

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年11月22日 (22.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/87293 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/135, 31/14, 31/165, 31/40, 31/4453, 31/4164, A61P 43/00, 25/00, 25/16, 25/28

直樹 (TARUI, Naoki) [JP/JP]; 〒631-0061 奈良県奈良市三碓1丁目6番1号 Nara (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/04144

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001年5月18日 (18.05.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2000-152758 2000年5月19日 (19.05.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

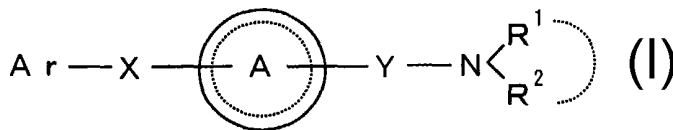
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮本政臣 (MIYAMOTO, Masaomi) [JP/JP]; 〒665-0841 兵庫県宝塚市御殿山4丁目12番11号 Hyogo (JP). 松井純二 (MATSUI, Junji) [JP/JP]; 〒167-0041 東京都杉並区善福寺1丁目14番17号 武田薬品井荻荘 Tokyo (JP). 福元宏明 (FUKUMOTO, Hiroaki) [JP/JP]; 〒666-0257 兵庫県川辺郡猪名川町白金1丁目115-15 Hyogo (JP). 樽井

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: -SECRETASE INHIBITORS

(54) 発明の名称: βセクレターゼ阻害剤



(wherein R⁸ is hydrogen or the like), a divalent C₁₋₆ aliphatic hydrocarbon group which may contain one or two of these divalent groups, or a free valency; Y is a divalent group selected from among O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸-, and COO-, or a divalent C₁₋₆ aliphatic hydrocarbon group which may contain one or two of these divalent groups; R¹ and R² are each hydrogen, a hydrocarbon group, or the like; and A is a ring which may be further substituted.

(57) Abstract: Excellent -secretase inhibitors are provided, which contain compounds of the general formula (I) or salts thereof, wherein Ar is an aromatic group; X is a divalent group selected from among O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- and -COO-

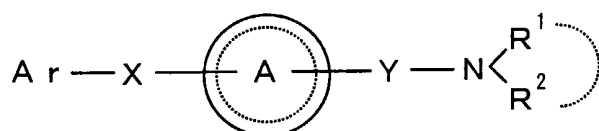
WO 01/87293 A1



(57) 要約:

優れたβセクレターゼ阻害剤を提供する。

式



〔式中、Arは芳香族基を、Xは-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子等）、これらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基または結合手を、Yは-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基またはこれらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基を、R¹およびR²は水素原子または炭化水素基等を、A環はさらに置換基を有していてもよい環を示す。〕で表される化合物またはその塩を含有してなるβセクレターゼ阻害剤である。

明 細 書

 β セクレターゼ阻害剤

5 技術分野

本発明は、優れた性質を有する β セクレターゼ阻害剤に関する。

背景技術

10 アルツハイマー病は、神経細胞変性・脱落と共に、老人斑の形成および神経原線維変化を特徴とする神経変性疾患である。アルツハイマー病に最も特徴的な老人斑は、 β アミロイド蛋白（以下、 $A\beta$ と略記することもある）を主成分として（バイオケミカル バイオフィジカル リサーチ コミュニケーション（Biochem. Biophys. Res. Commun.）、122巻、1131頁（1984））、生体成分が脳内に沈着したものである。アミノ酸40または42個からなる $A\beta$ （以下、それぞれ $A\beta$ 1-40および $A\beta$ 1-42と略記する。）は、神経細胞に対して毒性を示すことが知られている（トレンドインニューロサイエンス（TINS）、16巻、409頁、（1993）、サイエンス（Science）、274巻、99頁（1996）ネイチャー（Nature）、395巻、755頁（1998）、ニューロバ
15 イオロジーオブエイジング（Neurobiol Aging）、20巻、201頁（1999）等）。

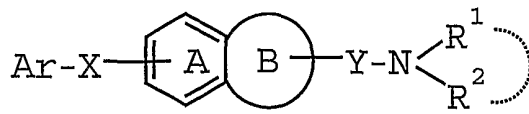
したがって、 $A\beta$ の産生・分泌を阻害する薬剤は、 $A\beta$ に起因する疾患（例、アルツハイマー病、ダウン症など）の予防・治療に有効である。近年、 $A\beta$ の酵素免疫測定法（EIA）の開発により、培養神経細胞からの $A\beta$ 分泌を抑制する化合物のスクリーニングのみならず、種々の生体組織、血液、脳脊髄液中の $A\beta$
25 量の定量も可能となった（例、サイエンス（Science）、264巻、1336頁（1994）、バイオケミストリー（Biochemistry）、34巻、10272頁（1995）、サイエンス（Science）、274巻、99頁（1996）等）。

この $A\beta$ の産生は、その前駆体蛋白であるAPP（Amyloid Precursor Protein）より、 β セクレターゼと γ セクレターゼにより切り出される。最近、

いくつかの研究所より、 β セクレターゼの cDNA の単離が報告され、実体が明らかとなった (例、サイエンス (Science)、286 巻、735 ページ (1999)、ネイチャー (Nature)、402 巻、533 頁 (1999)、ネイチャー (Nature)、402 巻、537 頁 (1999) 等)。家族性アルツハイマー病患者の中には APP 遺伝子に変異が認められる場合もあり、この変異遺伝子を導入した細胞では、 $A\beta$ の産生・分泌量の増加が指摘されている (例、ネイチャー (Nature)、360 巻、672 頁 (1992)、サイエンス (Science)、259 巻、514 頁 (1993)、サイエンス (Science)、264 巻、1336 頁 (1994) 等)。したがって、特に家族性アルツハイマー病などの遺伝的に $A\beta$ に起因する疾患 (例、アルツハイマー病、ダウン症など) に罹患する可能性が高い患者、外傷などにより脳内で $A\beta$ 蛋白の増加を起こす患者等、脳内で $A\beta$ 蛋白の増加している患者に対して、 β セクレターゼを阻害する薬剤は $A\beta$ の産生・分泌を阻害し、該疾患の予防・治療薬として有用であると考えられる。

また、 β セクレターゼが阻害されると、APP より $A\beta$ ができる代謝経路が阻害・抑制される一方、 α セクレターゼにより産生される分泌型 APP ($sAPP\alpha$ と略記する) の分泌が促進される。 $sAPP\alpha$ は、神経栄養因子様作用を有することが報告されている (ニューロン (Neuron)、10 巻、243-254 頁、(1993)、トレンドインニューロサイエンス (TINS)、16 巻、409 頁、(1993) 等)。かかる神経栄養因子様作用としては、(1) 神経細胞の生存・維持作用、(2) シナプスの形成促進作用、(3) 神経細胞死保護作用、(4) 海馬での長期増強作用などが認められている。このため、 β セクレターゼを阻害する薬剤は、 $sAPP\alpha$ の分泌を促進することにより、(1) 神経変性疾患、(2) 脳血管障害時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(3) 記憶障害または (4) 精神疾患などの予防・治療にも有用であると考えられる。

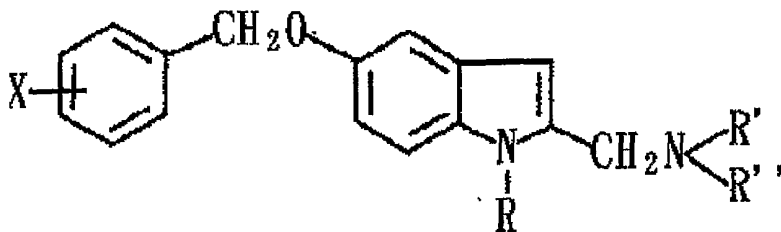
一方、特開平 11-80098 号公報には、式



〔式中、Ar'は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは (i) 結合手、
(ii) $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ 、 (iii) オキソおよび C_{1-6} アルキル
5 から選ばれる置換基を1ないし3個をそれぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキレ
ン、 C_{2-6} アルケニレンまたは C_{2-6} アルキニレン、 (iv) $-CO-O-$ または
(v) 式 $-(CH_2)_p-X^1-$ 、 $-(CH_2)_p-X^1-(CH_2)_q-$ 、 $-(C$
 $H_2)_r-CO-X^1-$ 、 $-SO_2-NR^8-$ または $-(CH_2)_r-SO_2-NR$
 $^8-$ (式中、 X^1 は酸素原子または NR^8 、 R^8 は水素原子、置換基を有して
10 もよい炭化水素基またはアシル、 p は0ないし5の整数、 q は1ないし5の整数、
 $p+q$ は1ないし5の整数、および r は1ないし4の整数を示す) で表される基
を示し、Yは酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有して
いてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素
原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいは R^1 と R^2
15 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、A
環は式 $-X-Ar$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の外に置
換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、B環は式 $-Y-NR^1R^2$

(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の外に置換基をさらに有し
ていてもよい4ないし8員環を示す。〕で表される化合物またはその塩を含有し
てなるアミロイド β 蛋白産生・分泌阻害剤が記載されている。

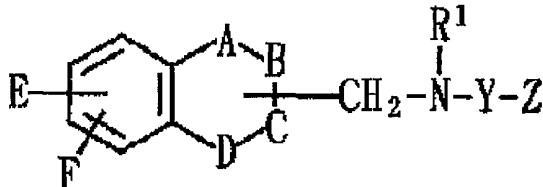
20 EP-A-754455には、下式



〔式中、Xは水素原子、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、アルキルチオ、アリ
ール、アリーロキシ、Rは水素原子、 CH_3 又はその他の脂肪族、非環式もし
くはアリーラジカル、R'は水素原子など、R''は水素原子などを示す〕で

表される化合物またはその塩がモノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害作用を有し、中枢神経変性疾患 (パーキンソン病、アルツハイマー病等) における神経保護剤として有用であると記載されている。

特開平 2-96552 号公報 (USP 5, 137, 901) には、下式



5

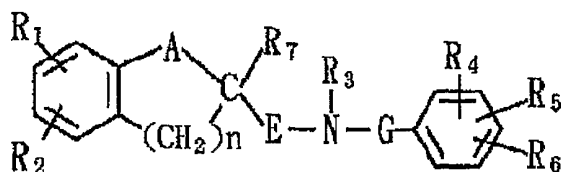
[式中、Yは6個までの炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の、置換もしくは非置換のアルキレン鎖、Zは式 $-NR_2R_3$ 、 $-OR_4$ 等の基、 R_2 および R_3 は同一もしくは異なり水素、アルキル、アルケニルまたはシクロアルキル、あるいはハロゲン等で置換されていてもよいアリアル等、 R_4 は水素、アルキルまたはアルケニル等、 R_1 は水素、アルキル、アラルキル、ヘテロアリアルアルキルまたは基 $-(Y_1-Z_1)$ (Y_1 および Z_1 は、同一もしくは異なって前記YおよびZと同意義)、AおよびDは式 $-CH_2$ 、O、S、 NR_{13} であるか、あるいは $C=C$ または $C=NH$ 二重結合の $-CH$ またはNの部分、ただしAのみまたはDのみは酸素、イオウまたは $N-R_{13}$ 、 R_{13} は水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アルコキシカルボニルまたはアルキルスルホニル、Bは式 $-CH_2$ 、 $\geq CH$ であるか、あるいは $C=C$ または $C=N$ 二重結合の CH またはNの部分、Cは式 $\geq CH$ の基であるか、あるいは $C=C$ または $C=N$ 二重結合のC部分、EおよびFは同一もしくは異なって、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは式 $-CONR_2R_3$ の基、 R_2 および R_3 は前述と同意義、EおよびFは一緒になって6個の炭素原子を有する置換もしくは非置換の炭素環を形成する] で表される化合物が、セロトニン受容体に対する作用薬、部分的作用薬および拮抗剤の作用を有し、中枢神経の疾患等の処置に適すると記載されている。

10

15

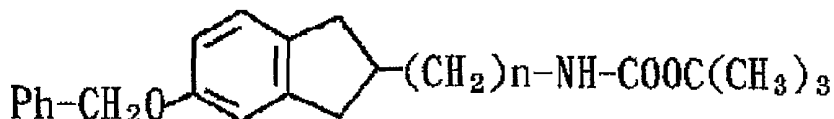
20

特開昭 63-77842 号公報には、下式



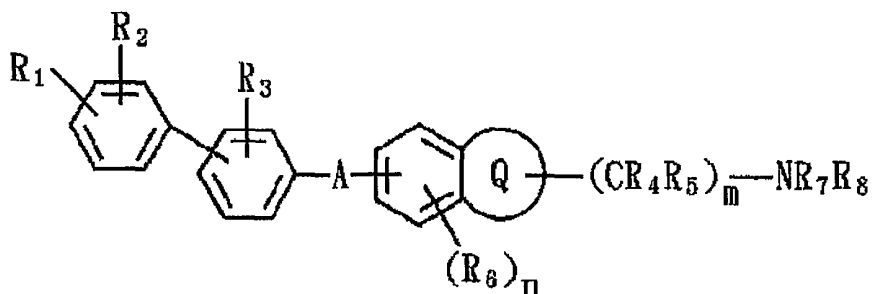
〔式中、nは1または2、Aはカルボニル、かつR₇は水素原子、またはAは式：-CHR₈-（R₈は水素原子、アルカノイルオキシまたはアルコキシカルボニルを表す）、かつR₇は水素原子またはR₇とR₈が一緒にもう一つの結合を形成、Eはアルキルで置換されていてもよい炭素原子数3または4の直鎖状アルキレン、Gはアルキルで置換されていてもよい炭素原子数2～5の直鎖状アルキレン、R₁は水素原子、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル基、ヒドロキシ、アルコキシまたはフェニルアルコキシ、R₂は水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニルアルコキシまたはアルキル、またはR₁とR₂が一緒に炭素原子数1または2のアルキレンジオキシ、R₃は水素原子、炭素原子数3～5のアルケニルまたはアルキル、R₄は水素原子、ハロゲン原子、アルキル等、R₅は水素原子、ハロゲン原子、アルキル等、R₆は水素原子、ハロゲン原子、アルキル等を表す〕で表される化合物が、心拍数低下作用および心臓のO₂-要求量の減少作用を有し、洞性頻拍の治療および虚血性心臓疾患の予防ならびに治療に適していると記載されている。

