

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-508940(P2005-508940A)

【公表日】平成17年4月7日(2005.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-014

【出願番号】特願2003-533918(P2003-533918)

【国際特許分類】

<i>C 07 D 207/16</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A 61 K 31/401</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A 61 K 31/472</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A 61 K 31/495</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A 61 K 31/496</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A 61 K 31/5377</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A 61 K 45/00</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A 61 P 25/00</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A 61 P 25/28</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>C 07 D 217/22</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>C 07 D 241/04</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>C 07 D 401/04</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>C 07 D 401/12</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>C 07 D 409/06</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>C 07 D 409/12</i>	<i>(2006.01)</i>

【F I】

<i>C 07 D 207/16</i>	
<i>A 61 K 31/401</i>	
<i>A 61 K 31/472</i>	
<i>A 61 K 31/495</i>	
<i>A 61 K 31/496</i>	
<i>A 61 K 31/5377</i>	
<i>A 61 K 45/00</i>	
<i>A 61 P 25/00</i>	1 0 1
<i>A 61 P 25/28</i>	
<i>C 07 D 217/22</i>	
<i>C 07 D 241/04</i>	
<i>C 07 D 401/04</i>	
<i>C 07 D 401/12</i>	
<i>C 07 D 409/06</i>	
<i>C 07 D 409/12</i>	

【手続補正書】

【提出日】平成17年9月29日(2005.9.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

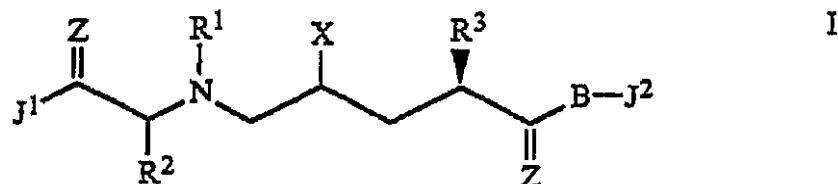
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式Iの化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む、アルツハイマー病を治療又は予防するための医薬組成物：

【化1】



[式中、

Xは、-OH又は-NH₂であり；

Zは、-O、-S、又は-NHであり；

Rは、水素又はC₁～₄アルキルであり；

R¹及びR²は、それぞれ独立に、

1) 水素、

2) -C₁～₄アルキルであつて、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C₁～₃アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のC₁～₄アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) -W-アリール又は-W-ベンジル(Wは、-O-、-S-、又は-NH-である)、

f) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

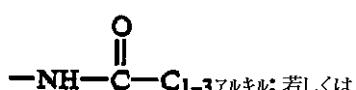
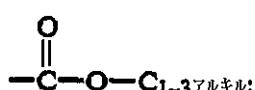
iii) C₁～₃アルコキシ、

iv) アリール

で置換されている、5～7員シクロアルキル基、

g) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、C₁～₄アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されているC₁～₄アルキル；

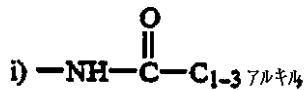
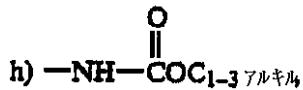
【化2】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化3】



j) - N H - S O₂ C₁ ~₃ アルキル、
 k) - N R₂、
 l) - C O O R、又は
 m) - ((C H₂)_m O)_n R (mは2~5であり、nは0、1、2、又は3である)

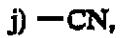
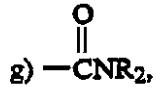
で置換されている、- C₁ ~₄ アルキル、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

- a) ハロ、
- b) ヒドロキシ、
- c) - N O₂ 又は - N R₂、
- d) C₁ ~₄ アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の-OH若しくはC₁ ~₃ アルコキシで置換されているC₁ ~₃ アルコキシ、

【化4】



m) アリール C₁ ~₃ アルコキシ、
 n) アリール、
 o) - N R S O₂ R、
 p) - O P (O) (O R_x)₂、又は
 q) 以下で規定する - R⁵

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、C₁ ~₄ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されているC₁ ~₄ アルキル、又はBocで置換されている複素環；或いは

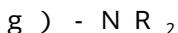
5) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはC₁~₄アルコキシで置換されている、炭素環であり；

R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

- 1) ヒドロキシ、
- 2) C₁~₄アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) C₁~₃アルコキシ、
 - d) アリール、
 - e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) ハロ、
 - ii) ヒドロキシ、
 - iii) C₁~₃アルコキシ、又は
 - iv) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

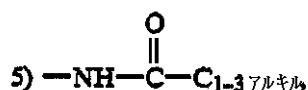
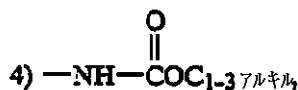
- f) 複素環、又は



で置換されている、C₁~₄アルキル、

- 3) C₁~₃アルコキシ、

【化5】

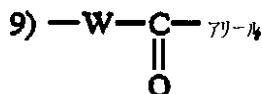


- 6) -NH-SO₂C₁~₃アルキル、

- 7) 複素環、

- 8) -W-アリール、又は

【化6】

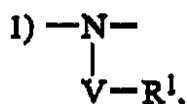


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

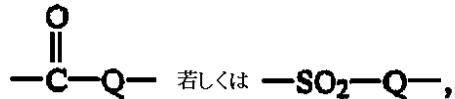
R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と、1~8個の炭素原子と、

【化7】



[式中、Vは、存在しないか、又は

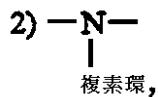
【化8】



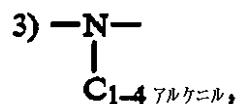
であり、

R¹は、R¹がR²から独立してR²と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は-O-、-NR-；若しくは-C_{1～4}アルキルによって任意選択で置換されている複素環である]、

【化9】

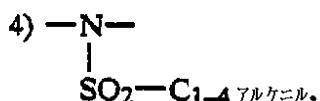


【化10】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化11】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

5) -S(O)p- (pは、0、1、又は2である)、又は
6) -O-

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3～10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と2～9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

1)八口、

2)C_{1～3}アルコキシ、

3)ヒドロキシ、

4)C_{1～4}アルキル、

5) -NHR¹ (R¹は、R¹がR²から独立してR²と結合していないときは上記のように定義される)、又は

6) -NH-複素環

で置換されており；

R³は、

1) -(CH₂)_r-R⁴ (rは0から5である)

- 2) C₁ ~ 4 アルケニル - R₄、又は
 3) C₁ ~ 4 アルキニル - R₄

であり；

R⁴ は、

1) 水素、

2) C₁ ~ 4 アルキル、

3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₅ ~ C₁₀ シクロアルキル、

4) C₆ ~ C₁₀ アリールであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) -NO₂ 若しくは -NR₂、

d) C₁ ~ 4 アルキル、

e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の -OH 若しくは C₁ ~ 3 アルコキシで置換された C₁ ~ 3 アルコキシ、

【化 12】

f) -COOR,

g) —CNR₂,

h) —CH₂NR₂,



j) -CN,

k) -CF₃,

l) —NHCR,

m) アリール C₁ ~ 3 アルコキシ、

n) アリール、

o) -NRSO₂R、

p) -OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する -R⁵

で置換されている、C₆ ~ C₁₀ アリール、或いは

5) 単環式若しくは二環式の複素環であって、N、O、及びS からなる群から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又は R⁵、さらに任意選択で 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) C₁ ~ 4 アルキル、又は

c) C₁ ~ 3 アルコキシ

によって置換されている、複素環

であり；

R_x は、H 又はアリールであり；

R⁵ は、

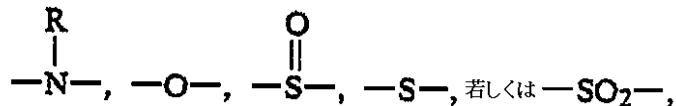
1) - W - (C_{H₂})_m - N R⁶ R⁷ [式中、Wは上で定義した通りであり、mは2~5であり、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) C_{1~3}アルコキシ、
 - ii) -OH、若しくは
 - iii) -NR₂

で置換されている、C_{1~6}アルキル、

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化13】



から選択された、最高で2個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの5~7員複素環を形成し、前記複素環が、C_{1~4}アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) C_{1~4}アルキル、若しくは
 - ii) -NR₂

で置換されている、芳香族複素環である]、

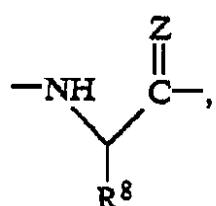
2) - (C_{H₂})_q - N R⁶ R⁷ [式中、qは1~5であり、R⁶及びR⁷は、R⁶又はR⁷がH又は非置換のC_{1~6}アルキルではないことを除き、上で定義した通りである]、或いは

3) 非置換又はC_{1~4}アルキルで置換されている、ベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロC_{7~11}シクロアルキル、又はベンゾピペリジニル

であり；

Bは、存在しないか、又は

【化14】



(式中、R⁸は、1) -CH(C_{H₃})₂、

2) -CH(C_{H₃})(C_{H₂}C_{H₃})、又は

3) -フェニルである)

であり；

J¹及びJ²は、それぞれ独立に、

1) -Y R⁹ [Yは、-O-又は-NH-であり、R⁹は、

- a) 水素、

b) C_{1~6}アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

- i) -NR₂、

- ii) -OR、

- iii) -NH₂ C_{1~4}アルキル、

i v) NH_2SO_2 アリール又は - NH_2SO_2 (ジアルキルアミノアリール)、

【化 15】

v) $-\text{CH}_2\text{OR}$,

vi) $-\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$,

vii) $-\text{COR}$,

viii) $-\text{CNR}_2$,

ix) $-\text{NH}-\text{NR}_2$ 又は $-\text{NH}-\text{NR}_2$,

x) $-\text{NHCR}^{13}$,

(式中、 R^{1-3} は、

A) - H、

B) - C_{1-4} アルキル、

C) - アリール、

D) - 複素環、又は

E) - $\text{NH}-$ 、 - $\text{O}-$ 、若しくは - $(\text{CH}_2)_n-$ (n は 0、 1、 2、 若しくは 3 である) であって、

I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された - C_{1-4} アルキル、又は

I I) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

\times i) $-\text{NR}_3^+$ A^- (A^- は、対イオンである)、

\times ii) $-\text{NR}^{1-0}\text{R}^{1-1}$ (R^{1-0} 及び R^{1-1} は、同じ又は異なる C_{1-5} アルキルであり、直接結合し合って、 - $\text{O}-$ 、 - $\text{S}-$ 、又は - $\text{NR}-$ から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、

\times iii) アリール、

【化 16】

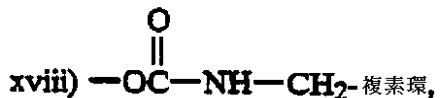
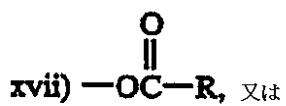
xiv) $-\text{CHO}$,

xv) $-\text{OP(O)(OR_x)_2}$,

xvi) $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$

、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第 4 級アミンで置換されたアルキ

ル、若しくは $-O-(CH_2)_mO)_n-R$ 、若しくは $-OP(O)(OR_x)_2$ 、
【化17】



で置換されているもの、又は

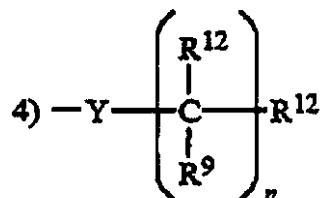
c) $-((CH_2)_mO)_nCH_3$ 又は $-((CH_2)_mO)_nH$ (m 及び
 n は、上で定義した通りである) である]、或いは

2) $-N(R^9)_x$ 、或いは

3) $-NR^{10}R^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである)、或い

は

【化18】

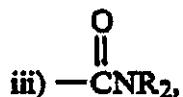
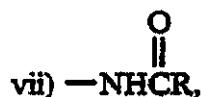


[式中、 Y 、 R^9 、及び n は、上で定義した通りであり、
 R^{12} は、

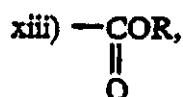
- 1) 水素、
- 2) アリールであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - a) R^{14} (R^{14} は、

【化19】

i) ハロ、

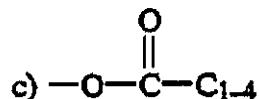
ii) $-\text{OR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル、

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xii) $-\text{OP(O)(OR_x)_2}$, 又は

である）、

【化20】

b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

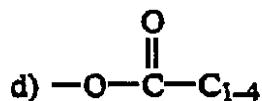
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR_x)_2}$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義した R^{1-4} 、

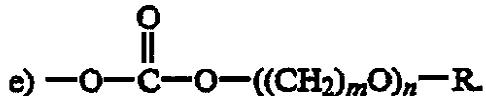
- b) -O-C_{1~4} アルケニル、
c) フェニル - C_{1~4} アルキル、

【化21】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化22】

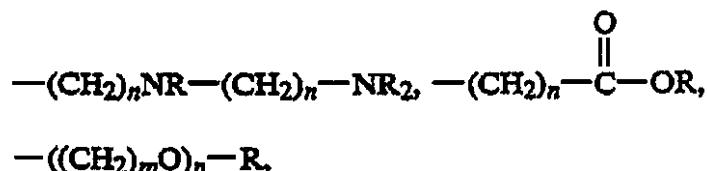


で置換されているもの、或いは

4) シクロヘキサン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

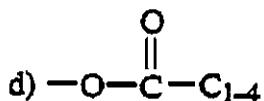
- a) 上で定義したR^{1~4}、
b) -CH₂OR、
c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~C16}アルキル、ピリジン、

【化23】



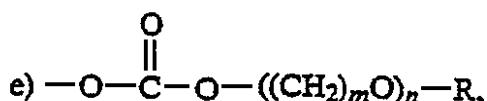
Rで置換されたキヌクリジニウミル(quinuclidinium)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン-C_{1~4}アルキル-ベンジル、又はモルホリノ-C_{1~4}アルキル-ベンジル、

【化24】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化25】



又は

- f) -C_{1~4}アルキル-フェニル

で置換されているものである】

である】。

【請求項 2】

アルツハイマー病を治療するための、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

アミロイド変換酵素の活性を調節することによってアルツハイマー病を治療するための、請求項 1 に記載の医薬組成物。

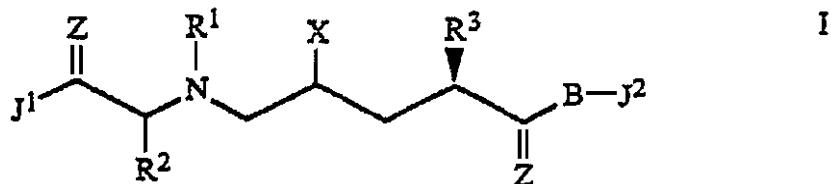
【請求項 4】

請求項 1 に記載する化合物又は薬剤として許容されるその塩と、P-gp 阻害剤又は薬剤として許容されるその塩とを組み合わせる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

アルツハイマー病を治療するため、アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、軽度認知障害（MCI）の対象を治療し、MCI から AD へと進行する恐れのある者においてアルツハイマー病の発生を防止又は遅延するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療して、起こり得る潜在的な障害、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性変性混合型痴呆を含む他の変性痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、パーキンソン症状を伴う前頭側頭部の痴呆（FTP）、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するため、からなる群から選択される疾患若しくは症状を有する対象を治療し、又は対象がそのような疾患若しくは症状に罹るのを予防するための、次式（I）の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む、医薬組成物：

【化 2 6】



[式中、

X は、 - OH 又は - NH₂ であり；

Z は、 - O、 - S、 又は - NH であり；

R は、水素又は C₁ ~ 4 アルキルであり；

R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、

1) 水素、

2) - C₁ ~ 4 アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C₁ ~ 3 アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) - W - アリール又は - W - ベンジル (W は、 - O - 、 - S - 、 又は - NH - である)、

f) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

i) ハロ、

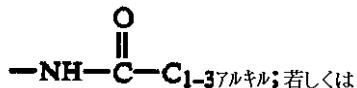
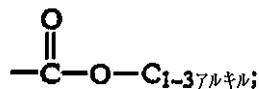
ii) ヒドロキシ、

iii) C₁ ~ 3 アルコキシ、

iv) アリール

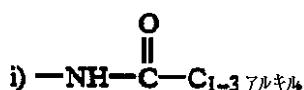
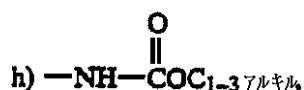
で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

g) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、
 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている $C_{1\sim 4}$ アルキル；
 【化27】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、
 【化28】



j) - NH - SO₂ C₁ ~ 3 アルキル、

k) - NR₂、

l) - COOR、又は

m) - ((CH₂)_mO)_nR (mは2~5であり、nは0、1、2、又は
 3である)

で置換されている、- C₁ ~ 4 アルキル、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

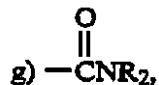
b) ヒドロキシ、

c) - NO₂ 又は - NR₂、

d) C₁ ~ 4 アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の - OH 若しくは C₁ ~ 3 アル
 コキシで置換されている C₁ ~ 3 アルコキシ、

