

【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】

C 0 7 D 207/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

C 0 7 D 217/22 (2006.01)

C 0 7 D 241/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/06 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 207/16

A 6 1 K 31/401

A 6 1 K 31/472

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/28

C 0 7 D 217/22

C 0 7 D 241/04

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 409/06

C 0 7 D 409/12

【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

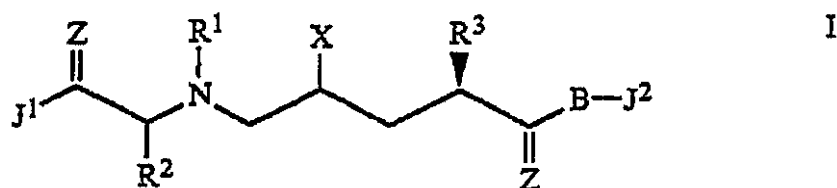
【補正の内容】

【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、

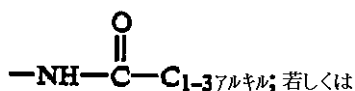
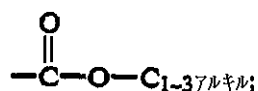
iii) C₁ - 3 アルコキシ、

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；

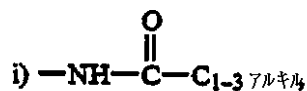
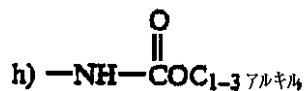
【化 2】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 3】



j) $-NH-SO_2-C_{1-3}$ アルキル、

k) $-NR_2$ 、

l) $-COOR$ 、又は

m) $-(CH_2)_m O)_n R$ (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、 $-C_{1-4}$ 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、

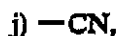
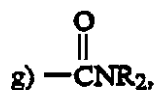
b) ヒドロキシ、

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 4】



m) アリール C_{1-3} アルコキシ、

n) アリール、

o) $-NRSO_2 R$ 、

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_{1-4} 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、又はは B o 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 $C_1 - 4$ 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あって、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) $C_1 - 4$ 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) 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) $C_1 - 3$ 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、

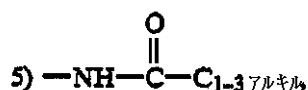
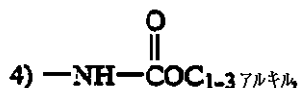
f) 複素環、又は

g) $-NR_2$

で置換されている、 $C_1 - 4$ アルキル、

3) $C_1 - 3$ アルコキシ、

【化 5】

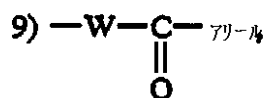


6) $-NH-SO_2-C_1-3$ アルキル、

7) 複素環、

8) $-W$ - アリール、又は

【化 6】

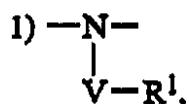


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

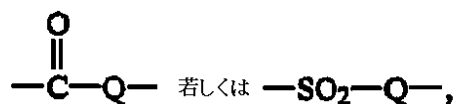
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にあって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1 ~ 8 個の炭素原子と、

【化 7】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

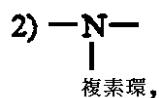
【化8】



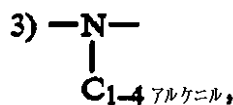
であり、

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 -C₁₋₄ 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】

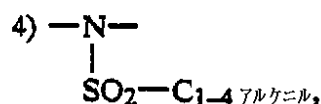


【化10】



(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

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にあって、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) 八口、

2) C₁₋₃ アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C₁₋₄ 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；

R^3 は、

1) -(CH₂)_r - R⁴ (rは0から5である)

2) $C_1 \sim 4$ アルケニル - R_4 、又は

3) $C_1 \sim 4$ アルキニル - R_4

であり；

R^4 は、

1) 水素、

2) $C_1 \sim 4$ 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) $-NO_2$ 若しくは $-NR_2$ 、

d) $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 3$ アルコキシで置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、

【化 12】

f) $-COOR$,

g) $-C(=O)NR_2$,

h) $-CH_2NR_2$,

i) $-CH_2NHC(=O)R$,

j) $-CN$,

k) $-CF_3$,

l) $-NHC(=O)R$,

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) 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、

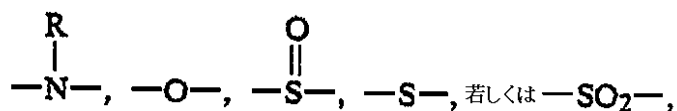
ii) $-OH$ 、若しくは

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、 $C_1 \sim 4$ 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) $-NR_2$

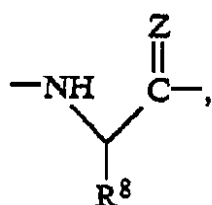
で置換されている、芳香族複素環である)、

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (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 $C_1 \sim 6$ 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14】



(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；

J^1 及び J^2 は、それぞれ独立に、

1) $-YR^9$ [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

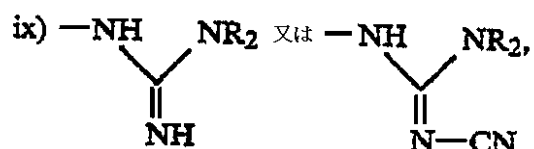
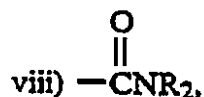
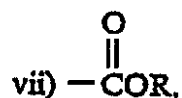
i) $-NR_2$ 、

ii) $-OR$ 、

iii) $-NH SO_2 C_1 \sim 4$ アルキル、

i v) NH SO_2 アリール又は $-\text{NH SO}_2$ (ジアルキルアミノアリール)、

【化 1 5】



(式中、 R^{13} は、

A) $-\text{H}$ 、

B) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

C) $-\text{アリール}$ 、

D) $-\text{複素環}$ 、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 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

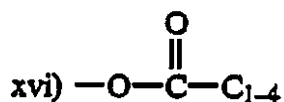
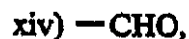
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。) 、

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。) 、

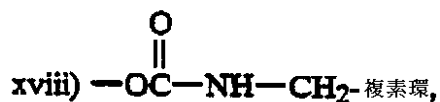
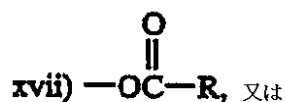
xiii) アリール、

【化 1 6】



、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

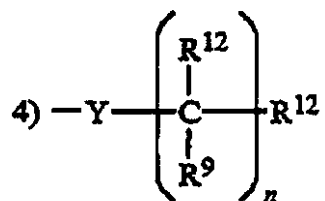
c) $-(CH_2)_mO)_nCH_3$ 又は $-(CH_2)_mO)_nH$ (m 及び n は、上で定義した通りである) である]、或いは

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

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) H ,ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル ,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 20】

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

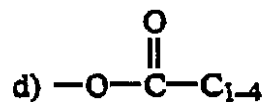
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

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} 、

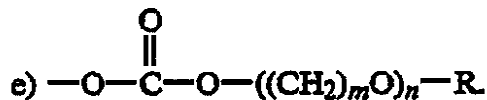
- b) -OC₁₋₄ アルケニル、
 c) フェニル-C₁₋₄ アルキル、

【化 2 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 -OP(O)(OR_x)₂、又は

【化 2 2】

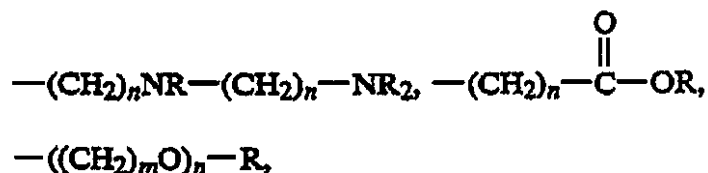


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

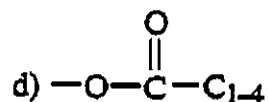
- a) 上で定義した R¹⁻⁴、
 b) -CH₂OR、
 c) -(CH₂)_n-NR₂、C₅～C₁₆ アルキル、ピリジン、

【化 2 3】



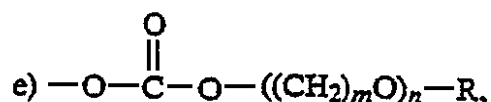
Rで置換されたキノクリジニウム (quinclidinium) 1)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン-C₁₋₄ アルキル-ベンジル、又はモルホリノ-C₁₋₄ アルキル-ベンジル、

【化 2 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、-OP(OR_x)₂、又は

【化 2 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 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。

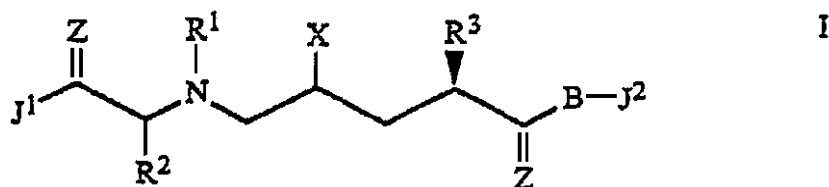
【請求項 4】

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 - g p 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 (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 26】



[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、

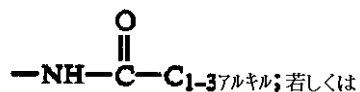
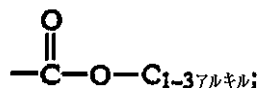
ii) ヒドロキシ、

iii) C₁ - 3 アルコキシ、

iv) アリール

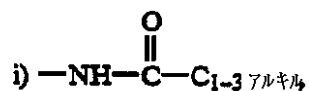
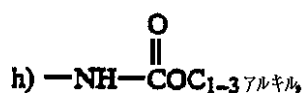
で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

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

k) $-\text{NR}_2$ 、

l) $-\text{COOR}$ 、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、

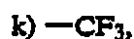
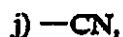
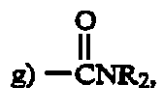
b) ヒドロキシ、

c) $-\text{NO}_2$ 又は $-\text{NR}_2$ 、

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 $-\text{OH}$ 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 29】

m) アリール $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、

n) アリール、

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

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あって、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、若しくは

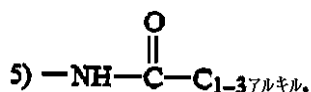
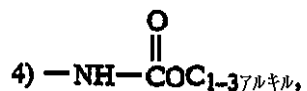
iv) アリール

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) $-\text{NR}_2$ 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、