WO 92/15558には、下式



〔式中、nは1～4の整数を示す〕で表される化合物が、トロンボキサンA2拮抗作用を有する化合物の中間体として記載されている。

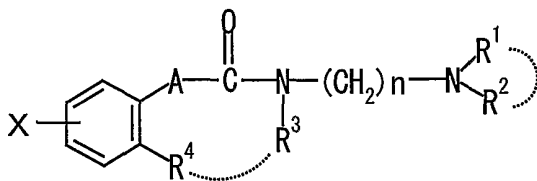
WO 95/32967には、下式



〔式中、AはCONR、Rは水素原子又はC₁₋₆アルキル、Qは置換基を有してもよい、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5～7員環、R₁は水素原子、ハロゲン等、R₂およびR₃は各々水素原子、

ハロゲン等、 R_4 および R_5 は各々水素原子又は C_{1-6} アルキル、 R_6 はハロゲン等、 R_7 および R_8 は各々水素原子、 C_{1-6} アルキル、アラルキル又は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~2個含む5~7員複素環、 m は0~4、および n は0、1又は2を示す] で表わされるアミド誘導体が5HT_{1D}アンタゴニスト作用を有し、中枢神経系疾患の治療に有用であると記載されている。

特開平2-91052号公報には、下式



[式中、 R^1 と R^2 は、それぞれ独立して、水素原子又は、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示すか、あるいは、隣接する窒素原子とともに縮合複素環基を形成し、 R^3 と R^4 は、 R^3 が水素原子又は、それぞれ置換基を有していてもよい炭化水素残基若しくはアシル基を示し、 R^4 が水素原子を示すか、あるいは R^3 と R^4 が結合して $-(CH_2)_m-CO-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_{m+1}-$ (式中、 m は0, 1, 又は2を示す)を形成し、 A は $-(CH_2)_1-$ (式中、1は0, 1, 又は2を示す)又は、 $-CH=CH-$ を示し、 X は1以上の置換基を示し、 n は4乃至7の整数を示す。] で表わされる置換アミン類又は、その塩を含有するコリンエステラーゼ阻害剤が記載されている。

特開平2-73069号公報には、モノアミノオキシダーゼ禁止活性を有するチアゾール誘導体が開示されている。

特開平5-239005号公報には、老人性痴呆の治療に有用なN-(2-アミノエチル)ベンズアミド類が開示されている。

特表平9-507069号公報には、ホスホリパーゼ A_2 阻害作用を有し、老人性痴呆などの治療に有用な化合物が開示されている。

WO91/19697には、アンギオテンシンII拮抗作用を有するピリジン誘導体が開示されている。

特表平7-508038号公報(WO93/23040)には、 5α -レダク

ターゼ阻害作用を有する4-アザステロイドの17-エーテルおよびチオエーテルが開示されている。

米国特許第6048877号公報には、テトラロン誘導体を投与する心不整脈の治療方法が記載されている。

- 5 WO 98/06691には、ナフタレン環を有するアミン化合物等を包含する樹状化合物が、癌、アルツハイマー病、血栓症、炎症性疾患、細菌抵抗性を包含する広範な疾患の治療に有用であると記載されている。

- 10 特表平6-503948号公報(WO92/03542)には、 β -蛋白質ドメインの外側かつ β -タンパク質のN-末端に近い部位で β -蛋白質プレカーサーを切断する能力を有する蛋白分解因子が記載されている。

特表平8-502587号公報(WO94/10569)には、 β -アミロイド・ペプチド(β AP)生産阻害剤の同定方法が記載されている。

特開平7-165606号公報には、 β AP産生インヒビターの同定法が記載されている。

- 15 特表平10-509797号公報(WO96/15452)には、液性サンプル中の可溶性アミロイド β ペプチドを検出する方法が記載されている。

特表平11-507538号公報(WO96/40885)には、 β -アミロイドペプチド開裂位置において β -アミロイド前駆タンパク質を特異的に開裂する単離され、精製された酵素を含む組成物が記載されている。

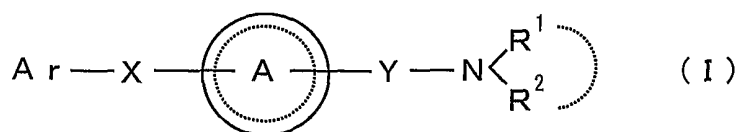
- 20 特開平9-178743号公報には、アミロイド β プロテインまたは可溶性アミロイド前駆体タンパク質(APP)に対する抗体を使用することを特徴とする可溶性APPの定量法が記載されている。

- 25 優れた β セクレターゼ阻害作用を有し、かつ医薬品として十分満足できる化合物の開発が切望されている。

発明の開示

本発明者らは、 β セクレターゼ阻害作用を有する化合物につき、鋭意検討を重ねた結果、式

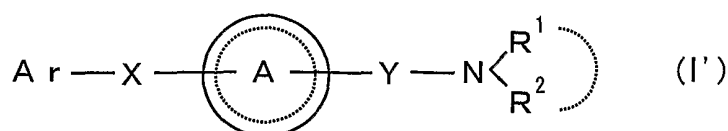
8



〔式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは-O-、-S-、
 -CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-
 および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有して
 5 もよい炭化水素基またはアシルを示す）、これらの2価の基を1または2個含ん
 10 だいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基または結合手を示し、Yは-O-、
 -S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂
 NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有
 していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）またはこれらの2価の基を1ま
 たは2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基を示し、R¹およびR²
 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R¹とR²は隣
 接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、
 A環はさらに置換基を有していてもよい環を示す。〕で表される化合物（以下、
 本明細書中、化合物（I）と称する。）またはその塩が、予想外にも優れたβセ
 15 クレターゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、本発明者らは、これらの
 知見に基づいて検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

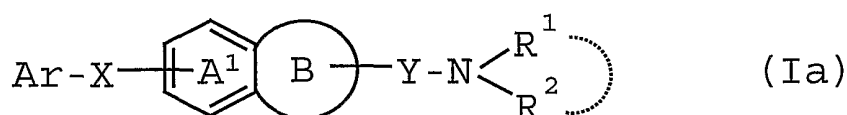
- (1) 上記化合物（I）またはその塩を含有してなるβセクレターゼ阻害剤、
 20 (2) 式



〔式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは-O-、-S-、
 -CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-
 および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有して
 25 もよい炭化水素基またはアシルを示す）、これらの2価の基を1または2個含ん

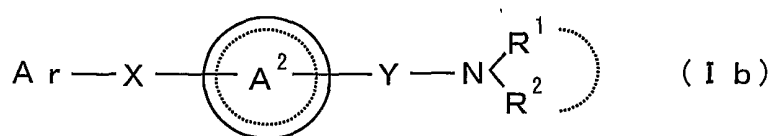
5 においてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基または結合手を示し、Yは-O-、
 -S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-
 および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有
 10 しているもよい炭化水素基またはアシルを示す）またはこれらの2価の基を1
 または2個含んでもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基を示し、R¹およびR²
 は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示し、R¹とR²は隣
 接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい含窒素複素環を形成してもよく、
 A環はさらに置換基を有しているもよい環を示す。] で表される化合物（以下、
 本明細書中、化合物（I'）と称する場合がある）またはその塩を含有してなる
 10 上記（1）記載のβセクレターゼ阻害剤、

（3） 式



[式中、Arは置換基を有しているもよい芳香族基を示し、Xは-O-、-S-、
 -CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-
 15 および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有してい
 てもよい炭化水素基またはアシルを示す）、これらの2価の基を1または2個含ん
 だもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基または結合手を示し、Yは-O-、
 -S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-
 20 および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有
 しているもよい炭化水素基またはアシルを示す）またはこれらの2価の基を1ま
 たは2個含んでもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基を示し、R¹およびR²
 は水素原子または置換基を有しているもよいC₁₋₆アルキルを示し、R¹とR²は
 隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい含窒素複素環を形成してもよ
 く、A¹環はさらに置換基を有しているもよいベンゼン環を、B環はさらに置換
 25 基を有しているもよい4ないし8員環を示す。] で表される化合物（以下、本明
 細書中、化合物（I a）と称する場合がある）またはその塩を含有してなる上記
 （1）記載の阻害剤、

(4) 式



[式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは-O-、-S-、
 -CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-
 5 および-COO-から選ばれる2価の基 (R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す)、これらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基または結合手を示し、Yは-O-、
 -S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基 (R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す) またはこれらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基を示し、R¹およびR²
 10 は水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示し、R¹とR²は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、A²環はさらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を示す。] で表される化合物 (以下、本明細書中、化合物 (I b) と称する場合があります) またはその塩を含有してなる上記 (1) 記載の阻害剤、

(5) Arで示される芳香族基が単環式芳香族基、環集合芳香族基または縮合芳香族基である上記 (1) 記載の阻害剤、

(6) Arが置換基を有していてもよい環集合芳香族基である上記 (1) 記載の阻害剤、
 20

(7) 環集合芳香族基がビフェニルである上記 (6) 記載の阻害剤、

(8) Xが-(CH₂)_pO- (pは1ないし3の整数を示す)、-CONH-、-SO₂NH-またはC₁₋₃アルキレンである上記 (1) 記載の阻害剤、

(9) YがC₁₋₃アルキレン、-(CH₂)_qCONR⁹(CH₂)_r- (式中、qおよびrはそれぞれ0ないし3でありかつ、その合計が3以下の整数を、R⁹は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルを示す) または-(CH₂)
 25

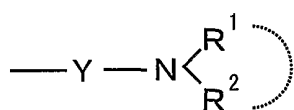
q COO (CH₂)_r - (式中の記号は前記と同意義を示す) である上記 (1) 記載の阻害剤、

(10) A環で示される環が単環式芳香環または縮合芳香環である上記

(1) 記載の阻害剤、

5 (11) A環が各々ハロゲン原子または/およびC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、6員含窒素芳香族複素環またはテトラリン環である上記 (1) 記載の阻害剤、

(12) A環がA_r-X-で表わされる基および



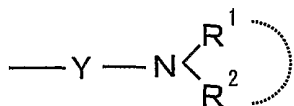
10 で表わされる基の二置換ベンゼン環またはテトラリン環である上記 (1) 記載の阻害剤、

(13) A_rがビフェニルで、Xが-(CH₂)_pO- (pは1ないし3の整数を示す)、-CONH-、-SO₂NH-またはC₁₋₃アルキレンで、YがC₁₋₃アルキレンまたは-(CH₂)_qCONH(CH₂)_r- (式中、qおよびrはそれぞれ0ないし3でありかつ、その合計が3以下の整数を示す) で、R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキルを示すか、あるいはR¹とR²とが隣接する窒素原子と共に5または6員の含窒素複素環を形成し、A環が各々ハロゲン原子または/およびC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、6員含窒素芳香族複素環またはテトラリン環である上記 (1) 記載の阻

15

20 害剤、

(14) A環がA_r-X-で表わされる基および



で表わされる基の二置換ベンゼン環またはテトラリン環である上記 (13) 記載の阻害剤、

25 (15) βセクレターゼに関与する (i) 神経変性疾患、(ii) 脳血管障害時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(iii) 記憶障害または (iv) 精神疾患の予防・治療剤である上記 (1) 記載の

阻害剤、

(16) sAPP α の分泌を促進すること、またはsAPP α の分泌を促進し、かつ β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害することによる (i) 神経変性疾患、(ii) 脳血管障害時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(iii) 記憶障害または(iv) 精神疾患の予防・治療剤である上記(1)記載の阻害剤、

(17) 神経変性疾患がアルツハイマー病またはパーキンソン病である上記(15)または(16)記載の阻害剤、

(18) sAPP α 分泌促進剤である上記(1)記載の阻害剤、

(19) 神経栄養因子様作用剤である請求項1記載の阻害剤、

(20) 頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時若しくは脳性麻痺時の神経障害または精神疾患の予防・治療剤である上記(1)記載の阻害剤、

(21) sAPP α 分泌促進剤、神経栄養因子様作用剤あるいは頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時もしくは脳性麻痺時の神経障害、記憶障害または精神疾患の予防・治療剤の製造における上記(1)記載の β セクレターゼ阻害剤の使用、および、

(22) 上記(1)記載の β セクレターゼ阻害剤の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、 β セクレターゼに関与する (i) 神経変性疾患、(ii) 脳血管障害時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(iii) 記憶障害または(iv) 精神疾患の治療方法など、に関する。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が用いられる。具体例としては、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、

4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが用いられる。

5 本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」としては、
例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、
塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル（例、シク
ロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが用い
られる。具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン
チル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テ
10 トラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが用いられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、例
えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩
素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、
エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど）などが用いられる。具
15 体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、
エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、
ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキ
シ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。

20 本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、
例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、
塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ（例、メチル
チオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブ
チルチオ、tert-ブチルチオなど）などが用いられる。具体例としては、例
25 えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチ
オ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロ
ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが用いられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」と
しては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、

フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが用いられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが用いられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルなど)などが用いられる。具体例としては、例えば、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが用いられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミドなど)などが用いられる。具体例としては、例えば、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが用いられる。

