

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-500319

(P2005-500319A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005. 1. 6)

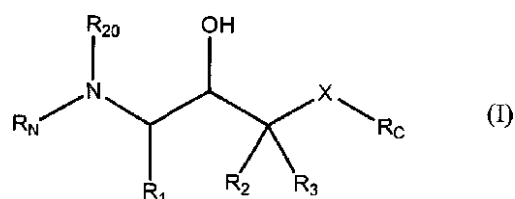
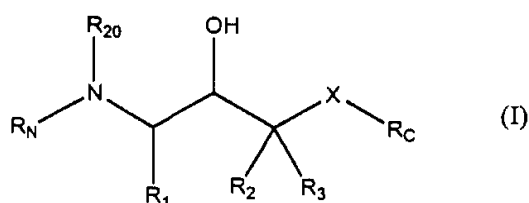
(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 233/84	C O 7 D 233/84	4 C O 5 O
A61K 31/4164	A 6 1 K 31/4164	4 C O 6 3
A61K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	4 C O 8 6
A61K 31/4196	A 6 1 K 31/4196	
A61K 31/519	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 173 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-508361 (P2003-508361)	(71) 出願人	503007313
(86) (22) 出願日	平成14年6月27日 (2002. 6. 27)		イーラン ファーマスーティカルズ、イン
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月26日 (2003. 12. 26)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/020754		アメリカ合衆国、カリフォルニア、サウス
(87) 国際公開番号	W02003/002122		サンフランシスコ、ゲイトウェイ プ
(87) 国際公開日	平成15年1月9日 (2003. 1. 9)		ールバード 800
(31) 優先権主張番号	60/301, 210	(71) 出願人	397006612
(32) 優先日	平成13年6月27日 (2001. 6. 27)		ファルマシア・アンド・アップジョン・カ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ンパニー
(31) 優先権主張番号	60/323, 396		PHARMACIA & UPJOHN
(32) 優先日	平成13年9月18日 (2001. 9. 18)		COMPANY
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国49001 ミシガン州カラ
(31) 優先権主張番号	60/332, 736		マズー、ヘンリエッタ・ストリート301
(32) 優先日	平成13年11月19日 (2001. 11. 19)		番
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病の治療に有用なβ-ヒドロキシアミン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 I :



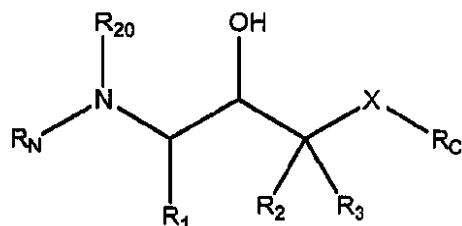
(ここに、X, R₁, R₂, R₃, R_N, R₂₀, 及びR_Cは明細書に記載した通り)

の置換アルコール化合物に関するものである。これらの化合物は、アルツハイマー病の治療又は予防に有用である。さらに詳しくは、本発明は、ベータセクレターゼ〔アミロイド前駆体タンパク質を開裂させてアミロイドベータペプチド (Aベータ; アルツハイマー病患者の脳の中に見いだされるアミロイドプラークの主成分) をつくり出す酵素〕の抑制能力を有する化合物に関するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :



(I)

10

において、

X が CR_2R_3 , C_{1-6} アルキル又はアルケニル, O, S, SO, 或いは SO_2 であり ; R_1 が、

(I) C_1-C_3 アルキル ; (C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 アルコキシで置換され又は置換されない) C_1-C_7 アルキル ; -F ; -Cl ; -Br ; -I ; -OH ; -SH ; -CN ; - CF_3 ; C_1-C_3 アルコキシ ; - $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個, 2 個又は 3 個の置換基で置換され, 或いは置換されない C_1-C_6 アルキルであって、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は独立に -H 又は C_1-C_6 アルキル, 及び - $\text{OC}=\text{ONR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ であり、

20

(II) $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$ (III) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$

(IV) 1 個又は 2 個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - CF_3 , C_1-C_3 アルコキシ, 及び - $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個, 2 個又は 3 個の置換基で置換され又は置換されない C_2-C_6 アルケニル ;

(V) 1 個又は 2 個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - CF_3 , C_1-C_3 アルコキシ, 及び - $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個, 2 個又は 3 個の置換基で置換され又は置換されない C_2-C_6 アルキニル ;

30

(VI) n_1 がゼロ又は 1 であり, $\text{R}_{1-アリール}$ が 1 個, 2 個, 3 個又は 4 個の当該アリール環上の下記置換基で置換され又は置換されないフェニル, 1-ナフチル, 2-ナフチル及びインダニル, インデニル, ジヒドロナフタリル, 或いはテトラリニル ;

(A) C_1-C_3 アルキル, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -CN, - CF_3 , C_1-C_3 アルコキシ, 及び - $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個, 2 個又は 3 個の置換基で置換され又は置換されない C_1-C_6 アルキル ;

(B) 1 個又は 2 個の二重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - CF_3 , C_1-C_3 アルコキシ, 及び - $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個, 2 個又は 3 個の置換基で置換され又は置換されない C_2-C_6 アルケニル ;

40

(C) 1 個又は 2 個の三重結合を有し、-F, -Cl, -OH, -SH, -CN, - CF_3 , C_1-C_3 アルコキシ, 及び - $\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個, 2 個又は 3 個の置換基で置換され又は置換されない C_2-C_6 アルキニル ;

(D) -F, Cl, -Br 又は -I,

(F) -C₁-C₆ アルコキシ (1個, 2個又は3個のFで任意に置換された),

(G) -NR_{N-2}R_{N-3} ここで R_{N-2} と R_{N-3} は下で定義される,

(H) -OH,

(I) -C=N,

(J) -F, -Cl, -OH, -SH, -CN, -CF₃, C₁-C₃ アルコキシ, 及び -NR_{1-a}R_{1-b} から成るグループから選ばれた 1 個, 2 個又は 3 個の置換基で置換され又は置換されない C₃-C₇ シクロアルキル; 10

(K) -CO-(C₁-C₄ アルキル),

(L) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},

(M) -CO-NR_{1-a}R_{1-b},

(N) -SO₂-(C₁-C₄ アルキル),

である -(CH₂)_{n1}-(R₁-アリール)であり、

(VII) n₁は上記の定義通りであり; R₁-ヘテロアリールは下記グループ: 20

ピリジニル, ピリミジニル, キノリニル, ベンゾチエニル, インドリル, インドリニル, ピリダジニル, ピラジニル, イソインドリル, イソキノリル, キナゾリニル, キノキサリニル, フタラジニル, イミダゾリル, イソキサゾリル, ピラゾリル, オキサゾリル, チアゾリル, インドリジニル, インダゾリル, ベンゾチアゾリル, ベンズイミダゾリル, ベンゾフラニル, フラニル, チエニル, ピロリル, オキサジアゾリル, チアジアゾリル, トリアゾリル, テトラゾリル, オキサゾロピリジニル, イミダゾピリジニル, イソチアゾリル, ナフチリジニル, シノリニル, カルバゾリル, ベーターカルボリニル, イソクロマニル, クロマニル, テトラヒドロイソキノリニル, イソインドリニル, イソベンゾテトラヒドロフラニル, イソベンゾテトラヒドロチエニル, イソベンゾチエニル, ベンズオキサゾリル, ピリドピリジニル, ベンゾテトラヒドロフラニル, ベンゾテトラヒドロチエニル, プリニル, ベンゾジオキサソリル, トリアジニル, フェノキサジニル, フェノチアジニル, プテリジニル, ベンゾチアゾリル, イミダゾピリジニル, イミダゾチアゾリル, ジヒドロベンズイソキサジニル, ベンズイソキサジニル, ベンズオキサジニル, ジヒドロベンズイソチアジニル, ベンゾピラニル, ベンゾチオピラニル, クマリニル, イソクマリニル, クロモニル, クロマノニル, ピリジニル-N-オキシド, テトラヒドロキノリニル, ジヒドロキノリニル, ジヒドロキノリノニル, ジヒドロイソキノリノニル, ジヒドロクマリニル, ジヒドロイソクマリニル, イソインドリノニル, ベンゾジオキサニル, ベンズオキサゾリノニル, ピロリル N-オキシド, ピリミジニル N-オキシド, ピリダジニル N-オキシド, ピラジニル N-オキシド, キノリニル N-オキシド, インドリル N-オキシド, インドリニル N-オキシド, イソキノリル N-オキシド, キナゾリニル N-オキシド, キノキサリニル N-オキシド, フタラジニル N-オキシド, イミダゾリル N-オキシド, イソキサゾリル N-オキシド, オキサゾリル N-オキシド, チアゾリル N-オキシド, インドリジニル N-オキシド, インダゾリル N-オキシド, ベンゾチアゾリル N-オキシド, ベンズイミダゾリル N-オキシド, ピロリル N-オキシド, オキサジアゾリル N-オキシド, チアジアゾリル N-オキシド, トリアゾリル N-オキシド, テトラゾリル N-オキシド, ベンゾチオピラニル S-オキシド, ベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド 30

から成るグループ;

から選ばれる -(CH₂)_{n1}-(R₁-ヘテロアリール)であり、

水素により置換された親の R_N-ヘテロアリール基のいずれかの環原子により、R₁-ヘテロアリール基が R₁-ヘテロアリール基への新しい結合が水素原子及びその結合を置換するよ 50

うに $-(CH_2)_{n1}$ に結合し；

ヘテロアリアルが 1 個，2 個，3 個又は 4 個の下記グループにより置換され又は置換されない：

(1) C_1-C_3 アルキル， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-I$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ，及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個，2 個又は 3 個の置換基で置換され，或いは置換されない C_1-C_6 アルキル；

(2) 1 個又は 2 個の二重結合を有し， $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ，及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個，2 個又は 3 個の置換基で置換され，或いは置換されない C_2-C_6 アルケニル；

(3) 1 個又は 2 個の三重結合を有し， $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ，及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個，2 個又は 3 個の置換基で置換され，或いは置換されない C_2-C_6 アルキニル；

(4) $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ 又は $-I$ ，

(6) $-C_1-C_6$ アルコキシ (1 個，2 個又は 3 個の F で任意に置換された)，

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は下で定義される，

(8) $-OH$ ，

(9) $-C\equiv N$ ，

20

(10) $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ，及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個，2 個又は 3 個の置換基で置換され，或いは置換されない C_3-C_7 シクロアルキル；

(11) $-CO-(C_1-C_4$ アルキル)，

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ ，

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ ，又は

(14) n_1 がゼロ， R_{1-} ヘテロアリアルがチッ素により炭素鎖に結合していないという条件下において $-SO_2-(C_1-C_4$ アルキル)；もしくは

(VIII) n_1 が上記の定義通りであり， R_{1-} ヘテロサイクルが下記グループ：

モルホリニル，チオモルホリニル，チオモルホリニル S -オキシド，チオモルホリニル S ， S -ジオキシド，ペペラジニル，ホモペペラジニル，ピロリジニル，ピロリニル，テトラヒドロピラニル，ペペリジニル，テトラヒドロフラニル，テトラヒドロチエニル，ホモペペリジニル，ホモモルホリニル，ホモモルホリニル S -オキシド，ホモチオモルホリニル S ， S -ジオキシド，オキサゾリジノニル，ジヒドロピラゾリル，ジヒドロピロリル，ジヒドロピラジニル，ジヒドロピリジニル，ジヒドロピリミジニル，ジヒドロフリル，ジヒドロピラニル，テトラヒドロチエニル S -オキシド，テトラヒドロチエニル S ， S -ジオキシド，ホモチオモルホリニル S -オキシド；

40

から選ばれる $-(CH_2)_{n1}-(R_{1-}$ ヘテロサイクル)；

R_{1-} ヘテロサイクル基は、 R_{1-} ヘテロサイクル基への新しい結合が水素原子及びその結合を置換するように水素により置換された親の R_{1-} ヘテロサイクル基のいずれかの原子により結合され；ここにヘテロサイクルは 1 個，2 個，3 個又は 4 個の下記グループで置換され又は置換されない：

(1) C_1-C_3 アルキル， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-I$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ，及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個，2 個又は 3 個の置換基で置換され，或いは置換されない C_1-C_6 アルキル；

(2) 1 個又は 2 個の二重結合を有し， $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ，及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個，2 個又は 3 個の置換基で

50

置換され、或いは置換されない C_2-C_6 アルケニル；

(3) 1個又は2個の三重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_2-C_6 アルキニル；

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) C_1-C_6 アルコキシ、

(6) $-C_1-C_6$ アルコキシ(1個、2個、又は3個のFで任意に置換された)、

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は下で定義されている、

10

(8) $-OH$ 、

(9) $-C\equiv N$ 、

(10) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ ；から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され又は置換されない C_3-C_7 アルキル；

(11) $-CO-(C_1-C_4$ アルキル),

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

20

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(14) $-SO_2-(C_1-C_4$ アルキル),

(15) n_1 がゼロ、 R_{1-h} テロサイクルがチッ素により炭素鎖に結合していない条件下にある $=O$ ；

であり；

R_2 が、

(I) $-H$ ；

(II) C_1-C_3 アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_1-C_6 アルキル；

30

(III) $-(CH_2)_{0-4}-R_{2-1}$ ここで R_{2-1} は R_{1-} アリール 又は R_{1-h} テロアリール；

(IV) 1個又は2個の二重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_2-C_6 アルケニル；

(V) 1個又は2個の三重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_2-C_6 アルキニル；

40

(VI) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル；

であり、

R_3 が

(I) $-H$ ；

(II) C_1-C_3 アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_1-C_6 アルキル；

50

(III) $-(CH_2)_{0-4}-R_{2-1}$ ここで R_{2-1} は R_{1-} アリール 又は R_{1-} ヘテロアリール；

(IV) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の2重結合を持った)，

(V) C_2-C_6 アルキニル (1個又は2個の3重結合を持った)，又は

(VI) $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ，及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個，2個又は3個の置換基で置換され，或いは置換されない $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル；

であり、

R_2 及び R_3 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素原子数3個，4個，5個，6個及び7個の炭素環を形成しており；1個の炭素原子が $-O-$ ， $-S-$ ， $-SO_2-$ ，及び $-NR_{N-2}-$ から成るグループから選ばれたヘテロ原子により置換され，或いは置換されておらず、 R_{N-2} は下記に定義される通りであり、

R_N は、

(I) X_N が下記のグループ：

(A) $-CO-$ ，

(B) $-SO_2-$ ，

(C) R' 及び R'' は同じ又は異なる基であり，且つ $-H$ 及び C_1-C_4 アルキルである $-(CR'R'')_{1-6}$ ；

(D) X_{N-1} が $-O-$ ， $-S-$ 及び $-NR'$ から成るグループから選ばれ， R' 及び R'' は上記の定義通りである $-CO-(CR'CR'')_{1-6}-X_{N-1}$ ；又は

又は

(E) 一重結合；

から選ばれた $R_{N-1}-X_N$ であり，

R_{N-1} が、下記グループ：

(A) R_N -アリール がフェニル，1-ナフチル，2-ナフチル，テトラリニル，インダニル，又は6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり，同じ又は異なる1個，2個又は3個の下記置換基で置換され，或いは置換されない R_N -アリール：

(1) C_1-C_3 アルキル， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-I$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ，及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個，2個，又は3個の置換基で置換され，或いは置換されない C_{1-6} アルキル；

10

20

30

(2) $-\text{OH}$,(3) $-\text{NO}_2$,(4) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, 又は $-\text{I}$,(5) $-\text{CO}-\text{OH}$,(6) $-\text{C}\equiv\text{N}$,(7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-2}$ と $\text{R}_{\text{N}-3}$ は同じ又は異なり、

下記のグループから選択される:

(a) $-\text{H}$,(b) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル (下記より成るグループから選択される1つの置換基で任意に置換された):(i) $-\text{OH}$, 及び(ii) $-\text{NH}_2$,(c) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル (1個, 2個, 又は3個の $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, 又は $-\text{I}$ で任意に置換される),(d) $-\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル,(e) $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$,(f) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル})$,(g) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル (1個又は2個の2重結合を持った),(h) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル (1個又は2個の3重結合を持った),(i) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル鎖 (1個の2重結合及び1個の3重結合を持った),(j) $-\text{R}_1$ -アリール, 及び(k) $-\text{R}_1$ -ヘテロアリール,(8) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$,(9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル})$ (1個, 2個, 又は3個の2重結合を持った),(10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル})$ (1個, 2個, 又は3個の3重結合を持った),(11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$,(12) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -アリール,(13) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロアリール,(14) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロサイクル,

(15) $\text{R}_{\text{N}-4}$ が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルから成るグループから選ばれ、各グループは1個, 2個, 3個又は4個の C_1-C_6 アルキルで置換され、或いは置換されない $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$;

10

20

30

40

50

(16) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-5}$ は下記の

グループから選択される:

- (a) C_1-C_6 アルキル,
- (b) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-アリール})$,
- (c) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の2重結合を持った),
- (d) C_2-C_6 アルキニル (1個又は2個の3重結合を持った),
- (e) C_3-C_7 シクロアルキル, そして
- (f) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_1\text{-ヘテロアリール})$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ アルキル})$,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$,
 (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$,
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ ここで R_{N-5} は同じ又は異なる,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, ここで R_{N-5} は同じ又は異なる,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, ここで R_{N-5} は同じ又は異なる,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ここで R_{N-5} と R_{N-2} は同じ又は異なる,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$,

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-アリアル-1})_2$ ここで $R_{N-アリアル-1}$ は $-H$ 又は $C_1-C_4 \text{ アルキル}$,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル (1個, 2個, 3個, 4個, 又は 5個の } -F \text{ で任意に置換された)})$,

(35) $C_3-C_7 \text{ シクロアルキル}$,

(36) $C_2-C_6 \text{ アルケニル (1個又は2個の2重結合を持ち } C_1-C_3 \text{ アルキル, } -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C\equiv N, -CF_3, C_1-C_3 \text{ アルコキシ, 又は } -NR_{1-a}R_{1-b}, \text{ で任意に置換される)})$,

(37) $C_2-C_6 \text{ アルキニル (1個又は2個の3重結合を持ち } C_1-C_3 \text{ アルキル, } -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C\equiv N, -CF_3, C_1-C_3 \text{ アルコキシ, 又は } -NR_{1-a}R_{1-b}, \text{ で任意に置換された)})$,

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ここで R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じ又は異なり得る,

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7 \text{ シクロアルキル}$,

(B) $-R_N-$ ヘテロアリアル, ここに $-R_N-$ ヘテロアリアル は、ピリジニル, ピリミジニル,

10

20

30

40

50

キノリニル, ベンゾチエニル, インドリル, インドリニル, ピリダジニル, ピラジニル, イソインドリル, イソキノリル, キナゾリニル, キノキサリニル, フタラジニル, イミダゾリル, イソキサゾリル, ピラゾリル, オキサゾリル, チアゾリル, インドリジニル, インダゾリル, ベンゾチアゾリル, ベンズイミダゾリル, ベンゾフラニル, フラニル, チエニル, ピロリル, オキサジアゾリル, チアジアゾリル, トリアゾリル, テトラゾリル, オキサゾロピリジニル, イミダゾピリジニル, イソチアゾリル, ナフチリジニル, シノリニル, カルバゾリル, ベーターカルボリニル, イソクロマニル, クロマニル, テトラヒドロイソキノリニル, イソインドリニル, イソベンゾテトラヒドロフラニル, イソベンゾテトラヒドロチエニル, イソベンゾチエニル, ベンズオキサゾリル, ピリドピリジニル, ベンゾテトラヒドロフラニル, ベンゾテトラヒドロチエニル, プリニル, ベンゾジオキソリル, トリアジニル, フェノキサジニル, フェノチアジニル, プテリジニル, ベンゾチアゾリル, イミダゾピリジニル, イミダゾチアゾリル, ジヒドロベンズイソキサジニル, ベンズイソキサジニル, ベンズオキサジニル, ジヒドロベンズイソチアジニル, ベンゾピラニル, ベンゾチオピラニル, クマリニル, イソクマリニル, クロモニル, クロマノニル, ピリジニル-N-オキシド; から成るグループから選ばれ、

R_N -ヘテロアリアル基は親 R_N -ヘテロアリアル基の、水素により、新しい R_N -ヘテロアリアル基への結合が水素原子及びその結合を置換するように置換されたいずれかの原子と結合し、

ヘテロアリアルは 1 個, 2 個, 3 個又は 4 個の下記置換基:

(1) C_1-C_6 アルキル, C_1-C_3 アルキル, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 アルコキシ, 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$, から成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される),

(2) $-OH$,

(3) $-NO_2$,

(4) $-F$, $-Cl$, $-Br$, 又は $-I$,

(5) $-CO-OH$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なり,

下記より成るグループから選択される:

(a) $-H$,

(b) $-C_1-C_6$ アルキル(下記のグループから選択される1つの

置換基で任意に置換される):

(i) $-OH$, 及び

(ii) $-NH_2$,

(c) $-C_1-C_6$ アルキル(1個, 2個, 又は3個の $-F$, $-Cl$, $-Br$, or $-I$,

で任意に置換される),

(d) $-C_3-C_7$ シクロアルキル,

(e) $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$,

(f) $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_3 \text{ アルキル})$,

(g) $-C_2-C_6$ アルケニル(1個又は2個の2重結合を持った),

(h) $-C_2-C_6$ アルキニル(1個又は2個の3重結合を持った),

(i) $-C_1-C_6$ アルキル鎖(1個の2重結合と1個の3重結合を

持った),

(j) $-R_{1-アリール}$, 及び

(k) $-R_{1-ヘテロアリール}$,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$,

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ アルケニル}(1個, 2個, 又は3個の2重結合を持った),$

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ アルキニル}(1個, 2個又は3個の3重結合を持った),$

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$,

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-アリール}$,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-ヘテロアリール}$,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-ヘテロサイクル}$,

で置換され、

10

20

30

40

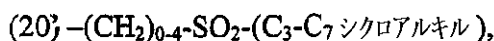
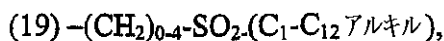
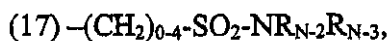
50

(15) R_{N-4} が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルから成るグループから選ばれ、各グループが 1 個、2 個、3 個又は 4 個の C_1-C_6 アルキルで置換され又は置換されない $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$;

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ ここで R_{N-5} は下記より

成るグループから選択される:

- (a) C_1-C_6 アルキル,
- (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-アリアル})$,
- (c) C_2-C_6 アルケニル (1 個又は 2 個の 2 重結合を有する),
- (d) C_2-C_6 アルキニル (1 個又は 2 個の 3 重結合を有する),
- (e) C_3-C_7 シクロアルキル, 及び
- (f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-ヘテロアリアル})$,

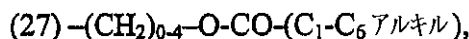


(21) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{-N(H 又は R}_{N-5}\text{)-CO-O-R}_{N-5}$ ここで R_{N-5} は同じ又は
異なり得る,

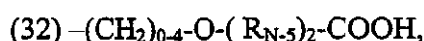
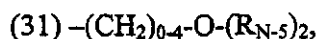
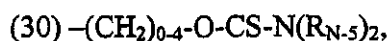
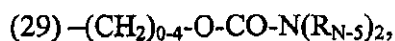
(22) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{-N(H 又は R}_{N-5}\text{)-CO-N(R}_{N-5}\text{)}_2$, ここで R_{N-5} は同じ又は
異なり得る,



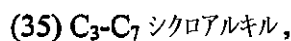
(24) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{-N(-H 又は R}_{N-5}\text{)-CO-R}_{N-2}$ ここで R_{N-5} と R_{N-2} は同じ
又は異なり得る,



(28) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{-O-P(O)-(OR}_{N-\text{アール}-1}\text{)}_2$ ここで $\text{R}_{N-\text{アール}-1}$ は -H 又は
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ アルキル,



(34) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{-O-(C}_1\text{-C}_6\text{ アルキル (1個, 2個, 3個, 4個, 又は5個の } \text{-F} \text{ で任意に置換される)},$



(36) $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルケニル (1個又は2個の2重結合を持ち $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル,
 -F , -Cl , -Br , -I , -OH , -SH , $\text{-C}\equiv\text{N}$, -CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルコキシ, 又は $\text{-NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, で任意に置換される),

(37) $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキニル (1個又は2個の3重結合を持ち, $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル,
 -F , -Cl , -Br , -I , -OH , -SH , $\text{-C}\equiv\text{N}$, -CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルコキシ, 又は $\text{-NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, で任意に置換される),

10

20

30

40

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ ここで R_{N-5} と R_{N-2} は
同じ又は異なり得る,

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル,

(C) $R_{N-アリアル}-W-R_{N-アリアル}$,

(D) $R_{N-アリアル}-W-R_{N-ヘテロアリアル}$,

(E) $R_{N-アリアル}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$, ここで $R_{N-1-ヘテロサイクル}$ は $R_{1-ヘテロサイクル}$, と同じ

(F) $R_{N-ヘテロアリアル}-W-R_{N-アリアル}$,

10

(G) $R_{N-ヘテロアリアル}-W-R_{N-ヘテロアリアル}$,

(H) $R_{N-ヘテロアリアル}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$,

(I) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-アリアル}$, ここで $R_{N-ヘテロサイクル}$ は $R_{1-ヘテロサイクル}$, と同じ

(J) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-ヘテロアリアル}$,

(K) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$,

ここでは

(6) $-(CH_2)_{0-4}$,

(7) $-O-$,

20

(8) $-S(O)_{0-2}$,

(9) $-N(R_{N-5})-$ ここで R_{N-5} は上で定義されている, 又は

(10) $-CO-$;

(II) $-CO-(C_1-C_{10}アルキル)$ ここでアルキルは下記のグループから選択される1~3個の
置換基で任意に置換される:

(A) $-OH$,

(B) $-C_1-C_6$ アルコキシ,

30

(C) $-C_1-C_6$ チオアルコキシ,

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ ここで R_{N-8} は H , C_1-C_6 アルキル又はフェニルである,

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

(F) $-CO-R_{N-4}$ ここで R_{N-4} ,

(G) $-SO_2-(C_1-C_8アルキル)$,

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

(I) $-NH-CO-(C_1-C_6アルキル)$,

40

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ ここで R_{N-8} ,

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

(L) $-R_{N-4}$,

(M) $-O-CO-(C_1-C_6アルキル)$,

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ ここで R_{N-8} は同じ又は異なる,

(O) $-O-(C_1-C_5 \text{ アルキル})-COOH$,

(P) $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル}(1\text{個}, 2\text{個}, \text{又は} 3\text{個の } -F, -Cl, -Br, \text{又は} -I$
で任意に置換される),

(Q) $-NH-SO_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$, そして

(R) $-F, -Cl$,

(III) $-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$, ここでアルキルは下記より成るグループから
選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される

10

(A) $-OH$,

(B) $-C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$,

(C) $-C_1-C_6 \text{ チオアルコキシ}$,

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ ここで R_{N-8} は $-H$, $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 又はフェニル,

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

(F) $-CO-R_{N-4}$ ここで R_{N-4} は上で定義されている,

(G) $-SO_2-(C_1-C_8 \text{ アルキル})$,

20

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

(I) $-NH-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$,

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ ここで R_{N-8} ,

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

(L) $-R_{N-4}$,

(M) $-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$,

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ ここで R_{N-8} は同じ又は異なる,

(O) $-O-(C_1-C_5 \text{ アルキル})-COOH$,

30

(P) $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル } 1\text{個}, 2\text{個}, \text{又は} 3\text{個の } -F, -Cl, -Br, \text{又は} -I$
で任意に置換される),

(Q) $-NH-SO_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$, そして

(R) $-F$, 又は $-Cl$,

(IV) $-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-S-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ (ここでアルキルは下記のグループから
選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される)

40

(A) $-OH$,

(B) $-C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$,

(C) $-C_1-C_6 \text{ チオアルコキシ}$,

(D) $-CO-O-R_{N-8}$,

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

- (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-4}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-4}}$ は上で定義される,
 (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル}),$
 (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,
 (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$
 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$ は上で定義される,
 (K) $-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,
 (L) $-\text{R}_{\text{N-4}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-4}}$ は上で定義される,
 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$
 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-8}}\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$ は同じ又は異なる,
 (O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH},$
 (P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル (1個, 2個, 又は3個の } -\text{F, } -\text{Cl, } -\text{Br, 又は } -\text{I}$

で任意に置換される),

(Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$ 及び

(R) $-\text{F, or } -\text{Cl},$

(V) $-\text{CO}-\text{CH}(-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-10}})-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}_{\text{N-アリール}}/\text{R}_{\text{N-ヘテロアリール}},$ ここで $\text{R}_{\text{N-10}}$ は

下記より成るグループから選択される:

(A) $-\text{H},$

(B) $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル},$

(C) $\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル},$

(D) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルケニル (1個の2重結合を持つ)},$

(E) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルキニル (1個の3重結合を持つ)},$

(F) $\text{R}_{\text{N-アリール}},$ 及び

(G) $\text{R}_{\text{N-ヘテロアリール}},$ 又は

(VI) $-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ ここでアルキルは下記より成るグループから選択される

1個又は2個の置換基で任意に置換される:

(A) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH},$

(B) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ},$

(C) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ チオアルコキシ},$

(D) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$ は $-\text{H}, \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}$ 又は $\text{フェニル},$

(E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,

(F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-4}},$

10

20

30

40

(G) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル}),$

(H) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-2}$ と $\text{R}_{\text{N}-3}$ は同じ又は異なる,

(I) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$

(J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-3},$

(K) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-2}$ と $\text{R}_{\text{N}-3}$ は同じ又は異なる,

(L) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4},$

(M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$

(N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-8}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-8}$ は同じ又は異なる,

(O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH},$

(P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル (1個, 2個, 又は3個の } -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, \text{ 又は } -\text{I} \text{ で任意に置換される}),$

(Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$ そして

(R) $-\text{F}, \text{ 又は } -\text{Cl},$

ここで R_{C} は:

(I) $-\text{C}_1-\text{C}_{10} \text{ アルキル (} \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル, } -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3,$

$\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ, } -\text{O}-\text{フェニル, } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}, -\text{OC}=\text{O NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}, -\text{S}(=\text{O})_{0-2}, -\text{NR}_{1-a}\text{C}=\text{O NR}_{1-a}\text{R}_{1-b},$
 $-\text{C}=\text{O NR}_{1-a}\text{R}_{1-b},$ そして $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{ NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ から成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される),

(II) $-(\text{CH}_2)_{0-3}-(\text{C}_3-\text{C}_8) \text{ シクロアルキル (ここでシクロアルキルは } \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル, } -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br},$
 $-\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{ C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ, } -\text{O}-\text{フェニル, } -\text{CO}-\text{OH}, -\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル}), \text{ 及び}$
 $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換され得る),

(III) $-(\text{CR}_{\text{C}-x}\text{R}_{\text{C}-y})_{0-4}-\text{R}_{\text{C-アリアル}}$ ここで $\text{R}_{\text{C}-x}$ と $\text{R}_{\text{C}-y}$ は

(A) $-\text{H},$

(B) $\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル (1個又は2個の } \text{OH} \text{ で任意に置換される),}$

(C) $\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルコキシ (1個, 2個又は3個の } \text{F} \text{ で任意に置換される),}$

(D) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル,}$

(E) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルケニル (1個又は2個の2重結合を含む),}$

(F) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルキニル (1個又は2個の3重結合を含む),}$

(G) フェニル,

で置換され、

$\text{R}_{\text{C}-x}$ 及び $\text{R}_{\text{C}-y}$ とこれらが結合している炭素が一緒になって3個, 4個, 5個, 6個又は7個の炭素原子から成る炭素環を形成し; 1個の炭素原子が $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, 及び $-\text{NR}_{\text{N}-2}$ から成るグループから選ばれたヘテロ原子により置換され又は置換されず; $\text{NR}_{\text{N}-2}$ と $\text{R}_{\text{C-アリアル}}$ は $\text{R}_{\text{N-アリアル}}$ と同じであり、

10

20

30

40

50

- (IV) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$ ここで $\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$ は $\text{R}_{\text{N}}-\text{ヘテロアリール}$ と同じ,
 (V) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}$,
 (VI) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$,
 (VII) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}$,
 (VIII) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$,
 (IX) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}$ そしてここで $\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}$ は $\text{R}_{\text{L}}-\text{ヘテロサイクル}$

と同じ,

10

- (X) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}$,
 (XI) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}-\text{R}_{\text{C}}-\text{アリール}$,
 (XII) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$,
 (XIII) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}$,
 (XIV) $-(\text{CR}_{\text{C-x}}\text{R}_{\text{C-y}})_{0-4}-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}$,
 (XV) $-[\text{C}(\text{R}_{\text{C-1}})(\text{R}_{\text{C-2}})]_{1-3}-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_{\text{C-3}})_2$ ここで $\text{R}_{\text{C-1}}$ と $\text{R}_{\text{C-2}}$ は同じ又は異なり,

下記より成るグループから選択される:

20

(A) -H,

(B) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル (C_1-C_3 アルキル, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 アルコキシ, -O-フェニル, そして $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される),

(C) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の2重結合を持ち C_1-C_3 アルキル, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 アルコキシ, -O-フェニル, そして $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で置換される),

(D) C_2-C_6 アルキニル (1個又は2個の3重結合を持ち C_1-C_3 アルキル, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 アルコキシ, -O-フェニル, 及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される),

30

(E) $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$,

(F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル (C_1-C_3 アルキル, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 アルコキシ, -O-フェニル, 及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される),

(G) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}}'-\text{アリール}$ ここで $\text{R}_{\text{C}}'-\text{アリール}$ は $\text{R}_{\text{L}}-\text{アリール}$ について定義

40

されている通り,

(H) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール}$,

(I) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル}$,

(J) $-\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロアリール}$,

(K) $-\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロサイクル}$,

(M) $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-R}_{\text{C}-4}\text{-(CH}_2)_{0-4}\text{-R}_{\text{C}'\text{-アリール}}$ ここで $\text{R}_{\text{C}-4}$ は $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 又は $-\text{NR}_{\text{C}-5}$ ここで $\text{R}_{\text{C}-5}$ は $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル,

(N) $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-R}_{\text{C}-4}\text{-(CH}_2)_{0-4}\text{-R}_{\text{C}}\text{-ヘテロアリール}$, そして

(O) $-\text{R}_{\text{C}'\text{-アリール}}$,

そしてここで $\text{R}_{\text{C}-3}$ は同じ又は異なり:

(A) $-\text{H}$,

(B) $-\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル ($\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ, $-\text{O}$ -フェニル, そして $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループより選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される),

(C) $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルケニル (1個又は2個の2重結合を持ち, $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ, $-\text{O}$ -フェニル, 及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される),

(D) $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキニル (1個又は2個の3重結合を持ち, $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ, $-\text{O}$ -フェニル, 及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される),

(E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-C}_3\text{-C}_7$ シクロアルキル ($\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ, $-\text{O}$ -フェニル, そして $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される),

(F) $-\text{R}_{\text{C}'\text{-アリール}}$,

(G) $-\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロアリール}$,

(H) $-\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロサイクル}$,

(I) $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ アルキル})\text{-R}_{\text{C}'\text{-アリール}}$,

(J) $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ アルキル})\text{-R}_{\text{C}}\text{-ヘテロアリール}$, 又は

(K) $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ アルキル})\text{-R}_{\text{C}}\text{-ヘテロサイクル}$,

(XVI) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C}}\text{-アリール})_2$ ここで $\text{R}_{\text{C}}\text{-アリール}$ は同じ又は異なり, 上で定義されている,

(XVII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロアリール})_2$ ここで $\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロアリール}$ は同じ又は異なり, 上で定義されている,

(XVIII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C}}\text{-アリール})(\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロアリール})$,

(XIX) シクロペンチル, シクロヘキシル, 又はシクロヘプチル環で $\text{R}_{\text{C}}\text{-アリール}$ 又は $\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロアリール}$ 又は $\text{R}_{\text{C}}\text{-ヘテロサイクル}$ に融合しており, シクロペンチル, シクロヘキシル, 又はシクロヘプチルの炭素の1つは任意に NH , $\text{NR}_{\text{N}-5}$, O , 又は $\text{S}(=\text{O})_{0-2}$ に置換され, シクロペンチル, シクロヘキシル, 又はシクロヘプチルは任意に1個又は2個の $-\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルコキシ, $=\text{O}$, 又は $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ と置換することが出来る,

10

20

30

40

50

(XX) C_2-C_{10} アルケニル(1個又は2個の2重結合を持ち C_1-C_3 アルキル, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_6 アルコキシ, -O-フェニル, 及び -NR_{1-a}R_{1-b} より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される),

(XXI) C_2-C_{10} アルキニル(1個又は2個の3重結合を持ち C_1-C_3 アルキル, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_6 アルコキシ, -O-フェニル, そして -NR_{1-a}R_{1-b} より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される),

(XXI) $-(CH_2)_{0-1}-CH(R_{C-6})(CH_2)_{0-1}-R_{C-アリアル}$ 及び R_{C-6} is $-(CH_2)_{0-6}-OH$,

10

(XXII) $-(CH_2)_{0-1}-CH(R_{C-6})(CH_2)_{0-1}-R_{C-ヘテロアリアル}$,

(XXIII) $-(CH_2)_{0-1}-CH(R_{C-アリアル} \text{ 又は } R_{C-ヘテロアリアル})-CO-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$,

(XXIV) $-(CH_2)_{0-1}-CH(OH)-CH(OH)-NO_2$,

(XXV) $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-OH$,

(XXVII) $-(CH_2)_2-NH-CH_2-CH(O-CH_2-CH_3)_2$,

(XXVIII) -H,

(XXIX) $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{1-a})(NR_{1-a}R_{1-b})$; そして

20

ここで R_{20} は H 又は C_1-C_6 アルキル又はアルケニル。

である、式 (I) の化合物。

【請求項 2】

医薬品として使用できる、請求項 1 記載の化合物の塩又はエステル。

【請求項 3】

X が CR_2R_3 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

X が O である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

X が S である、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 6】

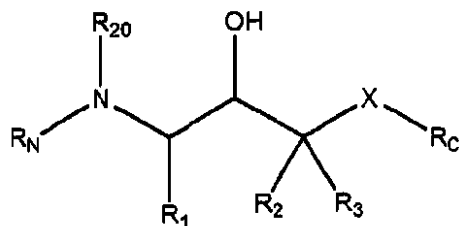
X が SO である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

X が SO_2 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

式 (I) :



40

(I)

の化合物 (ここに R_1 , R_2 , R_3 , X, R_N , R_{20} , 及び R_C は請求項 1 記載の通り), 又は医薬品として使用できるその塩又はエステルを作る方法。

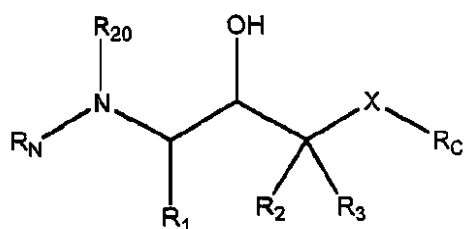
【請求項 9】

アルツハイマー病から成るグループから選ばれた病気の患者を治療し、又はこれらの病気

50

への罹患を予防し；アルツハイマー病の予防を助け又はアルツハイマー病の発病を遅らせ；軽い認識障害（MCI）を起こした患者を治療し，及び／或いはMCIからADへ進むような患者についてアルツハイマー病を予防し又は患者の発病を遅らせ；ダウン症候群を治療し；ダッチ型のアミロイド症を伴う遺伝性の脳出血を有するヒトを治療し；脳アミロイド脈管障害を治療し及び／又はその潜在的な後遺症，即ち単発性及び再発性の葉出血を予防し；血管性及び変性起源の混合痴呆，パーキンソン病に関連した痴呆，進行性核上麻痺に関連した痴呆，皮質基底変性に関連した痴呆，又は散在性リューイ体型アルツハイマー病を含む，その他の変性痴呆；並びに式（I）（ここに R_1 ， R_2 ， R_3 ， X ， R_N ， R_{20} 及び R_C は請求項1記載通り）の置換アルコール，又は医薬品として使用できるその塩又はエステルから成るグループから選ばれた治療有効量の化合物を投与する、治療が必要な患者の治療方法。