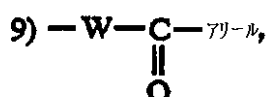
【化 3 0】

6) -NH-SO₂-C₁-3 アルキル、

7) 複素環、

8) -W-アリール、又は

【化 3 1】

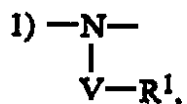


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

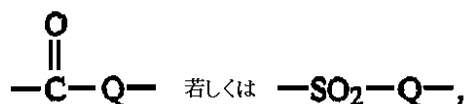
R¹ 及び R² は、R¹ が結合している窒素と一緒にあって、3～10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹ が結合している窒素と、1～8個の炭素原子と、

【化 3 2】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

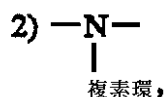
【化 3 3】



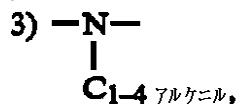
であり、

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 -C₁-₄ 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 3 4】

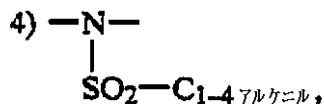


【化 3 5】



(非置換であるか、又はアリーールで置換されている)

【化 3 6】



(非置換であるか、又はアリー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あって、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) 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 (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；

 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 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルキル、4) $C_6 \sim C_{10}$ アリーールであって、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

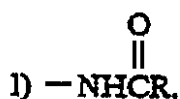
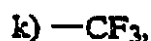
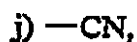
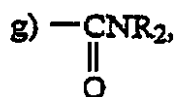
a) 八口、

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 3 7】

m) アリール C_{1-3} アルコキシ、

n) アリール、

o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$ 、p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 、又はq) 以下で規定する $-\text{R}^5$ で置換されている、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 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_{1-4} アルキル、又はc) C_{1-3} 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) $-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$ [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、

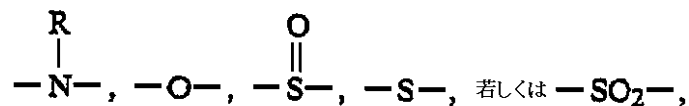
a) 水素、

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) $-\text{OH}$ 、若しくはiii) $-\text{NR}_2$ 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 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、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルによって任意選択で置換されているもの、又は

d) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

i) $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、若しくは

ii) $-\text{NR}_2$

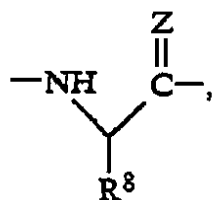
で置換されている、芳香族複素環である)、

2) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6\text{R}^7$ (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 $\text{C}_1 \sim 6$ 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 $\text{C}_1 \sim 4$ 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 $\text{C}_{7 \sim 11}$ 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 3 9】



(式中、 R^8 は、1) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、

2) $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、又は

3) $-\text{フェニル}$ である)

であり；

J^1 及び J^2 は、それぞれ独立に、

1) $-\text{YR}^9$ (Y は、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ であり、 R^9 は、

a) 水素、

b) $\text{C}_1 \sim 6$ 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

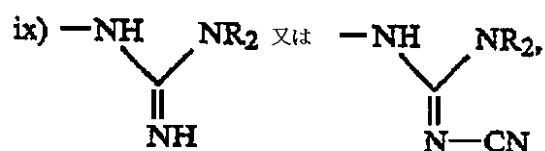
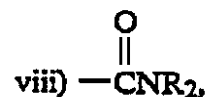
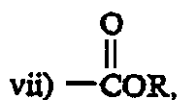
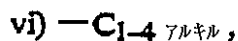
i) $-\text{NR}_2$ 、

ii) $-\text{OR}$ 、

iii) $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、

iv) NHSO_2 アリール又は $-\text{NH}\text{SO}_2$ (ジアルキルアミノアリール)、

【化 4 0】

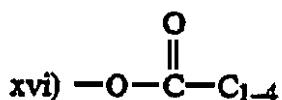
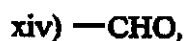
(式中、 R^{13} は、A) $-\text{H}$ 、B) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、C) $-\text{アリール}$ 、D) $-\text{複素環}$ 、又はE) $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、若しくは $-(\text{CH}_2)_n-$ (n は 0、1、2、若しくは 3 である)であって、I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

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。)、

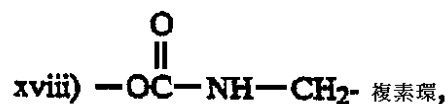
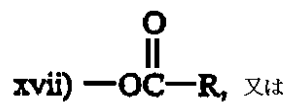
xi) $-\text{NR}_3^+ \text{A}^-$ (A^- は、対イオンである)、xii) $-\text{NR}^{10} \text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、同じ又は異なる C_{1-5} アルキルであり、直接結合し合って、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、又は $-\text{NR}-$ から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、

xiii) アリール、

【化 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 $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m \text{O})_n-\text{R}$ 、若しくは $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2-$ 、

【化 4 2】



で置換されている、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、又は

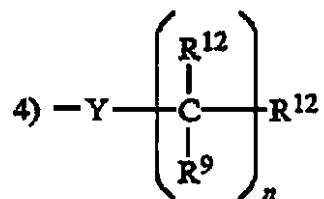
$\text{c) } - ((\text{CH}_2)_m \text{O})_n \text{CH}_3$ 又は $- ((\text{CH}_2)_m \text{O})_n \text{H}$ (m 及び n は、上で定義した通りである) である。) 、或いは

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

は

【化 4 3】



(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 4 4】

i) H ,ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル ,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 4 5】

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

、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ているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$

で置換されている、アリール、

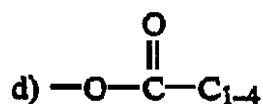
3) イソクロマン、クロマン、イソチオクロマン、チオクロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾチオピラン、オキソベンゾチオピラン、ベンゾピラン、ベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾチオピラニルスルホキシドなどの複素環であって、1個若しくは複数の前記環が、非置換であるか、又は1個若しくは複数の

a) 上で定義した R^{1-4} 、

b) $-\text{OC}_{1-4}$ アルケニル、

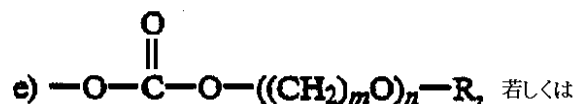
c) フェニル - C₁ - 4 アルキル、

【化 4 6】



、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 4 7】



で置換されているもの、或いは

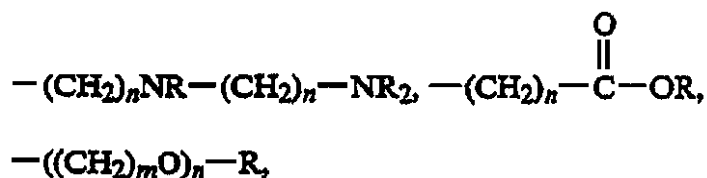
4) シクロペンタン、シクロヘキサン、インダン、ノルボルナン、ナフタレン、チオピラン、イソチオピラン、ベンゾピランなどの 5 ~ 7 員炭素環又は 7 ~ 10 員二環式炭素環であって、前記炭素環が、非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の

a) 上で定義した R¹⁻⁴、

b) - C H₂ O R、

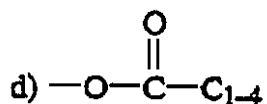
c) - (C H₂)_n - N R₂、C₅ ~ C₁₆ アルキル、ピリジン、

【化 4 8】



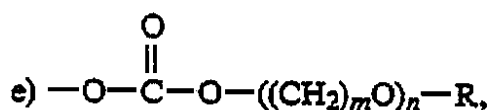
R で置換されたキノクリジニウム (quinuclidinium) 、1 個若しくは複数の R で置換されたピペラジン - C₁ - 4 アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C₁ - 4 アルキル - ベンジル、

【化 4 9】



、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 5 0】



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 - ブ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 - 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、

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 - ブ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 - 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、

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 - ブ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 - 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、

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 - (2 - (3 (S) - N ' - (t - ブ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 - 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、

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 - ブ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 - ブチル) - 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) - フェニルメチル - 4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - ブチル - 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) - フェニルメチル - 4 - (S) - ヒドロキシ - 5 - (1 - (N ' - t - ブチル - 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) - フェニルメチル - 4 - (S) - アミノ - 5 - (2 - (3 (S) - N ' - (t - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブチル) - 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 - ブチル - 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 - ブチル - 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 - ブ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 - ブ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 - ベンゾイル - 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、

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 - ブ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 - ブ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 - ブチル) - 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 - ブチル - 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 - ブチル - 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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブチル) - 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 - ブチル - 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 - ブチル - 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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブチルカルボキサミド)) - ピペラジニル) ペンタンアミド、及び

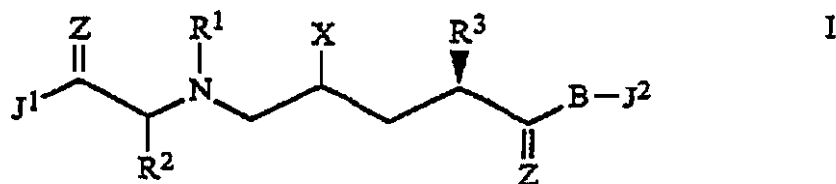
(4 (S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 2 - ジオキソベンゾチオピラニル) - 2 - (R) - フェニルメチル - 4 (S) - アミノ - 5 - (1 - (4 - カルボベンジルオキシ -

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、 - O H 又は - N H ₂ であり；

Z は、 - O、 - S、又は - N H 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 - N H - 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、

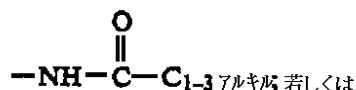
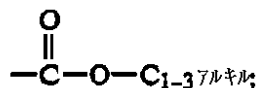
i i i) C₁ - 3 アルコキシ、

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；

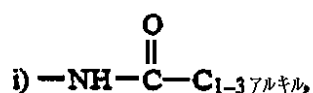
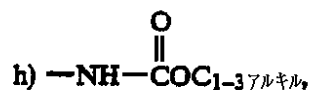
【化 5 2】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 5 3】



j) -NH-SO₂C₁₋₃アルキル、

k) -NR₂、

l) -COOR、又は

m) -(CH₂)_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、

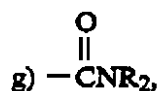
b) ヒドロキシ、

c) -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 5 4】



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 $C_1 - 4$ 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あって、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) $C_1 - 4$ 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) 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) $C_1 - 3$ 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、