【化29】

f) $-COOR,$ h) $-CH_2NR_2,$ j) $-CN,$ k) $-CF_3,$ m) アリール $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、

n) アリール、

o) $-NRR_2$ R、p) $-OP(O)(OR_x)_2$ 、又はq) 以下で規定する $-R^5$

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている $C_{1 \sim 4}$ アルキル、若しくは Boc で置換されている複素環；或いは5) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくは $C_{1 \sim 4}$ アルコキシで置換されている炭素環

であり；

 R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

1) ヒドロキシ、

2) $C_{1 \sim 4}$ アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、

d) アリール、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

iii) $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、若しくは

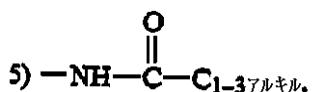
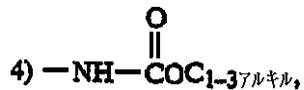
iv) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

f) 複素環、又は

g) $-NR_2$ で置換されている、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、3) $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、

【化30】

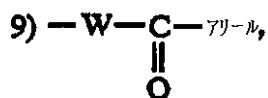


6) $\text{—NH—SO}_2\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、

7) 複素環、

8) —W—アリール、又は

【化31】

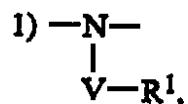


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

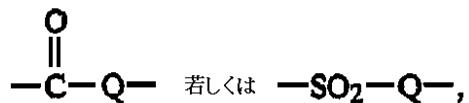
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1~8個の炭素原子と、

【化32】



[式中、Vは、存在しないか、又は

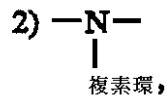
【化33】



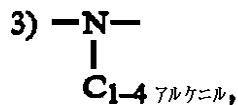
であり、

R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は —O— 、 —NR— ；若しくは $\text{—C}_{1\sim 4}\text{アルキル}$ によって任意選択で置換されている複素環である]、

【化34】

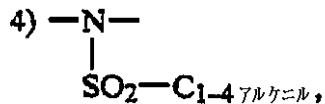


【化35】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化36】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

- 5) - S (O) p - (pは、0、1、又は2である)、又は
6) - O -

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3～10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2～9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

- 1) ハロ、
2) C_{1-3} アルコキシ、
3) ヒドロキシ、
4) C_{1-4} アルキル、
5) - NHR¹ (R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義される)、又は
6) - NH - 複素環

で置換されており；

 R^3 は、

- 1) - (CH₂)_r - R⁴ (rは0から5である)
2) C_{1-4} アルケニル - R₄、又は
3) C_{1-4} アルキニル - R₄

であり；

 R^4 は、

- 1) 水素、
2) C_{1-4} アルキル、
3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C_{5-10} シクロアルキル、
4) C_{6-10} アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
a) ハロ、
b) ヒドロキシ、
c) - NO₂ 若しくは - NR₂、
d) C_{1-4} アルキル、
e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の - OH 若しくは C_{1-3} アルコキシで置換された C_{1-3} アルコキシ、

【化37】

f) $-COOR,$ g) $\begin{matrix} O \\ || \\ -CNR_2 \end{matrix}$ h) $-CH_2NR_2,$ i) $\begin{matrix} O \\ || \\ -CH_2NHCR, \end{matrix}$ j) $-CN,$ k) $-CF_3,$ l) $\begin{matrix} O \\ || \\ -NHCR, \end{matrix}$ m) アリール $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、

n) アリール、

o) $-NRSO_2R,$ p) $-OP(O)(OR_x)_2$ 、又はq) 以下で規定する $-R^5$ で置換されている、 $C_{6\sim 10}$ アリール、或いは5) 単環式若しくは二環式の複素環であって、N、O、及びSからなる群から選択された1~3個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又は R^5 、さらに任意選択で1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) $C_{1\sim 4}$ アルキル、又はc) $C_{1\sim 3}$ アルコキシ

によって置換されている、複素環

であり；

 R_x は、H又はアリールであり； R^5 は、1) $-W-(CH_2)_m-NR^6R^7$ [式中、Wは上で定義した通りであり、mは2~5であり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、

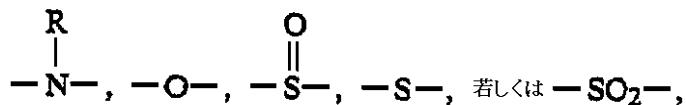
a) 水素、

b) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、ii) $-OH$ 、若しくはiii) $-NR_2$ で置換されている、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、

c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化38】



から選択された、最高で2個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの5～7員複素環を形成し、前記複素環が、C₁～₄アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) C₁～₄アルキル、若しくは
 - ii) -NR₂

で置換されている、芳香族複素環

である]、

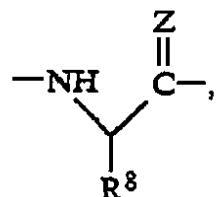
2) -(CH₂)_q-NR⁶R⁷ (式中、qは1～5であり、R⁶及びR⁷は、R⁶又はR⁷がH又は非置換のC₁～₆アルキルではないことを除き、上で定義した通りである)、或いは

3) 非置換又はC₁～₄アルキルで置換されている、ベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロC₇～₁₁シクロアルキル、又はベンゾピペリジニル

であり；

Bは、存在しないか、又は

【化39】



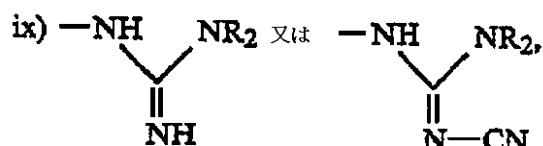
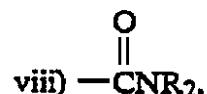
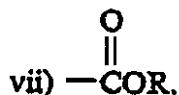
(式中、R⁸は、1) -CH(CH₃)₂、
2) -CH(CH₃)(CH₂CH₃)、又は
3) フェニルである)

であり；

J¹及びJ²は、それぞれ独立に、

- 1) -YR⁹ [Yは、-O-又は-NH-であり、R⁹は、
 - a) 水素、
 - b) C₁～₆アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) -NR₂、
 - ii) -OR、
 - iii) -NHSO₂C₁～₄アルキル、
 - iv) NH₂SO₂アリール又は-NHSO₂(ジアルキルアミノアリール)、

【化40】

v) $-\text{CH}_2\text{OR}_x$,vi) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル,(式中、 R^{1-3} は、

A) - H、

B) - C_{1-4} アルキル、

C) - アリール、

D) - 複素環、又は

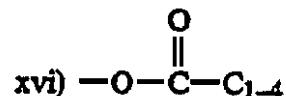
E) - NH - 、 - O - 、若しくは - $(\text{CH}_2)_n$ - (n は 0、1、2、若しくは 3 である) であって、I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された C_{1-4} アルキル、又は

II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

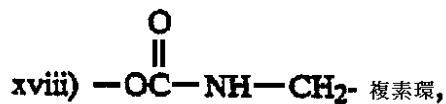
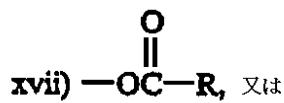
xi) $-\text{NR}_3^+$ A^- (A^- は、対イオンである)、xii) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、同じ又は異なる C_{1-5} アルキルであり、直接結合し合って、 - O - 、 - S - 、又は - NR - から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、

xiii) アリール、

【化41】

xiv) $-\text{CHO}$,xv) $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$,、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第 4 級アミンで置換されたアルキル、若しくは - O - $(\text{CH}_2)_m\text{O}$ - R、若しくは - OP(O)(OR_x)₂、

【化42】



で置換されている、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、又は

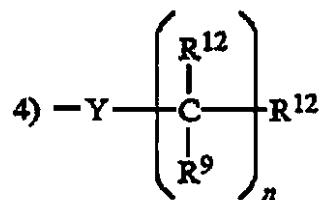
c) $\text{—}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ 又は $\text{—}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$ (m 及び n は、上で定義した通りである)である。]、或いは

2) $\text{—N(R}^9\text{)}_x$ 、或いは

3) $\text{—NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである)、或い

は

【化43】



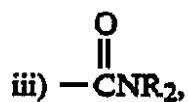
[式中、Y、 R^9 、及び n は、上で定義した通りであり、
 R^{12} は、

1) 水素、

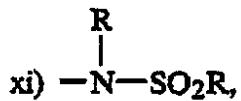
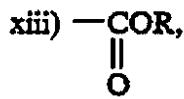
2) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 a) R^{14} (R^{14} は、

【化44】

i) ハロ、

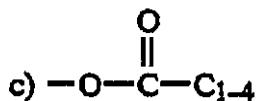
ii) $-\text{OR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル、

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xii) $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$, 又は

である）、

【化45】

b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

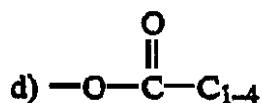
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義した R^{1-4} 、b) $-\text{OC}_{1-4}$ アルケニル、

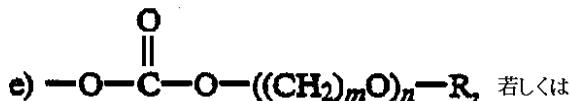
c) フェニル - C₁ ~ 4 アルキル、

【化46】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は - O P (O) (O R_x)₂、又は

【化47】



で置換されているもの、或いは

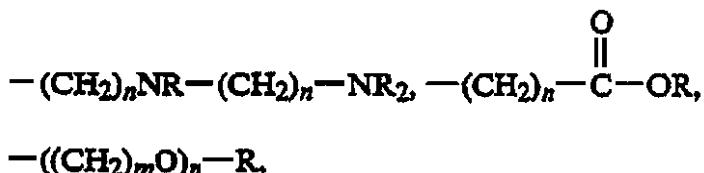
4) シクロヘキサン、シクロヘキサメチレン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義したR^{1~4}、

b) - C H₂ O R、

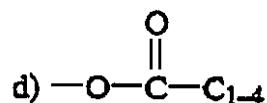
c) - (C H₂)_n - N R₂、C₅ ~ C₁₆ アルキル、ピリジン、

【化48】



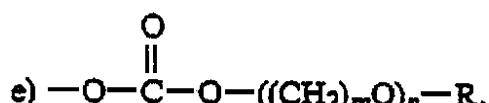
Rで置換されたキヌクリジニウミル (quinuclidinium) 、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン - C₁ ~ 4 アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C₁ ~ 4 アルキル - ベンジル、

【化49】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、 - O P (O R_x)₂、又は

【化50】



又は

f) - C₁ ~ 4 アルキル - フェニル

で置換されているものである]である]。

【請求項 6】

前記式(I)の化合物が、

N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (2 - (3 - (S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン)イル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル)エトキシ)フェニル)メチル) - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (2 - (3(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン)イル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル)エトキシ)フェニル)メチル) - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ)フェニル)メチル) - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (2 - (3(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン) - イル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ)フェニル)メチル) - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、
 N - (4(S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2, 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (2 - (3(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン)イル) - ペンタンアミド、
 N - (4(S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2, 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - (2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - ピリジルメチル) - 2(S) - N' (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N' - t - プチル) - 4(S) - フエノキシブロリンアミド) - イル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N' - t - プチル) - 4(S) - 2 - ナフチルオキシ - ブロリンアミド) - イル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N' - t - プチル) - 4(S) - 1 - ナフチルオキシ - ブロリンアミド) - イル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - アミノ - 5 - (2 - (3(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン)イル) - ペンタンアミド、
 N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル -

4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピオニル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル - 4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - ベンゾイル - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル - 4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル - 4 - (S) - アミノ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - (t - プチル) - 4 (S) - フェノキシプロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 2 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 1 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - アミノ - 5 - (2 - (3 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - (4 a S , 8 a S) - デカヒドロイソキノリン) イル) ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピオニル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モリホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - ベンゾイル - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド)) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) ピペラジニル)) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - (t - プチル) - 4 (S) - フェノキシプロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、
 N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 2 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 1 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - アミノ - 5 - (2 - (3 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - (4 a S , 8 a S) - デカヒドロイソキノリン) イル) ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピオニル) 2 - (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - ベンゾイル 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド)) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - アミノ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - (t - プチル) - 4 (S) - フェノキシプロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 2 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 1 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - アミノ - 5 - (2 - (3 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - (4 a S , 8 a S) - デカヒドロイソキノリン) イル) ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピオニル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド)) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、及び

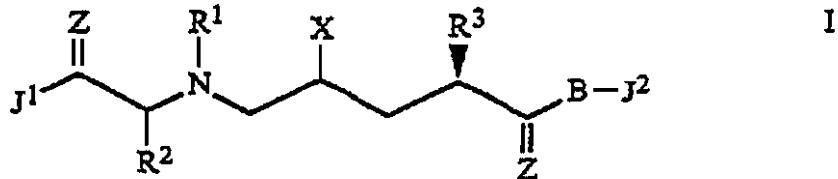
(4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - アミノ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ -

2 - (S) N ' - (t - ブチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド
からなる群から選択される請求項 1 から 5 の何れかに記載の医薬組成物

【請求項 7】

1 種又は複数の薬剤として許容される担体と、次式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩とを含む、アルツハイマー病を治療又は予防するための医薬組成物：

【化 5 1】



[式中、

X は、 - OH 又は - NH₂ であり；

Z は、 - O 、 - S 、又は - NH であり；

R は、水素又は C₁ ~ 4 アルキルであり；

R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、

1) 水素、

2) - C₁ ~ 4 アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C₁ ~ 3 アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ア

ミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) - W - アリール又は - W - ベンジル (W は、 - O - 、 - S - 、又は - NH - である) 、

f) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

i) ハロ、

i i) ヒドロキシ、

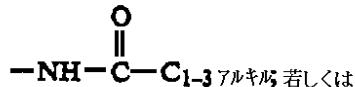
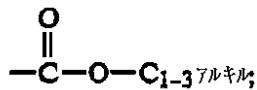
i i i) C₁ ~ 3 アルコキシ、

i v) アリール

で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

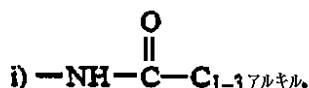
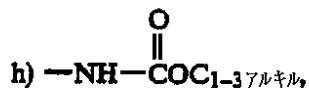
g) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、C₁ ~ 4 アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₁ ~ 4 アルキル；

【化 5 2】



によって任意選択で置換されている、複素環、

【化53】



j) $\text{—NH—SO}_2\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、

k) —NR_2 、

l) —COOR 、又は

m) $\text{—(CH}_2\text{)}_m\text{O}_n\text{R}$ (m は 2 ~ 5 であり、 n は 0、1、2、又は 3 である)

で置換されている、 $\text{—C}_{1\sim 4}$ アルキル、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

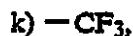
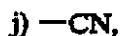
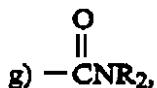
b) ヒドロキシ、

c) —NO_2 又は —NR_2 、

d) $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、

e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の —OH 若しくは $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシで置換されている $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

【化54】



m) アリール $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

n) アリール、

o) $\text{—NR}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、

p) $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$ 、又は

q) 以下で規定する —R^5

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、若しくは Boc で置換されている複素環；或いは

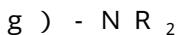
5) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはC₁~₄アルコキシで置換されている炭素環であり；

R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

- 1) ヒドロキシ、
- 2) C₁~₄アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) C₁~₃アルコキシ、
 - d) アリール、
 - e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) ハロ、
 - ii) ヒドロキシ、
 - iii) C₁~₃アルコキシ、又は
 - iv) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

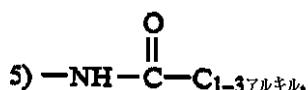
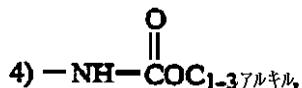
- f) 複素環、又は



で置換されている、C₁~₄アルキル、

- 3) C₁~₃アルコキシ、

【化55】

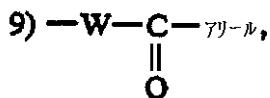


- 6) -NH-SO₂C₁~₃アルキル、

- 7) 複素環、

- 8) -W-アリール、又は

【化56】

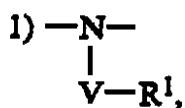


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

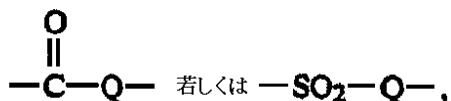
R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と、1~8個の炭素原子と、

【化57】



[式中、Vは、存在しないか、又は

【化58】



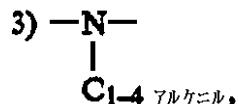
であり、

R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は -O-、-NR-；若しくは -C_{1~4} アルキルによって任意選択で置換されている複素環である]、

【化59】

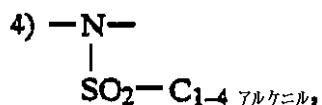


【化60】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化61】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

5) -S(O)p- (pは、0、1、又は2である)、又は

6) -O-

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

1) ハロ、

2) C_{1~3} アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C_{1~4} アルキル、

5) -NHR¹ (R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義される)、又は

6) -NH- 複素環

で置換されており；

R^3 は、

1) - (C_{H₂})_r - R⁴ (rは0から5である)