10

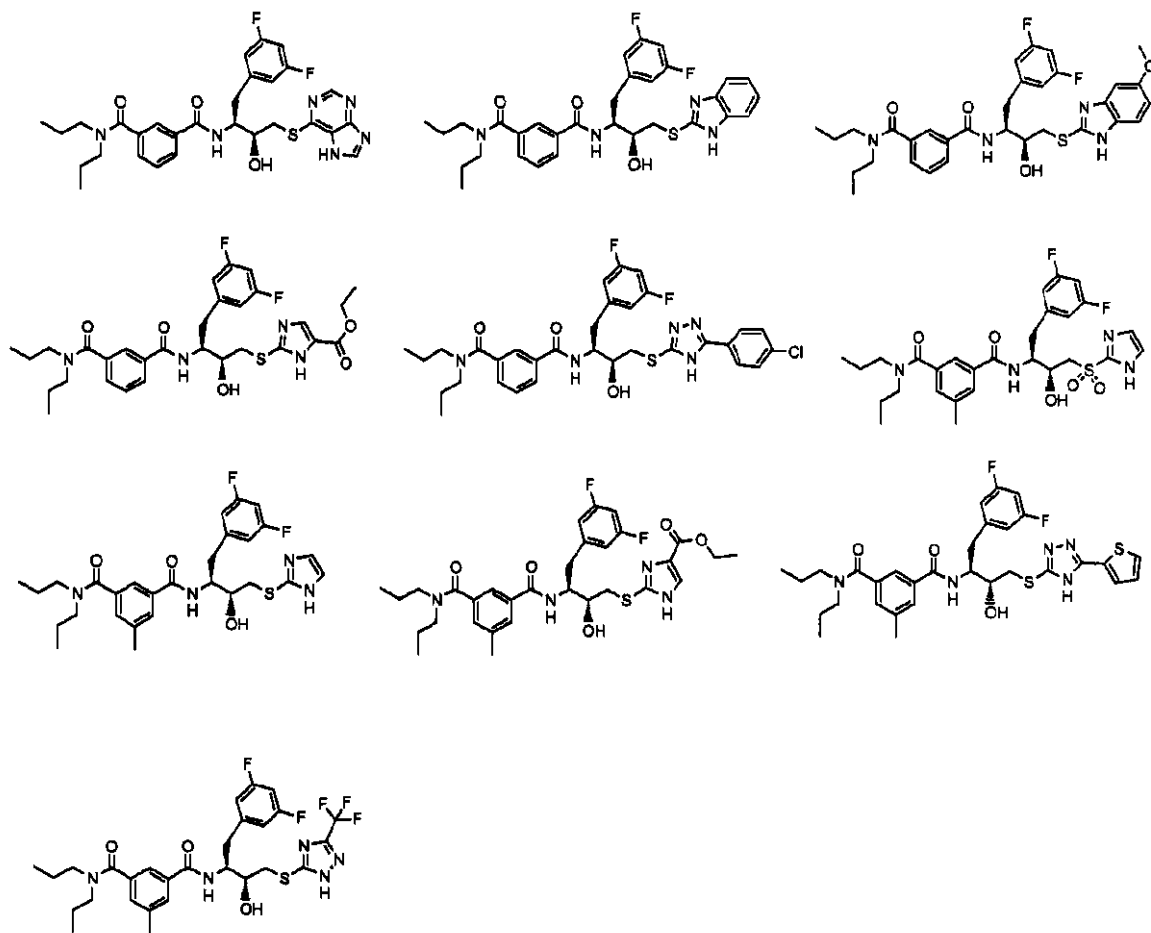


(I)

20

【請求項10】

下記：



(XXI)

30

40

から成るグループから選ばれた化合物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国暫定出願、一連番号 60/301210（出願日：2001年6月27日）；米国暫定出願、一連番号 60/323396（出願日：2001年9月18日）及び米国暫定出願、一連番号 60/332736（出願日：2001年11月19日）について、その優先権を主張するものである。

【0002】

発明の背景

発明の分野

本発明は、ヒドロキシアルキルアミン誘導体、及びアルツハイマー病及びこれに類似の病気の治療に有用な化合物に関するものである。さらに詳しく述べれば、本発明は、ベータセクレターゼ〔アミロイド前駆体タンパク質を開裂させて、アルツハイマー病患者の脳の中に見いだされるアミロイドプラークの主要成分であるアミロイド ベータペプチド（Aベータ）を創り出す酵素〕を抑制する能力の有る化合物を指向するものである。

【0003】

関連技術の説明

アルツハイマー病（AD）は、主に老化に関連して起こる脳の進行性変性病変である。ADの臨床的な徴候は、記憶、認識、論証、判断、及び見当識の能力が喪失することに在る。この病気が進行するにつれて、運動、知覚、及び言語の能力も影響を受け、遂には全体的な多認識機能障害に至る。これらの知覚喪失は徐々に起こるものではあるが、通常は、4年乃至12年の間に強度障害に陥り、遂には死に至るものである。

【0004】

アルツハイマー病は、主に脳における2つの病理学的観察結果：即ち、神経細線維のもつれ及びベータアミロイド（又は神経炎）プラーク（主にAベータとして知られるペプチドフラグメントの塊で構成される）により特徴付けられる。ADの患者は脳及び脳血管に、特徴的なベータアミロイドの蓄積（それぞれ、ベータアミロイド プラーク及びベータアミロイド血管障害）、並びに神経細線維のもつれが認められる。神経細線維のもつれは、アルツハイマー病だけでなく、その他の痴呆誘発性不全においても見られる現象である。解剖を行うことにより、これらの病変は、ヒトの脳において記憶及び認識を司る重要な領域に見いだされることが多い。

【0005】

例え臨床的にはADに罹っていないなくても、これより数は少ないが、老人なら誰でも脳の中にこれらの病変が比較的小さな解剖学的分布で見いだされる。アミロイドプラーク及び血管アミロイド障害は、トリソミー21（ダウンス症候群）患者、ダッチ型アミロイドーシス（HCHWA-D）を伴う遺伝性脳出血患者、及びその他の神経性不全患者に見いだされる特徴でもある。ベータアミロイドはADの決定的な特徴であり、現在、これが病気発現の原因物質又は因子であると信じられている。認識活動を司る脳領域へのAベータ沈着が、AD発現の主な要因である。ベータアミロイドプラークは、主にアミロイド ベータペプチド（Aベータ；時としてベータA4とも呼ばれることが有る）で構成されている。Aベータペプチドは、アミロイド前駆体タンパク質（APP）のタンパク質分解により誘導され、39個－42個のアミノ酸で構成されている。APPの処理には、セクレターゼと呼ばれる数個のプロテアーゼが係わっている。

【0006】

ベータセクレターゼによるAベータペプチドのN末端におけるAPPの開裂、及び1個又は2個以上のガンマセクレターゼによるC末端におけるAPPの開裂は、ベータアミロイド経路、即ちそれによりAベータが生成する経路を構成する。アルファセクレターゼによるAPPの開裂は、アフファースAPP、即ちベータアミロイドプラークを形成しないAPPの分泌形を創り出す。この代替経路が、Aベータペプチドの形成を妨げる。APPのフラグメントをタンパク質分解処理する方法については、例えば米国特許、第5,441,870号；第5,721,130号；及び第5,942,400号の中に記載されている。

【0007】

アスパルチルプロテアーゼは、ベータセクレターゼの開裂サイトにおいてA P Pの処理を司る酵素であることが突き止められている。ベータセクレターゼ酵素は、BACE, A s p, アムマメプシンを含む、種々の命名法を使用して開示されている。例えば、Sindhaら, 1999, Nature 402: 537-554 (p.501) 及び公開P C T出願 W0 00/17369を参照されたい。

【0008】

何系列かの証拠により、ベータアミロイドペプチド（A ベータ）の進行性脳堆積が、A Dの病因において重要な役割を演じ、何年又は何十年の間に認識不全を進行させることが示されている。例えば、Selkoe, 1991; Neuron 6: 487を参照されたい。培養液の中で育成させた脳細胞からA ベータが放出され、正常な個人及びA D患者の脳液（C S F）のいずれの中にも、A ベータが存在することが証明された。例えば、Seubertら, 1992; Nature 359: 325-327を参照されたい。

10

【0009】

ベータセクレターゼによりA P Pを処理すると、A ベータ ペプチドが蓄積し、この酵素の活性を抑制することにより、A Dの治療のために望ましい効果が得られることが示唆された。A P Pを生体内のベータセクレターゼ開裂サイトで処理すると、A ベータの生成速度が抑えられ、従ってA Dの治療標的として有用であると考えられる。例えば、Sabbagh, M.ら, 1997, Alz. Dis. Rev. 3, 1-19を参照されたい。

【0010】

BACE1でノックアウトしたマウスはA ベータを造ることができず、正常な表現型を示す。A P Pを過剰発現している遺伝子導入マウスと掛け合わせると、その子孫の脳抽出液中のA ベータ量は、正常なマウスと比較して減少している（Luoら, 2001 Nature Neuroscience 4: 231-232）。この事実は、さらに脳の中でベータセクレターゼ活性が抑制されてA ベータの量が減少する。この事実は、A D及びその他のベータアミロイド不全の治療方法を提供するとの提案を支持するものである。

20

【0011】

「ベータセクレターゼ酵素の組成物と方法」と題された、公開P C T出願 W0 00/47618には、ベータセクレターゼ酵素及びその使用方法が記載されている。この公開出願には、当該酵素の活性サイトに結合し、当該酵素をアフィニティカラム精製に使用する場合に有用な、オリゴペプチド抑制剤についても開示されている。さらに、W0 00/77030には、スタチン分子に基づくベータセクレターゼ活性のテトラペプチド抑制剤についても開示されている。

30

【0012】

これまでに、種々の医薬品がアルツハイマー病の治療剤として提案されてきた。しかし、真の成功を収めた薬剤はまだ無い。米国特許, 第5,175,281号は、21-アミノステロイドがアルツハイマー病の治療に有用であるとして、その開示を行っている。米国特許, 第5,502,187号は、アルツハイマー病の治療薬として2環のヘテロ環状アミンを、有用な薬剤として開示している。

【0013】

本発明における化合物の修飾同配体であるヒドロキシエチレン核はH I Vのプロテアーゼ抑制の分野で使用され、成功を収めてきた。これらのヒドロキシエチレンに基づく化合物の多くについては、その作り方とともに良く知られている。例えば、J. Med. Chem. 37, 3100-3107 (1994)を参照されたい。Dreyerらによるヨーロッパ特許, 第603309号は、H I V抑制を指向した類似の同配体戦略に関する特許である。但し、当該特許の中で扱われている全ての化合物には、本発明の化合物の中には無い、N末端上に付加されたアミノ酸が含まれている。

40

【0014】

現在、アルツハイマー病の進行を止め、又はその進行を防止するための有効な治療方法は存在しない。従って、先ずアルツハイマー病の進行を遅らせ、又はそれを予防する能力を有する医薬品が緊急に求められている。

50

【0015】

ベータセクレターゼの有効な抑制剤であり、ベータセクレターゼが仲介するAPPの開裂を抑制し、Aベータの生産を有効に抑制する薬剤であり、且つアミロイドベータの蓄積又はプラークを有効に減少させる化合物が、ADなど、アミロイドベータ蓄積又はアミロイドプラークにより特徴付けられる病気の治療及び予防に使用する目的で求められている。

【0016】

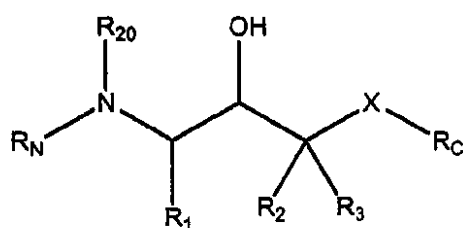
発明の要約

本発明は、下式の置換アルコール化合物、当該化合物を含む医薬品組成物、及び当該化合物又は組成物をアルツハイマー病の治療に使用する方法に関するものであり、さらに詳しくは、アミロイド前駆体タンパク質を開裂させて、アルツハイマー病患者の脳の中で見いだされるアミロイドプラークの主要成分であるAベータペプチドをつくり出す酵素、ベータセクレターゼを抑制することのできる化合物に関するものである。

10

【0017】

一つの側面において、本発明は式I：



20

(I)

の化合物、又は医薬品として使用できるその塩又はエステルを提供し；

XはC₁-6のアルキル又はアルケニル、O、S、SO、又はSO₂であり；

R₁は、

(I) C₁-C₃アルキル、(C₁-C₃アルキル及びC₁-C₃アルコキシで置換され又は置換されない) C₁-C₇アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-CN、-CF₃、C₁-C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されないC₁-C₆アルキルであって、R_{1-a}及びR_{1-b}は独立に-H又はC₁-C₆アルキル、及び-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}であり、或いは

30

(II) -CH₂-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆アルキル),

(III) -CH₂-CH₂-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆アルキル),

(IV) 1個又は2個の二重結合を有し、-F、-Cl、-OH、-SH、-CN、-CF₃、C₁-C₃アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b}から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され又は置換されないC₂-C₆アルケニル；

(V) 1個又は2個の三重結合を有し、-F、-Cl、-OH、-SH、-CN、-CF₃、C₁-C₃アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b}から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され又は置換されないC₂-C₆アルキニル；

40

(VI) n₁がゼロ又は1であり、R_{1-フェリル}がフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、或いは1個、2個、3個又は4個の当該アリール環上の下記置換基：

(A) C₁-C₃アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-CN、-CF₃、C₁-C₃アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b}から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され又は置換されないC₁-C₆アルキル；

(B) 1個又は2個の二重結合を有し、-F、-Cl、-OH、-SH、-CN、-CF₃、C₁-C₃アルコキシ、及び-NR_{1-a}R_{1-b}から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で

50

置換され又は置換されない C_2-C_6 アルケニル；

(C) 1 個又は 2 個の三重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換され又は置換されない C_2-C_6 アルキニル；

(D) $-F$, $-Cl$, $-Br$ or $-I$,

(F) $-C_1-C_6$ アルコキシ (1 個、2 個又は 3 個の F で置換され又は置換されない)

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} 及び R_{N-3} は下に定義される、

(H) $-OH$,

(I) $-C\equiv N$,

10

(J) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換され又は置換されない C_3-C_7 シクロアルキル；

(K) $-CO-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$,

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(N) $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$,

20

(VII) n_1 は上記の定義通りであり； R_{1-} ヘテロアリールは下記グループ：

ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾイル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シノリニル、カルバゾリル、ベーターカルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンズオキサゾリノニル、ピロリル N-オキシド、ピリミジニル N-オキシド、ピリダジニル N-オキシド、ピラジニル N-オキシド、キノリニル N-オキシド、インドリル N-オキシド、インドリニル N-オキシド、イソキノリル N-オキシド、キナゾリニル N-オキシド、キノキサリニル N-オキシド、フタラジニル N-オキシド、イミダゾリル N-オキシド、イソキサゾリル N-オキシド、オキサゾリル N-オキシド、チアゾリル N-オキシド、インドリジニル N-オキシド、インダゾリル N-オキシド、ベンゾチアゾリル N-オキシド、ベンズイミダゾリル N-オキシド、ピロリル N-オキシド、オキサジアゾリル N-オキシド、チアジアゾリル N-オキシド、トリアゾリル S-オキシド、テトラゾリル N-オキシド、ベンゾチオピラニル N-オキシド、ベンゾチオピラニル S,S-ジオキシド；

30

40

のグループから選ばれる $-(CH_2)_{n1}-(R_{1-} \text{ヘテロアリール})$ であり、

50

水素により置換された親の R_N -ヘテロアリール基のいずれかの環原子により、 R_1 -ヘテロアリール基が R_1 -ヘテロアリール基への新しい結合が水素原子及びその結合を置換するように $-(CH_2)_{n1}$ -に結合し；

1 個， 2 個， 3 個又は 4 個の下記グループ：

(1) C_1-C_3 アルキル， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-I$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ， 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個， 2 個又は 3 個の置換基で置換され， 或いは置換されない C_1-C_6 アルキル；

(2) 1 個又は 2 個の二重結合を有し， $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ， 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個， 2 個又は 3 個の置換基で置換され， 或いは置換されない C_2-C_6 アルケニル；

(3) 1 個又は 2 個の三重結合を有し， $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ， 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個， 2 個又は 3 個の置換基で置換され， 或いは置換されない C_2-C_6 アルキニル；

(4) $-F$, Cl , $-Br$ or $-I$,

(6) $-C_1-C_6$ アルコキシ (1 個, 2 個又は 3 個の F で置換され又は置換されない)

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} 及び R_{N-3} は下に定義される，

(8) $-OH$,

(9) $-C\equiv N$,

(10) $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ， 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個， 2 個又は 3 個の置換基で置換され， 或いは置換されない C_3-C_7 シクロアルキル；

(11) $-CO-(C_1-C_4$ アルキル)，

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$, 又は

(14) $-SO_2-(C_1-C_4$ アルキル)， n_1 が零の時， R_1 -ヘテロアリール は窒素によって炭素鎖に

結合しないという条件で， 又は

(VIII) n_1 が、 上記の定義通りであり， R_1 -ヘテロサイクル が下記ของกลุ่ม：

モルホリニル， チオモルホリニル， チオモルホリニル S-オキシド， チオモルホリニル S， S-ジオキシド， ピペラジニル， ホモピペラジニル， ピロリジニル， ピロリニル， テトラヒドロピラニル， ピペリジニル， テトラヒドロフラニル， テトラヒドロチエニル， ホモピペリジニル， ホモモルホリニル， ホモモルホリニル S-オキシド， ホモチオモルホリニル S， S-ジオキシド， オキサゾリジノニル， ジヒドロピラゾリル， ジヒドロピロリル， ジヒドロピラジニル， ジヒドロピリジニル， ジヒドロピリミジニル， ジヒドロフリル， ジヒドロピラニル， テトラヒドロチエニル S-オキシド， テトラヒドロチエニル S， S-ジオキシド， ホモチオモルホリニル S-オキシド；

から選ばれる $-(CH_2)_{n1}-(R_1$ -ヘテロサイクル)であり、

R_1 -ヘテロサイクル基は、 R_1 -ヘテロサイクル基への新しい結合が水素原子及びその結合を置換するように水素により置換された親の R_1 -ヘテロサイクル基のいずれかの原子により結合され；ヘテロサイクルは 1 個， 2 個， 3 個又は 4 個の下記グループ：

(1) C_1-C_3 アルキル， $-F$ ， $-Cl$ ， $-Br$ ， $-I$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ， 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個， 2 個又は 3 個の置換基で置換され， 或いは置換されない C_1-C_6 アルキル；

(2) 1 個又は 2 個の二重結合を有し， $-F$ ， $-Cl$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， C_1-C_3 アルコキシ， 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた 1 個， 2 個又は 3 個の置換基で

10

20

30

40

50

置換され、或いは置換されない C_2-C_6 アルケニル；

(3) 1個又は2個の三重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_2-C_6 アルキニル；

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ 、

(5) C_1-C_6 アルコキシ、

(6) $-C_1-C_6$ アルコキシ(1個、2個又は3個のFで置換され又は置換されない)

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} 及び R_{N-3} は下に定義される、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C\equiv N$ 、

10

(10) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_3-C_7 アルキル；

(11) $-CO-(C_1-C_4$ アルキル),

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(14) $-SO_2-(C_1-C_4$ アルキル),

20

(15) n_1 がゼロ、 R_{1-} ヘテロサイクルがチツ素により炭素鎖に結合していない条件下にある $=O$ ；

であり；

R_2 が、

(I) $-H$ ；

(II) C_1-C_3 アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_1-C_6 アルキル；

30

(III) $-(CH_2)_{0-4}-R_{2-1}$ ここで R_{2-1} は R_{1-} アリール 又は R_{1-} ヘテロアリール；

(IV) 1個又は2個の二重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_2-C_6 アルケニル；

(V) 1個又は2個の三重結合を有し、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_2-C_6 アルキニル；

40

(VI) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル；

であり、

R_3 が

(I) $-H$ ；

(II) C_1-C_3 アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルコキシ、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換され、或いは置換されない C_1-C_6 アルキル；

(III) $-(CH_2)_{0-4}-R_{2-1}$ (ここで R_{2-1} は R_{1-} アリール 又は R_{1-} ヘテロアリール) ;

(IV) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の2重結合を持った),

(V) C_2-C_6 アルキニル (1個又は2個の3重結合を持った), 又は

(VI) $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, C_1-C_3 アルコキシ, 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個, 2個又は3個の置換基で置換され, 或いは置換されない $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル ;

であり、

R_2 及び R_3 は, これらが結合している炭素と一緒にあって、炭素原子数3個, 4個, 5個, 6個及び7個の炭素環を形成しており ; 1個の炭素原子が $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, 及び $-NR_{N-2}-$ から成るグループから選ばれたヘテロ原子により置換され, 或いは置換されておらず ;

R_{N-2} は下記に定義される通りであり、

R_N は、

(I) X_N が下記のグループ :

(A) $-CO-$,

(B) $-SO_2-$,

10

20

(C) R' 及び R'' は同じ又は異なる基であり, 且つ $-H$ 及び C_1-C_4 アルキルである $-(CR'R'')_{1-6}$;

(D) X_{N-1} が $-O-$, $-S-$ 及び $-NR'$ から成るグループから選ばれ, R' 及び R'' が上記定義通りである $-CO-(CR'R'')_{1-6}X_{N-1}$; 又は

(E) 一重結合 ;

から選ばれた $R_{N-1}-X_N$ - であり ;

R_{N-1} が、下記グループ :

(A) R_{N-} アリール がフェニル, 1-ナフチル, 2-ナフチル, テトラリニル, インダニル, 又は6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり ;

R_{N-} アリール が同じ又は異なる1個, 2個又は3個の下記置換基 :

(1) C_1-C_3 アルキル, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, C_1-C_3 アルコキシ, 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ から成るグループから選ばれた1個, 2個又は3個の置換基で置換され, 或いは置換されない C_1-C_6 アルキル ;

30

(2) $-\text{OH}$,(3) $-\text{NO}_2$,(4) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, 又は $-\text{I}$,(5) $-\text{CO}-\text{OH}$,(6) $-\text{C}\equiv\text{N}$,(7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ は同じ又は

異なり下記より成るグループから選択される:

10

(a) $-\text{H}$,(b) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル 下記より成るグループから選択される1つの置換基で置換されるか又はされない:(i) $-\text{OH}$, 及び(ii) $-\text{NH}_2$,(c) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル (1個, 2個, 又は3個の $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, 又は $-\text{I}$ で置換され又は置換されない),

20

(d) $-\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル,(e) $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$,(f) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル})$,(g) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル (1個又は2個の2重結合を持った),(h) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキニル (1個又は2個の3重結合を持った),(i) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 1つの2重結合と1つの3重結合を持ったアルキル

鎖,

(j) $-\text{R}_1$ -アリール, 及び

30

(k) $-\text{R}_1$ -ヘテロアリール,(8) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$,(9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルケニル (1個, 2個又は3個の2重結合を持った)})$,(10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ アルキニル (1個, 2個又は3個の3重結合を持った)})$,(11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$,

40

(12) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -アリール,(13) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロアリール,(14) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_1$ -ヘテロサイクル,

(15) $\text{R}_{\text{N}-4}$ が、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルから成るグループから選ばれ、各グループは1個, 2個, 3個又は4個の C_1-C_6 アルキルで置換され、或いは置換されない $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$;

50

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ ここで R_{N-5} は下記より

成るグループから選択される：

- (a) C_1-C_6 アルキル,
- (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-アリール)$,
- (c) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の2重結合を含んだ),
- (d) C_2-C_6 アルキニル (1個又は2個の3重結合を含んだ),
- (e) C_3-C_7 シクロアルキル, 及び
- (f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-ヘテロアリール)$,

10

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ アルキル})$,

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ アルキル})$,

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$,

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ ここで R_{N-5} は同じ又は

異なり得る,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, ここで R_{N-5} は同じ又は

20

異なり得る,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, ここで R_{N-5} は同じ又は異なり得る,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ ここで R_{N-5} と R_{N-2} は同じ

又は異なり得る,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なり

得る,

30

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$,

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$ ここで $R_{N-アリール-1}$ は $-H$ 又は

C_1-C_4 アルキル,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$,

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル (1個, 2個, 3個, 4個, 又は5個の$

40

$-F$ で置換され又は置換されない),

(35) C_3-C_7 シクロアルキル,

(36) C_2-C_6 アルケニル(1個又は2個の2重結合を有し任意に C_1-C_3 アルキル, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 アルコキシ, 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$, で置換される)

(37) C_2-C_6 アルキニル(1個又は2個の3重結合を有し任意に C_1-C_3 アルキル, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 アルコキシ, 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$, で置換される)

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ (ここで R_{N-5} と R_{N-2} は同一又は異なり得る, 又は)

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル,

(B) R_N -ヘテロアリールが、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾイル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シノリニル、カルバゾリル、ベーターカルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド；のグループから選ばれる $-R_N$ -ヘテロアリール；

であり、

R_N -ヘテロアリール基は、水素により置換された親の R_N -ヘテロアリール基のいずれかの原子と R_N -ヘテロアリール基との新しい結合が水素原子及びその結合を置換するように結合し、

ヘテロアリールは1個、2個、3個又は4個の下記の基：

10

20

30

(1) (C_1 - C_3 アルキル, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1 - C_3 アルコキシ, 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$, より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される C_1 - C_6 アルキル)

(2) $-OH$,

(3) $-NO_2$,

(4) $-F$, $-Cl$, $-Br$, 又は $-I$,

(5) $-CO-OH$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なり

下記より成るグループから選択される:

(a) $-H$,

(b) $-C_1$ - C_6 アルキル(下記より成るグループから選択される

1個の置換基で任意に置換される:

(i) $-OH$, 及び

(ii) $-NH_2$,

(c) $-C_1$ - C_6 アルキル(1個, 2個又は3個の $-F$, $-Cl$, $-Br$, 又は $-I$,

で置換される)

(d) $-C_3$ - C_7 シクロアルキル,

(e) $-(C_1-C_2$ アルキル) $-(C_3-C_7$ シクロアルキル),

(f) $-(C_1-C_6$ アルキル) $-O-(C_1-C_3$ アルキル),

(g) $-C_2$ - C_6 アルケニル(1個又は2個の2重結合を持った),

(h) $-C_2$ - C_6 アルキニル(1個又は2個の3重結合を持った),

(i) $-C_1$ - C_6 アルキル鎖(1個の2重結合及び1個の3重結合を

持った),

(j) $-R_{1-}$ アリール, 及び

(k) $-R_{1-}$ ヘテロアリール,

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ アルキル),

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ アルケニル(1個, 2個又は3個の2重結合を

持った),

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ アルキニル(1個, 2個又は3個の3重結合を

持った),

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ シクロアルキル),

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-}$ アリール,

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-}$ ヘテロアリール,

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-}$ ヘテロサイクル,

(15) R_{N-4} が モルホリニル, チオモルホリニル, ピペラジニル, ピペリジニル, ホモモル

10

20

30

40

50

ホリニル，ホモチオモルホリニル，ホモモルホリニル S-オキシド，ホモチオモルホリニル S,S-ジオキシド，ピロリニル及びピロリジニルから成るグループから選ばれ，ここに各グループは 1 個，2 個，3 個又は 4 個の $C_1 - C_6$ アルキルで置換され又は置換されない - $(CH_2)_{0-4} - CO - R_{N-4}$ ；

(16) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-5}$ は下記より

成るグループから選択される:

- (a) C_1-C_6 アルキル,
- (b) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1-\text{アリール}})$,
- (c) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の2重結合を含んだ),
- (d) C_2-C_6 アルキニル (1個又は2個の3重結合を含んだ),
- (e) C_3-C_7 シクロアルキル, 及び
- (f) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{R}_{1-\text{ヘテロアリール}})$,

10

(17) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$,

(18) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル})$,

(19) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ アルキル})$,

(20) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$,

(21) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-5}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-5}$ は同じ又は

異なる,

(22) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$, ここで $\text{R}_{\text{N}-5}$ は同じ

20

又は異なる,

(23) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$, ここで $\text{R}_{\text{N}-5}$ は同じ又は異なる,

(24) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(-\text{H} \text{ 又は } \text{R}_{\text{N}-5})-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-2}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-5}$ と $\text{R}_{\text{N}-2}$ は同じ

又は異なる,

(25) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ ここで $\text{R}_{\text{N}-2}$ と $\text{R}_{\text{N}-3}$ は同じ又は異なる,

30

(26) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{N}-4}$,

(27) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$,

(28) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}_{\text{N}-\text{アリール}-1})_2$ ここで $\text{R}_{\text{N}-\text{アリール}-1}$ は $-\text{H}$ 又は

C_1-C_4 アルキル,

(29) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$,

(30) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}_{\text{N}-5})_2$,

(31) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})_2$,

(32) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{R}_{\text{N}-5})_2-\text{COOH}$,

(33) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{R}_{\text{N}-5})_2$,

(34) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル (1個, 2個, 3個, 4個又は5個の$

40

$-\text{F}$ と任意に置換される),

(35) C_3-C_7 シクロアルキル,

(36) C_2-C_6 アルケニル (C_1-C_3 アルキル, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 アルコキシ, 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$, で任意に置換された1個又は2個の2重結合を有する)

(37) C_2-C_6 アルキニル (C_1-C_3 アルキル, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 アルコキシ, 又は $-NR_{1-a}R_{1-b}$, で任意に置換された1個又は2個の3重結合を有する)

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ (ここで R_{N-5} と R_{N-2} は同じ又は異なり得る),,

10

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル,

(C) $R_{N-アリアル}-W-R_{N-アリアル}$,

(D) $R_{N-アリアル}-W-R_{N-ヘテロアリアル}$,

(E) $R_{N-アリアル}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$, ここで $R_{N-1-ヘテロサイクル}$ は $R_{1-ヘテロサイクル}$ と同じ,

(F) $R_{N-ヘテロアリアル}-W-R_{N-アリアル}$,

(G) $R_{N-ヘテロアリアル}-W-R_{N-ヘテロアリアル}$,

20

(H) $R_{N-ヘテロアリアル}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$,

(I) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-アリアル}$, ここで $R_{N-ヘテロサイクル}$ は $R_{1-ヘテロサイクル}$ と同じ,

(J) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-ヘテロアリアル}$,

(K) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$,

ここで W は

(1) $-(CH_2)_{0-4}-$,

(2) $-O-$,

(3) $-S(O)_{0-2}-$,

30

(4) $-N(R_{N-5})-$ ここで R_{N-5} は上で定義されている, 又は

(5) $-CO-$;

(II) $-CO-(C_1-C_{10}$ アルキル) ここでアルキルは下記より成るグループから選択される

1~3置換基で任意に置換される:

(A) $-OH$,

(B) $-C_1-C_6$ アルコキシ,

(C) $-C_1-C_6$ チオアルコキシ,

40

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ ここで R_{N-8} は $-H$, C_1-C_6 アルキル又はフェニル,

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じ又は異なる,

(F) $-CO-R_{N-4}$ ここで R_{N-4} ,

(G) $-SO_2-(C_1-C_8$ アルキル),

(H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,

(I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$

(J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$,

(K) $-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,

(L) $-\text{R}_{\text{N-4}},$

(M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$

(N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-8}}\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$ は同じ又は異なる,

(O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH},$

(P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ (1個, 2個又は3個の $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$) で任意に置換される),

(Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$ 及び

(R) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$,

(III) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ ここでアルキルは下記より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される

(A) $-\text{OH},$

(B) $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ},$

(C) $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ チオアルコキシ},$

(D) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$ は $-\text{H}$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}$ 又はフェニル,

(E) $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,

(F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-4}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-4}}$ は上で定義されている,

(G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ アルキル}),$

(H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,

(I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$

(J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$,

(K) $-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,

(L) $-\text{R}_{\text{N-4}},$

(M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$

(N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-8}}\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$ は同じ又は異なる,

(O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH},$

(P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})$ (1個, 2個又は3個の $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$) で任意に置換される),

(Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$ 及び

(R) $-\text{F}$, or $-\text{Cl}$,

10

20

30

40

(IV) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{アルキル})-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{アルキル})$ 、ここでアルキルは下記より成るグループから選択される1個、2個又は3個の置換基で置換される

- (A) $-\text{OH}$,
- (B) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ,
- (C) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ チオアルコキシ,
- (D) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$,
- (E) $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,
- (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-4}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-4}}$ は上で定義されている,
- (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{アルキル})$,
- (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,
- (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{アルキル})$,
- (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$ は上で定義されている,
- (K) $-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-2}}$ と $\text{R}_{\text{N-3}}$ は同じ又は異なる,
- (L) $-\text{R}_{\text{N-4}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-4}}$ は上で定義されている,
- (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{アルキル})$,
- (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-8}}\text{R}_{\text{N-8}}$ ここで $\text{R}_{\text{N-8}}$ は同じ又は異なる,
- (O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{アルキル})-\text{COOH}$,
- (P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{アルキル})$ (1個、2個、又は3個の $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$) で任意に

置換される),

- (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{アルキル})$,そして
- (R) $-\text{F}$, or $-\text{Cl}$,

(V) $-\text{CO}-\text{CH}(-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-10}})-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}_{\text{N-アリール}}/\text{R}_{\text{N-ヘテロアリール}}$ 、ここで $\text{R}_{\text{N-10}}$ は下記より成るグループから選択される:

- (A) $-\text{H}$,
- (B) C_1-C_6 アルキル,
- (C) C_3-C_7 シクロアルキル,
- (D) C_2-C_6 アルケニル (1個の2重結合を持った),
- (E) C_2-C_6 アルキニル (1個の3重結合を持った),
- (F) R_1 -アリール, 及び
- (G) $\text{R}_{\text{N-ヘテロアリール}}$, 又は

(VI) $-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{シクロアルキル})$ (ここでアルキルは下記のグループから選択される1個又は2個の置換基で任意に置換される):

- (A) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH}$,

- (B) $-(CH_2)_{0-4}-C_1-C_6$ アルコキシ,
 (C) $-(CH_2)_{0-4}-C_1-C_6$ チオアルコキシ,
 (D) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-8}$ ここで R_{N-8} は $-H$, C_1-C_6 アルキル又はフェニル,
 (E) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

- (F) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,
 (G) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_8 \text{ アルキル})$,
 (H) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,

10

- (I) $-(CH_2)_{0-4}-NH-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$,
 (J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$,
 (K) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ ここで R_{N-2} と R_{N-3} は同じ又は異なる,
 (L) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (M) $-O-CO-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$,
 (N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ ここで R_{N-8} は同じ又は異なる,
 (O) $-O-(C_1-C_5 \text{ アルキル})-COOH$,
 (P) $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル } 1 \text{ 個}, 2 \text{ 個又は } 3 \text{ 個の } -F, -Cl, -Br, \text{ 又は } -I, \text{ の置換基で}$

20

置換された),

- (Q) $-NH-SO_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$, 及び

- (R) $-F, \text{ or } -Cl$,

30

ここで R_C は:

(I) $-C_1-C_{10}$ アルキル (C_1-C_3 アルキル, $-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C\equiv N, -CF_3$, C_1-C_6 アルコキシ, $-O-$ フェニル, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$, $-S(=O)_{0-2}$, $-NR_{1-a}C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$, 及び $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$, から成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される)

(II) $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$ シクロアルキル (ここでシクロアルキルは C_1-C_3 アルキル, $-F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C\equiv N, -CF_3$, C_1-C_6 アルコキシ, $-O-$ フェニル, $-CO-OH$, $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$, 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$, より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される)

40

(III) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_C$ α -アール ここで R_{C-x} と R_{C-y} は

- (A) $-H$,

- (B) C_1-C_4 アルキル (1個又は2個の $-OH$ で任意に置換される),

- (C) C_1-C_4 アルコキシ (1個, 2個又は3個の-Fで置換され又は置換されない),
 (D) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ シクロアルキル,
 (E) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の2重結合を持った)
 (F) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の3重結合を持った)
 (G) フェニル,

で置換され、

ここに、 R_{C-x} 及び R_{C-y} とこれらが結合している炭素が一緒になって3個, 4個, 5個, 6個又は7個の炭素原子から成る炭素環を形成し; 1個の炭素原子が -O-, -S-, -SO₂-, 及び -NR_{N-2} から成るグループから選ばれたヘテロ原子により置換され又は置換されず; NR_{N-2} と $R_{C-アリアル}$ は $R_{N-アリアル}$ と同じであり、

(IV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロアリアル}$ ここで $R_{C-ヘテロアリアル}$ は $R_{N-ヘテロアリアル}$ と同じ,

(V) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-アリアル}-R_{C-アリアル}$,

(VI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-アリアル}-R_{C-ヘテロアリアル}$,

(VII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロアリアル}-R_{C-アリアル}$,

(VIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロアリアル}-R_{C-ヘテロアリアル}$,

(IX) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-アリアル}-R_{C-ヘテロサイクル}$ 及びここで $R_{C-ヘテロサイクル}$ は $R_{1-ヘテロサイクル}$ と

同じ,

(X) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロアリアル}-R_{C-ヘテロサイクル}$,

(XI) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロサイクル}-R_{C-アリアル}$,

(XII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロサイクル}-R_{C-ヘテロアリアル}$,

(XIII) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロサイクル}-R_{C-ヘテロサイクル}$,

(XIV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ヘテロサイクル}$,

(XV) $-[C(R_{C-1})(R_{C-2})]_{1-3}-CO-N(R_{C-3})_2$ ここで R_{C-1} 及び R_{C-2} は同じ又は異なり

下記より成るグループから選択される:

(A) -H,

(B) $-C_1-C_6$ アルキル, $(C_1-C_3$ アルキル, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃,

C_1-C_6 アルコキシ, -O- フェニル, 及び -NR_{1-a}R_{1-b}, より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される)

(C) C_2-C_6 アルケニル (1個又は2個の2重結合を有し C_1-C_3 alkyl, -F, -Cl,

-Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_6 アルコキシ, -O- フェニル, 及び -NR_{1-a}R_{1-b}, より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される)

(D) C_2-C_6 アルキニル (1個又は2個の3重結合を有し, C_1-C_3 アルキル, -F, -Cl,

-Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_6 アルコキシ, -O- フェニル, 及び -NR_{1-a}R_{1-b}, より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される)

10

20

30

40

(E) $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル}),$

(F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル, $(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ}, -\text{O}- \text{フェニル}, \text{及び } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b},$ から成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される)

(G) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}'}-\text{アリール}$ ここで $\text{R}_{\text{C}'}-\text{アリール}$ は $\text{R}_1-\text{アリール}$ と定義される,

(H) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール},$

(I) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル},$

(J) $-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール},$

(K) $-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル},$

(M) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C}'}-\text{ヘテロアリール}$ ここで $\text{R}_{\text{C}'}-\text{ヘテロアリール}$ は $-\text{O}-, -\text{S}-$ 又は $-\text{NR}_{\text{C}-5}-$ ここで $\text{R}_{\text{C}-5}$ は $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル},$

(N) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C}'}-\text{ヘテロアリール},$ そして

(O) $-\text{R}_{\text{C}'}-\text{ヘテロアリール},$

そしてここで $\text{R}_{\text{C}-3}$ は同じ又は異なり:

(A) $-\text{H},$

(B) $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル} (\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ}, -\text{O}- \text{フェニル}, \text{そして } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b},$ より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される)

(C) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルケニル} (2 \text{ 個又は2個の2重結合を有し}, \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ}, -\text{O}- \text{フェニル}, \text{及び } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b},$ より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される)

(D) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ アルキニル} (1 \text{ 個又は2個の3重結合を有し}, \text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ}, -\text{O}- \text{フェニル}, \text{及び } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b},$ より成るグループから選択される1個, 2個, 又は3個の置換基で任意に置換される)

(E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル, $(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ アルキル}, -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{OH}, -\text{SH}, -\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CF}_3, \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルコキシ}, -\text{O}- \text{フェニル}, \text{及び } -\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b},$ より成るグループから選択される1個, 2個又は3個の置換基で任意に置換される)

(F) $-\text{R}_{\text{C}'}-\text{アリール},$

(G) $-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロアリール},$

(H) $-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル},$

(I) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}'}-\text{アリール},$

(J) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル},$ 又は

(K) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})-\text{R}_{\text{C}}-\text{ヘテロサイクル},$

10

20

30

40

(XVI) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-アリール}})_2$ ここで $\text{R}_{\text{C-アリール}}$ は上で定義されている様と同じ又は異なる,

(XVII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-ヘテロアリール}})_2$ ここで $\text{R}_{\text{C-ヘテロアリール}}$ は上で定義されている様と同じ又は異なる,

(XVIII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-アリール}})(\text{R}_{\text{C-ヘテロアリール}}),$

(XIX) シクロペンチル, シクロヘキシル, 又はシクロペンチルの 1 個の炭素が NH , $\text{NR}_{\text{N-5}}$, O , 又は $\text{S}(=\text{O})_{0-2}$ で置換され, 或いは置換されず; シクロペンチル, シクロヘキシル, 又はシクロヘプチルが 1 個又は 2 個の C_1-C_3 アルキル, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 アルコキシ, $=\text{O}$, 又は $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ で置換され, 或いは置換されない $\text{R}_{\text{C-アリール}}$ 又は $\text{R}_{\text{C-ヘテロアリール}}$ 又は $\text{R}_{\text{C-ヘテロサイクル}}$ に融合したシクロペンチル環, シクロヘキシル環, 又はシクロヘプチル環; 10

(XX) 1 個又は 2 個の二重結合を含み, 1 個, 2 個又は 3 個の C_1-C_3 アルキル, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 アルコキシ, $-\text{O}$ -フェニル, 及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ で置換され, 或いは置換されない C_2-C_{10} アルケニル;

(XXI) 1 個又は 2 個の三重結合を含み, 1 個, 2 個又は 3 個の C_1-C_3 アルキル, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 アルコキシ, $-\text{O}$ -フェニル, 及び $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$ で置換され, 或いは置換されない C_2-C_{10} アルキニル; 20

(XXI) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{\text{C-6}}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{R}_{\text{C-アリール}}$ そして $\text{R}_{\text{C-6}}$ は $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{OH}$,

(XXII) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{\text{C-6}}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{R}_{\text{C-ヘテロアリール}},$

(XXIII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-アリール}} \text{ 又は } \text{R}_{\text{C-ヘテロアリール}})-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル}),$

(XXIV) $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}(-\text{OH})-\text{NO}_2,$

(XXV) $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{OH},$

(XXVII) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2,$

(XXVIII) $-\text{H},$

(XXIX) $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(=\text{NR}_{1-a})(\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b});$ そして 30

ここで R_{20} は H 又は C_1-6 アルキル又はアルケニル。

を提供するものである。

【0018】

本発明における一つの優先的側面において、 X は $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ である。本発明におけるさらに優先的な側面においては、 X は $-\text{S}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ である。さらに好ましくは、 X は $-\text{SO}_2-$ である。

【0019】

本発明における一つの優先的側面において、 R_{20} は H 又は C_1-C_4 アルキル又は C_2-C_4 アルケニルである。好ましくは、 R_{20} は H 又はメチルである。さらに好ましくは、 R_{20} は H である。特に好ましい式 I の化合物において、 R_{20} は水素であり、残りの基は式 I のために行った定義の通りである。

