phenomenex Luna C18(2) 4.6mm×30cmカラム、3ミクロンパッキング、210nm検出、35℃。

30

【0242】

方法[5]は、1.5mL/分で、50%[B]:50%[A]～95%[B]:5%[A]の勾配を3.33分で利用し、固定する。ここで[A]=水中0.1%トリフルオロ酢酸；[B]= アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸、Phenomenex Luna C18(2) 4.6mm×30cmカラム、3ミクロンパッキング、210nm検出、35℃。

【0243】

方法[6]は、1.5mL/分で、5%[B]:95%[A]～20%[B]:80%[A]の勾配を3.33分で利用し、固定する。ここで[A]=水中0.1%トリフルオロ酢酸；[B]= アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸、Phenomenex Luna C18(2) 4.6mm×30cmカラム、3ミクロンパッキング、210nm検出、35℃。

40

【0244】

方法[7]は、2mL/分で、20%[B]:80%[A]～70%[B]:30%[A]の勾配を1.75分で利用し、固定する。ここで[A]=水中0.1%トリフルオロ酢酸；[B]= アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸、Phenomenex Luna C18(2) 4.6mm×30cmカラム、3ミクロンパッキング、210nm検出、35℃。

【0245】

方法[8]は、1.5mL/分で、10%[B]:90%[A]～40%[B]:60%[A]の勾配を10.0分で利用し、固定する。ここで[A]=水中0.1%トリフルオロ酢酸；[B]= アセトニトリル中0.1%トリフルオロ

50

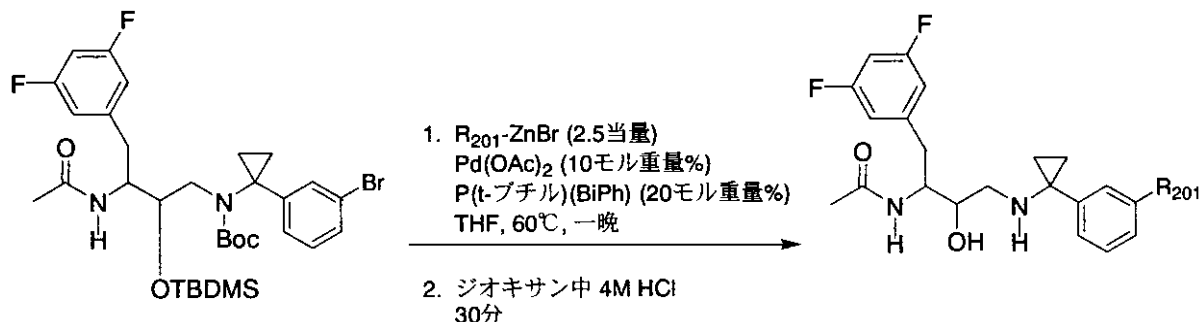
酢酸、Phenomenex Luna C18(2) 4.6mm×30cmカラム、3ミクロンパッキング、210nm検出、35℃。

【0246】

実施例2：シクロプロピル化合物の製造の一般スキーム

【0247】

【化14】



10

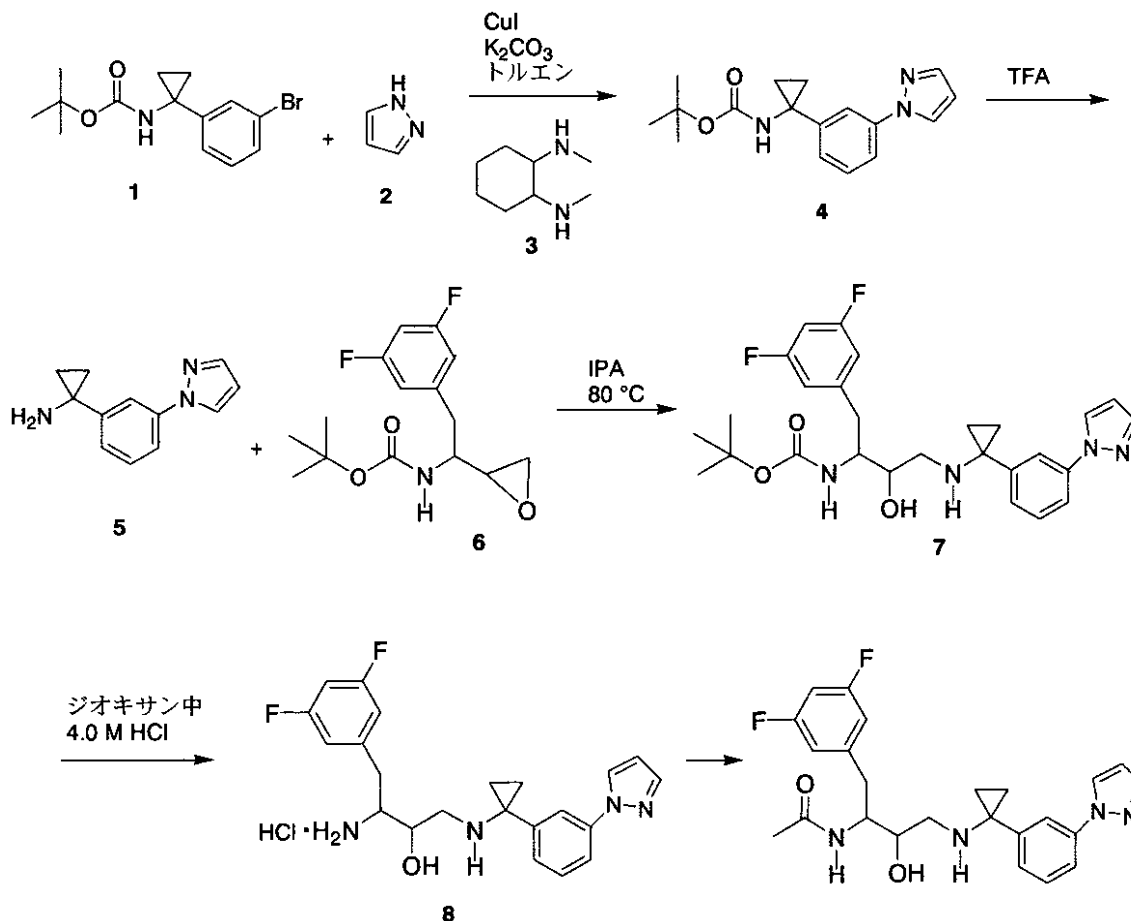
【0248】

実施例3：N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド (AKA N-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]}-プロピル}-アセトアミド)

20

【0249】

【化15】



30

40

【0250】

工程1. [1-(3-ブromo-フェニル)-シクロプロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1).

これは、Bertus, P; Szymoniak, J. J. Org. Chem. 2003, 68, 7133-7136 にかつて報

50

告された対応のアミンより製造した。Boc保護は、当該技術分野で知られた方法に従ってその前に行った。

【0251】

工程2. [1-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-シクロプロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(4).

これは、文献: Antilla, J. C. et al. J. Org. Chem. 2004, 69, 5578-5587 に従って製造した。6.5mLの乾燥トルエン中の1.49g(4.8ミリモル、1.0当量)の(1)、0.49g(7.2ミリモル、1.5当量)の(2)、および1.61g(11.7ミリモル、2.4当量)の K_2CO_3 の混合物を製造した。攪拌しながら、0.15mL(0.95ミリモル、0.20当量)の(3)と0.10g(0.52ミリモル、0.11当量)のCuIを加えた。この混合物を N_2 でバージして、密封容器において110℃で20時間加熱した。室温へ冷却後、この粗製の反応混合物を、20%および30% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするステップ勾配でシリカのフラッシュクロマトグラフ処理をした。ロータリーエバポレーションによる濃縮後、0.70g(収率49%)の粘性の黄色い油状物を生成物(4)として単離した。(M+H)⁺=300.2。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (m, 4H)。

10

【0252】

工程3. 1-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-シクロプロピルアミン(5)

5mLのトリフルオロ酢酸原液中の0.69g(2.3ミリモル)の(4)の溶液を室温で30分間攪拌した。この反応溶液をロータリーエバポレーターで処理して、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて、pH≥8へ高めた。この混合物を3:1 クロロホルム:イソプロパノール(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させて、濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで処理し、真空中で乾燥させて、0.45g(収率98%)の黄色い油状物を生成物(5)として得た。(M+H)⁺=200.1。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.95 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 2.16 (br, 2H), 1.13 (m, 4H)。

20

【0253】

工程4. {1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]}-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(7)。

10mLのイソプロパノール中の0.44g(2.2ミリモル、1.0当量)の(5)と1.65g(5.52ミリモル、2.5当量)の(6)の混合物を密封容器において80℃で2.5時間加熱した。この粗製の反応混合物のLC-MSトレースが(5)の存在を示したので、さらに1.65g(5.52ミリモル、2.5当量)の(6)を加えた。次いで、この混合物を密封容器において80℃で16時間加熱した。この反応混合物をロータリーエバポレーターで処理して、50%および75% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするステップ勾配でシリカのフラッシュクロマトグラフ処理をした。ロータリーエバポレーションによる濃縮後、0.66g(収率60%)のベージュ色の固形物を生成物(7)として単離した。(M+H)⁺=499.2。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.92 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.65 (m, 3H), 6.43 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 1.26 (m, 11H), 0.98 (m, 2H)。

30

【0254】

工程5. 3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-[1-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-ブタン-2-オール(8)

40

4.0mLのジオキサン中4.0M HCl中の0.29g(0.58ミリモル)の(7)の混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物をロータリーエバポレーターで処理し、真空中で乾燥させて、(8)を塩酸塩として得た。

【0255】

(M+H)⁺=399.1。¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.39 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.31 (m, 1H)。

【0256】

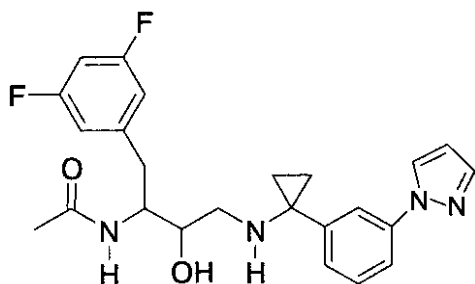
工程6. N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-

50

ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0257】

【化16】



10

【0258】

Kikugawa, Y. et al. Tet. Letters. 1990, 31, 243-246に記載のように、工程5からのN-アセチル-N-メトキシアセトアミドを使用して、3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[1-(3-ピラゾール-1-イルフェニル)-シクロプロピルアミノ]-ブタン-2-オールよりN-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミドを合成した。

【0259】

(M+H)⁺=441.1. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.72 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.26 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). ¹³C-NMR (CD₃OD) δ 174.05, 165.96, 165.78, 162.69, 162.52, 160.03, 159.50, 144.31, 144.19, 144.07, 142.39, 141.57, 137.13, 131.72, 129.79, 129.50, 122.14, 121.51, 118.36, 114.58, 113.25, 113.15, 113.02, 112.92, 109.31, 102.96, 102.62, 102.28, 70.15, 55.19, 55.10, 44.42, 36.78, 22.42, 12.71, 12.32.

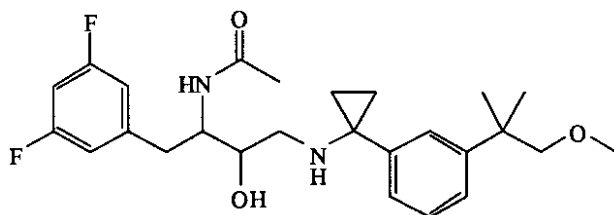
20

【0260】

実施例4: N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0261】

【化17】



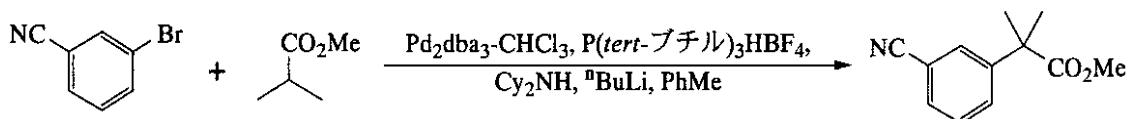
30

【0262】

工程1. 2-(3-シアノフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル

【0263】

【化18】



40

【0264】

ジシクロヘキシルアミン(24mL, 120ミリモル)のトルエン(200mL)溶液へn-ブチルリチウム、ヘキサン中1.6M、(75mL, 120ミリモル)を加えた。5分間攪拌後、イソ酪酸メチル(14mL, 122ミリモル)を加えた。30分間攪拌後、3-ブロモベンズニトリル(20.31g, 112ミリモル)を加えて、テトラフルオロホウ酸トリ-tert-ブチルホスホニウム(1.75g, 6.03ミリモル)およびtris(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物(3.03g, 5

50

.85ミリモル)の同時添加を続けた。24時間攪拌後、この溶液を10%塩酸水溶液で希釈し、セライトに通して濾過して、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1、49:1、24:1、および23:2ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、6.36g(収率28%)の2-(3-シアノフェニル)-2-メチルプロパン酸メチルを橙色の油状物として得た。

【0265】

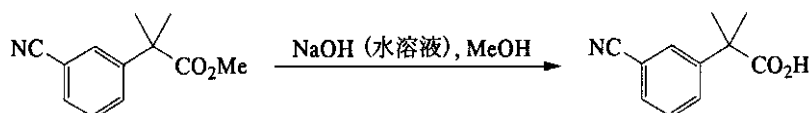
方法[7]保持時間5.15分、HPLC(M+=204)による。

工程2. 2-(3-シアノフェニル)-2-メチルプロパン酸

【0266】

【化19】

10



【0267】

メタノール(40mL)中の2-(3-シアノフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル(5.15g, 25.3ミリモル)および3N水酸化ナトリウム水溶液(20mL, 60.0ミリモル)を18時間攪拌した。この溶液を10%塩酸水溶液で酸性のpHとして、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(3-シアノフェニル)-2-メチルプロパン酸を黄色/茶褐色の固形物として得た。

【0268】

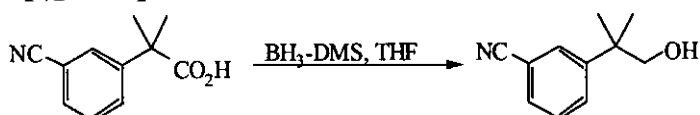
20

方法[7]保持時間6.55分、HPLC(M+=190)による。

工程3. 3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリル

【0269】

【化20】



【0270】

2-(3-シアノフェニル)-2-メチルプロパン酸のテトラヒドロフラン(100mL)溶液へ純正ボランジメチルスルフィド、約10M(10mL, 100ミリモル)を加えた。18時間攪拌後、この溶液を10%塩酸水溶液で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、9:1、17:3、4:1、3:1、7:3、13:7、および3:2ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、3.56g(2工程で収率80%)の3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリルを黄色い油状物として得た。

30

【0271】

方法[7]保持時間6.26分、HPLCによる(M+=176)。

工程4. 3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリル

【0272】

【化21】

40



【0273】

3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリル(635mg, 3.62ミリモル)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液へ水素化ナトリウム、鈹油中60%分散液(315mg, 7.88ミリモル)を加えた。1時間攪拌後、ヨードメタン(2.0mL, 32.1ミリモル)を加えた。1時間攪拌後、この溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1、49:1、24:1、および23:2ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラ

50

フ処理して、654mg(収率95%)の3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリルを澄明な油状物として得た。

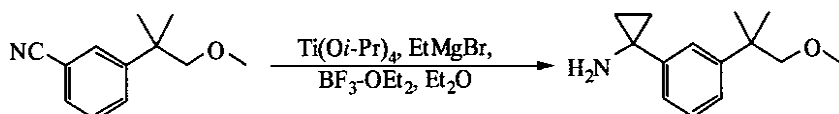
【0274】

方法[1]保持時間2.18分、HPLCによる(M+=190)。

工程5. 1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミン

【0275】

【化22】



【0276】

3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリル(610mg、3.23ミリモル)およびチタン(IV)イソプロポキシド(1.2mL、4.07ミリモル)のジエチルエーテル(30mL)溶液へ臭化マグネシウムエチル、ジエチルエーテル中3M(2.7mL、8.10ミリモル)を0℃でゆっくり滴下した。溶液が橙色になってから、15分後に氷浴を外した。さらに1時間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(1.1mL、8.76ミリモル)を速やかに加えた。30分間攪拌後、この茶褐色の不均質な混合物を10%塩酸水溶液で希釈した。15分間攪拌後、3N水酸化ナトリウム水溶液の添加により、この不均質な混合物をアルカリ性にした。さらに15分間攪拌後、この不均質な混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1:0.1、49:1:0.1、24:1:0.1、および23:2:0.2 塩化メチレン:メタノール:濃水酸化アンモニウムを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、440mg(収率62%)の1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンを黄色い油状物として得た。

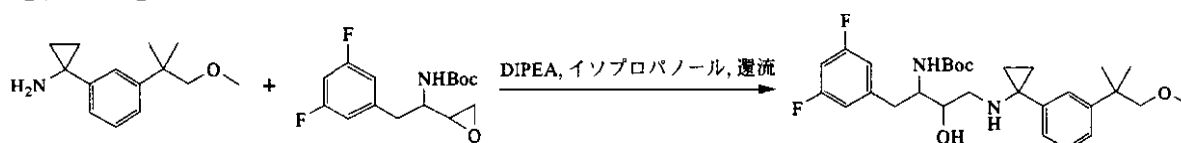
【0277】

方法[1]保持時間1.13分、HPLC(M+220)による。

工程6. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0278】

【化23】



【0279】

化合物(5)を1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンで置き換えること以外は実施例3の工程4の手順に従って、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。

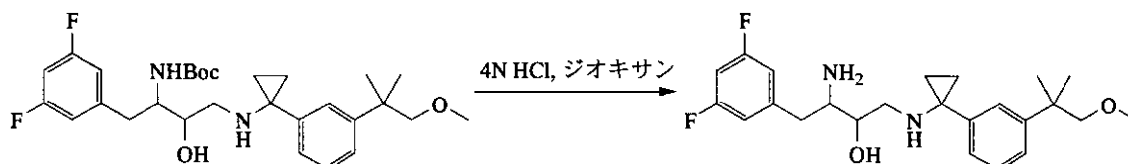
【0280】

方法[1]保持時間2.01分、HPLC(M+=519)による。

工程7. 3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール

【0281】

【化24】



【0282】

10

20

30

40

50

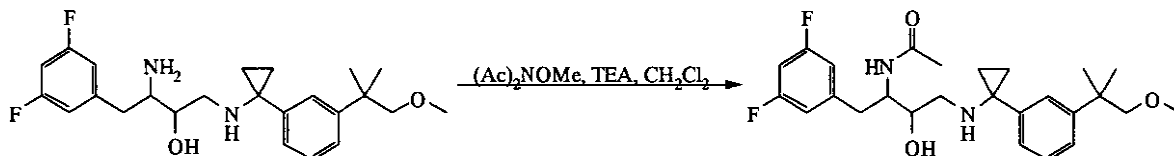
この工程は、実施例3の工程5に記載の手順に従って実施した。

方法[1]保持時間2.18分、HPLC(M+=419)による。

工程8. N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0283】

【化25】



10

【0284】

この工程は、実施例3の工程6に記載の手順に従って実施した。

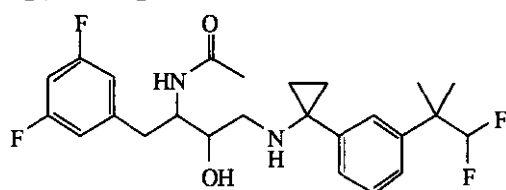
方法[7]保持時間4.27分、HPLC(M+=461)による。

【0285】

実施例5: N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0286】

【化26】



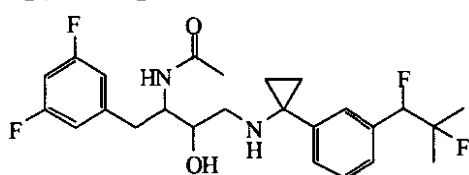
20

【0287】

N-(4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0288】

【化27】



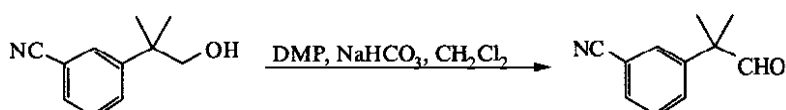
30

【0289】

工程 1. 3-(2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾニトリル

【0290】

【化28】



40

【0291】

塩化メチレン(200mL)中の3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリル(7.12g, 40.6ミリモル)および重炭酸ナトリウム(34.68g, 413ミリモル)の不均質な混合物へ、デス・マーチン・ペルヨージナン(21.02g, 49.6ミリモル)を加えた。24時間攪拌後、この不均質な混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液と水で希釈してから、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、49:1、24:1、23:2、22:3、21:4、および4:1 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、5.05g(収率72%)の3-(2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾニトリルを澄明な油状物として得た。

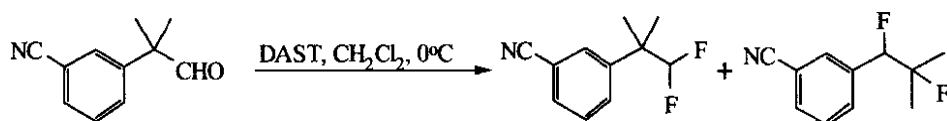
50

【0292】

工程2. 3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリルおよび3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンゾニトリル

【0293】

【化29】



【0294】

10

3-(2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾニトリル(6.06g, 35.0ミリモル)の塩化メチレン溶液へ三フッ化(ジエチルアミノ)イオウ(13.0mL, 98.9ミリモル)を0℃で加えた。18時間攪拌後(この時間の間、溶液を周囲温度へ温めた)、この溶液を氷上へ注ぎ、飽和重炭酸塩水溶液で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1、49:1、24:1、および23:2ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、1.44g(収率21%)の3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリル:3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンゾニトリルの2:1混合物を黄色い油状物として、そして2.06g(収率30%)の3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリル:3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンゾニトリルの1:10混合物を黄色い油状物として得た。

20

【0295】

3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリルについては、方法[7]保持時間6.16分、HPLC(M+=196)による。

3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンゾニトリルについては、方法[7]保持時間5.69分、HPLC(M+=196)による。

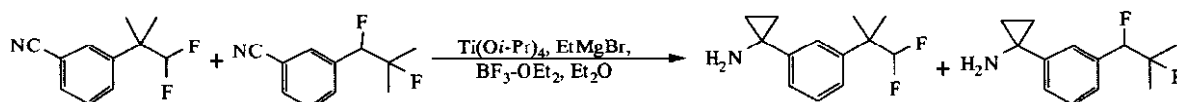
【0296】

工程3. 1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンおよび1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロパンアミン

【0297】

【化30】

30



【0298】

3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゾニトリル:3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンゾニトリル(1.44g, 7.38ミリモル)の2:1混合物およびチタン(IV)イソプロポキシド(2.6mL, 8.81ミリモル)のジエチルエーテル(40mL)溶液へ臭化マグネシウムエチル、ジエチルエーテル中3M(6.0mL, 18.0ミリモル)を0℃でゆっくり滴下した。溶液が橙色になってから、15分後に氷浴を外した。さらに1時間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(2.3mL, 18.3ミリモル)を速やかに加えた。30分間攪拌後、この茶褐色の不均質な混合物を10%塩酸水溶液で希釈した。15分間攪拌後、3N水酸化ナトリウム水溶液の添加により、この不均質な混合物をアルカリ性にした。さらに15分間攪拌後、この不均質な混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1:0.1、49:1:0.1、24:1:0.1、および23:2:0.2塩化メチレン:メタノール:濃水酸化アンモニウムを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、1.05g(収率63%)の1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミン:1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロパンアミンの3:1混合物を油状物として得た。

40

【0299】

1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンにつ

50

いては、方法[7]保持時間2.11分、HPLC(M+=226)による。

1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロパンアミンについては、方法[7]保持時間1.76分、HPLC(M+=226)による。

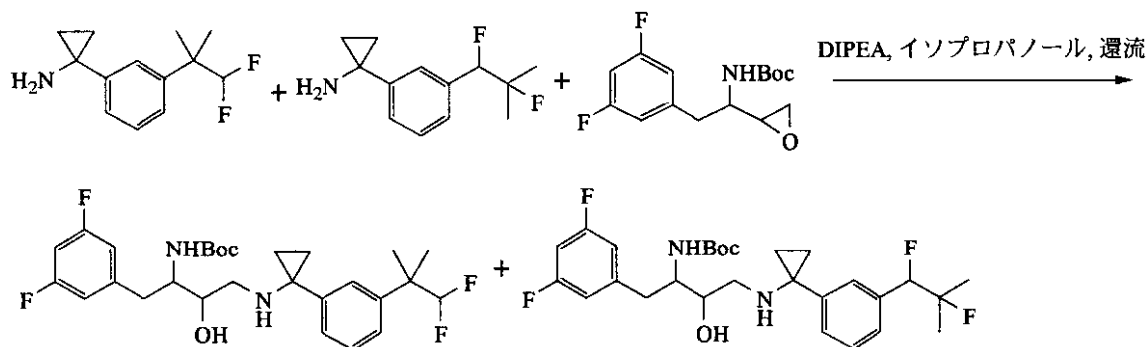
【0300】

工程4. 4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0301】

【化31】



10

20

【0302】

化合物(5)を1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンおよび1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロパンアミンで置き換えること以外は実施例3の工程4の手順に従って、4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルと4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。

【0303】

4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルについては、方法[7]保持時間6.40分、HPLC(M+=525)による。

30

【0304】

4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルについては、方法[7]保持時間6.15分、HPLC(M+=525)による。

【0305】

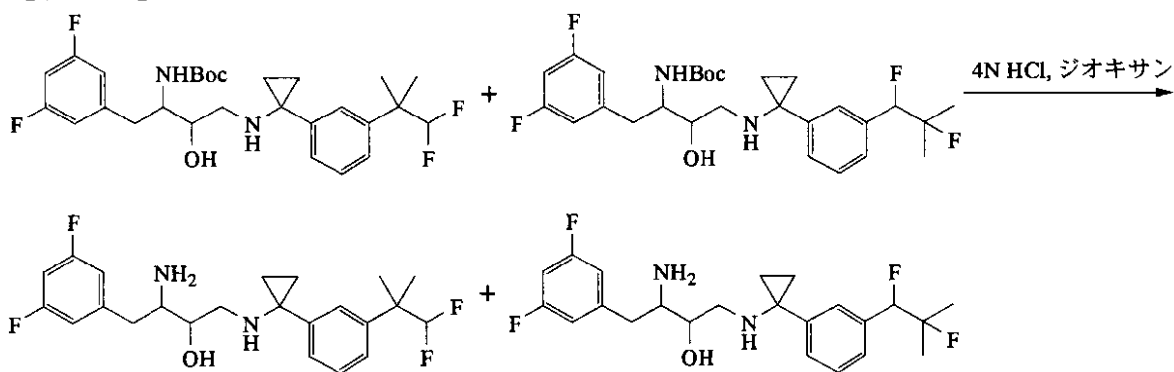
工程5. 3-アミノ-1-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール

3-アミノ-1-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール

40

【0306】

【化 3 2】



【0 3 0 7】

この工程は、実施例3の工程5に記載の手順に従って実施した。

3-アミノ-1-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オールについては、方法[7]保持時間3.42分、HPLC(M+=425)による。

【0 3 0 8】

3-アミノ-1-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オールについては、方法[7]保持時間3.17分、HPLC(M+=425)による。

20

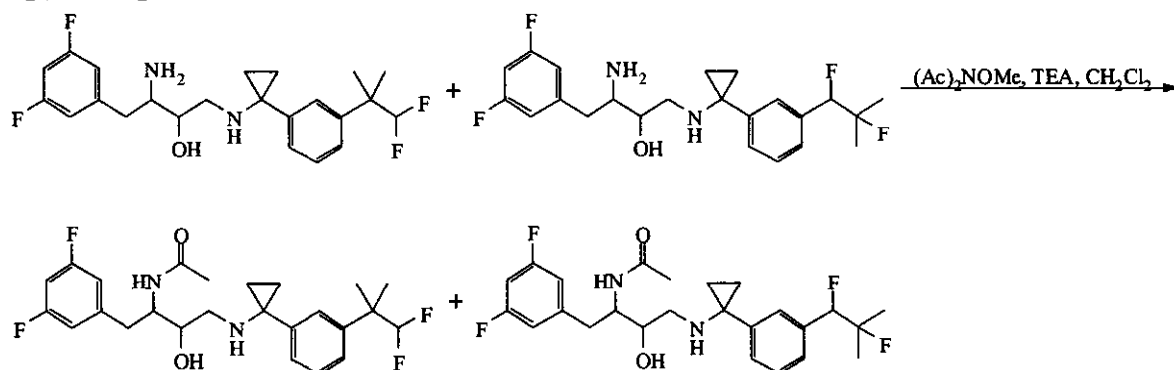
【0 3 0 9】

工程 6. N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

N-(4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0 3 1 0】

【化 3 3】



【0 3 1 1】

この工程は、実施例3の工程6に記載の手順に従って実施した。

N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミドについては、方法[7]保持時間4.40分、HPLC(M+=467)による。