2) C₁ ~ 4 アルケニル - R₄、又は

3) C₁ ~ 4 アルキニル - R₄

であり；

R⁴ は、

1) 水素、

2) C₁ ~ 4 アルキル、

3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₅ ~ C₁₀ シクロアルキル、

4) C₆ ~ C₁₀ アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) -NO₂ 若しくは -NR₂、

d) C₁ ~ 4 アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の -OH 若しくは C₁ ~ 3 アルコキシで置換された C₁ ~ 3 アルコキシ、

【化62】

f) -COOR,

g) -CNR₂
||
O

h) -CH₂NR₂,

i) -CH₂NHCR,
||
O

j) -CN,

k) -CF₃,

l) -NHCR,
||
O

m) アリール C₁ ~ 3 アルコキシ、

n) アリール、

o) -NRSO₂R、

p) -OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する -R⁵

で置換されている、C₆ ~ C₁₀ アリール、或いは

5) 単環式若しくは二環式複素環であって、N、O、及びSからなる群から選択された1 ~ 3個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又はR⁵、さらに任意選択で1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) C₁ ~ 4 アルキル、又は

c) C₁ ~ 3 アルコキシ

によって置換されているもの

であり；

R_x は、H又はアリールであり；

R^5 は、

1) - W - $(CH_2)_m - NR^6R^7$ [式中、Wは上で定義した通りであり、mは2~5であり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) $C_{1~3}$ アルコキシ、

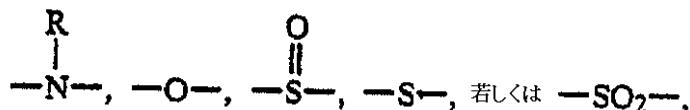
ii) - OH、若しくは

iii) - NR_2

で置換されている、 $C_{1~6}$ アルキル、

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化63】



から選択された、最高で2個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの5~7員複素環を形成し、前記複素環が、 $C_{1~4}$ アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) $C_{1~4}$ アルキル、若しくは
 - ii) - NR_2

で置換されている、芳香族複素環

である]、

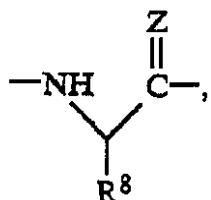
2) - $(CH_2)_q - NR^6R^7$ (式中、qは1~5であり、 R^6 及び R^7 は、 R^6 又は R^7 がH又は非置換の $C_{1~6}$ アルキルではないことを除き、上で定義した通りである)、或いは

3) 非置換又は $C_{1~4}$ アルキルで置換されている、ベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロ $C_{7~11}$ シクロアルキル、又はベンゾピペリジニル

であり；

Bは、存在しないか、又は

【化64】



(式中、 R^8 は、1) - $CH(CH_3)_2$ 、

2) - $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、又は

3) - フェニルである) であり；

J¹ 及びJ² は、それぞれ独立に、

1) - YR⁹ [Yは、-O-又は-NH-であり、R⁹ は、

- a) 水素、

b) $C_{1~6}$ アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) - NR_2 、

i i) - O R ,

i i i) - N H S O₂ C₁ ~ 4 アルキル、

i v) N H S O₂ アリール又は - N H S O₂ (ジアルキルアミノアリ-

ル)、

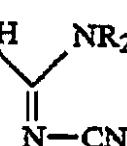
【化 6 5】

v) - CH₂OR,

vi) - C₁₋₄ アルキル ,

vii) - COR,

viii) - CNR₂,

ix) - NH  又は - NH ,

x) - NHCR¹³,

(式中、 R¹⁻³ は、

A) - H 、

B) - C₁ ~ 4 アルキル、

C) - アリール、

D) - 複素環、又は

E) - N H - 、 - O - 、若しくは - (C H₂)_n - (n は 0 、 1 、 2 、 若しくは 3 である) であつて、

I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された - C₁ ~ 4 アルキル、又は

I I) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。) 、

x i) - N R₃⁺ A⁻ (A⁻ は、対イオンである) 、

x i i) - N R¹⁰ R¹¹ (R¹⁰ 及び R¹¹ は、同じ又は異なる C₁ ~ 5 アルキルであり、直接結合し合つて、 - O - 、 - S - 、又は - N R - から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。) 、

x i i i) アリール、

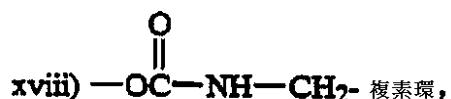
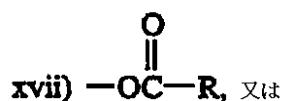
【化 6 6】

xiv) - CHO,

xv) - OP(O)(OR_x)₂,

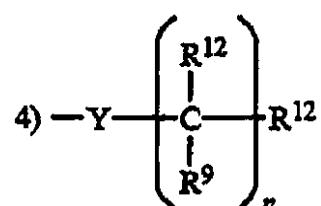
xvi) - O - C = O - C₁₋₄

、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル
、若しくは - O - ((CH₂)_mO)_n - R、若しくは - OP(O)(OR_x)₂、
【化67】



で置換されている、C₁ ~ 6 アルキル、又は
c) - ((CH₂)_mO)_nCH₃ 又は - ((CH₂)_mO)_nH (m 及び
n は、上で定義した通りである) である]、或いは
2) - N(R⁹)_x、或いは
3) - NR¹⁰R¹¹ (R¹⁰ 及び R¹¹ は、上で定義した通りである)、或い
は

【化68】

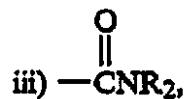
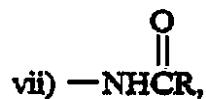


[式中、Y、R⁹、及びnは、上で定義した通りであり、
R¹²は、

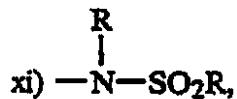
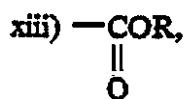
- 1) 水素、
- 2) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - a) R¹⁴ (R¹⁴は、

【化69】

i) ハロ、

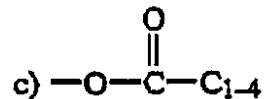
ii) $-\text{OR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル、

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xii) $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$, 又は

である)、

【化70】

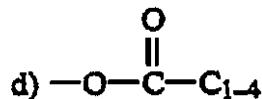
b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

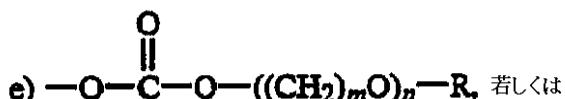
- a) 上で定義した R^{1~4}、
 b) -O C_{1~4} アルケニル、
 c) フェニル - C_{1~4} アルキル、

【化 7 1】



、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第 4 級アミンで置換されているアルキル、又は -O P (O) (OR_x)₂、又は

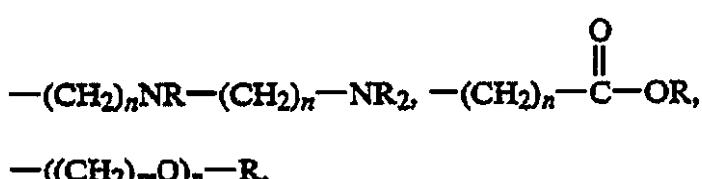
【化 7 2】



で置換されているもの、或いは

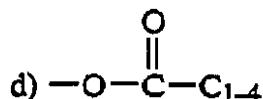
- 4) シクロヘキサン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの 5 ~ 7 員炭素環又は 7 ~ 10 員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 a) 上で定義した R^{1~4}、
 b) -CH₂OR、
 c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~6} アルキル、ピリジン、

【化 7 3】



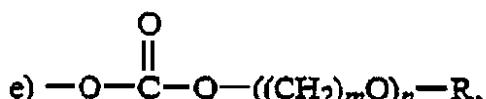
R で置換されたキヌクリジニウミル (quinuclidinium 1)、1 個若しくは複数の R で置換されたピペラジン - C_{1~4} アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C_{1~4} アルキル - ベンジル、

【化 7 4】



、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第 4 級アミンで置換されたアルキル、-O P (OR_x)₂、又は

【化 7 5】



又は

f) - C₁ ~ ₄ アルキル - フェニル

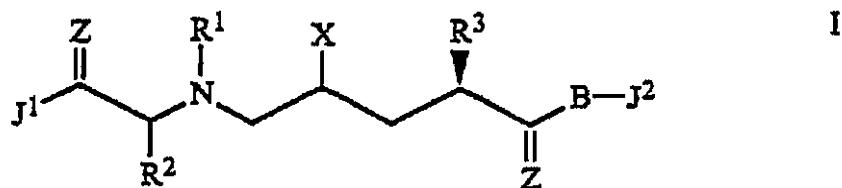
で置換されているものである]

である]。

【請求項 8】

アルツハイマー病、軽度認知障害（MCI）、ダウン症候群、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害；血管性変性混合型痴呆を含む変性痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、パーキンソン症状を伴う前頭側頭部の痴呆（FTDP）、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病からなる群から選択される症状を治療又は予防する医薬を製造するための次式（I）の化合物の使用：

【化76】



[式中、

Xは、-OH又は-NH₂であり；

Zは、-O、-S、又は-NHであり；

Rは、水素又はC₁ ~ ₄ アルキルであり；

R¹及びR²は、それぞれ独立に、

1) 水素、

2) -C₁ ~ ₄ アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C₁ ~ ₃ アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のC₁ ~ ₄ アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) -W-アリール又は-W-ベンジル（Wは、-O-、-S-、又は-NH-である）、

f) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

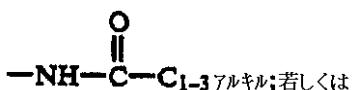
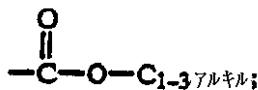
iii) C₁ ~ ₃ アルコキシ、

iv) アリール

で置換されている、5 ~ 7員シクロアルキル基、

g) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、C₁ ~ ₄ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されているC₁ ~ ₄ アルキル；

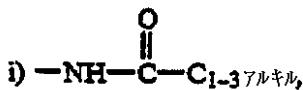
【化77】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化78】



j) $\text{—NH—SO}_2\text{C}_{1-3}$ アルキル、

k) —NR_2 、

l) —COOR 、又は

m) $\text{—((CH}_2)_m\text{O})_n\text{R}$ (mは2~5であり、nは0、1、2、又は3である)

で置換されている、 —C_{1-4} アルキル、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) —NO_2 又は —NR_2 、

d) C_{1-4} アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の —OH 若しくは C_{1-3} アルコキシで置換されている C_{1-3} アルコキシ、

【化79】



m) アリール C_{1-3} アルコキシ、

n) アリール、

o) $\text{—NR}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、

p) $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$ 、又は

q) 以下で規定する —R^5

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、 C_{1-4} アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている C_{1-4} アルキ

ル、若しくは B°c で置換されている複素環；或いは

5) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくは $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシで置換されている炭素環であり；

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と 2~9 個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

- 1) ヒドロキシ、
- 2) $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、
 - d) アリール、
 - e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) ハロ、
 - ii) ヒドロキシ、
 - iii) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、又は
 - iv) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

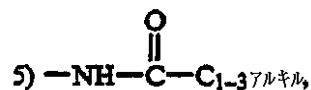
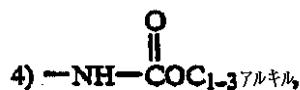
- f) 複素環、又は

- g) $-\text{N}\text{R}_2$

で置換されている、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、

- 3) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

【化 8 0】

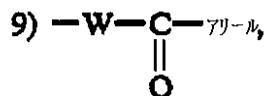


- 6) $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、

- 7) 複素環、

- 8) $-\text{W}-\text{アリール}$ 、又は

【化 8 1】

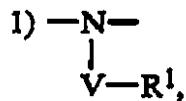


(式中、W は上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

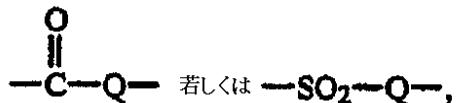
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1~8 個の炭素原子と、

【化82】



[式中、Vは、存在しないか、又は

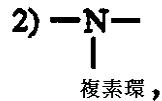
【化83】



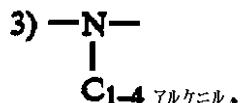
であり、

R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ ；若しくは $-\text{C}_{1-4}$ アルキルによって任意選択で置換されている複素環である]、

【化84】

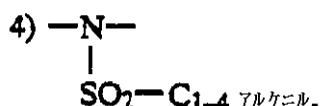


【化85】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化86】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

5) $-\text{S(O)p}$ (pは、0、1、又は2である)、又は

6) $-\text{O}-$

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

1) ハロ、

2) C_{1-3} アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C_{1-4} アルキル、

5) $-\text{NHR}^1$ (R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときに

は上記のように定義される)、又は

6) -NH-複素環

で置換されており;

R³ は、

- 1) -(CH₂)_r-R⁴ (r は 0 から 5 である)
- 2) C₁ ~ 4 アルケニル-R₄、
- 3) C₁ ~ 4 アルキニル-R₄

であり;

R⁴ は、

- 1) 水素、
- 2) C₁ ~ 4 アルキル、
- 3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₅ ~ C₁₀ シクロアルキル、
- 4) C₆ ~ C₁₀ アリールであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) -NO₂ 若しくは -NR₂、
 - d) C₁ ~ 4 アルキル、
 - e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の -OH 若しくは C₁ ~ 3 アルコキシで置換された C₁ ~ 3 アルコキシ、

【化 8 7】

f) -COOR,

g) -CNR₂,

h) -CH₂NR₂,

i) -CH₂NHCR,

j) -CN,

k) -CF₃,

l) -NHCR,

m) アリール C₁ ~ 3 アルコキシ、

n) アリール、

o) -NRSO₂R、

p) -OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する -R⁵

で置換されている、C₆ ~ C₁₀ アリール、或いは

5) 単環式若しくは二環式の複素環であって、N、O、及びSからなる群から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又は R⁵、さらに任意選択で 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) C₁ ~ 4 アルキル、又は
 c) C₁ ~ 3 アルコキシ
 によって置換されている、複素環
 であり；

R_x は、H 又はアリールであり；
 R⁵ は、

1) - W - (C H₂)_m - N R⁶ R⁷ [式中、W は上で定義した通りであり、m は 2 ~ 5 であり、R⁶ 及び R⁷ は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) C₁ ~ 3 アルコキシ、
 - ii) - O H、若しくは
 - iii) - N R₂

で置換されている、C₁ ~ 6 アルキル、

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化 8 8】



から選択された、最高で 2 個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの 5 ~ 7 員複素環を形成し、前記複素環が、C₁ ~ 4 アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) C₁ ~ 4 アルキル、若しくは
 - ii) - N R₂

で置換されている、芳香族複素環

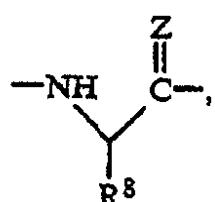
である]、

2) - (C H₂)_q - N R⁶ R⁷ [式中、q は 1 ~ 5 であり、R⁶ 及び R⁷ は、R⁶ 又は R⁷ が H 又は非置換の C₁ ~ 6 アルキルではないことを除き、上で定義した通りである]、或いは

3) 非置換又は C₁ ~ 4 アルキルで置換されているベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロ C₇ ~ 1,1 シクロアルキル、又はベンゾピペリジニルであり；

B は、存在しないか、又は

【化 8 9】



(式中、R⁸ は、1) - C H (C H₃)₂、
 2) - C H (C H₃) (C H₂ C H₃)、又は
 3) - フェニルである)

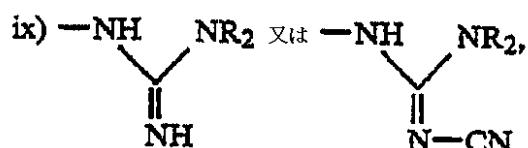
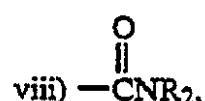
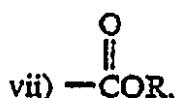
であり；

J¹ 及び J² は、それぞれ独立に、

1) - Y R⁹ [Y は、- O - 又は - N H - であり、R⁹ は、

- a) 水素、
 b) C₁ ~ ₆ アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 i) - N R₂、
 ii) - O R、
 iii) - NH SO₂ C₁ ~ ₄ アルキル、
 iv) NH SO₂ アリール又は - NH SO₂ (ジアルキルアミノアリ－
 ル)、

【化 9 0】



(式中、R¹~³ は、

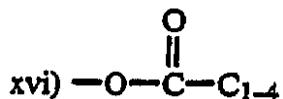
- A) - H、
 B) - C₁ ~ ₄ アルキル、
 C) - アリール、
 D) - 複素環、又は
 E) - NH -、- O -、若しくは - (CH₂)_n - (n は 0、1、
 2、若しくは 3 である) であって、