前記式中、Arで示される芳香族基としては、例えば、単環式芳香族基、環集合芳香族基、縮合芳香族基などが用いられる。

該「単環式芳香族基」としては、例えば、ベンゼン環または5または6員芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が用いられる。

該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば1~3個、好ましくは1~2個)を含む5または6員芳香族複素環などが用いられる。具体的

には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン環などが用いられる。

上記の単環式芳香族基の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニル、
5 2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-ピラジニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニルなどが用いられ、なかでもフェニルなどが好ましい。

10

該「環集合芳香族基」としては、例えば、2個以上（好ましくは2または3個）の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基などが用いられる。該「芳香環」としては、芳香族炭化水素、芳香族複素環などが用いられる。

15

該「芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数6ないし14個の単環式または縮合多環式（例えば、2または3環式）芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが用いられる。

20

該「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1~4個、好ましくは1~2個）を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが用いられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、フラン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、
25 1, 3, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジ

ン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、フタルイミド、2-、3-または4-ピリドン、2-、3または4-キノロンなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが用いられる。

これらの芳香環が単結合で直結した芳香環集合体としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環および5ないし10員（好ましくは5または6員）芳香族複素環から選ばれる2または3個（好ましくは2個）で形成される芳香環集合体などが用いられる。この芳香環集合体の好ましい例としては、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体などが挙げられる。より具体例には、例えば、2-、3-または4-ビフェニル、3-（1-ナフチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（2-ナフチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（2-ベンゾフラニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（2-ベンズオキサゾリル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、3-（3-インドリル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、3-（2-インドリル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、4-フェニルチアゾール-2-イル、4-（2-ベンゾフラニル）チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、5-フェニルイソチアゾール-4-イル、5-フェニルオキサゾール-2-イル、4-（2-チエニル）フェニル、4-（3-チエニル）フェニル、3-（3-ピリジル）フェニル、4-（3-ピリジル）フェニル、6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、4-（2-ナフチル）フェニル、4-（2-ベンゾフラニル）フェニル、4, 4'-テルフェニルなどが用いられ、特にビフェニル（2-、3-または4-ビフェ

ニリル) が好ましい。

該「縮合芳香族基」としては、縮合多環式（好ましくは2ないし4環式、好ましくは2または3環式）芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基
5 などが用いられる。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが用いられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが用いられる。

10 該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1～4個）を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが用いられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チ
15 オフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環などが用いられる。

上記した縮合芳香族基の具体例としては、例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-ベンゾフラニル、2-ベン
20 ゾチアゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリルなどが挙げられ、なかでも1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

Arで示される芳香族基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい
25 C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールオキシ-C₁₋₆アルキル（例、フェノキシメチルなど）、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール-C₂₋₆アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、置

換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリール- C_{7-16} アラルキルオキシ（例、フェニルベンジルオキシなど）、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが用いられる。該「芳香族基」は、例えば上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

これらArで示される芳香族基の置換基のうち、「置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル」の「 C_{7-16} アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ」の「 C_{6-10} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどが用いられる。これら「置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル」および「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ」の「置換基」としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_1

C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）などが1ないし5個用いられる。

Arで示される芳香族基の置換基のうち、「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ヘキサメチレン-1-イルなどが用いられる。これら「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{6-11} アリーール、置換基を有していてもよい C_{7-11} アラールキル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリーール-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどが1ないし3個用いられる。

ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル」の「 C_{6-14} アリアル」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが用いられる。好ましくはフェニルなどである。「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」の「 C_{7-19} アラルキル」としては、
5 例例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが用いられ、好ましくはベンジルなどである。「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、2-, 3-
10 または4-ピリジル、1-, 2-または3-インドリル、2-または3-チエニルなどが用いられ、好ましくは、2-, 3-または4-ピリジルなどである。

「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリアルールカルボニル」の「 C_{6-10} アリアルールカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどである。これら「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」および「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリアルールカルボニル」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、例えば、
15 ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、
20 ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチル

カルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個用いられる。

15

Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」における「アシル」としては、例えば、

式： $-CO-R^3$ 、 $-CO-OR^3$ 、 $-CO-NR^3R^4$ 、 $-CS-NHR^3$ 、 $-SO_2-R^3$ ^aまたは $-SO-R^3$ ^a

20

〔式中、 R^3 は(i)水素原子、

25

(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、具体的には、置換基として、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-10} アリール-カルボニル、

C_{6-10} アリアルオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、
 モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-10}
 C_{6-10} アリアルカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルス
 ルホニル、 C_{6-10} アリアルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されてい
 てもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{6-10} アリアルカルボキサミド、
 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6}
 アルキルカルボニルオキシ、 C_{6-10} アリアルカルボニルオキシ、 C_{1-6} ア
 ルコキシカルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ
 - C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、 C_{6-10} アリアルカルバモイルオキ
 シ、ニコチノイルオキシおよび C_{6-10} アリアルオキシから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよい炭化水素基、または

(iii) 置換基を有していてもよい複素環基、具体的には、置換基として、ハロ
 ゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されてい
 てもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハ
 ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-}
 C_{6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-}
 C_{6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ、ホルミ
 ル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル
 カルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリアルカルボニル、
 C_{6-10} アリアルオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、
 モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-10}
 C_{6-10} アリアルカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルス
 ルホニル、 C_{6-10} アリアルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されてい
 てもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{6-10} アリアルカルボキサミド、
 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6}
 アルキルカルボニルオキシ、 C_{6-10} アリアルカルボニルオキシ、 C_{1-6} ア
 ルコキシカルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ
 - C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、 C_{6-10} アリアルカルバモイルオキ
 シ、ニコチノイルオキシおよび C_{6-10} アリアルオキシから選ばれる置換基1な

いし5個を有していてもよい複素環基を示し、

R^{3a} は (i) 置換基を有していてもよい炭化水素基、具体的には、置換基として、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-10} アリール-カルボニル、 C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-10} アリール-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-10} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-10} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシおよび C_{6-10} アリールオキシから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよいから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよい炭化水素基、または

(ii) 置換基を有していてもよい複素環基、具体的には、置換基として、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カル

ボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニル、 C_{6-10} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{6-10} アリールカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、
 5 C_{6-10} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{6-10} アリールカルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ、
 10 C_{6-10} アリールカルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシおよび C_{6-10} アリールオキシから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよいから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよい複素環基を示し、

R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示すか、あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に含窒素複素環を形成していてもよい。) で表されるアシルなどが用いられる。

R^3 および R^{3a} の置換基としての「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記と同様のものが用いられる。

20 R^3 および R^{3a} で示される炭化水素基としては、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基が用いられ、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが用いられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

25 a) C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、

b) C_{2-6} アルケニル (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)、

c) C_{2-6} アルキニル (例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)、
 d) C_{3-6} シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい、

5 e) C_{6-14} アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル、

f) C_{7-19} アラルキル (例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

R^3 および R^{3a} で示される複素環基としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個 (好ましくは1ないし3個) のヘテロ原子を含む5ないし14員 (単環、2環または3環式) 複素環、好ましくは (i) 5ないし14員 (好ましくは5ないし10員) 芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環または (iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが用いられる。

上記「5ないし14員 (好ましくは5ないし10員) の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト
 20 [2, 3-b] チオフェン、フラン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、
 25 1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環 (好ましくは単環) が

1 ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮
合して形成された環などが用いられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミ
ダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、
5 チオモルホリンなどが用いられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-ア
ザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンなどが用いられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および
10 酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を
含む5ないし10員の（単環式または2環式）複素環基である。具体的には、例
えば、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジル、2-または3-
フリル、2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル、4-イソキノリル、ピ
ラジニル、2-または4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-
15 -ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、
2-インドリル、2-イソインドリニルなどの芳香族複素環基、例えば1-, 2-
または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-, 3-または
4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-, 3-または4-ピペリジル、1-また
は2-ピペラジニル、モルホリノなどの非芳香族複素環基などである。なかでも、
20 例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ない
し3個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基等が好ましく、具体的には、
2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-
フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピ
リダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-, 2-または3-
25 -ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-, 3-または4-ピラゾ
リジニル、ピペリジノ、2-, 3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペ
ラジニル、モルホリノなどが用いられる。

R⁴で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロ

ピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に形成する「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが用いられ、例えば、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどが挙げられる。

Arで示される「芳香族基」の「置換基」としての「アシル」の好ましい例としては、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルなどである。

これらのうち、「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル」の「 C_{6-10} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル」の「 C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル」の「 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい5～6員複素環カル

- ボニル」の「5～6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなどが用いられる。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルバモイル」の「C₆₋₁₀アリールーカルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル」の「5～6員複素環カルバモイル」としては、例えば、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが用いられる。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル」の「C₆₋₁₀アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなどが用いられる。
- これら「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルバモイル」、「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル」および「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル」の「置換基」としては、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボキサミド、C₁₋₆アルコキシカルボキサミド、C₁₋₆アルキルスルホニ

ルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシおよびジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシから選ばれる置換基1ないし5個、好ましくは1ないし3個が用いられる。

5

前記のArで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」としては、例えば、Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」で1ないし2個置換されたアミノなどが用いられ、好ましくは、

10 式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2RR^{6a}$ または
 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$

〔式中、 R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル、 R^6 は前記 R^3 と同意義、 R^{6a} は前記 R^{3a} と同意義、 R^{6b} は R^4 と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが用いられる。

15 R^5 および R^{6b} で示される「 C_{1-6} アルキル」は、 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが用いられる。

Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」として、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、置換基を有していてもよい C_{6-10} ア
 20 リール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）などが用いられる。

25

前記のArで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルオキシ」としては、例えば、前記した「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」1個で置換されたオキシなどが用いられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ または-

O-CONHR⁷

〔式中、R⁷は前記R³と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが用いられる。

Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての
 5 「アシルオキシ」として、好ましくは、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、
 10 ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど）、ニコチノイルオキシなどが用いられる。これら「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ」、および「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール-カルバモイルオキシ」の「置換基」およびその「好ましい例」としては、前記した「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール-カルボニル」の
 20 「置換基」と同様のものが用いられる。

上記した中でも、Arとしては、置換基を有していてもよい環集合芳香族基（特に、2-、3-または4-ビフェニルなどのビフェニルなど）が好ましい。

25 式中、Xは-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-（-CONR⁸-および-NR⁸CO-を含む）、-SO₂NR⁸-（-SO₂NR⁸-および-NR⁸SO₂-を含む）および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシルを示す）、これらの2価の基を1または2個含んで

いてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基または結合手を、Yは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ ($-CONR^8-$ および $-NR^8CO-$ を含む)、 $-SO_2NR^8-$ ($-SO_2NR^8-$ および $-NR^8SO_2-$ を含む) および $-COO-$ から選ばれる2価の基 (R^8 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシルを示す) またはこれらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示す。

R^8 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基としては、前記した R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。なかでも、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなどが好ましい。

R^8 で示されるアシルとしては、前記した A_r で示される芳香族基の置換基としての「アシル」と同様のものが用いられる。なかでも、ホルミル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、前記置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル、前記置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル、前記置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、前記置換基を有していてもよい5または6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、前記置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルバモイル、前記置換基を有していてもよい5または6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、前記置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルなどが好ましく、特に、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルが好適である。

該 C_{1-6} 脂肪族炭化水素基としては、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレンなどが用いられる。

該 C_{1-6} アルキレンとしては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ などの直鎖状C

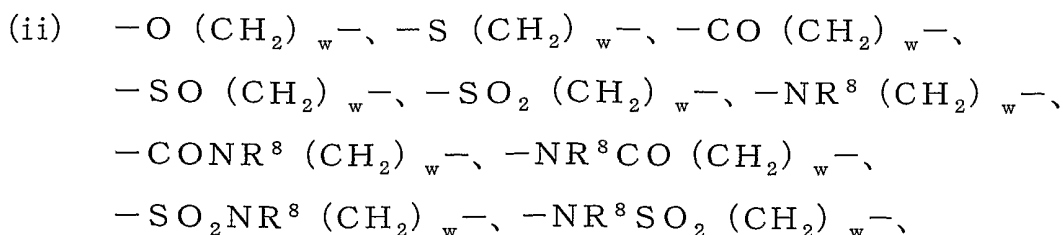
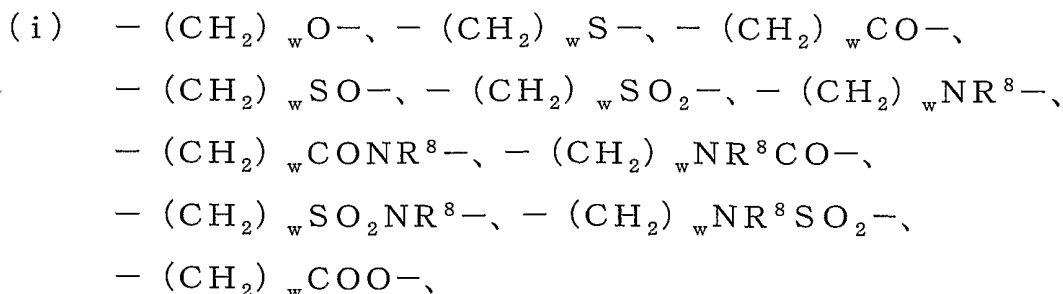
C_{1-6} アルキレンのほか、1ないし3個の C_{1-3} アルキルを有していてもよい C_{1-3} アルキレン（例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ など）などが用いられる。

5 該 C_{2-6} アルケニレンとしては、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ などの直鎖状 C_{2-6} アルケニレンのほか、1ないし3個の C_{1-3} アルキルを有していてもよい C_{2-3} アルケニレン（たとえば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ など）などが用いられる。