40

【0 3 1 2】

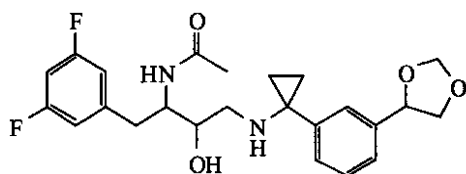
N-(4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミドについては、方法[7]保持時間4.17分、HPLC(M+=467)による。

【0 3 1 3】

実施例6: N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0 3 1 4】

【化 3 4】

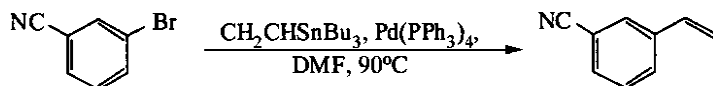


【 0 3 1 5】

工程1. 3-ビニルベンゾニトリル

【 0 3 1 6】

【化 3 5】



10

【 0 3 1 7】

ジメチルホルムアミド(100mL)中のトリブチル(ビニル)スズ(26.0mL, 89.0ミリモル)、3-ブロモベンゾニトリル(16.21, 89.1ミリモル)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(4.40g, 3.81ミリモル)を90℃に予熱した油浴へ入れた。4日間攪拌後、この溶液を水で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を塩化メチレン(100ml)で希釈し、シリカゲル(30g)を加えて、フッ化セシウム:水酸化セシウムの2:1混合物を加えて、このスラリーを4時間攪拌した。この不均質な混合物を、9:1 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてシリカゲルのプラグに通して濾過して、濾液を濃縮した。残渣を、99:1、49:1、24:1、および23:2 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、3.00g(収率26%)の3-ビニルベンゾニトリルを黄色い油状物として得た。

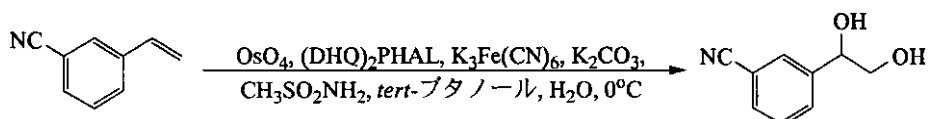
20

【 0 3 1 8】

工程2. 3-(1,2-ジヒドロキシエチル)ベンゾニトリル

【 0 3 1 9】

【化 3 6】



30

【 0 3 2 0】

水(20mL)および2-メチル-2-プロパノール(20mL)中の四酸化オスミウム、4%水溶液(7.50 mL, 1.23ミリモル)、(DHQ)₂PHAL(ヒドロキニン1,4-フタラジンジイルジエーテル)(950mg, 1.22ミリモル)、フェリシアン化カリウム(III)(11.61g, 35.3ミリモル)、炭酸カリウム(5.83g, 42.2ミリモル)、およびメタンスルホンアミド(1.22g, 12.8ミリモル)の不均質な混合物へ3-ビニルベンゾニトリル(1.50g, 11.6ミリモル)を0℃で加えた。0℃で12時間攪拌後、この溶液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、9:1、4:1、7:3、3:2、1:1、2:3、3:7、1:4、1:9、および0:100ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、1.55g(収率82%)の3-(1,2-ジヒドロキシエチル)ベンゾニトリルを白い固形物として得た。

40

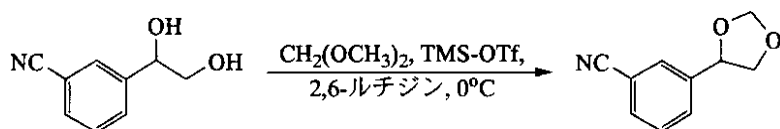
【 0 3 2 1】

方法[1]保持時間0.43分、HPLC(M+=164)による。

工程3. 3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)ベンゾニトリル

【 0 3 2 2】

【化 3 7】



【0 3 2 3】

3-(1,2-ジヒドロキシエチル)ベンゾニトリル(300mg, 1.84ミリモル)および2,6-ルチジン(1.6mL, 13.7ミリモル)のジメトキシメタン(6mL)溶液ヘトリメチルシリルトリフレート(2.4mL, 13.3ミリモル)を0℃でゆっくり加えた。2時間攪拌後(この時間の間、溶液を周囲温度へ温めた)、この溶液を水で希釈して、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、19:1、9:1、17:3、および7:3 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、190mg(収率59%)の3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)ベンゾニトリルを澄明な油状物として得た。

10

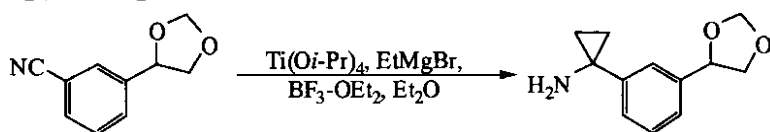
【0 3 2 4】

方法[1]保持時間1.45分、HPLC(M+=176)による。

工程4. 1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロパンアミン

【0 3 2 5】

【化 3 8】



20

【0 3 2 6】

3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)ベンゾニトリル(190mg, 1.08ミリモル)およびチタン(IV)イソプロポキシド(0.39mL, 1.32ミリモル)のジエチルエーテル(10mL)溶液へ臭化マグネシウムエチル、ジエチルエーテル中1M(2.6mL, 2.6ミリモル)を0℃でゆっくり滴下した。溶液が橙色になってから、15分後に氷浴を外した。さらに1時間間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.33mL, 2.63ミリモル)を速やかに加えた。30分間攪拌後、この茶褐色の不均質な混合物を10%塩酸水溶液で希釈した。15分間攪拌後、3N水酸化ナトリウム水溶液の添加により、この不均質な混合物をアルカリ性にした。さらに15分間攪拌後、この不均質な混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1:0.1、49:1:0.1、24:1:0.1、および23:2:0.2 塩化メチレン:メタノール:濃水酸化アンモニウムを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、100mg(収率45%)の1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロパンアミンを澄明な油状物として得た。

30

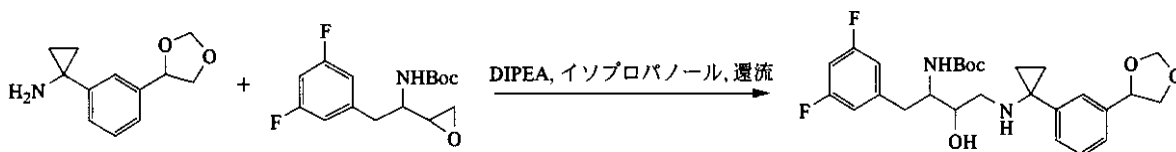
【0 3 2 7】

方法[3]保持時間2.28分、HPLC(M+=206)による。

工程5. 4-(1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0 3 2 8】

【化 3 9】



40

【0 3 2 9】

化合物(5)を1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロパンアミンで置き換えること以外は実施例3の工程4の手順に従って、4-(1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。

50

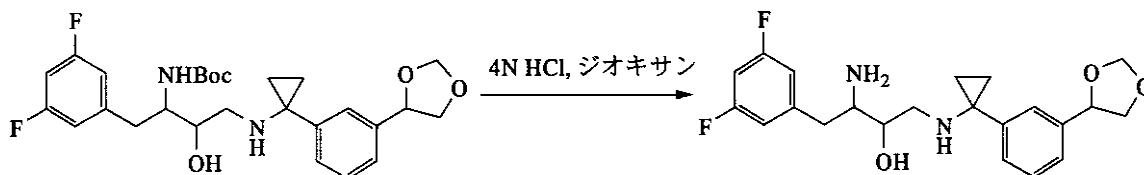
【0330】

方法[1]保持時間1.73分、HPLC(M+=505)による。

工程6. 1-(1-(3-(1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール

【0331】

【化40】



10

【0332】

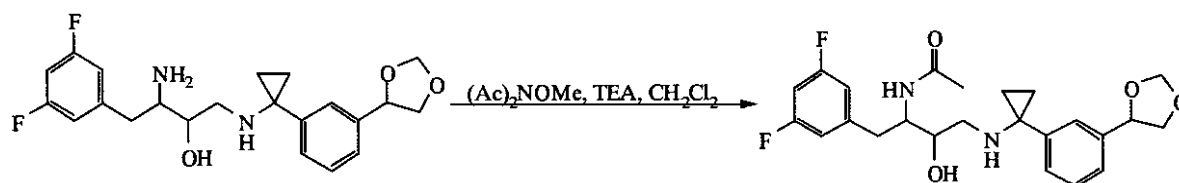
この工程は、実施例3の工程5に記載の手順に従って実施した。

方法[1]保持時間1.08分、HPLC(M+=405)による。

工程7. N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキサラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0333】

【化41】



20

【0334】

この工程は、実施例3の工程6に記載の手順に従って実施した。

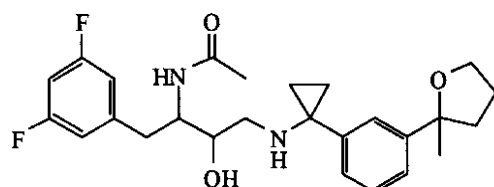
方法[7]保持時間2.89分、HPLC(M+=447)による。

【0335】

実施例7: N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0336】

【化42】



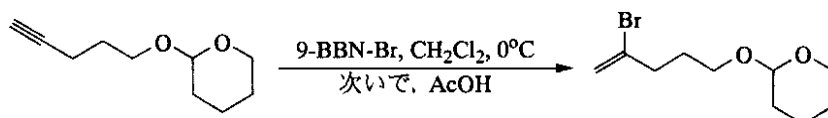
30

【0337】

工程1. 2-(4-ブロモペンチ-4-エニルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン

【0338】

【化43】



40

【0339】

2-(ペンチ-4-イニルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(8.48g, 50.4ミリモル)の塩化メチレン溶液へ9-プロモ-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、塩化メチレン中1M(60mL, 60.0ミリモル)を0℃で加えた。6時間攪拌後、氷酢酸を加えた。18時間攪拌後、この溶液を水で希釈して、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1、49:1、および24:1 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液と

50

してフラッシュクロマトグラフ処理して、2-(4-ブロモペント-4-エニルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを不純な黄色い油状物として得た。

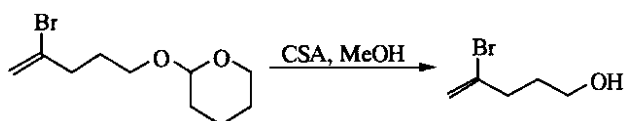
【0340】

方法[1]保持時間2.48分、HPLC(M+Na=271および273)による。

工程2. 4-ブロモペント-4-エン-1-オール

【0341】

【化44】



10

【0342】

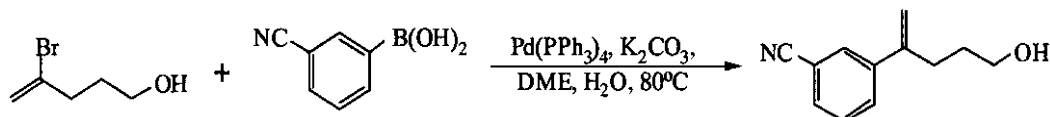
メタノール(50mL)中の上記工程1からの不純な2-(4-ブロモペント-4-エニルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピランとカンファースルホン酸(515mg, 2.22ミリモル)を5日間攪拌した。この溶液を濃縮し、残渣を、9:1、4:1、および7:3 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、4-ブロモペント-4-エン-1-オールを不純な油状物として得た。

【0343】

工程3. 3-(5-ヒドロキシペント-1-エン-2-イル)ベンゾニトリル

【0344】

【化45】



20

【0345】

水(50mL)およびジメトキシエタン(50mL)中の不純な4-ブロモペント-4-エン-1-オール、3-シアノフェニルボロン酸(2.93g, 19.9ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(255mg, 221μモル)、および炭酸カリウム(7.82g, 56.6ミリモル)を80℃に予熱した油浴へ入れた。18時間攪拌後、この溶液をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、9:1、4:1、7:3、および3:2 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、660mgの3-(5-ヒドロキシペント-1-エン-2-イル)ベンゾニトリルを黄色い油状物として得た。

30

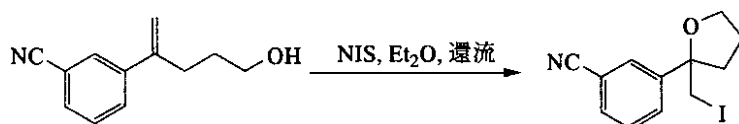
【0346】

方法[1]保持時間1.60分、HPLC(M+=188)による。

工程4. 3-(2-(ヨードメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリル

【0347】

【化46】



40

【0348】

ジエチルエーテル中の3-(5-ヒドロキシペント-1-エン-2-イル)ベンゾニトリル(627mg, 3.35ミリモル)およびN-ヨードスクシンイミド(5.51g, 24.5ミリモル)を45℃に予熱した油浴へ入れた。18時間攪拌後、この不均質な混合物を濾過して、濾液を濃縮した。残渣を、49:1、24:1、23:2、および22:3 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、3-(2-(ヨードメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリルを澄明な油状物として得た。

50

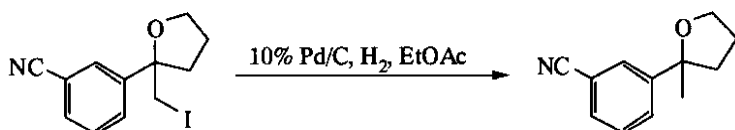
【0349】

方法[1]保持時間2.22分、HPLC(M+=314)による。

工程5. 3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリル

【0350】

【化47】



【0351】

10

3-(2-(ヨードメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリルと10% Pd/C(1.00g)に続いて、酢酸エチル(50mL)とジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)をパール・ボトル (Par r bottle) へ入れた。パー・ボトルを真空にして、水素で3回再充填した。パール・ボトルに水素を充填(15psi)して、1時間振り混ぜた。この不均質な混合物をセライトに通して濾過して、濾液を濃縮した。残渣を、19:1、9:1、17:3、および4:1 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、150mg(2工程で収率24%)の3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリルを澄明な油状物として得た。

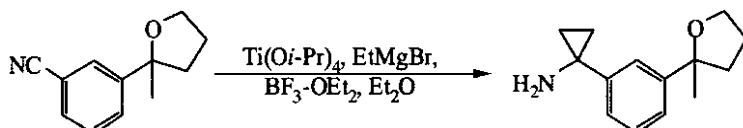
【0352】

工程6. 1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミン

【0353】

20

【化48】



【0354】

3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリル(144mg, 769 μ モル)およびチタン(IV)イソプロポキシド(0.28mL, 949 μ モル)のジエチルエーテル(5mL)溶液へ臭化マグネシウムエチル、ジエチルエーテル中1M(2.0mL, 2.0ミリモル)を0℃でゆっくり滴下した。溶液が橙色になってから、15分後に氷浴を外した。さらに1時間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.27mL, 2.15ミリモル)を速やかに加えた。30分間攪拌後、この茶褐色の不均質な混合物を10%塩酸水溶液で希釈した。15分間攪拌後、3N水酸化ナトリウム水溶液の添加により、この不均質な混合物をアルカリ性にした。さらに15分間攪拌後、この不均質な混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1:0.1、49:1:0.1、24:1:0.1、および23:2:0.2 塩化メチレン:メタノール:濃水酸化アンモニウムを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、50mg(収率30%)の1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンを澄明な油状物として得た。

30

【0355】

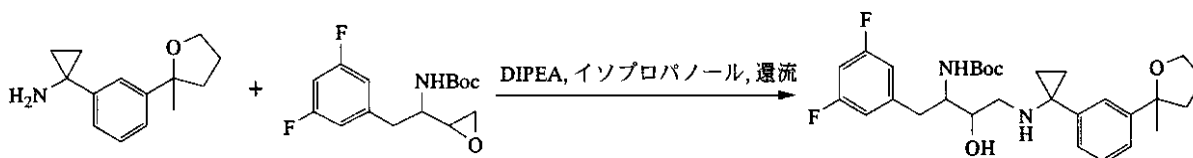
方法[1]保持時間0.91分、HPLC(M+=218)による。

40

工程7. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0356】

【化49】



【0357】

50

化合物(5)を1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンで置き換えること以外は実施例3の工程4の手順に従って、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。

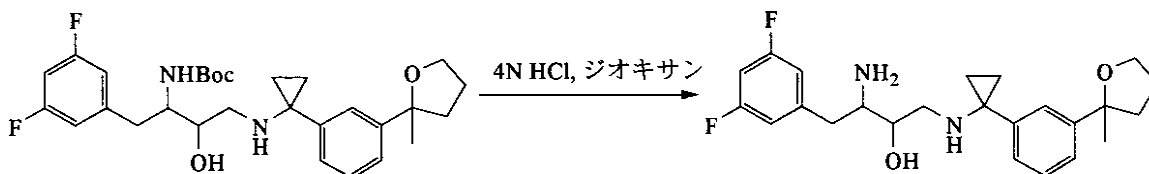
【0358】

方法[1]保持時間1.90分、HPLC(M+=517)による。

工程8. 3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール

【0359】

【化50】



10

【0360】

この工程は、実施例3の工程5に記載の手順に従って実施した。

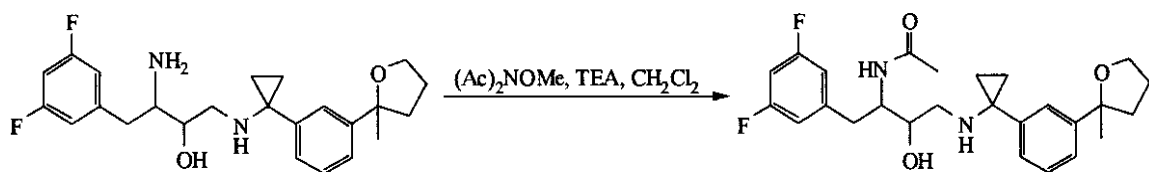
方法[1]保持時間1.29分、HPLC(M+=417)による。

工程9. N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

20

【0361】

【化51】



【0362】

この工程は、実施例3の工程6に記載の手順に従って実施した。

方法[7]保持時間3.70分、HPLC(M+=459)による。

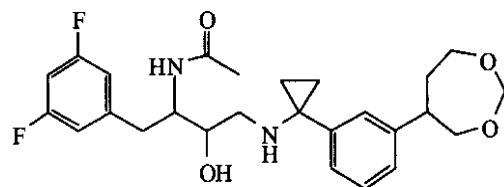
30

【0363】

実施例8: N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0364】

【化52】



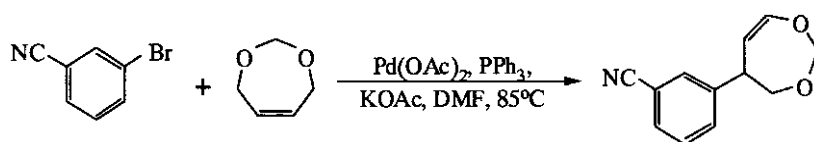
40

【0365】

工程1. 3-(4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン-5-イル)ベンゾニトリル

【0366】

【化53】



【0367】

ジメチルホルムアミド(60mL)中の酢酸パラジウム(II)(1.50g, 6.68ミリモル)、トリフ

50

エニルホスフィン(3.50g, 13.3ミリモル)、3-ブロモベンゾニトリル(9.26g, 50.9ミリモル)、酢酸カリウム(19.48g, 198ミリモル)、および4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン(12.0 mL, 126ミリモル)を85℃に予熱した油浴へ入れた。18時間攪拌後、この不均質な混合物を周囲温度へ冷やし、水で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、19:1、9:1、17:3、および4:1 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、6.32g(収率62%)の3-(4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン-5-イル)ベンゾニトリルを白い固形物として得た。

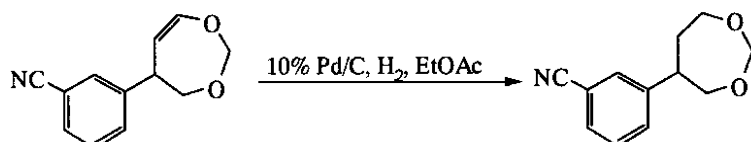
【0368】

方法[1]保持時間1.83分、HPLC(M+=202)による。

工程2. 3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)ベンゾニトリル

【0369】

【化54】



【0370】

3-(4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン-5-イル)ベンゾニトリル(6.00g, 29.8ミリモル)と10% Pd/C(2.70g)に続いて、酢酸エチル(100mL)をパール・ボトルへ入れた。パール・ボトルを真空にして、水素で3回再充填した。パール・ボトルを水素で充填(20psi)して、4時間振り混ぜた。この不均質な混合物をセライトに通して濾過して、濾液を濃縮した。残渣を、19:1、9:1、17:3、4:1、3:1、および7:3 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、2.14gの3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)ベンゾニトリルを不純な油状物として得た。

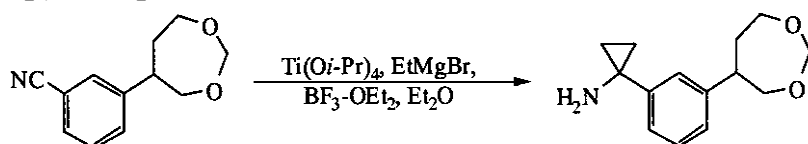
【0371】

方法[1]保持時間1.60分、HPLC(M+=204)による。

工程3. 1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロパンアミン

【0372】

【化55】



【0373】

不純な3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)ベンゾニトリル(2.14g, 10.5<ミリモル)およびチタン(IV)イソプロポキシド(3.7mL, 12.6ミリモル)のジエチルエーテル(50mL)溶液へ臭化マグネシウムエチル、ジエチルエーテル中3M(8.5mL, 25.5ミリモル)を0℃でゆっくり滴下した。溶液が橙色になってから、15分後に氷浴を外した。さらに1時間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(3.3mL, 26.3ミリモル)を速やかに加えた。30分間攪拌後、この茶褐色の不均質な混合物を10%塩酸水溶液で希釈した。15分間攪拌後、3N水酸化ナトリウム水溶液の添加により、この不均質な混合物をアルカリ性にした。さらに15分間攪拌後、この不均質な混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1:0.1、49:1:0.1、24:1:0.1、および23:2:0.2 塩化メチレン:メタノール:濃水酸化アンモニウムを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロパンアミンを不純な黄色い油状物として得た。

【0374】

方法[3]保持時間2.87分、HPLC(M+=234)による。

工程4. (4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)-1-(3,

10

20

30

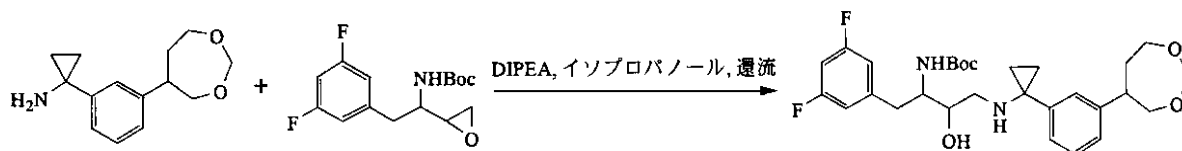
40

50

5-(ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0375】

【化56】



【0376】

化合物(5)を1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロパンアミンで置き換えること以外は実施例3の工程4の手順に従って、4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)-シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。

10

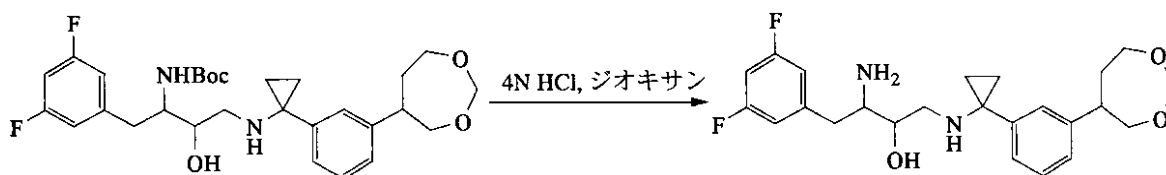
【0377】

方法[1]保持時間1.80分、HPLC(M+=533)による。

工程5. 1-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール

【0378】

【化57】



20

【0379】

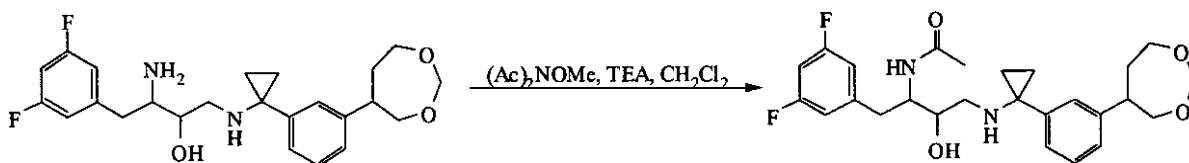
この工程は、実施例3の工程5に記載の手順に従って実施した。

方法[7]保持時間2.34分、HPLC(M+=433)による。

工程6. N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0380】

【化58】



30

【0381】

この工程は、実施例3の工程6に記載の手順に従って実施した。

方法[7]保持時間3.14分、HPLC(M+=475)による。

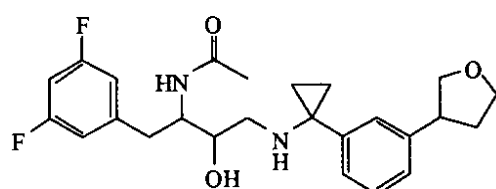
【0382】

実施例9:N-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

40

【0383】

【化59】



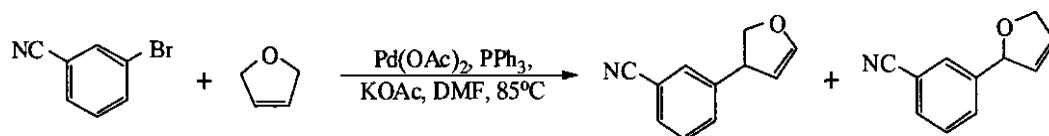
【0384】

工程1. 3-(2,3-ジヒドロフラン-3-イル)ベンズニトリル

50

【0385】

【化60】



【0386】

ジメチルホルムアミド(50mL)中の酢酸パラジウム(II)(548mg, 2.44ミリモル)、トリフェニルホスフィン(1.28g, 4.88ミリモル)、3-ブロモベンゾニトリル(3.74g, 20.5ミリモル)、酢酸カリウム(6.12g, 62.4ミリモル)、および2,5-ジヒドロフラン(10.0mL, 120ミリモル)を85℃に予熱した油浴へ入れた。18時間攪拌後、この不均質な混合物を周囲温度へ冷やし、水で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、19:1、9:1、17:3、および4:1 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、3-(2,3-ジヒドロフラン-3-イル)ベンゾニトリルと3-(2,5-ジヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリルを油状物として得た。

10

【0387】

3-(2,3-ジヒドロフラン-3-イル)ベンゾニトリルについては、方法[1]保持時間1.80分、HPLC(M+=172)による。

3-(2,5-ジヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリルについては、方法[1]保持時間1.60分、HPLC(M+=172)による。

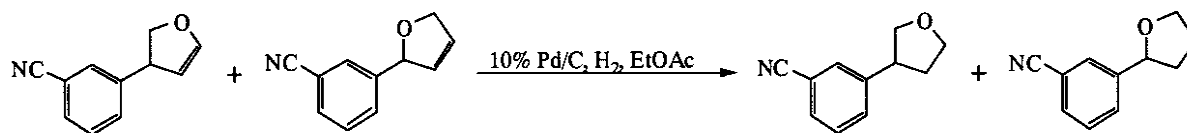
20

【0388】

工程2. 3-(2,3-テトラヒドロフラン-3-イル)ベンゾニトリル

【0389】

【化61】



【0390】

3-(2,3-ジヒドロフラン-3-イル)ベンゾニトリルおよび3-(2,5-ジヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリルと10% Pd/C(500mg)の混合物に続いて、酢酸エチル(50mL)をパール・ボトルへ入れた。パール・ボトルを真空にして、水素で3回再充填した。パール・ボトルを水素で充填(20psi)して、4時間振り混ぜた。この不均質な混合物をセライトに通して濾過して、濾液を濃縮した。残渣を、19:1、9:1、17:3、4:1、3:1、および7:3 ヘキサン:酢酸エチルを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、165mg(2工程で収率5%)の3-(テトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリルと465mg(2工程で収率13%)の3-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンゾニトリルを澄明な油状物として得た。