I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された - C₁ ~ ₄ アルキル、又は

II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

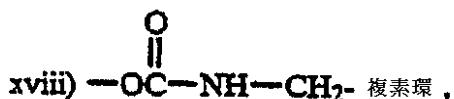
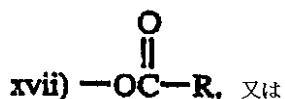
x i) - NR₃⁺ A⁻ (A⁻ は、対イオンである)、
 x ii) - NR¹⁰ R¹¹ (R¹⁰ 及び R¹¹ は、同じ又は異なる C₁ ~ ₅ アルキルであり、直接結合し合って、- O -、- S -、又は - NR - から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、
 x iii) アリール、

【化91】

xiv) —CHO ,xv) —OP(O)(OR_x)_2 ,

、 1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル
、若しくは $\text{—O—((CH_2)_mO)_n—R}$ 、若しくは —OP(O)(OR_x)_2 、

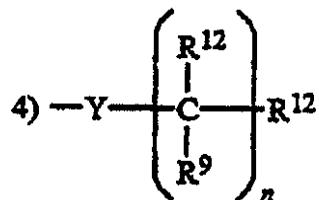
【化92】



で置換されている、 C_{1-6} アルキル、又は

c) $\text{—((CH_2)_mO)_nCH}_3$ 又は —((CH_2)_mO)_nH (m 及び
 n は、上で定義した通りである) である]、或いは
2) $\text{—N(R}^9\text{)}_x$ 、或いは
3) $\text{—NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである)、或い
は

【化93】

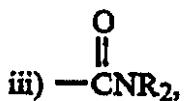


[式中、 Y 、 R^9 、及び n は、上で定義した通りであり、
 R^{12} は、

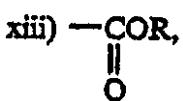
- 1) 水素、
- 2) アリールであって、非置換であるか、又は 1個若しくは複数の
 - a) R^{1-4} (R^{1-4} は、

【化94】

i) ハロ、

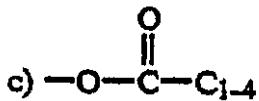
ii) $-\text{OR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル、

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xii) $-\text{OP(O)(OR_x)}_2$, 又は

である)、

【化95】

b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

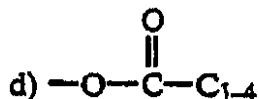
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR_x)}_2$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは

複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

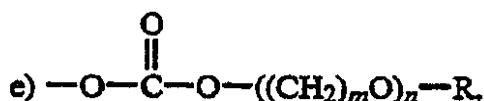
- a) 上で定義したR^{1~4}、
- b) -O C_{1~4}アルケニル、
- c) フェニル-C_{1~4}アルキル、

【化96】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は-O P(O)(OR_x)₂、又は

【化97】

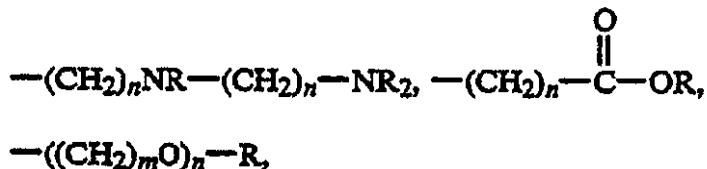


で置換されているもの、或いは

4) シクロヘキサン、シクロヘキサメチレン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

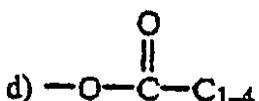
- a) 上で定義したR^{1~4}、
- b) -CH₂OR、
- c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~6}アルキル、ピリジン、

【化98】



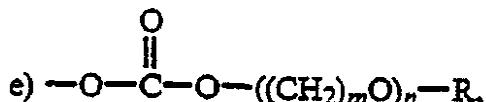
Rで置換されたキヌクリジニウミル(quinuclidinium)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン-C_{1~4}アルキル-ベンジル、又はモルホリノ-C_{1~4}アルキル-ベンジル、

【化99】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、-OP(OR_x)₂、又は

【化100】



又は

f) - C_{1~4} アルキル - フェニル

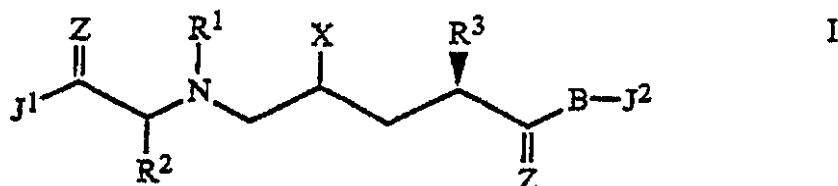
で置換されているものである]

である]。

【請求項 9】

セクレターゼ活性を阻害する方法であって、次式(I)の化合物を接触させることを含む方法:

【化 101】



[式中、

Xは、-OH又は-NH₂であり；

Zは、-O、-S、又は-NHであり；

Rは、水素又はC_{1~4}アルキルであり；

R¹及びR²は、それぞれ独立に、

1) 水素、

2) -C_{1~4}アルキルであつて、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C_{1~3}アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のC_{1~4}アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) -W-アリール又は-W-ベンジル(Wは、-O-、-S-、又は-NH-である)、

f) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

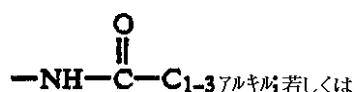
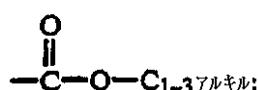
iii) C_{1~3}アルコキシ、

iv) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

g) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、C_{1~4}アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されているC_{1~4}アルキル；

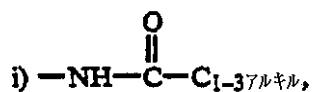
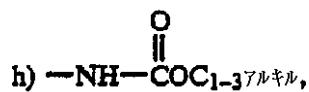
【化 102】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化103】



j) $\text{—NH—SO}_2\text{C}_{1-3}\text{アルキル}$ 、

k) —NR_2 、

l) —COOR 、又は

m) $\text{—((CH}_2)_m\text{O})_n\text{R}$ (m は2~5であり、 n は0、1、2、又は3である)

で置換されている、 $\text{—C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

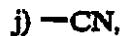
b) ヒドロキシ、

c) —NO_2 又は —NR_2 、

d) $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の —OH 若しくは $\text{C}_{1-3}\text{アルコキシ}$ で置換されている $\text{C}_{1-3}\text{アルコキシ}$ 、

【化104】



m) アリール $\text{C}_{1-3}\text{アルコキシ}$ 、

n) アリール、

o) $\text{—NR}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、

p) $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$ 、又は

q) 以下で規定する —R^5

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}\text{アルコキシ}$ ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、若しくはBocで置換されている複素環；或いは

5) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若し

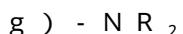
くは C₁ ~ C₄ アルコキシで置換されている炭素環であり；

R¹ 及び R² は、R¹ が結合している窒素と一緒にになって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹ が結合している窒素と 2 ~ 9 個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

- 1) ヒドロキシ、
- 2) C₁ ~ C₄ アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 - d) アリール、
 - e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) ハロ、
 - ii) ヒドロキシ、
 - iii) C₁ ~ C₃ アルコキシ、又は
 - iv) アリール

で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

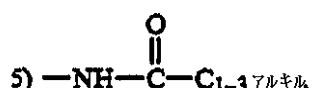
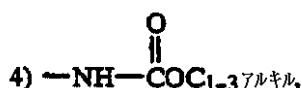
- f) 複素環、又は



で置換されている、C₁ ~ C₄ アルキル、

- 3) C₁ ~ C₃ アルコキシ、

【化 105】

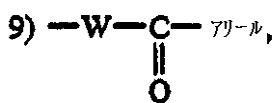


- 6) -NH-SO₂C₁ ~ C₃ アルキル、

- 7) 複素環、

- 8) -W-アリール、又は

【化 106】

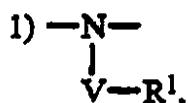


(式中、W は上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

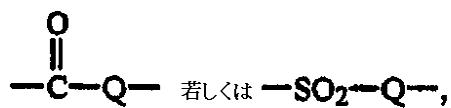
R¹ 及び R² は、R¹ が結合している窒素と一緒にになって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹ が結合している窒素と、1 ~ 8 個の炭素原子と、

【化 107】



[式中、Vは、存在しないか、又は

【化108】



であり、

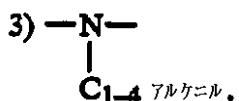
R¹は、R¹がR²から独立してR²と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は-O-、-NR-；若しくは-C_{1~4}アルキルによって任意選択で置換されている複素環である】、

【化109】



複素環，

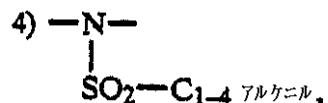
【化110】



C_{1~4}アルケニル，

(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化111】



SO₂-C_{1~4}アルケニル，

(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

5) -S(O)p- (pは、0、1、又は2である)、又は

6) -O-

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

1) ハロ、

2) C_{1~3}アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C_{1~4}アルキル、

5) -NHR¹ (R¹は、R¹がR²から独立してR²と結合していないときは上記のように定義される)、又は

6) -NH-複素環

で置換されており；

R³は、

1) -(CH₂)_r-R⁴ (rは0から5である)

2) C_{1~4}アルケニル-R₄、又は

3) C_{1~4}アルキニル-R₄

であり；

R^4 は、

1) 水素、

2) $C_1 \sim C_4$ アルキル、

3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルキル

、
4) $C_6 \sim C_{10}$ アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) -NO₂ 若しくは -NR₂、

d) $C_1 \sim C_4$ アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の-OH若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、

【化112】

f) -COOR,

g) -CNR₂,



h) -CH₂NR₂,

i) -CH₂NHCR,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

j) -CN,

k) -CF₃,

l) -NHCR,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

m) アリール $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、

n) アリール、

o) -NRSO₂R、

p) -OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する -R⁵

で置換されている、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、或いは

5) 単環式若しくは二環式の複素環であって、N、O、及びSからなる群から選択された1～3個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又はR⁵、さらに任意選択で1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は

c) $C_1 \sim C_3$ アルコキシ

によって置換されている、複素環

であり；

R_x は、H又はアリールであり；

R^5 は、

1) -W-(CH₂)_m-NR⁶R⁷ [式中、Wは上で定義した通りであり、m

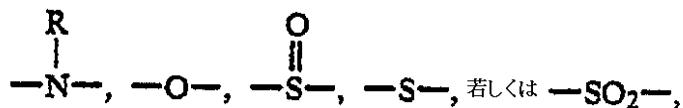
は 2 ~ 5 であり、 R⁶ 及び R⁷ は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) C₁ ~ ₃ アルコキシ、
 - i i) - OH、若しくは
 - i i i) - N R₂

で置換されている、 C₁ ~ ₆ アルキル、

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化 1 1 3】



から選択された、最高で 2 個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの 5 ~ 7 員複素環を形成し、前記複素環が、 C₁ ~ ₄ アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) C₁ ~ ₄ アルキル、若しくは
 - i i) - N R₂

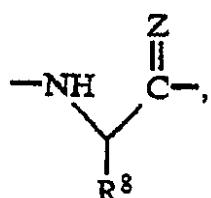
で置換されている、芳香族複素環である]、

2) - (C H₂)_q - N R⁶ R⁷ (式中、 q は 1 ~ 5 であり、 R⁶ 及び R⁷ は、 R⁶ 又は R⁷ が H 又は非置換の C₁ ~ ₆ アルキルではないことを除き、上で定義した通りである)、或いは

3) 非置換又は C₁ ~ ₄ アルキルで置換されているベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロ C₇ ~ ₁ ₁ シクロアルキル、又はベンゾピペリジニルであり；

B は、存在しないか、又は

【化 1 1 4】



(式中、 R⁸ は、 1) - C H (C H₃)₂ 、

2) - C H (C H₃) (C H₂ C H₃) 、又は

3) - フェニルである) であり；

J¹ 及び J² は、それぞれ独立に、

1) - Y R⁹ [Y は、 - O - 又は - NH - であり、 R⁹ は、

- a) 水素、

b) C₁ ~ ₆ アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

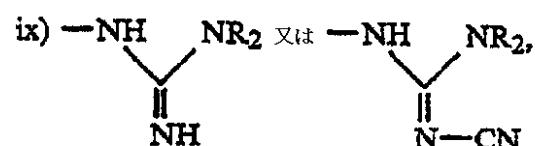
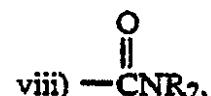
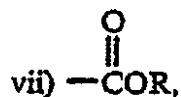
i) - N R₂ 、

i i) - O R 、

i i i) - N H S O₂ C₁ ~ ₄ アルキル、

i v) N H S O₂ アリール又は - N H S O₂ (ジアルキルアミノアリール) 、

【化115】

v) $-\text{CH}_2\text{OR},$ vi) $-\text{C}_{1-4}\text{アルキル},$ (式中、R^{1~3}は、

- A) - H、
- B) - C_{1~4} アルキル、
- C) - アリール、
- D) - 複素環、又は
- E) - NH - 、 - O - 、若しくは - (CH₂)_n - (nは0、1、2、若しくは3である)であつて、

I) 非置換又は1個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された-C_{1~4} アルキル、又は

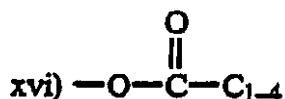
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

x i) - NR₃⁺ A⁻ (A⁻は、対イオンである)、

x ii) - NR^{1~0} R^{1~1} (R^{1~0}及びR^{1~1}は、同じ又は異なるC_{1~5} アルキルであり、直接結合し合つて、-O-、-S-、又は-NR-から選択された1個までの追加のヘテロ原子を含む5~7員複素環を形成している。)、

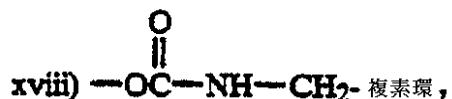
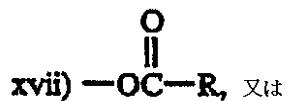
x iii) アリール、

【化116】

xiv) $-\text{CHO},$ xv) $-\text{OP(O)(OR_x)_2},$ 

、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、若しくは-O-((CH₂)_mO)_n-R、若しくは-OP(O)(OR_x)₂、

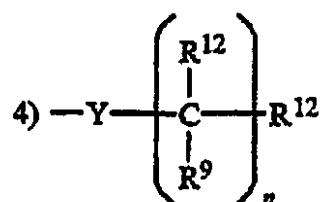
【化117】



で置換されている、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、又は

c) $\text{—}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ 又は $\text{—}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$ (m 及び
 n は、上で定義した通りである) である]、或いは
 2) $\text{—N(R}^9\text{)}_x$ 、或いは
 3) $\text{—NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである)、或い
 は

【化118】

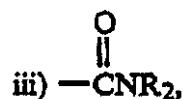
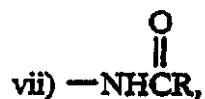


[式中、Y、 R^9 、及び n は、上で定義した通りであり、
 R^{12} は、

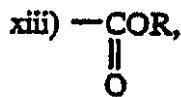
- 1) 水素、
- 2) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - a) R^{14} (R^{14} は、

【化119】

i) ハロ、

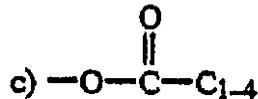
ii) $-\text{OR}_x$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル、

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xiii) $-\text{OP(O)(OR_x)_2}$, 又は

である)、

【化120】

b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

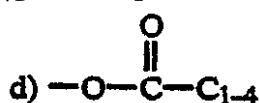
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR_x)_2}$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義した R^{1-4} 、

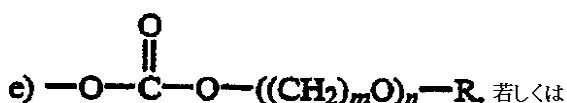
b) -O-C_{1~4} アルケニル、
c) フェニル -C_{1~4} アルキル、

【化121】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化122】



で置換されているもの、或いは

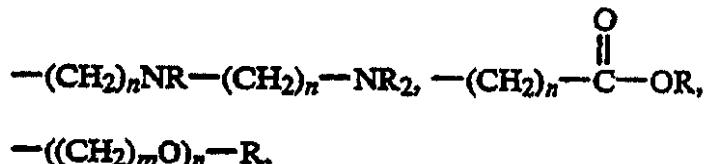
4) シクロヘキサン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義したR^{1~4}、

b) -CH₂OR、

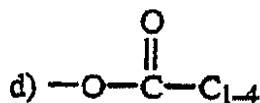
c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~C16}アルキル、ピリジン、

【化123】



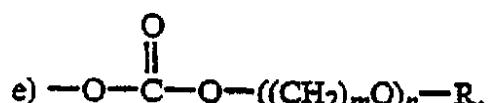
Rで置換されたキヌクリジニウミル(quinuclidinium)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン-C_{1~4}アルキル-ベンジル、又はモルホリノ-C_{1~4}アルキル-ベンジル、

【化124】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化125】



又は

f) -C_{1~4}アルキル-フェニル

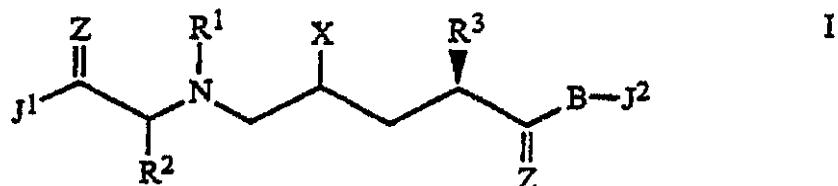
で置換されているものである]