10 該 C_{2-6} アルキニレンとしては、例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\text{H}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ などの直鎖状 C_{2-6} アルキニレンのほか、1ないし3個の C_{1-3} アルキルを有していてもよい C_{2-3} アルキニレン（例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ など）が用いられる。

15 該 C_{1-6} 脂肪族炭化水素基としては、特に、 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-3} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレンなどの C_{1-3} 脂肪族炭化水素基などが好ましい。

20 Xで示される $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{CONR}^8-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$ および $-\text{COO}-$ から選ばれる2価の基を1または2個含む2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基としては、例えば、



- COO (CH₂)_w-、
- (iii) - (CH₂)_{w1}O (CH₂)_{w2}-、 - (CH₂)_{w1}S (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}CO (CH₂)_{w2}-、 - (CH₂)_{w1}SO (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}SO₂ (CH₂)_{w2}-、
 5 - (CH₂)_{w1}NR⁸ (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}CONR⁸ (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}NR⁸CO (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}SO₂NR⁸ (CH₂)_{w1}-、
 - (CH₂)_{w1}NR⁸SO₂ (CH₂)_{w1}-、
 10 - (CH₂)_{w1}COO (CH₂)_{w1}-

などが用いられる。

Yで示される-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、
 -CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基を1ま
 たは2個含む2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基としては、例えば、

- (i) -O (CH₂)_w-、-S (CH₂)_w-、-CO (CH₂)_w-、
 -SO (CH₂)_w-、-SO₂ (CH₂)_w-、-NR⁸ (CH₂)_w-、
 -CONR⁸ (CH₂)_w-、-NR⁸CO (CH₂)_w-、
 -SO₂NR⁸ (CH₂)_w-、-NR⁸SO₂ (CH₂)_w-、
 -COO (CH₂)_w-、
- (ii) - (CH₂)_{w1}O (CH₂)_{w2}-、 - (CH₂)_{w1}S (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}CO (CH₂)_{w2}-、 - (CH₂)_{w1}SO (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}SO₂ (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}NR⁸ (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}CONR⁸ (CH₂)_{w2}-、
 20 - (CH₂)_{w1}NR⁸CO (CH₂)_{w2}-、
 - (CH₂)_{w1}SO₂NR⁸ (CH₂)_{w1}-、
 - (CH₂)_{w1}NR⁸SO₂ (CH₂)_{w1}-、
 25 - (CH₂)_{w1}COO (CH₂)_{w1}-

などが用いられる。

wは1ないし6の整数を示し、なかでも1ないし4、特に1または2が好ましい。

w1およびw2は、それぞれ1ないし3の整数を示し、なかでも1または2が好ましい。

5

また、XおよびYとしては、

C₁₋₅アルキレン、C₂₋₅アルケニレン、C₂₋₅アルキニレン、

-CH₂-Z-, -(CH₂)₂-Z-, -(CH₂)₃-Z-,

-(CH₂)₄-Z-, -Z-CH₂-, -Z-(CH₂)₂-,

10

-Z-(CH₂)₃-, -Z-(CH₂)₄-, -Z-CH₂-Z-,

-Z-(CH₂)₂-Z-, -Z-(CH₂)₃-Z-,

-CH₂-Z-CH₂-, -(CH₂)₂-Z-CH₂-,

-(CH₂)₃-Z-CH₂-, -CH₂-Z-(CH₂)₂-

または-CH₂-Z-(CH₂)₃-

15

[式中、Zは-O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-,

-CONR⁸-, -SO₂NR⁸-および-COO-を示し、Zは同一式中に2個

ある場合、同一または異なってもよい。]なども好ましく用いられる。

上記した中でも、Xとしては、例えば、-(CH₂)_pO- (式中、pは1ないし3の整数を示す)、-CONH-, -SO₂NH-またはC₁₋₃アルキレン

20

などが好ましく用いられ、とりわけ-(CH₂)_pO- (式中、pは1ないし3の整数を示す) が好ましく用いられる。

Yとしては、例えば、C₁₋₃アルキレン、-(CH₂)_qCONR⁹(CH₂)

r- (式中、qおよびrはそれぞれ0ないし3でありかつ、その合計が3以下の

整数を、R⁹は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルまた

25

はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルを示す) または-

(CH₂)_qCOO(CH₂)_r- (式中の記号は前記と同意義を示す) などが

好ましく用いられ、とりわけC₁₋₃アルキレンまたは-(CH₂)_qCONR⁹

(CH₂)_r- (式中の記号は前記と同意義を示す) が好ましく用いられる。

R¹またはR²で示される置換基を有していてもよい炭化水素基としては、前記したR³で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものを用いられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として、なかでも好ましくは、C₁₋₆アルキルなどである。該C₁₋₆アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

R¹またはR²で示される置換基を有していてもよい炭化水素基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど）、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド、C₁₋₆アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、

エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが1ないし5個、好ましくは1ないし3個用いられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているとしてもよい。

R¹またはR²で示される置換基を有していてもよい炭化水素基として特に好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルなどである。

10

R¹およびR²が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし8員含窒素複素環が用いられる。例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが用いられ、なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

15

R¹およびR²が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、例えば、前記した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」が有していてもよい置換基と同様のものが1ないし3個用いられる。

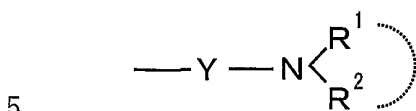
20

R¹およびR²としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)が好ましく、また、R¹およびR²が隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどを形成する場合は好ましい。

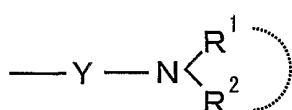
25

また、R¹およびR²の少なくとも一方が、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示す場合は好ましく、特に、R¹およびR²が共に置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示す場合は好適である。

上記式中、A環で示される環としては、例えば、単環式芳香環または縮合芳香環などの芳香環などが用いられる。A環は置換可能な位置で、式 $\text{Ar}-\text{X}-$ で表される基および式



で表わされる基で置換される。A環は、この式 $\text{Ar}-\text{X}-$ で表される基および式



10

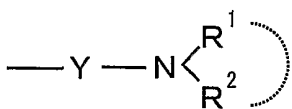
で表わされる基の他に置換基をさらに有していてもよい。このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノなどが用いられる。該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」は、前記 Ar において詳述した「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」および

15

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」と同様のものがそれぞれ用いられる。A環の置換基としては、特に、ハロゲン原子（例、塩素など）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシなど）などが好ましい。これらの置換基は、A環の置換可能な位置に1ないし3個置換されていてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。A環は、式 $\text{Ar}-\text{X}-$ で表わ

20

される基と、式



で表わされる基のみで置換されている場合が特に好ましい。

該「単環式芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、または5または6員芳香族複素環などが用いられる。該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、

25

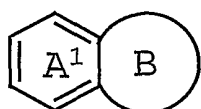
炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～3個、好ましくは1～2個）を含む5または6員芳香族複素環

などが用いられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、2-ピリドン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンなどが用いられる。

5 該「単環式芳香環」としては、ベンゼン、ピリジンまたは2-ピリドンが好ましい。

該「単環式芳香環」は、上記したA環の置換基と同様の置換基で置換されていてもよい。

該「縮合芳香環」としては、例えば、式



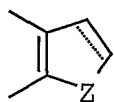
10

[式中、A¹環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環はさらに置換基を有していてもよい4ないし8員環を示す。] で表される環などが用いられる。

15 A¹環で示されるベンゼン環の置換基としては、上記したA環の置換基と同様のものが用いられる。

A¹環は好ましくは、式 Ar-X- で表される基のみで置換されたベンゼン環である。

20 B環で示される4ないし8員環としては、A¹環と縮合している部分以外に二重結合を1個含んでいてもよく、炭素原子以外に酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4ないし8員同素または複素環が挙げられる。具体例としては、式



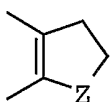
[式中、 は単結合または二重結合、

Zは (i) 結合手、(ii) C₁₋₄アルキレン、(iii) C₂₋₄アルケニレン、

25 (iv) -O-CH₂-, (v) -O-CH₂-CH₂-または (vi) 式-NR⁸-CH₂-または-NR⁸-CH₂-CH₂- [式中、R⁸は水素原子、置換基を有し

- ていてもよい炭化水素基またはアシルを示す] で表される環が挙げられる。R⁸ は前述した通りであるが好ましくは水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、前記した1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキルなど）、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、C₆₋₁₀アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニルなど）、C₇₋₁₆アラキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）、5~6員複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど）、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、C₆₋₁₀アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど）、5~6員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど）、C₁₋₆アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、C₆₋₁₀アリールスルホニル（例、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなど）である。さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-スルホニル、C₁₋₃アルキルスルホニルである。
- Zは、好ましくは、C₁₋₃アルキレン、-NR⁸-CH₂-などである。さらに好ましくは、エチレンである。

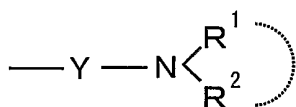
該「4ないし8員環」として好ましくは、式



〔式中、Zは前記と同意義を示す〕で表される環である。好ましくは、A¹環と縮合している部分以外には二重結合を含まず、炭素原子以外に、1個の酸素原子またはイミノを含んでいてもよい6員同素または複素環である。

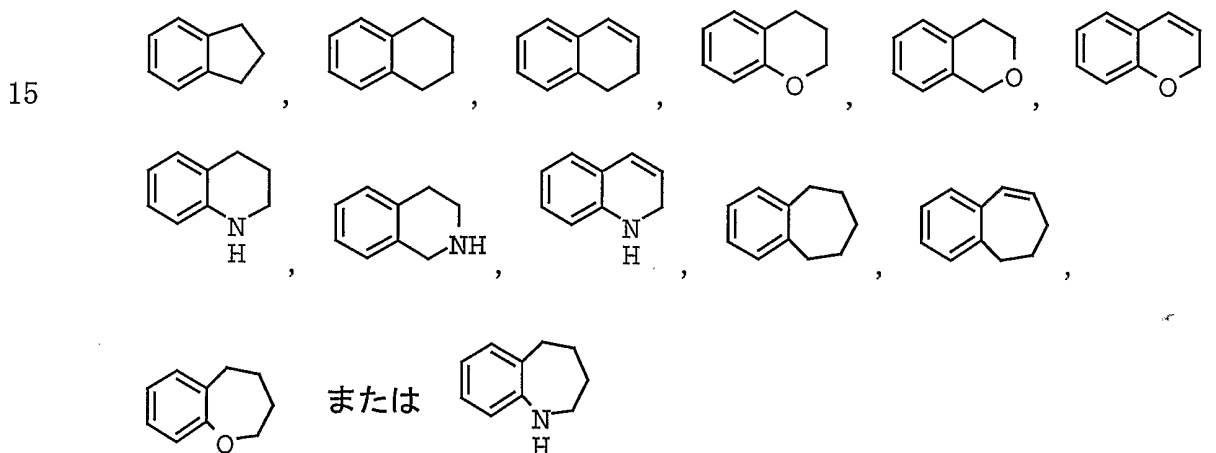
- 5 B環で示される「置換基を有していてもよい4ないし8員環」の「置換基」としては、例えば、オキシ、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ヒドロキシなどが挙げられる。該置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換されていてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なってもよい。

- 10 B環は、好ましくは



で表わされる基以外に置換基を有しない6員同素または複素環である。

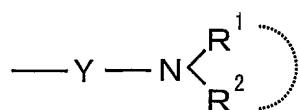
A¹環とB環とで形成される縮合環として好ましくは、式



で表される環である。

- 20 A環は、好ましくは、各々ハロゲン原子（特に、塩素など）または（および）C₁₋₆アルコキシ（特に、メトキシなど）で置換されていてもよいベンゼン環、6員の含窒素芳香族複素環（特に、ピリジン環、2-ピリドン環など）またはテ

トラリン環である。A環は、より好ましくは、ベンゼン環またはテトラリン環である。A環は、さらに好ましくは、式 A_r-X- で表される基および式

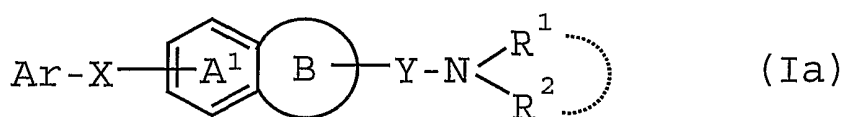


5 で表わされる基以外には置換されていないテトラリン環である。これらテトラリン環上の1位または4位には置換基を有さないA環が、最も好ましい。

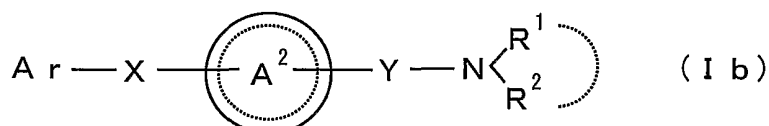
化合物 (I) としては、上記した各記号の例を任意に組み合わせたものが好ましく用いられるが、なかでも、 A_r がビフェニルで、 X が $-(CH_2)_pO-$ (p は1ないし3の整数を示す)、 $-CONH-$ 、 $-SO_2NH-$ または C_{1-3} アルキレン (特に、 $-(CH_2)_pO-$) で、 Y が C_{1-3} アルキレン、 $-(CH_2)_qCONH(CH_2)_r-$ (式中、q および r はそれぞれ0ないし3でありかつ、その合計が3以下の整数を示す) または $-(CH_2)_qCOO(CH_2)_r-$ (式中の記号は前記と同意義を示す) (特に C_{1-3} アルキレンまたは $-(CH_2)_qCONH(CH_2)_r-$) で、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル (特に、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキルなど) を示すか、あるいは R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に5または6員の含窒素複素環 (特に、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど) を形成し、A環が各々ハロゲン原子 (特に、塩素など) または (および) C_{1-6} アルコキシ (特に、メトキシなど) で置換されていてもよいベンゼン環、6員の含窒素芳香族複素環 (特に、ピリジン環、2-ピリドン環など) またはテトラリン環 (特にベンゼン環またはテトラリン環) である化合物が好ましい。