30

【0391】

3-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンゾニトリルについては、方法[1]保持時間1.49分、HPLC(M+=174)による。

3-(テトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾニトリルについては、方法[1]保持時間1.67分、HPLC(M+=174)による。

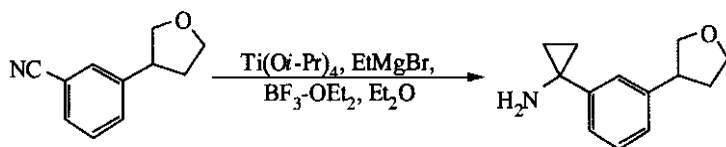
40

【0392】

工程3. 1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロパンアミン

【0393】

【化 6 2】



【0 3 9 4】

ジエチルエーテル(10mL)中の不純な3-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンゾニトリル(460mg, 2.66ミリモル)およびチタン(IV)イソプロポキシド(0.90mL, 3.07ミリモル)の溶液へ臭化マグネシウムエチル、ジエチルエーテル中3M(2.0mL, 6.00ミリモル)を0℃でゆっくり滴下した。溶液が橙色になってから、15分後に氷浴を外した。さらに1時間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.75mL, 5.97ミリモル)を速やかに加えた。30分間攪拌後、この茶褐色の不均質な混合物を10%塩酸水溶液で希釈した。15分間攪拌後、3N水酸化ナトリウム水溶液の添加により、この不均質な混合物をアルカリ性にした。さらに15分間攪拌後、この不均質な混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1:0.1、49:1:0.1、24:1:0.1、および23:2:0.2 塩化メチレン:メタノール:濃水酸化アンモニウムを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、165mg(収率30%)の1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロパンアミンを不純な黄色い油状物として得た。

10

【0 3 9 5】

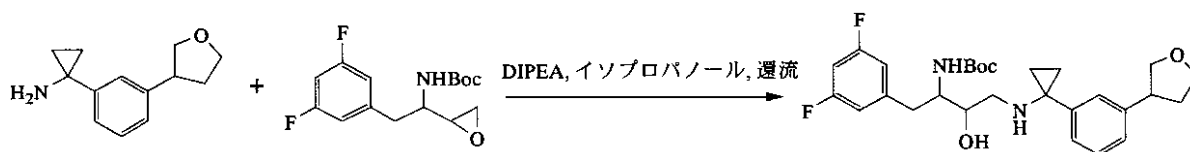
方法[1]保持時間0.49分、HPLC(M+=204)による。

20

工程4. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0 3 9 6】

【化 6 3】



【0 3 9 7】

化合物(5)を1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロパンアミンで置き換えること以外は実施例3の工程4の手順に従って、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。

30

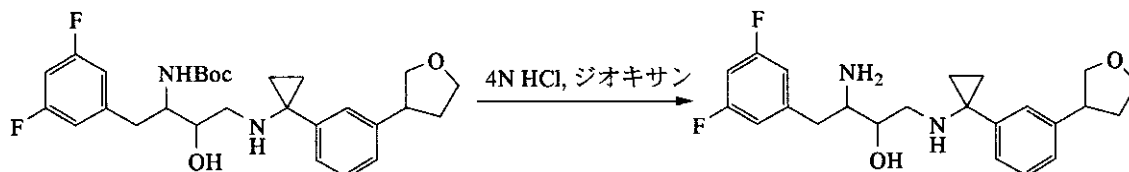
【0 3 9 8】

方法[1]保持時間1.77分、HPLC(M+=503)による。

工程5. 3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール

【0 3 9 9】

【化 6 4】



40

【0 4 0 0】

この工程は、実施例3の工程5に記載の手順に従って実施した。

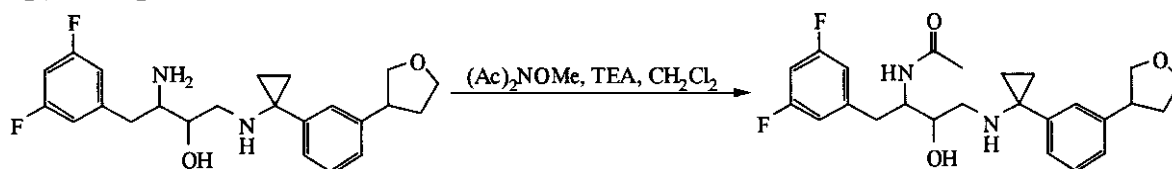
方法[1]保持時間1.11分、HPLC(M+=403)による。

工程6. N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0 4 0 1】

50

【化 6 5】



【0 4 0 2】

この工程は、実施例3の工程6に記載の手順に従って実施した。

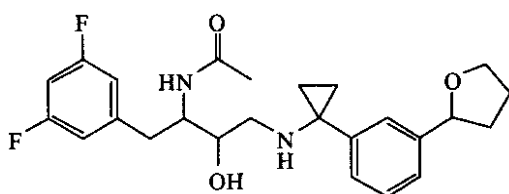
方法[1]保持時間1.35分、HPLC(M+=445)による。

【0 4 0 3】

実施例10:N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0 4 0 4】

【化 6 6】

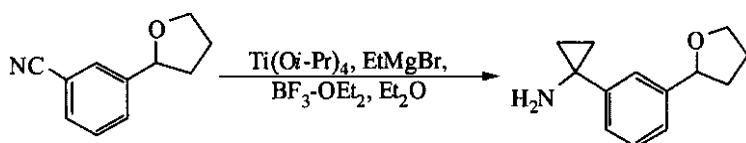


【0 4 0 5】

工程1. 1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミン

【0 4 0 6】

【化 6 7】



【0 4 0 7】

ジエチルエーテル(5mL)中の実施例9のように製造した不純な3-(テトラヒドロフラン-2-イル)ベンズニトリル(165mg, 953 μモル)とチタン(IV)イソプロポキシド(0.31mL, 1.05ミリモル)の溶液へ臭化マグネシウムエチル、ジエチルエーテル中3M(0.70mL, 2.10ミリモル)を0℃でゆっくり滴下した。溶液が橙色になってから、15分後に氷浴を外した。さらに1時間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.25mL, 1.99ミリモル)を速やかに加えた。30分間攪拌後、この茶褐色の不均質な混合物を10%塩酸水溶液で希釈した。15分間攪拌後、3N水酸化ナトリウム水溶液の添加により、この不均質な混合物をアルカリ性にした。さらに15分間攪拌後、この不均質な混合物を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、99:1:0.1、49:1:0.1、24:1:0.1、および23:2:0.2 塩化メチレン:メタノール:濃水酸化アンモニウムを溶離液としてフラッシュクロマトグラフ処理して、88mg(収率45%)の1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンを澄明な油状物として得た。

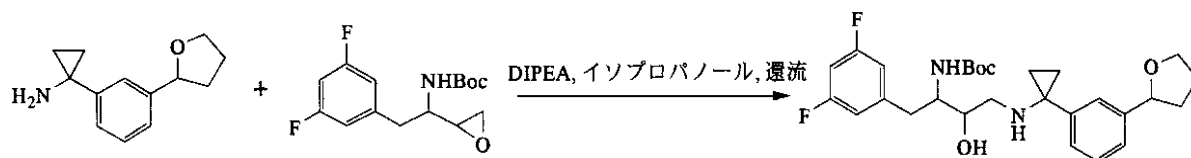
【0 4 0 8】

方法[1]保持時間0.61分、HPLC(M+=204)による。

工程2. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0 4 0 9】

【化68】



【0410】

化合物(5)を1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンで置き換えること以外は実施例3の工程4の手順に従って、(2S,3R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。

10

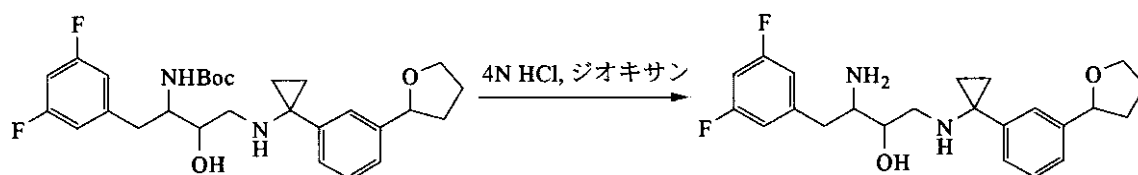
【0411】

方法[1]保持時間1.81分、HPLC(M+=503)による。

工程3. 3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール

【0412】

【化69】



20

【0413】

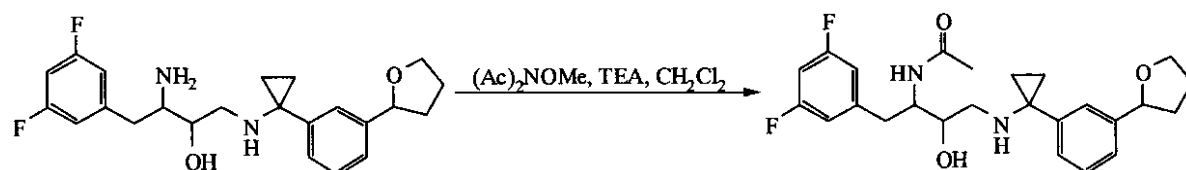
この工程は、実施例3の工程5に記載の手順に従って実施した。

方法[1]保持時間1.17分、HPLC(M+=403)による。

工程4. N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0414】

【化70】



30

【0415】

この工程は、実施例3の工程6に記載の手順に従って実施した。

方法[1]保持時間1.41分、HPLC(M+=445)による。

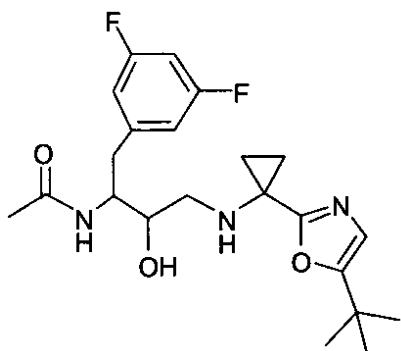
【0416】

実施例11:N-((4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

40

【0417】

【化 7 1】



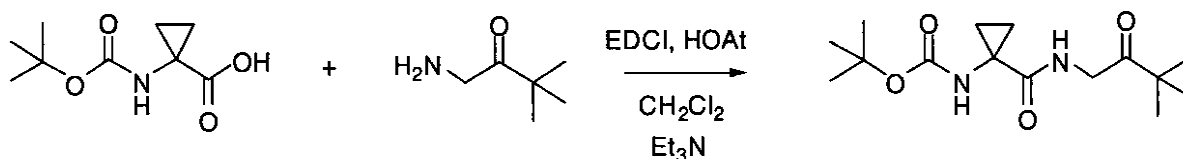
10

【0 4 1 8】

工程1. 1-(3,3-ジメチル-2-オキソブチルカルバモイル)シクロプロピル-カルバミン酸tert-ブチル

【0 4 1 9】

【化 7 2】



20

【0 4 2 0】

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボン酸(770mg, 3.84ミリモル)および1-アミノ-3,3-ジメチルブタン-2-オン(442mg, 3.84ミリモル)の塩化メチレン(2mL)攪拌溶液へ1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)(884mg, 4.61ミリモル)と1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(52mg, 0.384ミリモル)を加えた。トリエチルアミン(1.06mL, 7.69ミリモル)を加えて、生じる溶液を室温で16時間攪拌した。この混合物を塩化メチレン(10mL)で希釈して、飽和NaHCO₃(10mL)で洗浄した。水相を分離し、塩化メチレン(10mL)で1回抽出してから、合わせた有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、真空で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル、9/1 ~1/1)で精製して、814mg(71%)の1-(3,3-ジメチル-2-オキソブチルカルバモイル)シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチルを得た。保持時間(分)=1.696、方法[1]、MS(ESI)321.2(M+H)。

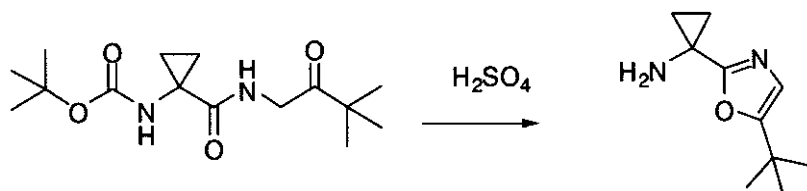
30

【0 4 2 1】

工程2. 1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロパンアミン

【0 4 2 2】

【化 7 3】



40

【0 4 2 3】

1-(3,3-ジメチル-2-オキソブチルカルバモイル)シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル(750mg, 2.51ミリモル)を濃硫酸(2mL)に溶かした。生じる溶液を85℃に予熱した油浴に入れて、15分間攪拌した。この反応混合物を室温へ冷やし、氷上へ注いで、3N NaOH水溶液の添加により中和した。この水溶液を塩化メチレン(3×5mL)で抽出してから、合わせた有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過して、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 98/2/0.2~80/20/2)で精製して、230mg(51%)の1-(5

50

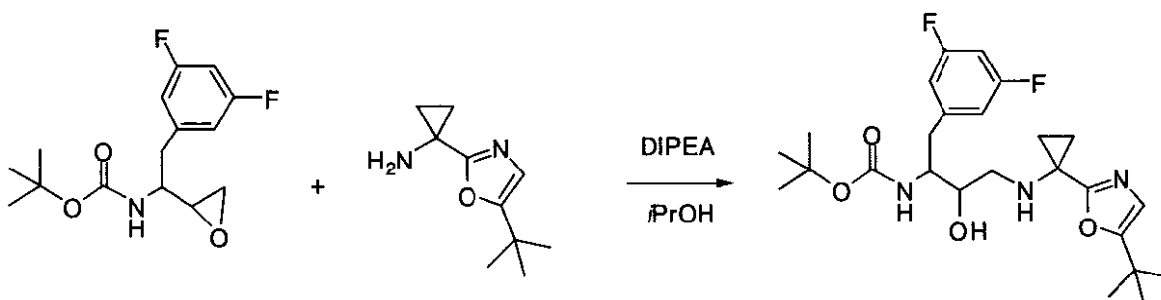
-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロパンアミンを得た。保持時間(分)=2.880、方法[3]、MS(ESI)181.1(M+H)。

【0424】

工程3. 4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0425】

【化74】



10

【0426】

1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロパンアミン(200mg, 1.11ミリモル)のイソプロパノール(2.2mL)溶液へ2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(398mg, 1.33ミリモル)を加えた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(579 μ L, 3.33ミリモル)を加えて、この反応混合物を75°Cで20時間攪拌した。生じる溶液を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/ NH_4OH , 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、379mg(72%)の4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。保持時間(分)=1.876、方法[1]、MS(ESI)480.2(M+H)。

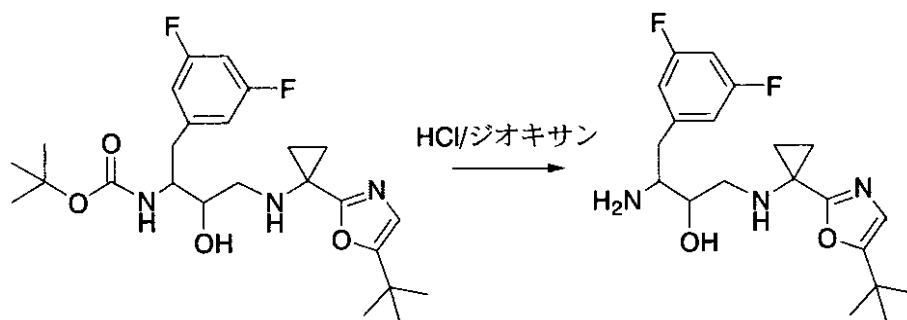
20

【0427】

工程4. 3-アミノ-1-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール

【0428】

【化75】



30

【0429】

4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(350mg, 0.729ミリモル)をHCl/ジオキサン(2mL, 4N)で覆って、この反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。生じる懸濁液を真空で濃縮して、3-アミノ-1-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール(347mg)を得た。保持時間(分)=1.305、方法[1]、MS(ESI)380.2(M+H)。

40

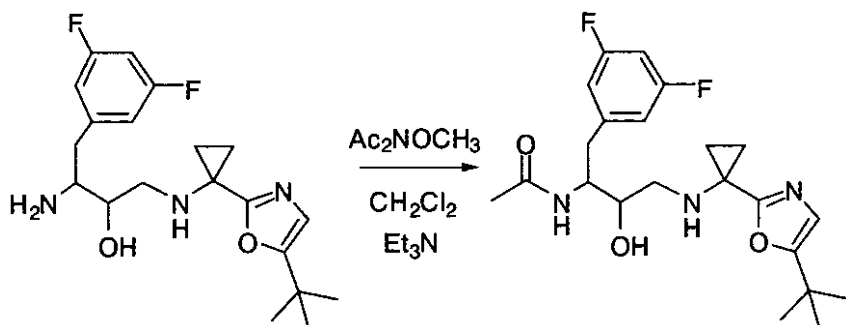
【0430】

工程5. N-4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0431】

50

【化 7 6】



10

【 0 4 3 2】

3-アミノ-1-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール(320mg, 0.707ミリモル)およびトリエチルアミン(1 mL)の塩化メチレン(3mL)溶液へN-メトキシジアセトアミド(124 μ L, 1.06ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌すると、その後でHPLCは、この反応が完了していることを示した。この混合物を塩化メチレン(10mL)で希釈して飽和NaHCO₃(10mL)で洗浄した後で、水相を分離して、塩化メチレン(10mL)で1回抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 99/1/0.1~90/10/1)で、そして分取用HPLCにより精製して、N-(4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミドを得た。保持時間(分)=1.481、方法[1]、MS(ESI)422.2(M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.65-6.57 (m, 2H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.08 (dd, J= 14.3, 3.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J= 14.3, 9.9 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.22 (s, 9H)。

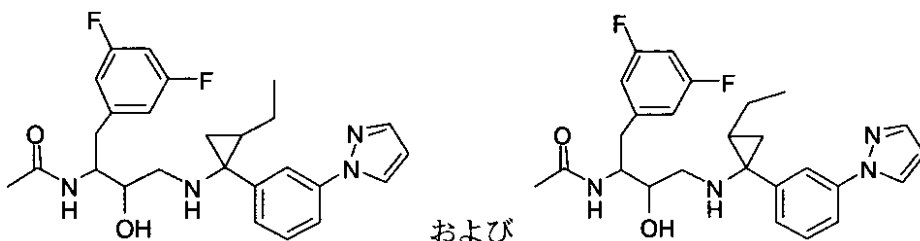
20

【 0 4 3 3】

実施例12:N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【 0 4 3 4】

【化 7 7】



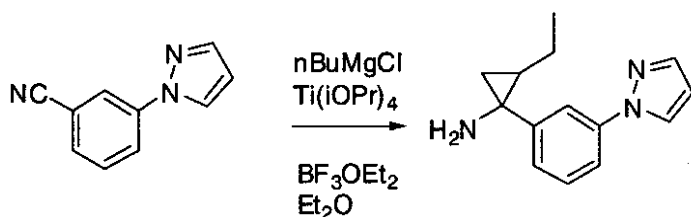
30

【 0 4 3 5】

工程1. 1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロパンアミン

【 0 4 3 6】

【化 7 8】



【 0 4 3 7】

3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル(1.10g, 6.50ミリモル)のエチルエーテル(32 mL)溶液へヒタンテトライソプロポキシド(1.97mL, 7.15ミリモル)を加えて、生じる溶液

50

を室温で10分間攪拌した。この混合物を0℃へ冷やして、n-BuMgCl (2M溶液の6.5mL, 13.0ミリモル)を20分間かけて加えた。この反応混合物を室温へ温めて、そのまま40分間攪拌した後で、TLCは、出発物質の完全な消費を示した。この溶液をへ0℃へ冷やして、BF₃・OEt₂ (1.63mL, 13.0ミリモル)を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した後で、HCl水溶液 (1N溶液の2mL)とNaOH水溶液 (3N溶液の3mL)を加えた。次いで、この混合物を酢酸エチル (3×20mL)で抽出し、合わせた有機相を乾燥 (Na₂SO₄)させ、濾過し、真空で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロパンアミンを2つの分離可能なジアステレオマーとして得た;主要ジアステレオマー (491mg, 33%)、保持時間 (分)=4.866、方法[8]、MS (ESI) 228.1 (M+H)。マイナーのジアステレオマー (281mg, 19%)、保持時間 (分)=4.670、方法[8]、MS (ESI) 228.1 (M+H)。

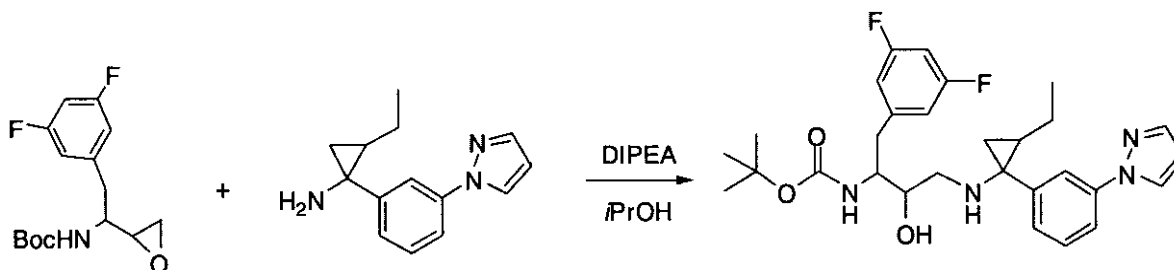
10

【0438】

工程2. (4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0439】

【化79】



20

【0440】

1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロパンアミン (主要ジアステレオマー: 380mg, 1.67ミリモル) のイソプロパノール (3.3mL) 溶液へ 2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル (600mg, 2.00ミリモル) を加えた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (873μL, 5.01ミリモル) を加えて、この反応混合物を75℃で20時間攪拌した。2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル (300mg, 1.00ミリモル) の第二の添加を行って、この反応混合物を75℃でさらに20時間攪拌した。生じる溶液を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (773mg, 88%) を得た。保持時間 (分)=1.902、方法[1]、MS (ESI) 527.3 (M+H)。

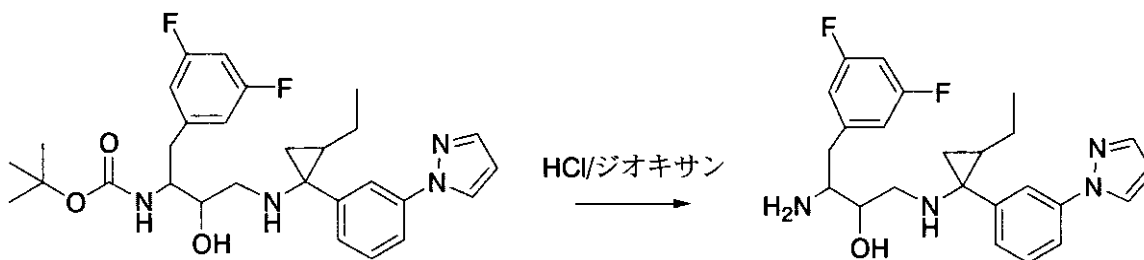
30

【0441】

工程3. 1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール

【0442】

【化80】



40

【0443】

4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-

50

ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(750mg, 1.42ミリモル)をHCl/ジオキサン(5mL, 4N)で覆って、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。生じる懸濁液を真空中で濃縮して、1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール(712mg)を得た。保持時間(分)=1.323、方法[1]、MS(ESI)427.3(M+H)。

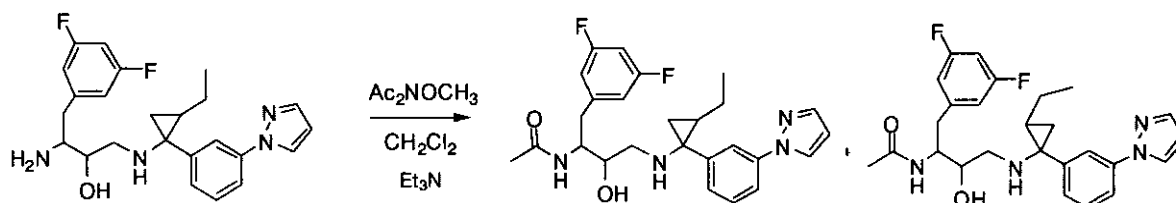
【0444】

工程4. N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0445】

【化81】

10



【0446】

1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール(701mg, 1.40ミリモル)およびトリエチルアミン(2mL)の塩化メチレン(5mL)溶液へN-メトキシジアセトアミド(246μL, 2.11ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した後で、HPLCは、この反応が完了していることを示した。この混合物を塩化メチレン(20mL)で希釈して飽和NaHCO₃(20mL)で洗浄した後で、水相を分離して、塩化メチレン(20mL)で1回抽出した。次いで、合わせた有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 99/1/0.1~90/10/1)で、そして分取用HPLCにより精製して、N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミドの2つのジアステレオマーを得た。

20

【0447】

ジアステレオマーA: 保持時間(分)=3.836、方法[7]、MS(ESI)469.2(M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88-7.73 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71-6.56 (m, 3H), 6.51-6.48 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 7.1, 6.0 Hz, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.80-2.53 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.60 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.09 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75-0.60 (m, 1H)。

30

【0448】

ジアステレオマーB: 保持時間(分)=3.929、方法[7]、MS(ESI)469.2(M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71-6.59 (m, 3H), 6.52-6.49 (m, 1H), 6.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.06-2.80 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 14.3, 9.3 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.55-1.38 (m, 2H), 1.05 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75-0.60 (m, 2H)。

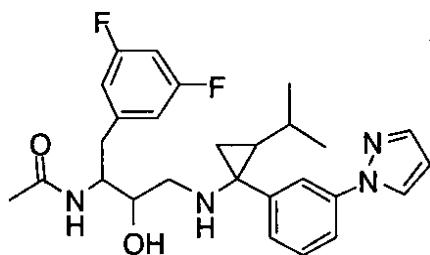
40

【0449】

実施例13: N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

【0450】

【化 8 2】



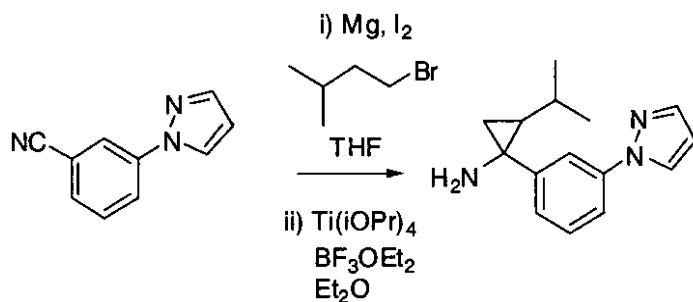
【0 4 5 1】

工程1. 1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロパンアミン

10

【0 4 5 2】

【化 8 3】



20

【0 4 5 3】

マグネシウムくず(2.19g, 90ミリモル)を丸底フラスコに入れて、N₂の雰囲気下で5時間激しく攪拌した。このマグネシウムへTHF(15mL)とヨウ素(20mg)を加え、続いて1-ブromo-3-メチルブタン(4.54g, 30ミリモル)のTHF(30mL)溶液を滴下した。生じる混合物を還流させ始めて10分後に、70℃へ予熱した油浴にフラスコを入れることによってこれを維持した。この反応物を3時間環流させて、引き続き室温で18時間攪拌した。別のフラスコにおいて、3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル(1.97g, 11.6ミリモル)のEt₂O(58mL)溶液へチタネートライソプロポキシド(3.54g, 12.8ミリモル)を加えて、生じる溶液を室温で10分間攪拌した。この混合物を0℃へ冷やして、先の工程で産生した臭化マグネシウムイソペンチル(1M溶液の23mL, 23.2ミリモル)を20分間かけて加えた。この反応混合物を室温へ温めて、そのまま1時間攪拌した後で、TLCは、出発物質の完全な消費を示した。この溶液を0℃へ冷やして、BF₃·OEt₂(2.93mL, 23.2ミリモル)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後で、HCl水溶液(1N溶液の3mL)とNaOH水溶液(3N溶液の20mL)を加えた。次いで、この混合物を酢酸エチル(3×40mL)で抽出し、合わせた有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、真空で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 9/1/0.1~90/10/1)で精製して、1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロパンアミンを2つの分離可能なジアステレオマーとして得た;主要ジアステレオマー(791mg, 28%)、保持時間(分)=2.242、方法[7]、MS(ESI)242.1(M+H)。マイナーのジアステレオマー(251mg, 9%)、保持時間(分)=2.226、方法[7]、MS(ESI)242.1(M+H)。