である】。

【請求項 10】

アミロイド前駆体タンパク質（APP）アイソタイプが、前記APPアイソタイプ中の切断を受けやすい部位で切断されるのを阻害する方法であって、前記APPアイソタイプと、次式（I）の化合物とを接触させることを含む方法：

【化126】



[式中、

Xは、-OH又は-NH₂であり；

Zは、-O、-S、又は-NHであり；

Rは、水素又はC₁～₄アルキルであり；

R¹及びR²は、それぞれ独立に、

1) 水素、

2) -C₁～₄アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C₁～₃アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のC₁～₄アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) -W-アリール又は-W-ベンジル（Wは、-O-、-S-、又は-NH-である）、

f) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

iii) C₁～₃アルコキシ、

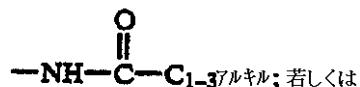
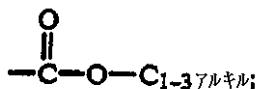
iv) アリール

で置換されている、5～7員シクロアルキル基、

g) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、

C₁～₄アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されているC₁～₄アルキル；

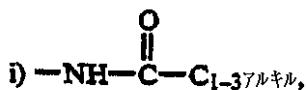
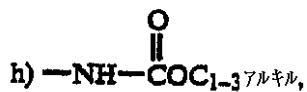
【化127】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化128】



j) $\text{—NH—SO}_2\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、

k) —NR_2 、

l) —COOR 、又は

m) $\text{—((CH}_2)_m\text{O})_n\text{R}$ (m は 2 ~ 5 であり、 n は 0、1、2、又は 3 である)

で置換されている、 $\text{—C}_{1\sim 4}$ アルキル、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) —NO_2 又は —NR_2 、

d) $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、

e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の —OH 若しくは $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシで置換されている $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

【化129】



m) アリール $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

n) アリール、

o) $\text{—NR}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、

p) $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$ 、又は

q) 以下で規定する —R^5

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、又は Boc で置換されている複素環；或いは

5) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若し

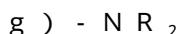
くは C₁ ~ C₄ アルコキシで置換されている炭素環であり；

R¹ 及び R² は、R¹ が結合している窒素と一緒にになって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹ が結合している窒素と 2 ~ 9 個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

- 1) ヒドロキシ、
- 2) C₁ ~ C₄ アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 - d) アリール、
 - e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) ハロ、
 - ii) ヒドロキシ、
 - iii) C₁ ~ C₃ アルコキシ、又は
 - iv) アリール

で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

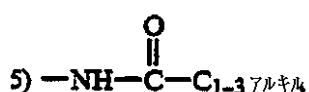
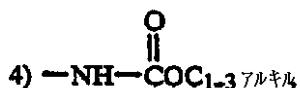
- f) 複素環、又は



で置換されている、C₁ ~ C₄ アルキル、

- 3) C₁ ~ C₃ アルコキシ、

【化 130】

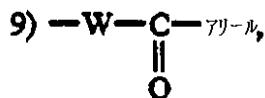


- 6) -NH-SO₂C₁ ~ C₃ アルキル、

- 7) 複素環、

- 8) -W-アリール、又は

【化 131】

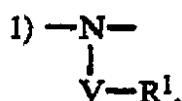


(式中、W は上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

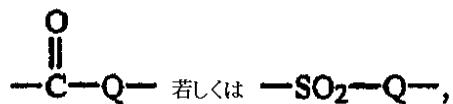
R¹ 及び R² は、R¹ が結合している窒素と一緒にになって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹ が結合している窒素と、1 ~ 8 個の炭素原子と、

【化 132】



[式中、Vは、存在しないか、又は

【化133】



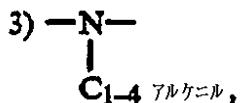
であり、

R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ ；若しくは $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルによって任意選択で置換されている複素環である]、

【化134】

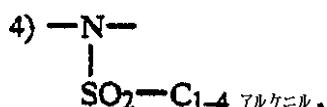


【化135】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化136】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

5) $-\text{S}(\text{O})\text{p}$ -(pは、0、1、又は2である)、又は
6) $-\text{O}-$

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

1) 八口、

2) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、

5) $-\text{NH}\text{R}^1$ (R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義される)、又は

6) $-\text{NH}$ -複素環

で置換されており；

R^3 は、

1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^4$ (r は0から5である)

- 2) C₁ ~ C₄ アルケニル - R₄、又は
 3) C₁ ~ C₄ アルキニル - R₄

であり；

R⁴ は、

- 1) 水素、
 2) C₁ ~ C₄ アルキル、
 3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₅ ~ C₁₀ シクロアルキル
 、
 4) C₆ ~ C₁₀ アリールであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 a) ハロ、
 b) ヒドロキシ、
 c) -NO₂ 若しくは -NR₂、
 d) C₁ ~ C₄ アルキル、
 e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の -OH 若しくは C₁ ~ C₃ アル
 コキシで置換された C₁ ~ C₃ アルコキシ、

【化 137】

f) -COOR,

g) -CNR₂,


h) -CH₂NR₂,

i) -CH₂NHCR,


j) -CN,

k) -CF₃,

l) -NHCR,


- m) アリール C₁ ~ C₃ アルコキシ、
 n) アリール、
 o) -NR₂SO₂R、
 p) -OP(O)(OR_x)₂、又は
 q) 以下で規定する -R⁵

で置換されている、C₆ ~ C₁₀ アリール、或いは

5) 単環式若しくは二環式の複素環であって、N、O、及びSからなる群から選
 択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又は R⁵、さらに任意選択で 1
 個若しくは複数の

- a) ハロ、
 b) C₁ ~ C₄ アルキル、又は
 c) C₁ ~ C₃ アルコキシ

によって置換されている、複素環

であり；

R_x は、H 又はアリールであり；

R^5 は、

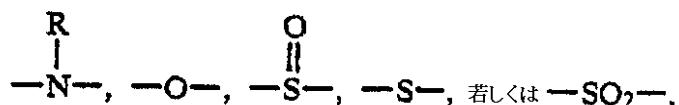
1) - W - ($C H_2$)_m - $N R^6 R^7$ [式中、Wは上で定義した通りであり、mは2~5であり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) $C_{1~3}$ アルコキシ、
 - ii) - OH、若しくは
 - iii) - NR_2

で置換されている、 $C_{1~6}$ アルキル、

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化138】



から選択された、最高で2個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの5~7員複素環を形成し、前記複素環が、 $C_{1~4}$ アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) $C_{1~4}$ アルキル、若しくは
 - ii) - NR_2

で置換されている、芳香族複素環

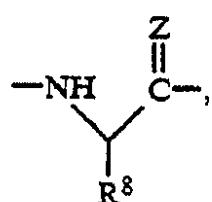
である]、

2) - ($C H_2$)_q - $N R^6 R^7$ [式中、qは1~5であり、 R^6 及び R^7 は、 R^6 又は R^7 がH又は非置換の $C_{1~6}$ アルキルではないことを除き、上で定義した通りである]、或いは

3) 非置換又は $C_{1~4}$ アルキルで置換されているベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロ $C_{7~11}$ シクロアルキル、又はベンゾピペリジニルであり；

Bは、存在しないか、又は

【化139】



(式中、 R^8 は、1) - $CH(C H_3)_2$ 、

2) - $CH(C H_3)(C H_2 C H_3)$ 、又は

3) - フェニルである]であり；

J¹ 及び J² は、それぞれ独立に、

1) - Y R^9 [Yは、-O-又は-NH-であり、 R^9 は、

- a) 水素、

b) $C_{1~6}$ アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

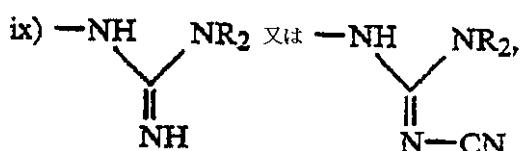
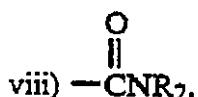
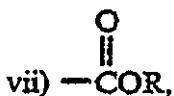
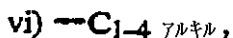
- i) - NR_2 、

- ii) - OR、

- iii) - $NHSO_2 C_{1~4}$ アルキル、

i v) NHSO_2 アリール又は - NHSO_2 (ジアルキルアミノアリール)、

【化 1 4 0】



(式中、 R^{1-3} は、

A) - H、

B) - C_{1-4} アルキル、

C) - アリール、

D) - 複素環、又は

E) - $\text{NH}-$ 、- O -、若しくは - $(\text{CH}_2)_n-$ (n は 0、1、2、若しくは 3 である) であって、

I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された - C_{1-4} アルキル、又は

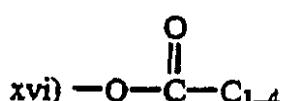
I I) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである)、

x i) $-\text{NR}_3^+$ A^- (A^- は、対イオンである)、

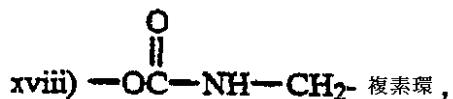
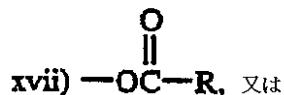
x i i) $-\text{NR}^{1-0}\text{R}^{1-1}$ (R^{1-0} 及び R^{1-1} は、同じ又は異なる C_{1-5} アルキルであり、直接結合し合って、- O -、- S -、又は - NR - から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、

x i i i) アリール、

【化 1 4 1】



、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル
、若しくは - O - ((CH₂)_mO)_n - R、若しくは - OP(O)(OR_x)₂、
【化142】



で置換されている、C₁ ~ C₆ アルキル、又は

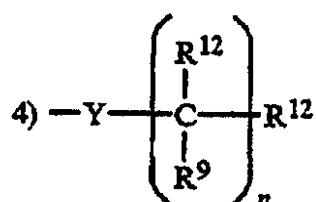
c) - ((CH₂)_mO)_n CH₃ 又は - ((CH₂)_mO)_n H (m 及び
n は、上で定義した通りである) である]、或いは

2) - N(R⁹)_x、或いは

3) - NR¹ R¹ (R¹ 及び R¹ は、上で定義した通りである)、或い

は

【化143】



[式中、Y、R⁹、及びnは、上で定義した通りであり、

R¹~R²は、

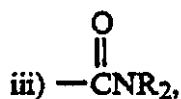
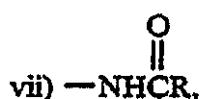
1) 水素、

2) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

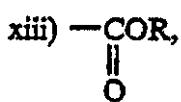
a) R¹~R⁴ (R¹~R⁴は、

【化144】

i) ハロ、

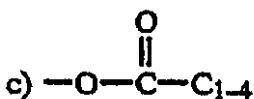
ii) $-\text{OR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル、

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xii) $-\text{OP(O)(OR_x)}_2$, 又は

である）、

【化145】

b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

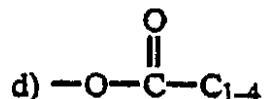
、 1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR_x)}_2$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義した R^{1-4} 、

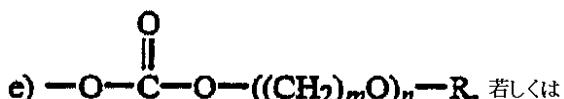
- b) -O-C_{1~4} アルケニル、
c) フェニル - C_{1~4} アルキル、

【化146】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化147】

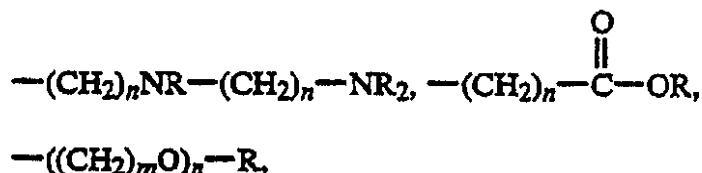


で置換されているもの、或いは

4) シクロヘキサン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

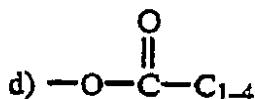
- a) 上で定義したR^{1~4}、
b) -CH₂OR、
c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~C16}アルキル、ピリジン、

【化148】



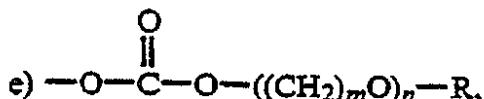
Rで置換されたキヌクリジニウミル (quinuclidinium) 1)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン - C_{1~4}アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C_{1~4}アルキル - ベンジル、

【化149】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化150】



又は

- f) -C_{1~4}アルキル - フェニル

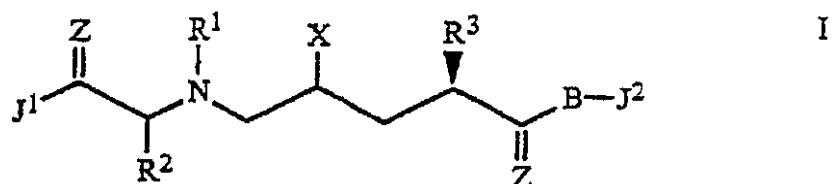
で置換されているものである】

である】。

【請求項 1 1】

細胞中でアミロイド ペプチド (A) の産生を抑制する方法であって、前記細胞に次式 (I) の化合物を投与することを含む方法：

【化 1 5 1】



〔式中、

X は、 - OH 又は - NH₂ であり；

Z は、 - O、 - S、 又は - NH であり；

R は、 水素又は C₁ ~ ₄ アルキルであり；

R¹ 及び R² は、 それぞれ独立に、

1) 水素、

2) - C₁ ~ ₄ アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C₁ ~ ₃ アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の C₁ ~ ₄ アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) - W - アリール又は - W - ベンジル (W は、 - O - 、 - S - 、 又は - NH - である)、

f) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

i) ハロ、

i i) ヒドロキシ、

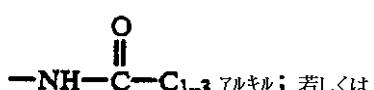
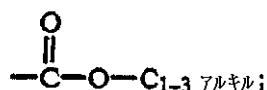
i i i) C₁ ~ ₃ アルコキシ、

i v) アリール

で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

g) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、C₁ ~ ₄ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₁ ~ ₄ アルキル；

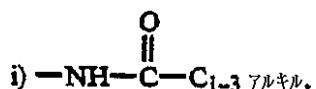
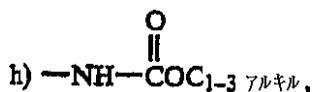
【化 1 5 2】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化153】



j) - NH - SO₂ C₁ ~ 3 アルキル、

k) - NR₂、

l) - COOR、又は

m) - ((CH₂)_mO)_nR (mは2~5であり、nは0、1、2、又は3である)

で置換されている、- C₁ ~ 4 アルキル、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

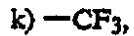
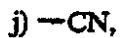
b) ヒドロキシ、

c) - NO₂ 又は - NR₂、

d) C₁ ~ 4 アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の-OH若しくはC₁ ~ 3 アルコキシで置換されている C₁ ~ 3 アルコキシ、

【化154】



m) アリール C₁ ~ 3 アルコキシ、

n) アリール、

o) - NRSO₂R、

p) - OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する - R⁵

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、C₁ ~ 4 アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₁ ~ 4 アルキル、若しくはBocで置換されている複素環；或いは

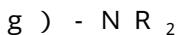
5) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはC₁~₄アルコキシで置換されている炭素環であり；

R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

- 1) ヒドロキシ、
- 2) C₁~₄アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) C₁~₃アルコキシ、
 - d) アリール、
 - e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) ハロ、
 - ii) ヒドロキシ、
 - iii) C₁~₃アルコキシ、又は
 - iv) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

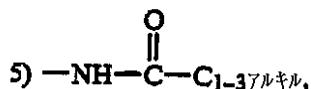
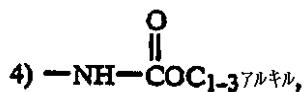
- f) 複素環、又は



で置換されている、C₁~₄アルキル、

- 3) C₁~₃アルコキシ、

【化155】

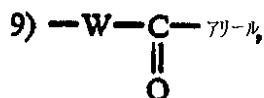


- 6) -NH-SO₂C₁~₃アルキル、

- 7) 複素環、

- 8) -W-アリール、又は

【化156】

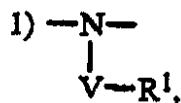


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

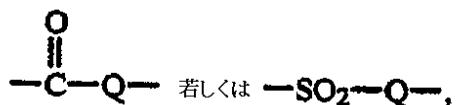
R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と、1~8個の炭素原子と、

【化157】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

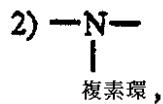
【化158】



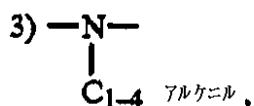
であり、

R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ ；若しくは $-\text{C}_{1-4}$ アルキルによって任意選択で置換されている複素環である】、

【化159】

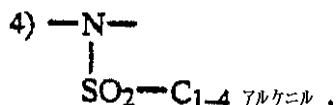


【化160】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化161】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