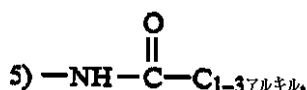
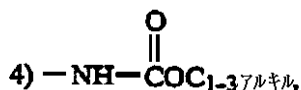
f) 複素環、又は

g) $-NR_2$

で置換されている、 $C_1 - 4$ アルキル、

3) $C_1 - 3$ アルコキシ、

【化 5 5】

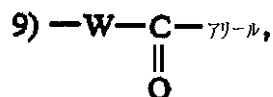


6) $-NH-SO_2-C_1-3$ アルキル、

7) 複素環、

8) $-W$ -アリール、又は

【化 5 6】

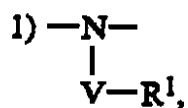


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

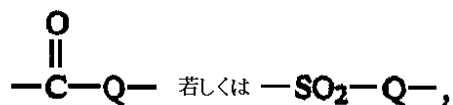
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にあって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1 ~ 8 個の炭素原子と、

【化 5 7】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

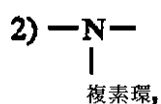
【化58】



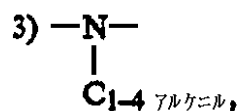
であり、

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-C₁₋₄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】

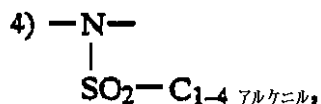


【化60】



（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

R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にあって、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、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) C₁₋₃ 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) $-(CH_2)_r-R^4$ (r は 0 から 5 である)

2) C_{1-4} アルケニル $-R^4$ 、又は

3) C_{1-4} アルキニル $-R^4$

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 $C_5 \sim C_{10}$ 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) $-NO_2$ 若しくは $-NR_2$ 、

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

シで置換された C_{1-3} アルコキシ、

【化 6 2】

f) $-COOR$,

g) $-C(=O)NR_2$,

h) $-CH_2NR_2$,

i) $-CH_2NHC(=O)R$,

j) $-CN$,

k) $-CF_3$,

l) $-NHC(=O)R$,

m) アリール C_{1-3} 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_{1-4} アルキル、又は

c) C_{1-3} 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、

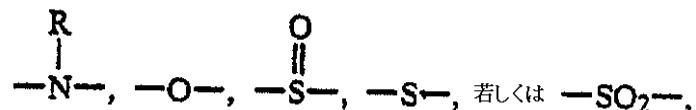
ii) $-OH$ 、若しくは

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

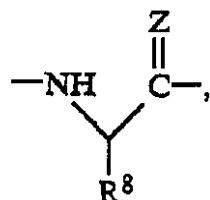
である)、

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；

J^1 及び J^2 は、それぞれ独立に、

1) $-YR^9$ [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) $-NR_2$ 、

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 6 5】

v) —CH₂OR,

vi) —C₁₋₄ アルキル,

vii) —C(=O)OR,

viii) —C(=O)NR₂,

ix) —NH—C(=NH)—NR₂ 又は —NH—C(=N—CN)—NR₂,

x) —NH—C(=O)CR¹³,

(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) - N R₃⁺ A⁻ (A⁻ は、対イオンである)、

x i i) - N R^{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、直接結合し合って、- 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、

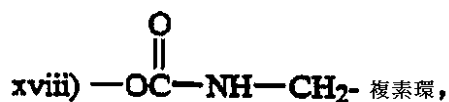
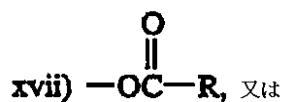
【化 6 6】

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 $-O-(CH_2)_mO)_n-R$ 、若しくは $-OP(O)(OR_x)_2$ 、
【化67】



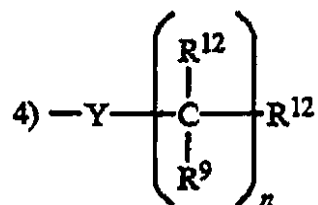
で置換されている、 $C_1 - 6$ アルキル、又は

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68】



〔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 6 9】

i) ハロ,

ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 7 0】

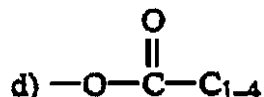
b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又はc) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-4}$

、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ているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ で置換されている、アリアル、

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

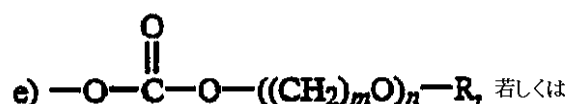
- a) 上で定義した R^{1-4} 、
 b) $-OC_{1-4}$ アルケニル、
 c) フェニル - C_{1-4} アルキル、

【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 $-OP(O)(OR_x)_2$ 、又は

【化 7 2】

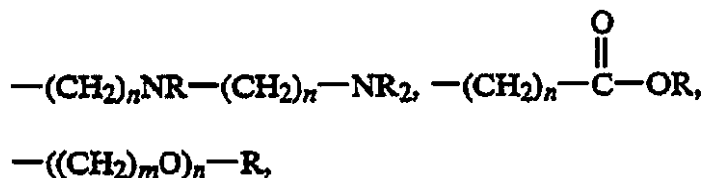


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

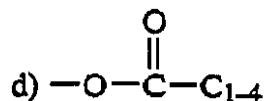
- a) 上で定義した R^{1-4} 、
 b) $-CH_2OR$ 、
 c) $-(CH_2)_n-NR_2$ 、 $C_5 \sim C_{16}$ アルキル、ピリジン、

【化 7 3】



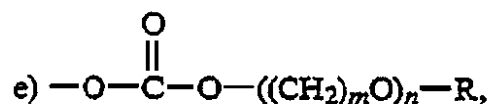
R で置換されたキノクリジニウム (quinuclidinium) 1)、1 個若しくは複数の R で置換されたピペラジン - C_{1-4} アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C_{1-4} アルキル - ベンジル、

【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、
 $-OP(OR_x)_2$ 、又は

【化 7 5】



又は

f) -C₁-₄ アルキル - フェニル

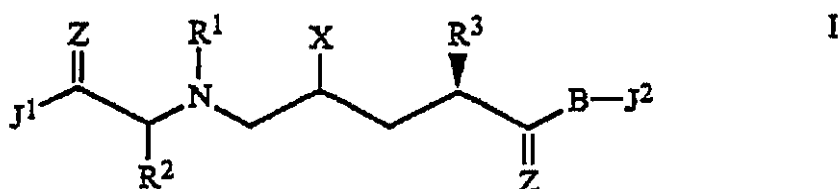
で置換されているものである]

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、

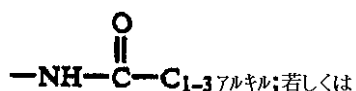
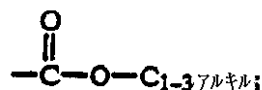
iii) C₁-₃ アルコキシ、

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；

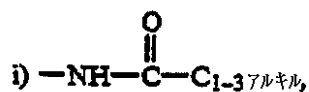
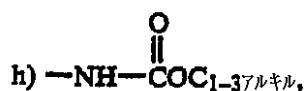
【化 77】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 7 8】



j) $-NH-SO_2C_{1-3}\text{アルキル}$ 、

k) $-NR_2$ 、

l) $-COOR$ 、又は

m) $-(CH_2)_mO)_nR$ (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、 $-C_{1-4}\text{アルキル}$ 、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、

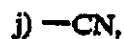
b) ヒドロキシ、

c) $-NO_2$ 又は $-NR_2$ 、

d) $C_{1-4}\text{アルキル}$ 、

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

【化 7 9】



m) アリール $C_{1-3}\text{アルコキシ}$ 、

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、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、 $C_{1-4}\text{アルコキシ}$ ；ヒドロキシによって任意選択で置換されている $C_{1-4}\text{アルキ}$

ル、若しくはB o 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あって、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、

i i) ヒドロキシ、

i i i) C₁ - 3 アルコキシ、又は

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、

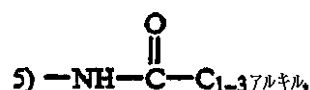
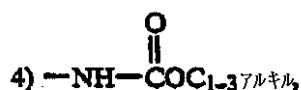
f) 複素環、又は

g) - NR₂

で置換されている、C₁ - 4 アルキル、

3) C₁ - 3 アルコキシ、

【化80】

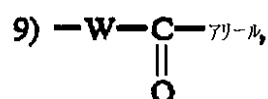


6) - NH - SO₂ C₁ - 3 アルキル、

7) 複素環、

8) - W - アリール、又は

【化81】

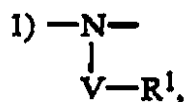


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

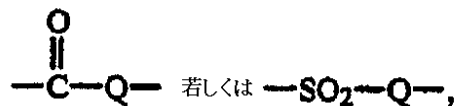
R¹ 及びR² は、R¹ が結合している窒素と一緒にあって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹ が結合している窒素と、1 ~ 8 個の炭素原子と、

【化 8 2】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

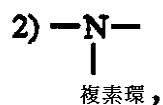
【化 8 3】



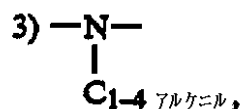
であり、

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 -C₁₋₄ 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 8 4】

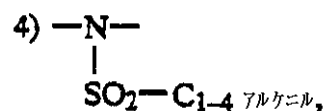


【化 8 5】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化 8 6】



(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あって、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) 八口、

2) C₁₋₃ アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C₁₋₄ 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;

R^3 は、

1) $-(CH_2)_r-R^4$ (r は 0 から 5 である)

2) $C_1 \sim 4$ アルケニル - R_4 、

3) $C_1 \sim 4$ アルキニル - R_4

であり;

R^4 は、

1) 水素、

2) $C_1 \sim 4$ 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) 八口、

b) ヒドロキシ、

c) $-NO_2$ 若しくは $-NR_2$ 、

d) $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 3$ アルコキ

シで置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、

【化 87】

f) $-COOR$,

g) $\begin{array}{c} -CNR_2 \\ || \\ O \end{array}$

h) $-CH_2NR_2$,

i) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -CH_2NHCR \end{array}$,

j) $-CN$,

k) $-CF_3$,

l) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCR \end{array}$,

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88】



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

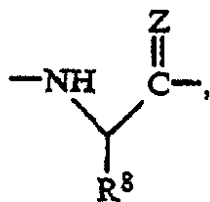
である〕、

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (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 $C_1 \sim 6$ 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_{7-11} 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89】