30

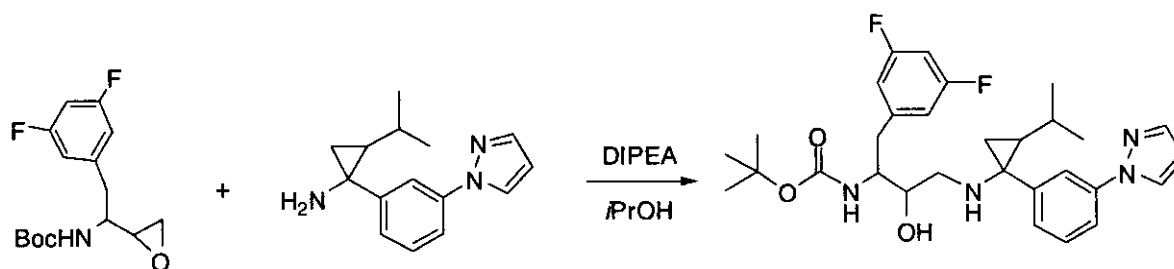
【0 4 5 4】

工程2. 4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

40

【0 4 5 5】

【化 8 4】



【0 4 5 6】

10

1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロパンアミン(主要ジアステレオマー、777mg, 3.21ミリモル)のイソプロパノール(6.5mL)溶液へ2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(1.91mg, 6.42ミリモル)を加えた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.6mL, 9.63ミリモル)を加えて、この反応混合物を75℃で48時間攪拌した。生じる溶液を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.71mg, 定量的)を得た。保持時間(分)=1.983、方法[1]、MS(ESI)541.6(M+H)。

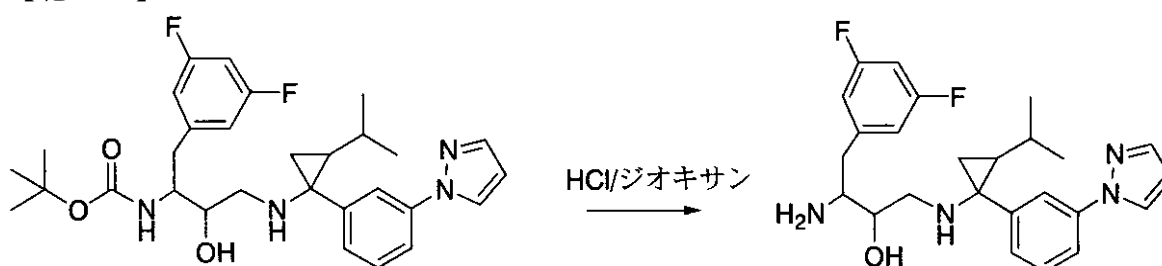
【0 4 5 7】

20

工程3. 1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール

【0 4 5 8】

【化 8 5】



30

【0 4 5 9】

4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.70mg, 3.14ミリモル)をHCl/ジオキサン(10mL, 4N)で覆って、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。生じる懸濁液を真空で濃縮して、1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール(1.39g)を得た。保持時間(分)=1.386、方法[1]、MS(ESI)441.5(M+H)。

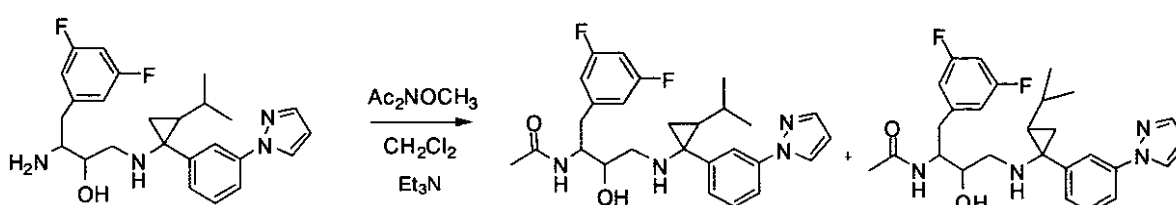
【0 4 6 0】

工程4. N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド

40

【0 4 6 1】

【化 8 6】



【0 4 6 2】

50

1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン-2-オール(1.38g, 3.13ミリモル)およびトリエチルアミン(3mL)の塩化メチレン(7mL)溶液へN-メトキシジアセトアミド(1.10mL, 9.39ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌した後で、HPLCは、この反応が完了していることを示した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/ NH_4OH , 99/1/0.1~90/10/1)で、そして分取用HPLCにより精製して、N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミドの2つのジアステレオマーを得た。

【0463】

10

ジアステレオマーA:保持時間(分)=4.265、方法[7]、MS(ESI)483.5(M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.68-6.48 (m, 4H), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (dd, $J = 9.9, 7.1$ Hz, 1H), 1.53 (dd, $J = 10.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.70-0.55 (m, 1H)。

【0464】

ジアステレオマーB:保持時間(分)=4.360、方法[7]、MS(ESI)483.5(M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.50 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 2H), 6.71-6.46 (m, 4H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 14.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 14.3, 9.3$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.41 (dd, $J = 9.9, 6.6$ Hz, 1H), 1.14 (dd, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.72-0.61 (m, 1H)。

20

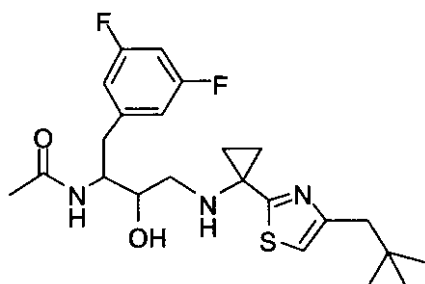
【0465】

実施例14:N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0466】

【化87】

30



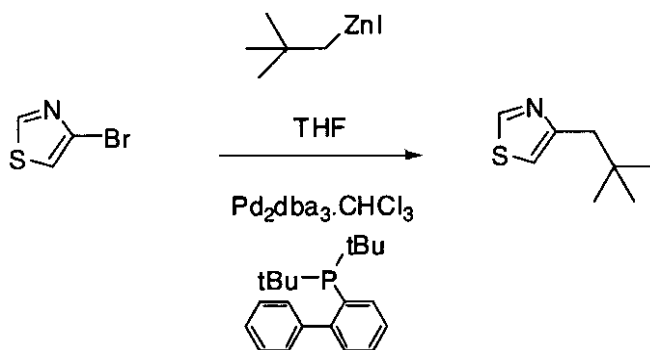
【0467】

工程1. 4-ネオペンチルチアゾール

【0468】

40

【化 8 8】



10

【0 4 6 9】

4-ブロモチアゾール(1.98g, 12.1ミリモル)をヨウ化亜鉛ネオペンチルの0.5M THF溶液(96mL, 48.2ミリモル)で覆った。 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (624mg, 0.603ミリモル)と2(-ジ-tert-ブチルホスフィン)ピフェニル(720mg, 2.41ミリモル)を加えて、この反応混合物を、70℃へ予熱した油浴に入れた。生じる溶液をそのまま70℃で24時間攪拌した。生じる混合物を室温へ冷やし、真空で濃縮し、残渣を酢酸エチル(100mL)に溶かして、引き続きNaOH水溶液(2×40mL, 3N)で洗浄した。次いで、有機相を乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過し、真空で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル 8/2)で精製して、4-ネオペンチルチアゾール(1.42g, 75%)を得た。保持時間(分)=1.198、方法[1]、MS(ESI)156.1(M+H)。

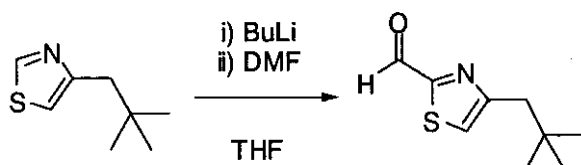
20

【0 4 7 0】

工程2. 4-ネオペンチルチアゾール-2-カルバルデヒド

【0 4 7 1】

【化 8 9】



30

【0 4 7 2】

4-ネオペンチルチアゾール(1.26g, 8.11ミリモル)をTHF(15mL)に溶かして、-78℃へ冷やした。 n-BuLi (5.07mL, 8.11ミリモル)を15分間かけて滴下して、生じる溶液をそのまま-78℃で20分間攪拌した。 DMF (0.94mL, 12.17ミリモル)を1分量で加えて、この反応混合物を10分間攪拌した後で、そのまま室温へ温めた。飽和 NH_4Cl (10mL)を加えて、生じる混合物を Et_2O (2×20mL)で抽出した。次いで、有機相を乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過し、真空で濃縮して、4-ネオペンチルチアゾール-2-カルバルデヒドを得た。保持時間(分)=2.169、方法[1]、MS(ESI)184.1(M+H)。

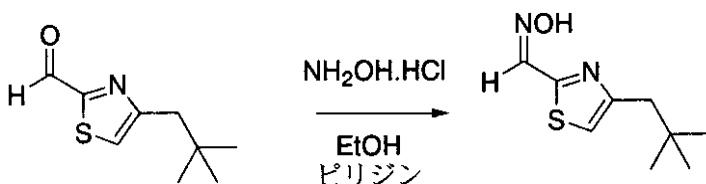
【0 4 7 3】

工程3. 4-ネオペンチルチアゾール-2-カルバルデヒドオキシム

40

【0 4 7 4】

【化 9 0】



【0 4 7 5】

4-ネオペンチルチアゾール-2-カルバルデヒド(1.48g, 8.11ミリモル)のエタノール/ピリジン(10mL, 1/1, v/v)溶液へ塩酸ヒドロキシルアミン(845mg, 12.16ミリモル)を加えた

50

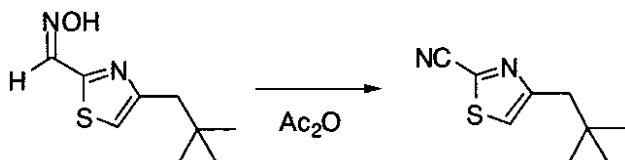
。生じる溶液を室温で3時間攪拌して、引き続き真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレン(20 mL)に溶かして、水(20mL)で洗浄した。次いで、有機相を乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-ネオペンチルチアゾール-2-カルバルデヒドオキシムを得た。保持時間(分)=1.764および1.861、方法[1]、MS(ESI)199.1(M+H)。

【0476】

工程4. 4-ネオペンチルチアゾール-2-カルボニトリル

【0477】

【化91】



10

【0478】

4-ネオペンチルチアゾール-2-カルバルデヒドオキシム(1.60g, 8.11ミリモル)を無水酢酸(1.65mL, 16.2ミリモル)に溶かして、生じる溶液を110℃まで4時間、次いで130℃まで1時間加熱した。この混合物を室温へ冷やして、塩化メチレンの添加により希釈した。この溶液が中性のpHになるまでNaOH水溶液(3N)を加えて、生じる溶液を塩化メチレン(2×10mL)で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:ヘキサン〜ヘキサン/酢酸エチル 8/2)で精製して、4-ネオペンチルチアゾール-2-カルボニトリル(503mg, 34%, 3工程)を得た。保持時間(分)=2.79、方法[1]、MS(ESI)181.1(M+H)。

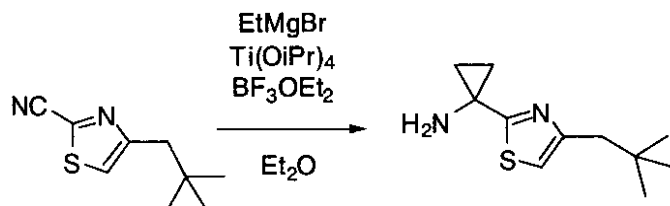
20

【0479】

工程5: 1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン

【0480】

【化92】



30

【0481】

4-ネオペンチルチアゾール-2-カルボニトリル(490mg, 2.72ミリモル)の Et_2O (13mL)溶液へヒタントライソプロポキシド(826 μL , 2.99ミリモル)を加えて、生じる溶液を室温で10分間攪拌した。この混合物を0℃へ冷やして、 EtMgBr (1M THF溶液の5.4mL, 5.43ミリモル)を20分間かけて加えた。この反応混合物を室温へ温めて、そのまま1時間攪拌した後で、TLCは、出発物質の完全な消費を示した。この溶液を0℃へ冷やして、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.682mL, 5.43ミリモル)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後で、HCl水溶液(1N溶液の1mL)とNaOH水溶液(3N溶液の5mL)を加えた。次いで、この混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出し、合わせた有機相を乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/ NH_4OH , 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン(444mg, 78%)を得た。保持時間(分)=1.149、方法[1]、MS(ESI)211.1(M+H)。

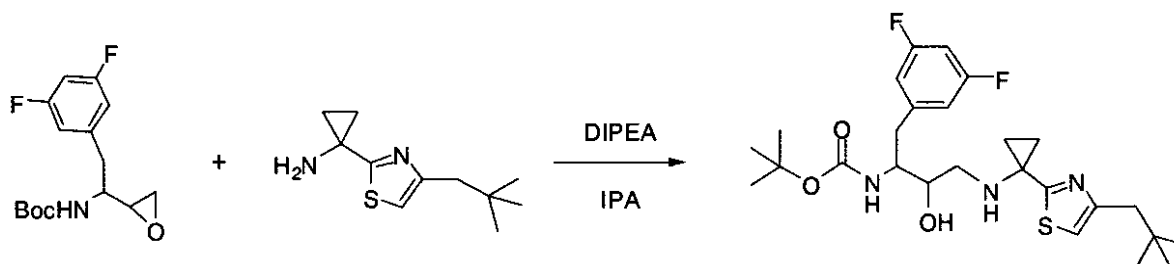
40

【0482】

工程6. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0483】

【化 9 3】



【0 4 8 4】

10

1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン(430mg, 2.04ミリモル)のイソプロパノール(5mL)溶液へ2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(917mg, 3.06ミリモル)を加えて、この反応混合物を70℃で18時間攪拌した。生じる溶液を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、771mg(74%)の(2S,3R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。保持時間(分)=2.029、方法[1]、MS(ESI)510.2(M+H)。

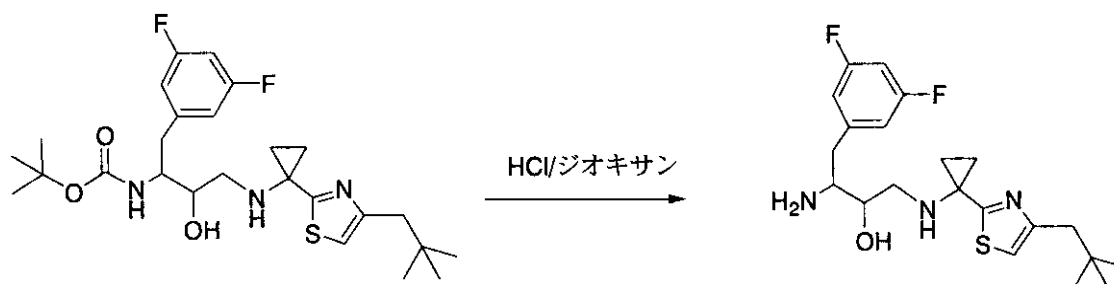
【0 4 8 5】

20

工程7. 3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール

【0 4 8 6】

【化 9 4】



30

【0 4 8 7】

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(753mg, 1.47ミリモル)をHCl/ジオキサン(5mL, 4N)で覆って、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。生じる懸濁液を真空で濃縮して、3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール(650mg, 91%)を得た。保持時間(分)=1.398、方法[1]、MS(ESI)410.2(M+H)。

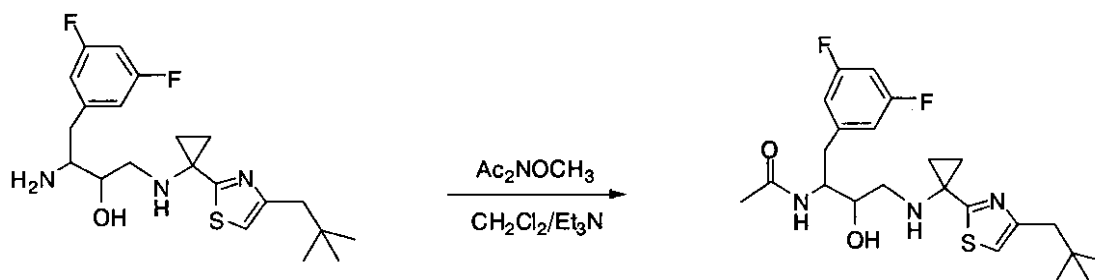
【0 4 8 8】

40

工程8. N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0 4 8 9】

【化 9 5】



【 0 4 9 0】

10

(3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール(0.620g, 1.28ミリモル)およびトリエチルアミン(2mL)の塩化メチレン(5mL)溶液へN-メトキシジアセトアミド(0.225mL, 1.93ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌した後で、HPLCは、この反応が完了していることを示した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/ NH_4OH , 98/2/0.2~90/10/1)で、そして分取用HPLCにより精製して、N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミドを得た。保持時間(分)=1.644、方法[1]、MS(ESI)452.2(M+H)。

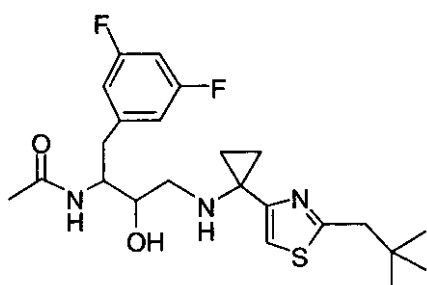
【 0 4 9 1】

20

実施例15:N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【 0 4 9 2】

【化 9 6】



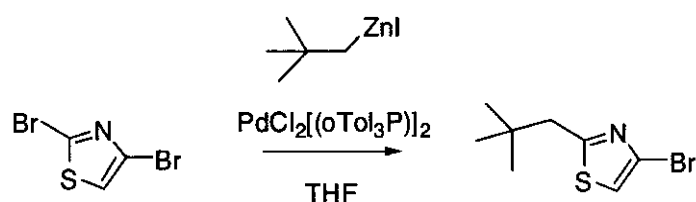
30

【 0 4 9 3】

工程1. 4-ブromo-2-ネオペンチルチアゾール

【 0 4 9 4】

【化 9 7】



40

【 0 4 9 5】

2,4-ジブromothiazole(5.98g, 24.6ミリモル)と $\text{PdCl}_2[(\text{o-Tol}_3\text{P})_2]$ (967mg, 1.23ミリモル)をヨウ化亜鉛ネオペンチル(0.5M THF溶液の49mL, 24.6ミリモル)で覆って、引き続き70℃で18時間攪拌した。生じる溶液を室温へ冷やし、塩化メチレン(50mL)で希釈して、NaOH水溶液(3N溶液の20mL)で洗浄した。有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過して、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶離液:ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル 90/10)で精製して、4-ブromo-2-ネオペンチルチアゾールを得た。保持時間(分)=2.366、方法[1]、MS(ESI)233.9(M+H)。

50

【0496】

工程2. 2-ネオペンチルチアゾール-4-カルボニトリル

【0497】

【化98】



【0498】

4-ブromo-2-ネオペンチルチアゾール(1.23g, 5.25ミリモル)のDMF(10mL)溶液へシアン化銅(I)(705mg, 7.87ミリモル)とピリジン(637 μ L, 7.87ミリモル)を加えた。この反応混合物を130℃で20時間攪拌した後で、HPLCは、この反応が完了していることを示した。この溶液を室温へ冷やし、Et₂O(20mL)で希釈して、HCl水溶液(20mL)で洗浄した。層を分離させて、水相をEt₂O(2 $\times$ 20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過して、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶離液:ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル 80/20)で精製して、2-ネオペンチルチアゾール-4-カルボニトリル(514mg, 54%)を得た。保持時間(分)=2.090、方法[1]、MS(ESI)181.1(M+H)。

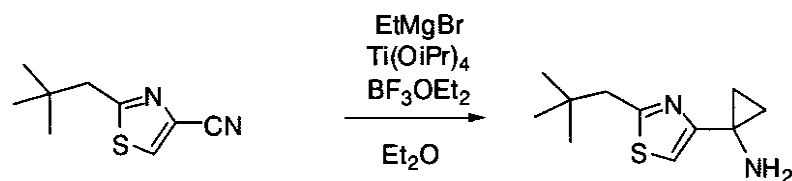
10

【0499】

工程3. 1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロパンアミン

【0500】

【化99】



20

【0501】

2-ネオペンチルチアゾール-4-カルボニトリル(501mg, 2.78ミリモル)のEt₂O(13mL)溶液へヒタンテトライソプロポキシド(845 μ L, 3.05ミリモル)を加えて、生じる溶液を室温で10分間攪拌した。この混合物を0℃へ冷やして、EtMgBr(1M THF溶液の5.5mL, 5.56ミリモル)を30分かけて加えた。この反応混合物を室温へ温めて、そのまま45分間攪拌した後で、TLCは、出発物質の完全な消費を示した。この溶液を0℃へ冷やして、BF₃·OEt₂(0.707mL, 5.56ミリモル)を加えた。この混合物を室温で45分間攪拌した後で、HCl水溶液(1N溶液の1mL)とNaOH水溶液(3N溶液の5mL)を加えた。次いで、この混合物を酢酸エチル(3 $\times$ 10mL)で抽出してから、合わせた有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、真空で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(281mg, 48%)を得た。保持時間(分)=1.113、方法[1]、MS(ESI)211.2(M+H)。

30

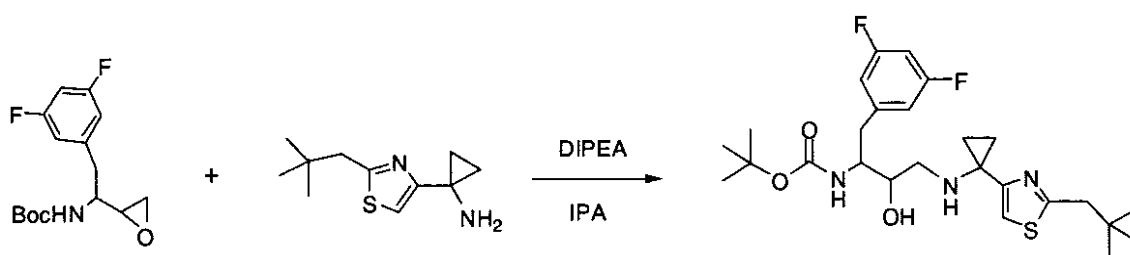
【0502】

工程4. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

40

【0503】

【化100】



50

【0504】

1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(273mg, 1.29ミリモル)のイソプロパノール(2.5mL)溶液へ2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(466mg, 1.55ミリモル)を加えた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(452 μ L, 2.59ミリモル)を加えて、この反応混合物を70℃で15時間攪拌した。生じる溶液を室温へ冷やして、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/ NH_4OH , 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、379mg(72%)の1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(521mg, 79%)を得た。保持時間(分)=2.071、方法[1]、MS(ESI)510.2(M+H)。

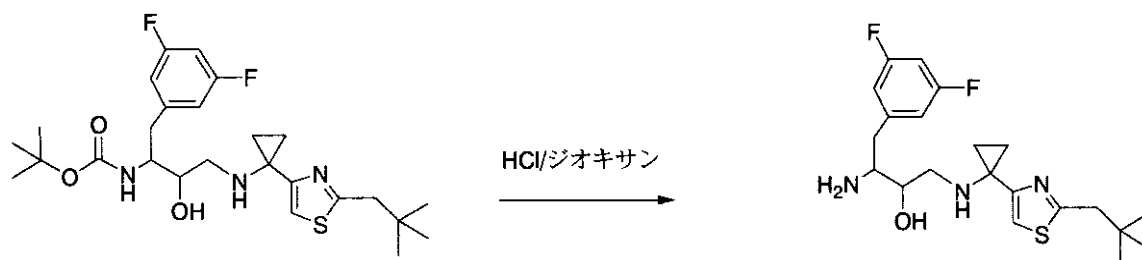
10

【0505】

工程5. 3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール

【0506】

【化101】



20

【0507】

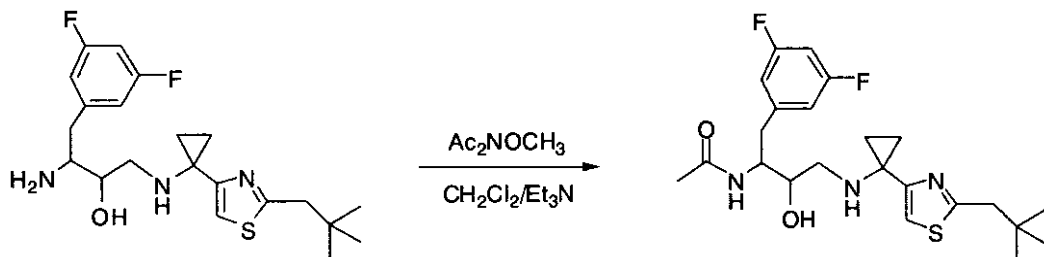
1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(481mg, 0.943ミリモル)をHCl/ジオキサン(5mL, 4N)で覆って、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。生じる懸濁液を真空で濃縮して、3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール(417mg, 91%)を得た。保持時間(分)=1.474、方法[1]、MS(ESI)410.2(M+H)。

【0508】

工程6. N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0509】

【化102】



40

【0510】

3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-オール(0.403g, 0.835ミリモル)およびトリエチルアミン(2mL)の塩化メチレン(5mL)溶液へN-メトキシジアセトアミド(0.146mL, 1.25ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で17時間攪拌した後で、HPLCは、この反応が完了していることを示した。この混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/ NH_4OH , 99/1/0.1~90/10/1)で、そして分取用HPLCにより精製して、N-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミドを得た。保持時間(分)=1.670、方法[1]、MS(E

50

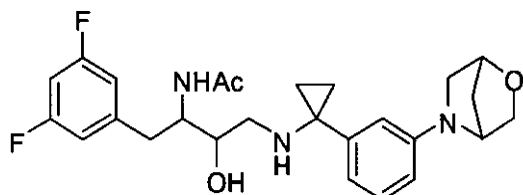
SI)452.2(M+H)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75-6.55 (m, 3H), 4.10-3.92 (m, 2H), 3.31 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.15-2.92 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.75 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。

【0511】

実施例16:N-(1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミノ}-プロピル)-アセトアミド

【0512】

【化103】

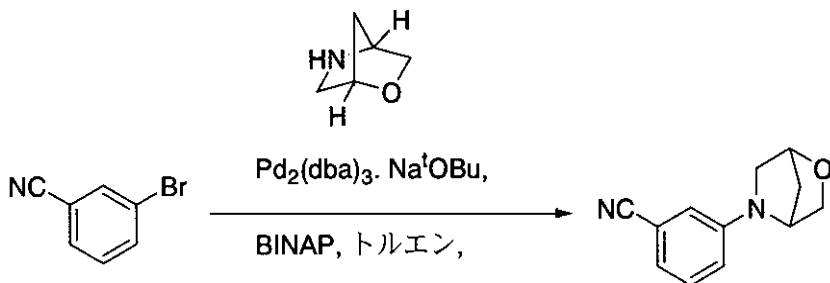


【0513】

工程1. 3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-ベンゾニトリル

【0514】

【化104】



【0515】

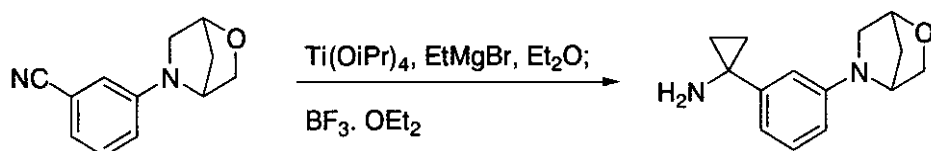
トルエン(10mL)中の3-ブromo-ベンゾニトリル(500mg, 2.75ミリモル)の攪拌混合物へBINAP(153mg, 0.246ミリモル)、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン・HCl(380mg, 2.75ミリモル)、Pd₂(dba)₃(169mg, 0.164ミリモル)、およびNaO^tBu(790mg, 8.19ミリモル)を連続的に加えた。この反応混合物を高真空で真空にしてから、N₂でパージした(3回繰り返す)。この反応混合物をN₂下に置いて、110℃で一晩温めた。この反応混合物をEtOAcで希釈して、これを水で急冷した。層を分離させた。生じる溶液をEtOAc(3×50mL)で抽出し、有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過して、真空で濃縮した。生じる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-ベンゾニトリル(380mg)を得た。保持時間(分)=1.617、方法[1]、MS(ESI)201.1(M+H)。