【0020】

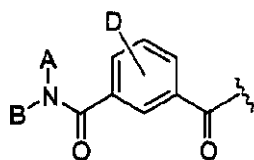
一つの優先的側面において、 R_{N} は $\text{R}_{\text{N}-1}-\text{X}_{\text{N}}$ である。好ましくは、 R_{N} は

10

20

30

40

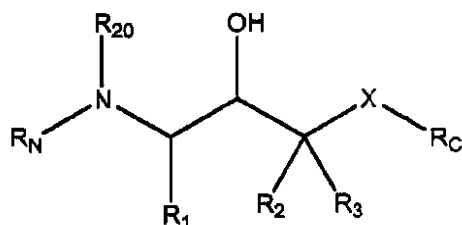


[O]

であり、A 及び B は独立に H 又は C_1-C_6 アルキルであり、D は H, C_1-C_4 アルコキシ, 又は C_1-C_4 アルキルであり、残りの基は式 I のために定義した通りである。好ましくは、D は H, メチル, 又はエチルである。さらに好ましくは、A 及び B は C_1-C_4 アルキルであり、D は H 又はメチルである。 10

【0021】

ここに開示するのは、アルツハイマー病のグループから選ばれた病気に罹り又はその状態にある患者を治療し、これらの患者がこれらの病気に罹らないように予防し、アルツハイマー病の発症を予防又は遅延させ、軽い認識障害 (MCI) を有する患者を治療し、MCI から AD へ進行しそうな患者がアルツハイマー病に罹らないように予防し、これらの患者がアルツハイマー病を発症しないようにその発症を遅延させ、ダウンズ症候群を治療し、ダッチ型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血を患う患者の発症を予防し又は遅延させ、脳アミロイド管脈障害を治療し、その潜在的な後遺症、即ち単発性又は再発性の葉出血を予防し、血管性及び変性起源の混合痴呆；パーキンソン病に関連した痴呆；進行性核上麻痺に関連した痴呆；皮質基底変性に関連した痴呆；又は散在性リウイ体型アルツハイマー病に関連した痴呆を含む、その他の変性痴呆；並びに式 I 20

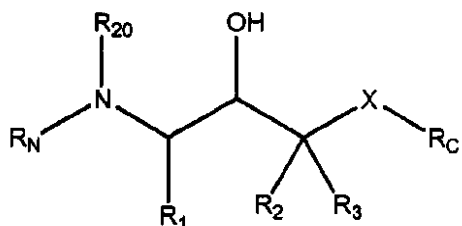


(I)

(R_1 , R_2 , R_3 , X, R_N , R_{20} 及び R_C は上記の通り) の置換アルコール、及び医薬品に使用できるその塩又はエステルから成るグループから選ばれた治療有効量の化合物を、これを治療に必要とする患者に投与して治療する方法である。

【0022】

同様にここに開示するのは、ベータセクレターゼ活性を抑制し；反応混合物中において、或いは一つのアイソタイプの対応サイト又はその突然変異体において、APP-695 アミノ酸のアイソタイプである Met596 と Asp597 の間のサイトでアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の開裂を抑制し；一つの細胞の中でアミロイド ベータペプチド (Aβ) の生産を抑制し；動物の体内においてベータアミロイドプラークの生産を抑制し；脳内におけるベータアミロイド堆積物により特徴付けられる病気を、治療有効量の式 (I) ： 40

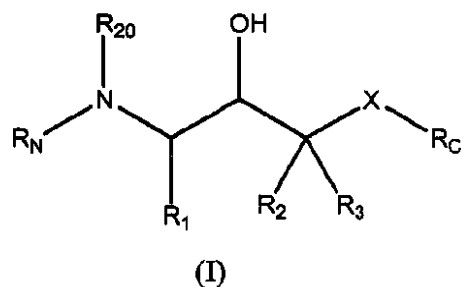


(I)

(ここに、 R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} 及び R_C は上記定義の通り) の置換アルコール, 及び医薬品に使用できるその塩を投与して、治療又は予防する方法である。

【0023】

ここに開示するのは、式 (I) :

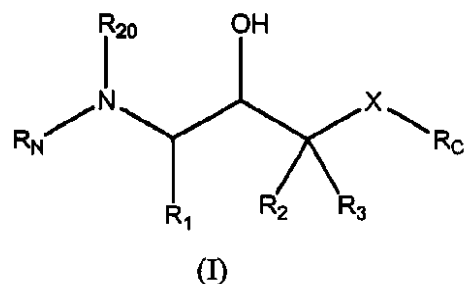


10

(R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} 及び R_C は上記の定義通り) の置換アルコール, 及び医薬品として使用できる 1 種類又は 2 種類以上の不活性担体で構成される医薬品組成物である。

【0024】

ここに開示するのは、式 (I) :



20

の置換アルコール (R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} 及び R_C は上記の定義通り), 及び医薬品に使用できるその塩又はエステルを、アルツハイマー病のグループから選ばれた病気に罹り又はその状態にある患者を治療し、これらの患者がこれらの病気に罹らないように予防し、アルツハイマー病の発症を予防又は遅延させ、軽い認識障害 (MCI) を有する患者を治療し、MCI から AD へ進行しそうな患者がアルツハイマー病に罹らないように予防し、これらの患者がアルツハイマー病を発症しないようにその発症を遅延させ、ダウンズ症候群を治療し、ダッチ型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血を患う患者の発症を予防し又は遅延させ、脳アミロイド管脈障害を治療し、その潜在的な後遺症、即ち単発性又は再発性の葉出血を予防し、血管性及び変性起源の混合痴呆; パーキンソン病に関連した痴呆; 進行性核上麻痺に関連した痴呆; 皮質基底変性に関連した痴呆; 又は散在性リウイ体型アルツハイマー病に関連した痴呆を含む、その他の変性痴呆を有する患者を治療するために使用する、薬剤の製造に使用する方法である。

30

【0025】

本発明は、ベータセクレターゼが仲介するアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の開裂を抑制する化合物、組成物、キット、及び方法を提供するものである。さらに詳しく述べれば、本発明の化合物、組成物、及び方法は、A ベータペプチドの生産抑制、及び A ベータペプチドの病理形に関連したヒト又は動物の病気又は状態を治療し、又はこれを予防する上で有効である。

40

【0026】

本発明の化合物、組成物、及び方法は、アルツハイマー病 (AD) に罹った患者を治療し、AD の発症を予防又は遅延させ、軽い認識障害 (MCI) を有する患者を治療し、MCI から AD へ進行しそうな患者が AD を発症しないように予防し又は遅延させ、ダウンズ症候群を治療し、ダッチ型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血を患う患者の発症を予防し又は遅延させ、脳アミロイド管脈障害を治療し、その潜在的な後遺症、例えば単発性又は再

50

発性の葉出血を予防し、血管性及び変性起源の混合痴呆；パーキンソン病に関連した痴呆；進行性核上麻痺に関連した痴呆；皮質基底変性に関連した痴呆；及び散在性リュウイ体型ADを含む、その他の変性痴呆を有する患者の治療に有用である。

【0027】

本発明の化合物には、ベータセクレターゼの抑制活性が有る。本発明の化合物の抑制活性は、例えば、本明細書の中に記載した、又は当該技術分野で良く知られている1種類又は2種類以上の分析法を使用することにより、容易に証明することができる。

【0028】

本発明には、アルツハイマー病の発症を予防又は遅延させ、軽い認識障害(MCI)を有する患者を治療し、MCIからADへ進行しそうな患者がアルツハイマー病を発症しないように予防し又は遅延させ、ダウンス症候群を治療し、ダッチ型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血を患う患者を治療し、脳アミロイド管脈障害を治療し、その潜在的な後遺症、即ち単発性又は再発性の葉出血を予防し、血管性及び変性起源の混合痴呆；パーキンソン病に関連した痴呆；進行性核上麻痺に関連した痴呆；皮質基底変性に関連した痴呆；及び散在性リュウイ体型ADを含む、その他の変性痴呆を有する患者、及びこのような治療を必要とする患者を治療有効量の式Iの化合物を投与して治療することにより、アルツハイマー病のグループから選ばれた病気に罹り、又はその状態に在る患者を治療し；又はこの病気に罹らないように予防する方法も含まれる。

10

【0029】

一つの態様において、この病気がアルツハイマー病である場合において、本治療方法を使用することができる。

20

【0030】

一つの態様において、本治療方法を使用することにより、アルツハイマー病の発症を予防し、又は遅延させることができる。

【0031】

一つの態様において、この病気が軽い認識障害である場合において、本治療方法を使用することができる。

【0032】

一つの態様において、この病気がダウンス症候群である場合において、本治療方法を使用することができる。

30

【0033】

一つの態様において、この病気がダッチ型のアミロイド症を伴う遺伝性の脳出血である場合において、本治療方法を使用することができる。

【0034】

一つの態様において、この病気が脳アミロイド管脈障害である場合において、本治療方法を使用することができる。

【0035】

一つの態様において、この病気が変性痴呆である場合において、本治療方法を使用することができる。

【0036】

一つの態様において、この病気が散在性リュウイ体型のアルツハイマー病である場合において、本治療方法を使用することができる。

40

【0037】

一つの態様において、本治療方法を使用することにより、上記の病気を含む既存の病気を治療することができる。

【0038】

一つの態様において、本治療方法を使用することにより、上記の病気が発症しないように、これを予防することができる。

【0039】

一つの態様において、本治療方法では、経口投与の場合は約0.1 mg/日ー約1,000 mg/日；

50

非経口投与、舌下投与、鼻腔内投与、鞅内投与の場合は約0.5－約100 mg/日；デポ投与及び移植の場合は約0.5 mg/日－約50 mg/日；局所投与の場合は約0.5 mg/日－約200 mg/日；直腸投与の場合は約0.5 mg－約500 mgの治療有効量を使用することができる。

【0040】

一つの態様において、本治療方法では、経口投与の場合は約1 mg/日－約100 mg/日；非経口投与の場合は約1日当たり約5 mg－約50 mgの治療有効量を使用することができる。

【0041】

一つの態様において、本治療方法では、経口投与の場合は約5 mg/日－約50 mg/日の治療有効量を使用することができる。

10

【0042】

本発明には、式Iの化合物、或いは医薬品として使用できるその塩又はエステル、及び不活性希釈剤又は食用担体を含む医薬品組成物も含まれている。

【0043】

本発明には、アルツハイマー病の発症を予防又は遅延させ、軽い認識障害（MCI）を有する患者を治療し、MCIからADへ進行しそうな患者がアルツハイマー病を発症しないように予防し又は遅延させ、ダウنز症候群を治療し、ダッチ型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血を患う患者を治療し、脳アミロイド管脈障害を治療し、その潜在的な後遺症、即ち単発性又は再発性の葉出血を予防し、血管性及び変性起源の混合痴呆；パーキンソン病に関連した痴呆；進行性核上麻痺に関連した痴呆；皮質基底変性に関連した痴呆；及び散在性リューイ体型のアルツハイマー病を含む、その他の変性痴呆を有する患者、及びこのような治療を必要とする、アルツハイマー病のグループから選ばれる病気に罹り又はその状態になっている患者を治療し；或いは患者が病気に罹り又はその状態にならないように予防するための薬剤を製造するために、式Iの化合物、或いは医薬品として使用できるその塩又はエステルの使用方法も含まれている。

20

【0044】

一つの態様において、式（I）の化合物の当該使用法は、当該病気がアルツハイマー病である場合に用いることができる。

【0045】

一つの態様において、式（I）の化合物の当該使用法は、アルツハイマー病の発症を予防し、又は遅延させる働きが有る。

30

【0046】

一つの態様において、式（I）の化合物の当該使用法は、当該病気が軽い認識障害である場合に用いることができる。

【0047】

一つの態様において、式（I）の化合物の当該使用法は、当該病気がダウنز症候群である場合に用いることができる。

【0048】

一つの態様において、式（I）の化合物の当該使用法は、当該病気がダッチ型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血である場合に用いることができる。

40

【0049】

一つの態様において、式（I）の化合物の当該使用法は、当該病気が脳アミロイド管脈障害である場合に用いることができる。

【0050】

一つの態様において、式（I）の化合物の当該使用法は、当該病気が変性痴呆である場合に用いることができる。

【0051】

一つの態様において、式（I）の化合物の当該使用法は、当該病気が散在性リューイ体型のアルツハイマー病である場合に用いることができる。

【0052】

50

一つの態様において、化合物（I）の当該使用方法においては、下記の酸：

塩化水素酸，臭化水素酸，ヨウ化水素酸，硝酸，硫酸，リン酸，クエン酸，メタンスルホン酸， n が0－4である $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ， n が上記定義通りである $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ， $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ，及びフェニル- COOH

の塩から成るグループから選ばれた、医薬品に使用できる塩が用いられる。

【0053】

本発明には、ベータセクレターゼ活性を抑制し；反応混合物中において，APP-695アミノ酸のアイソタイプ番号がMet596とAsp597の間のサイト，或いはそのアイソタイプ又は突然変異体の対応サイトでアミロイド前駆体タンパク質（APP）の開裂を抑制し；細胞内においてアミロイド ベータペプチド（Aベータ）の生産を抑制し；動物の体内においてベータアミロイドプラークの生産を抑制し；脳内におけるベータアミロイド堆積により特徴付けられる病気を治療又は予防する方法も含まれる。これらの各方法には、治療有効量の式Iの化合物，又は医薬品に使用できるその塩又はエステルの投与が含まれる。

10

【0054】

本発明には、当該ベータセクレターゼを抑制有効量の式Iの化合物，或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルに曝露することを含む，ベータセクレターゼ活性の抑制方法も含まれる。

【0055】

一つの態様において、本方法には、当該ベータセクレターゼを当該化合物に生体外で曝露する方法が含まれる。

20

【0056】

一つの態様において、本方法には、当該ベータセクレターゼを当該化合物に細胞内で曝露する方法が含まれる。

【0057】

一つの態様において、本方法には、当該ベータセクレターゼを当該化合物に動物の体内細胞の中で曝露する方法が含まれる。

【0058】

一つの態様において、本方法には、当該ベータセクレターゼを当該化合物にヒトの体内で曝露する方法が含まれる。

【0059】

本発明には、反応混合物の中で、当該反応混合物を有効抑制量の式Iの化合物，或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルに曝露することを含む，APP-695アミノ酸のアイソタイプ番号でMet596とAsp597の間のサイト，或いはアイソタイプ又はその突然変異体の対応サイトにおけるアミロイド前駆体タンパク質（APP）の開裂を抑制する方法も含まれる。

30

【0060】

一つの態様において、本方法では下記の開裂サイト：

APP-751アイソタイプ番号，Met652とAsp653の間；APP-770アイソタイプ番号，Met671とAsp672の間；APP-695スエーデン突然変異番号，Leu596とAsp597の間；APP-751スエーデン突然変異番号，Leu652とAsp653の間；又はAPP-770スエーデン突然変異番号，Leu671とAsp672の間が使用される。

40

【0061】

一つの態様において、本方法では当該反応混合物を生体外で曝露させる。

【0062】

一つの態様において、本方法では当該反応混合物を細胞内で曝露させる。

【0063】

一つの態様において、本方法では当該反応混合物を動物の細胞内で曝露させる。

【0064】

一つの態様において、本方法では当該反応混合物をヒトの細胞内で曝露させる。

【0065】

50

本発明には、細胞に有効抑制量の式 I の化合物，又は医薬品に使用できるその塩又はエステルを投与して、当該細胞内においてアミロイド ベータペプチド（A ベータ）の生産を抑制する方法も含まれる。

【0066】

一つの態様において、本方法には動物への投与が含まれる。

【0067】

一つの態様において、本方法にはヒトへの投与が含まれる。

【0068】

本発明には、動物に有効抑制量の式 I の化合物，或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルを投与して、当該動物の体内でベータアミロイドプラークの生産を抑制する方法も含まれる。 10

【0069】

一つの態様において、本方法にはヒトへの投与が含まれる。

【0070】

本発明には、患者に有効治療量の式 I の化合物，或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルを投与して、脳内におけるベータアミロイドの堆積により特徴付けられる病気を治療又は予防する方法も含まれる。

【0071】

一つの態様において、本方法では約0.1－約1000 mg/日の範囲の治療有効量を使用する。

【0072】

一つの態様において、本方法では約15－約1500 mg/日の範囲の治療有効量を使用する。 20

【0073】

一つの態様において、本方法では約1－約100 mg/日の範囲の治療有効量を使用する。

【0074】

一つの態様において、本方法では約5－約50 mg/日の範囲の治療有効量を使用する。

【0075】

一つの態様において、本方法を、当該病気がアルツハイマー病である場合に使用することができる。

【0076】

一つの態様において、本方法を、当該病気が軽い認識障害，ダウンズ症候群，又はダッチ 30
型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血である場合に使用することができる。

【0077】

本発明には、式 I の化合物，或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルと錯化したベータセクレターゼを含む組成物も含まれる。

【0078】

本発明には、反応混合物の中で、ベータセクレターゼ錯体の生産に適した条件下で、ベータセクレターゼを式 I の化合物，或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルに曝露して、ベータセクレターゼ錯体を生産する方法も含まれる。

【0079】

一つの態様において、本方法では反応混合物を生体外で曝露する。 40

【0080】

一つの態様において、本方法では反応混合物を細胞である反応混合物を使用する。

【0081】

本発明には、その中に少なくとも1種類の成分が式 I の化合物を含み、且つ容器の中に収められた，アSEMBル可能な成分部品を含む成分キットも含まれる。

【0082】

一つの態様において、本成分キットには凍結乾燥された化合物が含まれ、少なくとも1種類のその他成分には希釈剤が含まれる。

【0083】

本発明には、複数の容器を含み、各容器が1回又は2回分以上の単位投与量の式 I の化合 50

物、或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルを含む、容器キットも含まれる。

【0084】

一つの態様において、本容器キットには、経口送入に適した各容器、並びに錠剤、ジェル、又はカプセルが含まれる。

【0085】

一つの態様において、本容器キットには、非経口送入に適した各容器、並びに長半減期製品、注射器、アンプル、又はガラス瓶が含まれる。

【0086】

一つの態様において、本容器キットには、局所送入に適した各容器、並びにパッチ、メディパッド、軟膏、又はクリームが含まれる。

10

【0087】

本発明には、式 I の化合物、或いは医薬品に使用できるその塩又はエステル；及び 1 種類又は 2 種類以上の抗酸化剤、抗炎症剤、ガンマセクレターゼ抑制剤、神経栄養剤、アセチルコリンエステラーゼ抑制剤、スタチン、A ベータペプチド、及び抗 A ベータ抗体から成るグループから選ばれた治療薬を含む、試薬キットも含まれる。

【0088】

本発明には、式 I の化合物、或いは医薬品に使用できるその塩又はエステル；並びに不活性又は食用の担体を含む組成物も含まれる。

【0089】

一つの態様において、本組成物には、オイルである担体が含まれる。

20

【0090】

本発明には、式 I の化合物、或いは医薬品に使用できるその塩又はエステル；並びに結合剤、賦形剤、分解剤、潤滑剤、又はギルダントを含む組成物も含まれる。

【0091】

本発明には、クリーム、軟膏、又はパッチの中に加えられた式 I の化合物、或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルを含む組成物も含まれる。

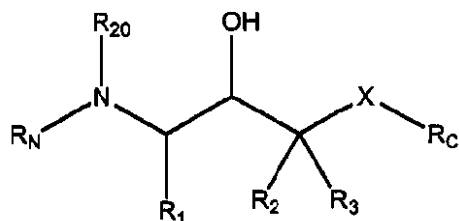
【0092】

本発明は、ベータセクレターゼが仲介するアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の開裂を抑制するための化合物、組成物、キット、及び方法を提供するものである。さらに詳しくは、本発明の化合物、組成物、及び方法は、A ベータペプチドの生産抑制；並びに A ベータペプチドの病原形に関連したヒト又は動物の病気又は状態の治療及び予防に対して有効である。

30

【0093】

本発明は、式 I の化合物の調製に対して有用な中間体及び方法を提供するものでもある。本発明は、式 I：



(I)

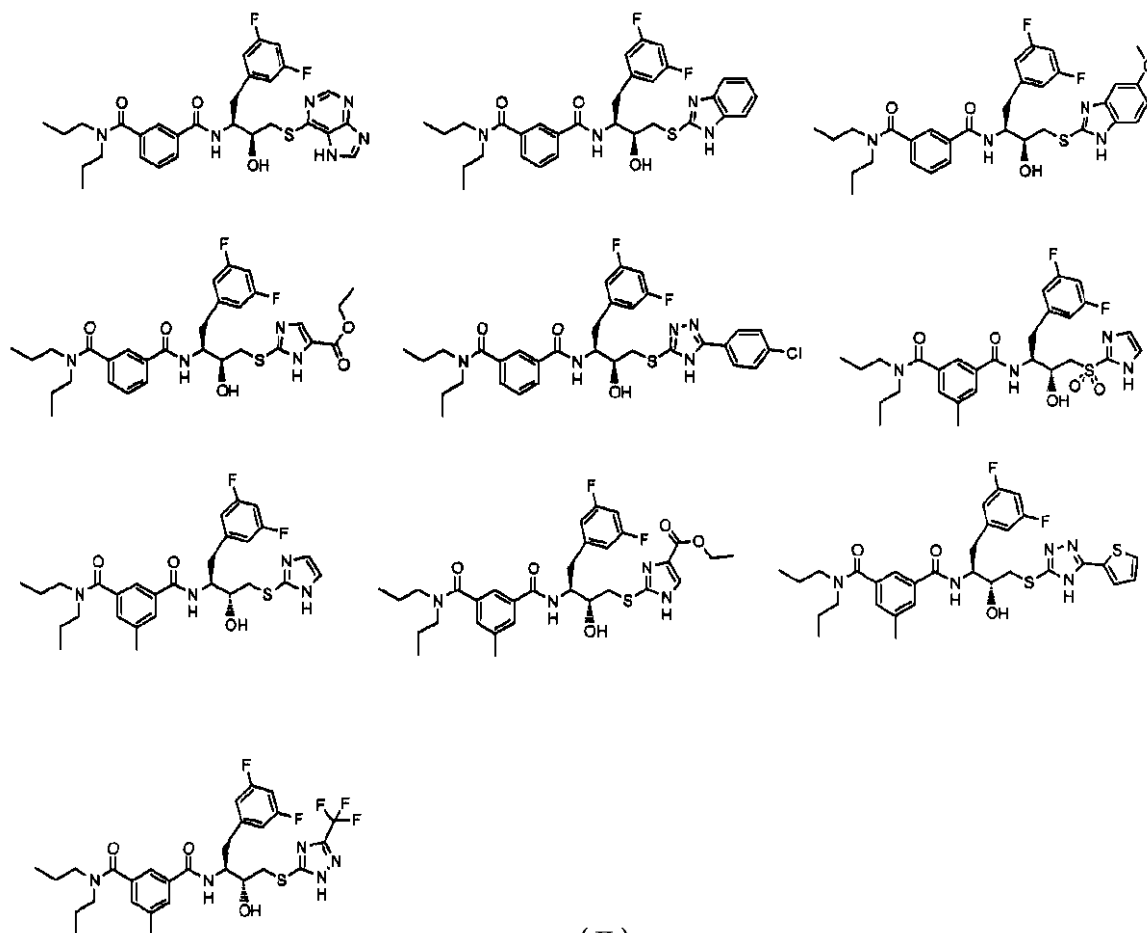
40

の化合物、或いは医薬品に使用できるその塩又はエステル (R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} , 及び R_C は上記の定義通り) を調製する方法を提供するものでもある。

【0094】

発明の詳細な説明

上に述べたように、本発明の広い側面が式 I の化合物、或いは医薬品に使用できるその塩又はエステルを指向している。その優先的側面において、本発明は式 II の化合物：



(II)

を提供するものである。

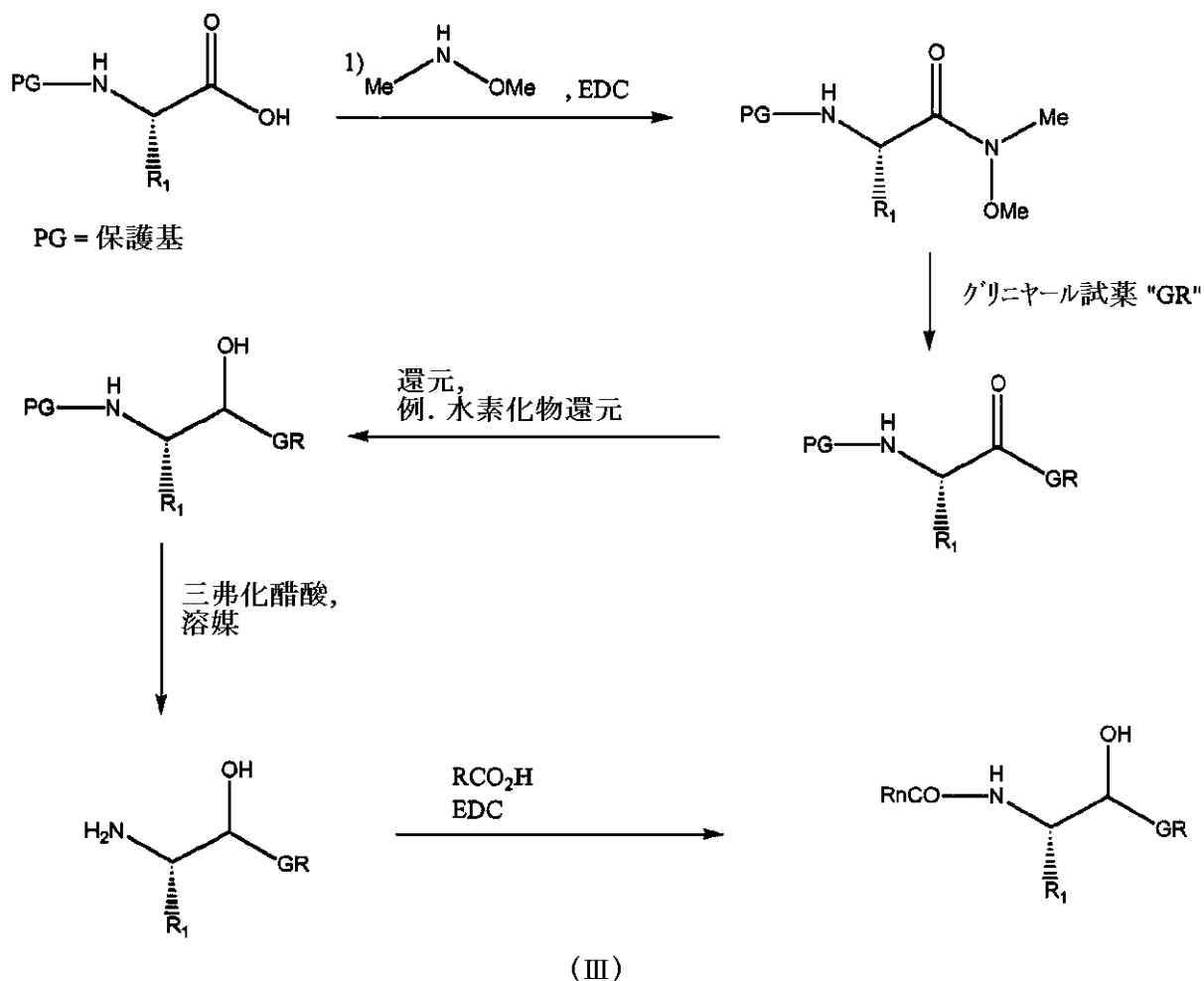
【 0 0 9 5 】

本発明は、アルツハイマー病の治療又は予防に有用な置換アルコール（I）を指向するものである。抗アルツハイマー置換アルコール（I）は、当技術分野に精通した人達に良く知られた方法で、これも当技術分野に精通した人達に良く知られた出発化合物から造られる。その工程化学も、当分野に精通した人達には良く知られている。本発明の置換アルコール（I）を調製する一般的な工程例を、図1に示す。

【 0 0 9 6 】

图 1

本発明の置換アルコールの調製



本化学反応は直線的に進行し、要するにアミノ酸出発材料のNを保護して対応する保護アミノ酸を造り、EDCなどのアミド結合形成カップリング剤を使用して当該保護アミノ酸をメトキシメチルアミンとカップリングさせ、得られたウェインレブアミドとして知られる活性化アミドをグリニアル試薬と反応させて保護アミノケトン进行形成させる段階で構成されている。NaBH₄（ホウ化水素ナトリウム）などの弱い還元剤を用い、当該保護アミノケトン进行水素化物により対応するアルコールに還元し、次にN末端基を脱保護して放出されたアミンを、イソフタル酸アミド及びその他のアシル化基とカップリングさせて、本発明の置換アルコール（I）を生成させる反応で構成されている。当技術分野に精通した人は、これらが全て有機化学で良く知られた反応であることを理解できるであろう。当技術分野に精通した化学者であれば、生物学的に活性な当該置換アルコールの最終生成物（I）についてその化学構造が分かりさえすれば、それ以上の情報が何も無くても、既知の方法で既知の出発原料からこれを調製することができるであろう。

【0097】

図1は、本発明で適切に置換されたアルコール（I）を調製するために使用される、一般的な方法を示したものである。本発明の抗アルツハイマー置換アルコール（I）は、適切に選ばれた、望ましいアルファ置換基を有するアミノ酸から出発することにより調製される。当該アミノ酸は、当技術分野に精通した人達に良く知られた化合物であり、当技術分野に精通した人達に良く知られた方法により、既知の化合物から容易にこれを調製することができる。（L型配列を有する）アミノ酸は天然に豊富に存在し、非天然アミノ酸も有機合成の分野に精通した人達に良く知られた手法により数多く調製され、商業的に市販されている。Roberts及びVellaccioは、非天然アミノ酸、及びその種々の合成手法に関する包括的なリストを、The Peptides, 第5巻：「分析，合成，生物学；Academic Press, NY 1983」の中で提供している。立体構造的に純粋な非天然アミノ酸のその他合成経路に關す

るさらに最近の記述が、「炭化水素をキラルテンプレートとして用い、 α アミノ酸を不斉合成する方法」; Cintas, P., Tetrahedron 47 (32), 6079-111 (1991)の中に見いだされる。このように、当技術分野に精通した人なら、上記に概要を述べた合成方法の中から一つ又は二つ以上の方法を慎重に選択することにより、本発明の化合物を調製するために使用されるアミノ酸前駆体を合成することができる。これらの記事を、ここに参考文献として引用する。或いは、アミノ酸から誘導された多くの化合物を、商業的に有利に購入することもできる。このようなアミノ酸誘導体は、広範囲に渡る種々の α 置換基を有する形で入手することができる。このような誘導体の入手先として、例えばSynthetec, Inc. (1290 Industrial Way, P.O. Box 646, Albany, OR 97321, USA)を挙げることができる。Synthetec, Inc.が市販している化合物については、カタログが発行されている。

10

【0098】

本発明の置換アルコール(I)には、少なくとも2種類の鏡像体中心が有り、そのために4種類の鏡像体が存在する。R2及びR3の性質によっては、これらの他にも鏡像体中心が存在する可能性も有る。これらの鏡像体中心の一つは、アミノ酸の出発原料から誘導される。この工程を、置換アルコール(I)生成物と同じ構造を有する、鏡像体的に純粋な(S)-アミノ酸を使用して開始するためには、当該原料を商業的に入出する方が好ましい。鏡像体として純粋な、置換アルコール(I)と同じ構造を有する(S)-アミノ酸でこの工程を開始することが好ましい。

【0099】

当該工程の第一段階は、(S)-アミノ酸の遊離アミノ基を、当技術分野に精通した人達に良く知られた方法によりアミノ保護基で保護し、(S)-保護アミノ酸を生成させる工程である。アミノ保護基については、当技術分野に精通した人達に良く知られている。例えば、「有機合成における保護基」, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, 第7章; 「有機化学における保護基」, Plenum Press, New York, N.Y., 1973, 第2章を参照された。アミノ保護基の機能は、当該アミノ酸が反応し、機能化されてその遊離状態を維持することができなくなるか、又は遊離アミノ基が妨害することにより後続反応が巧く進行できなくなるような場合、(S)-アミノ酸の後続反応過程において(S)-アミノ酸の遊離アミノ基(-NH₂)を保護して後続反応の進行を促進することにある。アミノ保護基が最早必要ではなくなったとき、当分野に精通した人達に良く知られた方法により、これを除去する。その定義により、当分野に精通した人達が良く知っているように、当該アミノ保護基は、当技術分野に精通した人達に良く知られた方法により、容易に除去できるものでなければならない。適切なアミノ保護基は、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ホルミル、トリチル、アセチル、トリクロロアセチル、ジクロロアセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、ジフルオロアセチル、フルオロアセチル、4-フェニルベンジルオキシカルボニル、2-メチルベンジルオキシカルボニル、4-エトキシベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、3-プロモベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-シアノベンジルオキシカルボニル、2-(4-キセニル)イソプロポキシカルボニル、1,1-ジフェニレス-1-イルオキシカルボニル、1,1-ジフェニル-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロプ-2-イルオキシカルボニル、2-(p-トルイル)プロプ-2-イルオキシカルボニル、シクロペンタニルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-トルイルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(メチルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスフィノ)エトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-(トリメチルシリルメチル)プロプ-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンジスオキサリルメトキシカルボニル、4-アセトオキシベンジルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デ

20

30

40

50

シルオキシ)ベンジルオキシカルボニル, イソボルニルオキシカルボニル及び1-ピペリジルオキシカルボニル, 9-フルオレニルメチルカーボネート, $-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}_2$ 及びフェニル- $\text{C}(=\text{N})-\text{H}$ から成るグループから選ばれる。当該保護基はt-ブトキシカルボニル (BOC) 及びベンジルオキシカルボニル (CBZ) であることが好ましく、当該保護基がt-ブトキシカルボニルであればさらに好ましい。当技術分野に精通した人であるなら、t-ブトキシカルボニル保護基又はベンジルオキシカルボニル保護基を導入する好ましい方法を理解することができ、さらにT.W. Green及びP.G.M. Wuts: 「有機化学における保護基」, John Wiley and Sons, 1991 を参照することができる。

【0100】

アミン保護基を除去するための適切な手段は、当該保護基の性質に左右される。特定保護基の性質を知っている当技術分野に精通した人達であれば、その除去にどの試薬が好ましいかを知っている。例えば、(S,R)-保護アルコールをトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン混合物の中に溶解させることにより、好ましい保護基であるBOCを除去することが好ましい。完全に溶解した後、減圧下に溶媒を除去することにより、対応する(S,R)-アミン(対応する塩、即ちトリフルオロ酢酸塩として)が得られる。この(S,R)-アミンを、それ以上精製すること無く、そのまま使用する。しかし、もし望むなら、当分野に精通した人達に良く知られた方法、例えば再結晶化、又はカイラル選択性を有する固体の支持物を使用し又は使用せずに、当該(S,R)-アミンをHPLC精製法によりさらに精製することができる。さらに、当分野に精通した人達に良く知られている手段により非塩形が望まれる場合においては、例えば当該塩を弱い塩基性の条件下で処理して、遊離塩基アミンを調製することができる。BOCのその他脱保護条件、及びその他の保護基の脱保護条件については、T.W. Green及びP.G.M. Wuts: 「有機化学における保護基」, John Wiley and Sons, 1991, p. 309を参照されたい。代表的な化学的に適切な塩には、トリフルオロ酢酸塩、及び鉍酸のアニオン、例えば塩化物、硫酸塩、リン酸塩などが有る。その中で好ましい塩は、トリフルオロ酢酸塩、及び塩化物である。

【0101】

多くのグリニアル試薬は市販されている。その他の試薬については、当分野に精通した人達に良く知られた方法で調製することができる。次に当該グリニアル試薬は、ウェインレブアミドを調製し、図1に説明したように酸から直接にアミノケトン中間体を得る方法；又は酸ハロゲン化物を経由し、次にN,O-ジメチルヒドロキシルアミンで処理して間接的にウェインレブアミドを得、次に当分野に精通した人達に良く知られた方法により、当該ウェインレブアミドをグリニアル試薬で処理して間接的にアミノケトン中間体を得る方法に適用される。

【0102】

本発明の化合物は、幾何学異性体又は光学異性体、並びに互換異性体を含むことができる。このように、本発明には全ての互換異性体及び純粋な幾何学異性体(E幾何学異性体及びZ幾何学異性体)、並びにそれらの混合物が含まれる。さらに、本発明には、純粋な鏡像体及びジアステレオ異性体、並びにラセミ混合物を含むそれらの混合物が含まれる。個々の幾何学異性体、鏡像体、又はジアステレオ異性体は、当分野で知られる方法により調製又は単離することができる。

【0103】

(R,S)-置換アルコール(I)は塩基としての機能を持ち、酸と反応させると塩を形成することができる。医薬用の塩は水溶性が比較的に高く、且つ安定で比較的に結晶性の高い化合物を形成するので、遊離塩基置換アルコール(I)より好ましい。医薬用の塩は親化合物の活性を維持し、それを投与された検体に対して、及びそれが投与される環境において、悪影響又は好もしましからざる影響を与えない塩のことである。医薬用の塩には、無機酸及び有機酸の塩が含まれる。医薬品に使用できる塩として優先的に使用される塩には、下記の酸：

酢酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、酸性炭酸、酸性硫酸、酸性酒石酸、酪酸、エドト酸カルシウム、カムシル酸、石炭酸、クロロ安息香酸、クエン酸、エデ

10

20

30

40

50

ト酸、エディシル酸、エストール酸、エシル酸、エシリン酸、ギ酸、フマル酸、グルセプト酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキサミン酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硝酸、メチル硫酸、粘液酸、ムコン酸、ナプシル酸、硝酸、萆酸、p-ニトロメタンスルホン酸、パモイン酸、パントテン酸、リン酸、リン酸一水素酸、リン酸二水素酸、フタル酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、琥珀酸、（琥珀酸）、スルファミン酸、スルファニリン酸、スルホン酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクリン酸、及びトルエンスルホン酸の塩が含まれる。その他の使用可能な塩については、Int. J. Pharm. 33, 201-217 (1986), 及び J. Pharm. Sci. 66 (1), 1, (1977)を参照されたい。 10

【0104】

本発明は、ベータセクレターゼの酵素活性、及びAベータペプチドの生産を抑制する化合物、組成物、キット、及び方法を提供するものである。ベータセクレターゼの酵素活性を抑制することにより、APPからAベータを生産する反応が停止又は減少して、脳におけるベータアミロイド堆積物の形成が減少し、又は排除される。

【0105】

本発明の化合物、及び医薬品に使用できるその塩又はエステルは、ベータアミロイドプラークなど、ベータアミロイドペプチドの病原形により特徴付けられる症状を患うヒト又は動物の治療に有用であり、このような症状の発症を予防し、又はこれを遅延させる働きがある。例えば、当該化合物は、アルツハイマー病を治療し、アルツハイマー病の発症を予防又は遅延させ、軽い認識障害（MCI）を有する患者を治療し、MCIからADへ進行しそうな患者がアルツハイマー病に罹らないように予防し、ダウンズ症候群を治療し、ダッチ型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血を患う患者を治療し、脳アミロイド管脈障害を治療し、その潜在的な後遺症、即ち単発性又は再発性の葉出血を予防し、血管性及び変性起源の混合痴呆；パーキンソン病に関連した痴呆；進行性核上麻痺に関連した痴呆；皮質基底変性に関連した痴呆；又は散在性リュエイ体型アルツハイマー病に関連した痴呆を含む、その他の変性痴呆の治療を行う上で有用である。本発明の化合物及び組成物は、アルツハイマー病の治療又は予防に対して特に有用である。これらの病気を治療又は予防する場合、本発明の化合物は、個々に使用することも、又は組み合わせて使用することもでき、患者に対して最善の方法で使用する事ができる。 20 30

【0106】

ここで使用されているように、「治療」という用語は、本発明の化合物が少なくとも暫定的に病気の診断を受けたヒトに使用できることを意味している。本発明の化合物を使用することにより、病気の進行を遅らせ、又はその速度をゆるめて、個人の人生をより豊かなものにすることができるであろう。

【0107】

「予防」という用語は、投与時点においてまだ病気に罹っている可能性が有ると診断されてはいなくても；通常は当該病気を発症すると予想され、又は当該病気に罹る危険性が高まっている患者に本発明の化合物を投与した場合、当該化合物が有用であることを意味している。本発明の化合物は、病気の兆候が進行する速度を緩め、病気の発症を遅らせ、又は個人が全く病気に罹らないようにこれを予防する。「予防」には、本発明の化合物を、年齢、家族歴、遺伝、又は染色体異常により、或いは1種類又は2種類以上のこの病気に対する生物学的マーカーの存在（例えば、脳組織又は脳液の中に既知のAPP又はAPP開裂生成物の遺伝子突然変異が存在することが分かっている場合）により、既にこの病気の傾向が現れている個人に対して投与する行為も含まれる。 40

【0108】

上記病気を治療又は予防する場合、本発明による化合物の治療有効量が投与される。治療有効量は、当分野で良く知られているように、使用する化合物の種類、及びその投与経路に左右される。

【0109】

上記いずれかの診断症状が現れている患者を治療する場合、医師は、本発明の化合物を直ちに投与し、必要に応じて無期限に投与を継続することができる。アルツハイマー病とは診断されていなくても、アルツハイマー病に罹る危険性が高いと信じられる患者を治療する場合、当該患者が最初に初期アルツハイマーの兆候が現れた（例えば、老化に関連して記憶又は認識に問題が有ることを経験した）ときに、医師は治療を開始することが望ましい。さらに、APOE4又はその他の生物学的指標など、アルツハイマー病を予見させる遺伝子マーカーが検出され、これによりアルツハイマー病を発症する危険性があると判断される患者も存在する。これらの状況においては、仮に当該患者にこの病気の兆候が現れていなくても、兆候が現れる前に本発明の化合物の投与を開始し、治療を無期限に継続することにより、この病気の発症を予防し、又は遅延させることができる。