5) $-\text{S}(\text{O})\text{p}$ - (p は、0、1、又は2である)、又は6) $-\text{O}-$

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

1) 八口、

2) C_{1-3} アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C₁ ~ 4 アルキル、

5) -NHR¹ (R¹ は、R¹ が R² から独立して R² と結合していないときに上記のように定義される)、又は

6) -NH-複素環

で置換されており；

R³ は、

1) -(CH₂)_r-R⁴ (r は 0 から 5 である)

2) C₁ ~ 4 アルケニル-R₄、又は

3) C₁ ~ 4 アルキニル-R₄

であり；

R⁴ は、

1) 水素、

2) C₁ ~ 4 アルキル、

3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₅ ~ C₁₀ シクロアルキル、

4) C₆ ~ C₁₀ アリールであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) -NO₂ 若しくは -NR₂、

d) C₁ ~ 4 アルキル、

e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の -OH 若しくは C₁ ~ 3 アルコキシで置換された C₁ ~ 3 アルコキシ、

【化 1 6 2】

f) -COOR,

g) -CNR₂,

h) -CH₂NR₂,

i) -CH₂NHCR,

j) -CN,

k) -CF₃,

l) -NHCR,

m) アリール C₁ ~ 3 アルコキシ、

n) アリール、

o) -NRSO₂R、

p) -OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する -R⁵

で置換されている、C₆ ~ C₁₀ アリール、或いは

5) 単環式若しくは二環式の複素環であって、N、O、及びS からなる群から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又は R⁵、さらに任意選択で 1 個若

しくは複数の

- a) ハロ、
- b) C₁ ~ 4 アルキル、又は
- c) C₁ ~ 3 アルコキシ

によって置換されている、複素環
であり；

R_x は、H 又はアリールであり；
R⁵ は、

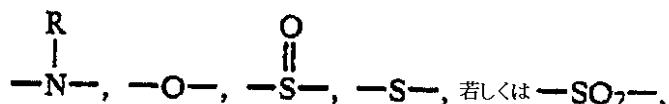
1) -W-(C H₂)_m-NR⁶R⁷ [式中、W は上で定義した通りであり、m は 2 ~ 5 であり、R⁶ 及び R⁷ は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) C₁ ~ 6 アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) C₁ ~ 3 アルコキシ、
 - ii) -OH、若しくは
 - iii) -NR₂

で置換されているもの、

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化 1 6 3】



から選択された、最高で 2 個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの 5 ~ 7 員複素環を形成し、前記複素環が、C₁ ~ 4 アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) C₁ ~ 4 アルキル、若しくは
 - ii) -NR₂

で置換されている、芳香族複素環

である]、

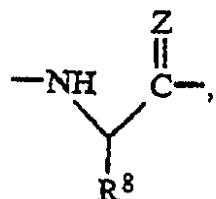
2) -(C H₂)_q-NR⁶R⁷ (式中、q は 1 ~ 5 であり、R⁶ 及び R⁷ は、R⁶ 又は R⁷ が H 又は非置換の C₁ ~ 6 アルキルではないことを除き、上で定義した通りである)、或いは

3) 非置換又は C₁ ~ 4 アルキルで置換されている、ベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロ C₇ ~ 1,1 シクロアルキル、又はベンゾピペリジニル

であり；

B は、存在しないか、又は

【化 1 6 4】



(式中、R⁸ は、1) -CH(C H₃)₂、
2) -CH(C H₃)(C H₂C H₃)、又は

3) -フェニルである)

であり;

J¹ 及び J² は、それぞれ独立に、

1) -YR⁹ [Yは、-O-又は-NH-であり、R⁹は、

a) 水素、

b) C₁ ~ 6 アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) -NR₂、

ii) -OR、

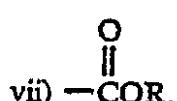
iii) -NHSO₂C₁ ~ 4 アルキル、

iv) NHSO₂アリール又は-NHSO₂(ジアルキルアミノアリール)、

【化165】

v) -CH₂OR、

vi) -C₁ ~ 4 アルキル、



viii) -CNR₂、

ix) -NH

x) -NHCR¹³、

(式中、R¹ ~ 3 は、

A) -H、

B) -C₁ ~ 4 アルキル、

C) -アリール、

D) -複素環、又は

E) -NH-、-O-、若しくは-(CH₂)_n- (nは0、1、

2、若しくは3である)であって、

I) 非置換又は1個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された-C₁ ~ 4 アルキル、又は

II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

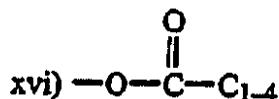
xi) -NR₃⁺A⁻ (A⁻は、対イオンである)、

xii) -NR¹⁰R¹¹ (R¹⁰及びR¹¹は、同じ又は異なるC₁

~ 5 アルキルであり、直接結合し合って、-O-、-S-、又は-NR-から選択された1個までの追加のヘテロ原子を含む5 ~ 7員複素環を形成している。)、

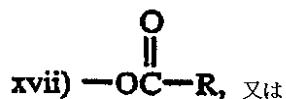
xiii) アリール、

【化166】

xiv) —CHO ,xv) $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$,

、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル
、若しくは $\text{—O—(CH}_2)_m\text{O)}_n\text{—R}$ 、若しくは $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$ 、

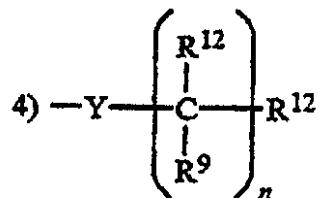
【化167】



で置換されている、 C_{1-6} アルキル、又は

c) $\text{—(CH}_2)_m\text{O)}_n\text{CH}_3$ 又は $\text{—(CH}_2)_m\text{O)}_n\text{H}$ (m 及び
 n は、上で定義した通りである)である]、或いは
2) $\text{—N(R}^9\text{)}_x$ 、或いは
3) $\text{—NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである)、或い
は

【化168】



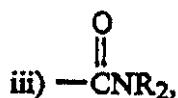
[式中、Y、 R^9 、及び n は、上で定義した通りであり、
 R^{1-2} は、

1) 水素、

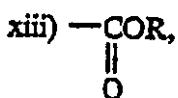
2) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
a) R^{1-4} (R^{1-4} は、

【化169】

i) ハロ、

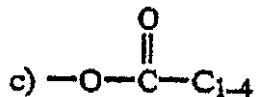
ii) $-\text{OR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル、

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xiii) $-\text{OP(O)(OR_x)_2}$, 又は

である)、

【化170】

b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

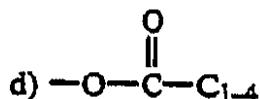
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR_x)_2}$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義した R^{1-4} 、

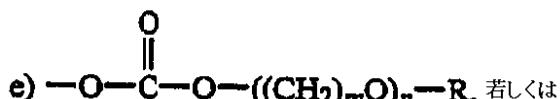
- b) -O-C_{1~4} アルケニル、
c) フェニル -C_{1~4} アルキル、

【化171】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化172】

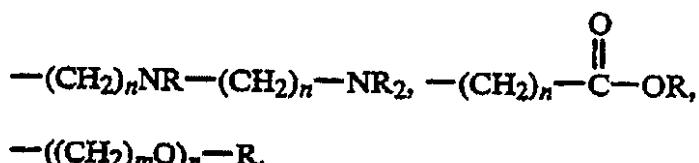


で置換されているもの、或いは

4) シクロヘキサン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

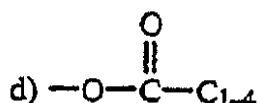
- a) 上で定義したR^{1~4}、
b) -CH₂OR、
c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~C16}アルキル、ピリジン、

【化173】



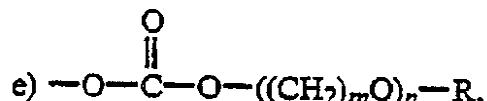
Rで置換されたキヌクリジニウミル (quinuclidinium 1)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン-C_{1~4}アルキル-ベンジル、又はモルホリノ-C_{1~4}アルキル-ベンジル、

【化174】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化175】



又は

f) - C₁ ~ ₄ アルキル - フェニル

で置換されているものである]

である]。

【請求項 1 2】

前記細胞が動物細胞である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記動物細胞が哺乳動物細胞である、請求項 1 2 に記載の方法。

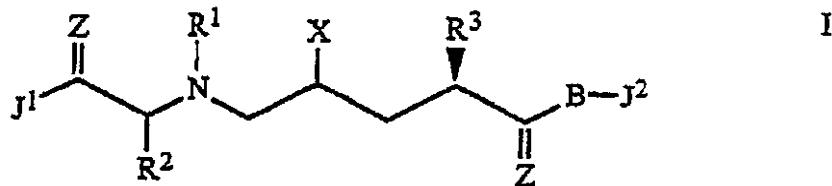
【請求項 1 4】

前記哺乳動物細胞がヒト細胞である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

次式 I の化合物との複合体にした セクレターゼを含む組成物：

【化 1 7 6】



[式中、

X は、 - OH 又は - NH₂ であり；

Z は、 - O、 - S、 又は - NH であり；

R は、 水素又は C₁ ~ ₄ アルキルであり；

R¹ 及び R² は、 それぞれ独立に、

1) 水素、

2) - C₁ ~ ₄ アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C₁ ~ ₃ アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の C₁ ~ ₄ アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) - W - アリール又は - W - ベンジル (W は、 - O - 、 - S - 、 又は - NH - である)、

f) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

i) ハロ、

i i) ヒドロキシ、

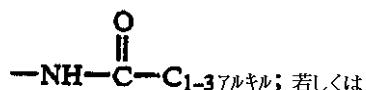
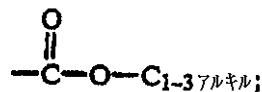
i i i) C₁ ~ ₃ アルコキシ、

i v) アリール

で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

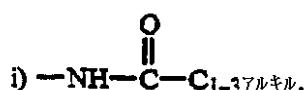
g) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、C₁ ~ ₄ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₁ ~ ₄ アルキル；

【化177】

**Boc,**

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化178】

j) - NH - SO₂ C₁ ~ 3 アルキル、k) - NR₂、

l) - COOR、又は

m) - ((CH₂)_mO)_nR (mは2~5であり、nは0、1、2、又は3である)で置換されている、-C₁ ~ 4 アルキル、或いは

3)アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a)ハロ、

b)ヒドロキシ、

c) - NO₂ 又は - NR₂、d) C₁ ~ 4 アルキル、e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の-OH若しくはC₁ ~ 3 アルコキシで置換されているC₁ ~ 3 アルコキシ、

【化179】

f) —COOR_1 ,h) $\text{—CH}_2\text{NR}_2$,j) —CN ,k) —CF_3 ,m) アリール $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

n) アリール、

o) —NRR_2 R、p) $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$ 、又はq) 以下で規定する —R^5

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、若しくは Boc で置換されている複素環；或いは

5) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくは $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシで置換されている炭素環

であり；

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

1) ヒドロキシ、

2) $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

d) アリール、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) ハロ、

ii) ヒドロキシ、

iii) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、又は

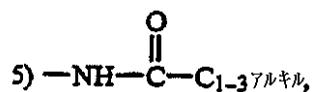
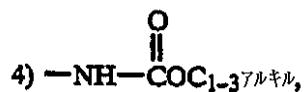
iv) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

f) 複素環、又は

g) —NRR_2 で置換されている、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、3) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

【化180】

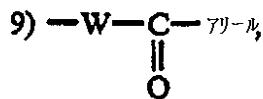


6) $\text{—NH—SO}_2\text{C}_{1-3}\text{アルキル,}$

7) 複素環、

8) —W—アリール、又は

【化181】

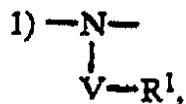


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

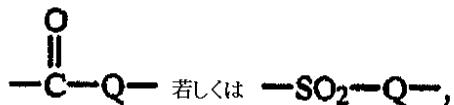
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3～10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1～8個の炭素原子と、

【化182】



[式中、Vは、存在しないか、又は

【化183】



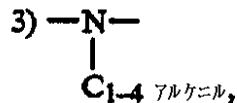
であり、

R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は —O— 、 —NR— ；若しくは $\text{—C}_{1-4}\text{アルキル}$ によって任意選択で置換されている複素環である]、

【化184】

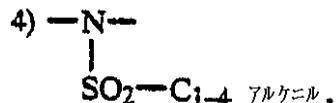


【化185】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化186】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

- 5) - S (O) p - (pは、0、1、又は2である)、又は
6) - O -

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3～10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2～9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

- 1) ハロ、
2) C_{1-3} アルコキシ、
3) ヒドロキシ、
4) C_{1-4} アルキル、
5) - NHR¹ (R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義される)、又は
6) - NH - 複素環

で置換されており；

 R^3 は、

- 1) - (CH₂)_r - R⁴ (rは0から5である)
2) C_{1-4} アルケニル - R₄、又は
3) C_{1-4} アルキニル - R₄

であり；

 R^4 は、

- 1) 水素、
2) C_{1-4} アルキル、
3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C_{5-10} シクロアルキル、
4) C_{6-10} アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
a) ハロ、
b) ヒドロキシ、
c) - NO₂ 若しくは - NR₂、
d) C_{1-4} アルキル、
e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の - OH 若しくは C_{1-3} アルコキシで置換された C_{1-3} アルコキシ、

【化187】

f) $-COOR,$ g) $\begin{matrix} -CNR_2 \\ || \\ O \end{matrix}$ h) $-CH_2NR_2,$ i) $\begin{matrix} O \\ || \\ -CH_2NHCR, \end{matrix}$ j) $-CN,$ k) $-CF_3,$ l) $\begin{matrix} O \\ || \\ -NHCR, \end{matrix}$ m) アリール $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、

n) アリール、

o) $-NRSO_2R,$ p) $-OP(O)(OR_x)_2$ 、又はq) 以下で規定する $-R^5$ で置換されている、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、或いは5) 単環式若しくは二環式の複素環であって、N、O、及びSからなる群から選択された1~3個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又は R^5 、さらに任意選択で1個若しくは複数の

a) 八口、

b) $C_{1\sim 4}$ アルキル、又はc) $C_{1\sim 3}$ アルコキシ

によって置換されている、複素環

であり；

 R_x は、H又はアリールであり； R^5 は、1) $-W-(CH_2)_m-NR^6R^7$ [式中、Wは上で定義した通りであり、mは2~5であり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、

a) 水素、

b) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、ii) $-OH$ 、若しくはiii) $-NR_2$ で置換されている、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、

c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化188】



から選択された、最高で2個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの5~7員複素環を形成し、前記複素環が、C_{1~4}アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) C_{1~4}アルキル、若しくは
 - ii) -NR₂

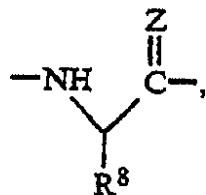
で置換されている、芳香族複素環
である）、

2) -(CH₂)_q-NR⁶R⁷（式中、qは1~5であり、R⁶及びR⁷は、R⁶又はR⁷がH又は非置換のC_{1~6}アルキルではないことを除き、上で定義した通りである）、或いは

3) 非置換又はC_{1~4}アルキルで置換されているベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロC_{7~11}シクロアルキル、又はベンゾピペリジニルであり；

Bは、存在しないか、又は

【化189】



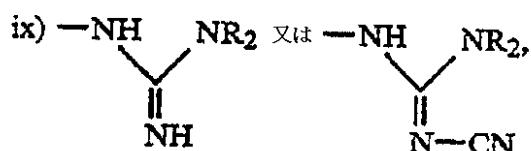
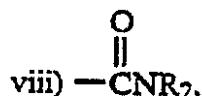
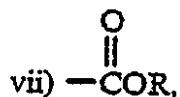
（式中、R⁸は、1) -CH(CH₃)₂、
2) -CH(CH₃)(CH₂CH₃)、又は
3) フェニルである）

であり；

J¹及びJ²は、それぞれ独立に、

- 1) -YR⁹ [Yは、-O-又は-NH-であり、R⁹は、
 - a) 水素、
 - b) C_{1~6}アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) -NR₂、
 - ii) -OR、
 - iii) -NHSO₂C_{1~4}アルキル、
 - iv) NH₂SO₂アリール又は-NHSO₂（ジアルキルアミノアリール）、

【化190】

v) $-\text{CH}_2\text{OR}_1$,vi) $-\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$,(式中、 R^{1-3} は、

A) - H、

B) - C_{1-4} アルキル、

C) - アリール、

D) - 複素環、又は

E) - NH - 、 - O - 、若しくは - $(\text{CH}_2)_n$ - (n は 0、1、2、若しくは 3 である) であつて、I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された C_{1-4} アルキル、又は