【0516】

工程2. 1-[3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミン

【0517】

【化105】



【0518】

10

20

30

40

50

3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-ベンゾニトリル(380mg, 1.90ミリモル)のEt₂O(10mL)溶液へチタンテトライソプロポキシド(0.83mL, 2.85ミリモル)を加えて、生じる溶液を室温で10分間攪拌した。この混合物を0℃へ冷やして、塩化マグネシウムエチル(1M THF溶液の4.75mL, 4.75ミリモル)を20分間かけて加えた。この反応混合物を室温へ温めて、そのまま40分間攪拌した後で、TLCは、出発物質の完全な消費を示した。この溶液を0℃へ冷やして、BF₃·OEt₂(0.6mL, 4.75ミリモル)を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した後で、HCl水溶液(1N溶液の2mL)とNaOH水溶液(3N溶液の3mL)を加えた。次いで、この混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出してから、合わせた有機相を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、真空で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶離液:塩化メチレン/メタノール/NH₄OH, 99/1/0.1~90/10/1)で精製して、1-[3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミンをジアステレオマーの混合物として得た。保持時間(分)=0.27および0.515、方法[1]、MS(ESI)231.2(M+H)。

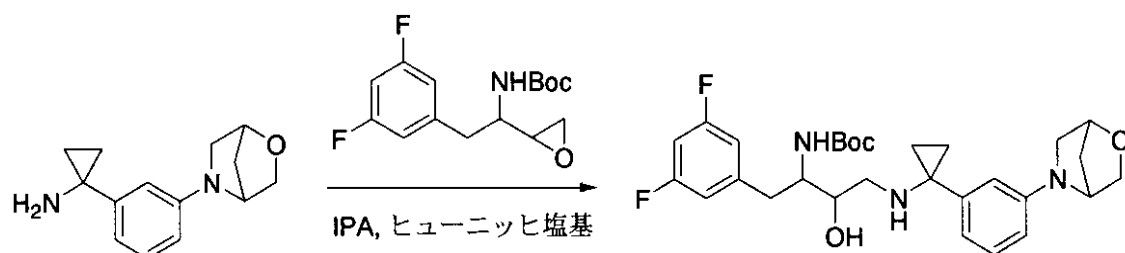
10

【0519】

工程3. 4-(1-(3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0520】

【化106】



20

【0521】

次いで、ヒューニッヒ塩基(15当量、EtN·iPr₂)およびイソプロピルアルコールの存在下で、1-[3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミンを2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(アミンに対して3当量)と90℃で反応させた。この反応は、LC/MSによりモニタリングした。反応が完了したらすぐに、この粗製混合物を室温へ冷やし、減圧で濃縮して、N-保護化アミンを得た。この保護化アミンをカラムクロマトグラフィーにより精製して、140mgの4-(1-(3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。保持時間(分)=1.751、方法[1]、MS(ESI)530.2(M+H)。

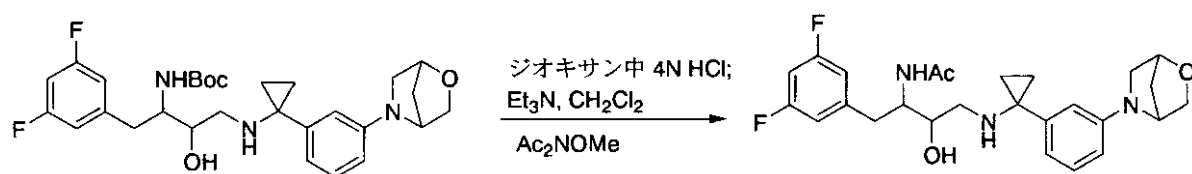
30

【0522】

工程4. N-(1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミノ}-プロピル)-アセトアミド

【0523】

【化107】



40

【0524】

上記のN-Boc保護化アミンへ過剰量のジオキサン中4N HClを室温に加えた。生じる混合物を、N-保護化アミンが消費されるまで、そのまま反応させた。反応が完了したらすぐに、この粗製混合物を減圧で濃縮して、アミン塩酸塩を得た。保持時間(分)1.183、方法[1]

50

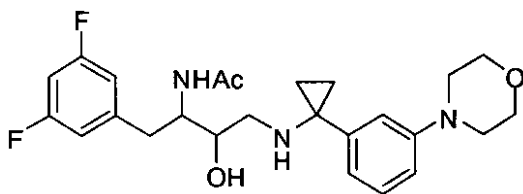
、MS(ESI)430.2(M+H)。この塩をCH₂Cl₂(0.5M)中のEt₃N(アミン塩に対して10当量以上)で中和した。この混合物へAc₂NOMe(5当量)を加えた。この反応混合物をそのまま一晩、またはすべてのアミンがLC/MSより消失するまで反応させた。この反応混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液で希釈した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。有機層を減圧で濃縮して、N-アシル化生成物を得た。この粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取用HPLCにより精製して、N-(1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミノ}-プロピル)-アセトアミドを白い粉末として得た。保持時間(分)1.420、方法[1]、MS(ESI)472.2(M+H)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.18 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.73-6.62 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 8.24, 1.65 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.82-2.54 (m, 5H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H)。

【0525】

実施例17:N-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-プロピル}-アセトアミド

【0526】

【化108】

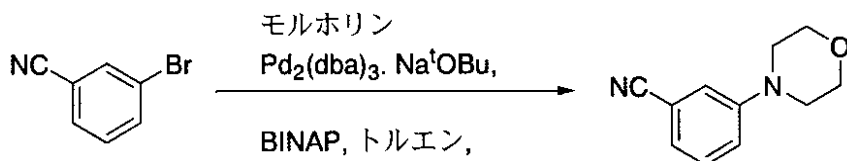


【0527】

工程1. 3-モルホリン-4-イル-ベンゾニトリル

【0528】

【化109】



【0529】

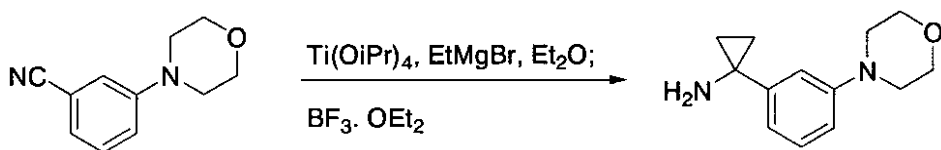
実施例16、工程1からの手順を使用して、3-ブロモベンゼンニトリルを対応のモルホリンへ変換して3-モルホリン-4-イル-ベンゾニトリルを得て、フラッシュクロマトグラフィーを使用してこれを精製した。保持時間(分)1.609、方法[1]、MS(ESI)189.1(M+H)。

【0530】

工程2. 1-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-シクロプロピルアミン

【0531】

【化110】



【0532】

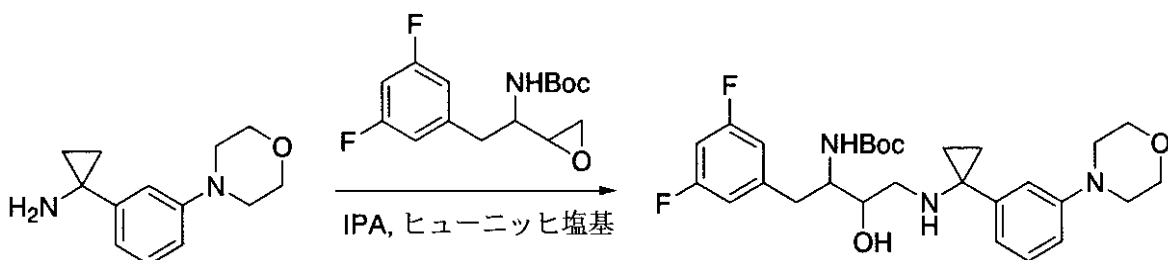
実施例16、工程2からの手順を使用して、上記のニトリルを対応のアミンへ変換して1-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-シクロプロピルアミンを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。保持時間(分)0.242、方法[1]、MS(ESI)219.2(M+H)。

【0533】

工程3. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-モルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0534】

【化111】



10

【0535】

実施例16、工程3からの手順を使用して、1-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-シクロプロピルアミンを2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチルと反応させて、(2S,3R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-モルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。保持時間(分)1.711、方法[1]、MS(ESI)518.3(M+H)。

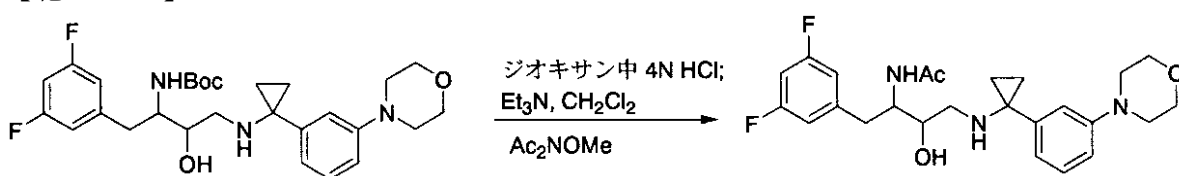
【0536】

20

工程4. N-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-プロピル}-アセトアミド

【0537】

【化112】



【0538】

30

実施例16、工程4からの手順を使用して、N-Boc保護化アミンを対応のN-アシルアミンへ変換してN-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-プロピル}-アセトアミドを得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取用HPLCより精製した。保持時間(分)1.277、方法[1]、MS(ESI)460.2(M+H)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.12 (m, 2H), 7.05-6.85 (m, 2H), 6.80-6.52 (m, 3H), 6.40 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 4H), 3.15-2.92 (m, 4H), 2.88-2.65 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H)。

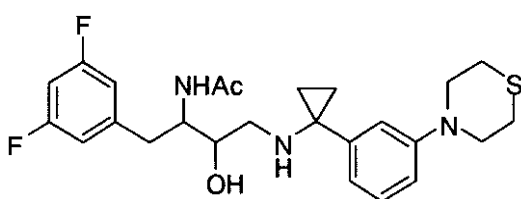
【0539】

40

実施例18:N-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(3-チオモルホリン-4-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-プロピル}-アセトアミド

【0540】

【化113】



【0541】

50

この化合物は、工程1でモルホリンをチオモルホリンに置き換えること以外は、実施例17に記載の手順に従って製造した。

保持時間(分)1.389、方法[1]、MS(ESI)476.2(M+H)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H) 7.41-7.38 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.71-6.61 (m, 3H), 6.52-6.46 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 5H), 3.28-2.91 (m, 2H), 2.75-2.75 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H)。

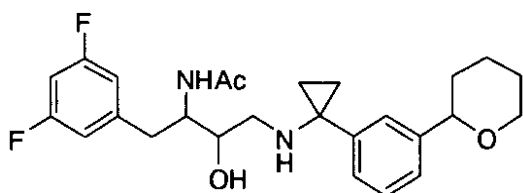
【0542】

実施例19:N-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(4-メチル-ペンチル)-シクロプロピルアミノ]-プロピル}-アセトアミド

10

【0543】

【化114】



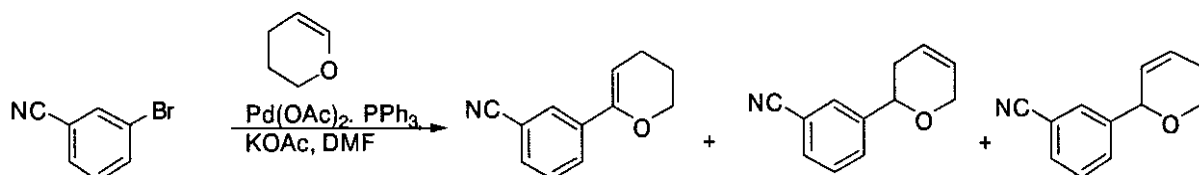
【0544】

工程1. 3-(5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル)-ベンゾニトリル

20

【0545】

【化115】



【0546】

DMF(10mL)中の3-ブromo-ベンゾニトリル(4.0g, 22ミリモル、1.0当量)の攪拌混合物へPPh₃(1.2g, 4.4ミリモル)、Pd(OAc)₂(500mg, 2.2ミリモル)、およびKOAc(6.4g, 66ミリモル)を連続的に加えた。この反応混合物を高真空で、次いでN₂でパージした(3回繰り返す)。生じる混合物を85℃で一晩攪拌した。この反応混合物をEtOAcで希釈してから、飽和NaHCO₃水溶液で急冷した。層を分離させて、水層をEtOAc(3×50mL)で抽出した。この層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して、減圧で濃縮した。この粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-(5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル)-ベンゾニトリルを3つの異性体の分離可能な1:2:1混合物として得た。保持時間(分)2.215、方法[1]、MS(ESI)186.1(M+H)。

30

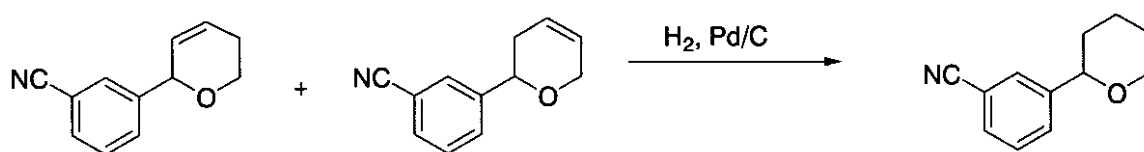
【0547】

工程2. 3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-ベンゾニトリル

【0548】

40

【化116】



【0549】

ジヒドロピラニルの混合物(300mg)を攪拌子付きの10mLフラスコへ入れた。この混合物へPd/C(150mg)に続いてEtOAc(5mL)を加えた。この反応混合物を水素の雰囲気下で1時間攪拌した。この懸濁液をセライトのプラグに通して濾過し、濾液を真空で濃縮して、3-(テ

50

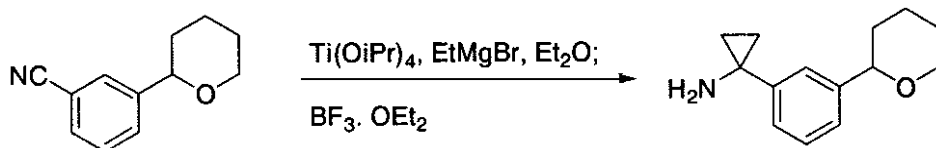
トラヒドロ-ピラン-2-イル)-ベンゾニトリルを得た。保持時間(分)2.135、方法[1]、MS(EI)188.1(M+H)。

【0550】

工程3. 1-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミン

【0551】

【化117】



10

【0552】

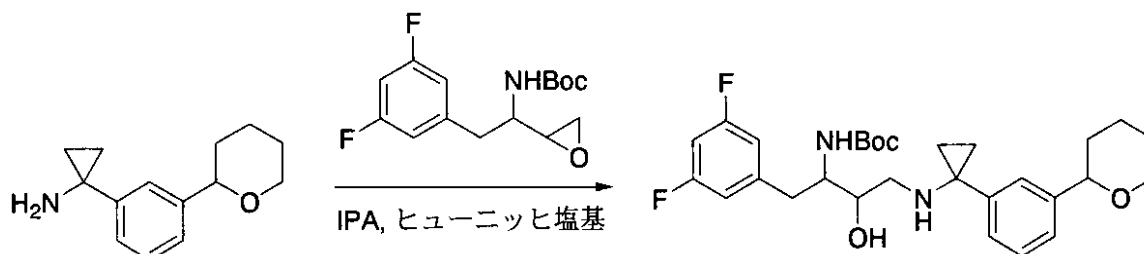
実施例16、工程2からの手順を使用して、上記のニトリルを対応のアミンへ変換して1-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミンを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーでさらに精製した。保持時間(分)0.885、方法[1]、MS(ESI)218.2(M+H)。

【0553】

工程4. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0554】

【化118】



20

【0555】

実施例16、工程3からの手順を使用して、1-[3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-フェニル]-シクロプロピルアミンを2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチルと反応させて1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。保持時間(分)2.01、方法[1]、MS(ESI)517.2(M+H)。

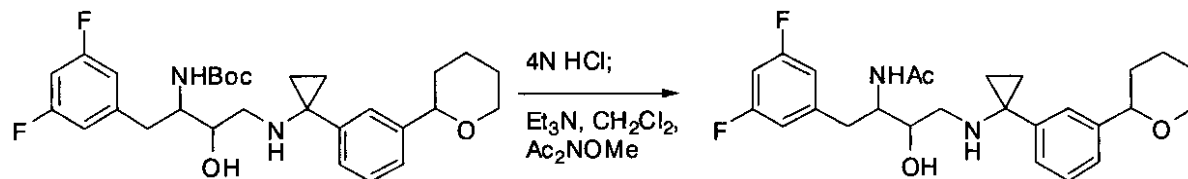
30

【0556】

工程5. N-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(4-メチル-ペンチル)-シクロプロピルアミノ]-プロピル}-アセトアミド

【0557】

【化119】



40

【0558】

実施例16、工程4からの手順を使用して、N-Boc保護化アミンを対応のN-アシルアミンへ変換してN-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[1-(4-メチル-ペンチル)-シクロプロピルアミノ]-プロピル}-アセトアミドを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、分取用HPLCによりさらに精製した。保持時間(分)1.647、方法[1]、

50

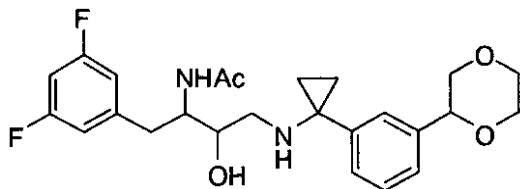
MS(ESI)459.2(M+H)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 6.82-6.62 (m, 3H), 6.23-6.12 (m, 1H) 4.35-4.25 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.06-3.0 (m, 2H), 2.89-2.69 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.74-1.50 (m, 5H), 1.31-1.16 (m, 2H)。

【0559】

実施例20:N-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-3-[1-(3-[1,4]ジオキサン-2-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-2-ヒドロキシ-プロピル}-アセトアミド

【0560】

【化120】



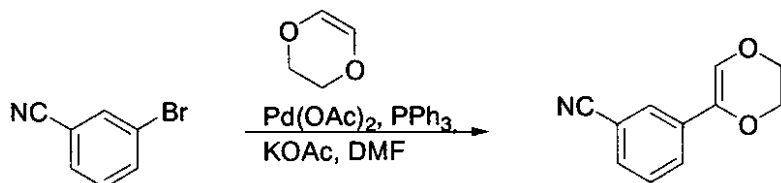
10

【0561】

工程1. 3-(5,6-ジヒドロ-[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンゾニトリル

【0562】

【化121】



20

【0563】

実施例19、工程1からの手順を使用して、3-プロモベンゼンニトリルを対応のジオキセン-ニトリルへ変換した。この粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-(5,6-ジヒドロ-[1,4]ジオキシン-2-イル)-ベンゾニトリルを得た。保持時間(分)1.984、方法[1]、MS(ESI)188.1(M+H)。

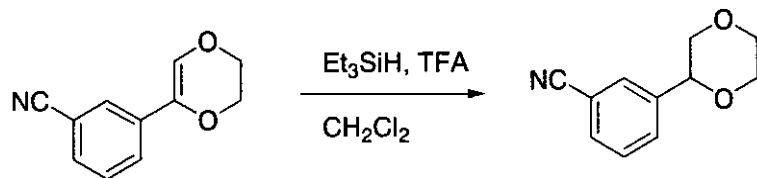
【0564】

30

工程2. 3-[1,4]ジオキサン-2-イル-ベンゾニトリル

【0565】

【化122】



【0566】

CH₂Cl₂中のジオキセン-ニトリルの攪拌混合物へ室温でTFA(530mg, 4.65ミリモル、3当量)を加え、続いてEt₃SiH(1.4g, 12.4ミリモル、8当量)を添加した。この反応混合物をN₂下に室温で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で急冷した。層を分離させて、水層をEtOAc(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して、減圧で濃縮した。この粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-[1,4]ジオキサン-2-イル-ベンゾニトリルを得た。保持時間(分)1.428、方法[1]、MS(ESI)190.1(M+H)。

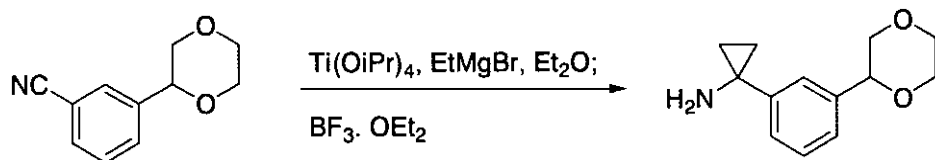
40

【0567】

工程3. 1-(3-[1,4]ジオキサン-2-イル-フェニル)-シクロプロピルアミン

【0568】

【化 1 2 3】



【0 5 6 9】

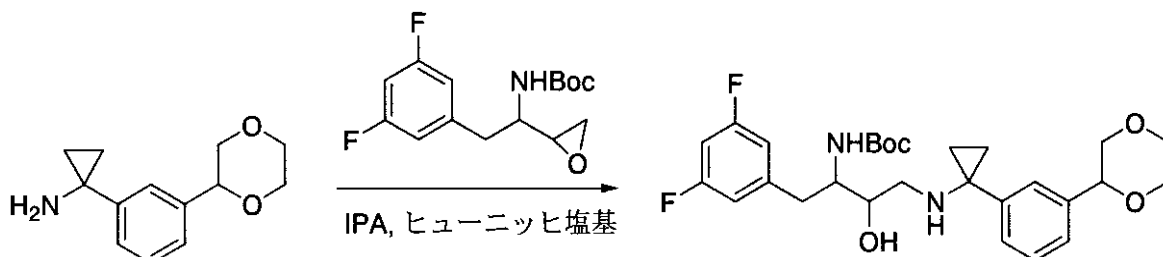
実施例16、工程2からの手順を使用して、上記のニトリルを対応のアミンへ変換して1-(3-[1,4]ジオキサン-2-イル-フェニル)-シクロプロピルアミンを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。保持時間(分)0.27および0.448、方法[1]、MS(ESI)20.2(M+H)。

【0 5 7 0】

工程4. 4-(1-(3-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0 5 7 1】

【化 1 2 4】



【0 5 7 2】

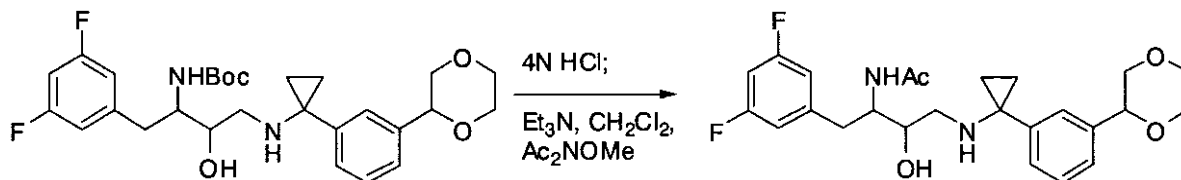
実施例16、工程3からの手順を使用して、1-(3-[1,4]ジオキサン-2-イル-フェニル)-シクロプロピルアミンを2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチルと反応させて4-(1-(3-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。保持時間(分)1.872、方法[1]、MS(ESI)519.2(M+H)。

【0 5 7 3】

工程5. N-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-3-[1-(3-[1,4]ジオキサン-2-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-2-ヒドロキシ-プロピル}-アセトアミド

【0 5 7 4】

【化 1 2 5】



【0 5 7 5】

実施例16、工程4からの手順を使用して、N-Boc保護化アミンを対応のN-アシルアミンへ変換してN-{1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-3-[1-(3-[1,4]ジオキサン-2-イル-フェニル)-シクロプロピルアミノ]-2-ヒドロキシ-プロピル}-アセトアミドを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、分取用HPLCによりさらに精製した。保持時間(分)1.357、方法[1]、MS(ESI)461.2(M+H)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 6.56-6.49 (m, 4H), 4.52-4.49 (m, 2H), 4.01-3.52 (m, 6H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.67 (d, J = 7.14 Hz, 3H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 2H)。

【0 5 7 6】

10

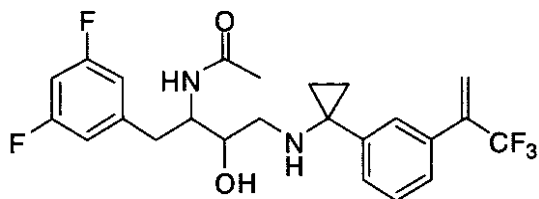
20

30

40

50

実施例21: N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド
 【0577】
 【化126】



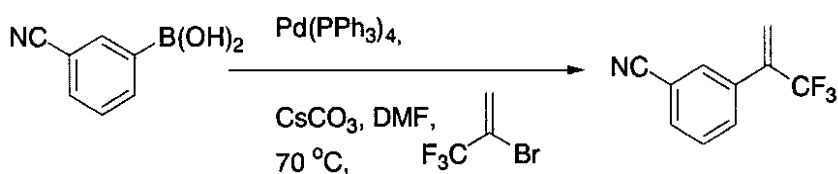
10

【0578】

工程1. 3-(3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル)ベンゾニトリル

【0579】

【化127】



【0580】

20

DMF(脱酸素化、23mL、0.15M)中のボロン酸(500mg、3.4ミリモル)の攪拌混合物へCs₂CO₃(3.1g、9.52ミリモル)、およびPd(PPh₃)₄(700mg、0.61ミリモル)、および2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン(700mg、4ミリモル)を加えた。生じる混合物を窒素下に置いて、そのまま70℃まで一晩温めた。この反応混合物を室温へ冷やした後で、これをEtOAc(100mL)と水(100mL)で希釈した。層を分離させた。水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して、減圧で濃縮した。この反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-(3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル)ベンゾニトリルを得た。保持時間(分)2.126、方法[1]、MS(ESI)198.2(M+H)。

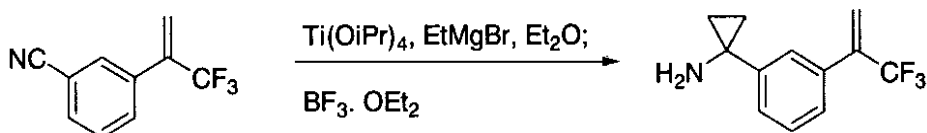
【0581】

工程2. 1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミン

30

【0582】

【化128】



【0583】

実施例16、工程2からの手順を使用して、上記のニトリルを対応のアミンへ変換して1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。保持時間(分)1.258、方法[1]、MS(ESI)228.1(M+H)。

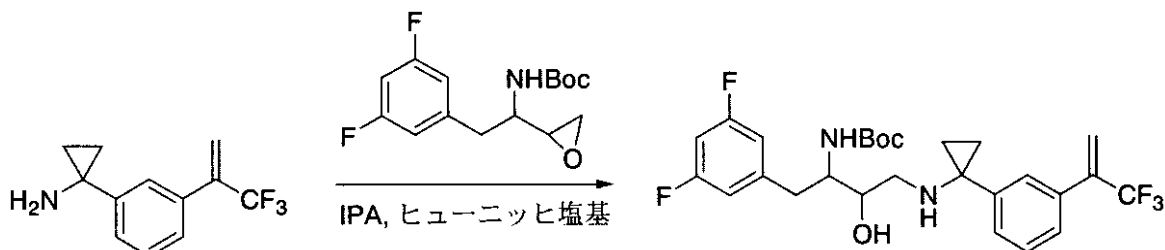
40

【0584】

工程3. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル

【0585】

【化 1 2 9】



【0 5 8 6】

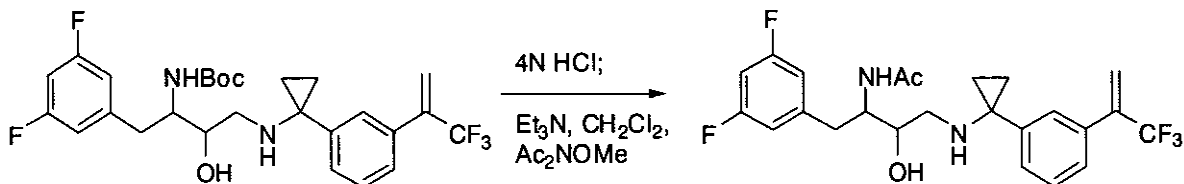
実施例16、工程3からの手順を使用して、1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロパンアミンを2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(オキシラン-2-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチルと反応させて1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。保持時間(分)2.134、方法[1]、MS(ESI)527.2(M+H)。

【0 5 8 7】

工程4. N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド

【0 5 8 8】

【化 1 3 0】



【0 5 8 9】

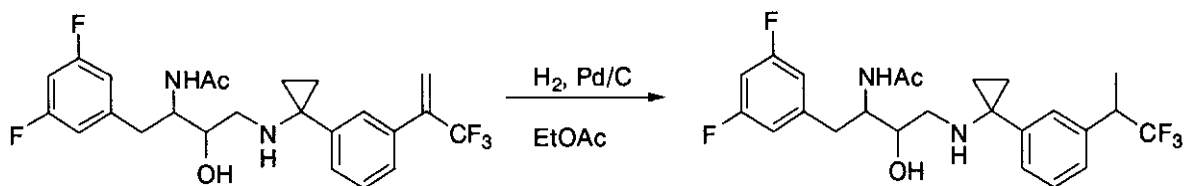
実施例16、工程4からの手順を使用して、N-Boc保護化アミンを対応のN-アシルアミンへ変換してN-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミドを得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、分取用HPLCによりさらに精製した。保持時間(分)1.781、方法[1]、MS(ESI)469.1。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 6.76-6.60 (m, 3H), 6.45 (b d, J = 7.14 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.05-2.83 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H)。