10

【0110】

投与形態及び投与量

本発明の化合物は、経口投与、非経口（IV，IM，デポIM，SQ，及びデポSQ）投与、舌下投与、鼻腔（吸引）投与、包膜内投与、局所投与、又は直腸投与することができる。当分野に良く知られた投与形態なら、いずれの形態でも、本発明の化合物を送入するための形態として適している。

【0111】

本発明は、治療有効量の本発明による化合物を含む組成物を提供するものである。当該化合物は、経口投与用の錠剤、カプセル、又はエリキシル剤などの適切な医薬品調剤の中へ処方し、或いは非経口投与用の滅菌溶液又は滅菌懸濁液の中へ処方されることが好ましい。通常、上記の化合物は、当分野で良く知られる手法及び手順により、医薬品組成物の中へ処方される。

20

【0112】

本発明の化合物、又は本発明による化合物の混合物、約1－500 mg、又は生理的に使用できる塩又はエステルを、生理的に使用できるベヒクル、担体、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、芳香剤などとともに、一般に認められている医薬品慣行により単位投与形にコンパウンド化する。これらの組成物又は調剤の中に含まれる活性物質の量は、指示範囲内の適切な投与量が得られる量である。当該組成物について、好ましくは約2－約100 mg、さらに好ましくは約10－約30 mgの活性成分を含む単位投与形態が得られるように、その各投与形態が処方される。「単位投与形」という用語は、ヒトの検体及びその他の哺乳動物に対する1回の投与に適した物理的に別個の単位のことであり、各単位は、希望される治療効果が得られるように予め計算された量の活性物質を、適切な医薬品用賦形剤とともに含んでいる。

30

【0113】

組成物を調製するために、1種類又は2種類以上の本発明による化合物を、医薬用の適切な担体に混合する。当該化合物を混合又は添加して得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳化液などの形態に処方される。リポソーム状の懸濁液も、医薬品用の担体として適している。これらの組成物は、当分野に精通した人達に良く知られた方法で調製することができる。得られた混合物の形態は、意図される投与方法、及び選ばれた担体又はベヒクルに対する化合物の溶解度など、多くの要因を考えて種々の形態に造られる。有効濃度とは、少なくとも1種類の治療対象の病気、不全、又は症状を弱め、軽減するために充分な量のことであり、経験的に決定される。

40

【0114】

本発明により提供される化合物の投与に適した医薬品用の担体又はベヒクルには、当分野に精通した人達に、特定の投与方法に適していることが良く知られている担体が含まれる。さらに、活性物質は、望まれる作用を害することの無いその他の活性物質、又は望まれる作用を補う物質、或いは他の作用を有する物質と混合して使用することができる。当該化合物は、医薬用の単独活性成分として、又は他の活性成分と組み合わせて当該組成物を処方することができる。

50

【0115】

当該化合物の溶解度が不十分である場合には、これを可溶化する。このような可溶化方法で既に知られているものとして、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの共溶媒を使用する方法、TweenTMなどの界面活性剤を使用する方法、及び重炭酸ナトリウム水溶液に溶解させる方法などが有る（但し、これらの方法には限定されない）。塩又はエステル、或いはプロドラッグなど、当該化合物の誘導体も、有効な医薬品組成物に処方することができる。

【0116】

当該化合物の濃度は、当該化合物の投与目的である少なくとも1種類の不全に関する兆候を有効に弱め、又は有効に軽減するような投与量とする。通常、当該組成物は、一回投与が行えるような濃度に処方される。

10

【0117】

本発明の化合物は、これが体内から急速に除去されることの無いように、当該化合物を保護する担体とともに調合することができる。これら保護用の担体としては、時間放出処方又はコーティング処方などが有る。このような担体には、放出速度制御処方（マイクロカプセルを使用する送込系が含まれるが、これには限定されない）が含まれる。当該活性化合物は、好ましくない副作用を治療対象患者に及ぼすこと無く、且つ充分にその治療効果を発揮し得るような量が、医薬用担体の中に添加される。当該治療有効濃度は、当該化合物を生体外及び生体内の既知モデル系を使用して、治療対象不全に対して試験を行うことにより経験的に決定することができる。

20

【0118】

本発明の化合物及び組成物は、多数回又は一回投与用の容器の中に封入される。このように封入された化合物及び組成物は、例えば、使用時に組み合わせて使用する成分を収納したキットの中に収めて、供給することができる。例えば、凍結乾燥した配合抑制剤及び適切な希釈剤を、それぞれ別々の成分として供給し、治療前にこれらを組み合わせて使用することができる。キットには、配合抑制剤、及び共投与するための第二治療剤を収めることができる。これらの抑制剤及び第二治療剤は、別々の成分として供給することができる。キットには、複数の容器（各容器には、本発明の化合物、1回又は2回分以上の単位投与量が収められる）を収納することができる。当該容器は、好ましくは望まれる投与方法（経口投与用の錠剤、ジェル、カプセル、持続放出カプセル；非経口投与用のデポ製品、前充填注射器、アンプル、ガラス瓶；及び局所投与用のパッチ、メディパッド、クリームなどが含まれるが、これらには限定されない）に合わせて造られる。

30

【0119】

当該医薬品組成物内における活性化合物の濃度は、当該活性化合物の吸収速度、不活化速度、及び排泄速度；投与スケジュール及び投与量；並びに当分野に精通した人達に良く知られたその他要因により左右される。

【0120】

当該活性成分は1度にこれを投与することもでき、又は当該活性成分を分割し、時間を置いて数回に分けてこれを投与することもできる。正確な投与量及び治療の持続時間が治療対象の病気により変化し、既知の試験計画を使用し、或いは生体内又は生体外の試験データを外挿して経験的にこれらを決定できることが理解される。濃度及び投与量の値が、緩和されるべき症状の程度によっても変化することに、注意すべきである。さらに各検体に対して、特定の投与養生法を時間の経過とともに個々のニーズに従って調節すべきこと；当該組成物を投与し、又は当該組成物の投与を監督する人物の専門的な判断に従って調節を行うべきこと；並びに本発明において定められる濃度範囲が単なる例に過ぎず、本発明に関する権利請求範囲を制限するものではないことも、理解されるべきである。

40

【0121】

経口投与が望まれる場合、胃の中の酸性環境から当該化合物を保護するために、当該化合物は組成物の形でこれを提供すべきである。例えば、当該組成物は、胃の中ではその形を維持し、活性化合物を腸の中で放出する、溶腸性のコーティングの中に包み込んだ形に処

50

方することができる。当該組成物は、制酸剤、その他の類似成分と組み合わせて処方することもできる。

【0122】

経口組成物には、通常、不活性希釈剤又は食用担体が含まれ、これを錠剤に圧縮成形し、又はゼラチンカプセルの中に封入することができる。経口治療投与を行う目的で活性化合物を賦形剤とともに配合し、これを錠剤、カプセル、又はトローチの形で使用することができる。医薬品に混ぜて使用できる結合剤及び補助物質も、当該組成物の一部としてこれを含めることができる。

【0123】

錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、類似の性質を持つ下記の成分又は化合物：
トラガカントガム、アカシア、コーンスターチ、又はゼラチンなど（これらには限定されない）の結合剤；微結晶セルロース、デンプン、又はラクトースなどの賦形剤；アルギン酸及びコーンスターチなど（これらには限定されない）の分解剤；ステアリン酸マグネシウムなど（これには限定されない）の潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素など（これには限定されない）のギルダント；蔗糖又はサッカリンなどの甘味料；及びペパーミント、サリチル酸メチル、又は果実芳香剤などの芳香剤；の中のいずれかを含むことができる。

【0124】

当該投与単位形態がカプセルである場合、上記の物質に加え、その中に脂肪油などの液状担体を加えることができる。さらに、当該投与単位には、当該投与単位の物理的な形態を修飾する、その他種々の物質：例えば砂糖及びその他溶腸剤などのコーティング剤を加えることができる。当該化合物は、エリキシル剤、懸濁剤、シラップ、ウェファー、チューインガムなどの成分として投与することもできる。シラップには、活性化合物に加えて、甘味料として蔗糖；並びにある種の保存剤、染料、着色剤、及び芳香剤を添加することもできる。

【0125】

当該活性物質は、所望の作用を阻害しない他の活性物質、又は所望の作用を補佐する物質と混ぜ合わせて使用することもできる。

【0126】

非経口投与、皮内投与、皮下投与、又は局所貼付用に使われる溶液又は懸濁液には、下記成分：即ち、水などの注射用滅菌希釈剤；生理食塩水；不揮発性油；ゴマ油、ココナツ油、ピーナツ油、綿実油などの天然植物油；又はオレイン酸エチルなどの合成油脂ベヒクル；ポリエチレングリコール、グリセリン、ポリプロピレングリコール、又はその他の合成溶媒；ベンジルアルコール及びメチルパラベンなどの抗微生物剤；アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩などの緩衝剤；並びに塩化ナトリウム及びデキストロースなどの緊張調節剤のいずれかを添加することができる。非経口調剤は、アンプル；使捨て注射器；或いはガラス、プラスチック、その他適切な物質で造られた多数回投与瓶の中に封入することができる。緩衝剤、保存剤、抗酸化剤なども、必要に応じて添加することができる。

【0127】

静脈内投与を行う場合に適した担体としては、生理食塩水；リン酸塩緩衝食塩水（PBS）；並びにグルコース、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、及びそれらの混合物などの増粘剤及び可溶化剤を含む溶液が挙げられる。組織を標的とするリポソームを含むリポソーム懸濁液も、医薬用の担体として適しているものと考えられる。これらの担体は、例えば米国特許、第4,522,811号の中に記載された、良く知られた方法により調製することができる。

【0128】

活性化合物は、例えば時間放出処方又は時間放出コーティングなど、当該化合物が体から急速に除去されないようにこれを保護する担体とともに処方することができる。このような担体には、インプラント及びマイクロカプセル化放出制御系などの放出制御処方；コラ

ーゲン、エチレンビニルアセテート、ポリ無水酸、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性ポリマー又は生体適合性ポリマーが含まれるが、これらに限定はされない。このような処方の調製方法は、当分野に精通した人達には、良く知られたものである。

【0129】

本発明の化合物は、経口投与、非経口（IV，IM，デポIM，SQ，及びデポSQ）投与、舌下投与、鼻腔内（吸入）投与、鞣内投与、局所投与、又は直腸投与することができる。当分野に精通した人達に良く知られた投与形態は、全て本発明の化合物の投与に適している。

【0130】

本発明の混合物は、腸管内投与又は腸管外投与することができる。経口投与する場合、本発明の化合物は、通常経口投与形態、及び当分野に精通した人達に良く知られた形態でこれを投与することができる。これらの投与形態には、錠剤及びカプセルなど、通常固体単位投与形態；並びに溶液、懸濁液、及びエリキシルなどの液状投与形態が含まれる。固体投与形態が使用される場合、これらの形態は、本発明の化合物が1日当たり1回又は2回投与すれば良いように、持続放出型であることが好ましい。

10

【0131】

経口投与形態の調剤は、患者に対して1日当たり1，2，3，又は4回投与される。本発明の化合物の1日当たり投与回数が3回以下であることが好ましく、1日当たり1回又は2回であればさらに好ましい。従って、本発明の化合物は、経口投与形態で投与されることが好ましい。如何なる経口投与形態が使用されようとも、本発明の化合物は、胃の酸性環境からこれを保護できるように設計することが好ましい。溶腸性のコーティングを施した錠剤は、当分野に精通した人達には良く知られた投与形態である。さらに、それぞれをコーティングして酸性の胃から保護された小球を充填したカプセルも、当分野に精通した人達に良く知られた投与形態である。

20

【0132】

経口投与した場合、ベータセクレターゼの活性を抑制し、Aベータの生産を抑制し、Aベータの蓄積を抑制し、又はADを治療し、又はADを予防する治療有効投与量は、約0.1 mg/日ー約1,000 mg/日である。経口投与量が約1 mg/日ー約100 mg/日であれば好ましい。経口投与量が約5 mg/日ー約50 mg/日であればさらに好ましい。一人の患者がある投与量から治療を始めたとして、当該患者の症状変化に合わせてこの投与量を経時的に変化させることができるのは当然である。

30

【0133】

本発明の化合物は、ナノ結晶分散液処方では有利に送与することができる。当該処方の調製方法については、例えば米国特許、第5,145,684号の中に記載されている。HIVプロテアーゼ抑制剤のナノ結晶分散液、及びその使用方法については、米国特許、第6,045,829号の中に記載されている。ナノ結晶処方を使用することにより、通常、医薬品化合物の生物学的利用能を高めることができる。

【0134】

本発明の化合物は、例えばIV，IM，デポIM，SC，又はデポSCにより、非経口投与することができる。非経口投与した場合、約0.5ー約100 mg/日、好ましくは約5ー約50 mg/日の治療有効量を送与することが望ましい。1カ月又は2週間に1回の注射にデポ処方を使用する場合、その投与量は約0.5 mg/日ー約50 mg/日、又は約15 mg/月ー約1,500 mg/月であるべきである。一部にはアルツハイマー病の患者が物忘れし易いため、非経口投与にデポ処方を使用することが好ましい。

40

【0135】

本発明の化合物は、舌下投与することができる。舌下投与を行う場合、本発明の化合物は、IM投与を行う場合、上記の量を1日に1ー4回、患者に与えることが望ましい。

【0136】

本発明の化合物は、これを鼻腔内投与することができる。この経路で投与する場合、当分

50

野に精通した人達に良く知られているように、適切な投与形態は鼻腔内噴霧又は乾燥粉投与である。本発明による化合物の鼻腔内投与量は、上記 I M 投与において記載した通りである。

【0137】

本発明の化合物は、鞘内投与することができる。この経路で投与を行った場合、当分野に精通した人達に良く知られている通り、適切な投与形態は非経口投与である。本発明による化合物の鞘内投与量は、上記 I M 投与について記載した通りである。

【0138】

本発明の化合物は、局所投与することができる。この経路で投与する場合、適切な投与形態はクリーム、軟膏、又はパッチである。本発明による化合物を投与する場合においては、パッチの使用が好ましい。局所投与を行う場合、その投与量は約 0.5 mg/日ー約 200 mg/日である。パッチで体内に送入できる量は限られているので、2 個以上のパッチを使用する必要がある。当該パッチの数及びサイズが重要なのではなく、重要なのは、この方法により本発明による化合物の治療有効量が、当分野に精通した人達に良く知られた方法で投与できるという事実である。本発明の化合物は、当分野に精通した人達に良く知られているように、座薬を使用して直腸投与することができる。座薬を使用して投与した場合、治療有効量は約 0.5 mgー約 500 mg である。

10

【0139】

本発明の化合物は、当分野に精通した人達に良く知られているように、インプラント法によりこれを投与することができる。本発明の化合物をインプラント法により投与する場合、治療有効量はデポ投与に関して上記した通りである。

20

【0140】

本発明は、本発明による新しい化合物、及び本発明の化合物を使用する新しい方法を提供するものである。本発明において、特定化合物及び所望の投与形態が与えられた場合、当分野に精通した人にとっては、適切な投与形態の薬剤をどのように調製し、投与するかは自ずと明らかであろう。

【0141】

本発明の化合物は、MCI（軽い認識障害）を伴う病気又は患者の治療；MCI から AD へ進行しそうな患者がアルツハイマー病に罹らないための予防；これら患者のアルツハイマー病発症の遅延；ダウンズ症候群の治療；ダッチ型アミロイド症を伴う遺伝性脳出血患者の発症予防又は遅延；脳アミロイド管脈障害の治療；その潜在的な後遺症、即ち単発性又は再発性葉出血の予防；血管性及び変性起源の混合痴呆，パーキンソン病に関連した痴呆，進行性核上麻痺に関連した痴呆，皮質基底変性に関連した痴呆，又は散在性リウイ体型アルツハイマー病に関連した痴呆を含むその他の変性痴呆の治療を、上記と同じ医薬投与形態，上記と同じ投与スケジュール，上記と同じ方法，上記と同じ投与経路で使用される。

30

【0142】

本発明の化合物は、相互に、或いは上記症状の治療又は予防に使用される他の治療剤又は適切な治療方法と組み合わせて使用することができる。このような薬剤又は方法には、タクリン（テトラヒドロアミノアクリジン，COGNEXTMとして市販されている），ドネペジル塩酸塩（AriceptTM及びリバスチグミン（ExelonTMとして市販されている）などのアセチルコリンエステラーゼ抑制剤；ガンマセクレターゼ抑制剤；シクロオキシジェナーゼ II 抑制剤などの抗炎症剤；ビタミン E 及びギンコリドなどの抗酸化剤；例えば A ベータペプチドによる免疫化，又は抗 A ベータペプチド抗体投与などの免疫学的方法；スタチン類；及び CerebrolysinTM，AIT-082 (Emilieu, 2000, Arch. Neurol. 57: 454) などの直接的又は間接的神経栄養剤；及びその他未来の神経栄養剤などが含まれる。

40

【0143】

正確な投与量及び投与頻度が、薬剤を投与する当分野に精通した医師に良く知られているように、本発明による投与化合物の種類，治療条件，治療症状の程度，年齢，体重，患者の一般的な身体条件，患者が行っているその他の薬剤投与により左右されることは、当分

50

野に精通した人にとっては明らかであろう。

【0144】

A P P 開裂の抑制

本発明の化合物は、APP695アイソフォーム番号がMet595とAsp596、又はその突然変異体の間；もしくはAPP751又はAPP770、或いはその突然変異体など、異なるアイソフォームの対応サイト（「ベータセクレターゼサイト」と呼ばれることも有る）において、A P Pの開裂を抑制する。特定の学説に縛られたくはないが、ベータセクレターゼ活性を抑制することにより、ベータアミロイドペプチド（A ベータ）の生産が抑制されるものと考えられる。当該抑制活性は、抑制化合物の存在下、且つ通常はベータセクレターゼ開裂サイトで充分開裂が行われる条件下において、種々の抑制分析（当該分析では、ベータセクレターゼ酵素の存在下でA P P基の開裂分析が行われる）の一つを用いて証明することができる。ベータセクレターゼ開裂サイトにおいて未処理又は不活性の比較対照と比較してA P P開裂が減少する事実は、これを抑制活性と関連付けることができる。本発明の化合物抑制剤による効能を証明するために使用できる分析システムは、既に公知のものである。代表的な分析システムについては、例えば米国特許、第5,942,400号、第5,744,346号；並びに下記例の中に記載されている。

10

【0145】

ベータセクレターゼの酵素活性及びA ベータの生産については、生体外又は生体内で、天然、突然変異、及び／又は合成A P P基；天然、突然変異、及び／又は合成酵素；並びに試験化合物を使用して、これを分析することができる。当該分析には、一次又は二次細胞を発現している天然、突然変異、及び／又は合成のA P P及び酵素；天然のA P P及び酵素を発現している動物モデルを含めることができ、もしくはA P P基及び酵素を発現している遺伝子導入動物モデルを使用することができる。酵素活性の検出は、1種類又は2種類以上の開裂生成物を、例えば免疫学的検定；蛍光強度検定又は発色検定；HPLC；その他の検出手段を用いて分析することにより、これを行うことができる。抑制化合物は、比較対照と比べて生産されるベータセクレターゼ開裂生成物の量を減少させることができ、そのような化合物としてこれを定量することができる。比較対照実験においては、抑制化合物の不存在下において、当該反応系におけるベータセクレターゼ仲介開裂を観察、測定する。

20

【0146】

ベータセクレターゼ

ベータセクレターゼについては種々の形態が知られており、一般に市販され、酵素活性の検定、及び酵素活性の抑制に使用されている。これらの中には、天然形、遺伝子組替形、及び合成形が含まれている。ヒトのベータセクレターゼは、ベータサイトA P P開裂酵素（BACE）、Asp2、及びメマプシン2として知られており、例えば米国特許、第5,744,346号；及び公開P C T特許出願、W0 98/22597号、W0 00/03819号、W0 01/23533号、及びW0 00/17369号；並びに文献（Hussainら、1999, Mol. Cell. Neurosci. 14, 419-427; Vassarら、1999, Science 286, 735-741; Yenら、1999, Nature 402, 533-537; Sinhaら、1999, Nature 40, 537-540; 及びLinら、2000, PNAS USA 97, 1456-1460）の中でその特徴が述べられている。当該酵素の合成形についても述べられている（W0 98/22597号及びW0 00/17369号）。ベータセクレターゼは、ヒトの脳組織から抽出して精製することができ、細胞（例えば、遺伝子組替え酵素を発現している哺乳動物の細胞）の中で生産することができる。

30

40

【0147】

好ましい抑制化合物は、濃度100マイクロモル未満の濃度、好ましくは50マイクロモルの濃度、さらに好ましくは10マイクロモル以下の濃度、さらに高度に好ましくは1マイクロモル以下、最も好ましくは10ナノモル以下の濃度において、ベータセクレターゼ酵素活性の50%を有効に抑制することができる。

【0148】

A P P 基質

50

A P Pのベータセクレターゼ仲介開裂の抑制を証明する検定においては、いずれかの既知形態を有するA P Pを使用することができる。当該形態には、Kangら、1987, Nature 325, 733-6記載の695アミノ酸「正常」イソタイプ；Kitaguchiら、1981, Nature 331, 530-532記載の770アミノ酸イソタイプ；及びスエーデン突然変異（KM670-1NL）（APP-SW）、ロンドン突然変異（V7176F）、及びその他の変異体が含まれている。既知の変異体突然変異に関する展望については、例えば米国特許、第5,766,846号；及びHardy, 1992, Nature Genet. 1, 233-234を参照されたい。その他の有用な基質には、例えばW0 00/17369号の中で開示された二塩基性アミノ酸修飾体、APP-KK；A P Pのフラグメント；及び例えば米国特許第5,942,400号及びW0 00/03819号の中に記載されたベータセクレターゼの開裂サイトを含む合成ペプチド；野性型（WT）又は突然変異形、例えばSWが含まれる。

10

【0149】

A P P基質には、例えばA P Pのベータセクレターゼ開裂サイト（KM-DA又はNL-DA）、完全なA P Pペプチド又は変異体、A P Pフラグメント、遺伝子組換えA P P又は合成A P P、或いは融合ペプチドが含まれる。好ましくは、当該融合ペプチドには、酵素検定に有用な部分、例えば単離及び／又は検出特性を有する部分を持ち、且つペプチドに融合したベータセクレターゼ開裂サイトが含まれる。当該有用部分は、抗体結合のための抗原エピトープ、標識又はその他の検出部分、結合基質などであっても良い。

【0150】

抗体

A P P開裂の生成物特性は、例えばPirttilaら、1999, Neuro. Lett. 249, 21-4、及び米国特許、第5,612,486号の中に記載された種々の抗体を使用して、免疫検定を行うことにより測定することができる。Aベータを検出するために有用な抗体には、米国特許、第5,593,846号に記載されているように、例えばモノクローン性抗体6E10（Senetek, St. Louis, MO；特にAベータペプチドのアミノ酸1-16上のエピトープを認識する）；抗体162及び164（ニューヨーク州基礎試験所, Staten Island, NY；それぞれヒトのAベータ1-40及び1-42を認識する）；及びベータアミロイドペプチドの結合域（残基16と残基17の間のサイト）を認識する抗体が含まれる。米国特許、第5,604,102号及び第5,721,130号の中に記載されているように、A P P残基591-596の合成ペプチドに対して育成された抗体、及びスエーデン突然変異の590-596に対して育成されたSW192抗体も、A P P及びその開裂生成物の免疫検定において有用である。

30

【0151】

検定システム

ベータセクレターゼ開裂サイトにおけるA P P開裂を測定するための検定方法については、当分野において良く知られている。当該検定の例については、例えば米国特許、第5,744,346号及び第5,942,400号の中に記載されており、下記の例の中でもこれについて説明する。

【0152】

無細胞検定

本発明による化合物の抑制活性を証明するために使用できる検定の例は、例えばW0 00/17369号、W0 00/03819号；並びに米国特許、第5,942,400号及び第5,744,346号の中に記載されている。このような検定は、無細胞培養により、又はベータセクレターゼ及びベータセクレターゼ開裂サイトを有するA P P基質を発現した細胞を使用して細胞培養を行うことにより実施することができる。

40

【0153】

A P Pのベータセクレターゼ開裂サイトを含むA P P基質、例えばアミノ酸配列：KM-DA又はNL-DAを含む完全A P P又はその変異体、A P Pフラグメント、或いは組換え又は合成A P P基質を、ベータセクレターゼ活性を有し、A P Pのベータセクレターゼ開裂サイトの開裂に有効なベータセクレターゼ酵素、そのフラグメント、或いは合成又は組換えポリペプチド変異体の存在下で、当該酵素の開裂活性に適した培養件下において培養する。適切な基質には、当該ペプチド又はそのベータセクレターゼ開裂生成物の精製又は検出を

50

促進するために有用な基質ペプチド及びその修飾体を含む、融合タンパク質又はペプチドである誘導体が含まれていても、含まれていなくても良い。有用な修飾体には、抗体結合のための既知抗原エピトープ；標識又は検出可能部分の結合部分；結合基質の結合部分などが含まれる。

【0154】

無細胞生体外検定のための適切な培養条件には、例えば約200ナノモルー10マイクロモルの基質、約10ー200ピコモルの酵素、及び約0.1ナノモルー10マイクロモルの抑制剤化合物の水溶液（pH：約4ー7、温度：約37℃、時間：約10分ー3時間）が含まれる。これらの培養条件はほんの一例であり、特定の検定成分、及び／又は所望の測定システムに対して、必要に応じて変化させることができる。特定の検定成分に対して培養条件の最適化を行う場合、検定で使用するベータセクレターゼ酵素の種類及びその最適pH、その他酵素及び／又はマーカーなどを考慮に入れるべきである。このような最適化は日常的に行われるものであり、一々不適切な実験を行って決める必要は無い。

10

【0155】

一つの有用な検定においては、APP-SWのC末端125アミノ酸に融合したマルトース結合タンパク質（MBP）を有する融合ペプチドが使用される。当該MBPタンパク質は、抗MBP捕捉抗体により検定基質上で捕捉される。ベータセクレターゼの存在下で捕捉された融合タンパク質を培養することにより、ベータセクレターゼ開裂サイトで当該基質が開裂する。開裂活性の分析は、例えば開裂生成物の免疫検定法により実施される。このような免疫検定の一つにおいて、例えば抗体SW192を使用することにより、開裂融合タンパク質のカルボキシ末端で曝露されたユニークなエピトープを検出することができる。この検定方法については、例えば米国特許、第5,942,400号の中に記載されている。

20

【0156】

細胞検定

ベータセクレターゼ活性の分析、及び／又はAベータの放出を目的とするAPPの処理に、細胞に基づく検定法を数多く使用することができる。APP基質とベータセクレターゼ酵素を、本発明による化合物抑制剤の存在下又は不存在下に細胞内で接触させて、当該化合物のベータセクレターゼ抑制活性を証明することができる。有用な抑制化合物の存在下において検定を行うことにより、抑制されない比較対照と比較して、好ましくは少なくとも約30%、最も好ましくは少なくとも約50%の酵素活性の抑制効果が提供される。

30

【0157】

一つの態様においては、ベータセクレターゼを自然に表現する細胞を使用する。或いは、上に述べたように、細胞を修飾して組替えベータセクレターゼ又は合成変異体酵素を発現させる。APP基質を培養媒体に添加して、これを細胞中に発現させることができる。発現APPが酵素と接触することが許され、且つ酵素開裂活性を分析できる場合においては、APP、APPの変異体又は突然変異体を自然に発現する細胞；或いは変形させてAPPのアイソフォーム、変異又は突然変異APP、組替え又は合成APP、APPフラグメントを発現させた細胞；或いはベータセクレターゼAPP開裂サイトを含む合成APPペプチド又は融合タンパク質を使用することができる。

40

【0158】

通常APPからAベータをつくり出すヒトの細胞系は、本発明による化合物の抑制活性を検定する有用な手段を提供する。Aベータ及び／又はその他開裂生成物の生産及び培養媒体中への放出は、例えばウェスタンブロット法、又はELISAなどの酵素結合免疫検定（ELISA）など、種々の免疫検定法により測定することができる。

【0159】

細胞にAPP基質及び活性ベータセクレターゼを表現させ、当該細胞を化合物抑制剤の存在下で培養し、その結果を比較対照と比較して酵素活性の抑制効果が存在することを証明できる。ベータセクレターゼの活性は、APP基質の開裂生成物を1種類又は2種類以上分析することにより、これを測定することができる。例えば、基体APPに対するベータセクレターゼ活性の抑制は、特定ベータセクレターゼが誘発した、AベータなどのAPP

50

開裂生成物の放出を減少させることが期待される。

【0160】

中性及び非中性細胞はAペータを処理して放出するが、内因性ペータセクレターゼ活性の濃度は低く、EIAによる検出が困難である場合が多い。従って、ペータセクレターゼ活性を高め、APPからAペータへの処理水準を高められ、Aペータの生産水準が高められたことが分かっている細胞を使用することが好ましい。例えば、APP(APP-SW)のスウェーデン突然変異体形；APP-KK；又はAPP-SW-KKを細胞にトランスフェクトすることにより、当該細胞のペータセクレターゼ活性及びAペータ生産量が高められる。

【0161】

例えばこのような検定においては、APP及びペータセクレターゼを発現している細胞を培養媒体中において、APP基質上のその開裂サイトにおけるペータセクレターゼ酵素活性に適した条件下で培養する。当該細胞を化合物抑制剤に曝露すると、媒体中に放出されるAペータの量、及び／又は細胞ライセート中に存在するAPPのCTF99フラグメントの量は、比較対照と比べて減少する。上に述べた通り、例えば特定の抗体を含む免疫反応により、APPの開裂生成物を分析することができる。

10

【0162】

ペータセクレターゼの分析用として好ましい細胞には、ヒトの一次神経細胞；導入遺伝子がAPPである動物の遺伝子導入一次神経細胞；及びAPPを発現した安定な293細胞系の細胞などのその他細胞、例えばAPP-SWが含まれる。

【0163】

生体内検定：動物モデル

種々の動物モデルを使用することによりペータセクレターゼ活性を分析し、APPを処理してAペータを放出させることができることは、上に述べた通りである。例えば、APP基質及びペータセクレターゼ酵素を発現している遺伝子導入動物は、これを使用して、本発明による化合物の抑制活性を証明することができる。特定の遺伝子導入動物モデルに関しては、例えば米国特許、第5,877,399号；第5,612,486号；第5,387,742号；第5,720,936号；第5,850,003号；第5,877,015号；及び第5,811,633号；並びにGanesら、1995, Nature 373, 523の中に記載されている。好ましいのは、ADの病理生理学に関連する特徴を示す動物である。ここに記載した、本発明による化合物抑制剤を遺伝子導入マウスに投与する方法は、当該化合物の抑制活性を証明するための代替法を提供するものである。当該化合物を医薬品用として有効な担体に加え、その適切な治療有効量が標的組織に到達するような投与経路により投与する方法も、好ましい方法である。

20

30

【0164】

ペータセクレターゼ開裂サイトにおけるAPPのペータセクレターゼ仲介開裂の抑制、及びAペータ放出の抑制は、これをこれらの動物を使用し、脳液又は脳組織など、動物の体液中に存在する開裂フラグメントの量を測定することにより、分析を行うことができる。脳組織を分析して、Aペータの蓄積量又はプラーク量を求める方法が好ましい。

【0165】

本発明による抑制化合物の存在下に、APPの酵素仲介開裂及び／又はAペータの基質からの放出を十分に可能にするような条件下でAPP基質をペータセクレターゼ酵素と接触させた場合、本発明の化合物はペータセクレターゼ開裂サイトにおけるAPPのペータセクレターゼ仲介開裂及び／又はAペータの放出量を有効に減少させることができる。このような接触が本発明による抑制化合物を例えば上記のように動物モデルに投与することにより行われる場合、当該化合物は動物の脳組織内におけるAペータの蓄積、並びにペータアミロイドプラークの数及び／又はサイズを有効に減少させることができる。このような投与がヒトの検体に対して行われる場合、当該化合物はAペータ量の増加により特徴付けられる病気の進行を有効に抑制し、又はその進行速度を低下させ；当該病気に対して危険な状態に在る患者のAD進行速度を有効に低下させ、及び／又は当該患者におけるADの発症又は発現を有効に予防することができる。

40

【0166】

50

特に他の定義が行われない限り、ここで使用される全ての科学的及び技術的な用語は、本発明が属する分野に精通した人が共通に理解しているのと同じ意味を有するものとする。参考のために、且つ全ての目的のために、本明細書の中で言及する全ての特許及び文献をここに引用するものである。

【0167】

定義と協定

下記の定義及び説明は、明細書及び特許請求範囲を含む本文書全体を通して使用される用語のために行うものである。

【0168】

方程式に関する国際協定及び可変置換基の定義

本明細書及び特許請求範囲の中に記載された種々の化合物又は分子フラグメントを表す化学式には、明確に定義された構造式に加え、可変置換基が含まれている。これらの可変置換基は文字、又は文字に続く下付数字により識別される。例えば「Z₁」又は「R_i」において、「i」は整数である。これらの可変置換基は1価又は2価のいずれかである。即ち、これらの可変置換基は、1本又は2本の化学結合により、この式に付加している基を表している。例えば、基Z₁が式：CH₃-C(=Z₁)Hに付加している場合、当該置換基は2価の可変置換基を表している。基R_i及びR_jが式：CH₃-CH₂-C(R_i)(R_j)H₂に付加している場合、当該置換基は1価の可変置換基を表している。上記のように化学式が直線的に描かれている場合、括弧の中の可変置換基は、括弧の中の可変置換基の直ぐ左側の原子に結合していることを示している。2個又は3個以上の一連の可変置換基が括弧に入れられている場合、一連の当該可変置換基の各々は、左側、直前の括弧に入れられていない原子に結合しているものとする。従って、上記の式において、R_i及びR_jはともにその前に在る炭素原子に結合したものである。又、例えばステロイドにおける炭素原子数に関する確立されたシステムにより、これらの炭素原子はC_iと記されているが、「i」は炭素原子数に対応する整数である。例えば、C₆は、ステロイド化学の分野に精通した人達が伝統的に記しているように、ステロイド核の中の6位又は炭素原子数を表している。同様に、「R₆」は、C₆位に在る可変置換基（1価又は2価）を表している。

【0169】

直線状に並べられた化学式又はその部分は、線状鎖の中に在る原子を表している。一般に記号「-」は、この鎖の中にある2原子間の結合を表している。従って、CH₃-O-CH₂-CH(R_i)-CH₃は、2-置換-1-メトキシプロパン化合物を表している。これと同様に、記号「=」は二重結合、例えばCH₂=C(R_i-O-CH₃)を表しており、記号「≡」は三重結合、例えばHC≡C-CH(R_i-CH₂-CH₃)を表している。カルボニル基は下記2方法：-C(=O)-又は-C(=O)-の中のいずれか一つで表される。前者の方が簡単であり、そのために好んで使用されている。

【0170】

可変置換基が2価である場合、当該可変基の定義において、その基価は一本に纏めるか、又は別々に分けるか、又は二本を一緒にすることができる。例えば、可変置換基R_iが炭素原子に-C(R_i)の形で結合している場合、この可変置換基は2価であり、オキソ又はケトと定義されよう（従って、カルボニル基(-C(=O)-)を形成している）か、又は別々に結合した2個の1価可変置換基、アルファ-R_{i-j}及びベータ-R_{i-k}と定義されよう。

【0171】

可変置換基の炭素原子含有量には2種類の表示方法があり、その中の1種類が使用される。第一の表示方法は、可変基名全体の前に、「C₁-C₄」など接頭語を添える方法である。ここに、「1」及び「4」は、当該可変基の最小及び最大炭素原子数を表す整数である。この接頭語は、可変置換基から離して書かれる。例えば、「C₁-C₄アルキル」は、1-4個の炭素原子を有するアルキル（これと異なる明確な指定が無い限り、その異性体を含む）を表している。この1個の接頭語が添えられている場合は、この接頭語は、定義しようとしている可変置換基の全炭素原子含有量を表している。従って、C₂-C₄アルコキシカルボニルは、CH₃-(CH₂)_n-O-C(=O)-（ここに、nは1, 2, 又は3）基を表している。第二の方法においては、当該定義のほんの一部のみについて、その炭素原子含有量「C_i-C_j」を括

弧内に入れて別個に示し、これを定義する部分の直前に（間にスペースを入れずに）置く方法である。この選択肢を用いた場合、「 C_1-C_3 」がアルコキシ基の炭素原子含有量のみを指しているので、 (C_1-C_3) アルコキシカルボニルは、 C_2-C_4 アルコキシカルボニルと同じ意味を持つことになる。例えば「 C_0-C_3 」の記述が有った場合、それはアルキル鎖が存在しないか、又はアルキル基が最大3個までの炭素原子から成っていることを表している。「 C_0-C_3 」が2個の置換基に結合している2価の鎖である場合、 C_0 はこれに2個の基が結合できる基であると定義される。同様に、 C_2-C_6 アルコキシアルキル及び (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルは、いずれも2-6個の炭素原子を含むアルコキシアルキル基を定義するものである。しかし、これら2つの定義は異なるものである。何故なら、前者の定義がアルコキシ又はアルキルいずれかの部分だけで4個又は5個の炭素原子の存在を許すものであるのに対して、後者の定義はこれらの基の両方をそれぞれ3個の炭素原子に限定しているからである。

10

【0172】

フレーズの命名／呼称の終わりの部分が（括弧）で囲まれた、かなり複雑な（環状）置換基が請求項の中に含まれる場合、当該置換基は、CHARTSの一つに示されている、当該置換基の化学構造式と同じ名称／呼称に対応する呼称を、（括弧）内に入れて示すものとする。

【0173】

定義

全ての温度は、摂氏温度とする。

20

TLCは、薄層クロマトグラフィを表すものとする。

psiは、ポンド/ in^2 を表すものとする。

HPLCは、高圧液体クロマトグラフィを表すものとする。

【0174】

THFは、テトラヒドロフランを表すものとする。

DMFは、ジメチルホルムアミドを表すものとする。

EDCは、エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド ハイドロクロリドを表すものとする。

HOBTは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール ハイドレートを表すものとする。

NMMは、N-メチルモルホリンを表すものとする。

30

NBSは、N-ブロモスクシンイミドを表すものとする。

TEAは、トリエチルアミンを表すものとする。

BOCは、 $-CO-O-C(CH_3)_3$ の化学式で示される1,1-ジメチルエトキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニルを表すものとする。

CBZは、ベンジルオキシカルボニル、即ち $-CO-O-CH_2-\psi$ を表すものとする。

Fmocは、9-フルオレニルメチルカルボネートを表すものとする。

TFAは、トリフルオロ酢酸、即ち CF_3-COOH を表すものとする。

CDIは、1,1'-カルボニルジイミダゾールを表すものとする。

【0175】

食塩水は、塩化ナトリウムの飽和水溶液を表すものとする。

40

クロマトグラフィ（カラム及びフラッシュクロマトグラフィ）は、（担持剤、溶出剤）の種類として、化合物の精製／分離法を表したものである。適切な分画をプールし、濃縮して、希望の化合物を得るものであることが理解される。

【0176】

CMRは、 $C-13$ 磁気共鳴スペクトル分析法を表したものであり、化学シフトをTMSからのppm (δ) ダウンフィールドとして報告する。

NMRは、核（プロトン）磁気共鳴スペクトル分析法を表すものとする。

IRは、赤外線スペクトル分析法を表すものとする。

【0177】

-フェニルは、フェニル基 (C_6H_5) を表すものとする。

50

MSは、質量スペクトル分析法を表すものとし、 m/e , m/e , m/z , 即ち質量/電荷の単位で表される。 MH^+ は、親+水素原子の陽イオンを表すものとする。EIは、電子衝撃を表すものとする。CIは、化学的イオン化を表すものとする。FABは、高速度原子衝撃を表すものとする。

HMSは、高分解能質量スペクトル分析法を表すものとする。

エーテルは、ジエチルエーテルを表すものとする。

【0178】

「医薬品に使用できる」という用語は、患者が薬理学的又は毒物学的見地から受け入れることができ；製造薬物化学者が組成，処方，安定性，患者の同意，及び生物学的利用能に関して物理的／化学的見地から受け入れることができる性質及び／又は物質を表すものとする。 10

【0179】

溶媒対を使用する場合、使用する溶媒の比率は容積／容積（v/v）とする。

溶媒中における固体の溶解度を使用する場合、溶媒に対する固体の比率は重量／容量（wt/v）とする。

【0180】

BOPは、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを表すものとする。

TBDMSClは、t-ブチルジメチルシリルクロリドを表すものとする。

TBDMSTfは、t-ブチルジメチルシリル トリフルオスルホン酸エステルを表すものとする 20

トリソミー21は、ダウンズ症候群を表すものとする。

APP，アミロイド前駆体タンパク質は、APPの変異体，突然変異体，及び異性体（例えば、米国特許，第5,766,846号の中で開示された異性体）を含む，全てのAPPポリペプチドと定義される。

【0181】

Aベータ，アミロイドベータペプチドは、39，40，41，42，及び43アミノ酸のペプチドを含み；ベータセクレターゼ開裂サイトからアミノ酸39，40，41，42，及び43まで延びるAPPのベータセクレターゼ仲介開裂により得られる，全てのペプチドと定義される。