(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；

J^1 及び J^2 は、それぞれ独立に、

1) $-YR^9$ [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) $-NR_2$ 、

ii) $-OR$ 、

iii) $-NH SO_2 C_1 \sim 4$ アルキル、

iv) $NH SO_2$ アリール又は $-NH SO_2$ (ジアルキルアミノアリー

ル)、

【化90】

v) $-CH_2OR$,

vi) $-C_{1-4}$ アルキル,

vii) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -COR \end{array}$,

viii) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -CNR_2 \end{array}$,

ix) $\begin{array}{c} -NH \\ \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad NR_2 \\ || \\ NH \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} -NH \\ \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad NR_2 \\ || \\ N-CN \end{array}$,

x) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCR^{13} \end{array}$,

(式中、 R^{1-3} は、

A) $-H$ 、

B) $-C_1 \sim 4$ アルキル、

C) $-アリール$ 、

D) $-複素環$ 、又は

E) $-NH-$ 、 $-O-$ 、若しくは $-(CH_2)_n-$ (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 $-C_1 \sim 4$ アルキル、又は

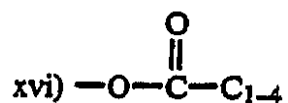
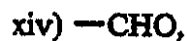
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

xi) $-NR_3^+ A^-$ (A^- は、対イオンである)、

xii) $-NR^{10}R^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、同じ又は異なる $C_1 \sim 5$ 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。)、

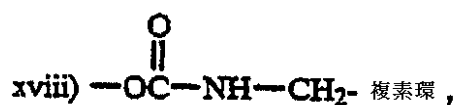
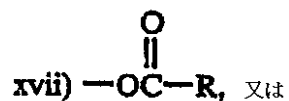
xiii) アリール、

【化 9 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 $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$ 、若しくは $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 、

【化 9 2】



で置換されている、 C_{1-6} アルキル、又は

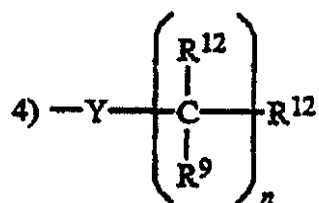
c) $-(\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ 又は $-(\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$ (m 及び n は、上で定義した通りである)である)、或いは

2) $-\text{N}(\text{R}^9)_x$ 、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

は

【化 9 3】



[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 9 4】

i) H ,ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル ,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 9 5】

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

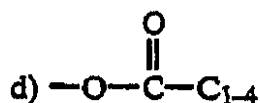
、 1 個若しくは複数のアミン若しくは第 4 級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ で置換されている、アリアル、

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

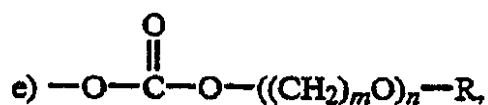
- a) 上で定義した R^{1-4} 、
- b) $-OC_{1-4}$ アルケニル、
- c) フェニル- C_{1-4} アルキル、

【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 $-OP(O)(OR_x)_2$ 、又は

【化 97】

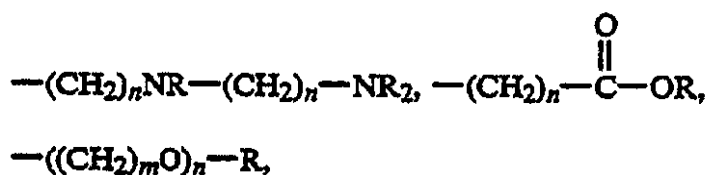


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

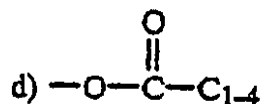
- a) 上で定義した R^{1-4} 、
- b) $-CH_2OR$ 、
- c) $-(CH_2)_n-NR_2$ 、 $C_5 \sim C_{16}$ アルキル、ピリジン、

【化 98】



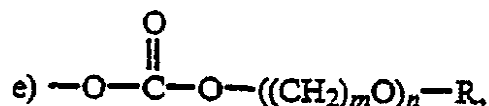
R で置換されたキノクリジニウム (quinuclidinium) 、1 個若しくは複数の R で置換されたピペラジン- C_{1-4} アルキル-ベンジル、又はモルホリノ- C_{1-4} アルキル-ベンジル、

【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) -C₁ - 4 アルキル - フェニル

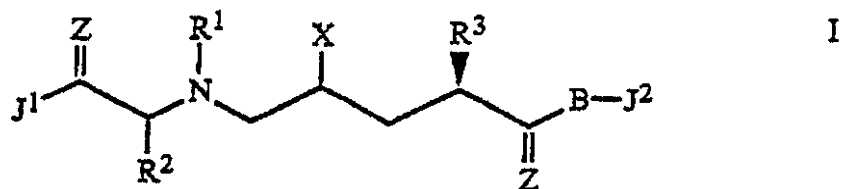
で置換されているものである]

である]。

【請求項 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 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、

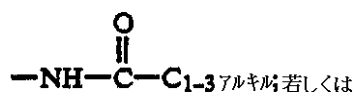
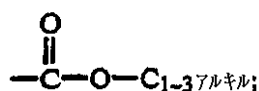
iii) C₁ - 3 アルコキシ、

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；

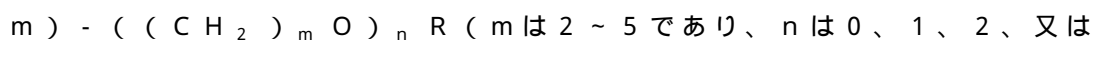
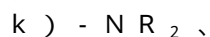
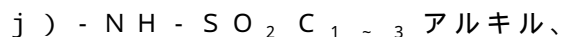
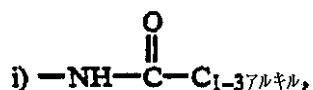
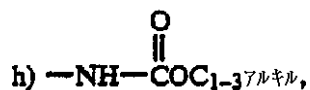
【化 102】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 1 0 3】



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、

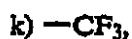
b) ヒドロキシ、

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 1 0 4】



m) アリール C_{1-3} 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、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 $C_1 \sim 4$ 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あって、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) $C_1 \sim 4$ 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、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、

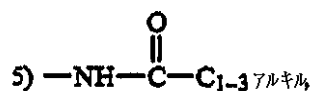
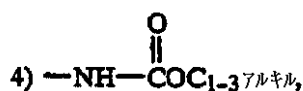
f) 複素環、又は

g) $-NR_2$

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105】

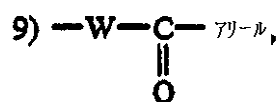


6) $-NH-SO_2C_1 \sim 3$ アルキル、

7) 複素環、

8) $-W$ -アリール、又は

【化106】

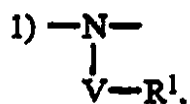


(式中、Wは上で定義した通りである)

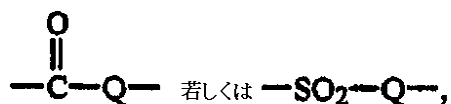
で置換されており；或いは、

R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にあって、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107】



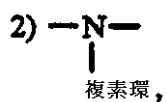
〔式中、Vは、存在しないか、又は
【化108】



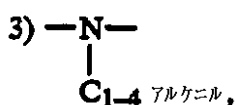
であり、

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 -C₁₋₄ 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】

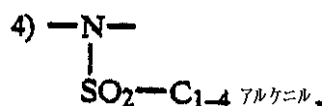


【化110】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化111】



(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あって、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) C₁₋₃ アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C₁₋₄ 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；

R^3 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；

R^4 は、

1) 水素、

2) $C_1 \sim 4$ 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) $-NO_2$ 若しくは $-NR_2$ 、

d) $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 3$ アル

コキシで置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、

【化112】

f) $-COOR$,

g) $-C(=O)NR_2$,

h) $-CH_2NR_2$,

i) $-CH_2NHC(=O)R$,

j) $-CN$,

k) $-CF_3$,

l) $-NHC(=O)R$,

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) 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

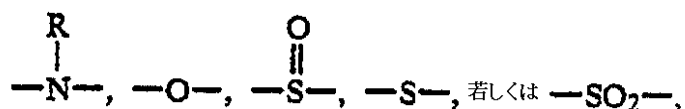
は 2 ~ 5 であり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) 非置換であるか、又は 1 個若しくは複数の
 - i) C_{1-3} 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 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、 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) $-NR_2$

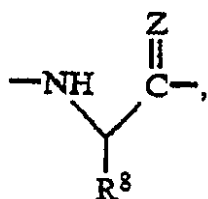
で置換されている、芳香族複素環である）、

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 1 1 4】



(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；

J^1 及び J^2 は、それぞれ独立に、

1) $-YR^9$ (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) $-NH SO_2 C_{1-4}$ アルキル、
 - iv) $NH SO_2$ アリール又は $-NH SO_2$ (ジアルキルアミノアリール)、

ル)、

【化 1 1 5】

v) $-\text{CH}_2\text{OR}$,vi) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル,vii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,viii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,ix) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}_2$ 又は $-\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-\text{NR}_2$,x) $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}^{13}$,(式中、 R^{1-3} は、A) $-\text{H}$ 、B) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、C) $-\text{アリール}$ 、D) $-\text{複素環}$ 、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 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

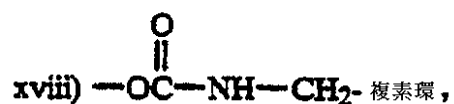
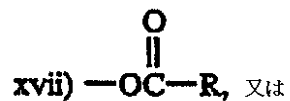
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

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。)、xiii) $-\text{アリール}$ 、

【化 1 1 6】

xiv) $-\text{CHO}$,xv) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$,xvi) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-4}$ 、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 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{R}$ 、若しくは $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 、

【化 1 1 7】



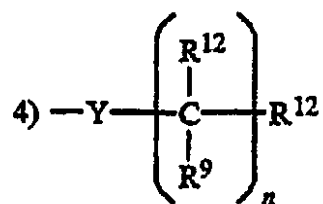
で置換されている、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、又は

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) $-\text{N}(\text{R}^9)_x$ 、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 1 1 8】



[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 1 1 9】

i) H_2 ,ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 1 2 0】

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

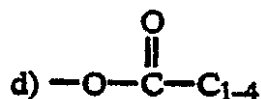
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

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} 、

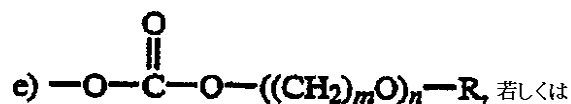
- b) - O C₁₋₄ アルケニル、
 c) フェニル - C₁₋₄ アルキル、

【化 1 2 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) (O R_x)₂、又は

【化 1 2 2】

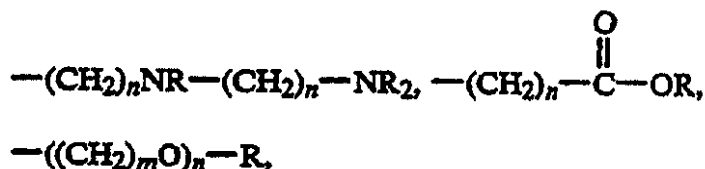


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

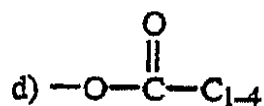
- a) 上で定義した R¹⁻⁴、
 b) - C H₂ O R、
 c) - (C H₂)_n - N R₂、C₅ ~ C₁₆ アルキル、ピリジン、