【0 5 9 0】

実施例22: N-(1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)-フェニル]-シクロプロピルアミノ}-プロピル)-アセトアミド

【0 5 9 1】

【化 1 3 1】



【0 5 9 2】

N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド(320mg, 0.68ミリモル)を攪拌子付きの10mLフラスコに入れた。この混合物へPd/C(150mg)に続いてEtOAcを加えた。この反応混合物を水素の雰囲気下で1時間攪拌した。この懸濁液をセライトのプラグに通して濾過して、このプラグをEtOAc(3×50mL)で数回洗浄した。濾液を真空で

10

20

30

40

50

濃縮して、N-(1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{1-[3-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)-フェニル]-シクロプロピルアミノ}-プロピル)-アセトアミドを得た。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、分取用HPLCによりさらに精製した。保持時間(分)1.728、方法[1]、MS(ESI)471.2(M+H)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 6.73-6.62 (m, 3H), 5.97-5.84 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.52 (d, J = 7.15 Hz, 3H), 1.30-1.18 (m, 2H)。

【0593】

一般に、アミンの保護は、当業者に知られた方法によって、適宜実施する。例えば、「有機合成の保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)」John Wiley and Sons、ニューヨーク州ニューヨーク(1981)、第7章;「有機化学の保護基(Protecting Groups in Organic Chemistry)」Plenum Press、ニューヨーク州ニューヨーク(1973)、第2章を参照のこと。アミノ保護基がもはや必要でない場合、それは、当業者に知られた方法によって外される。そもそも、アミノ保護基は、容易に外すことができない。当業者には、多様な方法論が知られている; T.W. Green and P.G.M. Wuts「有機合成の保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)」John Wiley and Sons、第3版(1999)も参照のこと。好適なアミノ保護基には、t-ブトキシカルボニル、ベンジル-オキシカルボニル、ホルミル、トリチル、フタルイミド、トリクロロ-アセチル、クロロアセチル、プロモアセチル、ヨードアセチル、4-フェニルベンジルオキシカルボニル、2-メチルベンジルオキシカルボニル、4-エトキシベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、3-プロモベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-シアノベンジルオキシカルボニル、2-(4-キセニル)イソプロポキシカルボニル、1,1-ジフェニルエト-1-イルオキシカルボニル、1,1-ジフェニルプロ-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロ-2-イルオキシカルボニル、2-(p-トルイル)プロ-2-イルオキシカルボニル、シクロペンタニルオキシカルボニル、1-メチルシクロ-ペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチル-シクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-トルイルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(メチルスルホニル)-エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスフィノ)エトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-(トリメチルシリルメチル)プロ-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンゾイソオキサリルメトキシカルボニル、4-アセトキシベンジルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デシルオキシ)ベンジルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、1-ピペリジルオキシカルボニル、9-フルオロエニルメチルカルボネート、-CH=CH=CH₂、等が含まれる。

【0594】

1つの態様において、保護基は、t-ブトキシカルボニル(Boc)および/またはベンジルオキシカルボニル(CBZ)である。別の態様において、保護基は、Bocである。当業者は、BocまたはCBZ保護基を導入する好適な方法を理解されて、ガイドンスのために、「有機合成の保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)」を追加的に参照してよい。

【0595】

本発明の化合物は、幾何または光学異性体を互変異性体として含有してよい。従って、本発明には、すべての互変異性体とEおよびZ幾何異性体のような純粋な幾何異性体、それらの混合物が含まれる。さらに、本発明には、純粋なエナンチオマー、ジアステレオマー、および/またはこれらの混合物(ラセミ混合物が含まれる)が含まれる。個別の幾何異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーは、例えば、キラルクロマトグラフィー、ジアステレオマーを製造し、ジアステレオマーを分離してから、ジアステレオマーをエナ

ンチオマーへ変換することが含まれる、当業者に知られた方法によって製造するかまたは単離してよい。

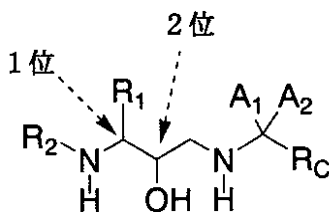
【0596】

立体化学が指定された本発明の化合物は、他のエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、または互変異性体を伴う、ラセミ混合物が含まれる混合物に含まれる可能性がある。好ましい態様において、本発明の化合物は、典型的には、ジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーが少なくとも50%過剰であるこれらの混合物において存在する。好ましくは、本発明の化合物は、ジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーが少なくとも80%過剰であるこれらの混合物において存在する。より好ましくは、望ましい立体化学を有する本発明の化合物は、ジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーが少なくとも90%過剰であるこれらの混合物において存在する。なにより好ましくは、望ましい立体化学を有する本発明の化合物は、ジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーが少なくとも99%過剰であるこれらの混合物において存在する。好ましくは、本発明の化合物は、1位に「S」配置を有する。また好ましいのは、2位に「R」配置を有する化合物である。最も好ましいのは、「1S, 2R」配置を有する化合物である。

10

【0597】

【化132】



20

【0598】

すべての化合物名は、AutoNom(AUTOMATIC NOMENCLATURE)バージョン2.1、ACD Nameproバージョン5.09、Chemdraw Ultra(バージョン6.0、8.0、8.03、および9.0)を使用して作成したか、またはそれより導いた。

【0599】

式(I)の化合物のいくつかはアミンであり、それ自体が酸と反応するときに塩を形成する。医薬的に許容される塩は、それらがより水溶性で、安定である、および/またはより結晶性である化合物を生成するので、対応するアミンに対して好ましい。

30

【0600】

実施例23:生物学的実施例

効力、経口バイオアベイラビリティ、選択性、または血液脳関門透過性のような特性は、当業者に知られた技術およびアッセイにより評価することができる。そのような特性を決定するための例示のアッセイを以下に示す。

【0601】

APP切断の阻害

本発明の治療の方法と化合物は、APP695アイソフォームまたはその変異体について番号付けたMet595とAsp596の間での、またはAPP751若しくはAPP770のような異なるアイソフォームまたはその変異体の対応部位(「β-セクレターゼ部位」と呼ばれる場合がある)でのAPPの切断を阻害する。多くの理論が存在するが、β-セクレターゼ活性の阻害は、A-βの産生を阻害すると考えられている。

40

【0602】

阻害活性は、多様な阻害アッセイの1つにおいて実証され、ここでは、β-セクレターゼ酵素の存在下でのAPP基質の切断を、通常はβ-セクレターゼ切断部位の切断をもたらすのに十分な条件の下で、阻害化合物の存在下に解析する。未処置または不活性な対照と比較した、β-セクレターゼ切断部位でのAPP切断の低下は、阻害活性と相関する。式(I)の化合物の効力を実証するために使用し得るアッセイ系が知られている。代表的なアッセイ系は、例えば、米国特許第5,942,400号および5,744,346号、並びに以下の実施例に記載され

50

ている。

【0603】

β -セクレターゼの酵素活性とA- β の産生は、天然、変異、および/または合成のAPP基質、天然、変異、および/または合成の酵素、並びに特別な治療の方法に利用する化合物を使用して、*in vitro* または *in vivo* で解析することができる。この解析には、ネイティブ、変異体、および/または合成のAPPおよび酵素を発現する一次または二次細胞、ネイティブなAPPおよび酵素を発現する動物モデルを伴っても、またはこの基質および酵素を発現するトランスジェニック動物モデルを利用してもよい。酵素活性の検出は、切断産物の少なくとも1つの解析により、例えば、イムノアッセイ、蛍光測定または色素産生アッセイ、HPLC、または他の検出手段によって可能である。阻害化合物は、産生される β -セクレターゼ切断産物の量を、対照(ここでは、反応系における β -セクレターゼ仲介性の切断を阻害化合物の非存在下に観察して測定する)に比較して減少させることができるものとして測定される。

10

【0604】

効力は、標的組織への選好性を反映する。例えば、効力の数値は、多数の(例えば、2つの)組織に対する化合物の効果を比較することによって、標的組織への化合物の選好性に関する情報をもたらす。例えば、Dovey et al., J. Neurochemistry, 2001, 76:173-181を参照のこと。効力は、特定の組織に標的化する化合物の能力を反映し、そして望ましい結果を(例えば、臨床的に)創出する。アミロイドーシスに関連した症状および疾患を予防または治療するには、効力のある組成物と対応する治療の方法が必要とされる。

20

【0605】

本発明の効力のある化合物は、産生されるA- β の量を対照(ここでは、 β -セクレターゼ仲介性の切断を該化合物の非存在下に観察して測定する)に比較して減少させることができるものである。効力の検出は、A- β レベルの解析により、例えば、イムノアッセイ、蛍光アッセイまたは発色アッセイ、HPLC、または他の検出手段によって可能である。式(I)の化合物の効力は、式(I)の化合物で処置および非処置の組織における、A- β 濃度に対応する阻害百分率として定量した。

【0606】

β -セクレターゼ

様々な形態の β -セクレターゼ酵素が知られていて、利用可能であり、酵素活性のアッセイとおよび酵素活性の阻害のアッセイに有用である。これらには、酵素のネイティブ、組換え、および合成の形態が含まれる。ヒト β -セクレターゼは、 β 部位APP切断酵素(BACE)、BACE1、Asp2、およびメマブシン2として知られていて、例えば、米国特許第5,744,346号と公開PCT特許出願W098/22597、W000/03819、W001/23533、およびW000/17369、並びに、文献の刊行物(Hussain et al., 1999, Mol. Cell. Neurosci., 14:419-427; Vassar et al., 1999, Science, 286:735-741; Yan et al., 1999, Nature, 402:533-537; Sinha et al., 1999, Nature, 40:537-540; および Lin et al., 2000, Proceedings Natl. Acad. Sciences USA, 97:1456-1460)において特性が示されている。この酵素の合成型についても、例えば、W098/22597およびW000/17369に記載されている。 β -セクレターゼは、ヒトの脳組織より抽出および精製することができて、細胞、例えば、組換え酵素を発現する哺乳動物細胞において産生することができる。

30

40

【0607】

APP基質

β -セクレターゼ-仲介性のAPP切断の阻害を実証するアッセイは、Kang et al., 1987, Nature, 325:733-6 に記載の695アミノ酸「正常」アイソタイプ、Kitaguchi et. al., 1981, Nature, 331:530-532 に記載の770アミノ酸アイソタイプ、およびスウェーデン変異(KM670-1NL)(APP-SW)、ロンドン変異(V7176F)、他のような変異体が含まれる、既知のAPP形態のいずれも利用することができる。既知のさまざまな変異体の概説については、例えば、米国特許第5,766,846号、または Hardy, 1992, Nature Genet. 1:233-234 を参照のこと。追加の有用な基質には、例えば、W000/17369に開示される二塩基性アミノ酸修飾、

50

APP-KK、例えば、米国特許第5,942,400号とW000/03819に記載される β -セクレターゼ切断部位を含有するAPPの断片および合成ペプチド、野生型(WT)または変異型(例、SW)が含まれる。

【0608】

APP基質は、APP(KM-DA、SEQ ID NO: 1またはNL-DA、SEQ ID NO: 2)の β -セクレターゼ切断部位を含有して、例えば、完全なAPPペプチドまたは変異体、APP断片、組換えまたは合成APP、または融合ペプチドである。好ましくは、融合ペプチドには、酵素アッセイに有用な部分を有する、例えば、単離および/または検出特性を有するペプチドと融合した β -セクレターゼ切断部位が含まれる。有用な部分は、抗体結合のための抗原エピトープ、標識や他の検出部分、結合基質、等であり得る。

10

【0609】

抗体

APP切断に特徴的な産物は、例えば、Pirttila et al., 1999, Neuro. Lett., 249:21-4と米国特許第5,612,486号に記載のように、様々な抗体を使用するイムノアッセイによって測定することができる。A- β を検出するのに有用な抗体には、例えば、A- β ペプチドのアミノ酸1~16上のエピトープを特異的に認識するモノクローナル抗体6E10(Senetek、ミズーリ州セントルイス)、ヒトA- β 1-40および1-42にそれぞれ特異的である抗体162および164(New York State Institute for Basic Research、ニューヨーク州スタテンアイランド)、および米国特許第5,593,846号に記載のように、A- β の連結領域、残基16および17の間の部位を認識する抗体が含まれる。米国特許第5,604,102号および5,721,130号に記載のように、APPの残基591~596の合成ペプチドに対して産生される抗体と、スウェーデン変異の590~596に対して産生されるSW192抗体も、APPとその切断産物のイムノアッセイに有用である。

20

【0610】

アッセイ系

当該技術分野では、 β -セクレターゼ切断部位でのAPP切断を測定するためのアッセイがよく知られている。例示のアッセイは、例えば、米国特許第5,744,346号および5,942,400号に記載されて、以下の実施例に記載されている。

【0611】

無細胞アッセイ

本発明の化合物の阻害活性を実証するために使用し得る例示のアッセイが、例えば、W000/17369、W000/03819、および米国特許第5,942,400号および5,744,346号に記載されている。そのようなアッセイは、無細胞インキュベーションにおいて実施しても、 β -セクレターゼを発現する細胞と β -セクレターゼ切断部位を有するAPP基質を使用する細胞インキュベーションにおいて実施してもよい。

30

【0612】

APPの β -セクレターゼ切断部位を含有するAPP基質、例えば、アミノ酸配列:KM-DA(SEQ ID NO: 1)またはNL-DA(SEQ ID NO: 2)を含有する、完全なAPP若しくは変異体、APP断片、または組換え若しくは合成APP基質を、 β -セクレターゼ活性を有してAPPの β -セクレターゼ切断部位を切断するのに有効な β -セクレターゼ酵素、その断片、または合成若しくは組換えポリペプチド変異体の存在下に、この酵素の切断活性に適したインキュベーション条件の下でインキュベートする。好適な基質には、基質ペプチドとペプチドまたはその β -セクレターゼ切断産物の精製または検出を促進するのに有用な修飾を含有する融合タンパク質若しくはペプチドであり得る誘導体が含まれてもよい。有用な修飾には、抗体結合用の既知の抗原エピトープの挿入、標識または検出可能部分の連結、結合基質の連結、等が含まれる。

40

【0613】

無細胞 in vitro アッセイに適したインキュベーション条件には、例えば、水溶液中のほぼ200nM~10 μ Mの基質、ほぼ10pM~200pMの酵素、そしてほぼ0.1nM~10 μ Mの阻害化合物、ほぼ4~7のpH、ほぼ37 $^{\circ}$ C、ほぼ10分~3時間の時間が含まれる。これらのインキュベ

50

ーション条件は例示にすぎず、特定のアッセイ成分、および/または望まれる測定系に求められるように変動してよい。特定のアッセイ成分へのインキュベーション条件の最適化には、使用する特定の β -セクレターゼ酵素とその最適pH、あらゆる追加酵素、および/またはアッセイに使用し得るマーカー、等を考慮すべきである。そのような最適化は定型的であり、過度の実験を必要としないものである。

【0614】

1つの有用なアッセイは、APP-SWのC末端125アミノ酸へ融合したマルトース結合タンパク質(MBP)を有する融合ペプチドを利用する。MBP部分は、アッセイ基質上で抗MBP捕捉抗体により捕捉される。この捕捉された融合タンパク質を β -セクレターゼの存在下にインキュベーションすると、この基質の β -セクレターゼ切断部位での切断をもたらす。切断活性の解析は、例えば、切断産物のイムノアッセイにより可能である。1つのそのようなイムノアッセイは、例えば、抗体SW192を使用して、切断された融合タンパク質のカルボキシ末端で曝露されるユニークなエピトープを検出する。このアッセイは、例えば、米国特許第5,942,400号に記載されている。

【0615】

細胞アッセイ

数多くの細胞ベースのアッセイを使用して、 β -セクレターゼ活性、および/またはA- β を放出するAPPのプロセッシングを解析することができる。APP基質を細胞内で、そして本発明の阻害化合物の存在または非存在下に β -セクレターゼ酵素と接触させることを使用して、該化合物の β -セクレターゼ阻害活性を実証することができる。本アッセイは、有用な阻害化合物の存在下に、非阻害対照と比較して、酵素活性の少なくとも約10%の阻害を提供することが好ましい。

【0616】

1つの態様では、 β -セクレターゼを自然に発現する細胞を使用する。あるいは、上記に考察したような組換え β -セクレターゼまたは合成変異体酵素を発現するように細胞を修飾する。APP基質は、培養基へ加えてよく、好ましくは細胞において発現される。APP、APPの変異体または変異型を自然に発現する細胞、またはAPPのアイソフォーム、変異体または変異体のAPP、組換えまたは合成APP、APP断片、または β -セクレターゼAPP切断部位を含有する合成APPペプチドまたは融合タンパク質を発現するように形質転換した細胞を使用することができる。但し、発現されるAPPは、この酵素と接触することが可能であり、酵素切断活性を解析することができることが条件である。

【0617】

A- β をAPPより正常にプロセッシングするヒト細胞系は、本発明の治療の方法に利用する化合物の阻害活性をアッセイするのに有用な手段を提供する。A- β および/または他の切断産物の産生と培養基への放出は、例えば、ウェスタンブロットまたはELISAのような酵素結合イムノアッセイ(EIA)のようなイムノアッセイにより測定することができる。

【0618】

APP基質を発現する細胞と活性 β -セクレターゼを阻害化合物の存在下にインキュベートして、対照と比較した酵素活性の阻害を実証することができる。 β -セクレターゼの活性は、APP基質の少なくとも1つの切断産物の解析によって測定することができる。例えば、基質APPに対する β -セクレターゼ活性の阻害は、A- β のような特異的な β -セクレターゼ誘発性のAPP切断産物の放出を減少させると予測される。

【0619】

神経細胞と非神経細胞はいずれもA- β をプロセッシングして放出するが、内因性 β -セクレターゼ活性のレベルは低くて、EIAによって検出することはしばしば困難である。故に、亢進した β -セクレターゼ活性、APPからA- β への亢進したプロセッシング、および/またはA- β の亢進した産生を有することが知られている細胞種の使用が好ましい。例えば、APPのスウェーデン変異体(APP-SW)、APP-KK、またはAPP-SW-KKでの細胞のトランスフェクションにより、亢進した β -セクレターゼ活性を有して、容易に測定することができる量のA- β を産生する細胞が提供される。

【0620】

そのようなアッセイでは、例えば、APPおよび β -セクレターゼを発現する細胞を、APP基質上のその切断部位での β -セクレターゼ酵素活性に適した条件の下で、培養基においてインキュベートする。治療の方法に利用する阻害化合物へその細胞を曝露したならば、培養基へ放出されるA- β の量、および/またはAPPのCTF99断片の細胞溶解液における量は、対照と比較して低下する。APPの切断産物は、例えば、上記に考察したように、特異抗体との免疫反応によって解析することができる。

【0621】

β -セクレターゼ活性の解析に好ましい細胞には、一次ヒト神経細胞、一次トランスジェニック動物神経細胞(ここでトランス遺伝子は、APPである)、およびAPP(例えばAPP-SW)を発現する安定した293細胞系のような他の細胞が含まれる。 10

【0622】

in vivo アッセイ:動物モデル

上記に記載のように、様々な動物モデルを使用して、 β -セクレターゼ活性および/またはA- β を放出するAPPのプロセッシングを解析することができる。例えば、APP基質および β -セクレターゼ酵素を発現するトランスジェニック動物を使用して、本発明の化合物の阻害活性を実証することができる。ある種のトランスジェニック動物モデルが、例えば、米国特許第5,877,399、5,612,486、5,387,742、5,720,936、5,850,003、5,877,015、および5,811,633号と Games et al., 1995, Nature, 373:523 に記載されている。アルツハイマー病の病態生理に関連した特性を示す動物が好ましい。本明細書中に記載のトランスジェニックマウスへの本発明の化合物の投与は、本化合物の阻害活性を実証するための別の方法を提供する。本発明の化合物を医薬的に有効な担体において、そして適正な治療量で標的組織に達する投与経路により投与することも、好ましい。 20

【0623】

β -セクレターゼ切断部位での、APPの β -セクレターゼ仲介性切断の阻害とA- β 放出の阻害は、これらの動物において、脳脊髄液または組織のような動物の体液において切断断片を測定することによって解析することができる。脳組織をA- β 沈着物または斑について解析することが好ましい。

【0624】

A: 酵素阻害アッセイ

本発明の治療の方法と化合物について、MBP-C125アッセイの使用により阻害活性を解析する。このアッセイは、未処置対照と比較してアッセイされる該化合物による、モデルAPP基質、MBP-C125SWの β -セクレターゼ切断の相対的な阻害を測定する。このアッセイ変数の詳細な記載は、例えば、米国特許第5,942,400号に見出すことができる。簡潔に言えば、基質は、マルトース結合タンパク質(MBP)とAPP-SW、すなわちスウェーデン変異のカルボキシ末端125アミノ酸より形成される融合ペプチドである。 β -セクレターゼ酵素は、Sinha et al., 1999, Nature, 40: 537-540 に記載のようにヒト脳組織に由来するか、または全長酵素(アミノ酸1~501)として組換えによって産生して、例えば、W000/47618に記載のように、組換えcDNAを発現する293細胞より調製することができる。 30

【0625】

酵素の阻害は、例えば、酵素の切断産物のイムノアッセイにより解析する。1つの例示のELISAは、プレコーティングしてブロックした96ウェル高結合プレート上に沈着させた抗MBP捕捉抗体を使用して、希釈した酵素反応上清とのインキュベーション、特異的なレポーター抗体、例えば、ビオチニル化抗SW192レポーター抗体とのインキュベーション、そしてストレプトアビジン/アルカリホスファターゼとのさらなるインキュベーションを続ける。このアッセイでは、インタクトなMBP-C125SW融合タンパク質の切断により、切断型(truncated)アミノ末端断片の産生を生じ、新たなSW-192抗体陽性エピトープがカルボキシ末端に露出する。ホスファターゼによる切断時の蛍光基質シグナルによって検出を行う。ELISAは、この基質のAPP-SW751変異部位でのLeu596に続く切断だけを検出する。 40

【0626】

特異的なアッセイ手順

式(I)の化合物を、試験する化合物につき96ウェルプレートの1列で、1:1希釈系列において6点濃度曲線(各濃度につき2つのウェル)へ希釈する。それぞれの試験化合物をDMSOにおいて調製して、10mMストック溶液とする。このストック溶液をDMSOで系列希釈して、6点希釈曲線の最高点で200 μ Mの最終化合物濃度を得る。10 μ Lの各希釈液それぞれを、190 μ Lの52mM NaOAc、7.9% DMSO(pH4.5)を予め加えた、対応するV底プレートのC列上の2つのウェルのそれぞれへ加える。NaOAc希釈した化合物プレートをスピンドウンして沈殿をペレットにし、20 μ L/ウェルを対応する平底プレートへ移し、これへ30 μ Lの氷冷酵素-基質混合物(30 μ Lにつき2.5 μ LのMBP-C125SW基質、0.03 μ Lの酵素、および24.5 μ Lの氷冷0.09% TX100)を加える。最高の曲線点での200 μ M化合物の最終反応混合物は、5% DMSO、20 μ M NaOAc、0.06% TX100(pH4.5)である。

【0627】

このプレートを37°Cへ温めて、酵素反応を開始させる。37°Cで90分後、200 μ L/ウェルの冷たい試料希釈液を加えて反応を止めて、20 μ L/ウェルを、80 μ L/ウェル試料希釈液を含有する対応の捕捉用抗MBP抗体コーティングしたELISAプレートへ移した。この反応物を4°Cで一晩インキュベートして、翌日、抗192SW抗体と、続いてストレプトアビジン-AP複合体と蛍光基質と2時間のインキュベーションの後にELISAを発色させる。シグナルは、蛍光プレートリーダーで読み取る。

【0628】

化合物を加えない対照ウェルでの酵素反応シグナルと比較して、検出シグナルの50%低下(IC₅₀)を示す化合物の濃度を計算することによって、相対的な化合物阻害強度を測定する。このアッセイにおいて、本発明の好ましい化合物は、50 μ M未満のIC₅₀を明示する。

【0629】

B: FP BACEアッセイ:合成APP基質を利用する無細胞阻害アッセイ

β -セクレターゼにより切断することができて、N末端ビオチンを有して、オレゴングリーンのCys残基での共有付加により蛍光性になり得る合成APP基質を使用して、本発明に利用する阻害化合物の存在または非存在下で β -セクレターゼ活性をアッセイする。有用な基質には:

ビオチン-SEVNL-DAEFR[オレゴングリーン]KK(SEQ ID NO: 3)、

ビオチン-SEVKM-DAEFR[オレゴングリーン]KK(SEQ ID NO: 4)、

ビオチン-GLNIKTEEISEISY-EVEFR[オレゴングリーン]KK(SEQ ID NO: 5)、

ビオチン-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEFR[オレゴングリーン]KK(SEQ ID NO: 6)、および

ビオチン-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKAC[オレゴングリーン]KK(SEQ ID NO: 7)が含まれる。

【0630】

予めブロックした、低アフィニティーのブラックプレート(384ウェル)において、酵素(0.1nM)と試験化合物(0.001~100 μ M)を37°Cで30分間インキュベートする。30 μ L/ウェルの最終容量への150mM基質の添加により反応を開始する。最終アッセイ条件は、0.001~100 μ Mの阻害化合物、0.1モル濃度の酢酸ナトリウム(pH4.5)、150nM基質、0.1nM可溶性 β -セクレターゼ、0.001% Tween20、および2% DMSOである。このアッセイ混合物を37°Cで3時間インキュベートして、飽和濃度のimmunopureストレプトアビジンの添加により反応を止める。ストレプトアビジンとの室温で15分間のインキュベーションの後で、例えば、LJL Acquest(励起 485nm/放射 530nm)を使用して、蛍光偏光を測定する。

【0631】

β -セクレターゼ酵素の活性は、基質が酵素により切断されるときに生じる蛍光偏光の変化により検出する。阻害化合物の存在または非存在下でのインキュベーションにより、その合成APP基質の β -セクレターゼ酵素切断の特異的な阻害が実証される。このアッセイにおいて、本発明の好ましい化合物は、50 μ M未満のIC₅₀を示す。本発明のより好ましい

化合物は、10 μ M未満のIC₅₀を示す。本発明のなにより好ましい化合物は、5 μ M未満のIC₅₀を示す。

【0632】

C: β -セクレターゼ阻害: P26-P4'SWアッセイ

例えば、公開PCT出願WO00/47618に記載の方法を使用して、APPの β -セクレターゼ切断部位を含有する合成基質を使用して、 β -セクレターゼ活性をアッセイする。P26-P4'SW基質は、配列:(ビオチン)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF(SEQ ID NO: 8)のペプチドである。P26-P1標準は、配列:(ビオチン)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL(SEQ ID NO: 9)を有する。

【0633】

簡潔に言えば、本アッセイでは、このビオチン共役合成基質を約0~約200 μ Mの濃度でインキュベートする。阻害化合物を試験するときには、約1.0 μ Mの基質濃度が好ましい。DMSOで希釈した試験化合物を反応混合物へ加えて、最終DMSO濃度を5%とする。対照も、5%の最終DMSO濃度を含有する。この反応物における β -セクレターゼ酵素の濃度は多様であり、ELISAアッセイの直線範囲(希釈後約125~2000pM)にある生成物濃度を生じる。

【0634】

この反応混合物には、20mM 酢酸ナトリウム(pH4.5)、0.06% Triton X100も含まれて、37°Cで約1~3時間インキュベートする。次いで、試料をアッセイ緩衝液(例えば、145.4nM塩化ナトリウム、9.51mMリン酸ナトリウム、7.7mMアジ化ナトリウム、0.05% Triton X405、6g/Lウシ血清アルブミン、pH7.4)で希釈してこの反応物を急冷してから、切断産物のイムノアッセイのためにさらに希釈する。

【0635】

切断産物は、ELISAによりアッセイすることができる。捕捉抗体、例えば、SW192でコーティングしたアッセイプレートにおいて、希釈した試料および標準を4°Cで約24時間インキュベートする。TTBS緩衝液(150mM塩化ナトリウム、25mM Tris、0.05% Tween 20, pH7.5)において洗浄後、試料を、製造業者の説明書に従ってストレプトアビジン-APとともにインキュベートする。室温で1時間のインキュベーション後、試料をTTBSにおいて洗浄して、蛍光基質溶液A(31.2g/L 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、30mg/L, pH9.5)とともにインキュベートする。ストレプトアビジン-アルカリ性リン酸塩との反応により、蛍光による検出が可能になる。 β -セクレターゼ活性の有効な阻害剤である化合物は、対照と比較して、低下した基質の切断を示す。