ベータセクレターゼ（BACE1，Asp2，メマプシン2）は、Aベータのアミノ末端において APPの開裂を仲介するアスパルチルプロテアーゼである。ヒトのベータセクレターゼについては、例えばWO 00/17369号の中に記載されている。 30

【0182】

「医薬品に使用できる」という用語は、患者が薬理学的又は毒物学的見地から受け入れることができ；製造薬物化学者が組成，処方，安定性，患者の同意，及び生物学的利用能に関して物理的／化学的見地から受け入れることができる性質及び／又は物質を表すものとする。

【0183】

「治療有効量」は、「少なくとも一つの治療症状を減少又は低下させ，一つ又は二つ以上の臨床マーカー又は症状の発症を減少又は遅延させるために有効な量」と定義される。 40

【0184】

生物学に関する例

例A

酵素抑制検定

本発明の化合物を分析して、MBP-C125検定を使用することにより、その抑制活性を求める。この検定により、被検化合物によるモデルAPP基質，MBP-C125SWによるベータセクレターゼ開裂の相対的な抑制効果を、未処理の比較対照と比較して決定する。本検定変数に関する詳細な説明は、例えば米国特許，第5,942,400号の中に記載されている。簡単に述べると、この基質はマルトース結合タンパク質（MBP）で形成される融合ペプチド及び APP-SWのカルボキシ末端125アミノ酸（スウェーデン突然変異）である。ベータセクレター 50

ゼ酵素は、Sinhaら，1999，Nature 40，537-540の中に記載されているように、ヒトの脳組織から誘導されか，又は遺伝子組替え技術により完全長の酵素（アミノ酸1－501）として生産され、さらにW0 00/47618号の中に記載されているように、例えば293個の組替えcDNAを発現した細胞から調製することができる。1997年7月16日に調製された、0.20%トライトン中の濃縮HiQプールから採取したヒトの脳セクレターゼを当該検定に使用した。

【0185】

酵素の抑制効果は、例えば酵素の開裂生成物を免疫検定して分析する。一つの代表的なELISAにおいては、前コーティングしてブロックした96井高結合プレート上に堆積した抗MBP捕捉抗体を使用し、次に希釈した酵素反応上澄液をこれに加えて培養し、特定のリポーター抗体，例えばビオチニル化した抗SW192レポーター抗体を加えて培養し、さらにストレプトアビジン／アルカリ性ホスファターゼを加えて培養した。当該検定においては、未処理のMBP-C125SW融合タンパク質が開裂することにより新しいSW-192抗体陽性エピトープをカルボキシ末端基で露出させた，上端が切り取られた形のアミノ末端基のフラグメントが生成する。検出は、ホスファターゼによる開裂に関する蛍光基質信号により行うことができる。ELISAは、当該基質のAPP-SW 751突然変異サイトで起こる，Leu 596に従う開裂を検出するだけである。

10

【0186】

特定検定の手順

各被験化合物を96井プレート上で1列に並べ、1：1の希釈を繰り返して6点の濃度曲線（各濃度について2井）が得られるまで希釈する。各被験化合物につき、DMSO中で10ミリモル濃度の貯蔵液を調製する。この貯蔵液をDMSO中で順次希釈し、6点希釈曲線の高点において、20マイクロモルの最終化合物濃度を得る。52ミリモル濃度のNaOAc 190マイクロリットル，7.9% DMSO，pH 4.5を前添加した対応V底プレート，C列上の各2井に、各希釈液を10マイクロリットルずつ添加する。このNaOAcによる希釈化合物プレートをペレット沈殿剤にスピンドウンし、20マイクロリットル／井の内容物を対応する平底プレートに移す。これに氷冷した30マイクロリットルの酵素－基質混合物（30マイクロリットル当たりMBP-C125SW基質 2.5マイクロリットル，酵素 0.03マイクロリットル，及び氷冷したTX100 24.5マイクロリットル）を添加する。曲線の最高点において、200マイクロモル濃度の化合物の最終反応混合物濃度は、5% DMSO中においてNaAc 20マイクロモル，TX 100 0.06%であり、pHは4.5である。

20

30

【0187】

プレートを37℃まで温めて酵素反応を開始させる。37℃で90分間放置した後、200マイクロリットル／井の冷たい試料希釈液を加えて反応を停止させ、20マイクロリットル／井の内容物を対応するELISAプレート（抗MBP抗体でコーティングしたもの；80マイクロリットル／井の試料希釈剤を含む）に移して捕捉させた。この反応液を4℃で一晩培養し、翌日に抗192SW抗体を加えて2時間培養した後にELISA検定を行う。ストレプトアビジンAP共役物及び蛍光基質を添加する。蛍光プレートリーダー上で信号を読む。

【0188】

相対的な化合物抑制能力は、化合物を添加しない比較対照井中の酵素反応物信号と比較して、検出信号（IC₅₀）が50%の減少を示した化合物の濃度を計算することにより決定される。

40

【0189】

例B

合成APP基質を使用する無細胞抑制検定

ベータセクレターゼで開裂させることができ、末端にビオチンを有し、共有結合によりCys残基にオレゴングリーンを付加させて蛍光性にした合成APP基質を使用して、本発明による抑制化合物の存在下又は不存在下に、ベータセクレターゼ活性の検定を行う。有用な基質には、下記基質：即ち

ビオチン-SEVNL-DAEFRC[オレコングリーン]KK

[SEQ ID NO: 1]

ビオチン-SEVKM-DAEFRC[オレコングリーン]KK
2]

[SEQ ID NO:

ビオチン-GLNIKTEEISEISY-EVEFRC[オレコングリーン]KK
3]

[SEQ ID NO:

ビオチン-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEFRC[オレコングリーン]KK
ID NO:4]

[SEQ

ビオチン-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKAC[オレコングリーン]KK
ID NO: 5]

[SEQ

10

が含まれる。

(備考：オレコングリーンは、共役結合により、先行するシステイン残基に付加する。oxは酸化システインを意味している。)

【0190】

当該酵素（0.1ナノモル）及び試験化合物（0.001－100マイクロモル）を前ブロックした低親和性のブラックプレート（384井）内において、37℃で30分間培養する。この反応は、150ミリモルの基質を各井当たりの最終容積が30ピコリットルになるまで添加することにより、開始される。最終検定条件は：化合物抑制剤 0.001－100マイクロモル、酢酸ナトリウム（pH 4.4）0.1モル、基質 150ナノモル、可溶性ベータセクレターゼ 0.1ナノモル、Tween 20 0.001%，及びDMSO 2%である。この検定混合物を37℃で3時間培養し、飽和濃度の免疫学的に純粋なストレプトアビジンを添加して反応を終結させる。ストレプトアビジンを加え、室温で15分間培養した後、例えばLJLアクレスト（Ex485 nm/Em530 nm）を使用して蛍光分極を測定する。基質が酵素により開裂したときに起こる蛍光分極の変化により、ベータセクレターゼ酵素の活性を検出する。化合物抑制剤の存在下又は不存在下に培養を行うことにより、その合成APP基質がベータセクレターゼ酵素開裂の抑制効果を持つことが示される。

20

【0191】

例C

ベータセクレターゼの抑制：P26-P4'SW 検定

APPのベータセクレターゼ開裂サイトを含む合成基質、及び例えばPCT出願 W0 00/47618号記載の方法を使用して、ベータセクレターゼ活性の検定を行う。P26-P4'SW 基質は、下記配列のペプチドである。

30

(ビオチン)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF

[SEQ ID NO: 6]

(ビオチン)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL

[SEQ ID NO: 7]

40

【0192】

簡単に述べれば、この検定においては、ビオチンをカップリングした合成基質を約0－約200マイクロモルの濃度で培養する。抑制化合物の試験を行う場合、基質濃度は約1.0マイクロモルが好ましい。DMSOの中で希釈したものを反応混合物に添加し、最終DMSO濃度を5%とする。比較対照の最終DMSO濃度も、約5%とする。反応物中のベータセクレターゼ酵素の濃度は、ELISA検定の結果が生成物濃度に対して直線関係が得られる範囲、即ち希釈後において約125－2000ピコモルの範囲に入るように変化させる。

【0193】

この反応混合物は、酢酸ナトリウム 20ミリモル、pHは4.5、Triton X100 0.06%も含んでおり、37℃で約1－3時間培養される。次にサンプルを検定用緩衝液（例えば、塩化

50

ナトリウム 145.4ナノモル，リン酸ナトリウム 9.51ミリモル，アジ化ナトリウム 7.7ミリモル，Triton X405 0.05%，ウシ血清アルブミン 6 g/リットル，pH 7.4）の中で希釈して反応を抑え、さらに希釈して開裂生成物の免疫検定を実施する。

【0194】

開裂生成物については、ELISAにより検定を行うことができる。希釈サンプル及び標準サンプルを捕捉抗体（例えばSW 192）でコーティングした検定プレート内において、4℃で約24時間培養する。TTBS緩衝液（塩化ナトリウム 150ミリモル，トリス 25ミリモル，Tween 20 0.05%，pH 7.5）の中で洗浄した後、ストレプトアビジンAPを加え、メーカーの指示に従ってサンプルを培養する。室温で1時間培養した後、サンプルをTTBSの中で洗浄し、蛍光基質溶液A（2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 31.2 g/リットル，30 mg/リットル，pH 9.5）を加えて培養する。ストレプトアビジン-アルカリ性リン酸塩を加えた反応物は、蛍光による検出が可能である。ベータセクレターゼ活性の有効な抑制剤である化合物は、比較対照に比べて基質の開裂が抑えられる。

10

【0195】

例D

合成オリゴペプチド基質を使用する検定

ベータセクレターゼの既知開裂サイトを導入し、さらに蛍光部分又は発色部分などの検出可能な標識を導入し、又は導入しない合成オリゴペプチドを調製する。このようなペプチド、並びにその生産及び検出方法の例は、本明細書の中に引用した米国特許、第5,942,400号の中に記載されている。開裂生成物は、検出対象のペプチドに適した高性能液体クロマトグラフィ、或いは蛍光又は発色検出法を使用し、当分野で良く知られている方法に従って検出することができる。

20

【0196】

一つの例を挙げると、このようなペプチドの一つは配合：SEVNL-DAEF [SEQ ID NO: 8]を有し、開裂サイトは残基5と残基6の間である。他の好ましい基質には配列：ADRLTTRPG SGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [SEQ ID NO: 9]が含まれており、開裂サイトは残基26と残基27の間である。

【0197】

ベータセクレターゼの存在下、及び基質のベータセクレターゼ仲介開裂が充分に行われるような条件下で、これらの合成APP基質を培養する。その開裂状態を比較対照の開裂状態と比較することにより、化合物抑制剤に関する抑制活性の尺度が得られる。

30

【0198】

例E

ベータセクレターゼ活性の抑制－細胞検定

ベータセクレターゼ活性の抑制分析の一例においては、米国特許、第5,604,102号の中に記載されているように、自然二重変異種Lys651Met52-Asn651Leu652（APP751に対する番号）を含む、APP751をトランスフェクトしたヒトの胚性腎臓細胞系 HEKp293（ATCC登録番号：CRL-1573；一般にスエーデン突然変異と呼ばれ、Aベータを過剰生産することが示されている；Citronら，1992，Nature 360，672-674）を使用する。

【0199】

所定濃度（通常は最高10マイクログラム/mlまで）の抑制化合物（DMSOの中で希釈）の存在下／不存在下で、これらの細胞を培養する。処理時間の終わりに馴化媒体を分析（例えば開裂フラグメントを分析）して、ベータセクレターゼ活性を求める。Aベータは、特定の検出抗体を使用して、免疫検定法により分析することができる。当該酵素活性は、化合物抑制剤の存在下及び不存在下で測定し、APP基質のベータセクレターゼ仲介開裂の特定抑制効果の存在を証明する。

40

【0200】

例F

ADの動物モデルにおけるベータセクレターゼの抑制 種々の動物モデルを使用して、ベータセクレターゼ活性の抑制効果を検索することができる。本発明において有用な動物モ

50

デルの例にはマウス、モルモット、イヌなどが含まれるが、これらには限定されない。使用される動物は野性型であっても、遺伝子導入動物であっても、又はノックアウトモデルであっても良い。さらに、哺乳動物のモデルは、本明細書の中で記載したAPP695-SWなどの突然変異を、APPの中に発現させることができる。遺伝子導入非ヒト哺乳動物モデルの例については、米国特許、第5,604,102号、第5,912,410号、及び第5,811,633号の中に記載されている。

【0201】

Gamesら、1995、Nature 373、523-527の中に記載されている方法で調製されたPDAPPマウスは、推定抑制化合物の存在下におけるAベータ放出の生体内抑制効果の分析に有用である。米国特許、第6,191,166号の中に記載されているように、月齢4ヵ月のPDAPPマウスに、油などのベヒクル内に配合した化合物を投与する。このマウスに化合物（1-30 mg/ml；好ましくは1-10 mg/ml）を投与する。一定の時間、例えば3-10時間が経過した後、この動物を殺し、脳を取り出して分析する。

10

【0202】

遺伝子導入動物に、選ばれた投与方法に適した担体内に配合した、一定量の化合物抑制剤を投与する。比較対照動物は化合物抑制剤で処理せずに、ベヒクルで処理し、又は不活性化合物で処理する。投与は急性的に1日当たり1回又は多数回行っても、或いは慢性的に毎日一定期間に渡り投与を繰り返しても良い。選ばれた動物から時刻0に脳組織又は脳液の採取を開始し、Aベータ検出用の特定抗体を使用する免疫検定法により分析を行って、例えばAベータを含むAPP開裂ペプチドの存在を調べる。試験が終わってから動物を殺し、脳組織又は脳液を分析して、Aベータ及び／又はベータアミロイドプラークの存在について調べる。この組織について、壊死に関する分析も行う。

20

【0203】

本発明の化合物抑制剤を投与された動物は、無処理の比較対照動物と比較して、脳組織又は脳液の中のAベータ量が減少し、脳組織中のベータアミロイドプラーク量も減少していることが期待される。

【0204】

例G

ヒトの患者におけるAベータ生産の抑制 アルツハイマー病（AD）に罹った患者の脳の中では、Aベータの量が増加している。AD患者に、選ばれた投与方法に適した担体の中に配合した、一定量の化合物抑制剤を投与する。投与は、試験期間を通じて毎日繰り返す。第0日に始めて、例えば月に1回、認識試験及び記憶試験を実施する。

30

【0205】

化合物抑制剤を投与された患者は、下記病状変数：CSF又は血漿中に存在するAベータ、脳又は海馬の体積、脳内におけるAベータの堆積、脳内のアミロイドプラーク、並びに認識機能及び記憶機能の採点結果の中の1種類又は2種類以上の変化により分析された、病気の進行速度が、比較対照患者、無処理患者と比較して遅くなり、安定化することが期待される。

【0206】

例H

ADの危険性が存在する患者におけるAベータ生産の防止
予めADに罹り易くなり、又はAD発症の危険性が有る患者は、家族の遺伝パターン、例えばスエーデン突然変異の存在を調べるか、及び／又は診断変数の監視を行うことにより、これが突き止められる。予めADに罹り易くなっているか、又はAD発症の危険性の高いことが分かっている患者には、選ばれた投与方法に適した担体の中に化合物抑制剤を配合して、その所定量を投与する。投与は、試験期間を通じて毎日繰り返す。第0日に始めて、認識試験及び記憶試験を、例えば月に1回実施する。

40

【0207】

化合物抑制剤を投与された患者は、1種類又は2種類以上の下記病状変数：CSF又は血漿の中に存在するAベータ量、脳又は海馬の体積、脳内のアミロイドプラーク、並びに認

50

識機能及び記憶機能の採点結果の変化（比較対照患者，無処理患者と比較）により分析された病気の進行速度が遅くなり，又は病気の進行が安定化することが期待される。

【0208】

本明細書及び付属請求項の中で使用されている，不定冠詞又は定冠詞の付いた単数形の用語には、その内容に特にこれと異なる記述が無い限り、複数形の意味も含まれていることに注意して頂きたい。従って、例えば「ある化合物」を含む組成物（単数）の中には、2種類又は3種類以上の化合物の混合物が含まれる。「又は」という用語が、その内容に特にこれと異なる記載が無い限り、「及び／又は」の意味を含めて一般に使用されることにも注意して頂きたい。

【0209】

特にこれと異なる定義が行われない限り、本明細書の中で使用される全ての科学的及び技術的な用語は、本発明が属する分野に精通した人が広く一般的に理解している意味と、同じ意味を有するものとする。

【0210】

本明細書に引用されている全ての特許及び出版物は、全ての目的において、参考文献としてここに掲載した。

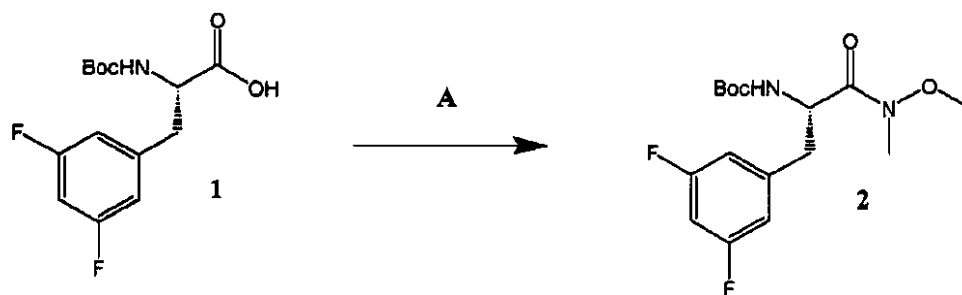
【0211】

例

下記の例は本発明を説明するために提供するものであり、本発明の範囲に限定を加えるために提供するものではない。

【0212】

代表的なBoc保護アルファアミノ酸を含む活性化アミド（2）の合成



(IV)

手順 A

アミノ酸 1（2 g, 6.6 mmol）を、無水ジクロロメタン（35 mL）の中に溶解させた。トリエチルアミン（4.8 mL, 33 mmol），0,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（0.650 g, 6.6 mmol）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（1.07 g, 8 mmol）を攪拌しながら加え、次に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（1.52 g, 8 mmol）を添加した。この反応混合物を20–25 °Cで15時間攪拌し，NaHCO₃の10%水溶液を加えて急冷し，EtOAcで3回抽出した。有機抽出物を一緒にして洗浄（飽和NaHCO₃，H₂O，飽和NaCl）し，乾燥（Na₂SO₄）し，濾過し，減圧下で濃縮して粗生成物 2 を得，これを精製

【0213】

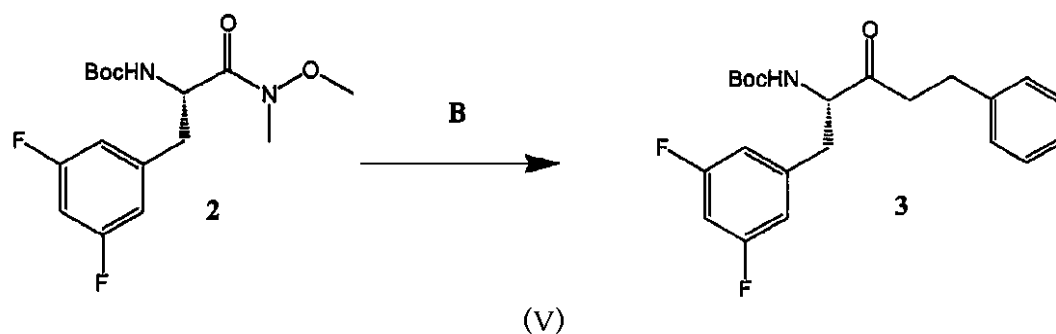
活性化アミド（2）とグリニアル試薬を反応させてケトン化合物（3）を得る反応

10

20

30

40



10

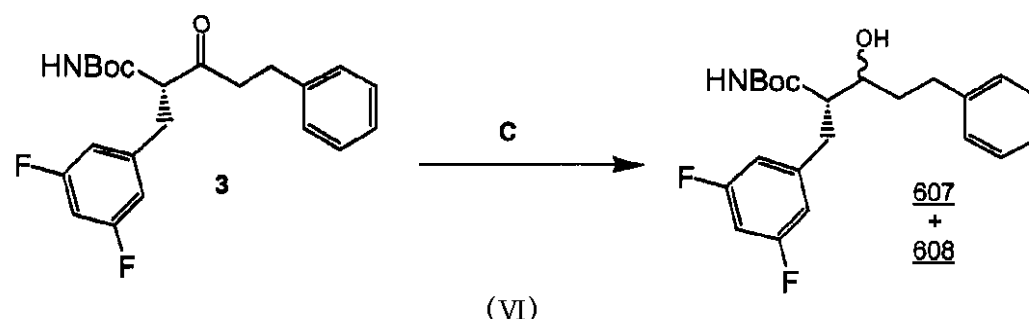
手順 B

化合物 2 (2.1 g) の無水 THF (30 ml) 溶液を N₂ 下、0 °C で攪拌しながら、これに 1.0 M 塩化フェニルマグネシウムの Et₂O (18 ml, 3 当量) 溶液を添加した。0 °C で 1 時間攪拌した後、この混合物を徐々に室温まで温め、さらに 3 時間攪拌した。次に、この反応混合物を 1 N の HCl (20 ml) の上に注いだ。有機層を分離し、水層を Et₂O (30 ml) で抽出 (3 回) した。有機相を一緒にして乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して粗生成物 (1.7 g) を得、それ以上精製すること無く、次の段階でこれを使用した。質量スペクトル (ES)(MNa⁺): 412.1

【0214】

ケトン化合物 (3) のアミノアルコールへの還元

20



30

手順 C

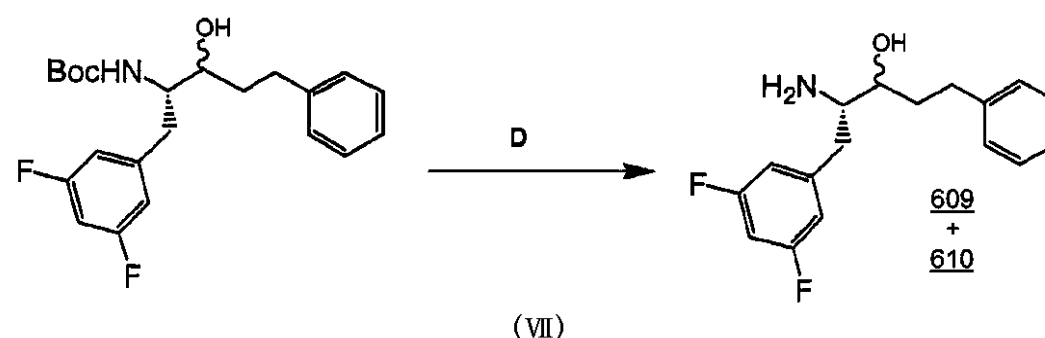
3 (1.7 g) の THF (25 ml) 溶液にチッ素気流下、0 °C で NaBH₄ (190 mg, 1.2 当量) を加えた。この溶液を 3 時間かけて徐々に室温まで温め、次に NH₄Cl (10 ml) の上に注いだ。この混合物を Et₂O (30 ml) で抽出 (3 回) した。有機相を一緒にして 1 N HCl (20 ml) で洗い (2 回)、NaHCO₃ (20 ml) で飽和 (2 回) させ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、粗生成物として HPLC により測定したジアステレオ異性体の 3 : 1 混合物を得た。この粗生成物の半分を逆相 HPLC により精製し、化合物 607 及び 608 を得た。

質量スペクトル (ES)(MNa⁺): 414.1

【0215】

保護基の除去

40

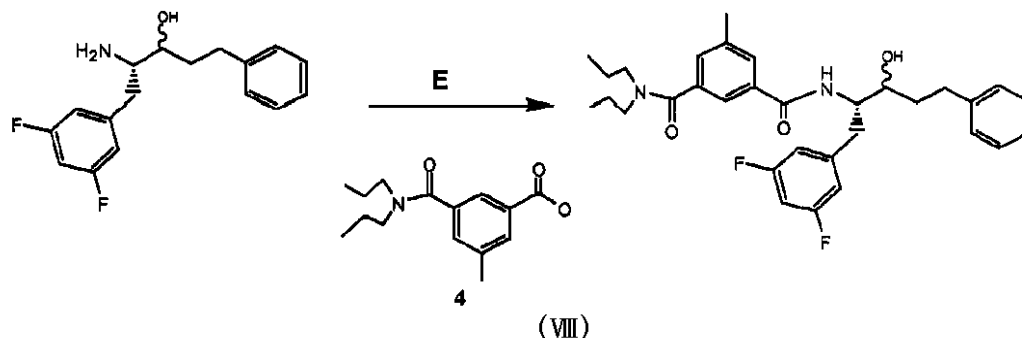


50

手順 D

化合物 607 及び 608 各 30 mg を CH_2Cl_2 (2 mL) の中に 0 °C で別々に溶解させ、 N_2 気流下で攪拌しながら CF_3COOH (0.4 mL) を添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、当該反応混合物を真空下で濃縮した。得られた油を逆相 HPLC で精製し、化合物 609 及び 610 のそれぞれを別々に得た。

質量スペクトル (ES) $\text{MH}^+ = 314$



10

【0216】

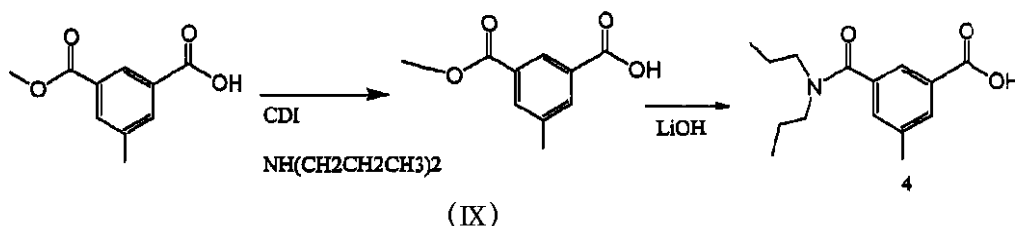
手順 E

遊離アミン (1.0 当量) をジクロロメタン (5 mL) の中に溶解させ、これにイソフタル酸 4 (1.0 当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.5 当量) 及び N-メチルモルフィリン (5 当量) を添加した。得られた溶液を室温で 15 時間攪拌し、次に EDC (1.2 当量) を添加した。一晩の間、チッ素気流下で攪拌を継続した。加圧下に溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル (15 mL) に溶解させ、炭酸ナトリウムの飽和水溶液及びブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。残渣を取り出し、フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル使用) で精製し、さらに HPLC で精製した。 $\text{MH}^+ : 560.1$

20

【0217】

イソフタル酸アミド (4) の合成



30

手順 F

これらの化合物を作る好ましい方法の一つを、次に示す。エステル、好ましくはイソフタル酸のモノメチルエステル、即ち 5-メチル-1,3-イソフタル酸メチルを THF / DMF 混合溶媒に溶解させる。20–25 °C で 1,1'-カルボニルジイミダゾールを加える。ジイソプロピルアミドを添加する。20 °C で還流温度まで 3–24 時間攪拌した後、この反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液と水と混ざらない酢酸エチルなどの有機溶媒との間で分割する。水層を分け、さらに有機溶媒 (酢酸エチル) で 2 回抽出する。この溶媒を除き、得られた残りの部分を塩基化して、80% の収率でイソフタル酸アミド (4) を得た。

40

【0218】

酵素抑制検定

MBP-C125 検定により抑制濃度のデータを得た。この検定により、被験化合物による MPB-C125 基質の β セクレターゼ開裂に関して、その相対的な抑制効果を測定することができる。0.20% Triton の中で調製した濃縮 HiQ プールからヒトの脳 β セクレターゼを得、これを当該検定に使用した。

【0219】

ELISA により抑制データを得た。即ち、(前コーティング及びブロックした 96 井高結合ブ

50

レート上の) 抗MBP捕捉抗体を使用し、これに酵素反応の上澄液を希釈、添加して培養し、次に抗SW192の特定ビオチニル化リポーター抗体を加えて培養し、さらにストレプトアビジン／アルカリ性ホスファターゼを加えて培養した。検出は、ホスファターゼによる開裂の蛍光基質信号により行った。ELISAにより検出されたのは、当該基質のスエーデンAPP 751突然変異サイトにおけるLeu596の後の開裂だけであった。

【0220】

化合物を1:1希釈シリーズで希釈し、6点濃度曲線(各濃度について2井)を得た。この方法においては、各被験化合物につき96井プレートの1列を使用した。検出信号が、化合物無添加の比較対照井の酵素反応信号と比較して50%の減少を示した化合物濃度を計算して、相対的な化合物抑制能を決定した。

10

【0221】

手順

各試験化合物を秤量して小型の容器に入れ、DMSOを添加して10 mM溶液を調製した。6点希釈曲線の高点における最終化合物濃度が200 μ Mとなるように、10 mM溶液 100 μ Lを、96井V底プレートのC1井に添加した。プレートを横切るC列の奇数井にはDMSO 50 μ Lを添加し、一連の1:1希釈液を調製した。52 mM NaOAc/7.9% DMSO (pH 4.4)を前添加した対応V底プレート、C列上の2井の各々に、各希釈液 10 μ Lを添加した。このNaOAc希釈化合物のプレートをペレット沈殿剤の中にスピンドウンし、20 μ L/井の内容物を対応する平底プレート〔氷冷酵素基質混合物(30 l当たり MBP-C125 基質 2.5 μ L, 酵素 0.03 μ L, 及び氷冷 0.09%-TX100 24.5) 30 μ Lが予め入れてある〕に移した。従って、最終酵素反応液中の化合物濃度は、出発時の濃度と比べて、50分の1に低下していたことになる。最高曲線点に対する200-M化合物の最終反応混合物組成は、DMSO 5%, NaAc 20 mM, TX100 0.06%, pH 4.5であった。プレートを37 $^{\circ}$ Cに温めて酵素反応を開始させた。37 $^{\circ}$ Cで90分反応させた後、200 μ L/井の冷たい試料希釈剤を添加して反応を停止させ、20 μ L/井の内容物をMBPコーティングした対応ELISAプレート(試料希釈剤 80 μ L/井を含む)に移した。この反応液を4 $^{\circ}$ Cで一晩培養し、翌日、192SWを加えて2時間培養し、次にストレプトアビジンAP共役物及び蛍光基質を添加してELISAを発現させた。信号は、蛍光プレートリーダーで読み取った。

20

【0222】

追加例

前にも述べたように、本発明の化合物は、種々の既知化合物変換法を用いて調製することができる。当分野に精通した人ならば、当該化合物の化学構造を知れば、それ以上の情報が何も無くても本発明の化合物を調製することができる。当分野に精通した人にとって、当該化学反応は公知である。事実、本発明の化合物を調製する方法は、複数存在するのである。下記に示すように、Xをヘテロ原子とした、その他の化合物も調製した。

30

【0223】

下記化合物1-7を得るための実験手順

ヘテロ環状チオール 0.2 mmol, エポキシド21 0.2 mmol, 及びトリエチルアミン 0.2 mmolの混合物(化合物1の調製においては、トリエチルアミンの代わりにDBUを使用した)をメタノール 1 mLに加え、25 $^{\circ}$ Cで1時間、次に50 $^{\circ}$ Cで6時間攪拌した。生成物の単離は、イオン対形成剤として0.1%トリフルオロ酢酸 0.1%を含むアセトニトリル／水の傾斜混合溶媒による調製用逆相クロマトグラフィ溶出、又はメタノールと研和することにより行った。単離生成物を塩化水素のメタノール溶液で8時間処理し、次にチッ素気流中で溶媒を蒸発させた。(化合物1の場合、HClメタノール溶液の代わりに、純粋なトリフルオロ酢酸を使用した。)残渣を秤量し、カルボン酸23 1.1当量, EDC塩酸塩 1.1当量, HOBt 1.1当量, 及びトリエチルアミン 4.4当量を含むジメチルホルムアミド溶液で処理した。6時間後、減圧下で溶媒を蒸発させ、イオン対形成剤として0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル／水の傾斜混合溶媒を用いた逆相クロマトグラフィ溶出により所望の生成物を単離した。

40

【0224】

50

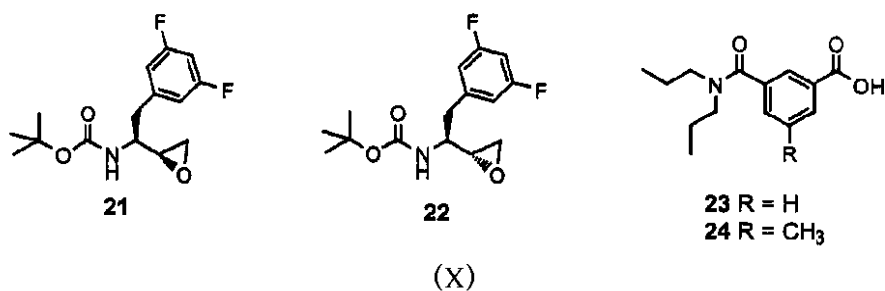
下記化合物 8－14を得るための実験手順

化合物 1－7の各々を、ジクロロメタン 0.5 mL中に溶解させた（必要な場合には、数滴のメタノールを追加して無色透明な溶液を得た）。次に各溶液に1.5当量のメタクロロ過安息香酸を加え、この混合物を12時間攪拌した。次に、各溶液に0.1 mLの飽和重亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。5分間攪拌した後、水相と有機相を分離した。有機相を蒸留水で洗い、溶媒を減圧下で乾燥させた。残渣は、逆相HPLCを用い、イオン対形成剤として0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル／水の傾斜混合溶媒で溶出させて精製した。

【0225】

下記化合物 15－20を得るための実験手順

これらの化合物は、化合物 1－7と同様の方法で調製した。但し、エポキシド21の代わり 10
にエポキシド22を、又酸23の代わりに酸24を使用した。化合物 21－24を下記に示す。



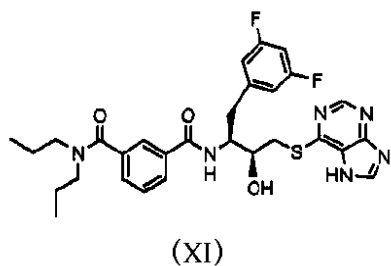
20

【0226】

化合物 1－21の分析結果

化合物 1：

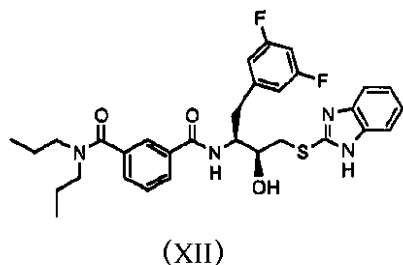
質量スペクトル（ESI）： $m/z = 583.3$



30

化合物 2：

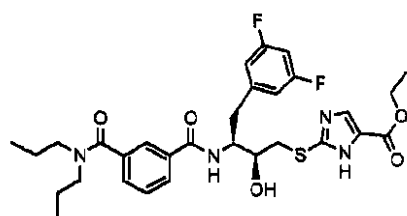
質量スペクトル（ESI）： $m/z = 581.3$



40

化合物 3：

質量スペクトル（ESI）： $m/z = 603.3$

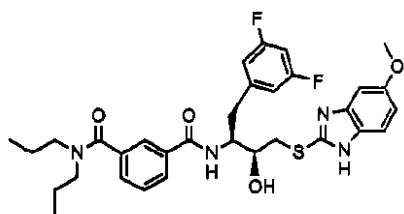


(XIII)

化合物 4 :

質量スペクトル (ESI) : $m/z = 611.4$

10

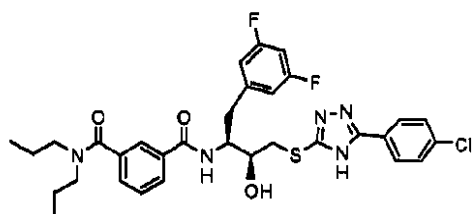


(XIV)

化合物 5 :

質量スペクトル (ESI) : $m/z = 642.4$

20

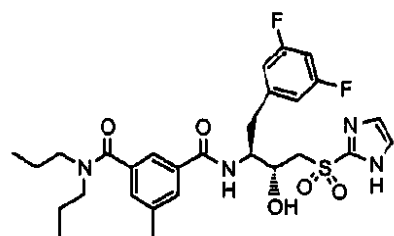


(XV)

化合物 6 :

質量スペクトル (ESI) : $m/z =$ 未測定

30

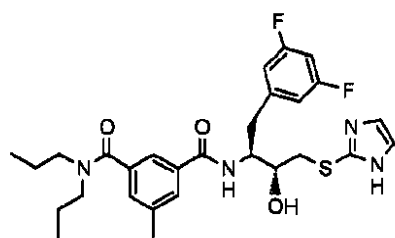


(XVI)

化合物 7 :

質量スペクトル (ESI) : $m/z = 545.3$

40

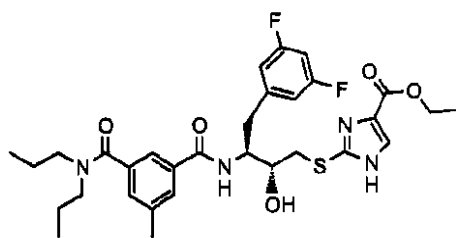


(XVII)

50

化合物 8 :

質量スペクトル (ESI) : $m/z = 617.3$

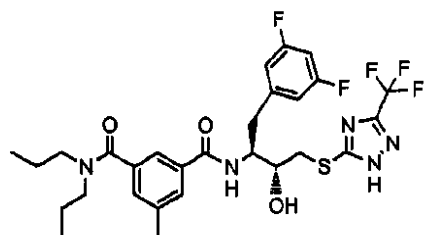


(XVIII)

10

化合物 9 :

質量スペクトル (ESI) : $m/z = 614.3$

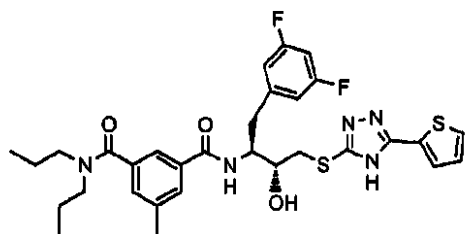


(XIX)

20

化合物 10 :

質量スペクトル (ESI) : $m/z = 628.3$



(XX)

30

【 0 2 2 7 】

本発明に関しては、種々の特定態様及び優先態様，並びに種々の手法を用いて説明した。しかし、本発明の精神及び範囲内において、数多くの変更及び修飾が可能であることが理解されるべきである。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 January 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/002122 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/52,
31/4184, 31/4164, 31/4196, A61P 25/28, C07D 473/38,
235/28, 233/90, 249/12, 409/04(74) Agent: CRAWFORD, Brad; McDonnell Boehnen Hul-
bert & Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200,
Chicago, IL 60606 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/20754

(22) International Filing Date: 27 June 2002 (27.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/301,210 27 June 2001 (27.06.2001) US
60/323,396 18 September 2001 (18.09.2001) US
60/332,736 19 November 2001 (19.11.2001) US

(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, 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, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:
with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

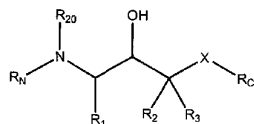
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(71) Applicants (for all designated States except US): ELAN
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 800 Gate-
way Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US);
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301
Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JOHN, Varghese
[US/US]; 1722 18th Avenue, San Francisco, CA 94022
(US); HOM, Roy [US/US]; 82 Ine Court, San Francisco,
CA 94112 (US); TUCKER, John [US/US]; 37 CreekrIDGE
Court, San Mateo, CA 94402 (US).

(54) Title: BUTA-HYDROXYAMINE DERIVATIVES USEFUL IN TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted alcohol compounds of the formula (I), wherein X, R₁, R₂, R₃, R₂₀ or R₁ are defined herein. The compounds are useful in the treatment or prevention of Alzheimer's disease and more specifically to compounds that are capable of inhibiting beta-secretase, an enzyme that cleaves amyloid precursor protein to produce amyloid beta peptide (A-beta), a major component of the amyloid plaques found in the brains of Alzheimer's sufferers.

WO 03/002122 A1

WO 03/002122

PCT/US02/20754

BETA-HYDROXYAMINE DERIVATIVES USEFUL IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

(Case No. 01-1704-D)

5 This application claims priority to U.S. Provisional Application Ser. No. 60/301210, filed June 27, 2001; U.S. Provisional Application Ser. No. 60/323396, filed September 18, 2001 and U.S. Provisional Application Ser. No. 60/332736, filed November 19, 2001.

10 **Background of the Invention**

Field of the Invention

The invention relates to hydroxy alkylamine derivates and to such compounds that are useful in the treatment of Alzheimer's disease and similar diseases. More specifically the invention is directed to such compounds that are capable of inhibiting beta-secretase, an enzyme that cleaves amyloid precursor protein to produce amyloid beta peptide (A-beta), a major component of the amyloid plaques found in the brains of Alzheimer's sufferers.

Description of the Related Art

Alzheimer's disease (AD) is a progressive degenerative disease of the brain primarily associated with aging. Clinical presentation of AD is characterized by loss of memory, cognition, reasoning, judgment, and orientation. As the disease progresses, motor, sensory, and linguistic abilities are also affected until there is global impairment of multiple cognitive functions. These cognitive losses occur gradually, but typically lead to severe impairment and eventual death in the range of four to twelve years.

25 Alzheimer's disease is characterized by two major pathologic observations in the brain: neurofibrillary tangles and beta amyloid (or neuritic) plaques, comprised predominantly of an aggregate of a peptide fragment known as A beta. Individuals with AD exhibit characteristic beta-amyloid deposits in the brain (beta amyloid plaques) and in cerebral blood vessels (beta amyloid angiopathy) as well as neurofibrillary tangles. Neurofibrillary tangles occur not only in Alzheimer's disease but also in other dementia-inducing disorders. On autopsy, large numbers of these lesions are generally found in areas of the human brain important for memory and cognition.