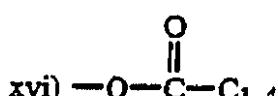
II) 非置換又は複素環で置換されたアリール

で置換されているものである。)、

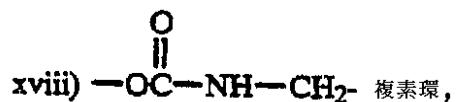
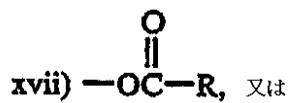
xi) $-\text{NR}_3^+ \text{A}^-$ (A^- は、対イオンである)、xii) $-\text{NR}^{10} \text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、同じ又は異なる C_{1-5} アルキルであり、直接結合し合つて、 - O - 、 - S - 、又は - NR - から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、

xiii) アリール、

【化191】

xiv) $-\text{CHO}$,xv) $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$,、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第 4 級アミンで置換されたアルキル、若しくは - O - $(\text{CH}_2)_m \text{O}$ - R、若しくは - OP(O)(OR_x)₂、

【化192】



で置換されている、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、又は

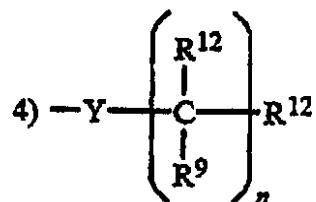
c) $\text{—}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ 又は $\text{—}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$ (m 及び n は、上で定義した通りである) である]、或いは

2) $\text{—N(R}^9\text{)}_x$ 、或いは

3) $\text{—NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである)、或い

は

【化193】



[式中、Y、 R^9 、及びnは、上で定義した通りであり、
 R^{12} は、

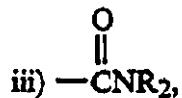
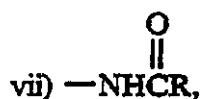
1) 水素、

2) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

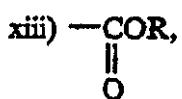
a) R^{14} (R^{14} は、

【化194】

i) ハロ,

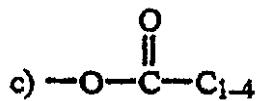
ii) $-\text{OR}_1$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xii) $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$, 又は

である）、

【化195】

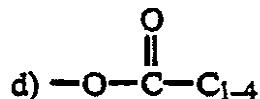
b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

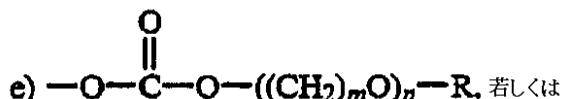
- a) 上で定義した R^{1~4}、
 b) -O-C_{1~4} アルケニル、
 c) フェニル-C_{1~4} アルキル、

【化 196】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は -O-P(O)(OR_x)₂、又は

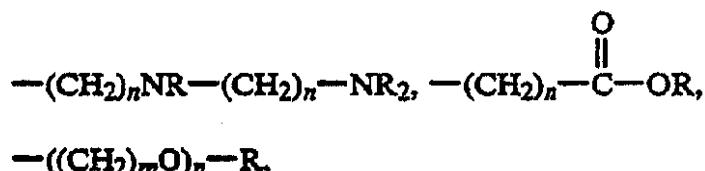
【化 197】



で置換されているもの、或いは

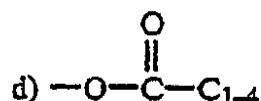
4) シクロヘキサン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 a) 上で定義した R^{1~4}、
 b) -CH₂OR、
 c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~C16} アルキル、ピリジン、

【化 198】



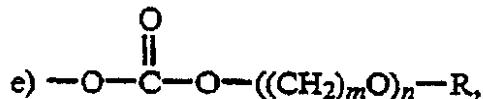
Rで置換されたキヌクリジニウミル (quinuclidinium 1)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン-C_{1~4} アルキル-ベンジル、又はモルホリノ-C_{1~4} アルキル-ベンジル、

【化 199】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化 200】



又は

f) - C₁ ~ 4 アルキル - フェニル
で置換されているものである]
である]。

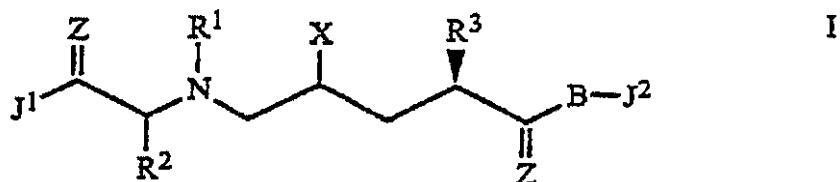
【請求項 16】

請求項 15 の組成物を含む セクレターゼ複合体の作製方法。

【請求項 17】

次式(I)の化合物を含む、アミロイド斑の生成を抑制するための医薬組成物:

【化 201】



[式中、

X は、 - OH 又は - NH₂ であり；

Z は、 - O、 - S、 又は - NH であり；

R は、 水素又は C₁ ~ 4 アルキルであり；

R¹ 及び R² は、 それぞれ独立に、

1) 水素、

2) - C₁ ~ 4 アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C₁ ~ 3 アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されているアリール

e) - W - アリール又は - W - ベンジル (W は、 - O - 、 - S - 、 又は - NH - である)、

f) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

i) ハロ、

i i) ヒドロキシ、

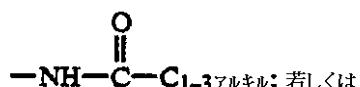
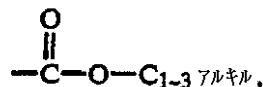
i i i) C₁ ~ 3 アルコキシ、

i v) アリール

で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

g) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、C₁ ~ 4 アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₁ ~ 4 アルキル；

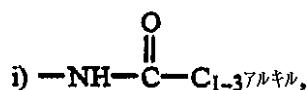
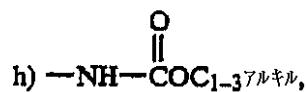
【化 202】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化203】



j) - NH - SO₂ C₁ ~ 3 アルキル、

k) - NR₂、

l) - COOR、又は

m) - ((CH₂)_mO)_nR (mは2~5であり、nは0、1、2、又は3である)

で置換されている、- C₁ ~ 4 アルキル、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

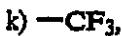
b) ヒドロキシ、

c) - NO₂ 又は - NR₂、

d) C₁ ~ 4 アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の-OH若しくはC₁ ~ 3 アルコキシで置換されているC₁ ~ 3 アルコキシ、

【化204】



m) アリール C₁ ~ 3 アルコキシ、

n) アリール、

o) - NRSO₂R、

p) - OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する - R⁵

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、C₁ ~ 4 アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されているC₁ ~ 4 アルキル、若しくはBocで置換されている複素環；或いは

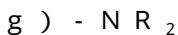
5) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはC₁~₄アルコキシで置換されている炭素環であり；

R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

- 1) ヒドロキシ、
- 2) C₁~₄アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) C₁~₃アルコキシ、
 - d) アリール、
 - e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) ハロ、
 - ii) ヒドロキシ、
 - iii) C₁~₃アルコキシ、又は
 - iv) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

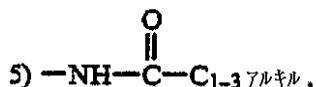
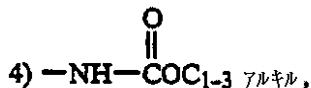
- f) 複素環、又は



で置換されている、C₁~₄アルキル、

- 3) C₁~₃アルコキシ、

【化205】

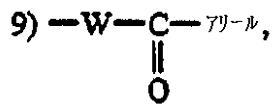


- 6) -NH-SO₂C₁~₃アルキル、

- 7) 複素環、

- 8) -W-アリール、又は

【化206】

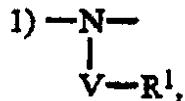


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

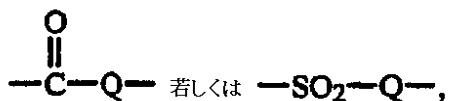
R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹が結合している窒素と、1~8個の炭素原子と、

【化207】



[式中、Vは、存在しないか、又は

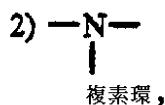
【化208】



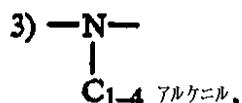
であり、

R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は -O-、-NR-；若しくは -C_{1~4} アルキルによって任意選択で置換されている複素環である]、

【化209】

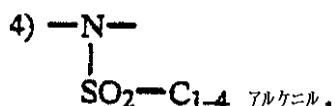


【化210】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化211】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

5) -S(O)p- (pは、0、1、又は2である)、又は

6) -O-

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

1) ハロ、

2) C_{1~3} アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C_{1~4} アルキル、

5) -NHR¹ (R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義される)、又は

6) -NH- 複素環

で置換されており；

R^3 は、

- 1) - (C₂H₂)_r - R⁴ (rは0から5である)
 2) C₁ ~ 4 アルケニル - R₄、又は
 3) C₁ ~ 4 アルキニル - R₄

であり；

R⁴ は、

1) 水素、

2) C₁ ~ 4 アルキル、

3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₅ ~ C₁₀ シクロアルキル、

4) C₆ ~ C₁₀ アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) -NO₂ 若しくは -NR₂、

d) C₁ ~ 4 アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の -OH 若しくは C₁ ~ 3 アルコキシで置換された C₁ ~ 3 アルコキシ、

【化212】

f) -COOR,



h) -CH₂NR₂,



j) -CN,

k) -CF₃,



m) アリール C₁ ~ 3 アルコキシ、

n) アリール、

o) -NR₂SO₂R、

p) -OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する -R⁵

で置換されている、C₆ ~ C₁₀ アリール、或いは

5) 単環式若しくは二環式の複素環であって、N、O、及びSからなる群から選択された1 ~ 3個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又はR⁵、さらに任意選択で1個若しくは複数の

a) ハロ、

b) C₁ ~ 4 アルキル、又は

c) C₁ ~ 3 アルコキシ

によって置換されている、複素環

であり；

R_x は、H 又はアリールであり；
 R^5 は、

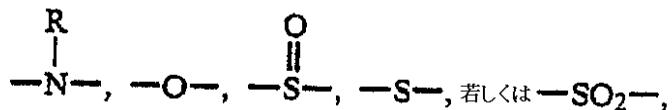
1) - W - ($C H_2$)_m - $N R^6 R^7$ [式中、Wは上で定義した通りであり、mは2～5であり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) $C_{1\sim 3}$ アルコキシ、
 - ii) - OH、若しくは
 - iii) - NR_2

で置換されている、 $C_{1\sim 6}$ アルキル

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化213】



から選択された、最高で2個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの5～7員複素環を形成し、前記複素環が、 $C_{1\sim 4}$ アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の
 - i) $C_{1\sim 4}$ アルキル、若しくは
 - ii) - NR_2

で置換されている、芳香族複素環

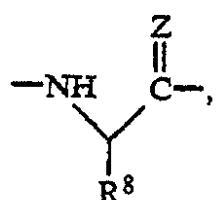
である]、

2) - ($C H_2$)_q - $N R^6 R^7$ (式中、qは1～5であり、 R^6 及び R^7 は、 R^6 又は R^7 がH又は非置換の $C_{1\sim 6}$ アルキルではないことを除き、上で定義した通りである)、或いは

3) 非置換又は $C_{1\sim 4}$ アルキルで置換されているベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロ $C_{7\sim 11}$ シクロアルキル、又はベンゾピペリジニルであり；

Bは、存在しないか、又は

【化214】



(式中、 R^8 は、1) - $CH(C H_3)_2$ 、
 2) - $CH(C H_3)(C H_2 C H_3)$ 、又は
 3) - フェニルである)

であり；

J¹ 及びJ² は、それぞれ独立に、

1) - Y R^9 [Yは、-O- 又は -NH- であり、 R^9 は、

- a) 水素、

- b) $C_{1\sim 6}$ アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) - N R₂、
 ii) - O R、
 iii) - NH SO₂ C₁ ~ 4 アルキル、
 iv) NH SO₂ アリール又は - NH SO₂ (ジアルキルアミノアリール)、

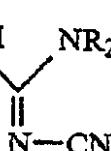
【化 215】

v) -CH₂OR,

vi) -C₁~4 アルキル,

vii) -COR,

viii) -C(=O)NR₂,

ix) -NH
 NR₂ 又は -NH


x) -NHCR¹³,

(式中、R^{1~3} は、

- A) - H、
- B) - C₁ ~ 4 アルキル、
- C) - アリール、
- D) - 複素環、又は
- E) - NH - 、 - O - 、若しくは - (CH₂)_n - (n は 0、1、2、若しくは 3 である) であつて、

I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された - C₁ ~ 4 アルキル、又は

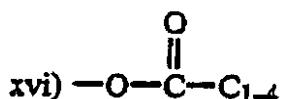
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

x i) - NR₃⁺ A⁻ (A⁻ は、対イオンである)、

x ii) - NR^{1 0} R^{1 1} (R^{1 0} 及び R^{1 1} は、同じ又は異なる C₁ ~ 5 アルキルであり、直接結合し合つて、 - O - 、 - S - 、又は - NR - から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、

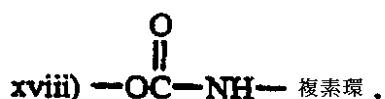
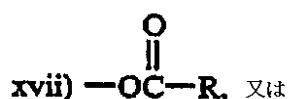
x iii) アリール、

【化216】

xiv) —CHO ,xv) —OP(O)(OR_x)_2 ,

、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル
、若しくは $\text{—O—((CH_2)_mO)_n—R}$ 、若しくは —OP(O)(OR_x)_2 、

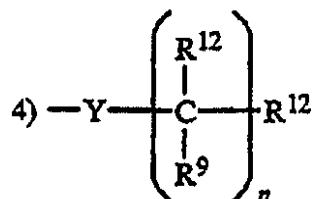
【化217】



で置換されている、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、又は

c) $\text{—((CH_2)_mO)_nCH_3}$ 又は —((CH_2)_mO)_nH (m 及び
 n は、上で定義した通りである)である]、或いは
2) —N(R^9)_x 、或いは
3) $\text{—NR^{10}R^{11}}$ (R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである)、或い
は

【化218】



[式中、 Y 、 R^9 、及び n は、上で定義した通りであり、
 R^{12} は、

1) 水素、

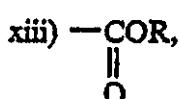
2) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の
a) R^{14} (R^{14} は、

【化219】

i) ハロ,

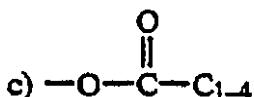
ii) $-OR_2$,iv) $-CH_2NR_2$,v) $-SO_2NR_2$,vi) $-NR_2$,viii) C_{1-4} アルキル,

ix) フェニル

x) $-CF_3$,xii) $-OP(O)(OR_x)_2$, 又は

である)、

【化220】

b) $-C_{1-4}$ アルキル $-NR_2$, 又は

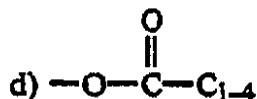
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-OP(O)(OR_x)_2$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義した R^{1-4} 、

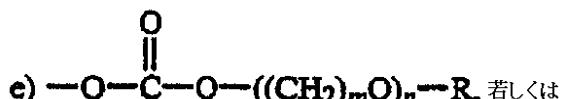
b) -O-C_{1~4} アルケニル、
c) フェニル -C_{1~4} アルキル、

【化221】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化222】

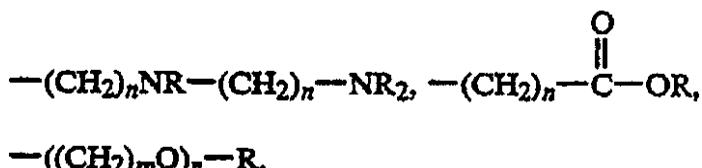


で置換されているもの、或いは

4) シクロヘキサン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

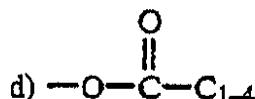
- a) 上で定義したR^{1~4}、
- b) -CH₂OR、
- c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~C16}アルキル、ピリジン、

【化223】



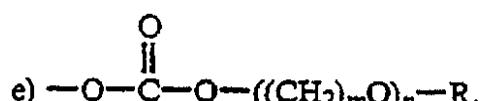
Rで置換されたキヌクリジニウミル (quinuclidinium) 1)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン -C_{1~4}アルキル -ベンジル、又はモルホリノ -C_{1~4}アルキル -ベンジル、

【化224】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化225】



又は

f) - C_{1~4} アルキル - フェニル
で置換されているものである]
である]。

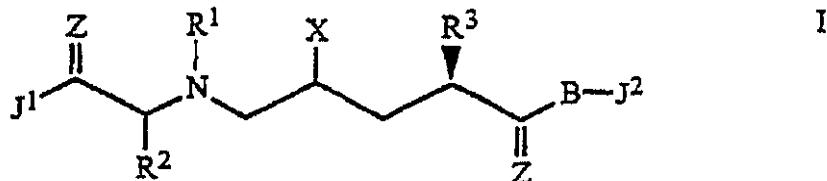
【請求項 18】

ヒトに投与するための、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

次式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む、脳上又は脳中のアミロイド沈着を特徴とする疾患を治療又は予防するための医薬組成物：