【0636】

D: 合成オリゴペプチド-基質を使用するアッセイ

β -セクレターゼの既知の切断部位を取り込んで、蛍光または発色部分のような検出可能タグが任意選択的に含まれる、合成オリゴペプチドを製造する。そのようなペプチドの例、並びにその産生および検出の方法が米国特許第5,942,400号に記載されている。切断産物は、当該技術分野でよく知られた方法に従って、高速液体クロマトグラフィー、またはこのペプチドを検出することに適した蛍光または発色の検出法を使用して、検出することができる。

【0637】

例を挙げると、1つのそのようなペプチドは、配列:SEVNL-DAEF(SEQ ID NO: 10)を有して、切断部位は、残基5および6の間にある。別の好ましい基質は、配列:ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF(SEQ ID NO: 11)を有して、切断部位は、残基26と27の間にある。

【0638】

これらの合成APP基質を、基質の β -セクレターゼ仲介性切断をもたらすのに十分な条件の下で β -セクレターゼの存在下にインキュベートする。阻害化合物の存在下での切断結果と対照の結果との比較により、化合物の阻害活性の測定が提供される。

【0639】

E: β -セクレターゼ活性の阻害-細胞アッセイ

β -セクレターゼ活性の阻害の解析の例示アッセイは、米国特許第5,604,102号に記載の

10

20

30

40

50

ように、一般にスウェーデン変異と呼ばれる、天然に存在する二重変異、Lys651Met652→Asn651Leu652(APP751の番号付け)を含有するAPP751でトランスフェクトし、そしてA-βを過剰産生することが示されている(Citron et al., 1992, Nature, 360: 672-674)、ヒト胚性腎細胞系、HEKp293(ATCC登録番号:CRL-1573)を利用する。

【0640】

この細胞を阻害化合物(DMSOで希釈する)の存在/非存在下に、一般には10 μg/mLまでの所望の濃度でインキュベートする。この処理期間の最後に、条件培地(conditioned medium)について、例えば切断断片の解析により、β-セクレターゼ活性を解析する。A-βは、特異検出抗体を使用するイムノアッセイによって解析することができる。式(I)の化合物の存在および非存在下で酵素活性を測定して、APP基質のβ-セクレターゼ仲介性切断の特異的な阻害を実証する。

10

【0641】

F: アルツハイマー病の動物モデルにおけるβ-セクレターゼの阻害

様々な動物モデルを使用して、β-セクレターゼ活性の阻害をスクリーニングすることができる。本発明に有用な動物モデルの例には、マウス、モルモット、イヌ、等が含まれる。使用する動物は、野生型でも、トランスジェニックでも、ノックアウトモデルでもよい。さらに、哺乳動物モデルは、本明細書中に記載のAPP695-SW等のような、APPの変異を発現することができる。トランスジェニックの非ヒト哺乳動物モデルの例は、米国特許第5,604,102、5,912,410、および5,811,633号に記載されている。

【0642】

20

Games et al., 1995, Nature, 373:523-527 に記載のように調製したPDAPPマウスは、推定阻害化合物の存在下でのA-β放出の in vivo 抑制を解析するのに有用である。米国特許第6,191,166号に記載のように、4月齢のPDAPPマウスに、とうもろこし油のようなビヒクル中に製剤化した式(I)の化合物を投与する。このマウスへ化合物(1~30mg/mL、好ましくは1~10mg/mL)を投薬する。指定の時間、例えば3~10時間の後で、脳を分析する。

【0643】

トランスジェニック動物には、投与の選択した形式に適した担体中に製剤化した化合物のある量を投与する。対照動物は、無処置であるか、ビヒクルで処置するか、または不活性化化合物で処置する。投与は、急性(即ち、1日に単回用量または頻回用量)であっても、慢性(即ち、投薬のある期間の日数の間毎日繰り返す)であってもよい。0時点より始めて、選択動物より脳組織または脳脊髄液を入手して、例えば、A-β検出の特異抗体を使用するイムノアッセイによって、A-βが含まれるAPP切断ペプチドの存在を解析する。試験期間の最後に動物を屠殺して、脳組織または脳脊髄液について、A-βおよび/またはβ-アミロイド斑の存在を解析する。組織については、壊死も解析する。

30

【0644】

式(I)の化合物、または式(I)の化合物を含む医薬組成物を動物へ投与して、データを非処置対照のそれと比較することによって、脳組織または脳脊髄液におけるA-βの低下と脳組織におけるβ-アミロイド斑の低下について評価する。

【0645】

G: ヒト患者におけるA-β産生の阻害

40

アルツハイマー病に罹患している患者は、脳に増加量のA-βを示す。アルツハイマー病患者を本発明の治療の方法(即ち、選択した投与形式に適した担体に製剤化した阻害化合物のある量を投与すること)へ処す。投与は、検査期間の間、毎日繰り返す。0日目より始めて、認知および記憶の検査を、例えば、1月に1回実施する。

【0646】

式(I)の化合物を投与した患者は、以下の疾患変数の少なくとも1つの変化により解析されるように、疾患進行の遅延または安定化を示すことが期待される:対照すなわち非処置患者と比較した、脳脊髄液または血漿に存在するA-β;脳または海馬の容積;脳中のA-β沈着;脳中のアミロイド斑;または認知および記憶機能のスコア。

【0647】

50

H: アルツハイマー病のリスク状態にある患者におけるA-β 産生の予防

アルツハイマー病を発症する素因があるかまたはそのリスク状態にある患者は、家族性遺伝様式(例えば、スウェーデン変異の存在)の認知、および/または診断変数のモニタリングのいずれかにより同定することができる。アルツハイマー病を発症する素因があるかまたはそのリスク状態にあると同定された患者に、選択した投与形式に適した担体に製剤化した阻害化合物のある量を投与する。投与は、検査期間の間、毎日繰り返す。0日目より始めて、認知および記憶の検査を、例えば、1月に1回実施する。

【0648】

本発明の治療の方法へ処した患者(即ち、式(I)の少なくとも1つの化合物を投与した患者)は、以下の疾患変数の少なくとも1つの変化により解析されるように、疾患進行の遅延または安定化を示すことが期待される:対照すなわち非処置患者と比較した、脳脊髄液または血漿に存在するA-β;脳または海馬の容積;脳中のアミロイド斑;または認知および記憶機能のスコア。

【0649】I: A-β 濃度を抑制する化合物の効力

本発明には、効力がある式(I)の化合物が含まれる。効力は、濃度の百分率として以下のように計算する:

効力=(1-(投薬群の全A-β/ビヒクル対照の全A-β))×100% [ここで「投薬群の全A-β」は、化合物で処置した組織(例、ラット脳)中のA-βの濃度に等しく、「ビヒクル対照の全A-β」は、組織中のA-βの濃度に等しい]であり、A-β 産生の阻害%が得られる。統計的有意差は、マン・ホイットニーのt検定を使用して、p値<0.05により判定する。例えば、Dovey et al., J. Neurochemistry, 2001, 76: 173-181 を参照のこと。

【0650】

示す場合、ジアステレオマーは、述べた方法を使用して、逆相HPLCにより分離した。各事例において回収された第一の異性体をジアステレオマーAと明記して、第二の異性体をジアステレオマーBと明記した。他に示さなければ、具体的な式(I)化合物の例は、ジアステレオマーの混合物を表す。

【0651】J: CatD以上にBACEを阻害する化合物の選択性

式(I)の化合物は、catDに対してβ-セクレターゼに選択的であり得る。catD:β-セクレターゼの比が1より大きい場合、選択性を以下のように計算する:

選択性=(catDについてのIC₅₀/β-セクレターゼについてのIC₅₀)×100% [ここでIC₅₀は、catDまたはβ-セクレターゼのレベルを50%減少させるのに必要な化合物の濃度である]。

【0652】

式(I)の化合物は、catEに対してβ-セクレターゼに選択的であり得る。catE:β-セクレターゼの比が1より大きい場合、選択性を以下のように計算する:

選択性=(catEについてIC₅₀/β-セクレターゼについてIC₅₀)×100% [ここでIC₅₀は、catEまたはβ-セクレターゼのレベルを50%減少させるのに必要な化合物の濃度である]。IC₅₀(catE):IC₅₀(BACE)の比として選択性を報告する。

【0653】

薬物動態変数は、非コンパートメントアプローチにより計算した。例えば、Gibaldi, M. and Perrier, D., 「薬物動態学(Pharmacokinetics)」第2版(1982), Marcel Dekker Inc., ニューヨーク州ニューヨーク、409~418頁を参照のこと。

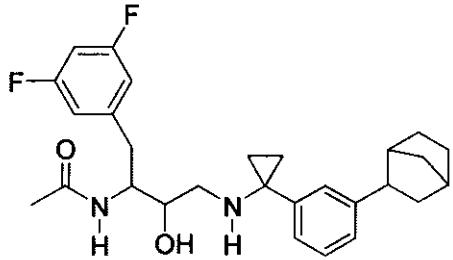
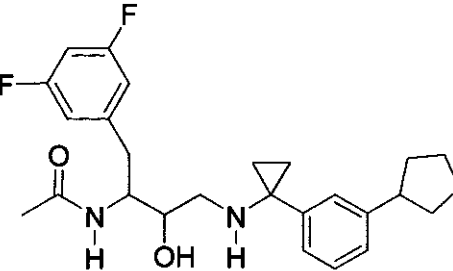
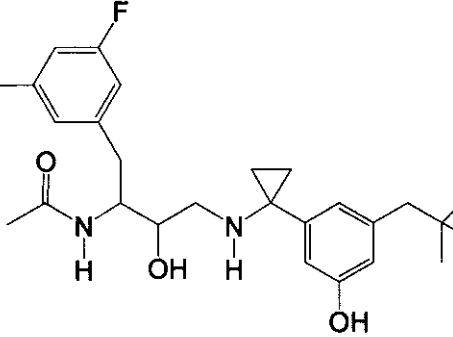
【0654】

以下の実施例において、各数値は、4回の実験試行の平均であり、1つの化合物について多数の数値があれば、1回より多い実験を行ったことを示す。

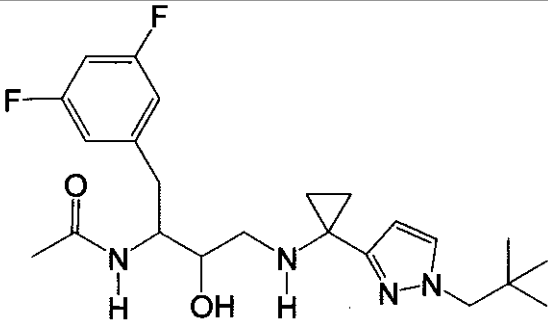
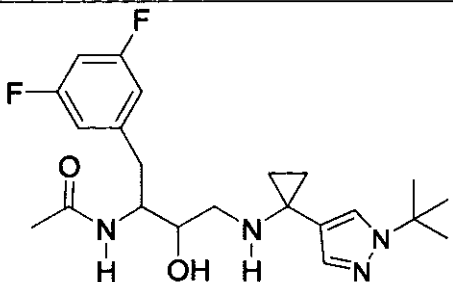
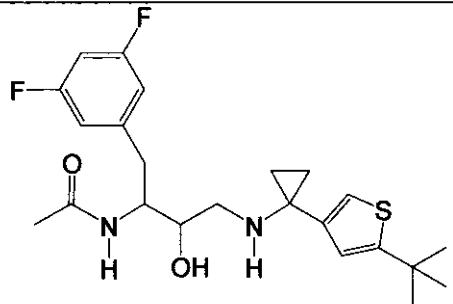
【0655】

【表 2 - 1】

例示の式(I)化合物の catD・BACE 選択性

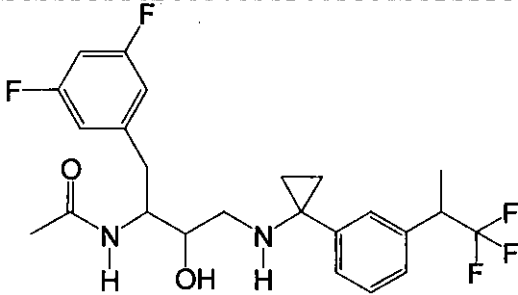
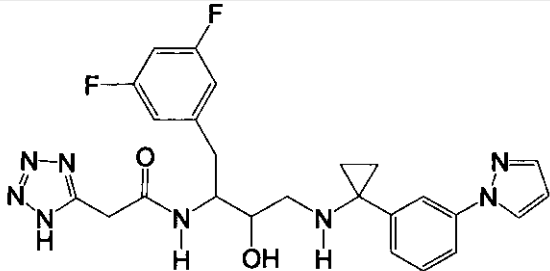
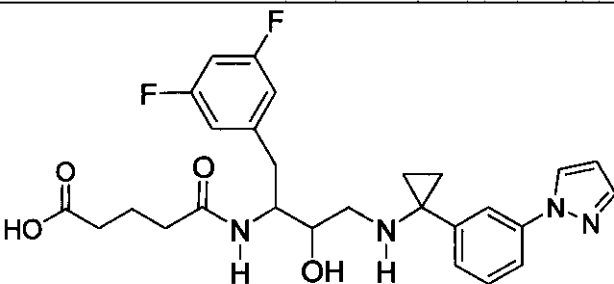
実施例番号	化合物	選択性 IC ₅₀ catD / IC ₅₀ BACE
23. 1	 N-(4-(1-(3-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	3. 4
23. 2	 N-(4-(1-(3-シクロペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	13. 0
23. 3	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-ヒドロキシ-5-ネオペンチルフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	1. 5

【表 2 - 2】

23.4	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	3.5
23.5	 N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	6.0
23.6	 N-(4-(1-(5-tert-ブチルチオフェン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	1.6 0.9

【 0 6 5 7 】

【表 2 - 3】

23.7	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	1.7
23.8	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド	3.3
23.9	 4-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバモイル)ブタン酸	2.6

【0658】

K: アミロイドーシスを阻害する化合物の経口バイオアベイラビリティ

本発明には、経口的に生体利用可能である式(I)の化合物が含まれる。一般に、経口バイオアベイラビリティは、経口投与された用量が全身循環に到達する割合として定義される。経口バイオアベイラビリティは、試験化合物の静脈内(IV)および経口(PO)投与の両方に続いて決定することができる。

【0659】

経口バイオアベイラビリティを雄性Sprague-Dawleyラットにおいて試験化合物のIVおよびPO投与に続いて決定した。2月齢の雄性ラット(250~300g)に対し、生存(in-life)期の前日、イソフルレン麻酔下で頸静脈にポリエチレン(PE-50)カニューレを外科的に移植し

10

20

30

40

50

た。水は自由に摂取させて、動物を一晩絶食させてから、翌日投薬した。投薬方式は、頸静脈カニューレへ5mg/kg(2.5mL/kg)IV用量(N=3)投与後、生理食塩水洗浄、または食道強制経口投与(esophageal gavage)による10mg/kg(5mL/kg)PO用量(N=3)のいずれかであった。化合物は、5%デキストロース中10% Solutolを用いて2mg/mLで製剤化した。投薬に続いて、投与後0.016(IVのみ)、0.083、0.25、0.5、1、3、6、9、および24時間で血液を採取し、ヘパリン添加血漿を遠心分離後に回収した。

【0660】

血漿タンパク質のメタノールによる沈殿に続いて試料より化合物を抽出した。生じる上清を蒸発乾固させて、クロマトグラフィー移動相(0.1%ギ酸中35%アセトニトリル)で復元して、逆相C₁₈カラム(2×50mm, 5μm, BDS Hypersil)上へ注入した。検出は、エレクトロスプレーイオン化に続くタンデム三連四重極質量分析計(LC/MS/MS)での多反応モニタリング実験で促進した。実験試料を、加齢適合ラットの血漿で同時に作成した校正曲線に比較して、加重1/x線形回帰で定量した。このアッセイの定量下限(LOQ)は、典型的には0.5ng/mLであった。

【0661】

経口バイオアベイラビリティ(%FまたはF値)は、ラットにおける経口投与後の血漿曝露を静脈内血漿曝露に対して用量正規化した比より、以下の式により計算する：

$$\%F = (AUC_{po} / AUC_{iv}) \times (D_{iv} / D_{po}) \times 100\%$$

ここでDは用量であり、AUCは0～24時間の血漿濃度-時間曲線下面積(area-under-the-plasma-concentration-time-curve)である。AUCは、 $AUC = ((C_2 + C_1) / 2) \times (T_2 - T_1)$ (ここでCは濃度であり、Tは時間である)による線形台形則(linear trapezoidal rule)より計算する。

【0662】

薬物動態変数は、非コンパートメントアプローチにより計算した。例えば、Gibaldi, M. and Perrier, D., 「薬物動態学(Pharmacokinetics)」第2版、1982, Marcel Dekker Inc.、ニューヨーク州ニューヨーク、409～418頁を参照のこと。

【0663】

L: 脳の取込み

本発明には、血液脳関門を容易に通過することができるβ-セクレターゼ阻害剤が含まれる。血液脳関門を通過する化合物の能力に影響を及ぼす因子には、化合物の分子量、全体極性表面積(TPSA)、およびlogP(脂肪親和性)が含まれる。例えば、Lipinski, C.A., et al., Adv. Drug Deliv. Reviews, 23:3-25 (1997)を参照のこと。当業者は、化合物が血液脳関門を通過することを可能にする特性を決定するための方法について知っているものである。例えば、Murcko et al. 「CNS活性のあるライブラリーの設計(Designing Libraries with CNS Activity)」J. Med. Chem., 42 (24), 4942-51頁(1999)を参照のこと。logP値の計算は、Daylight clogP プログラム(Daylight Chemical Information Systems Inc.)を使用して実施した。例えば、Hansch, C., et al. 「化学および生物学の相関解析のための置換基定数(Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology)」Wiley、ニューヨーク(1979); Rekker, R. 「疎水性の断片定数(The Hydrophobic Fragmental Constant)」Elsevier、アムステルダム(1977); Fujita, T., et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 5157 (1964)を参照のこと。TPSAは、Ertl, P., et al., J. Med. Chem., 43:3714-17 (2000)に概説される方法論に従って計算した。

【0664】

以下のアッセイを利用して、本発明に含まれる化合物の脳透過性を判定した。

生存期:試験化合物を尾静脈中のIV投与に従って、CF-1(20～30g)マウスへ10μmol/kg(4～7mg/kg)で投与した。2つの時点、投薬後5分と60分で(血液を)採取した。4匹のマウスにつきヘパリン添加血漿と非灌流の脳を各時点で採取した(化合物あたり全8匹のマウス)。

【0665】

分析期:試料を抽出して蒸発乾固させてから復元して、流出液を三連四重極質量分析計

でモニタリングしながら、逆相クロマトグラフィーカラムへ注入した。次いで、この *in vivo* 試料と同時に作成した較正標準からの最小二乗回帰の $1/x^2$ 加重フィットを用いて、定量を実施した。定量下限(log)は、血漿と脳でそれぞれ1ng/mLと0.5ng/gである。データは、マイクロモル濃度(μM)単位で報告した。脳のレベルは、血漿量(16 $\mu\text{L/g}$)で補正した。

【0666】

結果:式(I)の例示化合物を、その対応する分子量の値、TPSA、およびclogPとともに以下に収載する。上記のアッセイを使用すると、以下に収載する例示化合物は、5分後に約0.17 μM ～約5.5 μM 、そして60分後に約0.01 μM ～約0.2 μM に及ぶ脳濃度レベルに達した。化合物の脳濃度レベルを2種のマーカー化合物、インジナビルとジアゼパムと比較して、本発明の化合物が血液脳関門を通過することができる能力を実証する。インジナビル(HIVプロテアーゼ阻害剤)は、脳透過に乏しいマーカーであり、ジアゼパムは、血流制限マーカーである。インジナビルの脳中の濃度レベルは、5分および60分でそれぞれ0.165 μM および0.011 μM であった。ジアゼパムの濃度レベルは、5分および60分でそれぞれ5.481 μM および0.176 μM であった。

【0667】

透過性

本発明には、高い透過性の数値を示す式(I)の化合物が含まれる。一般に、透過性は、細胞膜に拡散するかまたはそれを通過する化合物の能力として定義される。

【0668】

M. *in vitro* 透過性

化合物について、4日間の培養後にトランスウェルデバイス(transwell device)において、Madin-Darbyイヌ腎臓(MDCK)細胞の単層を通過する透過性を評価した。細胞は、10%加熱不活性化胎仔ウシ血清(media kitchen)とペニシリン/ストレプトマイシン40ユニット/mL(media kitchen)入りGlutamax(Invitrogen, カタログ番号10569-010)を含むダルベッコ改良イーグル培地において37°Cおよび5% CO_2 で増殖させて、12mm径のトランスウェルプレート(12ウェル/プレート、Costar カタログ番号3401)へプレート培養した。1日目に、ボトムウェル中の膜と1.5mL培地上に0.5mLの細胞懸濁液(400,000細胞/mL)を入れた。2日目と3日目に、細胞に新しい培地を供給した。4日目に、5 μM シクロスポリンA(CspA, Sigma, カタログ番号C-3662)を含むかまたは含まない改変ハックス平衡化塩溶液(mHBSS, media kitchen)で下のチャンバーを満たした。上チャンバーより培地を除去し、CspAを含むかまたは含まないmHBSSで満たして、軽く振り混ぜながら37°Cで30分間インキュベートした。ドナーチャンバーを空にして、mHBSS中5 μM の試験化合物で満たした。上チャンバーのすべてへLucifer Yellow(100 μM , LY, シグマ、カタログ番号L-0144)を加えて、単層の完全性(緊密な連結)を試験した。プレートを振り混ぜながら、37°Cで2時間インキュベートした。2時間後、ドナーウェルとレシーバーウェルの両方についてサンプルを採取した。ボトムチャンバーを蛍光計で読み取って、LY漏出を評価してから、全ウェルの培地についてLC/MS/MSによりアッセイして、化合物レベルを定量した。これらのデータより、CspAの有無での順方向流出(尖端から基底側部へ)と逆方向流出(基底側部から尖端へ)を計算した。

【0669】

10

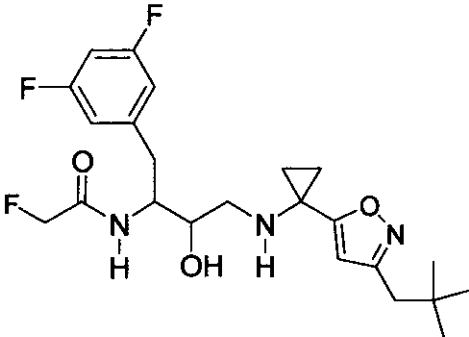
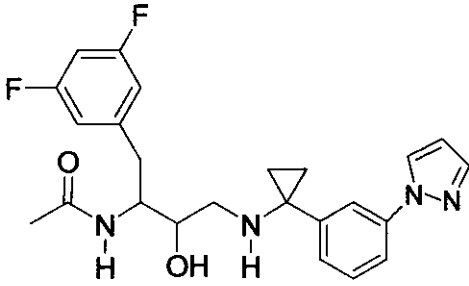
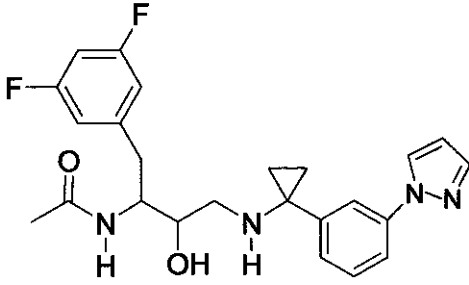
20

30

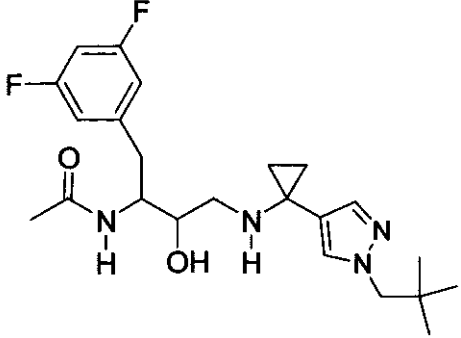
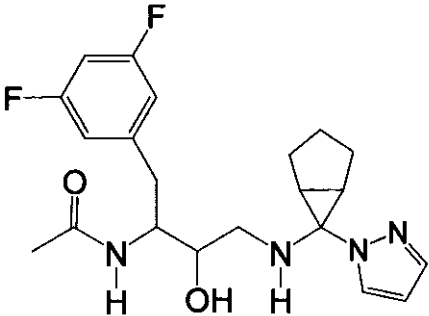
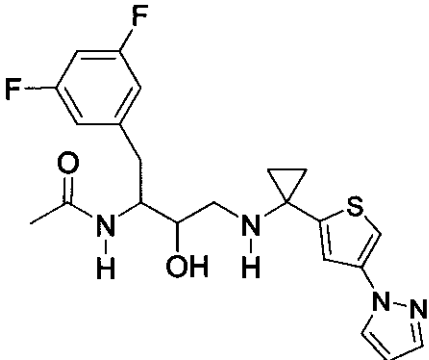
40

【表 3 - 1】

例示の式(I)化合物の *in vitro* 透過性

実施例番号	化合物	透過性 順方向 A>B (nm/s)
23. 10	 N-(4-(1-(3-ネオペンチルイソオキサゾール-5-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フルオロアセトアミド	82.6
23. 11	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	122.1 183.2
23. 12	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	162.9

【表 3 - 2】

23.13	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	64.2 95 47.7 143.2
23.14	 N-(4-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	204.2
23.15	 N-(4-(1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	120.5

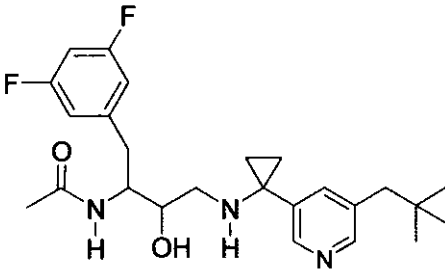
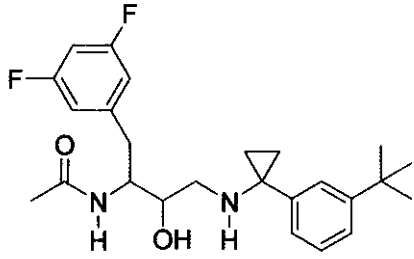
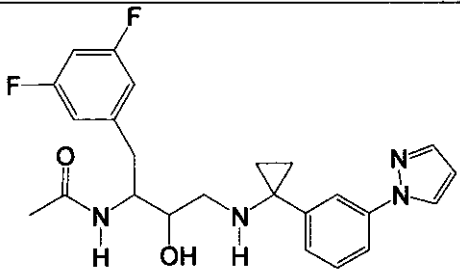
10

20

30

40

【表 3 - 3】

23.16	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(5-ネオペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	134.8
23.17	 N-(4-(1-(3-tert-ブチルフェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	30.4 129.6
23.18	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	87.8

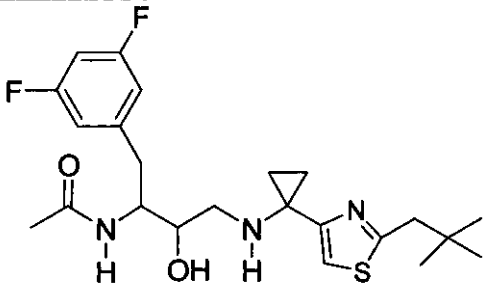
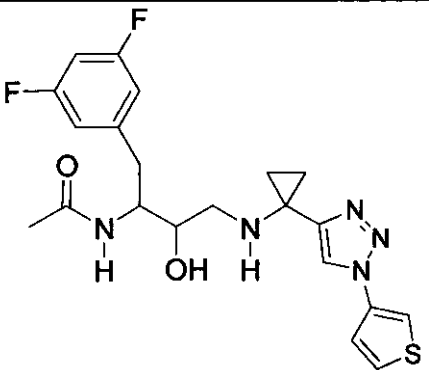
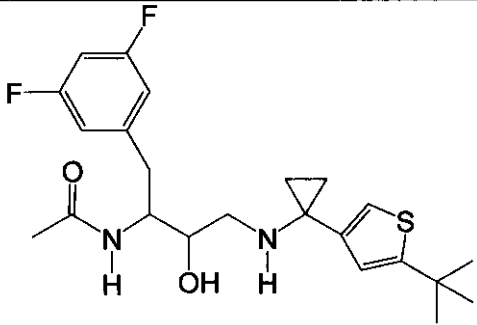
10