【化 1 2 3】



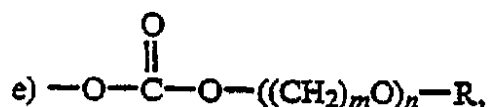
Rで置換されたキノクリジニウムル (quinuclidinium)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン - C₁₋₄ アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C₁₋₄ アルキル - ベンジル、

【化 1 2 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 (O R_x)₂、又は

【化 1 2 5】



又は

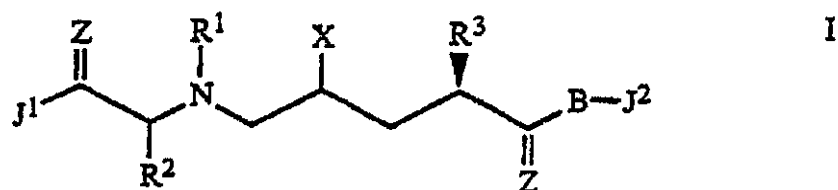
f) - C₁₋₄ アルキル - フェニル
 で置換されているものである]

である]。

【請求項 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、

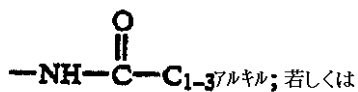
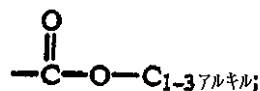
iii) C₁ - 3 アルコキシ、

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；

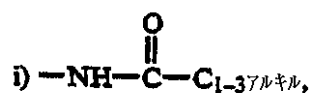
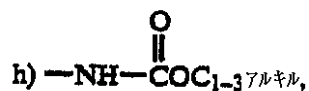
【化 127】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 1 2 8】



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 1 2 9】



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、又はは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あって、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) $C_1 \sim 4$ 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、又は
 - iv) アリール

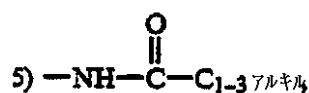
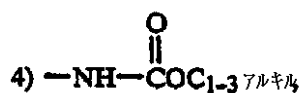
で置換されている、5～7員シクロアルキル基、

- f) 複素環、又は
- g) $-NR_2$

で置換されている、 $C_1 \sim 4$ アルキル、

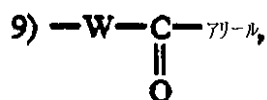
- 3) $C_1 \sim 3$ アルコキシ、

【化130】



- 6) $-NH-SO_2-C_1 \sim 3$ アルキル、
- 7) 複素環、
- 8) $-W$ - アリール、又は

【化131】

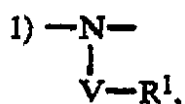


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

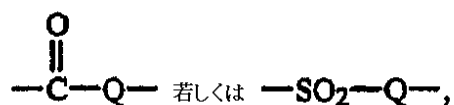
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にあって、3～10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1～8個の炭素原子と、

【化132】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

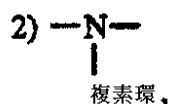
【化133】



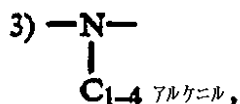
であり、

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 -O-、-NR-；若しくは -C₁₋₄ 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】

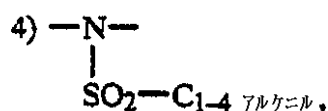


【化135】



(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) -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あって、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) 八口、

2) C₁₋₃ アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C₁₋₄ 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；

R^3 は、

1) -(CH₂)_r - R⁴ (rは0から5である)

2) $C_1 \sim 4$ アルケニル - R_4 、又は

3) $C_1 \sim 4$ アルキニル - R_4

であり；

R_4 は、

1) 水素、

2) $C_1 \sim 4$ 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) $-NO_2$ 若しくは $-NR_2$ 、

d) $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 3$ アル

コキシで置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、

【化137】

f) $-COOR$,

g) $-C(=O)NR_2$,

h) $-CH_2NR_2$,

i) $-CH_2NHCR$,

j) $-CN$,

k) $-CF_3$,

l) $-NHCR$,

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) 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、

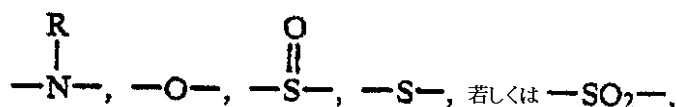
ii) $-OH$ 、若しくは

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、 $C_1 \sim 4$ 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

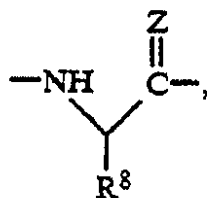
である〕、

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (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 $C_1 \sim 6$ 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139】



(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；

J^1 及び J^2 は、それぞれ独立に、

1) $-YR^9$ [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

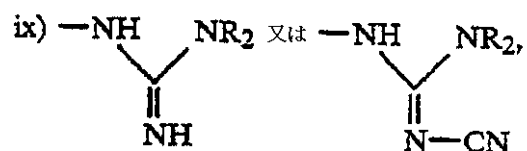
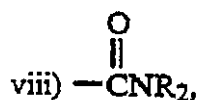
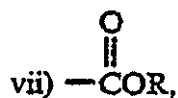
i) $-NR_2$ 、

ii) $-OR$ 、

iii) $-NH SO_2 C_1 \sim 4$ アルキル、

i v) NH SO_2 アリール又は $-\text{NH SO}_2$ (ジアルキルアミノアリール)、

【化 1 4 0】



(式中、 R^{1-3} は、

A) $-\text{H}$ 、

B) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

C) $-\text{アリール}$ 、

D) $-\text{複素環}$ 、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 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

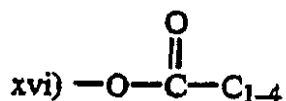
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである)、

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

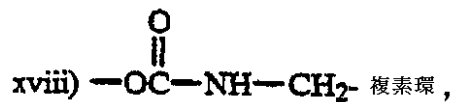
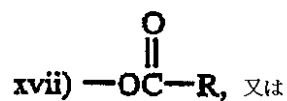
xii) $-\text{NR}^{10} \text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、同じ又は異なる C_{1-5} アルキルであり、直接結合し合って、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、又は $-\text{NR}-$ から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、

xiii) 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 $-O-(CH_2)_mO)_n-R$ 、若しくは $-OP(O)(OR_x)_2$ 、
【化142】



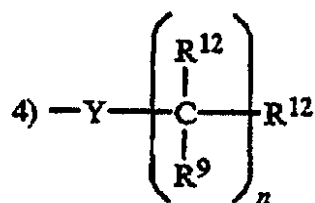
で置換されている、 $C_1 - 6$ アルキル、又は

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143】



〔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 1 4 4】

i) H ,ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHC}$,viii) C_{1-4} アルキル,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 1 4 5】

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

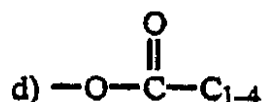
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

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} 、

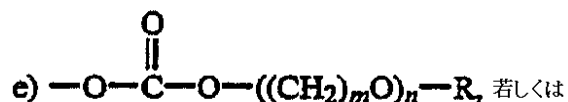
- b) - O C₁ ~ 4 アルケニル、
 c) フェニル - C₁ ~ 4 アルキル、

【化 1 4 6】



、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 1 4 7】

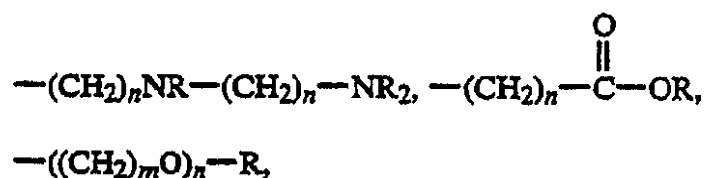


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

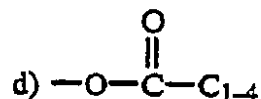
- a) 上で定義した R^{1 4}、
 b) - C H₂ O R、
 c) - (C H₂)_n - N R₂、C₅ ~ C₁₆ アルキル、ピリジン、

【化 1 4 8】



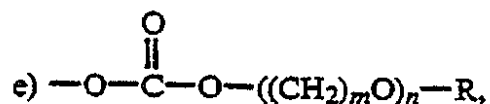
Rで置換されたキノクリジニウムル (quinuclidinium)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン - C₁ ~ 4 アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C₁ ~ 4 アルキル - ベンジル、

【化 1 4 9】



、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 1 5 0】



又は

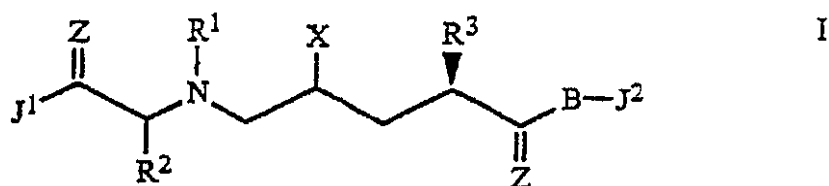
- f) - C₁ ~ 4 アルキル - フェニル

で置換されているものである]
である]。

【請求項 1 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、

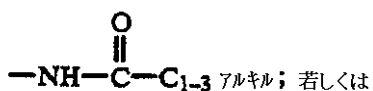
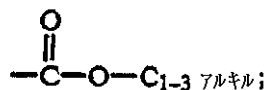
i i i) C₁ - 3 アルコキシ、

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；

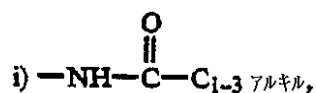
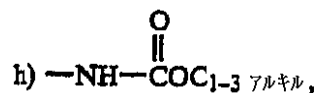
【化 1 5 2】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 1 5 3】



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、

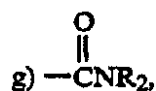
b) ヒドロキシ、

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 1 5 4】



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 $C_1 - 4$ 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あって、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) $C_1 - 4$ 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) 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) $C_1 - 3$ 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、