化合物 (I) としては特に、(R) - (+) - 6 - (4-ビフェニル) メトキシ-2 - [2 - (N, N-ジメチルアミノ) エチル] テトラリン塩酸塩1水和物、4 - (4-ビフェニルメトキシ) フェニル-N - [2 - (N, N-ジメチルアミノ) エチル] アセトアミドなどが好適である。

上記した化合物 (I) の中で、上記した化合物 (I') が好ましく、特に式 (I a)



〔式中、 A^1 環はさらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩、または式 (I b)



5 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩が好ましい。

A^1 環で示される「さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」としては、上記したA環で例示した単環式芳香環、その置換基と同様のものが用いられる。

化合物 (I a) において、好ましくは、Arがビフェニルで、Xが $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ (pは1ないし3の整数を示す) で、Yが C_{1-3} アルキレンで、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル (特に、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキルなど) を示すか、あるいは R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に5または6員の含窒素複素環 (特に、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど) を形成し、A環、すなわち、 A^1 環とB環からなる縮合環が各々さらにハロゲン原子 (特に、塩素など) または (および) C_{1-6} アルコキシ (特に、メトキシなど) で置換されていてもよいテトラリン環である。

化合物 (I b) において、好ましくは、Arがビフェニルで、Xが $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ (pは1ないし3の整数を示す) で、Yが $-(\text{CH}_2)_q\text{CONH}(\text{CH}_2)_r-$ (式中、qおよびrはそれぞれ0ないし3でありかつ、その合計が3以下の整数を示す) で、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル (特に、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキルなど) を示すか、あるいは R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に5または6員の含窒素複素環 (特に、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど) を形成し、 A^2 環がハロゲン原子 (特に、塩素など) または (および) C_{1-6} アルコキシ (特に、メトキシなど) で置換されていてもよいベンゼン環または6員の含窒素芳香族複素環 (特に、

ピリジン環、2-ピリドン環など) である。

5 化合物 (I)、化合物 (I')、化合物 (I a) および化合物 (I b) の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが用いられる。

10 無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが用いられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。

20 これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) 内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩 (例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など) などの無機塩、アンモニウム塩などが用いられ、また、化合物 (I)、(I a) または (I b) 内に塩基性官能基を有する場合には、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩
25 などの無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩が用いられる。

さらに、化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) は、無水物、水和

物のいずれであってもよい。水和物の場合、1ないし3個のH₂O分子を有していてもよい。

化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) は、そのプロドラッグであってもよい。化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) に変換する化合物、すなわち、①酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) に変化する化合物、②胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) に変化する化合物をいう。化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) のプロドラッグとしては、化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) の水酸基が、アシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物またはその塩（例えば、化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物またはその塩など）、化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) のカルボキシル基が、エステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシオキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物またはその塩など）などが用いられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

また、化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163～198頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) に変化するものであってもよい。

化合物 (I)、(I')、(I a) または (I b) は同位元素（例、²H、³

H、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識されていてもよい。

化合物 (I) および (I') は、特開平 11-80098 号公報に記載の製造法に準じて、または下記の化合物 (I b) の製造法に従って製造することができ、
 5 また、自体公知あるいはそれに準じる製造法を用いて製造することができる。化合物 (I a) は、特開平 11-80098 号公報に記載の製造法に従って製造するか、あるいはその改良法として、アミド結合とエーテル結合が同一分子内に存在する場合には、メタンスルホン酸とメチオニンの存在下でエーテル結合のみを選択的に切断し、次いで、アルキル化反応に付し、そしてアミド部分を還元することによって製造することもできる。
 10

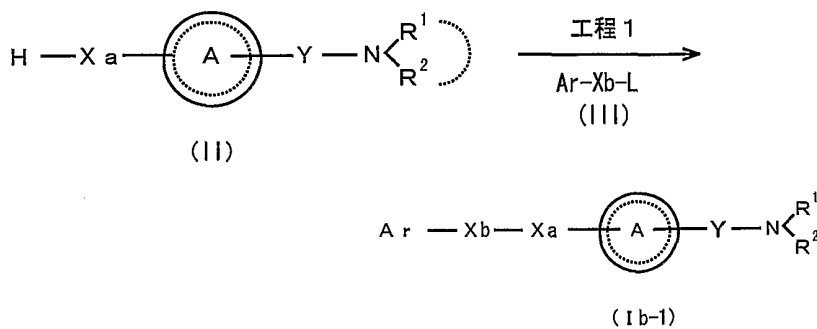
化合物 (I b) の製造法について以下に述べる。

化合物 (I b) は、自体公知の手段を用いて、例えば、化合物 (I b) 中、X が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノを含有している場合、以下の製造法に従って化合物 (I b) を製造する。

15 「室温」は通常 0 ないし 30°C を示す。

スキーム中に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同意義を示す。

〔製造法 1〕



20 (上記式中、X a は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノを示す。X a で示される「置換基を有していてもよいイミノ」は、前記した R⁸ で示される「置換基を有していてもよいイミノ」と同様のものが用いられる。

(工程 1)

化合物 (II) をアルキル化反応またはアシル化反応に付し、化合物 (I b - 1) を得ることができる。

「アルキル化反応」および「アシル化反応」は、自体公知の方法、例えば、オーガ
5 ニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL
GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.)、1
9 8 9 年刊等に記載の方法に準じて行うことができる。

具体的には、化合物 (II) と式 $Ar-Xb-L$ (III) [式中、 Xb は Xa から Xa を除いた基、 L は脱離基またはヒドロキシを示す] で表される化合物とを
10 反応させ、化合物 (I b - 1) を得ることができる。

L で示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素、
ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ
(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメ
15 タンスルホニルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホ
ニルオキシなどが用いられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」の「置換基」
としては、例えば、1 ないし 3 個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい
 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシなどが用いられる。「置換基を有していても
20 もよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、例えば、ベンゼ
ンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオ
キシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが用いられる。

例えば、 L が脱離基の場合、化合物 (II) および等量～過剰量の化合物
(III) を不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、塩基を加えて反応を行うこ
25 とができる。 Xa が置換基を有していてもよいイミノの場合、塩基は必ずしも必
須ではない。

反応温度は、通常約 $-20^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは室温 $\sim 80^{\circ}C$ である。反
応時間は通常 0.5 時間 \sim 1 日である。

不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン
系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホ

キシド系溶媒、水などを単独あるいはこれらの二種以上を混合して用いることができる。中でも、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

5 該「塩基」としては、

1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、
10 リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど) などの強塩基;

15 2) 例えば、アルカリ金属、アルカリ土類金属または銀の水酸化物 (例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属、アルカリ土類金属または銀の炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀など)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、酸化銀などの無機塩基;および

20 3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが用いられる。

25 好ましい反応条件は、例えば、アルキル化反応の場合、化合物(II)、1当量～2当量の化合物 (III) および1～5当量の塩基 (例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸銀など)を、アセトニトリルまたはDMF中、約1時間～2日間攪拌する。好ましい反応温度は用いる塩基により異なるが、例えば、水素化ナトリウムを用いる場合は室温、炭酸カリウムを用いる場合

は室温～80℃が好ましい。

好ましい反応条件は、例えば、アシル化反応の場合、化合物(II)、1当量～1.5当量の化合物(III)および1当量～5当量の塩基(例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなど)を、不活性溶媒(例えば、水、酢酸エチル、DMF、アセトニトリル、ピリジンの単独あるいはこれら二種以上の混合溶媒)中、室温で通常1時間～6時間攪拌する。

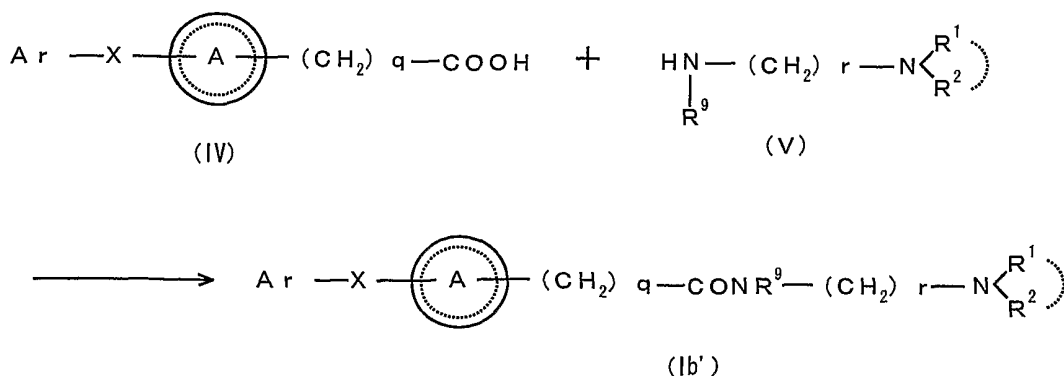
Lがヒドロキシの場合、化合物(II)を光延反応に付す。

10 光延反応は、例えば、化合物(II)および1当量～3当量(好ましくは1.1当量～2当量)の化合物(III)を、1当量～2当量のトリアリールホスフィン(例えば、トリフェニルホスフィンなど)および1当量～2当量のDEAD(アゾジカルボン酸ジエチル)共存下、不活性溶媒中、通常1～24時間攪拌する方法が用いられる。

15 不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒などが用いられ、好ましくはテトラヒドロフラン(THF)である。

Yが $-(CH_2)_qCONR^9(CH_2)_r-$ である化合物は、例えば、下記製造法2で示されるアミド化反応によりカルボン酸誘導体(IV)をアミン(V)と反応させることにより得ることができる。

[製造法2]



(式中、各記号は前記と同意義を示す)

(工程 2)

上記「アミド化反応」は、自体公知の方法に準じて行えばよく、例えば、

5 (1) 脱水縮合剤の存在下、化合物 (IV) とアミン (V) を反応させる方法、または (2) 化合物 (IV) の反応性誘導体とアミン (V) を反応させる方法などが用いられる。

10 上記反応 (1) では、化合物 (IV)、1 当量～5 当量のアミン (V) および 1 当量～2 当量の脱水縮合剤を不活性溶媒中、室温下、通常 10 時間～24 時間反応させる。必要に応じ、1 当量～1.5 当量の 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (HOBt) および (または) 1 当量～5 当量の塩基 (例えば、トリエチルアミンなど) を添加して反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが用いられる。中でも WSC が好ましい。

15 不活性溶媒としては、例えば、ニトリル系溶媒 (好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒 (好ましくは DMF)、ハロゲン系溶媒 (好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒 (好ましくは THF) などの単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。

20 上記反応 (2) では、化合物 (IV) の反応性誘導体および 1 当量～5 当量 (好ましくは 1 当量～3 当量) のアミン (V) を不活性溶媒中、通常約 -20°C ～ 50°C (好ましくは室温)、5 分間～40 時間 (好ましくは 1 時間～18 時間) 反応させる。必要に応じ、1 当量～10 当量、好ましくは 1 当量～3 当量の塩基を共存させて反応を行ってもよい。

25 化合物 (IV) の「反応性誘導体」としては、例えば、酸ハライド (例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物 (例えば、 C_{1-6} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル (例えば、 C_{1-6} アルコール (例、メタノール、エタノール、2-プロパノール、1-プロパノール、1-ブタノールなど)、置換基を有していてもよい

フェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなどが用いられる。

該「置換基を有していてもよいフェノール」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシなどが1ないし5個用いられる。「置換基を有していてもよいフェノール」としては、例えば、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが用いられる。反応性誘導体として、好ましくは酸ハライドや活性エステルである。

「塩基」としては、前記工程1で詳述した塩基と同様のものが用いられ、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムブトキシドなど)、有機アミン(例、トリエチルアミン、ピリジン、トリアゾール、イミダゾール、ヒドロキシピリジンなど)などである。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などを単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。中でも、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

例えば、活性エステルの場合には、活性エステル(好ましくはメチルエステルやエチルエステル)と1ないし5当量のアミン(V)を触媒量ないし2当量の有機アミン(例、トリエチルアミン、ピリジン、トリアゾール、イミダゾール、ヒドロキシピリジンなど)とともに不活性溶媒中で反応させる。

反応温度は、室温ないし環流条件下(好ましくは50ないし120℃)、反応時間は1ないし60時間が好ましい。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(例、メタノール、エタノールなど)などが用いられる。

反応に用いるカルボン酸(IV)およびアミン(V)は市販あるいは容易に入手可能である。例えば、安息香酸誘導体はWO 93/24442に記載されている製造法などにより得ることができる。

かくして得られた化合物(I b')はさらに、自体公知の反応、例えば加水分解反応、エステル化反応、アミド化反応、酸化反応、還元反応や下記脱保護反応を1ないし2個を組み合わせるにより、化合物(I b)に導くことが出来る。

「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。「ハロゲン系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが用いられる。「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケ

ニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、
5 プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{7-11} アラルキル(例、
ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチル
シリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチル
ジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。
これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な
10 ど)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニ
トロなどで置換されていてもよい。

ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、
プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、
15 C_{7-10} アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル
(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニ
ル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフ
ラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニル
シリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-}
20 $_6$ アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個
のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル(例、
メチル、エチル、n-プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、
プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサン
25 など)、非環状アセタール(例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど)などが用いら
れる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ
グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic
Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて

行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

化合物(I b)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(I b)の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

化合物(I b)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物(I b)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I b)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I b)に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB (ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

10 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の方法(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MPTA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などと縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、化合物(I)がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