20

30

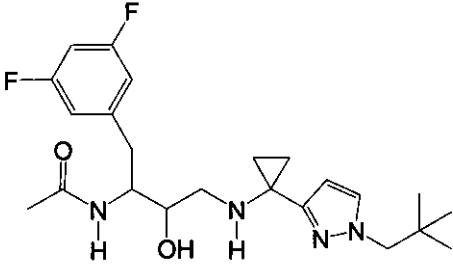
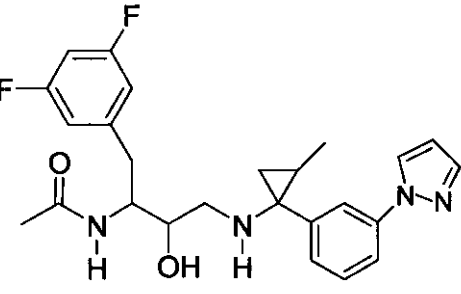
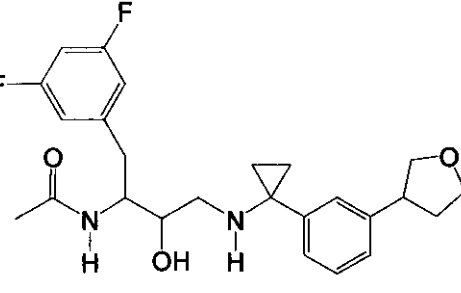
【0672】

【表 3 - 4】

23. 19	 N-(4-(1-(2-ネオペンチルチアゾール-4-イル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	266. 5
23. 20	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1-((チオフェン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	121. 4
23. 21	 N-(4-(1-(5-tert-ブチルチオフェン-3-イル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	100. 4

【 0 6 7 3 】

【表 3 - 5】

23. 22	 N-(1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(1- ネオペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルアミノ) ブタン-2-イル)アセトアミド	363. 8 167, 3
23. 23	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2- メチルシクロプロピルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	111. 4
23. 24	 N-(1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3- (テトラヒドロフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ) ブタン-2-イル)アセトアミド	132. 4

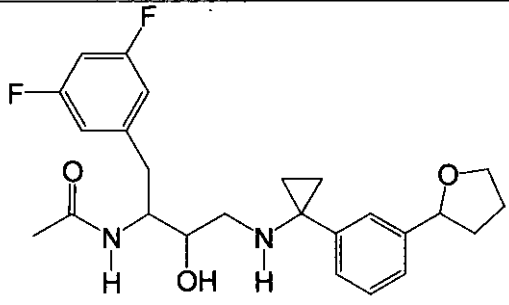
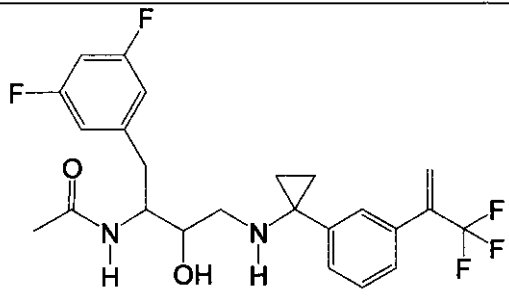
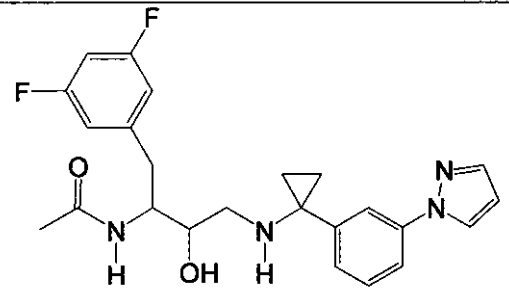
10

20

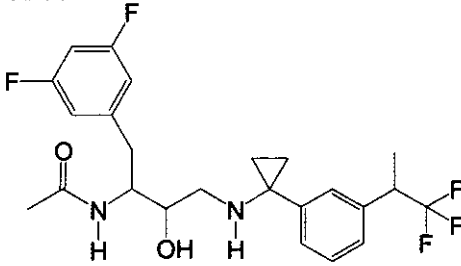
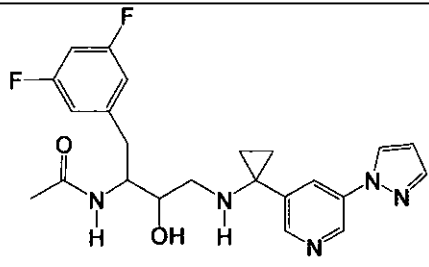
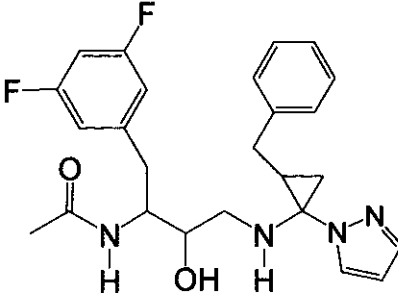
30

【 0 6 7 4 】

【表 3 - 6】

23. 25	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	106.7
23. 26	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(3,3,3-トリフルオロプロプ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	103.3
23. 27	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	163.5

【表 3 - 7】

23. 28	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	125.8 196.2
23. 29	 N-(4-(1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	86.2
23. 30 ジアステレオ マー A	 N-(4-(2-ベンジル-1-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	84.8

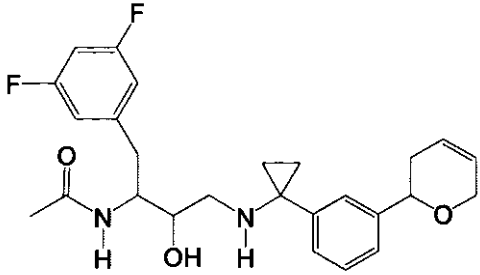
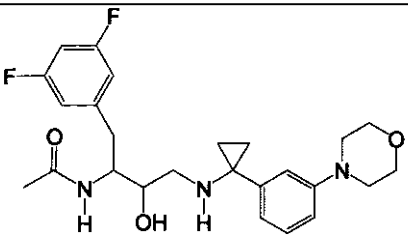
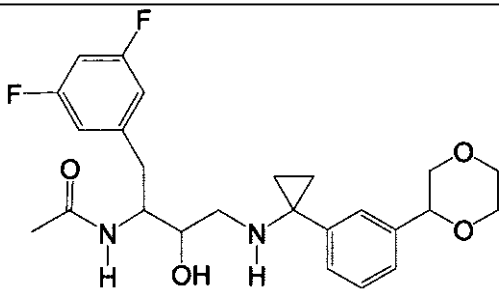
10

20

30

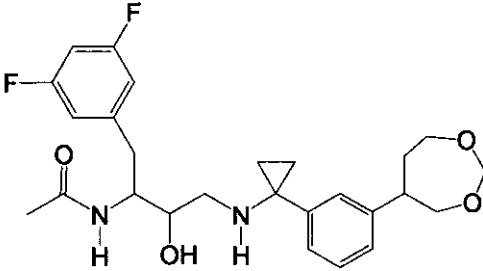
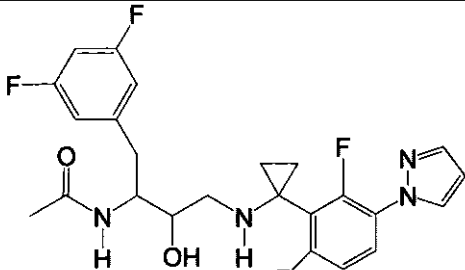
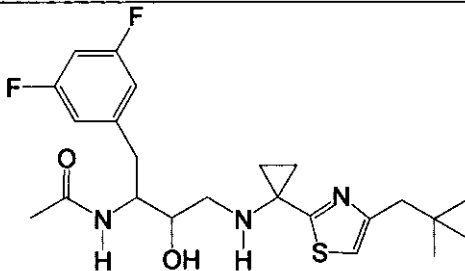
【 0 6 7 6 】

【表 3 - 8】

23.31	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-(1-(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	107.4	10
23.32	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-モルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	121.3	20
23.33	 N-(4-(1-(3-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	99.9	30

【 0 6 7 7 】

【表 3 - 9】

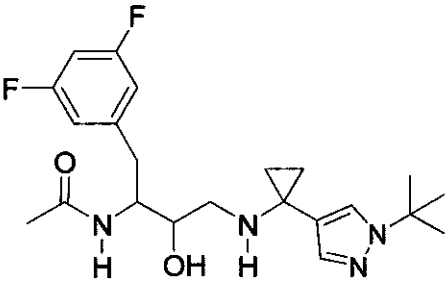
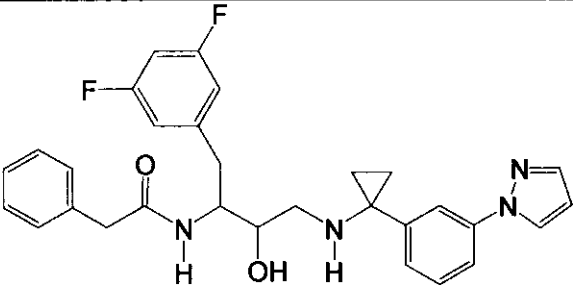
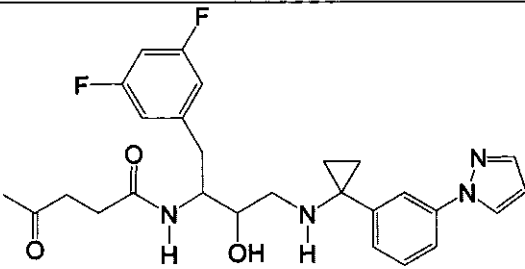
23. 34	 N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキセパン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	121. 1
23. 35	 N-(4-(1-(2,6-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	193. 8
23. 36	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(4-ネオペンチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	113. 1

10

20

30

【表 3 - 1 0】

23. 37	 N-(4-(1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	71.1
23. 38	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)-2-フェニルアセトアミド	220.9
23. 39	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミ ノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-4- オキソペンタンアミド	197.1

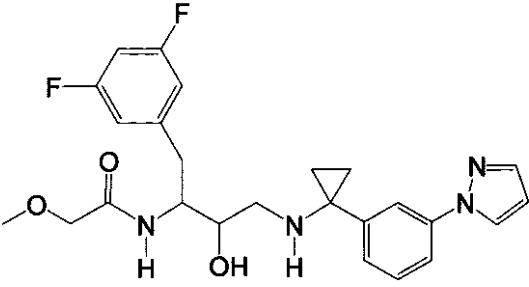
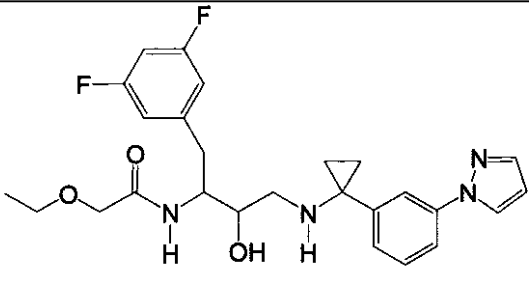
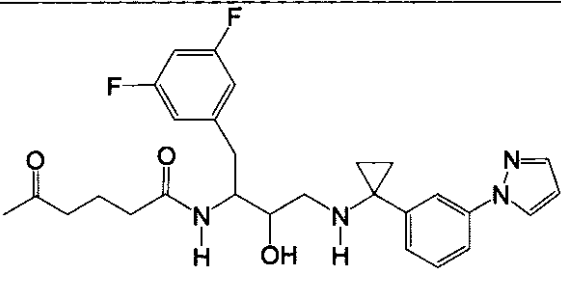
10

20

30

【 0 6 7 9 】

【表 3 - 1 1】

23. 40	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド	129. 1
23. 41	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)-2-エトキシアセトアミド	98. 6
23. 42	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキサンアミド	138. 4

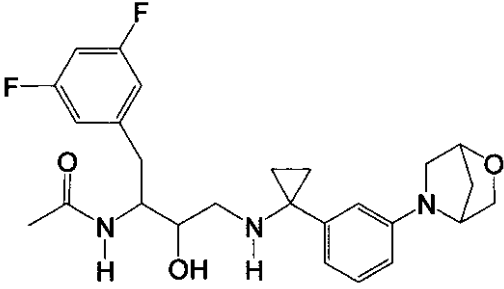
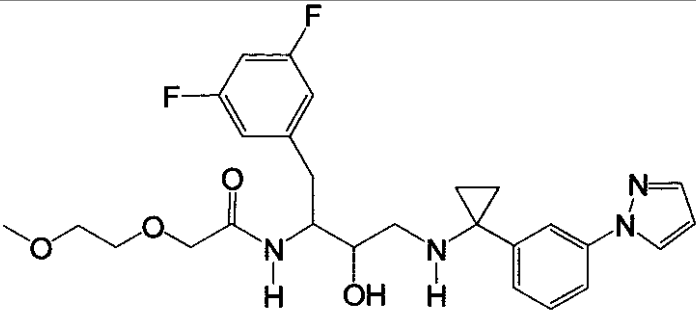
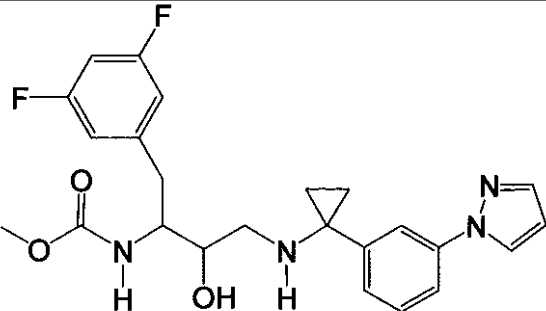
10

20

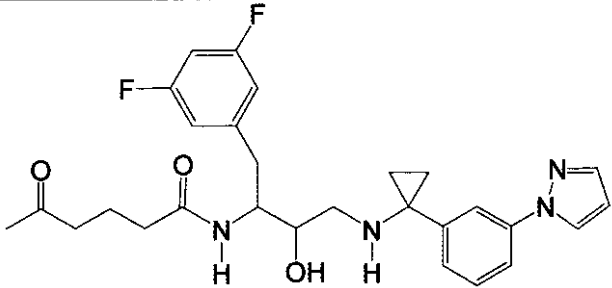
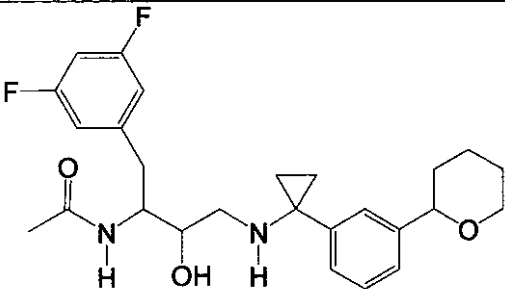
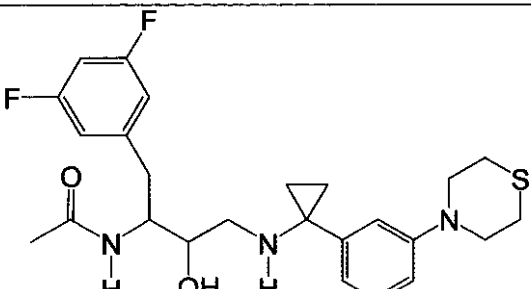
30

【 0 6 8 0 】

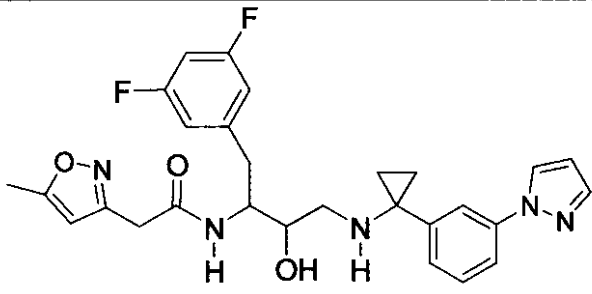
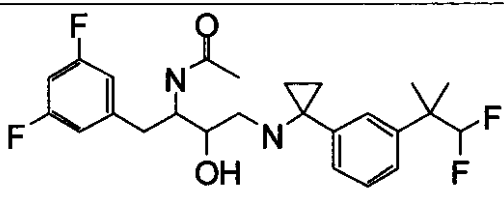
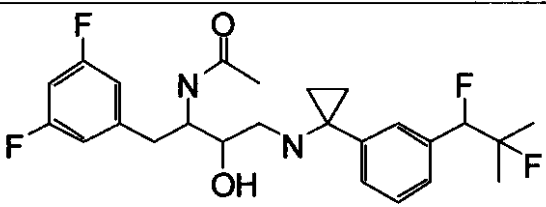
【表 3 - 1 2】

23. 43	 N-(4-(1-(3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	138. 6
23. 44	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(2-メトキシエトキシ)アセトアミド	133. 3
23. 45	 4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル	169. 7

【表 3 - 1 3】

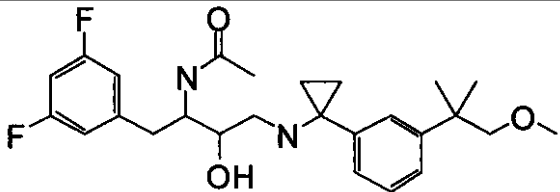
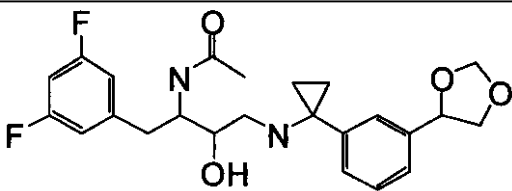
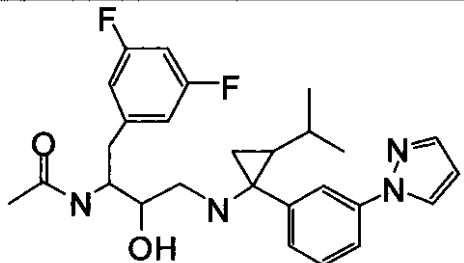
23. 46	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-オキソヘキサンアミド	179.5
23. 47	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	111.3
23. 48	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-チオモルホリノフェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	108.5

【表 3 - 1 4】

23. 49	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アセトアミド	103. 7	10
23. 50	 N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	128	20
23. 51	 N-(4-(1-(3-(1,2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル) シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3- ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	127	30

【 0 6 8 3 】

【表 3 - 1 5】

23.52	 N-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(1-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)ブタン-2-イル)アセトアミド	147
23.53	 N-(4-(1-(3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	127
23.54	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-イソプロピルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	114 148

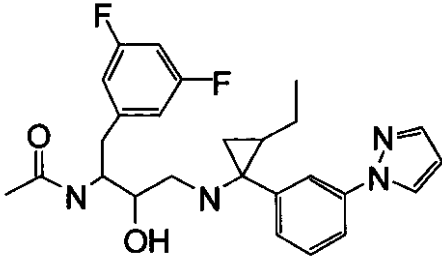
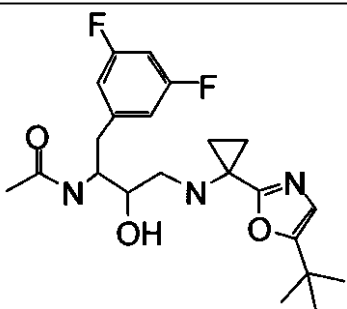
10

20

30

【 0 6 8 4 】

【表 3 - 1 6】

23. 55	 N-(4-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-エチルシクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	184 141 92
23. 56	 N-(4-(1-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミド	204

【 0 6 8 5】

N.in vivo 透過性: mdr1 a/b(-/-)二重変異および野生型FVBマウスモデルにおける in vivo P-gp損失(liability)評価

MDR1-MDCK細胞モデルにおいて注目されたP-gp関連流出の確認は、静脈内脳取込みモデルにおける試験化合物の投薬後に得られる。P-gpをその血液脳関門(BBB)で発現するmdr1(-/-)マウスとそのFVB野生型同腹子の使用により、高いP-gp損失の試験化合物とより望ましい低P-gp損失の化合物を識別することができる。

【 0 6 8 6】

試験化合物をmdr1 a/b(-/-)とFVB野生型マウス(N=4/系統)の両方へ尾静脈より2.5mg/Kgで静脈内投与する。投与から5分後に、血漿と脳を採取する。試験化合物を組織より抽出し、同時に加齢適合した対照組織より校正曲線を作成してから、LC/MS/MSにより定量する。以下の式に従って、脳濃度(Cb)の血漿濃度(Cp)に対する比を脳透過性の尺度として使用する:

$$\text{脳透過性 (P)} = \text{Cb/Cp}$$

故に、野生型動物における脳透過性に対するmdr1(-/-)マウスにおける脳透過性の尺度は、in vivo P-gp流出の評価を表し、これは、MDR1-MDCK細胞を用いて in vitro で定量したものに類似している。以下の式に従って計算を行う:

$$P_{\text{mdr1}}/P_{\text{FVB}} = \text{in vivo 流出}$$

これらのデータの例を既知のCNS透過化合物と比較して示す。具体的には、注意欠陥多動性障害の兆候に使用される既知のCNS化合物であるアトモキセチン(Strattera(登録商標))は、in vivo P-gp相互作用、即ち、流出($P_{\text{mdr1}}/P_{\text{FVB}}=1.17$)を示すが、これは、無視し得るP-gp損失を示すとみなされる範囲にある。以下の表に示すようなシクロ-プロピル化合物は、低いP-gp損失、またはP-gp損失を示すとみなされる範囲(例、 $P_{\text{mdr1}}/P_{\text{FVB}}=\text{ほぼ}1.5$)未満を示した。

10

20

30

40

50

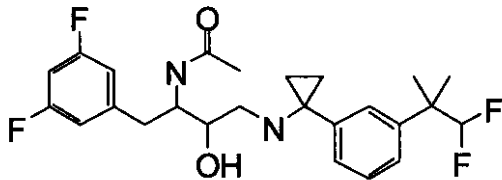
【 0 6 8 7 】

【 表 4 】

例示の式(I)化合物の in vivo 透過性:in vivo P-gp流出評価

脳/血漿比

脳 AUC (0～6 時間)=57 μ M×h;血漿 AUC (0～6 時間)=86 μ M×h;B/P、雌性 FVB マウス
において 100mpk 用量で実施。

実施例番号	化合物	脳/血漿 比
23. 57	 N-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) フェニル)シクロプロピルアミノ)-1-(3,5- ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル) アセトアミド	0.7

10

20

【 0 6 8 8 】

本発明を様々な特定の好ましい態様および技術を参照にして記載した。しかしながら、本発明の精神および範囲内で多くのバリエーションおよび改良が行うことが可能であると理解されるべきである。

【 0 6 8 9 】

他に定義しなければ、本明細書中に使用するすべての科学用語および技術用語は、本発明が属する当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。本発明の実施または検証において本明細書中に記載のものに類似または同等の方法および材料を使用することが可能であるが、好適な方法および材料は、上記に記載されている。付言すれば、本明細書の材料、方法、および実施例は例示にすぎず、限定的であることを企図しない。本明細書中に記載するすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、その全体が参照として本明細書中に援用される。法的抵触が生じる場合、調停するのは、諸定義が含まれる本明細書である。

30

【 配 列 表 】

2009511589000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D213/56	C07D231/12	C07D405/10	C07D249/04	C07C321/26
C07C233/36	C07D317/30	C07D263/32	C07D277/30	C07D491/08
C07D295/14	C07D403/10	C07D409/04	C07D321/06	C07D209/52
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C				
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, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2004/024081 A2 (ELAN PHARM INC [US]; PFIZER [US]; MAILLARD MICHEL [US]; BALDWIN ERIC T) 25 March 2004 (2004-03-25) pages 244-263, examples 101,102,105,106; page 305, compound 18; pages 363-365, examples 126-132; abstract; claims 1,14			1-22
X	WO 2004/050609 A1 (ELAN PHARMACEUTICAL INC [US]; UPJOHN CO [US]; PULLEY SHON R [US]; TUKE) 17 June 2004 (2004-06-17) pages 161-167, compounds 197, 230, 263; abstract; claims 1,22			1-22
-/--				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 23 February 2007			Date of mailing of the international search report 05/03/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Ladenburger, Claude	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039725

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/087714 A2 (ELAN PHARM INC [US]; JOHN VARGHESE [US]; MAILLARD MICHEL [US]; FANG LA) 22 September 2005 (2005-09-22) page 282, lines 2-3 from bottom; page 283, lines 2-5; abstract; claims 1,17-33 -----	1-22
P,X	US 2006/014737 A1 (JOHN VARGHESE [US] ET AL) 19 January 2006 (2006-01-19) page 50, example 40.6; abstract; claims 1,6 -----	1-22

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/039725

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004024081 A2	25-03-2004	AU 2003267132 A1 BR 0314188 A CA 2498248 A1 EP 1565443 A2 IS 7732 A JP 2006504793 T KR 20060057520 A MA 27472 A1 MX PA05002695 A	30-04-2004 09-08-2005 25-03-2004 24-08-2005 09-03-2005 09-02-2006 26-05-2006 01-08-2005 08-09-2005
WO 2004050609 A1	17-06-2004	AU 2003293155 A1 BR 0316629 A CA 2507484 A1 EP 1565428 A1 JP 2006508166 T MX PA05005649 A	23-06-2004 11-10-2005 17-06-2004 24-08-2005 09-03-2006 16-08-2005
WO 2005087714 A2	22-09-2005	CA 2556826 A1 EP 1734961 A2	22-09-2005 27-12-2006
US 2006014737 A1	19-01-2006	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 405/10 (2006.01)	C 0 7 D 405/10	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	4 C 0 5 6
C 0 7 D 249/04 (2006.01)	C 0 7 D 249/04 5 0 3	4 C 0 6 2
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/164 (2006.01)	A 6 1 K 31/164	4 C 0 8 6
C 0 7 D 333/20 (2006.01)	C 0 7 D 333/20	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 H 0 0 6
C 0 7 D 277/28 (2006.01)	C 0 7 D 277/28	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
C 0 7 D 261/08 (2006.01)	C 0 7 D 261/08	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	C 0 7 D 409/06	
C 0 7 D 307/14 (2006.01)	C 0 7 D 307/14	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
C 0 7 D 309/20 (2006.01)	C 0 7 D 309/20	
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/351	
C 0 7 D 295/12 (2006.01)	C 0 7 D 295/12 Z	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 321/06 (2006.01)	C 0 7 D 321/06	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
C 0 7 D 319/12 (2006.01)	C 0 7 D 319/12	
A 6 1 K 31/54 (2006.01)	A 6 1 K 31/54	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
C 0 7 D 267/08 (2006.01)	C 0 7 D 267/08	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 317/28 (2006.01)	C 0 7 D 317/28	
C 0 7 D 265/32 (2006.01)	C 0 7 D 265/32	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 C 323/32 (2006.01)	C 0 7 C 323/32	

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

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行

(74)代理人 100117813
弁理士 深澤 憲広

(72)発明者 ホム, ロイ

- アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 1 1 2, サンフランシスコ, イナ・コート 8 2
 (72)発明者 トス, ガーグリー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 3 0 1, パロ・アルト, フォレスト・アベニュー 6 5 1
 (72)発明者 プロブスト, ギャリー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 1 2, サンフランシスコ, ヘイト・ストリート 1 5 5,
 アpartment 1 0 7
 (72)発明者 ボウワーズ, シミオン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 6 0 6, オークランド, ウェスレイ・アベニュー 5 0 1,
 ナンバー 3
 (72)発明者 トゥルオング, アン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 1 0, バーリンゲーム, ラグナ・アベニュー 1 1 0 6,
 ナンバー 4
 (72)発明者 タング, ジェイ・エス
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 0 2, ベルモント, セメリア・アベニュー 2 2 2 4
 (72)発明者 ネイツ, アール・ジェフリー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 1 1 8, サンフランシスコ, カリフォルニア・ストリート
 5 4 5 0, ナンバー 3

F ターム(参考) 4C022 JA02

4C023 CA01

4C033 AD06 AD17 AD20

4C037 CA11

4C050 AA03 BB04 CC16 EE01 FF01 GG01 HH01

4C055 AA01 BA02 BA07 BA27 BB02 BB08 CA01 DA05 DA06

4C056 AA01 AA03 AB01 AC01 AC03 AD01 AE01 AE02 AE03 FA03

FA04 FA14 FB05 FC01

4C062 BB30

4C063 AA01 BB02 BB03 BB06 BB09 CC76 CC92 DD22 DD42 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA07 BA12 BA14 BA16 BB02 BC17

BC36 BC38 BC60 BC62 BC67 BC73 BC75 BC82 BC88 CB22

GA02 GA04 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZC02 ZC20

4C206 AA01 AA02 AA03 GA25 JA55 KA01 MA01 MA04 NA14 ZA16

ZC02

4H006 AA01 AB20 BJ30 BM30 BM71 BN10 BV22 BV53 TA04 TC02