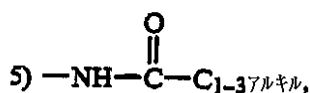
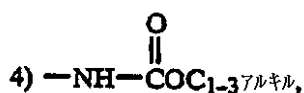
f) 複素環、又は

g) $-NR_2$

で置換されている、 $C_1 - 4$ アルキル、

3) $C_1 - 3$ アルコキシ、

【化 155】

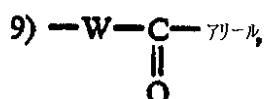


6) $-NH-SO_2-C_1-3$ アルキル、

7) 複素環、

8) $-W$ - アリール、又は

【化 156】

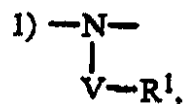


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

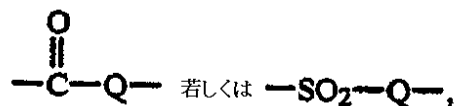
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にあって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1 ~ 8 個の炭素原子と、

【化 1 5 7】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

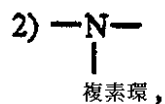
【化 1 5 8】



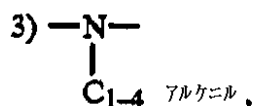
であり、

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 - C₁₋₄ 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 1 5 9】

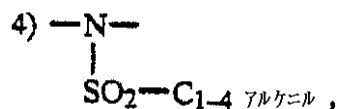


【化 1 6 0】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化 1 6 1】



(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あって、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) C₁₋₃ アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) $C_1 \sim 4$ アルキル、

5) $-NHR^1$ (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、

R^3 は、

1) $-(CH_2)_r - R^4$ (r は 0 から 5 である)

2) $C_1 \sim 4$ アルケニル - R^4 、又は

3) $C_1 \sim 4$ アルキニル - R^4

であり、

R^4 は、

1) 水素、

2) $C_1 \sim 4$ 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) 八口、

b) ヒドロキシ、

c) $-NO_2$ 若しくは $-NR_2$ 、

d) $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 3$ アルコキシ

シで置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、

【化 162】

f) $-COOR$,

g) $\begin{array}{c} -CNR_2 \\ || \\ O \end{array}$

h) $-CH_2NR_2$,

i) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -CH_2NHCR \end{array}$,

j) $-CN$,

k) $-CF_3$,

l) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCR \end{array}$,

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、

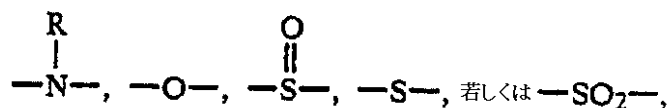
1) $-W-(CH_2)_m-NR^6R^7$ [式中、Wは上で定義した通りであり、mは2～5であり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、

- a) 水素、
- b) $C_1 \sim 6$ 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) $C_1 \sim 3$ アルコキシ、
 - ii) $-OH$ 、若しくは
 - iii) $-NR_2$

で置換されているもの、

- c) 同じ若しくは異なるものであり、一緒になって、

【化163】



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) $-NR_2$

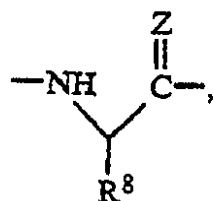
で置換されている、芳香族複素環である]、

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (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 $C_1 \sim 6$ 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164】



(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) 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) - NHSO₂ C₁ - 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,

vii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COR}, \end{array}$

viii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}_2, \end{array}$

ix) $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NR}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NR}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{N-CN} \end{array}$

x) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NHCR}^{13}, \end{array}$

(式中、R¹³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

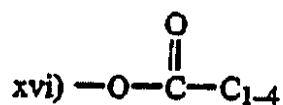
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

xi) - NR₃⁺ A⁻ (A⁻は、対イオンである)、

xii) - 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。)、

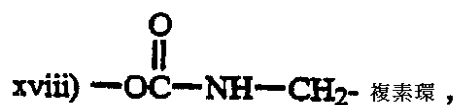
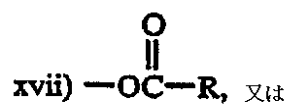
xiii) アリール、

【化 1 6 6】

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

、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 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 、

【化 1 6 7】



で置換されている、 C_{1-6} アルキル、又は

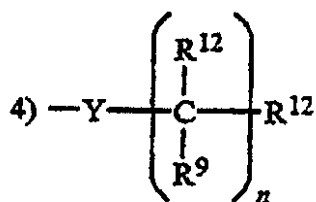
c) $-(\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ 又は $-(\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$ (m 及び n は、上で定義した通りである) である)、或いは

2) $-\text{N}(\text{R}^9)_x$ 、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

は

【化 1 6 8】



[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 1 6 9】

i) ハロ,

ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 1 7 0】

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

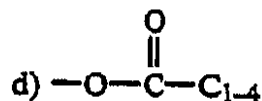
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

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} 、

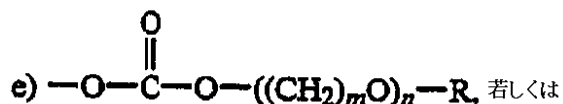
- b) -OC₁₋₄ アルケニル、
 c) フェニル-C₁₋₄ アルキル、

【化 1 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 -OP(O)(OR_x)₂、又は

【化 1 7 2】

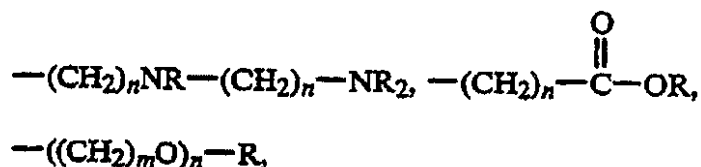


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

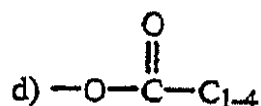
- a) 上で定義した R¹⁻⁴、
 b) -CH₂OR、
 c) -(CH₂)_n-NR₂、C₅ ~ C₁₆ アルキル、ピリジン、

【化 1 7 3】



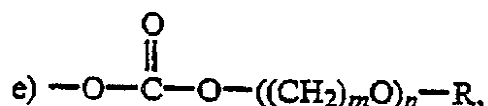
R で置換されたキヌクリジニウム (quinuclidinium) 、1 個若しくは複数の R で置換されたピペラジン-C₁₋₄ アルキル-ベンジル、又はモルホリノ-C₁₋₄ アルキル-ベンジル、

【化 1 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、-OP(OR_x)₂、又は

【化 1 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 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。

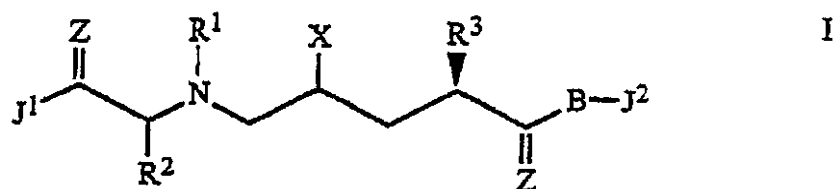
【請求項 1 4】

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、

ii) ヒドロキシ、

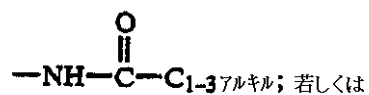
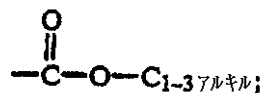
iii) C₁ - 3 アルコキシ、

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；

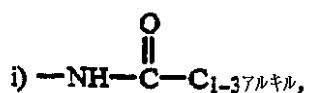
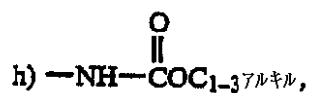
【化 1 7 7】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 1 7 8】

j) - NH - SO₂ C₁ - 3 アルキル、k) - NR₂、

l) - COOR、又は

m) - ((CH₂)_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) 八口、

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 1 7 9】

f) $-\text{COOR}$,g) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,h) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,i) $-\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,j) $-\text{CN}$,k) $-\text{CF}_3$,l) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,m) アリール $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、

n) アリール、

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

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あって、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、

i i) ヒドロキシ、

i i i) $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシ、又は

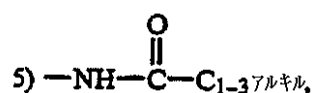
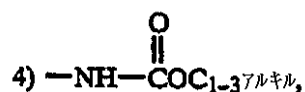
i v) アリール

で置換されている、5 ~ 7 員シクロアルキル基、

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、

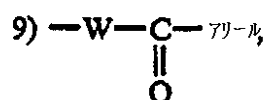
【化 1 8 0】

6) -NH-SO₂C₁₋₃ アルキル、

7) 複素環、

8) -W-アリール、又は

【化 1 8 1】

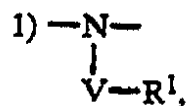


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

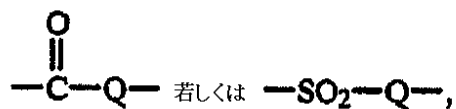
R¹ 及び R² は、R¹ が結合している窒素と一緒にあって、3～10員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹ が結合している窒素と、1～8個の炭素原子と、

【化 1 8 2】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

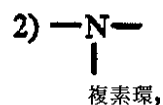
【化 1 8 3】



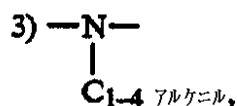
であり、

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 -C₁₋₄ 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 1 8 4】

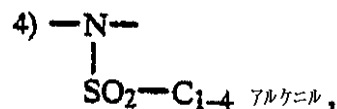


【化 1 8 5】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化 1 8 6】



(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あって、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) 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 (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；

 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 $C_5 \sim C_{10}$ 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) 八口、

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 1 8 7】

f) $-\text{COOR}$,g) $-\text{C}(\text{NR}_2)=\text{O}$,h) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,i) $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}$,j) $-\text{CN}$,k) $-\text{CF}_3$,l) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}$,m) アリール C_{1-3} アルコキシ、

n) アリール、

o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$ 、p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 、又はq) 以下で規定する $-\text{R}^5$ で置換されている、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 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_{1-4} アルキル、又はc) C_{1-3} 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) $-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$ 〔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、

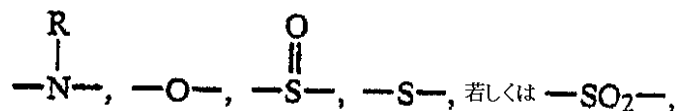
a) 水素、

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) $-\text{OH}$ 、若しくはiii) $-\text{NR}_2$ 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 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、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

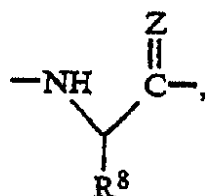
で置換されている、芳香族複素環である)、

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 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) 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、