化合物(I) (化合物(I')、化合物(I a)、化合物(I b)を含めて、以下化合物(I)と称する)は、優れた β セクレターゼ阻害作用を有するため、 β セクレターゼに関与する(1)神経変性疾患(例、老年期痴呆、アルツハイマー病、ダウン症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性脊髄側索硬化症、糖尿病性ニューロパシー等)、(2)脳血管障害(例、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化に伴う脳循環不全等)時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症

時または脳性麻痺時の神経障害、(3) 記憶障害(例、老年期痴呆、健忘症等) または(4) 精神疾患(例、うつ病、恐慌性障害、精神分裂症等)等の予防・治療に有用である。

5 また、化合物(I)は、 β セクレターゼを阻害することにより、 β アミロイド 蛋白の産生・分泌を阻害し、および/または、sAPP α の分泌を促進し、上記 した(1)神経変性疾患、(2)脳血管障害時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後 遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(3)記憶障害または(4)精神疾患等の 予防・治療にも有用である。

10 さらに、化合物(I)は、神経栄養因子様作用剤として有用であり、神経栄養 因子が関与する、上記した1)神経変性疾患、(2)脳血管障害時、頭部外傷・ 脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(3)記憶障害または (4)精神疾患等の予防・治療にも有用である。

15 また、化合物(I)は、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時若しくは脳性麻 痺時の神経障害または精神疾患(例、うつ病、恐慌性障害、精神分裂症等)等の 予防・治療にも有用である。

20 化合物(I)は上記の疾患の予防治療において、例えばアルツハイマー病治療 薬(例えばドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、TAK-147等のコ リンエステラーゼ阻害剤やイデベノン、メマンチン、ビンポセチン等の脳機能賦 活薬)、抗パーキンソン薬(例えばL-ドーパ、デプレニル、カルビドパ+レボ ドパ、ペルゴライド、ロピニロール、カベルゴリン、プラミペキソール、エンタ カプロン、ラザベミド等)、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬(例えばリルゾール、 メカセルミン、ガバペンチン等)、神経栄養因子、抗うつ薬(例えばフルオキセ チン、サートラリン、パロキセチン、ベンラファキシン、ネファゾドン、レボキ セチン、塩酸イミプラミン、デュロキセチン等)、精神分裂病治療薬(例えばオ 25 ランザピン、リスペリドン、クエチアピン、イロペリドン等)等と組合わせて用 いることもできる。

化合物(I)は毒性も低く、脳内移行性が優れている。

従って、化合物(I)は、安全に、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モル

モット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)の β セクレターゼに關与する疾患などの予防・治療剤として有用である。

化合物(I)は、自体公知の手段に従って製剤化することができ、化合物(I)そのまま、あるいは薬理的に許容される担体を製剤化工程において適宜、適量混合することにより医薬組成物、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明の医薬組成物中、化合物(I)の含有量は、剤全体の通常約0.1~100重量%である。投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えば、アルツハイマー病治療薬として、成人(約60kg)に対し、経口剤として、1回当たり、有効成分(化合物(I))として約0.01~500mg、好ましくは約0.1~100mg、さらに好ましくは1~100mgであり、1日1~数回に分けて投与することができる。

本発明の組成物の製造に用いられる薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが用いられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが用いられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが用いられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが用いられる。

5 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが用いられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが用いられる。

10 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが用いられる。

15 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが用いられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが用いられる。

20 無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが用いられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

25

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30°Cを示し、有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

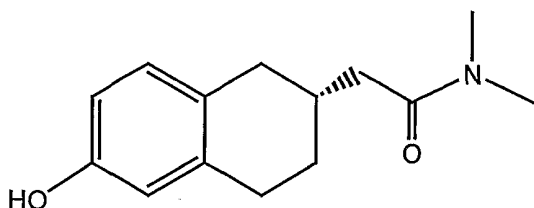
5 赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- 10 q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- dd : ダブルダブルレット (double doublet)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- 15 Hz : ヘルツ (Hertz)
- CDCl_3 : 重クロロホルム
- THF : テトラヒドロフラン
- DMF : N,N-ジメチルホルムアミド
- DMSO : ジメチルスルホキシド
- 20 $^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴 (通常フリー状態で CDCl_3 中で測定した。)
- IR : 赤外吸収スペクトル
- DMSO-d_6 : 重ジメチルスルホキシド
- WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
塩酸塩
- 25 HOBT : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
- IPE : ジイソプロピルエーテル
- DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン
- WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

参考例 1

(+)-N, N-ジメチル-(6-ヒドロキシ-2-テトラリン)アセトアミド



メタンスルホン酸1638mLに室温でDL-メチオニン362.8gと(+)-N, N-ジメチル-

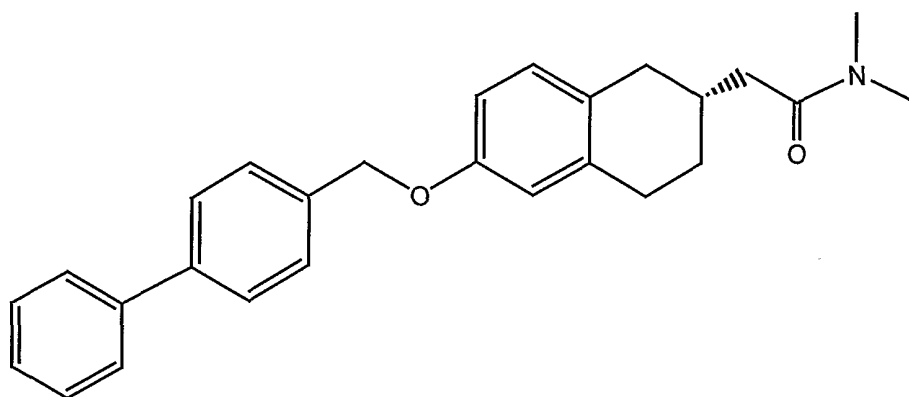
5 (6-メトキシ-2-テトラリン)アセトアミド 546.0gを少量ずつ添加して溶解した。窒素気流下、加熱し内温110°Cで8時間反応した。反応液を冷却して内温10°Cとし、メタノール2730mL、冷水1092mL、冷25%アンモニア水を順に滴下してpH7.0に調整した。30°Cで1時間後、析出結晶をろ取し、メタノール：市水（1:2）1640mLで2

10 回洗浄した。50°Cで恒量になるまで減圧乾燥すると表題化合物が黄色結晶として475.3g（収率87.7%）得られた。

¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ：1.32-1.36(1H, m), 1.82-1.86(1H, m), 2.04-2.08(1H, m), 2.22-2.32(3H, m), 2.63-2.74(3H, m), 2.83(3H, s), 2.96(3H, s), 6.45-6.50(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.1Hz), 8.96(1H, s).

15 参考例 2

(+)-N, N-ジメチル-(6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-テトラリン)アセトアミド



DMF 1133mLに4-ヒドロキシメチルビフェニル 378.6gを溶解し、内温20°C以下で塩化チオニル177.6mLを滴加する。室温で1.5時間反応した。反応液に酢酸エチル 2267mLを添加し10°Cに冷却後、市水 1133mLを20°C以下で滴下した。有機層を

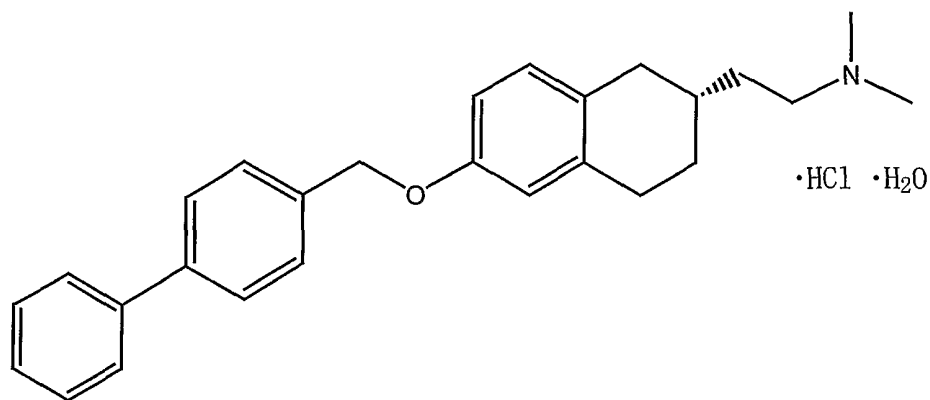
20 分取し10%炭酸ナトリウム水溶液 1133mL、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 1133mL、

水 1133mLの順に洗浄した。有機層を分取し減圧下に濃縮し残留液量が763gになるように調整し、DMF 872mLを加え再び減圧濃縮して残存酢酸エチルを留去すると4-クロロメチルビフェニルのDMF溶液が1286g (含量：32.1%，収率99.1%) 得られた。このDMF溶液に(+)-N, N-ジメチル-(6-ヒドロキシ-2-テトラリン)アセトアミド435.9g, 炭酸カリウム 516.4gとDMF436mLを添加し、窒素気流下、内温80°Cで3時間攪拌した。反応液にメタノール1308mLを添加し、内温60°C付近を保ちながら水1744mLを滴加し、60°Cで30分攪拌した。さらに、40°Cで1時間攪拌後、析出結晶をろ取し、メタノール1744mL次いで40°Cに加温した水2180mLで2回洗浄した。50°Cで減圧乾燥すると表題化合物が淡黄色結晶として726.8g (収率96.7%) 得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.48 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.30-2.47 (4H, m), 2.79-2.91 (3H, m), 2.97 (3H, s), 3.01 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.73-6.78 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.34-7.62 (9H, m).

参考例 3

(R)-(+)-6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン 塩酸塩 1水和物 (化合物A)

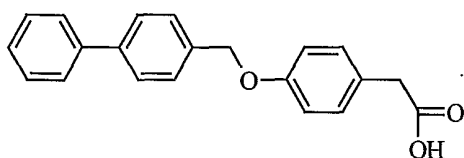


(+)-N, N-ジメチル-(6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-テトラリン)アセトアミド 695gをトルエン 3475mLに懸濁し、窒素気流下、内温20°C以下でジヒドロピス (2-メトキシエトキシ) アルミン酸ナトリウム (70%トルエン溶液) 562gを滴下した。室温で1.5時間攪拌後、20°C以下で4N水酸化ナトリウム水溶液695mLを滴下し室温で30分間攪拌後、分液した。さらに有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液695mLで2回、水1390mLで2回で洗浄した。有機層にトルエン348mLを加えて60°C

に加熱し、濃塩酸175mL（含量：36%）を滴下した。氷冷下、1時間攪拌後、析出結晶をろ取し、トルエン695mL、50%メタノール水溶液1390mLで洗浄した。40°Cで減圧乾燥すると表題化合物が淡黄色結晶として723g（収率：94.4%）得られた。

¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆） δ ：1.32-1.40（1H, m）, 1.62-1.74（3H, m）,
 5 1.82-1.90（1H, m）, 2.28-2.38（1H, m）, 2.74（6H, s）, 2.76-2.82（3H, br）,
 3.08-3.16（2H, m）, 5.09（2H, s）, 6.72-6.80（2H, m）, 6.96（1H, d, J=8.0Hz）,
 7.32-7.38（1H, m）, 7.44-7.54（4H, m）, 7.64-7.72（4H, m）, 10.4（1H, br）.

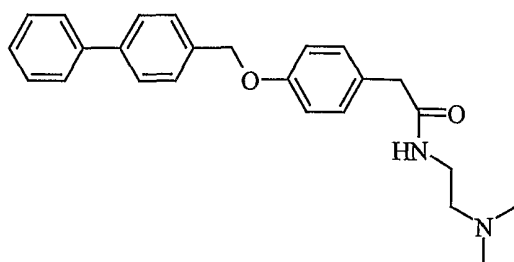
参考例4 4-(4-ビフェニルメトキシ)フェニル酢酸



エチル 4-ヒドロキシフェニル酢酸（3.6 g）のDMF（50 ml）溶液に炭酸カリウム（2.5 g）と4-フェニルベンジルクロリド（4 g）を加えた。反応液を60°Cで6時間攪拌後水にあけた。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁し、水洗後濃縮した。得られた粗結晶をTHF（100 ml）とエタノール（50 ml）に溶かし、2N水酸化ナトリウム（20 ml）を加えた。反応液を18時間60°Cで加熱攪拌後濃縮した。残さに2N塩酸を加え、酸性とし、得られた結晶をろ取し、エチルエーテルで洗浄し、標題化合物（5.3 g）を得た。

融点：170-171°C

20 参考例5 4-(4-ビフェニルメトキシ)フェニル-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド（化合物B）



4-(4-ビフェニルメトキシ)フェニル酢酸（0.6 g）のTHF（30 ml）溶液にWSC（0.4

g)とHOBt(0.3 g)を加えた。反応液にN,N-ジメチルエチレンジアミン(0.2 g)を加えた。室温で18時間攪拌後、反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さを酢酸エチル/エタノールから再結晶して標題化合物(0.3 g)を得た。

5 融点：160-161°C

製剤例 1

	(1) 化合物A	5 0 mg
	(2) ラクトース	3 4 mg
10	(3) トウモロコシ澱粉	1 0 . 6 mg
	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 4 mg
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 mg
	計	1 2 0 mg

15 常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機により打錠し、錠剤を得た。

製剤例 2

化合物A含有フィルム錠

処方：

20 表 1

組成	配合量 (mg)
化合物A	8 . 0
D-マンニトール	7 4 . 0
トウモロコシデンプン	1 4 . 3
ヒドロキシプロピルセルロース	3 . 0
ステアリン酸マグネシウム	0 . 7
計 (裸錠)	1 0 0 . 0
裸錠	1 0 0 . 0
(フィルム成分)	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	3 . 5 9 2
酸化チタン	0 . 4
黄色三二酸化鉄	0 . 0 0 8
計	1 0 4 . 0