Smaller numbers of these lesions in a more restricted anatomical distribution are found in the brains of most aged humans who do not have clinical AD. Amyloidogenic plaques and

WO 03/002122

PCT/US02/20754

vascular amyloid angiopathy also characterize the brains of individuals with Trisomy 21 (Down's Syndrome), Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type (HCHWA-D), and other neurodegenerative disorders. Beta-amyloid is a defining feature of AD, now believed to be a causative precursor or factor in the development of disease. Deposition of A beta in areas of the brain responsible for cognitive activities is a major factor in the development of AD. Beta-amyloid plaques are predominantly composed of amyloid beta peptide (A beta, also sometimes designated betaA4). A beta peptide is derived by proteolysis of the amyloid precursor protein (APP) and is comprised of 39-42 amino acids. Several proteases called secretases are involved in the processing of APP.

Cleavage of APP at the N-terminus of the A beta peptide by beta-secretase and at the C-terminus by one or more gamma-secretases constitutes the beta-amyloidogenic pathway, i.e. the pathway by which A beta is formed. Cleavage of APP by alpha-secretase produces alpha-sAPP, a secreted form of APP that does not result in beta-amyloid plaque formation. This alternate pathway precludes the formation of A beta peptide. A description of the proteolytic processing fragments of APP is found, for example, in U.S. Patent Nos. 5,441,870; 5,721,130; and 5,942,400.

An aspartyl protease has been identified as the enzyme responsible for processing of APP at the beta-secretase cleavage site. The beta-secretase enzyme has been disclosed using varied nomenclature, including BACE, Asp, and Mamepsin. See, for example, Sindha et al., 1999, *Nature* 402:537-554 (p501) and published PCT application WO00/17369.

Several lines of evidence indicate that progressive cerebral deposition of beta-amyloid peptide (A beta) plays a seminal role in the pathogenesis of AD and can precede cognitive symptoms by years or decades. See, for example, Selkoe, 1991, *Neuron* 6:487. Release of A beta from neuronal cells grown in culture and the presence of A beta in cerebrospinal fluid (CSF) of both normal individuals and AD patients has been demonstrated. See, for example, Seubert et al., 1992, *Nature* 359:325-327.

It has been proposed that A beta peptide accumulates as a result of APP processing by beta secretase, thus inhibition of this enzyme's activity is desirable for the treatment of AD. *In vivo* processing of APP at the beta-secretase cleavage site is thought to be a rate-limiting step in A beta production, and is thus a therapeutic target for the treatment of AD. See for example, Sabbagh, M., et al., 1997, *Alz. Dis. Rev.* 3, 1-19.

BACE1 knockout mice fail to produce A beta, and present a normal phenotype. When crossed with transgenic mice that overexpress APP, the progeny show reduced amounts of A beta in brain extracts as compared with control animals (Luo et al., 2001 *Nature Neuroscience*

WO 03/002122

PCT/US02/20754

4:231-232). This evidence further supports the proposal that inhibition of beta-secretase activity and reduction of A beta in the brain provides a therapeutic method for the treatment of AD and other beta amyloid disorders.

5 Published PCT application WO00/47618 entitled "Beta-Secretase Enzyme Compositions and Methods" identifies the beta-secretase enzyme and methods of its use. This publication also discloses oligopeptide inhibitors that bind the enzyme's active site and are useful in affinity column purification of the enzyme. In addition, WO00/77030 discloses tetrapeptide inhibitors of beta-secretase activity that are based on a statine molecule.

10 Various pharmaceutical agents have been proposed for the treatment of Alzheimer's disease but without any real success. US Patent 5,175,281 discloses 21-aminosteroids as being useful for treating Alzheimer's disease. US Patent 5,502,187 discloses bicyclic heterocyclic amines as being useful for treating Alzheimer's disease.

15 The hydroxyethylene "nucleus" or isostere, of which the compounds of the invention are a modified analogs, has been used with success in the area of HIV protease inhibition. Many of these hydroxyethylene-based compounds are known as well as how to make them. See for example, *J. Med.Chem.*, 37, 3100-3107 (1994). European Patent 603309 by Dreyer, et al. are directed to similar isosteric strategies directed at HIV inhibition, although all contain an additional amino acid on the N-terminus that is lacking in the compounds of the invention.

20 At present there are no effective treatments for halting, preventing, or reversing the progression of Alzheimer's disease. Therefore, there is an urgent need for pharmaceutical agents capable of slowing the progression of Alzheimer's disease and/or preventing it in the first place.

25 Compounds that are effective inhibitors of beta-secretase, that inhibit beta-secretase-mediated cleavage of APP, that are effective inhibitors of A beta production, and/or are effective to reduce amyloid beta deposits or plaques, are needed for the treatment and prevention of disease characterized by amyloid beta deposits or plaques, such as AD.

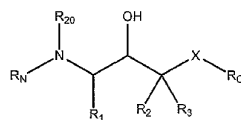
WO 03/002122

PCT/US02/0754

Summary of the Invention

The invention encompasses the substituted alcohol compounds of the formulas shown below, pharmaceutical compositions containing the compounds and methods employing such compounds or compositions in the treatment of Alzheimer's disease and more specifically compounds that are capable of inhibiting beta-secretase, an enzyme that cleaves amyloid precursor protein to produce A-beta peptide, a major component of the amyloid plaques found in the brains of Alzheimer's sufferers.

In one aspect, the invention provides compounds of the formula I:



(I)

or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof,

wherein X is C₁₋₆ alkyl or alkenyl, O, S, SO, or SO₂;

wherein R₁ is

(I) C₁₋₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl, C₁₋₇ alkyl (optionally substituted with C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxy), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁₋₃ alkoxy, -NR_{1-a}R_{1-b} where R_{1-a} and R_{1-b} are independently -H or C₁₋₆ alkyl, and -OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b},

(II) -CH₂-S(O)₀₋₂-(C₁₋₆ alkyl),

(III) -CH₂-CH₂-S(O)₀₋₂-(C₁₋₆ alkyl),

(IV) C₂₋₆ alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁₋₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(V) C₂₋₆ alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁₋₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(VI) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-aryl})$ where n_1 is zero or one and where R_{1-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indenyl, indenyl, dihydronaphthalyl, or tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) C_1-C_5 alkyl optionally substituted with one, two or three substituents
5 selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_3 alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(B) C_2-C_5 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_3 alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

10 (C) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_3 alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(D) -F, Cl, -Br or -I,

(E) $-C_1-C_6$ alkoxy optionally substituted with one, two or three of -F,

15 (G) -NR_{N-2}R_{N-3} where R_{N-2} and R_{N-3} are as defined below,

(H) -OH,

(I) -C≡N,

(J) C_3-C_7 cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C_1-C_3 alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(K) -CO-(C_1-C_4 alkyl),

(L) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},

(M) -CO-NR_{1-a}R_{1-b},

(N) -SO₂-(C_1-C_4 alkyl),

25 (VII) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-heteroaryl})$ where n_1 is as defined above and where $R_{1-heteroaryl}$ is selected from the group consisting of:

pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indoliziny, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanlyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolyl, isoindolyl,

WO 03/002122

PCT/US02/0754

isobenzotetrahydrofuran-2-yl, isobenzotetrahydrothien-2-yl, isobenzothiophen-2-yl, benzoxazol-2-yl, pyridopyridin-2-yl, benzotetrahydrofuran-2-yl, benzotetrahydrothien-2-yl, purin-2-yl, benzodioxol-2-yl, triazin-2-yl, phenoxazin-2-yl, phenothiazin-2-yl, pteridin-2-yl, benzothiazol-2-yl, imidazopyridin-2-yl, imidazothiazol-2-yl, dihydrobenzisoxazin-2-yl, benzisoxazin-2-yl, benzoxazin-2-yl, dihydrobenzisothiazin-2-yl, benzopyran-2-yl, benzothiopyran-2-yl, coumarin-2-yl, isocoumarin-2-yl, chromon-2-yl, chroman-2-yl, pyridin-2-yl-N-oxide, tetrahydroquinolin-2-yl, dihydroquinolin-2-yl, dihydroquinolin-2-yl, dihydroisoquinolin-2-yl, dihydrocoumarin-2-yl, dihydroisocoumarin-2-yl, isoindolin-2-yl, benzodioxan-2-yl, benzoxazolin-2-yl, pyrrol-2-yl-N-oxide, pyrimidin-2-yl-N-oxide, pyridazin-2-yl-N-oxide, pyrazin-2-yl-N-oxide, quinolin-2-yl-N-oxide, indol-2-yl-N-oxide, indolin-2-yl-N-oxide, isoquinolin-2-yl-N-oxide, quinazolin-2-yl-N-oxide, quinoxalin-2-yl-N-oxide, phthalazin-2-yl-N-oxide, imidazol-2-yl-N-oxide, isoxazol-2-yl-N-oxide, oxazol-2-yl-N-oxide, thiazol-2-yl-N-oxide, indolizin-2-yl-N-oxide, indazol-2-yl-N-oxide, benzothiazol-2-yl-N-oxide, benzimidazol-2-yl-N-oxide, pyrrol-2-yl-N-oxide, oxadiazol-2-yl-N-oxide, thiadiazol-2-yl-N-oxide, triazol-2-yl-N-oxide, tetrazol-2-yl-N-oxide, benzothiopyran-2-yl-S-oxide, benzothiopyran-2-yl-S,S-dioxide,

where the $R_{1-\text{heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n-1}-$ by any ring atom of the parent $R_{N-\text{heteroaryl}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1-\text{heteroaryl}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three or four of:

- (1) C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (2) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (3) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (4) $-F$, $-Cl$, $-Br$ or $-I$,
- (6) $-C_1-C_6$ alkoxy optionally substituted with one, two, or three of $-F$,
- (7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are as defined below,
- (8) $-OH$,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (9) $-C\equiv N$,
 (10) C_3-C_7 cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 5 (11) $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,
 (12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ or
 (14) $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1-heterocycle}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen, or
 10 (VIII) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-heterocycle})$ where n_1 is as defined above and $R_{1-heterocycle}$ is selected from the group consisting of:
 morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuran, tetrahydrothienyl,
 15 homopiperidinyl, homomorpholinyl, homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl dihydropyrazinyl dihydropyridinyl dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyran, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide, homothiomorpholinyl S-oxide,
 20 where the $R_{1-heterocycle}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1-heterocycle}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1-heterocycle}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with one, two, three or four:
 (1) C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$,
 25 $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (2) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (3) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally
 30 substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (4) $-F$, Cl , $-Br$, or $-I$,
 (5) C_1-C_6 alkoxy,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (6) $-C_1-C_6$ alkoxy optionally substituted with one, two, or three $-F$,
- (7) $-NR_{N,2}R_{N,3}$ where $R_{N,2}$ and $R_{N,3}$ are as defined below,
- (8) $-OH$,
- 5 (9) $-C\equiv N$,
- (10) C_3-C_7 cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1,a}R_{1,b}$,
- (11) $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,
- 10 (12) $-SO_2-NR_{1,a}R_{1,b}$,
- (13) $-CO-NR_{1,a}R_{1,b}$,
- (14) $-SO_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,
- (15) $=O$, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1,\text{heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen;
- 15 wherein R_2 is
- (I) $-H$,
- (II) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1,a}R_{1,b}$,
- 20 (III) $-(CH_2)_{0-4}-R_{2,1}$ where $R_{2,1}$ is $R_{1,\text{aryl}}$ or $R_{1,\text{heteroaryl}}$,
- (IV) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1,a}R_{1,b}$,
- (V) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, 25 two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1,a}R_{1,b}$,
- (VI) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1,a}R_{1,b}$;
- 30 wherein R_3 is
- (I) $-H$,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (II) C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},
- (III) -(CH₂)₀₋₄-R₂₋₁ where R₂₋₁ is R_{1-aryl} or R_{1-heteroaryl};
- (IV) C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds,
- (V) C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds, or
- (VI) -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},
- and where R₂ and R₃ are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six, or seven carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO₂-, and -NR_{N-2}-, where R_{N-2} is as defined below;
- wherein R_N is
- (I) R_{N-1}-X_N- where X_N is selected from the group consisting of:
- (A) -CO-,
- (B) -SO₂-,
- (C) -(CR'R'')₁₋₆ where R' and R'' are the same or different and are -H and C₁-C₄ alkyl,
- (D) -CO-(CR'R'')₁₋₆-X_{N-1} where X_{N-1} is selected from the group consisting of -O-, -S- and -NR'- and where R' and R'' are as defined above, or
- (E) a single bond;
- where R_{N-1} is selected from the group consisting of:
- (A) R_{N-aryl} where R_{N-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, tetralinyl, indanyl, or 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl, optionally substituted with one, two or three of the following substituents which can be the same or different and are:
- (1) C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},
- (2) -OH,
- (3) -NO₂,
- (4) -F, -Cl, -Br, or -I,
- (5) -CO-OH,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (6) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- (7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ where $\text{R}_{\text{N}-2}$ and $\text{R}_{\text{N}-3}$ are the same or different and are selected from the group consisting of:
- (a) $-\text{H}$,
- (b) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:
- (i) $-\text{OH}$, and
- (ii) $-\text{NH}_2$,
- (c) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl optionally substituted with one, two, or three $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$,
- (d) $-\text{C}_3-\text{C}_7$ cycloalkyl,
- (e) $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alkyl})-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl})$,
- (f) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkyl})$,
- (g) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ alkenyl with one or two double bonds,
- (h) $-\text{C}_2-\text{C}_6$ alkynyl with one or two triple bonds,
- (i) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl chain with one double bond and one triple bond,
- (j) $-\text{R}_{1-\text{aryl}}$, and
- (k) $-\text{R}_{1-\text{heteroaryl}}$,
- (8) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12} \text{ alkyl})$,
- (9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkenyl with one, two or three double bonds})$,
- (10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_2-\text{C}_{12} \text{ alkynyl with one, two or three triple bonds})$,
- (11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl})$,
- (12) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{aryl}}$,
- (13) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{heteroaryl}}$,
- (14) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$,
- (15) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ where $\text{R}_{\text{N}-4}$ is selected from the group consisting of morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl where each group is optionally substituted with one, two, three, or four of C_1-

WO 03/002122

PCT/US02/0754

C₆ alkyl,(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ where R_{N-5} is selected

from the group consisting of:

- (a) C₁-C₆ alkyl,
 (b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-ary})$,
 (c) C₂-C₆ alkenyl containing one or two double bonds,
 (d) C₂-C₆ alkynyl containing one or two triple bonds,
 (e) C₃-C₇ cycloalkyl, and
 (f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-heteroaryl})$,

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8 \text{ alkyl})$,(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$,(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$,(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ where R_{N-5} can be the

same or different,

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, where R_{N-5} can be the

15 same or different,

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, where R_{N-5} can be the same or

different,

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ where R_{N-5} and R_{N-2} can be

20 the same or different,

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} can be the same or

different,

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,25 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-ary1-1})_2$ where R_{N-ary1-1} is -H or C₁-C₄

alkyl,

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,

30

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$,(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl optionally substituted with one, two, three, four, or five of -F})$,(35) C₃-C₇ cycloalkyl,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(36) C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds optionally substituted with C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, or -NR_{1-a}R_{1-b}.

b₂

(37) C₂-C₅ alkynyl with one or two triple bonds optionally substituted with C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, or -NR_{1-a}R_{1-b}.

b₃

(38) -(CH₂)₃₋₄-N(-H or R_{N-5})-SO₂-R_{N-2} where R_{N-5} and R_{N-2} can be the same or different, or

(39) -(CH₂)₃₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl,

(B) -R_{N-heteroaryl} where R_{N-heteroaryl} is selected from the group consisting of: pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolyl, isoindolyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide,

where the R_{N-heteroaryl} group is bonded by any atom of the parent R_{N-heteroaryl} group substituted by hydrogen such that the new bond to the R_{N-heteroaryl} group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three, or four of:

(1) C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

30

(2) -OH,

(3) -NO₂,

(4) -F, -Cl, -Br, or -I,

(5) -CO-OH,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (6) $-C\equiv N$,
- (7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N,2}R_{N,3}$ where $R_{N,2}$ and $R_{N,3}$ are the same or different and are selected from the group consisting of:
- (a) $-H$,
- (b) $-C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:
- (i) $-OH$, and
- (ii) $-NH_2$,
- (c) $-C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with one, two, or three $-F$, $-Cl$, $-Br$, or $-I$,
- (d) $-C_3-C_7$ cycloalkyl,
- (e) $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$,
- (f) $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-O-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$,
- (g) $-C_2-C_6$ alkenyl with one or two double bonds,
- (h) $-C_2-C_6$ alkynyl with one or two triple bonds,
- (i) $-C_1-C_6$ alkyl chain with one double bond and one triple bond,
- (j) $-R_{1-aryl}$, and
- (k) $-R_{1-heteroaryl}$,
- (8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$,
- (9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkenyl with one, two or three double bonds})$,
- (10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12} \text{ alkynyl with one, two or three triple bonds})$,
- (11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$,
- (12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-aryl}$,
- (13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heteroaryl}$,
- (14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-heterocycle}$,
- (15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N,4}$ where $R_{N,4}$ is selected from the group consisting of morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl where each group is optionally substituted with one, two, three, or four of C_1-

WO 03/002122

PCT/US02/20754

C₆ alkyl,
from the group consisting of:

- (a) C₁-C₆ alkyl,
(b) -(CH₂)₀₋₂-(R_{1-aryl}),
5 (c) C₂-C₆ alkenyl containing one or two double bonds,
(d) C₂-C₆ alkynyl containing one or two triple bonds,
(e) C₃-C₇ cycloalkyl, and
(f) -(CH₂)₀₋₃-(R_{1-heteroaryl}),
(17) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-NR_{N-2}R_{N-3},
10 (18) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₈ alkyl),
(19) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₁-C₁₂ alkyl),
(20) -(CH₂)₀₋₄-SO₂-(C₃-C₇ cycloalkyl),
(21) -(CH₂)₀₋₄-N(H or R_{N-5})-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} can be the
same or different,
15 (22) -(CH₂)₀₋₄-N(H or R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})₂, where R_{N-5} can be the
same or different,
(23) -(CH₂)₀₋₄-N-CS-N(R_{N-5})₂, where R_{N-5} can be the same or
different,
(24) -(CH₂)₀₋₄-N(H or R_{N-5})-CO-R_{N-2} where R_{N-5} and R_{N-2} can be
20 the same or different,
(25) -(CH₂)₀₋₄-NR_{N-2}R_{N-3} where R_{N-2} and R_{N-3} can be the same or
different,
(26) -(CH₂)₀₋₄-R_{N-4},
(27) -(CH₂)₀₋₄-O-CO-(C₁-C₆ alkyl),
25 (28) -(CH₂)₀₋₄-O-P(O)-(OR_{N-aryl-1})₂ where R_{N-aryl-1} is -H or C₁-C₄
alkyl,
(29) -(CH₂)₀₋₄-O-CO-N(R_{N-5})₂,
(30) -(CH₂)₀₋₄-O-CS-N(R_{N-5})₂,
(31) -(CH₂)₀₋₄-O-(R_{N-5})₂,
30 (32) -(CH₂)₀₋₄-O-(R_{N-5})₂-COOH,
(33) -(CH₂)₀₋₄-S-(R_{N-5})₂,
(34) -(CH₂)₀₋₄-O-(C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one,
two, three, four, or five of -F),
(35) C₃-C₇ cycloalkyl,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(36) C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds optionally substituted with C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, or -NR_{1-a}R_{1-b}.

b₂

(37) C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds optionally substituted with C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, or -NR_{1-a}R_{1-b}.

b₃

(38) -(CH₂)₀₋₄-N(-H or R_{N-5})-SO₂-R_{N-2} where R_{N-5} and R_{N-2} can be the same or different,

(39) -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl,

10

(C) R_{N-aryl}-W-R_{N-aryl}

(D) R_{N-aryl}-W-R_{N-heteroaryl}

(E) R_{N-aryl}-W-R_{N-1-heterocycle}, where R_{N-1-heterocycle} is the same as R_{1-heterocycle},

(F) R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-aryl}

(G) R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-heteroaryl}

15

(H) R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-1-heterocycle}

(I) R_{N-heterocycle}-W-R_{N-aryl}, where R_{N-heterocycle} is the same as R_{1-heterocycle},

(J) R_{N-heterocycle}-W-R_{N-heteroaryl}

(K) R_{N-heterocycle}-W-R_{N-1-heterocycle},

where W is

20

(1) -(CH₂)₀₋₄,

(2) -O-,

(3) -S(O)₀₋₂,

(4) -N(R_{N-5})- where R_{N-5} is as defined above, or

(5) -CO-

25

(II) -CO-(C₁-C₁₀ alkyl) where alkyl is optionally substituted with one three substituents selected from the group consisting of:

(A) -OH,

(B) -C₁-C₆ alkoxy,

(C) -C₁-C₆ thioalkoxy,

30

(D) -CO-O-R_{N-8} where R_{N-8} is -H, C₁-C₆ alkyl or -phenyl,

(E) -CO-NR_{N-2}R_{N-3} where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or different,

(F) -CO-R_{N-4} where R_{N-4}

(G) -SO₂-(C₁-C₈ alkyl),

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}2}\text{R}_{\text{N}3}$ where $\text{R}_{\text{N}2}$ and $\text{R}_{\text{N}3}$ are the same or different,
 (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}8}$ where $\text{R}_{\text{N}8}$,
 5 (K) $-\text{NR}_{\text{N}2}\text{R}_{\text{N}3}$ where $\text{R}_{\text{N}2}$ and $\text{R}_{\text{N}3}$ are the same or different,
 (L) $-\text{R}_{\text{N}4}$,
 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}8}\text{R}_{\text{N}8}$ where the $\text{R}_{\text{N}8}$ s are the same or different,
 (O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ alkyl})-\text{COOH}$,
 10 (P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ optionally substituted with one, two, or three of $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$,
 (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, and
 (R) $-\text{F}$, $-\text{Cl}$,
 (III) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ where alkyl is optionally substituted with
 one, two, or three substituents selected from the group consisting of
 15 (A) $-\text{OH}$,
 (B) C_1-C_6 alkoxy,
 (C) C_1-C_6 thioalkoxy,
 (D) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}8}$ where $\text{R}_{\text{N}8}$ is $-\text{H}$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ or $-\phi$,
 (E) $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}2}\text{R}_{\text{N}3}$ where $\text{R}_{\text{N}2}$ and $\text{R}_{\text{N}3}$ are the same or different,
 20 (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}4}$ where $\text{R}_{\text{N}4}$ is as defined above,
 (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$,
 (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}2}\text{R}_{\text{N}3}$ where $\text{R}_{\text{N}2}$ and $\text{R}_{\text{N}3}$ are the same or different,
 (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}8}$ where $\text{R}_{\text{N}8}$,
 25 (K) $-\text{NR}_{\text{N}2}\text{R}_{\text{N}3}$ where $\text{R}_{\text{N}2}$ and $\text{R}_{\text{N}3}$ are the same or different,
 (L) $-\text{R}_{\text{N}4}$,
 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}8}\text{R}_{\text{N}8}$ where $\text{R}_{\text{N}8}$ are the same or different,
 (O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ alkyl})-\text{COOH}$,
 30 (P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ optionally substituted with one, two, or three of $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$,
 (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, and
 (R) $-\text{F}$, or $-\text{Cl}$,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(IV) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ where alkyl is optionally substituted with one, two, or three of substituents selected from the group consisting of

- (A) $-\text{OH}$,
 (B) $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$,
 5 (C) $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ thioalkoxy}$,
 (D) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$,
 (E) $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ where $\text{R}_{\text{N-2}}$ and $\text{R}_{\text{N-3}}$ are the same or different,
 (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N-4}}$ where $\text{R}_{\text{N-4}}$ is as defined above,
 (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$,
 10 (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ where $\text{R}_{\text{N-2}}$ and $\text{R}_{\text{N-3}}$ are the same or different,
 (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-8}}$ where $\text{R}_{\text{N-8}}$ is as defined above,
 (K) $-\text{NR}_{\text{N-2}}\text{R}_{\text{N-3}}$ where $\text{R}_{\text{N-2}}$ and $\text{R}_{\text{N-3}}$ are the same or different,
 (L) $-\text{R}_{\text{N-4}}$ where $\text{R}_{\text{N-4}}$ is as defined above,
 15 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N-8}}\text{R}_{\text{N-8}}$ where the $\text{R}_{\text{N-8}}$ s are the same or different,
 (O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ alkyl})-\text{COOH}$,
 (P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ optionally substituted with one, two, or three of $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$,
 20 (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, and
 (R) $-\text{F}$, or $-\text{Cl}$,

(V) $-\text{CO}-\text{CH}((\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{R}_{\text{N-10}})(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}_{\text{N-aryl}}/\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$, where $\text{R}_{\text{N-10}}$ is selected from the group consisting of:

- (A) $-\text{H}$,
 25 (B) $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$,
 (C) $\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl}$,
 (D) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$ with one double bond,
 (E) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$ with one triple bond,
 (F) $\text{R}_{1-\text{aryl}}$, and
 30 (G) $\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$, or

(VI) $-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ where alkyl is optionally substituted with one or two substituents selected from the group consisting of:

- (A) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH}$,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (B) $-(CH_2)_{0-4}-C_1-C_6$ alkoxy,
 (C) $-(CH_2)_{0-4}-C_1-C_6$ thioalkoxy,
 (D) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-8}$ where R_{N-8} is $-H$, C_1-C_6 alkyl or $-phenyl$,
 (E) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or
 5 different,
 (F) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$,
 (G) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_6$ alkyl),
 (H) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or
 different,
 10 (I) $-(CH_2)_{0-4}-NH-CO-(C_1-C_6$ alkyl),
 (J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$,
 (K) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or different,
 (L) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (M) $-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl),
 15 (N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ where R_{N-8} are the same or different,
 (O) $-O-(C_1-C_5$ alkyl)-COOH,
 (P) $-O-(C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with one, two, or three of $-F$, $-Cl$, $-Br$, or $-I$),
 (Q) $-NH-SO_2-(C_1-C_6$ alkyl), and
 20 (R) $-F$, or $-Cl$,

wherein R_C is:

- (I) $-C_1-C_{10}$ alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O-phenyl$, $-NR_{1-4}R_{1-3}$, $-OC(=O)NR_{1-4}R_{1-3}$, $-S(=O)_{0-2}$, $-NR_{1-4}C(=O)NR_{1-4}R_{1-3}$, $-C(=O)NR_{1-4}R_{1-3}$ and
 25 $-S(=O)_2NR_{1-4}R_{1-3}$,
 (II) $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6)$ cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O-phenyl$, $-CO-OH$, $-CO-O-(C_1-C_4$ alkyl), and $-NR_{1-4}R_{1-3}$,
 30 (III) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-w}$ where R_{C-x} and R_{C-y} are
 (A) $-H$,
 (B) C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one or two $-OH$,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(C) C₁-C₄ alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,(D) -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl,(E) C₂-C₆ alkenyl containing one or two double bonds,(F) C₂-C₆ alkynyl containing one or two triple bonds,

5 (G) phenyl,

and where R_{C-x} and R_{C-y} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO₂-, and -NR_{N-2}- and R_{C-aryl} is the same as R_{N-aryl};

10 (IV) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-heteroaryl} where R_{C-heteroaryl} is the same as R_{N-heteroaryl},(V) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-aryl}-R_{C-aryl},(VI) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-aryl}-R_{C-heteroaryl},(VII) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-heteroaryl}-R_{C-aryl},(VIII) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-heteroaryl}-R_{C-heteroaryl},15 (IX) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-aryl}-R_{C-heterocycle} and where R_{C-heterocycle} is the same as R_{1-heterocycle},(X) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-heteroaryl}-R_{C-heterocycle},(XI) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-heterocycle}-R_{C-aryl},(XII) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-heterocycle}-R_{C-heteroaryl},20 (XIII) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-heterocycle}-R_{C-heterocycle},(XIV) -(CR_{C-x}R_{C-y})₀₋₄-R_{C-heterocycle},

(XV) -[C(R_{C-1})(R_{C-2})]₁₋₃-CO-N(R_{C-3})₂ where R_{C-1} and R_{C-2} are the same or different and are selected from the group consisting of:

(A) -H,

25 (B) -C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR_{1-a}R_{1-b},30 (C) C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(D) C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR_{1-a}R_{1-b},

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (E) $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,
 (F) $-(CH_2)_{0-4}C_3-C_7$ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O$ -phenyl, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 5 (G) $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{C'-aryl}$ where $R_{C'-aryl}$ is as defined for R_{1-aryl} ,
 (H) $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{C-heteroaryl}$,
 (I) $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{C-heterocycles}$,
 (J) $-R_{C-heteroaryl}$,
 (K) $-R_{C-heterocycles}$,
 10 (M) $-(CH_2)_{1-4}R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{C'-aryl}$ where R_{C-4} is $-O-$, $-S-$ or $-NR_{C-5}-$ where R_{C-5} is C_1-C_6 alkyl,
 (N) $-(CH_2)_{1-4}R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_{C-heteroaryl}$, and
 (O) $-R_{C'-aryl}$
 and where R_{C-3} is the same or different and is:
 15 (A) $-H$,
 (B) $-C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O$ -phenyl, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (C) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted
 20 with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O$ -phenyl, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (D) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O$ -phenyl, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 25 (E) $-(CH_2)_{0-4}C_3-C_7$ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O$ -phenyl, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
 (F) $-R_{C'-aryl}$,
 (G) $-R_{C-heteroaryl}$,
 30 (H) $-R_{C-heterocycles}$,
 (I) $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{C'-aryl}$,
 (J) $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{C-heteroaryl}$, or
 (K) $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-R_{C-heterocycles}$

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(XVI) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-aryl}})_2$ where $\text{R}_{\text{C-aryl}}$ are the same or different and are as defined above,

(XVII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-heteroaryl}})_2$ where $\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ are the same or different and are as defined above,

5 (XVIII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-aryl}})(\text{R}_{\text{C-heteroaryl}})$,

(XIX) -cyclopentyl, -cyclohexyl, or -cycloheptyl ring fused to $\text{R}_{\text{C-aryl}}$ or $\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ or $\text{R}_{\text{C-heterocyclic}}$ where one carbon of cyclopentyl, cyclohexyl, or -cycloheptyl is optionally replaced with NH, $\text{NR}_{\text{N-5}}$, O, or $\text{S}(=\text{O})_{0-2}$, and where cyclopentyl, cyclohexyl, or -cycloheptyl can be optionally substituted with one or two $-\text{C}_1-\text{C}_3$ alkyl, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 alkoxy, $=\text{O}$, or $-\text{NR}_{1-4}\text{R}_{1-6}$,

10 (XX) C_2-C_{10} alkenyl containing one or two double bonds optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-\text{O-phenyl}$, and $-\text{NR}_{1-4}\text{R}_{1-6}$,

15 (XXI) C_2-C_{10} alkynyl containing one or two triple bonds optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-\text{O-phenyl}$, and $-\text{NR}_{1-4}\text{R}_{1-6}$,

(XXII) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{\text{C-6}}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{R}_{\text{C-aryl}}$ and $\text{R}_{\text{C-6}}$ is $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{OH}$,

(XXIII) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CHR}_{\text{C-6}}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$,

(XXIV) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-aryl}} \text{ or } \text{R}_{\text{C-heteroaryl}})-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$,

20 (XXV) $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}(-\text{OH})-\text{NO}_2$,

(XXVI) $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-\text{OH}$,

(XXVII) $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$,

(XXVIII) $-\text{H}$,

(XXIX) $-(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(=\text{NR}_{1-6})(\text{NR}_{1-6}\text{R}_{1-6})$; and

25 wherein R_{20} is H or C_1-6 alkyl or alkenyl.

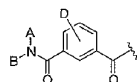
In a preferred aspect of the invention, X is $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$ or $-\text{SO}_2-$. In a more preferred aspect of the invention, X is S or $-\text{SO}_2-$. Still more preferably, X is SO_2 .

In a preferred aspect of the invention, R_{20} is H or C_1-4 alkyl or C_2-4 alkenyl. More preferably, R_{20} is H or methyl. Still more preferably, R_{20} is H. In particularly preferred compounds of Formula I, R_{20} is hydrogen and the remaining groups are as defined for formula I.

30 In a preferred aspect, R_N is $\text{R}_{\text{N-1}}-\text{X}_N-$. More preferably R_N is

WO 03/002122

PCT/US02/20754



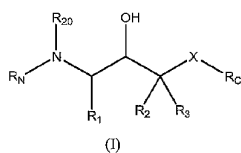
wherein A and B are independently H or C₁-C₆ alkyl and D is H, C₁-C₄ alkoxy, or C₁-C₄ alkyl and the remaining groups are as defined for formula I. Still more preferably, D is H, methyl, or ethyl. Still more preferably, A and B are C₁-C₄ alkyl and D is H or methyl

5

Disclosed is a method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and/or preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and/or preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, or diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of a substituted alcohol of formula (I)

10

15



20

where R₁, R₂, R₃, X, R_N, R₂₀ and R_C are as defined above, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof.

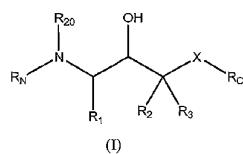
25

Also disclosed are methods for inhibiting beta-secretase activity, for inhibiting cleavage of amyloid precursor protein (APP), in a reaction mixture, at a site between Met596 and Asp597, numbered for the APP-695 amino acid isotype; or at a corresponding site of an isotype or mutant thereof, for inhibiting production of amyloid beta peptide (A beta) in a cell, for

WO 03/002122

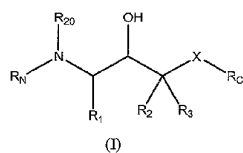
PCT/US02/20754

inhibiting the production of beta-amyloid plaque in an animal, and for treating or preventing a disease characterized by beta-amyloid deposits in the brain which comprise administration of a therapeutically effective amount of a substituted alcohol of formula (I)



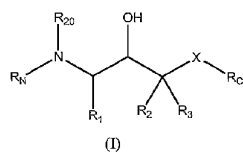
where R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} and R_C are as defined above, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Disclosed is a pharmaceutical composition that comprises a substituted alcohol of formula (I)



where R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} and R_C are as defined above, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof, and one or more pharmaceutically acceptable inert carriers.

Disclosed is the use of a substituted alcohol of formula (I),



WO 03/002122

PCT/US02/20754

where R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} and R_C are as defined above, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof for the manufacture of a medicament for use in treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and/or preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and/or preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment.

The invention provides compounds, compositions, kits, and methods for inhibiting beta-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein (APP). More particularly, the compounds, compositions, and methods of the invention are effective to inhibit the production of A beta peptide and to treat or prevent any human or veterinary disease or condition associated with a pathological form of A beta peptide.

The compounds, compositions, and methods of the invention are useful for treating humans who have Alzheimer's Disease (AD), for helping prevent or delay the onset of AD, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI), and/or preventing or delaying the onset of AD in those patients who would otherwise be expected to progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type, for treating cerebral beta-amyloid angiopathy and/or preventing its potential consequences such as single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, for treating dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type AD.

The compounds of the invention possess beta-secretase inhibitory activity. The inhibitory activities of the compounds of the invention are readily demonstrated, for example, using one or more of the assays described herein or known in the art.

The invention also includes a method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's

WO 03/002122

PCT/US02/20754

disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and/or preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and/or preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, or diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which includes administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is mild cognitive impairment.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Down's syndrome.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is cerebral amyloid angiopathy.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is degenerative dementias.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can treat an existing disease, such as those listed above.

In an embodiment, this method of treatment can prevent a disease, such as those listed above, from developing.

In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts: for oral administration from about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day; for parenteral, sublingual, intranasal, intrathecal administration from about 0.5 to about 100 mg/day; for depo

WO 03/002122

PCT/US02/20754

administration and implants from about 0.5 mg/day to about 50 mg/day; for topical administration from about 0.5 mg/day to about 200 mg/day; for rectal administration from about 0.5 mg to about 500 mg.

In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts: for oral administration from about 1 mg/day to about 100 mg/day; and for parenteral administration from about 5 to about 50 mg daily.

In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts for oral administration from about 5 mg/day to about 50 mg/day.

The invention also includes a pharmaceutical composition which includes a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and an inert diluent or edible carrier.

The invention also includes the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof for the manufacture of a medicament for use in treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) an/or preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and/or preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment.

In an embodiment, this use of a compound of formula (I) can be employed where the disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a compound of formula (I) can help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a compound of formula (I) can be employed where the disease is mild cognitive impairment.

In an embodiment, this use of a compound of formula (I) can be employed where the disease is Down's syndrome.

In an embodiment, this use of a compound of formula (I) can be employed where the disease is Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

In an embodiment, this use of a compound of formula (I) can be employed where the disease is cerebral amyloid angiopathy.

In an embodiment, this use of a compound of formula (I) can be employed where the disease is degenerative dementias.

5 In an embodiment, this use of a compound of formula (I) can be employed where the disease is diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a compound of formula (I) employs a pharmaceutically acceptable salt selected from the group consisting of salts of the following acids hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, sulfuric, phosphoric, citric, methanesulfonic, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-$ 10 COOH where n is 0 thru 4, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ where n is as defined above, $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, and phenyl-COOH.

The invention also includes methods for inhibiting beta-secretase activity, for inhibiting cleavage of amyloid precursor protein (APP), in a reaction mixture, at a site between Met596 and Asp597, numbered for the APP-695 amino acid isotype, or at a corresponding site of an 15 isotype or mutant thereof; for inhibiting production of amyloid beta peptide (A beta) in a cell; for inhibiting the production of beta-amyloid plaque in an animal; and for treating or preventing a disease characterized by beta-amyloid deposits in the brain. These methods each include administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

20 The invention also includes a method for inhibiting beta-secretase activity, including exposing said beta-secretase to an effective inhibitory amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound *in vitro*.

25 In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a cell.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a cell in an animal.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound 30 in a human.

The invention also includes a method for inhibiting cleavage of amyloid precursor protein (APP), in a reaction mixture, at a site between Met596 and Asp597, numbered for the APP-695 amino acid isotype; or at a corresponding site of an isotype or mutant thereof,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

including exposing said reaction mixture to an effective inhibitory amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

5 In an embodiment, this method employs a cleavage site: between Met652 and Asp653, numbered for the APP-751 isotype; between Met 671 and Asp 672, numbered for the APP-770 isotype; between Leu596 and Asp597 of the APP-695 Swedish Mutation; between Leu652 and Asp653 of the APP-751 Swedish Mutation; or between Leu671 and Asp672 of the APP-770 Swedish Mutation.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture *in vitro*.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in a cell.

10 In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in an animal cell.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in a human cell.

The invention also includes a method for inhibiting production of amyloid beta peptide (A beta) in a cell, including administering to said cell an effective inhibitory amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

15 In an embodiment, this method includes administering to an animal.

In an embodiment, this method includes administering to a human.

The invention also includes a method for inhibiting the production of beta-amyloid plaque in an animal, including administering to said animal an effective inhibitory amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

20 In an embodiment, this method includes administering to a human.

The invention also includes a method for treating or preventing a disease characterized by beta-amyloid deposits in the brain including administering to a patient an effective therapeutic amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

25 In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 0.1 to about 1000 mg/day.

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 15 to about 1500 mg/day.

30 In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 1 to about 100 mg/day.

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 5 to about 50 mg/day.

In an embodiment, this method can be used where said disease is Alzheimer's disease.

WO 03/002122

PCT/US02/0754

In an embodiment, this method can be used where said disease is Mild Cognitive Impairment, Down's Syndrome, or Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type.

5 The invention also includes a composition including beta-secretase complexed with a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The invention also includes a method for producing a beta-secretase complex including exposing beta-secretase to a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in a reaction mixture under conditions suitable for the production of said complex.

In an embodiment, this method employs exposing *in vitro*.

10 In an embodiment, this method employs a reaction mixture that is a cell.

The invention also includes a component kit including component parts capable of being assembled, in which at least one component part includes a compound of formula (I) enclosed in a container.

15 In an embodiment, this component kit includes lyophilized compound, and at least one further component part includes a diluent.

The invention also includes a container kit including a plurality of containers, each container including one or more unit dose of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

20 In an embodiment, this container kit includes each container adapted for oral delivery and includes a tablet, gel, or capsule.

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for parenteral delivery and includes a depot product, syringe, ampoule, or vial.

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for topical delivery and includes a patch, medipad, ointment, or cream.

25 The invention also includes an agent kit including a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and one or more therapeutic agents selected from the group consisting of an antioxidant, an anti-inflammatory, a gamma secretase inhibitor, a neurotrophic agent, an acetyl cholinesterase inhibitor, a statin, an A beta peptide, and an anti-A beta antibody.

30 The invention also includes a composition including: a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and an inert diluent or edible carrier.

In an embodiment, this composition includes a carrier that is an oil.

WO 03/002122

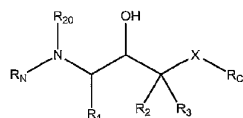
PCT/US02/20754

The invention also includes a composition including: a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and a binder, excipient, disintegrating agent, lubricant, or glidant.

The invention also includes a composition including: a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; disposed in a cream, ointment, or patch.

The invention provides compounds, compositions, kits, and methods for inhibiting beta-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein (APP). More particularly, the compounds, compositions, and methods of the invention are effective to inhibit the production of A beta peptide and to treat or prevent any human or veterinary disease or condition associated with a pathological form of A beta peptide.

The invention also provides intermediates and methods useful for preparing the compounds of Formula I. The invention also provides a method for making a compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} and R_C are as defined above.