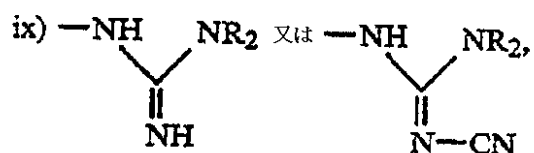
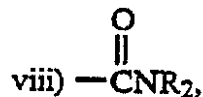
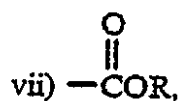
ii) -OR、

iii) -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 1 9 0】

(式中、 R^{13} は、

A) - H、

B) - C_{1-4} アルキル、

C) - アリール、

D) - 複素環、又は

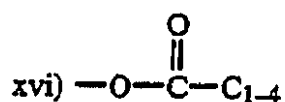
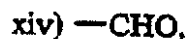
E) - $\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、若しくは $-(\text{CH}_2)_n-$ (n は 0、1、2、若しくは 3 である) であって、I) 非置換又は 1 個若しくは複数のアリール若しくは複素環で置換された $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

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。)、

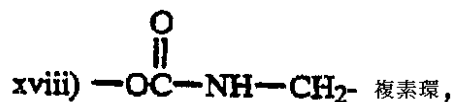
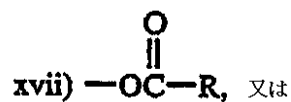
xi) $-\text{NR}_3^+ \text{A}^-$ (A^- は、対イオンである)、xii) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (R^{10} 及び R^{11} は、同じ又は異なる C_{1-5} アルキルであり、直接結合し合って、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、又は $-\text{NR}-$ から選択された 1 個までの追加のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員複素環を形成している。)、

xiii) アリール、

【化 1 9 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 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$ 、若しくは $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 、

【化 1 9 2】



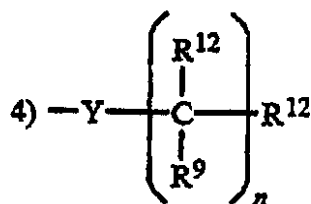
で置換されている、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、又は

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) $-\text{N}(\text{R}^9)_x$ 、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 1 9 3】



[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 1 9 4】

i) H_2 ,ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル ,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 1 9 5】

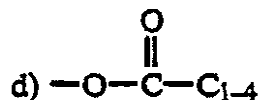
b) $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $-\text{NR}_2$, 又はc) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-4}$

、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ているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 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

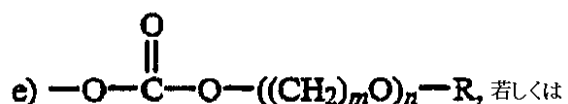
- a) 上で定義した R^{1-4} 、
 b) $-OC_{1-4}$ アルケニル、
 c) フェニル - C_{1-4} アルキル、

【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 $-OP(O)(OR_x)_2$ 、又は

【化 197】

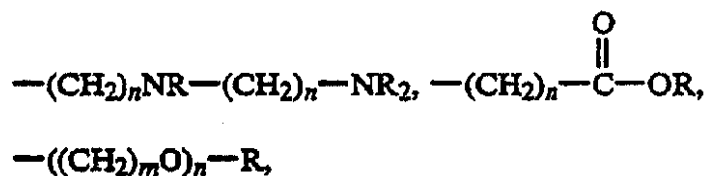


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

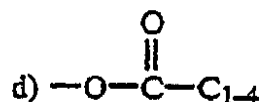
- a) 上で定義した R^{1-4} 、
 b) $-CH_2OR$ 、
 c) $-(CH_2)_n-NR_2$ 、 $C_5 \sim C_{16}$ アルキル、ピリジン、

【化 198】



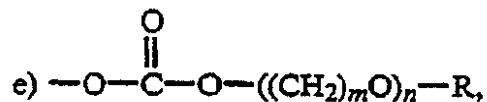
Rで置換されたキノクリジニウムル (quinuclidiniumyl)、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン - C_{1-4} アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C_{1-4} アルキル - ベンジル、

【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、
 $-OP(OR_x)_2$ 、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]。

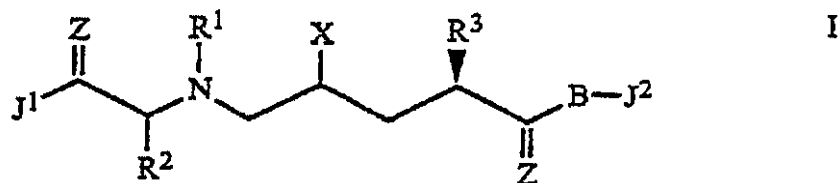
【請求項 16】

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、

ii) ヒドロキシ、

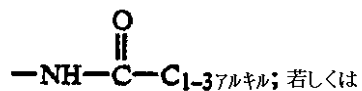
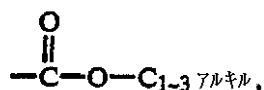
iii) C₁ - 3 アルコキシ、

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；

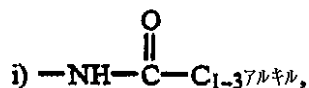
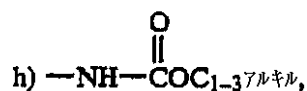
【化 202】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 2 0 3】



j) -NH-SO₂C₁₋₃ 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、

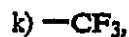
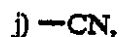
b) ヒドロキシ、

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 2 0 4】



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 B o 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 $C_1 - 4$ 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あって、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) $C_1 - 4$ 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) 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) $C_1 - 3$ 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、

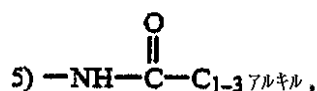
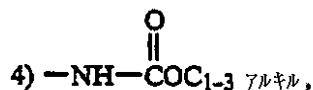
f) 複素環、又は

g) $-NR_2$

で置換されている、 $C_1 - 4$ アルキル、

3) $C_1 - 3$ アルコキシ、

【化 205】

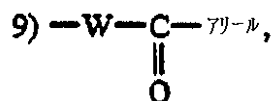


6) $-NH-SO_2-C_1-3$ アルキル、

7) 複素環、

8) $-W$ - アリール、又は

【化 206】

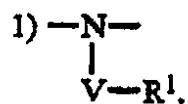


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

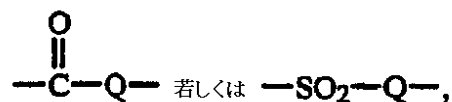
R^1 及び R^2 は、 R^1 が結合している窒素と一緒にあって、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、 R^1 が結合している窒素と、1 ~ 8 個の炭素原子と、

【化 207】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

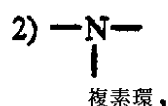
【化208】



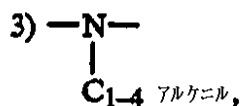
であり、

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-C₁₋₄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】

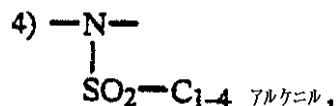


【化210】



（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

R¹及びR²は、R¹が結合している窒素と一緒にあって、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、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) C₁₋₃ 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) $-(CH_2)_r-R^4$ (r は 0 から 5 である)

2) $C_1 \sim 4$ アルケニル $-R^4$ 、又は

3) $C_1 \sim 4$ アルキニル $-R^4$

であり；

R^4 は、

1) 水素、

2) $C_1 \sim 4$ 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) $-NO_2$ 若しくは $-NR_2$ 、

d) $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 3$ アルコキ

シで置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、

【化 2 1 2】

f) $-COOR$,

g) $\begin{array}{c} -CNR_2 \\ || \\ O \end{array}$

h) $-CH_2NR_2$,

i) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -CH_2NHCR \end{array}$,

j) $-CN$,

k) $-CF_3$,

l) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCR \end{array}$,

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) 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、

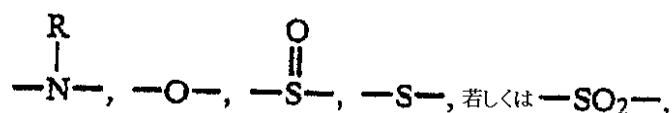
ii) $-OH$ 、若しくは

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) $-NR_2$

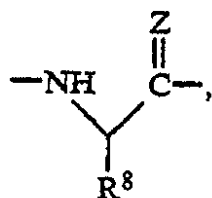
で置換されている、芳香族複素環である]、

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ (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 $C_1 \sim 6$ 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) $-CH(CH_3)_2$ 、

2) $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、又は

3) $-フェニル$ である)

であり；

J^1 及び J^2 は、それぞれ独立に、

1) $-YR^9$ [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) -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 2 1 5】

v) -CH₂OR,

vi) -C₁₋₄ アルキル,

vii) $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR},$

viii) $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2,$

ix) $\text{--NH}\begin{array}{c} \diagup \text{NR}_2 \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array}$ 又は $\text{--NH}\begin{array}{c} \diagup \text{NR}_2 \\ \parallel \\ \text{N--CN} \end{array},$

x) $\text{--NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}^{13},$

(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

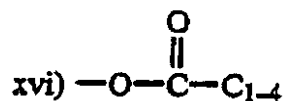
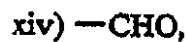
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

xi) -NR₃⁺ A⁻ (A⁻ は、対イオンである)、

xii) -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。)、

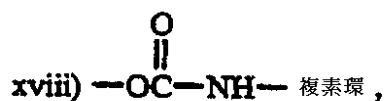
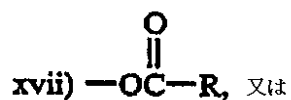
xiii) アリール、

【化 2 1 6】



、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 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 、

【化 2 1 7】



で置換されている、 C_{1-6} アルキル、又は

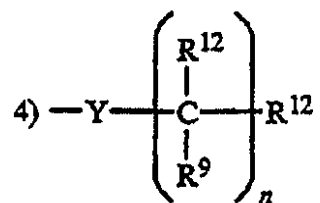
c) $-(\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ 又は $-(\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$ (m 及び n は、上で定義した通りである) である)、或いは

2) $-\text{N}(\text{R}^9)_x$ 、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

は

【化 2 1 8】



[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 2 1 9】

i) H_2 ,ii) $-\text{OR}$,iii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,vi) $-\text{NR}_2$,vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル,

ix) フェニル

x) $-\text{CF}_3$,xi) $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{SO}_2\text{R}$,xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 又はxiii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 2 2 0】

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

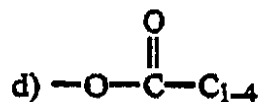
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

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、オキシベンゾチオピラン、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} 、

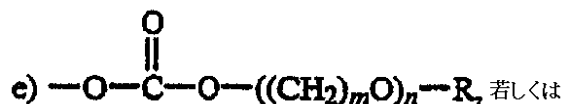
- b) - O C₁₋₄ アルケニル、
 c) フェニル - C₁₋₄ アルキル、