流動層造粒乾燥機（FD-5S, (株)パウレック）中で、化合物A（440g）、D-マンニトール（4070g）及びトウモロコシデンプン（605g）を均一に混合後、機内で、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）（165g）を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。得られた造粒物を、パワーミルを用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。得られた整粒末（4704g）に、トウモロコシデンプン（161.7g）及びステアリン酸マグネシウム（34.3g）を加え、タンブラー混合機で混合し打錠用顆粒とし、この顆粒を打錠機で6.5mmφの杵を用いて重量100mgで打錠し、裸錠とした。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（TC-5（商品名）信越化学工業製）を溶解し、酸化チタン及び黄色三二酸化鉄を水に分散した液と混合した。コーティング機中（DRC-500）で得られた裸錠に噴霧し、1錠当たり化合物Aを8mg含有するフィルム錠約42000錠を得た。

15

試験例1 βセクレターゼ阻害作用の測定

大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング（Molecular cloning）に記載されている方法に従った。

(1) ヒトβセクレターゼ発現用プラスミドの構築

βセクレターゼをコードする遺伝子の塩基配列において、Bennettらの報告（Science 286, 735-741（1999））している塩基配列と比較して、クローン番号FG04087（GenBank Accession No. AB032975、かずさDNA研究所）の塩基配列に1塩基の挿入（第102番目）があったため、変換を行い、さらに精製が容易なようにC末端側にF1agペプチド（Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys（配列番号：8））をコードする塩基配列（5'-GATTACAAGGATGACGACGATAAG-3'（配列番号：1））を付加した。まず、クローン番号FG04087の遺伝子を鋳型に、Bennettらが報告しているβセクレターゼ遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット：5'-GGCACCACCAACCTTCGT-3'（配列番号：2）とF1agペプチドをコードする塩基配列を含む5'-

GGTACCTACTTATCGTCGTCATCCTTGTAATCCTTCAGCAGGGAGATGTCATCAG-3' (配列番号:
3) とを各 20 pmol ずつ添加し、KOD (東洋紡) を使用して PCR 反応を
MiniCycler™ (MJ RESERCH社) にて行った (反応条件: 94°C で 2 分間を 1 サ
イクル、98°C で 15 秒間、72°C で 2 秒間、74°C で 10 秒間を 3 サイクル、
5 98°C で 15 秒間、68°C で 2 秒間、74°C で 10 秒間を 3 サイクル、98°C で
15 秒間、64°C で 2 秒間、74°C で 10 秒間を 3 サイクル、98°C で 15 秒間、
60°C で 2 秒間、74°C で 10 秒間を 28 サイクル)。その PCR 産物をアガロ
ースゲル電気泳動し、約 700b の DNA 断片を回収した。その断片を Zero
Blunt TOPO PCR Cloning Kit (Invitrogen社) を用いて、クローニングした。得
10 られたプラスミドを制限酵素 Apa I (宝酒造) と Kpn I (宝酒造) で消化し
た後、アガロースゲル電気泳動し、約 250b の DNA 断片を回収した。クロー
ン番号 FG04087 を含むプラスミドを Apa I で消化した後、アガロースゲル電気
泳動し、約 1.2 kb の DNA 断片を回収した。これら DNA 断片と Apa I と
Kpn I で消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA 3.1 (-) (フナコ
15 シ) を混合し、Ligation High (東洋紡) を用いて連結し、大腸菌 JM109 の
コンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pBACE1 を得
た。次に 1 塩基挿入の変換を行うために、クローン番号 FG04087 の遺伝子を鋳型
に、Bennett らが報告している β -セクレターゼ遺伝子塩基配列を参考に作製し
たプライマーセット: 5'-TAATACGACTCACTATAGGG-3' (配列番号: 4) と 5'-
20 GGCGCCCCCAGACCACTTCTCAG-3' (配列番号: 5) を各 20 pmol ずつ添加し、K
OD (東洋紡) を使用して、PCR 反応を MiniCycler™ (MJ RESERCH社) にて
行った (反応条件: 94°C で 2 分間を 1 サイクル、98°C で 15 秒間、72°C で
2 秒間、74°C で 10 秒間を 3 サイクル、98°C で 15 秒間、68°C で 2 秒間、
74°C で 5 秒間を 3 サイクル、98°C で 15 秒間、64°C で 2 秒間、74°C で 5
25 秒間を 3 サイクル、98°C で 15 秒間、60°C で 2 秒間、74°C で 5 秒間を 28
サイクル)。その PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、約 170b の DNA
断片を回収した。その断片を Zero Blunt TOPO PCR Cloning Kit (Invitrogen
社) を用いて、クローニングした。得られたプラスミドを制限酵素 Apa I (宝
酒造) と Bbe I (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動し、約 12

0b のDNA断片を回収した。pBACE1を同様の制限酵素で消化した後、アガロースゲル電気泳動し、約1.1kbのDNA断片を回収した。さらにpBACE1をApaIで消化した後、アガロースゲル電気泳動し、約5.7kbのDNA断片を回収した。これらの3つの断片をLigation High (東洋紡) を用いて連結し、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミドpBACE2を得た。得られたcDNA断片は、配列番号: 6で表わされる塩基配列を有しており、その塩基配列の第1番目~第1527番目に配列番号: 7で表わされるアミノ酸配列がコードされていた。

10 (2) 組換え型ヒトβセクレターゼのCOS7細胞での発現と精製

10 10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むD-MEM培地 (日研生物医学研究所) を用いてティッシュカルチャーフラスコ150ml (ベクトンディキンソン) で生育させたCOS7細胞に15μgのヒトβセクレターゼ発現用プラスミドpBACE2と45μlのFugene6 (ロッシュ・ダイアグノスティックス)、1.5mlのD-MEM培地を15分間、室温で放置したものを添加した。2日間培養後、細胞を回収し、5mlの懸濁用緩衝液 (0.01M Tris-HCl (pH8)、0.15M NaCl、1mM EDTA、0.5mM PMSF) を添加後、超音波破碎機 (トミー精工UR-200P) (破碎条件: アウトプット5、5秒間) を用いて破碎した。その破碎液を遠心分離 (500g、10分間) し、その上清をさらに超遠心分離 (100,000g、45分間) し、その沈殿物を0.5mlの可溶化用緩衝液 (0.01M Tris-HCl (pH8)、0.05M オクチルーβ-グルコシド1mM EDTA、0.5mM PMSF) で可溶化 (4℃、2.5時間) した後、超遠心分離 (100,000g、45分間) した。その上清を100μlの抗Flag抗体 (シグマ) を用いて精製した。その結果、目的の約70kDaの組換え型ヒトβセクレターゼを4μg取得できた。

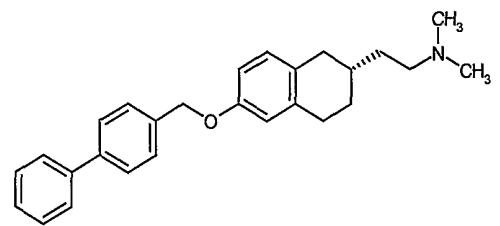
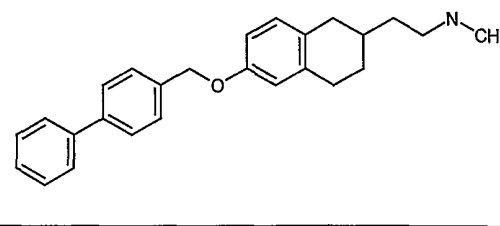
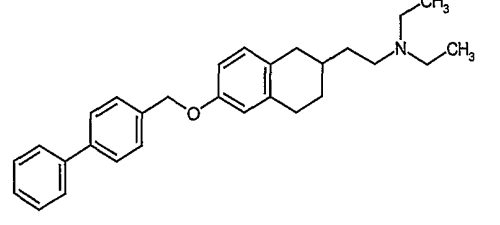
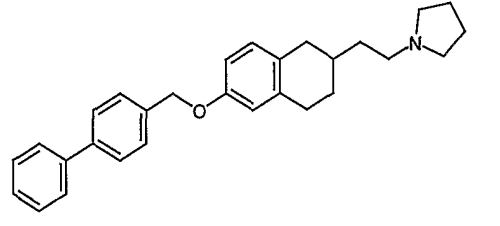
25 (3) βセクレターゼ阻害作用の測定

96穴プレート (黒色プレート、コーニング社) に25μlの0.05M 酢酸

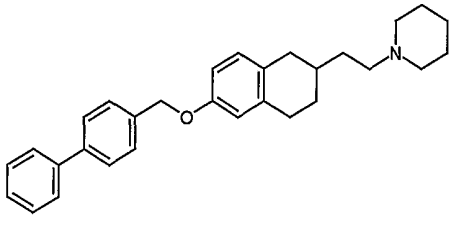
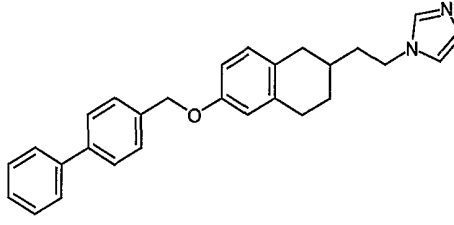
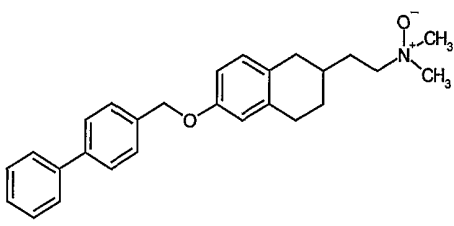
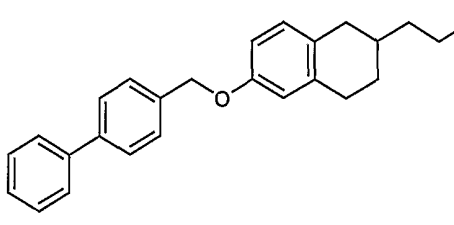
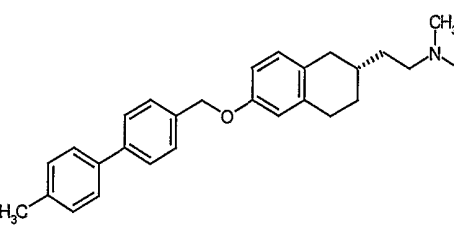
緩衝液 (pH 4.5)、10 μ l の 250 μ M Nma-Ser-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Lys(Dnp)-Arg-Arg-NH₂ (配列番号: 9)、上記 (2) で得られた 10 μ l の組換え型 β セクレターゼ (0.005 mg/ml)、5 μ l の 12.3 μ M 化合物 A 10% DMF 溶液を添加し、対照には 5 μ l の 10% DMF をそれぞれ添加し、37°C にて 22 時間反応した。反応終了後、蛍光強度 (励起波長 325 nm、測定波長 460 nm) をフルオロスキャンアセント (ラボシステムズ社) を用いて測定した。同様に特開平 11-80098 号記載の製造法及び参考例 3 の化合物 A の製造法に準じて得られる化合物 C~J についても阻害活性を調べた。結果 (IC₅₀) を表 2 に示す。

10

表 2

化合物	化学式	付加物	IC ₅₀ (M)
A		HCl ; H ₂ O	2.93 x 10 ⁻⁶
C		HCl	1.29 x 10 ⁻⁶
D		HCl	9.45 x 10 ⁻⁷
E		HCl ; 0.5H ₂ O	1.12 x 10 ⁻⁶

67

F		HC 1	3.49×10^{-7}
G			8.56×10^{-7}
H		m-クロロ安息香酸	6.16×10^{-7}
I		HC 1	1.05×10^{-6}
J		HC 1	8.57×10^{-7}

産業上の利用の可能性

化合物 (I) は、優れた β セクレターゼ阻害作用を有するため、 β セクレターゼに關与する (1) 神経変性疾患 (例、老年期痴呆、アルツハイマー病、ダウン症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性脊髄側索硬化症、糖尿病性ニューロパシー等)、(2) 脳血管障害 (例、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化に伴う脳循環不全等) 時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(3) 記憶障害 (例、老年期痴呆、健忘症等) または (4) 精神疾患 (例、うつ病、恐慌性障害、精神分裂症等) 等の予防・治療に有用であ

る。

配列表フリーテキスト

配列番号：1

5 Designed oligonucleotide encoding FLAG peptide

配列番号：2

Primer

配列番号：3

Primer comprising DNA sequence encoding Flag peptide

10 配列番号：4

Primer

配列番号：5

Primer

配列番号：8

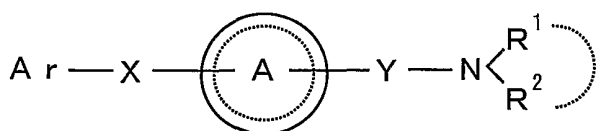
15 FLAG peptide

配列番号：9

Designed substrate for β secretase

請求の範囲

1. 式



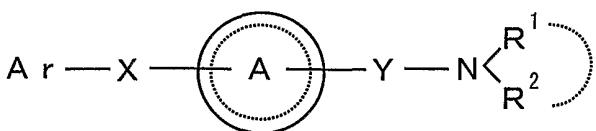
5

[式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）、これらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基または結合手を示し、Yは-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）またはこれらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基を示し、R¹およびR²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R¹とR²は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、A環はさらに置換基を有していてもよい環を示す。]で表される化合物またはその塩を含有してなるβセクレターゼ阻害剤。

10

15

2. 式



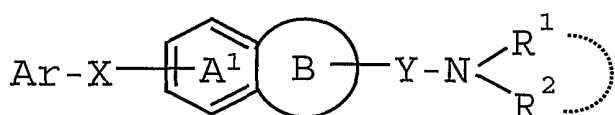
20

[式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）、これらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基または結合手を示し、Yは-O-、