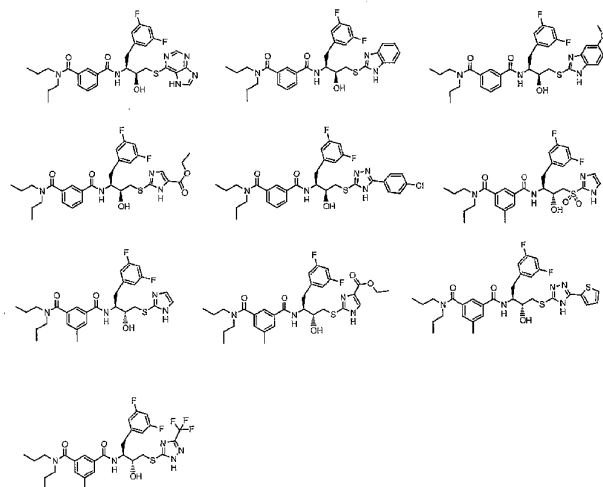
WO 03/002122

PCT/US02/20754

Detailed Description Of The Invention

As noted above, a broad aspect of the invention is directed to compounds of (I), or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof. In a preferred aspect, the invention provides

5 compounds of the formula:



10

The invention is directed to the substituted alcohols (I) that are useful in treating or preventing Alzheimer's disease. The anti-Alzheimer's substituted alcohols (I) are made by methods well known to those skilled in the art from starting compounds that are also known to those skilled in the art. The process chemistry is well known to those skilled in the art. An

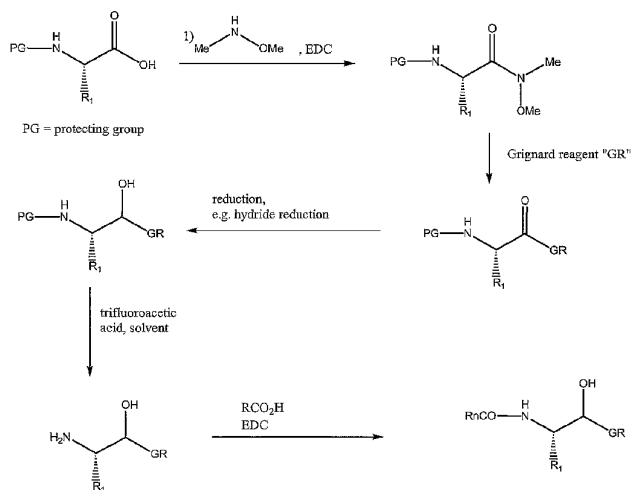
15 example of a general process to prepare the substituted alcohols (I) of the invention is set forth in Scheme I.

WO 03/002122

PCT/US02/0754

Scheme 1

Preparation of substituted alcohols of the invention



5

The chemistry is straight forward and in summary involves the steps of N-protecting an amino acid starting material to produce the corresponding protected amino acid, coupling of the protected amino acid with methoxymethylamine using an amide-bond-forming coupling agent such as EDC, followed by reaction of the resulting activated amide, known as a Weinreb amide, with a Grignard reagent to form the protected amino ketone. Reduction of the protected aminoketone to the corresponding alcohol via a hydride reduction, using a mild reducing agent such as NaBH_4 (sodium borohydride), followed by coupling of the amine released from deprotection of the N-terminus with isophthalic amides and other acylating groups to yield the substituted alcohols (I) of the invention. One skilled in the art will appreciate that these are all well known reactions in organic chemistry. A chemist skilled in the art, knowing the chemical

WO 03/002122

PCT/US02/20754

structure of the biologically active substituted alcohol end product (I) of the invention would be able to prepare them by known methods from known starting materials without any additional information.

Scheme I sets forth a general method used in the invention to prepare the appropriately substituted alcohols (I). The anti-Alzheimer substituted alcohols (I) of the invention are prepared by starting with the appropriately selected amino acid having the desired alpha substituent. The amino acids are well known to those skilled in the art and/or can be readily prepared from known compounds by methods well known to those skilled in the art. Natural amino acids (and having the L configuration) are available in abundance, and a great array of non-naturally occurring amino acids have been prepared by techniques well known to those skilled in the art of organic synthesis or are available commercially. Roberts and Vellaccio provide a comprehensive listing of non-natural amino acids, and techniques for the synthesis of many variations thereof in *The Peptides*, Vol. 5: Analysis, Synthesis, Biology; Academic Press, NY 1983. A more recent description of additional routes to chirally pure non-natural amino acids is in: *Asymmetric synthesis of α -amino acids from carbohydrates as chiral templates*; Cintas, P., *Tetrahedron*, 47 (32), 6079-111 (1991). Thus one skilled in the art can synthesize the amino acid precursors used in the preparation of the compounds of the invention by a judicious selection of one or more of the methods outlined above, which articles are hereby incorporated by reference. Alternatively, many amino acid derived compounds may advantageously be purchased commercially. Such amino acid derivatives are available having a wide variety of alpha substituents. Such derivatives are available, by way of example from Synthetech, Inc. (1290 Industrial Way, P. O. Box 646, Albany, OR 97321 USA) which publishes catalogs of available compounds.

The substituted alcohols (I) of the invention have at least two enantiomeric centers which give four enantiomers. There could be additional enantiomeric centers depending on nature of R₂ and R₃. The first of these enantiomeric centers derives from the amino acid starting material. It is preferred to commercially obtain or produce the desired enantiomer (S) rather than produce an enantiomerically impure mixture and then have to separate out the desired enantiomer (S). It is preferred to start the process with enantiomerically pure (S)-amino acid of the same configuration as that of the substituted alcohol (I) product.

The first step of the process is to protect the free amino group of the (S)-amino acid with an amino protecting group to produce the (S)-protected amino acid by methods well known to those skilled in the art. Amino protecting groups are well known to those skilled in the art. See

WO 03/002122

PCT/US02/20754

for example, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7; "Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2. The function of the amino protecting group is to protect the free amino functionality (-NH₂) during subsequent reactions on the (S)-amino acid which would not proceed well either because the amino group would react and be functionalized in a way that is inconsistent with its need to be free for subsequent reactions or the free amino group would interfere in the reaction. When the amino protecting group is no longer needed, it is removed by methods well known to those skilled in the art. By definition the amino protecting group must be readily removable as is known to those skilled in the art by methods well known to those skilled in the art. Suitable amino protecting group is selected from the group consisting of *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, formyl, trityl, acetyl, trichloroacetyl, dichloroacetyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, difluoroacetyl, fluoroacetyl, 4-phenylbenzyloxycarbonyl, 2-methylbenzyloxycarbonyl, 4-ethoxybenzyloxycarbonyl, 4-fluorobenzyloxycarbonyl, 4-chlorobenzyloxycarbonyl, 3-chlorobenzyloxycarbonyl, 2-chlorobenzyloxycarbonyl, 2,4-dichlorobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 3-bromobenzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-cyanobenzyloxycarbonyl, 2-(4-*x*-enyl)isopropoxycarbonyl, 1,1-diphenyleth-1-yloxycarbonyl, 1,1-diphenylprop-1-yloxycarbonyl, 2-phenylprop-2-yloxycarbonyl, 2-(*p*-toluyl)prop-2-yloxycarbonyl, cyclopentanyloxycarbonyl, 1-methylcyclopentanyloxycarbonyl, cyclohexanyloxycarbonyl, 1-methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-(4-toluylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(methylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(triphenylphosphino)ethoxycarbonyl, fluorenylmethoxycarbonyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-enyloxycarbonyl, 5-benzisoxalylmethoxycarbonyl, 4-acetoxybenzyloxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, 2-ethynyl-2-propoxycarbonyl, cyclopropylmethoxycarbonyl, 4-(decyloxy)benzyloxycarbonyl, isobornyloxycarbonyl and 1-piperidyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethyl carbonate, -CH=CH=CH₂ and phenyl-C(=N)-H. It is preferred that the protecting group be *t*-butoxycarbonyl (BOC) and benzyloxycarbonyl (CBZ), it is more preferred that the protecting group be *t*-butoxycarbonyl. One skilled in the art will understand the preferred methods of introducing a *t*-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl protecting group and may additionally consult T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry," John Wiley and Sons, 1991 for guidance.

Suitable means for removal of the amine protecting group depends on the nature of the protecting group. Those skilled in the art, knowing the nature of a specific protecting group, know which reagent is preferable for its removal. For example, it is preferred to remove the

WO 03/002122

PCT/US02/20754

preferred protecting group, BOC, by dissolving the (S,R)-protected alcohol in a trifluoroacetic acid/dichloromethane mixture. When complete, the solvents are removed under reduced pressure to give the corresponding (S,R)-amine (as the corresponding salt, i.e. trifluoroacetic acid salt) which is used without further purification. However, if desired, the (S,R)-amine can
5 be purified further by means well known to those skilled in the art, such as for example, recrystallization, or by HPLC purification optionally using chiral-selective solid supports. Further, if the non-salt form is desired that also can be obtained by means known to those skilled in the art, such as for example, preparing the free base amine via treatment of the salt with mild basic conditions. Additional BOC deprotection conditions and deprotection conditions for other
10 protecting groups can be found in T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry," John Wiley and Sons, 1991, p. 309. Typical chemically suitable salts include trifluoroacetate, and the anion of mineral acids such as chloride, sulfate, phosphate; preferred is trifluoroacetate and chloride.

Many Grignard reagents are available for purchase; others are prepared by methods known to those skilled in the art. The Grignard reagents are then applied in the method for
15 preparing the amino ketone intermediates by preparation of the Weinreb amide, either from the acid directly as depicted in Scheme I or by way of acid halide followed by treatment with N,O-dimethylhydroxylamine to give Weinreb amide and then treating the Weinreb amide with the Grignard reagent, by methods known to those skilled in the art.

The compounds of the invention may contain geometric or optical isomers as well as
20 tautomers. Thus, the invention includes all tautomers and pure geometric isomers, such as the *E* and *Z* geometric isomers, as well as mixtures thereof. Furthermore, the invention includes pure enantiomers and diastereoisomers as well as mixtures thereof, including racemic mixtures. The individual geometric isomers, enantiomers, or diastereoisomers may be prepared or isolated by
25 methods known in the art.

The (R,S)-substituted alcohol (I) may have basic functions and as such form salts when reacted with acids. Pharmaceutically acceptable salts are preferred over the free base substituted alcohol (I) since they produce compounds which are more water soluble, stable and/or more
crystalline. Pharmaceutically acceptable salts are any salt which retains the activity of the
30 parent compound and does not impart any deleterious or undesirable effect on the subject to whom it is administered and in the context in which it is administered. Pharmaceutically acceptable salts include salts of both inorganic and organic acids. The preferred pharmaceutically acceptable salts include salts of the following acids acetic, aspartic, benzenesulfonic, benzoic, bicarbonic, bisulfuric, bitartaric, butyric, calcium edetate, camlylic, carbonic,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

chlorobenzoic, citric, edetic, edisyllic, estolic, esyl, csylic, formic, fumaric, gluceptic, gluconic, glutamic, glycolylarsanilic, hexamic, hexylresorcinolic, hydrabamic, hydrobromic, hydrochloric, hydroiodic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, methylnitric, methylsulfuric, mucic, muconic, napsylic, nitric, oxalic, p-
 5 nitromethanesulfonic, pamoic, pantothenic, phosphoric, monohydrogen phosphoric, dihydrogen phosphoric, phthalic, polygalactouronic, propionic, salicylic, stearic, succinic, succinic, sulfamic, sulfanilic, sulfonic, sulfuric, tannic, tartaric, teoclic and toluenesulfonic. For other acceptable salts, see *Int. J. Pharm.*, 33, 201-217 (1986) and *J.Pharm.Sci.*, 66(1), 1, (1977).

The invention provides compounds, compositions, kits, and methods for inhibiting beta-secretase enzyme activity and A beta peptide production. Inhibition of beta-secretase enzyme activity halts or reduces the production of A beta from APP and reduces or eliminates the formation of beta-amyloid deposits in the brain.

Methods of the Invention

The compounds of the invention, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof, are useful for treating humans or animals suffering from a condition characterized by a
 15 pathological form of beta-amyloid peptide, such as beta-amyloid plaques, and for helping to prevent or delay the onset of such a condition. For example, the compounds are useful for treating Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with MCI (mild cognitive impairment) and/or preventing or delaying the onset
 20 of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and/or preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobal hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated
 25 with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type Alzheimer's disease. The compounds and compositions of the invention are particularly useful for treating or preventing Alzheimer's disease. When treating or preventing these diseases, the compounds of the invention can either be used individually or in combination, as is best for the patient.

As used herein, the term "treating" means that the compounds of the invention can be used in humans with at least a tentative diagnosis of disease. The compounds of the invention will delay or slow the progression of the disease thereby giving the individual a more useful life span.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

The term "preventing" means that the compounds of the invention are useful when administered to a patient who has not been diagnosed as possibly having the disease at the time of administration, but who would normally be expected to develop the disease or be at increased risk for the disease. The compounds of the invention will slow the development of disease symptoms, delay the onset of the disease, or prevent the individual from developing the disease at all. Preventing also includes administration of the compounds of the invention to those individuals thought to be predisposed to the disease due to age, familial history, genetic or chromosomal abnormalities, and/or due to the presence of one or more biological markers for the disease, such as a known genetic mutation of APP or APP cleavage products in brain tissues or fluids.

In treating or preventing the above diseases, the compounds of the invention are administered in a therapeutically effective amount. The therapeutically effective amount will vary depending on the particular compound used and the route of administration, as is known to those skilled in the art.

In treating a patient displaying any of the diagnosed above conditions a physician may administer a compound of the invention immediately and continue administration indefinitely, as needed. In treating patients who are not diagnosed as having Alzheimer's disease, but who are believed to be at substantial risk for Alzheimer's disease, the physician should preferably start treatment when the patient first experiences early pre-Alzheimer's symptoms such as, memory or cognitive problems associated with aging. In addition, there are some patients who may be determined to be at risk for developing Alzheimer's through the detection of a genetic marker such as APOE4 or other biological indicators that are predictive for Alzheimer's disease. In these situations, even though the patient does not have symptoms of the disease, administration of the compounds of the invention may be started before symptoms appear, and treatment may be continued indefinitely to prevent or delay the onset of the disease.

Dosage forms and amounts

The compounds of the invention can be administered orally, parenterally, (IV, IM, depo-IM, SQ, and depo SQ), sublingually, intranasally (inhalation), intrathecally, topically, or rectally. Dosage forms known to those of skill in the art are suitable for delivery of the compounds of the invention.

Compositions are provided that contain therapeutically effective amounts of the compounds of the invention. The compounds are preferably formulated into suitable pharmaceutical preparations such as tablets, capsules, or elixirs for oral administration or in sterile solutions or suspensions for parenteral administration. Typically the compounds

WO 03/002122

PCT/US02/20754

described above are formulated into pharmaceutical compositions using techniques and procedures well known in the art.

About 1 to 500 mg of a compound or mixture of compounds of the invention or a physiologically acceptable salt or ester is compounded with a physiologically acceptable vehicle, carrier, excipient, binder, preservative, stabilizer, flavor, etc., in a unit dosage form as called for by accepted pharmaceutical practice. The amount of active substance in those compositions or preparations is such that a suitable dosage in the range indicated is obtained. The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 2 to about 100 mg, more preferably about 10 to about 30 mg of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient.

To prepare compositions, one or more compounds of the invention are mixed with a suitable pharmaceutically acceptable carrier. Upon mixing or addition of the compound(s), the resulting mixture may be a solution, suspension, emulsion, or the like. Liposomal suspensions may also be suitable as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art. The form of the resulting mixture depends upon a number of factors, including the intended mode of administration and the solubility of the compound in the selected carrier or vehicle. The effective concentration is sufficient for lessening or ameliorating at least one symptom of the disease, disorder, or condition treated and may be empirically determined.

Pharmaceutical carriers or vehicles suitable for administration of the compounds provided herein include any such carriers known to those skilled in the art to be suitable for the particular mode of administration. In addition, the active materials can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, or have another action. The compounds may be formulated as the sole pharmaceutically active ingredient in the composition or may be combined with other active ingredients.

Where the compounds exhibit insufficient solubility, methods for solubilizing may be used. Such methods are known and include, but are not limited to, using cosolvents such as dimethylsulfoxide (DMSO), using surfactants such as Tween®, and dissolution in aqueous sodium bicarbonate. Derivatives of the compounds, such as salts or esters or prodrugs may also be used in formulating effective pharmaceutical compositions.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

The concentration of the compound is effective for delivery of an amount upon administration that lessens or ameliorates at least one symptom of the disorder for which the compound is administered. Typically, the compositions are formulated for single dosage administration.

5 The compounds of the invention may be prepared with carriers that protect them against rapid elimination from the body, such as time-release formulations or coatings. Such carriers include controlled release formulations, such as, but not limited to, microencapsulated delivery systems. The active compound is included in the pharmaceutically acceptable carrier in an amount sufficient to exert a therapeutically useful effect in the absence of undesirable side
10 effects on the patient treated. The therapeutically effective concentration may be determined empirically by testing the compounds in known *in vitro* and *in vivo* model systems for the treated disorder.

The compounds and compositions of the invention can be enclosed in multiple or single dose containers. The enclosed compounds and compositions can be provided in kits, for
15 example, including component parts that can be assembled for use. For example, a compound inhibitor in lyophilized form and a suitable diluent may be provided as separated components for combination prior to use. A kit may include a compound inhibitor and a second therapeutic agent for co-administration. The inhibitor and second therapeutic agent may be provided as separate component parts. A kit may include a plurality of containers, each container holding
20 one or more unit dose of the compound of the invention. The containers are preferably adapted for the desired mode of administration, including, but not limited to tablets, gel capsules, sustained-release capsules, and the like for oral administration; depot products, pre-filled syringes, ampules, vials, and the like for parenteral administration; and patches, medipads, creams, and the like for topical administration.

25 The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, inactivation, and excretion rates of the active compound, the dosage schedule, and amount administered as well as other factors known to those of skill in the art.

The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at intervals of time. It is understood that the precise dosage
30 and duration of treatment is a function of the disease being treated and may be determined empirically using known testing protocols or by extrapolation from *in vivo* or *in vitro* test data. It is to be noted that concentrations and dosage values may also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the

WO 03/002122

PCT/US02/20754

professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed compositions.

If oral administration is desired, the compound should be provided in a composition that
5 protects it from the acidic environment of the stomach. For example, the composition can be formulated in an enteric coating that maintains its integrity in the stomach and releases the active compound in the intestine. The composition may also be formulated in combination with an antacid or other such ingredient.

Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier and may be
10 compressed into tablets or enclosed in gelatin capsules. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound or compounds can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, capsules, or troches. Pharmaceutically compatible binding agents and adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like can contain any of the following
15 ingredients or compounds of a similar nature: a binder such as, but not limited to, gum tragacanth, acacia, corn starch, or gelatin; an excipient such as microcrystalline cellulose, starch, or lactose; a disintegrating agent such as, but not limited to, alginic acid and corn starch; a lubricant such as, but not limited to, magnesium stearate; a gildant, such as, but not limited to, colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; and a flavoring agent
20 such as peppermint, methyl salicylate, or fruit flavoring.

When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials, which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar and other enteric agents. The compounds can also be administered as a
25 component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings, and flavors.

The active materials can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action.

Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical
30 application can include any of the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oil, a naturally occurring vegetable oil such as sesame oil, coconut oil, peanut oil, cottonseed oil, and the like, or a synthetic fatty vehicle such as ethyl oleate, and the like, polyethylene glycol, glycerine, propylene glycol, or other synthetic solvent;

WO 03/002122

PCT/US02/20754

antimicrobial agents such as benzyl alcohol and methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid and sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA); buffers such as acetates, citrates, and phosphates; and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride and dextrose. Parenteral preparations can be enclosed in ampoules, disposable syringes, or multiple dose vials made of glass, plastic, or other suitable material. Buffers, preservatives, antioxidants, and the like can be incorporated as required.

Where administered intravenously, suitable carriers include physiological saline, phosphate buffered saline (PBS), and solutions containing thickening and solubilizing agents such as glucose, polyethylene glycol, polypropyleneglycol, and mixtures thereof. Liposomal suspensions including tissue-targeted liposomes may also be suitable as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known for example, as described in U.S. Patent No. 4,522,811.

The active compounds may be prepared with carriers that protect the compound against rapid elimination from the body, such as time-release formulations or coatings. Such carriers include controlled release formulations, such as, but not limited to, implants and microencapsulated delivery systems, and biodegradable, biocompatible polymers such as collagen, ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, polyorthoesters, polylactic acid, and the like. Methods for preparation of such formulations are known to those skilled in the art.

The compounds of the invention can be administered orally, parenterally (IV, IM, depo-IM, SQ, and depo-SQ), sublingually, intranasally (inhalation), intrathecally, topically, or rectally. Dosage forms known to those skilled in the art are suitable for delivery of the compounds of the invention.

Compounds of the invention may be administered enterally or parenterally. When administered orally, compounds of the invention can be administered in usual dosage forms for oral administration as is well known to those skilled in the art. These dosage forms include the usual solid unit dosage forms of tablets and capsules as well as liquid dosage forms such as solutions, suspensions, and elixirs. When the solid dosage forms are used, it is preferred that they be of the sustained release type so that the compounds of the invention need to be administered only once or twice daily.

The oral dosage forms are administered to the patient 1, 2, 3, or 4 times daily. It is preferred that the compounds of the invention be administered either three or fewer times, more preferably once or twice daily. Hence, it is preferred that the compounds of the invention be administered in oral dosage form. It is preferred that whatever oral dosage form is used, that it

WO 03/002122

PCT/US02/20754

be designed so as to protect the compounds of the invention from the acidic environment of the stomach. Enteric coated tablets are well known to those skilled in the art. In addition, capsules filled with small spheres each coated to protect from the acidic stomach, are also well known to those skilled in the art.

5 When administered orally, an administered amount therapeutically effective to inhibit beta-secretase activity, to inhibit A beta production, to inhibit A beta deposition, or to treat or prevent AD is from about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day. It is preferred that the oral dosage is from about 1 mg/day to about 100 mg/day. It is more preferred that the oral dosage is from about 5 mg/day to about 50 mg/day. It is understood that while a patient may be started at one
10 dose, that dose may be varied over time as the patient's condition changes.

Compounds of the invention may also be advantageously delivered in a nano crystal dispersion formulation. Preparation of such formulations is described, for example, in U.S. Patent 5,145,684. Nano crystalline dispersions of HIV protease inhibitors and their method of use are described in US 6,045,829. The nano crystalline formulations typically afford greater
15 bioavailability of drug compounds.

The compounds of the invention can be administered parenterally, for example, by IV, IM, depo-IM, SC, or depo-SC. When administered parenterally, a therapeutically effective amount of about 0.5 to about 100 mg/day, preferably from about 5 to about 50 mg daily should be delivered. When a depot formulation is used for injection once a month or once every two
20 weeks, the dose should be about 0.5 mg/day to about 50 mg/day, or a monthly dose of from about 15 mg to about 1,500 mg. In part because of the forgetfulness of the patients with Alzheimer's disease, it is preferred that the parenteral dosage form be a depo formulation.

The compounds of the invention can be administered sublingually. When given sublingually, the compounds of the invention should be given one to four times daily in the
25 amounts described above for IM administration.

The compounds of the invention can be administered intranasally. When given by this route, the appropriate dosage forms are a nasal spray or dry powder, as is known to those skilled in the art. The dosage of the compounds of the invention for intranasal administration is the amount described above for IM administration.

30 The compounds of the invention can be administered intrathecally. When given by this route the appropriate dosage form can be a parenteral dosage form as is known to those skilled in the art. The dosage of the compounds of the invention for intrathecal administration is the amount described above for IM administration.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

The compounds of the invention can be administered topically. When given by this route, the appropriate dosage form is a cream, ointment, or patch. Because of the amount of the compounds of the invention to be administered, the patch is preferred. When administered topically, the dosage is from about 0.5 mg/day to about 200 mg/day. Because the amount that can be delivered by a patch is limited, two or more patches may be used. The number and size of the patch is not important, what is important is that a therapeutically effective amount of the compounds of the invention be delivered as is known to those skilled in the art. The compounds of the invention can be administered rectally by suppository as is known to those skilled in the art. When administered by suppository, the therapeutically effective amount is from about 0.5 mg to about 500 mg.

The compounds of the invention can be administered by implants as is known to those skilled in the art. When administering a compound of the invention by implant, the therapeutically effective amount is the amount described above for depot administration.

The invention here is the new compounds of the invention and new methods of using the compounds of the invention. Given a particular compound of the invention and a desired dosage form, one skilled in the art would know how to prepare and administer the appropriate dosage form.

The compounds of the invention are used in the same manner, by the same routes of administration, using the same pharmaceutical dosage forms, and at the same dosing schedule as described above, for preventing disease or treating patients with MCI (mild cognitive impairment) and/or preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating or preventing Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and/or preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

The compounds of the invention can be used in combination, with each other or with other therapeutic agents or approaches used to treat or prevent the conditions listed above. Such agents or approaches include: acetylcholine esterase inhibitors such as tacrine (tetrahydroaminoacridine, marketed as COGNEX®), donepezil hydrochloride, (marketed as Aricept® and rivastigmine (marketed as Exelon®); gamma-secretase inhibitors; anti-inflammatory agents such as cyclooxygenase II inhibitors; anti-oxidants such as Vitamin E and

WO 03/002122

PCT/US02/20754

ginkgolides; immunological approaches, such as, for example, immunization with A beta peptide or administration of anti-A beta peptide antibodies; statins; and direct or indirect neurotropic agents such as Cerebrolysin®, AIT-082 (Emilieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454), and other neurotropic agents of the future.

5 It should be apparent to one skilled in the art that the exact dosage and frequency of administration will depend on the particular compounds of the invention administered, the particular condition being treated, the severity of the condition being treated, the age, weight, general physical condition of the particular patient, and other medication the individual may be taking as is well known to administering physicians who are skilled in this art.

10 Inhibition of APP Cleavage

The compounds of the invention inhibit cleavage of APP between Met595 and Asp596 numbered for the APP695 isoform, or a mutant thereof, or at a corresponding site of a different isoform, such as APP751 or APP770, or a mutant thereof (sometimes referred to as the "beta secretase site"). While not wishing to be bound by a particular theory, inhibition of beta-
 15 secretase activity is thought to inhibit production of beta amyloid peptide (A beta). Inhibitory activity is demonstrated in one of a variety of inhibition assays, whereby cleavage of an APP substrate in the presence of a beta-secretase enzyme is analyzed in the presence of the inhibitory compound, under conditions normally sufficient to result in cleavage at the beta-secretase cleavage site. Reduction of APP cleavage at the beta-secretase cleavage site compared with an
 20 untreated or inactive control is correlated with inhibitory activity. Assay systems that can be used to demonstrate efficacy of the compound inhibitors of the invention are known. Representative assay systems are described, for example, in U.S. Patents No. 5,942,400, 5,744,346, as well as in the Examples below.

The enzymatic activity of beta-secretase and the production of A beta can be analyzed *in*
 25 *vitro* or *in vivo*, using natural, mutated, and/or synthetic APP substrates, natural, mutated, and/or synthetic enzyme, and the test compound. The analysis may involve primary or secondary cells expressing native, mutant, and/or synthetic APP and enzyme, animal models expressing native APP and enzyme, or may utilize transgenic animal models expressing the substrate and enzyme. Detection of enzymatic activity can be by analysis of one or more of the cleavage products, for
 30 example, by immunoassay, fluorometric or chromogenic assay, HPLC, or other means of detection. Inhibitory compounds are determined as those having the ability to decrease the amount of beta-secretase cleavage product produced in comparison to a control, where beta-secretase mediated cleavage in the reaction system is observed and measured in the absence of inhibitory compounds.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

Beta-secretase

Various forms of beta-secretase enzyme are known, and are available and useful for assay of enzyme activity and inhibition of enzyme activity. These include native, recombinant, and synthetic forms of the enzyme. Human beta-secretase is known as Beta Site APP Cleaving Enzyme (BACE), Asp2, and memapsin 2, and has been characterized, for example, in U.S. Patent No. 5,744,346 and published PCT patent applications WO98/22597, WO00/03819, WO01/23533, and WO00/17369, as well as in literature publications (Hussain et.al., 1999, *Mol.Cell.Neurosci.* 14:419-427; Vassar et.al., 1999, *Science* 286:735-741; Yan et.al., 1999, *Nature* 402:533-537; Sinha et.al., 1999, *Nature* 40:537-540; and Lin et.al., 2000, *PNAS USA* 97:1456-1460). Synthetic forms of the enzyme have also been described (WO98/22597 and WO00/17369). Beta-secretase can be extracted and purified from human brain tissue and can be produced in cells, for example mammalian cells expressing recombinant enzyme.

Preferred inhibitory compounds are effective to inhibit 50% of beta-secretase enzymatic activity at a concentration of less than 100 micromolar, more preferably 50 micromolar, even more preferably at a concentration of 10 micromolar or less, more highly preferably 1 micromolar or less, and most preferably 10 nanomolar or less.

APP substrate

Assays that demonstrate inhibition of beta-secretase-mediated cleavage of APP can utilize any of the known forms of APP, including the 695 amino acid "normal" isotype described by Kang et.al., 1987, *Nature* 325:733-6, the 770 amino acid isotype described by Kitaguchi et. al., 1981, *Nature* 331:530-532, and variants such as the Swedish Mutation (KM670-1NL) (APP-SW), the London Mutation (V7176F), and others. See, for example, U.S. Patent No. 5,766,846 and also Hardy, 1992, *Nature Genet.* 1:233-234, for a review of known variant mutations. Additional useful substrates include the dibasic amino acid modification, APP-KK disclosed, for example, in WO 00/17369, fragments of APP, and synthetic peptides containing the beta-secretase cleavage site, wild type (WT) or mutated form, e.g., SW, as described, for example, in U.S. Patent No 5,942,400 and WO00/03819.

The APP substrate contains the beta-secretase cleavage site of APP (KM-DA or NL-DA) for example, a complete APP peptide or variant, an APP fragment, a recombinant or synthetic APP, or a fusion peptide. Preferably, the fusion peptide includes the beta-secretase cleavage site fused to a peptide having a moiety useful for enzymatic assay, for example, having isolation and/or detection properties. A useful moiety may be an antigenic epitope for antibody binding, a label or other detection moiety, a binding substrate, and the like.

Antibodies

WO 03/002122

PCT/US02/20754

Products characteristic of APP cleavage can be measured by immunoassay using various antibodies, as described, for example, in Pirttila et.al., 1999, *Neuro.Lett.* 249:21-4, and in U.S. Patent No. 5,612,486. Useful antibodies to detect A beta include, for example, the monoclonal antibody 6E10 (Senetek, St. Louis, MO) that specifically recognizes an epitope on amino acids 1-16 of the A beta peptide; antibodies 162 and 164 (New York State Institute for Basic Research, Staten Island, NY) that are specific for human A beta 1-40 and 1-42, respectively; and antibodies that recognize the junction region of beta-amyloid peptide, the site between residues 16 and 17, as described in U.S. Patent No. 5,593,846. Antibodies raised against a synthetic peptide of residues 591 to 596 of APP and SW192 antibody raised against 590-596 of the Swedish mutation are also useful in immunoassay of APP and its cleavage products, as described in U.S. Patent Nos. 5,604,102 and 5,721,130.

Assay Systems

Assays for determining APP cleavage at the beta-secretase cleavage site are well known in the art. Exemplary assays, are described, for example, in U.S. Patent Nos. 5,744,346 and 5,942,400, and described in the Examples below.

Cell free assays

Exemplary assays that can be used to demonstrate the inhibitory activity of the compounds of the invention are described, for example, in WO00/17369, WO 00/03819, and U.S. Patents No. 5,942,400 and 5,744,346. Such assays can be performed in cell-free incubations or in cellular incubations using cells expressing a beta-secretase and an APP substrate having a beta-secretase cleavage site.

An APP substrate containing the beta-secretase cleavage site of APP, for example, a complete APP or variant, an APP fragment, or a recombinant or synthetic APP substrate containing the amino acid sequence: KM-DA or NL-DA, is incubated in the presence of beta-secretase enzyme, a fragment thereof, or a synthetic or recombinant polypeptide variant having beta-secretase activity and effective to cleave the beta-secretase cleavage site of APP, under incubation conditions suitable for the cleavage activity of the enzyme. Suitable substrates optionally include derivatives that may be fusion proteins or peptides that contain the substrate peptide and a modification useful to facilitate the purification or detection of the peptide or its beta-secretase cleavage products. Useful modifications include the insertion of a known antigenic epitope for antibody binding; the linking of a label or detectable moiety, the linking of a binding substrate, and the like.

Suitable incubation conditions for a cell-free *in vitro* assay include, for example: approximately 200 nanomolar to 10 micromolar substrate, approximately 10 to 200 picomolar

WO 03/002122

PCT/US02/20754

enzyme, and approximately 0.1 nanomolar to 10 micromolar inhibitor compound, in aqueous solution, at an approximate pH of 4 -7, at approximately 37 degrees C, for a time period of approximately 10 minutes to 3 hours. These incubation conditions are exemplary only, and can be varied as required for the particular assay components and/or desired measurement system.

- 5 Optimization of the incubation conditions for the particular assay components should account for the specific beta-secretase enzyme used and its pH optimum, any additional enzymes and/or markers that might be used in the assay, and the like. Such optimization is routine and will not require undue experimentation.

- 10 One useful assay utilizes a fusion peptide having maltose binding protein (MBP) fused to the C-terminal 125 amino acids of APP-SW. The MBP portion is captured on an assay substrate by anti-MBP capture antibody. Incubation of the captured fusion protein in the presence of beta-secretase results in cleavage of the substrate at the beta-secretase cleavage site. Analysis of the cleavage activity can be, for example, by immunoassay of cleavage products. One such immunoassay detects a unique epitope exposed at the carboxy terminus of the cleaved fusion
- 15 protein, for example, using the antibody SW192. This assay is described, for example, in U.S. Patent No 5,942,400.

Cellular assay

- Numerous cell-based assays can be used to analyze beta-secretase activity and/or processing of APP to release A beta. Contact of an APP substrate with a beta-secretase enzyme
- 20 within the cell and in the presence or absence of a compound inhibitor of the invention can be used to demonstrate beta-secretase inhibitory activity of the compound. Preferably, assay in the presence of a useful inhibitory compound provides at least about 30%, most preferably at least about 50% inhibition of the enzymatic activity, as compared with a non-inhibited control.

- In one embodiment, cells that naturally express beta-secretase are used. Alternatively,
- 25 cells are modified to express a recombinant beta-secretase or synthetic variant enzyme as discussed above. The APP substrate may be added to the culture medium and is preferably expressed in the cells. Cells that naturally express APP, variant or mutant forms of APP, or cells transformed to express an isoform of APP, mutant or variant APP, recombinant or synthetic APP, APP fragment, or synthetic APP peptide or fusion protein containing the beta-secretase APP cleavage site can be used, provided that the expressed APP is permitted to contact
- 30 the enzyme and enzymatic cleavage activity can be analyzed.

Human cell lines that normally process A beta from APP provide a useful means to assay inhibitory activities of the compounds of the invention. Production and release of A beta and/or

WO 03/002122

PCT/US02/20754

other cleavage products into the culture medium can be measured, for example by immunoassay, such as Western blot or enzyme-linked immunoassay (EIA) such as by ELISA.

Cells expressing an APP substrate and an active beta-secretase can be incubated in the presence of a compound inhibitor to demonstrate inhibition of enzymatic activity as compared
 5 with a control. Activity of beta-secretase can be measured by analysis of one or more cleavage products of the APP substrate. For example, inhibition of beta-secretase activity against the substrate APP would be expected to decrease release of specific beta-secretase induced APP cleavage products such as A beta.

Although both neural and non-neural cells process and release A beta, levels of endogenous beta-secretase activity are low and often difficult to detect by ELA. The use of cell
 10 types known to have enhanced beta-secretase activity, enhanced processing of APP to A beta, and/or enhanced production of A beta are therefore preferred. For example, transfection of cells with the Swedish Mutant form of APP (APP-SW); with APP-KK; or with APP-SW-KK provides cells having enhanced beta-secretase activity and producing amounts of A beta that can
 15 be readily measured.

In such assays, for example, the cells expressing APP and beta-secretase are incubated in a culture medium under conditions suitable for beta-secretase enzymatic activity at its cleavage site on the APP substrate. On exposure of the cells to the compound inhibitor, the amount of A beta released into the medium and/or the amount of CTF99 fragments of APP in the cell lysates
 20 is reduced as compared with the control. The cleavage products of APP can be analyzed, for example, by immune reactions with specific antibodies, as discussed above.

Preferred cells for analysis of beta-secretase activity include primary human neuronal cells, primary transgenic animal neuronal cells where the transgene is APP, and other cells such as those of a stable 293 cell line expressing APP, for example, APP-SW.

25 In vivo assays: animal models

Various animal models can be used to analyze beta-secretase activity and /or processing of APP to release A beta, as described above. For example, transgenic animals expressing APP substrate and beta-secretase enzyme can be used to demonstrate inhibitory activity of the compounds of the invention. Certain transgenic animal models have been described, for
 30 example, in U.S. Patent Nos: 5,877,399; 5,612,486; 5,387,742; 5,720,936; 5,850,003; 5,877,015, and 5,811,633, and in Ganes et al., 1995, *Nature* 373:523. Preferred are animals that exhibit characteristics associated with the pathophysiology of AD. Administration of the compound inhibitors of the invention to the transgenic mice described herein provides an alternative method for demonstrating the inhibitory activity of the compounds. Administration

WO 03/002122

PCT/US02/20754

of the compounds in a pharmaceutically effective carrier and via an administrative route that reaches the target tissue in an appropriate therapeutic amount is also preferred.

Inhibition of beta-secretase mediated cleavage of APP at the beta-secretase cleavage site and of A beta release can be analyzed in these animals by measure of cleavage fragments in the animal's body fluids such as cerebral fluid or tissues. Analysis of brain tissues for A beta deposits or plaques is preferred.

On contacting an APP substrate with a beta-secretase enzyme in the presence of an inhibitory compound of the invention and under conditions sufficient to permit enzymatic mediated cleavage of APP and/or release of A beta from the substrate, the compounds of the invention are effective to reduce beta-secretase-mediated cleavage of APP at the beta-secretase cleavage site and/or effective to reduce released amounts of A beta. Where such contacting is the administration of the inhibitory compounds of the invention to an animal model, for example, as described above, the compounds are effective to reduce A beta deposition in brain tissues of the animal, and to reduce the number and/or size of beta amyloid plaques. Where such administration is to a human subject, the compounds are effective to inhibit or slow the progression of disease characterized by enhanced amounts of A beta, to slow the progression of AD in the, and/or to prevent onset or development of AD in a patient at risk for the disease.

Unless defined otherwise, all scientific and technical terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of skill in the art to which this invention belongs. All patents and publications referred to herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

Definitions And Conventions

The definitions and explanations below are for the terms as used throughout this entire document including both the specification and the claims.

Conventions For Formulas And Definitions Of Variables

The chemical formulas representing various compounds or molecular fragments in the specification and claims may contain variable substituents in addition to expressly defined structural features. These variable substituents are identified by a letter or a letter followed by a numerical subscript, for example, "Z_i" or "R_i" where "i" is an integer. These variable substituents are either monovalent or bivalent, that is, they represent a group attached to the formula by one or two chemical bonds. For example, a group Z₁ would represent a bivalent variable if attached to the formula CH₃-C(=Z₁)H. Groups R₁ and R₂ would represent monovalent variable substituents if attached to the formula CH₃-CH₂-C(R₁)(R₂)H₂. When chemical formulas are drawn in a linear fashion, such as those above, variable substituents contained in parentheses are bonded to the atom immediately to the left of the variable substituent enclosed in

WO 03/002122

PCT/US02/20754

parenthesis. When two or more consecutive variable substituents are enclosed in parentheses, each of the consecutive variable substituents is bonded to the immediately preceding atom to the left which is not enclosed in parentheses. Thus, in the formula above, both R_i and R_j are bonded to the preceding carbon atom. Also, for any molecule with an established system of carbon atom numbering, such as steroids, these carbon atoms are designated as C_i , where "i" is the integer corresponding to the carbon atom number. For example, C_6 represents the 6 position or carbon atom number in the steroid nucleus as traditionally designated by those skilled in the art of steroid chemistry. Likewise the term " R_6 " represents a variable substituent (either monovalent or bivalent) at the C_6 position.

Chemical formulas or portions thereof drawn in a linear fashion represent atoms in a linear chain. The symbol "-" in general represents a bond between two atoms in the chain. Thus $CH_3-O-CH_2-CH(R_i)-CH_3$ represents a 2-substituted-1-methoxypropane compound. In a similar fashion, the symbol "=" represents a double bond, e.g., $CH_2=C(R_i)-O-CH_3$, and the symbol "≡" represents a triple bond, e.g., $HC≡C-CH(R_i)-CH_2-CH_3$. Carbonyl groups are represented in either one of two ways: $-CO-$ or $-C(=O)-$, with the former being preferred for simplicity.

When a variable substituent is bivalent, the valences may be taken together or separately or both in the definition of the variable. For example, a variable R_i attached to a carbon atom as $-C(=R_i)-$ might be bivalent and be defined as oxo or keto (thus forming a carbonyl group $-CO-$) or as two separately attached monovalent variable substituents $\alpha-R_{i,j}$ and $\beta-R_{i,k}$.