【化 2 2 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) (O R_x)₂、又は

【化 2 2 2】

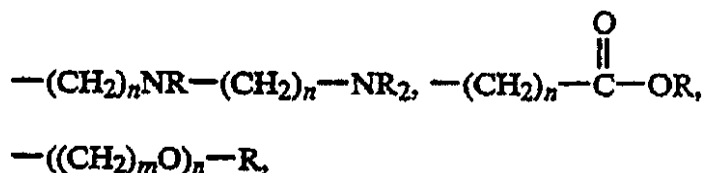


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

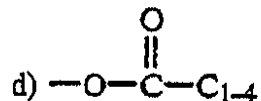
- a) 上で定義した R¹⁻⁴、
 b) - C H₂ O R、
 c) - (C H₂)_n - N R₂、C₅ ~ C₁₆ アルキル、ピリジン、

【化 2 2 3】



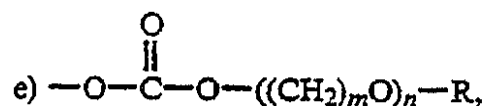
Rで置換されたキノクリジニウム (quinuclidinium) 、1個若しくは複数のRで置換されたピペラジン - C₁₋₄ アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C₁₋₄ アルキル - ベンジル、

【化 2 2 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 (O R_x)₂、又は

【化 2 2 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]。

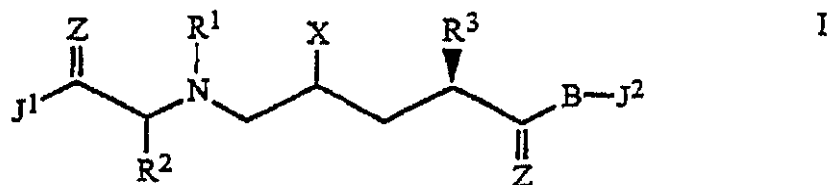
【請求項 18】

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 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、若しくはアリアルで置換されている、アリアル

e) -W- アリアル又は -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、

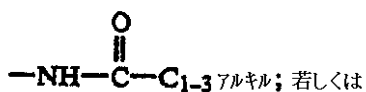
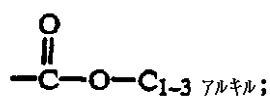
iii) C₁ - 3 アルコキシ、

iv) アリアル

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；

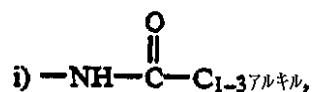
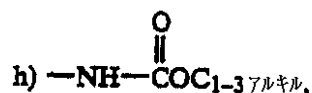
【化 227】



Boc,

によって任意選択で置換されている、複素環、

【化 2 2 8】



j) -NH-SO₂C₁₋₃アルキル、

k) -NR₂、

l) -COOR、又は

m) -(CH₂)_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、

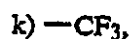
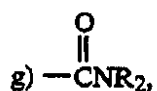
b) ヒドロキシ、

c) -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 2 2 9】



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B o 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、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、

i i) ヒドロキシ、

i i i) C₁ - 3 アルコキシ、又は

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、

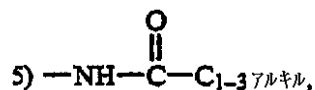
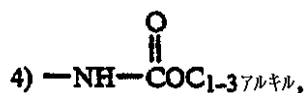
f) 複素環、又は

g) - NR₂

で置換されている、C₁ - 4 アルキル、

3) C₁ - 3 アルコキシ、

【化230】

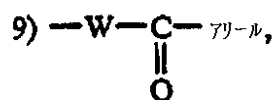


6) - NH - SO₂ C₁ - 3 アルキル、

7) 複素環、

8) - W - アリール、又は

【化231】

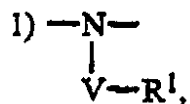


(式中、Wは上で定義した通りである)

で置換されており；或いは、

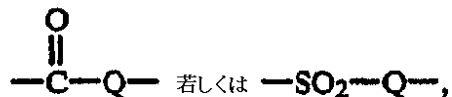
R¹ 及びR² は、R¹ が結合している窒素と一緒に、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式の飽和環系を形成するように結合することができ、この系は、R¹ が結合している窒素と、1 ~ 8 個の炭素原子と、

【化 2 3 2】



〔式中、Vは、存在しないか、又は

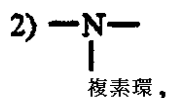
【化 2 3 3】



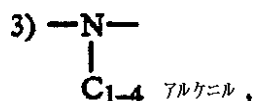
であり、

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 -C₁₋₄ 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 2 3 4】

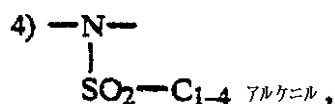


【化 2 3 5】



(非置換であるか、又はアリールで置換されている)

【化 2 3 6】



(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あって、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) 八口、

2) C₁₋₃ アルコキシ、

3) ヒドロキシ、

4) C₁₋₄ 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;

R^3 は、

1) $-(CH_2)_r-R^4$ (r は 0 から 5 である)

2) $C_1 \sim 4$ アルケニル - R^4 、又は

3) $C_1 \sim 4$ アルキニル - R^4

であり;

R^4 は、

1) 水素、

2) $C_1 \sim 4$ 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) 八口、

b) ヒドロキシ、

c) $-NO_2$ 若しくは $-NR_2$ 、

d) $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 3$ アルコキシで置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、

【化 237】

f) $-COOR$,

g) $-C(=O)NR_2$,

h) $-CH_2NR_2$,

i) $-CH_2NHC(=O)R$,

j) $-CN$,

k) $-CF_3$,

l) $-NHC(=O)R$,

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もの

であり；

R_x は、H又はアリアルであり；

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、

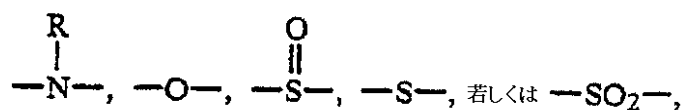
ii) $-OH$ 、若しくは

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238】



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

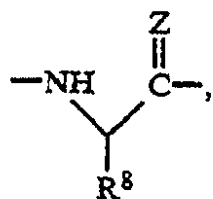
である〕、

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$ 〔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 $C_1 \sim 6$ 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_{7-11} 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239】



〔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；

J^1 及び J^2 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) -NHSO₂ C₁ - 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,

vii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COR}, \end{array}$

viii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}_2, \end{array}$

ix) $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NR}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NR}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{N-CN} \end{array}$

x) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NHCR}^{13}, \end{array}$

(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

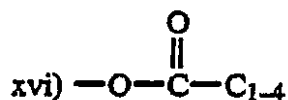
II) 非置換又は複素環で置換されたアリールで置換されているものである。)、

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。)、

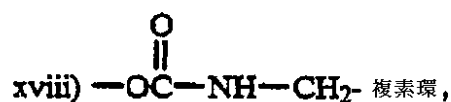
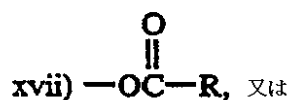
xiii) アリール、

【化 2 4 1】

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

、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 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 、

【化 2 4 2】



で置換されている、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、又は

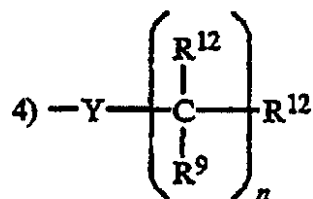
c) $-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n \text{CH}_3$ 又は $-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n \text{H}$ (m 及び n は、上で定義した通りである) である。]、或いは

2) $-\text{N}(\text{R}^9)_x$ 、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

は

【化 2 4 3】



[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 2 4 4】

i) H ,ii) —OR ,iii) $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,iv) $\text{—CH}_2\text{NR}_2$,v) $\text{—SO}_2\text{NR}_2$,vi) —NR_2 ,vii) $\text{—NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,viii) C_{1-4} アルキル,

ix) フェニル

x) —CF_3 ,xi) $\text{—}\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—SO}_2\text{R}$,xii) $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$, 又はxiii) $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

である)、

【化 2 4 5】

b) —C_{1-4} アルキル —NR_2 , 又はc) $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—C}_{1-4}$

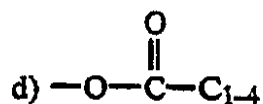
、1個若しくは複数のアミン若しくは第4級アミンで置換されているアルキル、又は $\text{—OP(O)(OR}_x)_2$ で置換されている、アリール、

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} 、

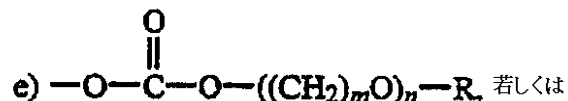
- b) - O C_{1 ~ 4} アルケニル、
 c) フェニル - C_{1 ~ 4} アルキル、

【化 2 4 6】



、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 2 4 7】

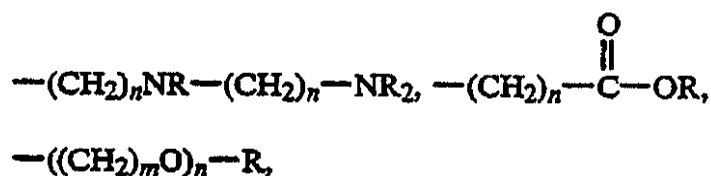


で置換されているもの、或いは

4) シクロペンタン、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

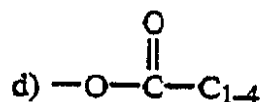
- a) 上で定義した R^{1 4}、
 b) - C H₂ O R、
 c) - (C H₂)_n - N R₂、C₅ ~ C₁₆ アルキル、ピリジン、

【化 2 4 8】



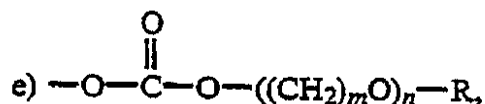
Rで置換されたキノクリジニウムル (quinuclidinium)、1個若しくは複数の Rで置換されたピペラジン - C_{1 ~ 4} アルキル - ベンジル、又はモルホリノ - C_{1 ~ 4} アルキル - ベンジル、

【化 2 4 9】



、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 2 5 0】



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 - g p 阻害薬、A ペプチド、及び抗 A 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 - ブ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 - 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、

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 - ブ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 - 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、

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 - ブ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 - 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、

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 - (2 - (3 (S) - N' - (t - ブ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 - 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、

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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブチル) - 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 - ブチル - 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 - ブチル - 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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブチル) - 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 - ブチル - 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 - ブチル - 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 - ブ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 - ブ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 - ブ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 - ブ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、前記使用。