【化 226】



[式中、

X は、 - OH 又は - NH₂ であり；

Z は、 - O、 - S、 又は - NH であり；

R は、 水素又は C_{1~4} アルキルであり；

R¹ 及び R² は、 それぞれ独立に、

1) 水素、

2) - C_{1~4} アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) C_{1~3} アルコキシ、

d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の C_{1~4} アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアリールで置換されている、アリール

e) - W - アリール又は - W - ベンジル (W は、 - O - 、 - S - 、 又は - NH - である)、

f) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

i) ハロ、

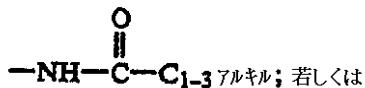
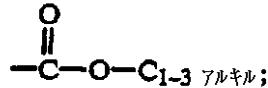
i i) ヒドロキシ、

i i i) C_{1~3} アルコキシ、

i v) アリール

で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

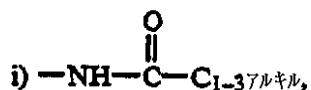
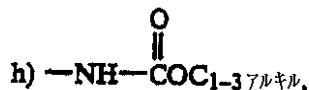
g) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、C_{1~4} アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている C_{1~4} アルキル；
【化 227】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化228】



j) $\text{—NH—SO}_2\text{C}_{1-3}$ アルキル、

k) —NR_2 、

l) —COOR 、又は

m) $\text{—((CH}_2\text{)}_m\text{O})_n\text{R}$ (mは2~5であり、nは0、1、2、又は3である)

で置換されている、 —C_{1-4} アルキル、或いは

3) アリールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) ハロ、

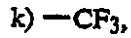
b) ヒドロキシ、

c) —NO_2 又は —NR_2 、

d) C_{1-4} アルキル、

e) 非置換であるか、又は1個若しくは複数の —OH 若しくは C_{1-3} アルコキシで置換されている C_{1-3} アルコキシ、

【化229】



m) アリール C_{1-3} アルコキシ、

n) アリール、

o) $\text{—NR}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、

p) $\text{—OP(O)(OR}_x\text{)}_2$ 、又は

q) 以下で規定する —R^5

で置換されている、アリール；或いは

4) 非置換であるか、又は1個若しくは複数のヒドロキシ、オキソ、ハロ、アミノ、 C_{1-4} アルコキシ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている C_{1-4} アルキ

ル、若しくは Boc で置換されている複素環；或いは

5) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数のハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくは $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシで置換されている炭素環であり；

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と 2~9 個の炭素原子とからなり、非置換であるか、又は

- 1) ヒドロキシ、
- 2) $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - a) ハロ、
 - b) ヒドロキシ、
 - c) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、
 - d) アリール、
 - e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) ハロ、
 - ii) ヒドロキシ、
 - iii) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、又は
 - iv) アリール

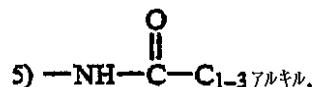
で置換されている、5~7員シクロアルキル基、

- f) 複素環、又は
- g) $-\text{NR}_2$

で置換されている、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、

- 3) $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、

【化 230】

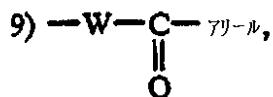


- 6) $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、

- 7) 複素環、

- 8) $-\text{W-アリール}$ 、又は

【化 231】

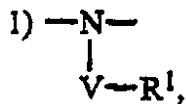


(式中、W は上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

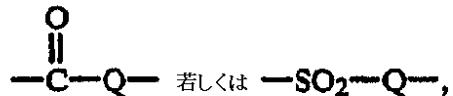
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1~8 個の炭素原子と、

【化232】



[式中、Vは、存在しないか、又は

【化233】



であり、

R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときは上記のように定義され、Qは、存在しないか、又は - O - 、 - N R - ；若しくは - C_{1~4} アルキルによって任意選択で置換されている複素環である]、

【化234】

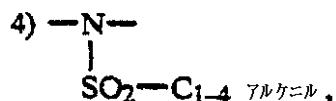


【化235】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化236】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

5) - S (O) p - (pは、0、1、又は2である)、又は

6) - O -

から選択された1個若しくは複数の非置換若しくは置換されたヘテロ原子とからなり；或いは

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にになって、3~10員の单環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と2~9個の炭素原子とからなり、前記飽和環系は、フェニル環に縮合し、前記フェニル環は、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

1) ハロ、

2) C_{1~3} アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C_{1~4} アルキル、

5) - N H R¹ (R^1 は、 R^1 が R^2 から独立して R^2 と結合していないときに

は上記のように定義される)、又は

6) -NH-複素環

で置換されており;

R³ は、

1) -(CH₂)_r-R⁴ (r は 0 から 5 である)

2) C₁ ~ 4 アルケニル-R₄、又は

3) C₁ ~ 4 アルキニル-R₄

であり;

R⁴ は、

1) 水素、

2) C₁ ~ 4 アルキル、

3) ヒドロキシによって任意選択で置換されている C₅ ~ C₁₀ シクロアルキル、

4) C₆ ~ C₁₀ アリールであって、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
a) ハロ、

b) ヒドロキシ、

c) -NO₂ 若しくは -NR₂、

d) C₁ ~ 4 アルキル、

e) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の -OH 若しくは C₁ ~ 3 アルコキシで置換された C₁ ~ 3 アルコキシ、

【化 2 3 7】

f) -COOR,

g) -CNR₂,

h) -CH₂NR₂,

i) -CH₂NHCR,

j) -CN,

k) -CF₃,

l) -NHCR,

m) アリール C₁ ~ 3 アルコキシ、

n) アリール、

o) -NRSO₂R、

p) -OP(O)(OR_x)₂、又は

q) 以下で規定する -R⁵

で置換されている、C₆ ~ C₁₀ アリール、或いは

5) 単環式若しくは二環式複素環であって、N、O、及びS からなる群から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、非置換であるか、又は R⁵、さらに任意選択で 1 個若しくは複数の

a) ハロ、

- b) C₁ ~ 4 アルキル、又は
c) C₁ ~ 3 アルコキシ

によって置換されているもの

であり；

R_x は、H 又はアリールであり；
R⁵ は、

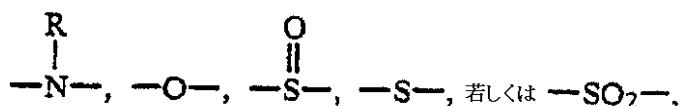
1) - W - (C H₂)_m - N R⁶ R⁷ (式中、W は上で定義した通りであり、m は 2 ~ 5 であり、R⁶ 及び R⁷ は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
b) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
i) C₁ ~ 3 アルコキシ、
ii) - O H、若しくは
iii) - N R₂

で置換されている、C₁ ~ 6 アルキル、

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化 2 3 8】



から選択された、最高で 2 個の追加のヘテロ原子を含む、モルホリノなどの 5 ~ 7 員複素環を形成し、前記複素環が、C₁ ~ 4 アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

- d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
i) C₁ ~ 4 アルキル、若しくは
ii) - N R₂

で置換されている、芳香族複素環

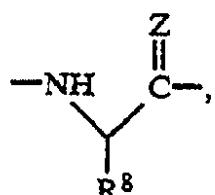
である)、

2) - (C H₂)_q - N R⁶ R⁷ (式中、q は 1 ~ 5 であり、R⁶ 及び R⁷ は、R⁶ 又は R⁷ が H 又は非置換の C₁ ~ 6 アルキルではないことを除き、上で定義した通りである)、或いは

3) 非置換又は C₁ ~ 4 アルキルで置換されているベンゾフリル、インドリル、アザシクロアルキル、アザビシクロ C₇ ~ 1,1 シクロアルキル、又はベンゾピペリジニルであり；

B は、存在しないか、又は

【化 2 3 9】



(式中、R⁸ は、1) - C H (C H₃)₂、
2) - C H (C H₃) (C H₂ C H₃)、又は
3) - フェニルである)

であり；

J¹ 及び J² は、それぞれ独立に、

1) - Y R⁹ [Yは、-O-又は-NH-であり、R⁹は、

a) 水素、

b) C₁~₆アルキルであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

i) -NR₂、

ii) -OR、

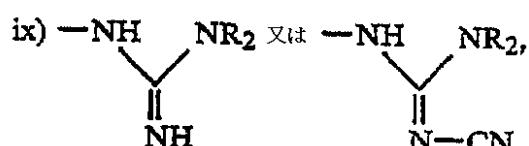
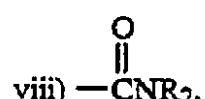
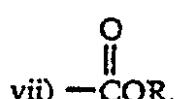
iii) -NHSO₂C₁~₄アルキル、

iv) NHSO₂アリール又は-NHSO₂(ジアルキルアミノアリール)、

【化240】

v) -CH₂OR、

vi) -C₁~₄アルキル、



(式中、R¹~³は、

A) -H、

B) -C₁~₄アルキル、

C) -アリール、

D) -複素環、又は

E) -NH-、-O-、若しくは-(CH₂)_n- (nは0、1、

2、若しくは3である)であって、

I) 非置換又は1個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された-C₁~₄アルキル、又は

II) 非置換又は複素環で置換されたアリール

で置換されているものである。)、

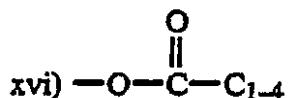
xi) -NR₃⁺A⁻ (A⁻は、対イオンである)、

xii) -NR¹₀R¹₁ (R¹₀及びR¹₁は、同じ又は異なるC₁

~₅アルキルであり、直接結合し合って、-O-、-S-、又は-NR-から選択された1個までの追加のヘテロ原子を含む5~7員複素環を形成している。)、

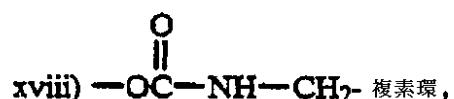
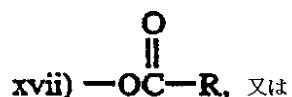
xiii) アリール、

【化241】

xiv) $-\text{CHO}$,xv) $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$,

、 1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル
、若しくは $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$ 、若しくは $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$ 、

【化242】



で置換されている、 C_{1-6} アルキル、又は

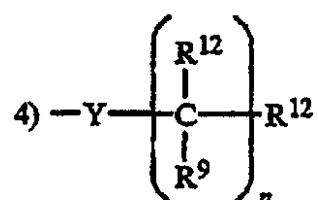
$\text{c}) -((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ 又は $-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$ (m 及び
 n は、上で定義した通りである) である。]、或いは

2) $-\text{N}(\text{R}^9)_x$ 、或いは

3) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、上で定義した通りである)、或い

は

【化243】



[式中、 Y 、 R^9 、及び n は、上で定義した通りであり、

R^{1-2} は、

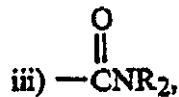
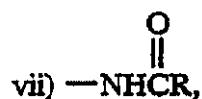
1) 水素、

2) アリールであって、非置換であるか、又は 1個若しくは複数の

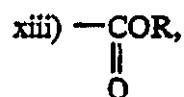
a) R^{1-4} (R^{1-4} は、

【化244】

i) ハロ、

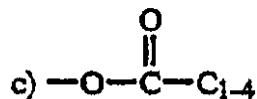
ii) $-\text{OR}_x$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,viii) C_{1-4} アルキル ,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xii) $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$, 又は

である) 、

【化245】

b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又は

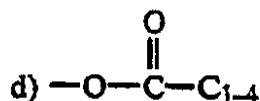
、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP(O)(OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義した R^{1-4} 、

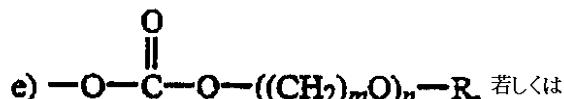
- b) -O-C_{1~4} アルケニル、
c) フェニル -C_{1~4} アルキル、

【化246】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化247】

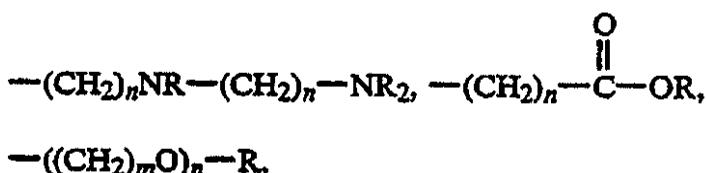


で置換されているもの、或いは

4) シクロヘキサン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの5~7員炭素環又は7~10員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

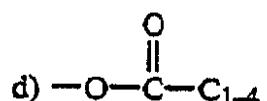
- a) 上で定義したR^{1~4}、
b) -CH₂OR、
c) -(CH₂)_n-NR₂、C_{5~C16}アルキル、ピリジン、

【化248】



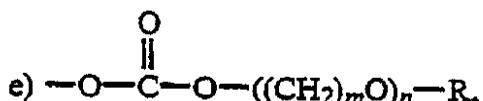
Rで置換されたキヌクリジニウミル (quinuclidinium) 1)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン-C_{1~4}アルキル-ベンジル、又はモルホリノ-C_{1~4}アルキル-ベンジル、

【化249】



、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されたアルキル、-O-P(O)(OR_x)₂、又は

【化250】



又は

f) - C₁~₄ アルキル - フェニル

で置換されているものである]

である]。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩と、抗酸化薬、抗炎症薬、セクレターゼ阻害薬、神経栄養剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、スタチン、P-gp 阻害薬、A₁ペプチド、及び抗A₁ペプチドからなる群から選択される 1 種又は複数の治療剤とを組み合わせる、請求項 1 から 5 の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 21】

アルツハイマー病、軽度認知障害 (MCI)、ダウン症候群、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害；血管性変性混合型痴呆を含む変性痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、パーキンソン症状を伴う前頭側頭部の痴呆 (FTDP)、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病からなる群から選択される症状を治療又は予防する医薬を製造するための前記式 (I) の化合物の使用であって、

前記式 (I) の化合物が、

N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (2 - (3 - (S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン)イル) - ペンタンアミド、

N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル (4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル)エトキシ)フェニル)メチル) - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (2 - (3(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン)イル) - ペンタンアミド、

N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル)エトキシ)フェニル)メチル) - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) ペンタンアミド、

N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ)フェニル)メチル) - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (2 - (3(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン) - イル) ペンタンアミド、

N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ)フェニル)メチル) - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (4(S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2, 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (2 - (3(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - (4aS, 8aS) - デカヒドロイソキノリン)イル) - ペンタンアミド、

N - (4(S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2, 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - (2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2(R) - ヒドロキシ - 1(S) - インダニル) - 2(R) - フェニルメチル - 4(S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - ピリジルメチル) - 2(S) - N' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル -
4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - (t - プチル) - 4 (S) - フェノキシブ
ロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル -
4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 2 - ナフチルオキ
シ - ブロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル -
4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 1 - ナフチルオキ
シ - ブロリンアミド) イル) ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル -
4 - (S) - アミノ - 5 - (2 - (3 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - (4
a S , 8 a S) - デカヒドロイソキノリン) イル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル -
4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピオニル) - 2 (S) - N '
- (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル -
4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - ベンゾイル - 2 (S) - N ' - (t - プチル
カルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル -
4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピル) - 2 (S) - N '
- (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - フェニルメチル -
4 - (S) - アミノ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2 (S) - N ' - (t -
プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4
- モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 -
(N ' - (t - プチル) - 4 (S) - フェノキシブロリンアミド) イル) - ペンタンアミ
ド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4
- モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 -
(N ' - t - プチル - 4 (S) - 2 - ナフチルオキシ - ブロリンアミド) イル) - ペンタ
ンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4
- モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 -
(N ' - t - プチル - 4 (S) - 1 - ナフチルオキシ - ブロリンアミド) イル) - ペンタ
ンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4
- モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - アミノ - 5 - (2 - (3
(S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - (4 a S , 8 a S) - デカヒドロイソキ
ノリン) イル) ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4
- モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 -
(4 - (3 - フェニルプロピオニル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド)
- ピペラジニル)) ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4
- モリホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 -
(4 - ベンゾイル - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル))
- ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4
- モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 -

(4 - (3 - フェニルプロピル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド)) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - (2 - (4 - モルホリニル) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - アミノ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) ピペラジニル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - (t - プチル) - 4 (S) - フエノキシプロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 2 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 1 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - アミノ - 5 - (2 - (3 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - (4 a S , 8 a S) - デカヒドロイソキノリン) イル) ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピオニル) 2 - (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - ベンゾイル 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド)) - ピペラジニル) - ペンタンアミド、

N - (2 (R) - ヒドロキシ - 1 (S) - インダニル) - 2 (R) - ((4 - ((2 - ヒドロキシ) - エトキシ) フェニル) メチル) - 4 (S) - アミノ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - (t - プチル) - 4 (S) - フエノキシプロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 2 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - プチル - 4 (S) - 1 - ナフチルオキシ - プロリンアミド) イル) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - アミノ - 5 - (2 - (3 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - (4 a S , 8 a S) - デカヒドロイソキノリン) イル) ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピオニル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - ベンゾイル - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミド、

N - (4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - (3 - フェニルプロピル) - 2 (S) - N ' - (t - プチルカルボキサミド)) - ピペラジニル) ペンタンアミド、及び

(4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - アミノ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ - 2 - (S) N ' - (t - プチルカルボキサミド) - ピペラジニル)) - ペンタンアミドからなる群から選択される、前記使用。