25

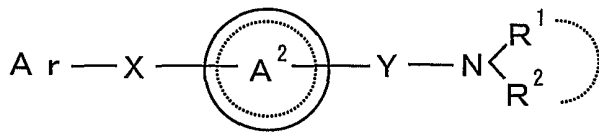
$-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^8-$ および $-COO-$ から選ばれる2価の基（ R^8 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）またはこれらの2価の基を1または2個含んでもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 R^1 および R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示し、 R^1 と R^2 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、A環はさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の阻害剤。

3. 式



[式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^8-$ および $-COO-$ から選ばれる2価の基（ R^8 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）、これらの2価の基を1または2個含んでもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基または結合手を示し、Yは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^8-$ および $-COO-$ から選ばれる2価の基（ R^8 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）またはこれらの2価の基を1または2個含んでもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 R^1 および R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示し、 R^1 と R^2 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 A^1 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環はさらに置換基を有していてもよい4ないし8員環を示す。) で表される化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の阻害剤。

25 4. 式

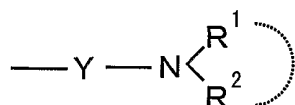


- 〔式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）、これらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基または結合手を示し、Yは-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる2価の基（R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す）またはこれらの2価の基を1または2個含んでいてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基を示し、R¹およびR²は水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示し、R¹とR²は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、A²環はさらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を示す。〕で表される化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の阻害剤。
- 5
- 10
- 15
5. Arで示される芳香族基が単環式芳香族基、環集合芳香族基または縮合芳香族基である請求項1記載の阻害剤。
6. Arが置換基を有していてもよい環集合芳香族基である請求項1記載の阻害剤。
7. 環集合芳香族基がビフェニルである請求項6記載の阻害剤。
- 20
8. Xが-(CH₂)_pO-（pは1ないし3の整数を示す）、-CONH-、-SO₂NH-またはC₁₋₃アルキレンである請求項1記載の阻害剤。
9. YがC₁₋₃アルキレン、-(CH₂)_qCONR⁹(CH₂)_r-（式中、qおよびrはそれぞれ0ないし3でありかつ、その合計が3以下の整数を、R⁹は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルを示す）または-(CH₂)_qCOO(CH₂)_r-（式中の記号は前記と同意義を示す）である請求項1記載の阻害剤。
- 25

10. A環で示される環が単環式芳香環または縮合芳香環である請求項1記載の阻害剤。

11. A環が各々ハロゲン原子または/およびC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、6員含窒素芳香族複素環またはテトラリン環である請求項1記載の阻害剤。

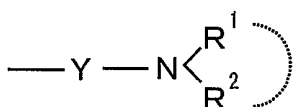
12. A環がA_r-X-で表わされる基および
【化1】



で表わされる基の二置換ベンゼン環またはテトラリン環である請求項1記載の阻害剤。

13. A_rがビフェニルで、Xが-(CH₂)_pO- (pは1ないし3の整数を示す)、-CONH-、-SO₂NH-またはC₁₋₃アルキレンで、YがC₁₋₃アルキレンまたは-(CH₂)_qCONH(CH₂)_r- (式中、qおよびrはそれぞれ0ないし3でありかつ、その合計が3以下の整数を示す) で、R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキルを示すか、あるいはR¹とR²とが隣接する窒素原子と共に5または6員の含窒素複素環を形成し、A環が各々ハロゲン原子または/およびC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、6員含窒素芳香族複素環またはテトラリン環である請求項1記載の阻害剤。

14. A環がA_r-X-で表わされる基および



で表わされる基の二置換ベンゼン環またはテトラリン環である請求項13記載の阻害剤。

15. βセクレターゼに関与する (i) 神経変性疾患、(ii) 脳血管障害時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(iii) 記憶障害または (iv) 精神疾患の予防・治療剤である請求項1記載の阻害剤。

16. sAPP_αの分泌を促進すること、またはsAPP_αの分泌を促進し、かつβアミロイド蛋白の産生・分泌を阻害することによる (i) 神経変性疾患、

(i i) 脳血管障害時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(i i i) 記憶障害または(i v) 精神疾患の予防・治療剤である請求項 1 記載の阻害剤。

1 7 . 神経変性疾患がアルツハイマー病またはパーキンソン病である請求項 1 5 または 1 6 記載の阻害剤。

1 8 . s A P P α 分泌促進剤である請求項 1 記載の阻害剤。

1 9 . 神経栄養因子様作用剤である請求項 1 記載の阻害剤。

2 0 . 頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時若しくは脳性麻痺時の神経障害または精神疾患の予防・治療剤である請求項 1 記載の阻害剤。

10 2 1 . s A P P α 分泌促進剤、神経栄養因子様作用剤あるいは頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時もしくは脳性麻痺時の神経障害、記憶障害または精神疾患の予防・治療剤の製造における請求項 1 記載の β セクレターゼ阻害剤の使用。

15 2 2 . 請求項 1 記載の β セクレターゼ阻害剤の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、 β セクレターゼに関与する(i) 神経変性疾患、(i i) 脳血管障害時、頭部外傷・脊髄損傷時、脳炎後遺症時または脳性麻痺時の神経障害、(i i i) 記憶障害または(i v) 精神疾患の治療方法。

1/7

Sequence Listing

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> β secretase inhibitor

5

<130> 662412

<150> JP 2000-152758

<151> 2000-05-19

10

<210> 1

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

15

<220>

<223> Designed oligonucleotide encoding FLAG peptide

<400> 1

20

GATTACAAGG ATGACGACGA TAAG

24

<210> 2

<211> 18

<212> DNA

25

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

2/7

<400> 2

GGCACCACCA ACCTTCGT 18

<210> 3

5 <211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

10 <223> Primer comprising DNA sequence encoding Flag peptide

<400> 3

GGTACCTACT TATCGTCGTC ATCCTTGTA TCCTTCAGCA GGGAGATGTC ATCAG 55

15 <210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

20 <220>

<223> Primer

<400> 4

TAATACGACT CACTATAGGG 20

25

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

5 <400> 5

GGCGCCCCC AGACCACTTC TCAG 24

<210> 6

<211> 1527

10 <212> DNA

<213> Human

<400> 6

ATGGCCCAAG CCCTGCCCTG GCTCCTGCTG TGGATGGGCG CGGGAGTGCT GCCTGCCAC 60
 15 GGCACCCAGC ACGGCATCCG GCTGCCCCTG CGCAGCGGCC TGGGGGGCGC CCCCCTGGGG 120
 CTGCGGCTGC CCCGGGAGAC CGACGAAGAG CCCGAGGAGC CCGGCCGGAG GGGCAGCTTT 180
 GTGGAGATGG TGGACAACCT GAGGGGCAAG TCGGGGCAGG GCTACTACGT GGAGATGACC 240
 GTGGGCAGCC CCCCGCAGAC GCTCAACATC CTGGTGGATA CAGGCAGCAG TAACTTTGCA 300
 GTGGGTGCTG CCCCCACCC CTCCTGCAT CGCTACTACC AGAGGCAGCT GTCCAGCACA 360
 20 TACCGGGACC TCCGGAAGGG TGTGTATGTG CCCTACACCC AGGGCAAGTG GGAAGGGGAG 420
 CTGGGCACCG ACCTGGTAAG CATCCCCAT GGCCCCAACG TCACTGTGCG TGCCAACATT 480
 GCTGCCATCA CTGAATCAGA CAAGTTCTTC ATCAACGGCT CCAACTGGGA AGGCATCCTG 540
 GGGCTGGCCT ATGCTGAGAT TGCCAGGCCT GACGACTCCC TGGAGCCTTT CTTTGACTCT 600
 CTGGTAAAGC AGACCCACGT TCCCAACCTC TTCTCCCTGC AGCTTTGTGG TGCTGGCTTC 660
 25 CCCCTCAACC AGTCTGAAGT GCTGGCCTCT GTCGGAGGGA GCATGATCAT TGGAGGTATC 720
 GACCACTCGC TGTACACAGG CAGTCTCTGG TATACACCCA TCCGGCGGGA GTGGTATTAT 780
 GAGGTGATCA TTGTGCGGGT GGAGATCAAT GGACAGGATC TGAAAATGGA CTGCAAGGAG 840
 TACAACTATG ACAAGAGCAT TGTGGACAGT GGCACCACCA ACCTTCGTTT GCCCAAGAAA 900
 GTGTTTGAAG CTGCAGTCAA ATCCATCAAG GCAGCCTCCT CCACGGAGAA GTTCCCTGAT 960

5/7

Ser Asn Phe Ala Val Gly Ala Ala Pro His Pro Phe Leu His Arg Tyr
 100 105 110
 Tyr Gln Arg Gln Leu Ser Ser Thr Tyr Arg Asp Leu Arg Lys Gly Val
 115 120 125
 5 Tyr Val Pro Tyr Thr Gln Gly Lys Trp Glu Gly Glu Leu Gly Thr Asp
 130 135 140
 Leu Val Ser Ile Pro His Gly Pro Asn Val Thr Val Arg Ala Asn Ile
 145 150 155 160
 Ala Ala Ile Thr Glu Ser Asp Lys Phe Phe Ile Asn Gly Ser Asn Trp
 10 165 170 175
 Glu Gly Ile Leu Gly Leu Ala Tyr Ala Glu Ile Ala Arg Pro Asp Asp
 180 185 190
 Ser Leu Glu Pro Phe Phe Asp Ser Leu Val Lys Gln Thr His Val Pro
 195 200 205
 15 Asn Leu Phe Ser Leu Gln Leu Cys Gly Ala Gly Phe Pro Leu Asn Gln
 210 215 220
 Ser Glu Val Leu Ala Ser Val Gly Gly Ser Met Ile Ile Gly Gly Ile
 225 230 235 240
 Asp His Ser Leu Tyr Thr Gly Ser Leu Trp Tyr Thr Pro Ile Arg Arg
 20 245 250 255
 Glu Trp Tyr Tyr Glu Val Ile Ile Val Arg Val Glu Ile Asn Gly Gln
 260 265 270
 Asp Leu Lys Met Asp Cys Lys Glu Tyr Asn Tyr Asp Lys Ser Ile Val
 275 280 285
 25 Asp Ser Gly Thr Thr Asn Leu Arg Leu Pro Lys Lys Val Phe Glu Ala
 290 295 300
 Ala Val Lys Ser Ile Lys Ala Ala Ser Ser Thr Glu Lys Phe Pro Asp
 305 310 315 320
 Gly Phe Trp Leu Gly Glu Gln Leu Val Cys Trp Gln Ala Gly Thr Thr

<220>

<223> FLAG peptide

<400> 8

5 Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys 8

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed substrate for β secretase

15 <400> 9

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Lys Arg Arg 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/04144

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl⁷ A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/40, 31/4453, 31/4164, A61P43/00, 25/00, 25/16, 25/28</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p>B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl⁷ A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/40, 31/4453, 31/4164, A61P43/00, 25/00, 25/16, 25/28</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN)</p>														
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 11-80098 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 23 March, 1999 (23.03.99) especially, page 44, Par. No. [0066] & WO 98/38156 A1</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 8-283157 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 29 October, 1996 (29.10.96) & WO 96/25161 A1 & EP 813411 A1</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 96/40885 A2 (ATHENA NEUROSCIENCES, INC.) 19 December, 1996 (19.12.96) & EP 871720 A2 & JP 10-500960 A</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JP 11-80098 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 23 March, 1999 (23.03.99) especially, page 44, Par. No. [0066] & WO 98/38156 A1	1-21	A	JP 8-283157 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 29 October, 1996 (29.10.96) & WO 96/25161 A1 & EP 813411 A1	1-21	A	WO 96/40885 A2 (ATHENA NEUROSCIENCES, INC.) 19 December, 1996 (19.12.96) & EP 871720 A2 & JP 10-500960 A	1-21
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	JP 11-80098 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 23 March, 1999 (23.03.99) especially, page 44, Par. No. [0066] & WO 98/38156 A1	1-21												
A	JP 8-283157 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 29 October, 1996 (29.10.96) & WO 96/25161 A1 & EP 813411 A1	1-21												
A	WO 96/40885 A2 (ATHENA NEUROSCIENCES, INC.) 19 December, 1996 (19.12.96) & EP 871720 A2 & JP 10-500960 A	1-21												
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>														
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</p>										
<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</p>													
<p>Date of the actual completion of the international search 30 July, 2001 (30.07.01)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 07 August, 2001 (07.08.01)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>												
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04144

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.: 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 22 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))	
Int. Cl ⁷ A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/40, 31/4453, 31/4164, A61P43/00, 25/00, 25/16, 25/28	
B. 調査を行った分野	
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))	
Int. Cl ⁷ A61K31/135, 31/14, 31/165, 31/40, 31/4453, 31/4164, A61P43/00, 25/00, 25/16, 25/28	
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの	
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)	
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)	
C. 関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示
X	JP 11-80098 A(武田薬品工業株式会社) 23. 3月. 1999(23. 03. 99) 特に、第44頁【0066】 & WO 98/38156 A1
A	JP 8-283157 A(武田薬品工業株式会社) 29. 10月. 1996(29. 10. 96) & WO 96/25161 A1 & EP 813411 A1
A	WO 96/40885 A2(ATHENA NEUROSCIENCES, INC.) 19. 12月. 1996(19. 12. 96) & EP 871720 A2 & JP 10-500960 A
	関連する 請求の範囲の番号
	1-21
	1-21
	1-21
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
30. 07. 01	07.08.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 電話番号 03-3581-1101 内線 3451
	4C 9455

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲22は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。