The carbon atom content of variable substituents is indicated in one of two ways. The first method uses a prefix to the entire name of the variable such as " C_1-C_4 ", where both "1" and "4" are integers representing the minimum and maximum number of carbon atoms in the variable. The prefix is separated from the variable by a space. For example, " C_1-C_4 alkyl" represents alkyl of 1 through 4 carbon atoms, (including isomeric forms thereof unless an express indication to the contrary is given). Whenever this single prefix is given, the prefix indicates the entire carbon atom content of the variable being defined. Thus C_2-C_4 alkoxy carbonyl describes a group $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$ where n is one, two or three. By the second method the carbon atom content of only each portion of the definition is indicated separately by enclosing the " C_i-C_j " designation in parentheses and placing it immediately (no intervening space) before the portion of the definition being defined. By this optional convention (C_1-C_3) alkoxy carbonyl has the same meaning as C_2-C_4 alkoxy carbonyl because the " C_1-C_3 " refers only to the carbon atom content of the alkoxy group. If the notation " C_0-C_3 " is for example, this indicates that the alkyl chain may be absent or consist of one to three carbon atoms.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

In a divalent chain, i.e. where "C₀-C₃" is connected to two substituents, then C₀ is defined as a bond to allow connection of the two groups. Similarly while both C₂-C₆ alkoxyalkyl and (C₁-C₃)alkoxy(C₁-C₃)alkyl define alkoxyalkyl groups containing from 2 to 6 carbon atoms, the two definitions differ since the former definition allows either the alkoxy or alkyl portion alone to contain 4 or 5 carbon atoms while the latter definition limits either of these groups to 3 carbon atoms.

When the claims contain a fairly complex (cyclic) substituent, at the end of the phrase naming/designating that particular substituent will be a notation in (parentheses) which will correspond to the same name/designation in one of the CHARTS which will also set forth the chemical structural formula of that particular substituent.

Definitions

All temperatures are in degrees Celsius.

TLC refers to thin-layer chromatography.

psi refers to pounds/in².

HPLC refers to high pressure liquid chromatography.

THF refers to tetrahydrofuran.

DMF refers to dimethylformamide.

EDC refers to ethyl-1-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride.

HOBt refers to 1-hydroxy benzotriazole hydrate.

NMM refers to N-methylmorpholine.

NBS refers to N-bromosuccinimide.

TEA refers to triethylamine.

BOC refers to 1,1-dimethylethoxy carbonyl or *t*-butoxycarbonyl, represented schematically as -CO-O-C(CH₃)₃.

CBZ refers to benzyloxycarbonyl, -CO-O-CH₂-φ.

Fmoc refers to 9-fluorenylmethyl carbonate.

TFA refers to trifluoroacetic acid, CF₃-COOH.

CDI refers to 1,1'-carbonyldiimidazole.

Saline refers to an aqueous saturated sodium chloride solution.

Chromatography (column and flash chromatography) refers to purification/separation of compounds expressed as (support, eluent). It is understood that the appropriate fractions are pooled and concentrated to give the desired compound(s).

WO 03/002122

PCT/US02/20754

CMR refers to C-13 magnetic resonance spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (δ) downfield from TMS.

NMR refers to nuclear (proton) magnetic resonance spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (d) downfield from TMS.

5 IR refers to infrared spectroscopy.

-phenyl refers to phenyl (C_6H_5).

MS refers to mass spectrometry expressed as m/e, m/z or mass/charge unit. MH^+ refers to the positive ion of a parent plus a hydrogen atom. EI refers to electron impact. CI refers to chemical ionization. FAB refers to fast atom bombardment.

10 HRMS refers to high resolution mass spectrometry.

Ether refers to diethyl ether.

Pharmaceutically acceptable refers to those properties and/or substances which are acceptable to the patient from a pharmacological/toxicological point of view and to the manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance and bioavailability.

When solvent pairs are used, the ratios of solvents used are volume/volume (v/v).

When the solubility of a solid in a solvent is used the ratio of the solid to the solvent is weight/volume (wt/v).

20 BOP refers to benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate.

TBDMSCl refers to *t*-butyldimethylsilyl chloride.

TBDMSOTf refers to *t*-butyldimethylsilyl trifluosulfonic acid ester.

Trisomy 21 refers to Down's Syndrome.

25 APP, amyloid precursor protein, is defined as any APP polypeptide, including APP variants, mutations, and isoforms, for example, as disclosed in U.S. Patent No. 5,766,846.

A beta, amyloid beta peptide, is defined as any peptide resulting from beta-secretase mediated cleavage of APP, including peptides of 39, 40, 41, 42, and 43 amino acids, and extending from the beta-secretase cleavage site to amino acids 39, 40, 41, 42, or 43.

30 Beta-secretase (BACE1, Asp2, Memapsin 2) is an aspartyl protease that mediates cleavage of APP at the amino-terminal edge of A beta. Human beta-secretase is described, for example, in WO00/17369.

"Pharmaceutically acceptable" refers to those properties and/or substances that are acceptable to the patient from a pharmacological/toxicological point of view and to the

WO 03/002122

PCT/US02/20754

manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance and bioavailability.

A therapeutically effective amount is defined as an amount effective to reduce or lessen at least one symptom of the disease being treated or to reduce or delay onset of one or more clinical markers or symptoms of the disease.

BIOLOGY EXAMPLES

Example A

Enzyme Inhibition Assay

10 The compounds of the invention are analyzed for inhibitory activity by use of the MBP-C125 assay. This assay determines the relative inhibition of beta-secretase cleavage of a model APP substrate, MBP-C125SW, by the compounds assayed as compared with an untreated control. A detailed description of the assay parameters can be found, for example, in U.S. Patent No. 5,942,400. Briefly, the substrate is a fusion peptide formed of maltose binding protein (MBP) and the carboxy terminal 125 amino acids of APP-SW, the Swedish mutation.

15 The beta-secretase enzyme is derived from human brain tissue as described in Sinha et.al, 1999, *Nature* 40:537-540) or recombinantly produced as the full-length enzyme (amino acids 1-501), and can be prepared, for example, from 293 cells expressing the recombinant cDNA, as described in WO00/47618. Human brain -Secretase from concentrated HiQ pool prepared

20 7/16/97 in 0.20% Triton was used in the assay.

Inhibition of the enzyme is analyzed, for example, by immunoassay of the enzyme's cleavage products. One exemplary ELISA uses an anti-MBP capture antibody that is deposited on precoated and blocked 96-well high binding plates, followed by incubation with diluted enzyme reaction supernatant, incubation with a specific reporter antibody, for example, biotinylated anti-

25 SW192 reporter antibody, and further incubation with streptavidin/alkaline phosphatase. In the assay, cleavage of the intact MBP-C125SW fusion protein results in the generation of a truncated amino-terminal fragment, exposing a new SW-192 antibody-positive epitope at the carboxy terminus. Detection is effected by a fluorescent substrate signal on cleavage by the phosphatase. ELISA only detects cleavage following Leu 596 at the substrate's APP-SW 751

30 mutation site.

Specific Assay Procedure:

Compounds are diluted in a 1:1 dilution series to a six-point concentration curve (two wells per concentration) in one 96-plate row per compound tested. Each of the test compounds is prepared in DMSO to make up a 10 millimolar stock solution. The stock solution is serially

WO 03/002122

PCT/US02/20754

diluted in DMSO to obtain a final compound concentration of 200 micromolar at the high point of a 6-point dilution curve. Ten (10) microliters of each dilution is added to each of two wells on row C of a corresponding V-bottom plate to which 190 microliters of 52 millimolar NaOAc, 7.9% DMSO, pH 4.5 are pre-added. The NaOAc diluted compound plate is spun down to pellet precipitant and 20 microliters/well is transferred to a corresponding flat-bottom plate to which 30 microliters of ice-cold enzyme-substrate mixture (2.5 microliters MBP-C125SW substrate, 0.03 microliters enzyme and 24.5 microliters ice cold 0.09% TX100 per 30 microliters) is added. The final reaction mixture of 200 micromolar compound at the highest curve point is in 5% DMSO, 20 millimolar NaAc, 0.06% TX100, at pH 4.5.

Warming the plates to 37 degrees C starts the enzyme reaction. After 90 minutes at 37 degrees C, 200 microliters/well cold specimen diluent is added to stop the reaction and 20 microliters/well was transferred to a corresponding anti-MBP antibody coated ELISA plate for capture, containing 80 microliters/well specimen diluent. This reaction is incubated overnight at 4 degrees C and the ELISA is developed the next day after a 2 hour incubation with anti-192SW antibody, followed by Streptavidin-AP conjugate and fluorescent substrate. The signal is read on a fluorescent plate reader.

Relative compound inhibition potency is determined by calculating the concentration of compound that showed a fifty percent reduction in detected signal (IC_{50}) compared to the enzyme reaction signal in the control wells with no added compound.

Example B

Cell Free Inhibition Assay Utilizing a Synthetic APP Substrate

A synthetic APP substrate that can be cleaved by beta-secretase and having N-terminal biotin and made fluorescent by the covalent attachment of Oregon green at the Cys residue is used to assay beta-secretase activity in the presence or absence of the inhibitory compounds of the invention. Useful substrates include the following:

Biotin-SEVNL-DAEFR[C[Oregon green]KK

[SEQ ID NO: 1]

Biotin-SEVKM-DAEFR[C[Oregon green]KK
2]

[SEQ ID NO:

Biotin-GLNIKTEEISEISY-EVEFR[C[Oregon green]KK
3]

[SEQ ID NO:

Biotin-ADRGLTTRPGSLTNIKTEEISEVNL-DAEFR[C[Oregon green]KK
ID NO:4]

[SEQ

WO 03/002122

PCT/US02/20754

Biotin-FV_NQHLCo_xGSHLVEALY-LVC_{ox}GERGFFYTPKAC[Oregon green]KK [SEQ ID NO: 5]

5 (Note: The Oregon green is covalently attached to the preceding Cysteine residue and ox means oxidized cysteine)

The enzyme (0.1 nanomolar) and test compounds (0.001 - 100 micromolar) are incubated in pre-blocked, low affinity, black plates (384 well) at 37 degrees for 30 minutes. The reaction is initiated by addition of 150 millimolar substrate to a final volume of 30 microliter per well. The final assay conditions are: 0.001 - 100 micromolar compound inhibitor; 0.1 molar sodium acetate (pH 4.5); 150 nanomolar substrate; 0.1 nanomolar soluble beta-secretase; 0.001% Tween 20, and 2% DMSO. The assay mixture is incubated for 3 hours at 37 degrees C, and the reaction is terminated by the addition of a saturating concentration of immunopure streptavidin. After incubation with streptavidin at room temperature for 15 minutes, fluorescence polarization is measured, for example, using a LJJL Acquest (Ex485 nm/ Em530 nm). The activity of the beta-secretase enzyme is detected by changes in the fluorescence polarization that occur when the substrate is cleaved by the enzyme. Incubation in the presence or absence of compound inhibitor demonstrates specific inhibition of beta-secretase enzymatic cleavage of its synthetic APP substrate.

20 Example C

Beta-Secretase Inhibition: P26-P4'SW Assay

Synthetic substrates containing the beta-secretase cleavage site of APP are used to assay beta-secretase activity, using the methods described, for example, in published PCT application WO00/47618. The P26-P4'SW substrate is a peptide of the sequence:

25 (biotin)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF [SEQ ID NO: 6]

(biotin)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [SEQ ID NO: 7]

30 Briefly, the biotin-coupled synthetic substrates are incubated at a concentration of from about 0 to about 200 micromolar in this assay. When testing inhibitory compounds, a substrate concentration of about 1.0 micromolar is preferred. Test compounds diluted in DMSO are added to the reaction mixture, with a final DMSO concentration of 5%. Controls also contain a final DMSO concentration of 5%. The concentration of beta secretase enzyme in the reaction is varied, to give product concentrations with the linear range of the ELISA assay, about 125 to 2000 picomolar, after dilution.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

The reaction mixture also includes 20 millimolar sodium acetate, pH 4.5, 0.06% Triton X100, and is incubated at 37 degrees C for about 1 to 3 hours. Samples are then diluted in assay buffer (for example, 145.4 nanomolar sodium chloride, 9.51 millimolar sodium phosphate, 7.7 millimolar sodium azide, 0.05% Triton X405, 6g/liter bovine serum albumin, pH 7.4) to quench the reaction, then diluted further for immunoassay of the cleavage products.

Cleavage products can be assayed by ELISA. Diluted samples and standards are incubated in assay plates coated with capture antibody, for example, SW192, for about 24 hours at 4 degrees C. After washing in TTBS buffer (150 millimolar sodium chloride, 25 millimolar Tris, 0.05% Tween 20, pH 7.5), the samples are incubated with streptavidin-AP according to the manufacturer's instructions. After a one hour incubation at room temperature, the samples are washed in TTBS and incubated with fluorescent substrate solution A (31.2 g/liter 2-amino-2-methyl-1-propanol, 30 mg/liter, pH 9.5). Reaction with streptavidin-alkaline phosphate permits detection by fluorescence. Compounds that are effective inhibitors of beta-secretase activity demonstrate reduced cleavage of the substrate as compared to a control.

15 Example D

Assays using Synthetic Oligopeptide-Substrates

Synthetic oligopeptides are prepared that incorporate the known cleavage site of beta-secretase, and optionally detectable tags, such as fluorescent or chromogenic moieties. Examples of such peptides, as well as their production and detection methods are described in U.S. Patent No: 5,942,400, herein incorporated by reference. Cleavage products can be detected using high performance liquid chromatography, or fluorescent or chromogenic detection methods appropriate to the peptide to be detected, according to methods well known in the art.

By way of example, one such peptide has the sequence SEVNL-DAEF [SEQ ID NO: 8], and the cleavage site is between residues 5 and 6. Another preferred substrate has the sequence ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [SEQ ID NO: 9], and the cleavage site is between residues 26 and 27.

These synthetic APP substrates are incubated in the presence of beta-secretase under conditions sufficient to result in beta-secretase mediated cleavage of the substrate. Comparison of the cleavage results in the presence of the compound inhibitor to control results provides a measure of the compound's inhibitory activity.

30 Example E

Inhibition of Beta-Secretase Activity - Cellular Assay

An exemplary assay for the analysis of inhibition of beta-secretase activity utilizes the human embryonic kidney cell line HEKp293 (ATCC Accession No. CRL-1573) transfected

WO 03/002122

PCT/US02/20754

with APP751 containing the naturally occurring double mutation Lys651Met52 to Asn651Leu652 (numbered for APP751), commonly called the Swedish mutation and shown to overproduce A beta (Citron et al., 1992, *Nature* 360:672-674), as described in USPN 5,604,102.

The cells are incubated in the presence/absence of the inhibitory compound (diluted in DMSO) at the desired concentration, generally up to 10 micrograms/ml. At the end of the treatment period, conditioned media is analyzed for beta-secretase activity, for example, by analysis of cleavage fragments. A beta can be analyzed by immunoassay, using specific detection antibodies. The enzymatic activity is measured in the presence and absence of the compound inhibitors to demonstrate specific inhibition of beta-secretase mediated cleavage of APP substrate.

Example F

Inhibition of Beta-Secretase in Animal Models of AD

Various animal models can be used to screen for inhibition of beta-secretase activity.

Examples of animal models useful in the invention include, but are not limited to, mouse, guinea pig, dog, and the like. The animals used can be wild type, transgenic, or knockout models. In addition, mammalian models can express mutations in APP, such as APP695-SW and the like described herein. Examples of transgenic non-human mammalian models are described in U.S. Patent Nos. 5,604,102, 5,912,410 and 5,811,633.

PDAPP mice, prepared as described in Games et al., 1995, *Nature* 373:523-527 are useful to analyze *in vivo* suppression of A beta release in the presence of putative inhibitory compounds. As described in USPN 6,191,166, 4 month old PDAPP mice are administered compound formulated in vehicle, such as corn oil. The mice are dosed with compound (1-30 mg/ml; preferably 1-10 mg/ml). After time, e.g., 3-10 hours, the animals are sacrificed, and brains removed for analysis.

Transgenic animals are administered an amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Control animals are untreated, treated with vehicle, or treated with an inactive compound. Administration can be acute, i.e., single dose or multiple doses in one day, or can be chronic, i.e., dosing is repeated daily for a period of days. Beginning at time 0, brain tissue or cerebral fluid is obtained from selected animals and analyzed for the presence of APP cleavage peptides, including A beta, for example, by immunoassay using specific antibodies for A beta detection. At the end of the test period, animals are sacrificed and brain tissue or cerebral fluid is analyzed for the presence of A beta and/or beta-amyloid plaques. The tissue is also analyzed for necrosis.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

Animals administered the compound inhibitors of the invention are expected to demonstrate reduced A beta in brain tissues or cerebral fluids and reduced beta amyloid plaques in brain tissue, as compared with non-treated controls.

Example G

5 Inhibition of A Beta Production in Human Patients

Patients suffering from Alzheimer's Disease (AD) demonstrate an increased amount of A beta in the brain. AD patients are administered an amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Administration is repeated daily for the duration of the test period. Beginning on day 0, cognitive and memory tests are performed, for example, once per month.

10 Patients administered the compound inhibitors are expected to demonstrate slowing or stabilization of disease progression as analyzed by changes in one or more of the following disease parameters: A beta present in CSF or plasma; brain or hippocampal volume; A beta deposits in the brain; amyloid plaque in the brain; and scores for cognitive and memory function, as compared with control, non-treated patients.

Example H

Prevention of A Beta Production in Patients at Risk for AD

Patients predisposed or at risk for developing AD are identified either by recognition of a familial inheritance pattern, for example, presence of the Swedish Mutation, and/or by monitoring diagnostic parameters. Patients identified as predisposed or at risk for developing AD are administered an amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Administration is repeated daily for the duration of the test period. Beginning on day 0, cognitive and memory tests are performed, for example, once per month.

25 Patients administered the compound inhibitors are expected to demonstrate slowing or stabilization of disease progression as analyzed by changes in one or more of the following disease parameters: A beta present in CSF or plasma; brain or hippocampal volume; amyloid plaque in the brain; and scores for cognitive and memory function, as compared with control, non-treated patients.

30 It should be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the" include plural referents unless the content clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to a composition containing "a compound" includes a mixture of two or more compounds. It should also be noted that the term "or" is generally employed in its sense including "and/or" unless the content clearly dictates otherwise.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

Unless defined otherwise, all scientific and technical terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of skill in the art to which this invention belongs.

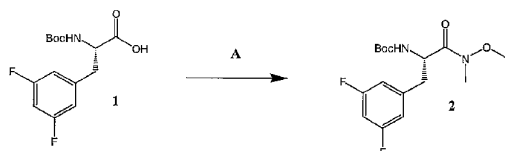
All patents and publications referred to herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

5

Examples

The following examples are offered as non-limiting illustrations of the invention.

Synthesis Of Activated Amide (2) With Representative Boc-Protected Alpha Amino

10 Acid

Procedure A

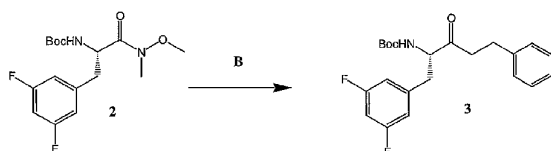
15 Amino acid **1** (2g, 6.6 mmol) was dissolved in anhydrous dichloromethane (35 mL). Triethylamine (4.8 mL, 33 mmol), O, N-di-Methyl hydroxylamine hydrochloride (0.650 g, 6.6 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (1.07 g, 8 mmol) were added with stirring, followed by 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.52 g, 8 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at 20-25 degrees Centigrade for 15 h and was then quenched with 20 10% aqueous NaHCO₃, and extracted 3x with EtOAc. The combined organic extracts were washed (sat'd NaHCO₃, H₂O, sat'd NaCl), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product **2** which was used in the next step without further purification (mass spec (ES) (MNa⁺): 367.1.)

Reaction Of Activated Amide (2) With A Grignard Reagent To Provide Ketone

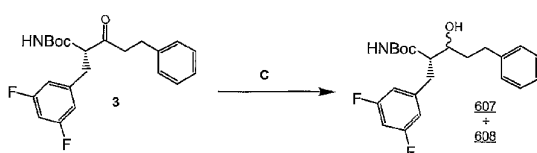
25 Compound (3)

WO 03/002122

PCT/US02/20754

Procedure B

To a stirred solution of compound **2** (2.1 g) in anhydrous THF (30 ml) under N₂ at 0 °C was added 1.0 M phenethylmagnesium chloride in Et₂O (18 ml, 3 eqs.). After 1 hr of stirring at 0 °C, the mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for an additional 3 h. The reaction mixture was then poured onto 1 N HCl (20 ml). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3x 30 ml). The combined organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give a crude product, which was used in the next step

Reduction Of The Ketone Compound (3) To Provide Amino AlcoholsProcedure C

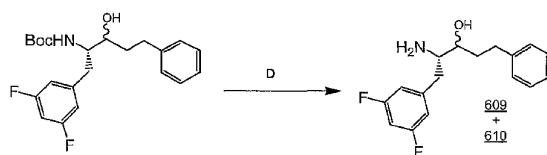
To a solution of **3** (1.7 g.) in THF (25 ml) under nitrogen at 0 °C was added NaBH₄ (190 mg, 1.2 eq.). The solution was gradually warmed to room temperature in 3 hrs and then poured onto NH₄Cl (10 ml). The mixture was extracted with Et₂O (3x 30 ml). The combined organic phase was washed with 1 N HCl (2 x 20 ml), saturated NaHCO₃ (2x 20 ml), dried (Na₂SO₄), and concentrated to give as a crude product a 3:1 mixture of diastereoisomers as determined by HPLC. Purification by reverse phase HPLC of half of the crude material gave compounds **607** and **608**.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

mass spec (ES) (MNa⁺): 414.1Removal Of Protecting Groups

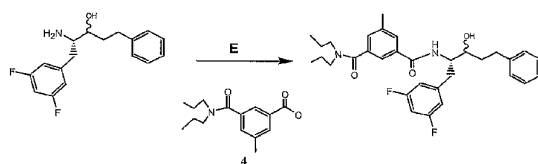
5

Procedure D

10 30 mgs of 607 and 608 were separately dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL) at 0 °C degree, and CF₃COOH (0.4 mL) was added with stirring under N₂. This was stirred at room temperature for 3 h, whereupon the reaction mixture was concentrated under vacuum. The resulting oils were purified by reverse phase HPLC to yield respectively compounds 609 and 610.

Mass spec (ES) MH⁺ = 314

15

Procedure E

Free amine (1.0eq) was dissolved in dichloromethane (5ml) and isophthalic acid 4 (1.0 eq), hydroxybenzotriazol (1.5 eq) and N-methylmorpholine (5 eq) were added thereto. The resulting solution was stirred at room temperature for 15 min. and then EDC (1.2 eq) was added.

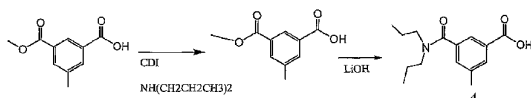
20 Stirring was continued overnight under nitrogen. Solvents were removed under pressure, residue dissolved in ethylacetate (15 ml), washed with saturated aqueous Sodium carbonate,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

brine and dried with magnesium sulfate. After removal, the residue was purified using flash chromatography on silica gel followed by HPLC. MH⁺: 560.1

Synthesis Of The Isophthalic Amide (4)



5

Procedure F

One preferred method of making these compounds is set forth as follows. An ester, preferably the monomethyl ester of isophthalic acid or methyl 5-methyl-1,3-isophthalate is dissolved in a THF/DMF mixture. 1,1'-Carbonyldiimidazole is added at 20-25 degrees C. The diisopropyl amide is added. After 3-24 hr of stirring at 20 degrees C to the reflux temperature of the solvent, the reaction mixture is partitioned between saturated aqueous ammonium chloride and a water immiscible organic solvent such as ethyl acetate. The aqueous layer is separated and extracted twice more with the organic solvent (ethyl acetate). The solvent is removed and the residue thus obtained is basified to yield the isophthalic amide (4) in 80% yield.

Enzyme Inhibition Assay

The inhibitory concentration data was obtained by use of the MBP-C125 assay, which determines the relative inhibition of β -secretase cleavage of an MPB-C125 substrate by the compounds assayed. Human brain β -secretase from concentrated HiQ pool prepared in 0.20% Triton was used in the assay.

Inhibition data was obtained from an ELISA which uses an anti-MBP capture antibody (on precoated and blocked 96-well high binding plates) followed by incubation with diluted enzyme reaction supernatant, incubation with an anti-SW192 specific biotinylated reporter antibody and incubation with streptavidin/alkaline phosphatase. Detection was effected by a fluorescent substrate signal on cleavage by the phosphatase. ELISA only detected cleavage following Leu 596 at the substrate's Swedish APP 751 mutation site.

Compounds were diluted in a 1:1 dilution series to a six-point concentration curve (two wells per concentration) which took up one 96-plate row per compound tested. Relative compound inhibition potency was determined by calculating the concentration of compound that

WO 03/002122

PCT/US02/20754

showed a fifty- percent reduction in detected signal compared to the enzyme reaction signal in the control wells with no added compound.

Procedure

Each of the test compounds was weighed out into a vial and DMSO was added to make up a 10mM solution. To obtain a final compound concentration of 200 μ M at the high point of a 6-point dilution curve, 100 μ L of the 10 mM solution was added to well C1 of a 96-well V-bottom plate. Fifty μ L of DMSO was added to odd wells of row C across the plate and 1:1 serial dilutions were made. 10 μ L of each dilution was added to each of two wells on row C of a corresponding V-bottom plate to which 190 μ L of 52 mM NaOAc/7.9% DMSO, pH 4.5 were pre-added. The NaOAc diluted compound plate was spun down to pellet precipitant and 20 μ L/well was transferred to a corresponding flat-bottom plate to which 30 μ L of ice-cold enzyme-substrate mixture (2.5 μ L MBP-C125 substrate, 0.03 μ L enzyme and 24.5 ice cold 0.09% TX100 per 30 μ L) was added. The compound concentration in the final enzyme reaction was thus 50 times less than the starting concentration. The final reaction mixture of 200 μ M compound for the highest curve point was in 5% DMSO, 20 mM NaAc, 0.06% TX100, at pH 4.5. The enzyme reaction was started by warming the plates to 37° C. After 90 minutes at 37° C, 200 μ L/well cold specimen diluent was added to stop the reaction and 20 μ L/well was transferred to a corresponding -MBP coated ELISA plate, containing 80 μ L/well specimen diluent. This reaction was incubated overnight at 4 degrees C and the ELISA was developed the next day using a 2 hr. incubation with -192SW followed by Streptavidin-AP conjugate and fluorescent substrate. The signal was read on a fluorescent plate reader.

Additional Examples

As previously stated, compounds of the invention can be prepared utilizing a variety of known chemical transformations. The compounds of the invention can be prepared by one skilled in the art without more just by knowing the chemical structure of the compound. The chemistry is known to those skilled in the art. In fact, there is more than one process to prepare the compounds of the invention. Additional compounds were prepared where X is a heteroatoms, as shown below.

Experimental Procedures for Compounds 1 – 7 Below

A mixture of 0.2 mmol of a heterocyclic thiol, 0.2 mmol of epoxide 21, and 0.2 mmol of triethylamine (DBU was substituted for triethylamine in the preparation of compound 1) in 1 mL of methanol was stirred at 25 °C for 1 hour and then at 50° C for 6 hours. The product was isolated by preparative reverse phase chromatography eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.1% trifluoroacetic acid as an ion pairing agent, or by titration with methanol. The isolated products were treated with methanolic hydrogen chloride for 8

WO 03/002122

PCT/US02/20754

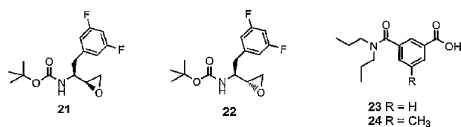
hours and then the solvent was evaporated in a stream of nitrogen. (In the case of compound 1 neat trifluoroacetic acid was used instead of methanolic HCl). The residue was weighed and treated with a dimethylformamide solution containing 1.1 equivalent of the carboxylic acid 23, 1.1 equivalent of EDC hydrochloride salt, 1.1 equivalent of HOBt, and 4.4 equivalent of triethylamine. After six hours the solvent was evaporated at reduced pressure and the desired product was isolated by reverse phase chromatography eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.1% trifluoroacetic acid as an ion pairing agent.

Experimental Procedure for Compounds 8-14 Below

Compounds 1 – 7 were individually dissolved in 0.5 mL of dichloromethane. (A few drops of methanol were added if necessary to obtain a clear solution.) To each solution was then added 1.5 equivalents of meta chloroperbenzoic acid, and the mixtures were agitated for 12 hours. To each solution was then added 0.1 mL of a saturated aqueous solution of sodium bisulfite. After agitating for 5 minutes the phases were separated. The organic phase was washed with distilled water and then the solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was purified by reverse phase HPLC, eluting with a gradient of acetonitrile/water containing 0.1% trifluoroacetic acid as an ion pairing agent.

Experimental Procedure for Compounds 15-20 Below

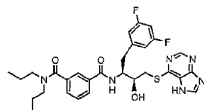
These compounds were prepared analogously to compounds 1 – 7 except that the epoxide 22 was used in place of 21, and the acid 24 was used in place of 23. Compounds 21-24 are shown below:



Analytical Results for Compounds 1-21

Compound 1:

Mass Spectrum (ESI): $m/z = 583.3$

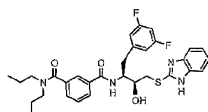


WO 03/002122

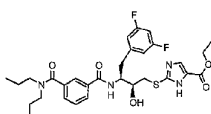
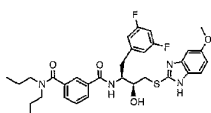
PCT/US02/20754

Compound 2:Mass Spectrum (ESI): $m/z = 581.3$

5



10

Compound 3:15 Mass Spectrum (ESI): $m/z = 603.3$ Compound 4:20 Mass Spectrum (ESI): $m/z = 611.4$ 

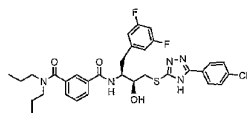
65

WO 03/002122

PCT/US02/20754

Compound 5:

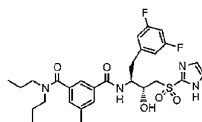
Mass Spectrum (ESI): $m/z = 642.4$



5

Compound 6

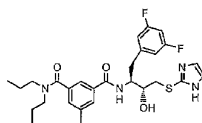
Mass Spectrum (ESI): m/z = not measured



10

Compound 7:

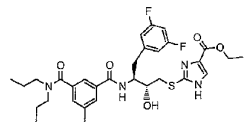
Mass Spectrum (ESI): $m/z = 545.3$



15

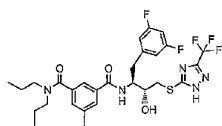
Compound 8:

Mass Spectrum (ESI): m/z = 617.3

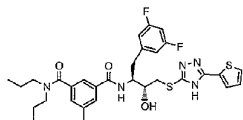


WO 03/002122

PCT/US02/20754

Compound 9:Mass Spectrum (ESI): $m/z = 614.3$ 

5

Compound 10:Mass Spectrum (ESI): $m/z = 628.3$ 

10

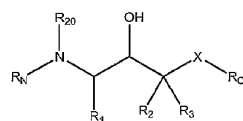
The invention has been described with reference to various specific and preferred
embodiments and techniques. However, it should be understood that many variations and
15 modifications may be made while remaining within the spirit and scope of the invention.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I:



(I)

wherein X is CR₂R₃, C₁₋₆ alkyl or alkenyl, O, S, SO, or SO₂;

10 wherein R₁ is

(I) C₁₋₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl, C₁₋₇ alkyl (optionally substituted with C₁₋₃ alkyl and C₁₋₃ alkoxy), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁₋₃ alkoxy, -NR_{1-a}R_{1-b} where R_{1-a} and R_{1-b} are independently -H or C₁₋₆ alkyl, and -OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b},

15 (II) -CH₂-S(O)₀₋₂-(C₁₋₆ alkyl),

(III) -CH₂-CH₂-S(O)₀₋₂-(C₁₋₆ alkyl),

(IV) C₂₋₆ alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁₋₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

20 (V) C₂₋₆ alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁₋₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(VI) -(CH₂)_{n1}-(R_{1-aryl}) where n₁ is zero or one and where R_{1-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, or tetralinyl optionally substituted

25 with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) C₁₋₆ alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁₋₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(B) C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(C) C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(D) -F, Cl, -Br or -I,

(F) -C₁-C₆ alkoxy optionally substituted with one, two or three of -F,

(G) -NR_{N-2}R_{N-3} where R_{N-2} and R_{N-3} are as defined below,

(H) -OH,

(I) -C≡N,

(J) C₃-C₇ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

(K) -CO-(C₁-C₄ alkyl),

(L) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},

(M) -CO-NR_{1-a}R_{1-b},

(N) -SO₂-(C₁-C₄ alkyl),

(VII) -(CH₂)_{n1}-(R₁-heteroaryl) where n₁ is as defined above and where R₁-heteroaryl is selected from the group consisting of:

pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizinyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolyl, carbazolyl, beta-carbolyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothieryl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidinyl N-oxide, pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide, thiazolyl N-oxide, indoliziny N-oxide, indazolyl N-oxide, benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, benzothiopyranyl S,S-dioxide,

where the $R_{1-\text{heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n-1}-$ by any ring atom of the parent $R_{N-\text{heteroaryl}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1-\text{heteroaryl}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three or four of:

- (1) C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (2) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (3) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (4) $-F$, $-Cl$, $-Br$ or $-I$,
- (5) $-C_1-C_6$ alkoxy optionally substituted with one, two, or three of $-F$,
- (6) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are as defined below,
- (7) $-OH$,
- (8) $-C\equiv N$,
- (9) C_3-C_7 cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,
- (10) $-CO-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,
- (11) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(13) $-\text{CO}-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$, or

(14) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$, with the proviso that when n_1 is zero $\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen, or

(VIII) $-(\text{CH}_2)_{n_1}-(\text{R}_{1-\text{heterocycle}})$ where n_1 is as defined above and $\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ is selected from the group consisting of:

morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl dihydropyrazinyl dihydropyridinyl dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide, homothiomorpholinyl S-oxide,

where the $\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $\text{R}_{1-\text{heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle is optionally substituted with one, two, three or four:

(1) C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(2) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(3) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-\text{NR}_{1-a}\text{R}_{1-b}$,

(4) $-\text{F}$, Cl , $-\text{Br}$, or $-\text{I}$,

(5) C_1-C_6 alkoxy,

(6) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkoxy optionally substituted with one, two, or three $-\text{F}$,

(7) $-\text{NR}_{N-2}\text{R}_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are as defined below,

(8) $-\text{OH}$,

(9) $-\text{C}\equiv\text{N}$,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(10) C₃-C₇ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},

- 5 (11) -CO-(C₁-C₄ alkyl),
 (12) -SO₂-NR_{1-a}R_{1-b},
 (13) -CO-NR_{1-a}R_{1-b},
 (14) -SO₂-(C₁-C₄ alkyl),
 (15) =O, with the proviso that when n₁ is zero R_{1-heterocycle} is not bonded to the carbon chain by nitrogen;

10 wherein R₂ is

- (I)-H,
 (II) C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},
 15 (III) -(CH₂)₀₋₄-R₂₋₁ where R₂₋₁ is R_{1-aryl} or R_{1-heteroaryl};
 (IV) C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},
 (V) C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one,
 20 two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},
 (VI) -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b};

25 wherein R₃ is

- (I)-H,
 (II) C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₃ alkoxy, and -NR_{1-a}R_{1-b},
 30 (III) -(CH₂)₀₋₄-R₂₋₁ where R₂₋₁ is R_{1-aryl} or R_{1-heteroaryl};
 (IV) C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds,
 (V) C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds, or

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(VI) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-3}R_{1-3}$,

and where R_2 and R_3 are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six, or seven carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, and $-NR_{N-2}-$, where R_{N-2} is as defined below;
wherein R_N is

(I) $R_{N-1}-X_N$ where X_N is selected from the group consisting of:

- 10 (A) $-CO-$,
(B) $-SO_2-$,
(C) $-(CR'R'')_{1-6}$ where R' and R'' are the same or different and are $-H$ and C_1-C_4 alkyl,
(D) $-CO-(CR'R'')_{1-6}-X_{N-1}$ where X_{N-1} is selected from the group
15 consisting of $-O-$, $-S-$ and $-NR'-$ and where R' and R'' are as defined above, or
(E) a single bond;

where R_{N-1} is selected from the group consisting of:

(A) R_{N-aryl} where R_{N-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, tetralinyl, indanyl, or 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl, optionally substituted with one, two or
20 three of the following substituents which can be the same or different and are:

(1) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-3}R_{1-3}$,

- 25 (2) $-OH$,
(3) $-NO_2$,
(4) $-F$, $-Cl$, $-Br$, or $-I$,
(5) $-CO-OH$,
(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or
30 different and are selected from the group consisting of:

- (a) $-H$,
(b) $-C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (i) -OH, and
(ii) -NH₂,
(c) -C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two, or three -F, -Cl, -Br, or -I,
5 (d) -C₃-C₇ cycloalkyl,
(e) -(C₁-C₂ alkyl)-(C₃-C₇ cycloalkyl),
(f) -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₃ alkyl),
(g) -C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds,
(h) -C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds,
10 (i) -C₁-C₆ alkyl chain with one double bond and one triple bond,
(j) -R_{1-aryls} and
(k) -R_{1-heterocycle},
(8) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ alkyl),
15 (9) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkenyl with one, two or three double bonds),
(10) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkynyl with one, two or three triple bonds),
(11) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ cycloalkyl),
20 (12) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-aryls},
(13) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-heterocycle},
(14) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-heterocycle},
(15) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{N-4} where R_{N-4} is selected from the group consisting of morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl where each group is optionally substituted with one, two, three, or four of C₁-C₆ alkyl,
25 (16) -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:
(a) C₁-C₆ alkyl,
30 (b) -(CH₂)₀₋₂-(R_{1-aryls}),
(c) C₂-C₆ alkenyl containing one or two double bonds,
(d) C₂-C₆ alkynyl containing one or two triple bonds,
(e) C₃-C₇ cycloalkyl, and
(f) -(CH₂)₀₋₂-(R_{1-heterocycle}),
74

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$,
 (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$,
 5 (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ where R_{N-5} can be the same or different,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, where R_{N-5} can be the same or different,
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, where R_{N-5} can be the same or different,
 10 (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ where R_{N-5} and R_{N-2} can be the same or different,
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} can be the same or different,
 15 (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-aryl-1})_2$ where $R_{N-aryl-1}$ is $-H$ or C_1-C_4 alkyl,
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 20 (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,
 (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,
 (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$,
 (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl optionally substituted with one, two, three, four, or five of } -F)$,
 25 (35) $C_3-C_7 \text{ cycloalkyl}$,
 (36) $C_2-C_6 \text{ alkenyl with one or two double bonds optionally substituted with } C_1-C_3 \text{ alkyl, } -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C\equiv N, -CF_3, C_1-C_3 \text{ alkoxy, or } -NR_{1-a}R_{1-b}$,
 30 (37) $C_2-C_6 \text{ alkynyl with one or two triple bonds optionally substituted with } C_1-C_3 \text{ alkyl, } -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C\equiv N, -CF_3, C_1-C_3 \text{ alkoxy, or } -NR_{1-a}R_{1-b}$

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-3})-SO_2-R_{N-2}$ where R_{N-3} and R_{N-2} can be the same or different, or

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl,

(B) $-R_{N-heteroaryl}$ where $R_{N-heteroaryl}$ is selected from the group consisting of:
 5 pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl,
 10 isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolyl, carbazolyl, beta-carbolyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolyl, isoindolyl, isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl,
 15 imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisoquinazolinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{N-heteroaryl}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{N-heteroaryl}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{N-heteroaryl}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heteroaryl is optionally substituted with one, two, three, or four of:

(1) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(2) $-OH$,

25 (3) $-NO_2$,

(4) $-F$, $-Cl$, $-Br$, or $-I$,

(5) $-CO-OH$,

(6) $-C\equiv N$,

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or different and are selected from the group consisting of:

(a) $-H$,

(b) $-C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (i) -OH, and
(ii) -NH₂,
(c) -C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two, or three -F, -Cl, -Br, or -I,
5 (d) -C₃-C₇ cycloalkyl,
(e) -(C₁-C₂ alkyl)-(C₃-C₇ cycloalkyl),
(f) -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₃ alkyl),
(g) -C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds,
(h) -C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds,
10 (i) -C₁-C₆ alkyl chain with one double bond and one triple bond,
(j) -R_{1-aryls}, and
(k) -R_{1-heteroaryls},
(8) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₁-C₁₂ alkyl),
15 (9) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkenyl with one, two or three double bonds),
(10) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₂-C₁₂ alkynyl with one, two or three triple bonds),
(11) -(CH₂)₀₋₄-CO-(C₃-C₇ cycloalkyl),
20 (12) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-aryls},
(13) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-heteroaryls},
(14) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{1-heterocycle},
(15) -(CH₂)₀₋₄-CO-R_{N-4} where R_{N-4} is selected from the group consisting of morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, homomorpholinyl,
25 homothiomorpholinyl, homomorpholinyl S-oxide, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, pyrrolinyl and pyrrolidinyl where each group is optionally substituted with one, two, three, or four of C₁-C₆ alkyl,
(16) -(CH₂)₀₋₄-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:
30 (a) C₁-C₆ alkyl,
(b) -(CH₂)₀₋₂-(R_{1-aryls}),
(c) C₂-C₆ alkenyl containing one or two double bonds,
(d) C₂-C₆ alkynyl containing one or two triple bonds,
(e) C₃-C₇ cycloalkyl, and
(f) -(CH₂)₀₋₂-(R_{1-heteroaryls}),
77

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$,
 (18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,
 (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$,
 (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7 \text{ cycloalkyl})$,
 5 (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ where R_{N-5} can be the same or different,
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$, where R_{N-5} can be the same or different,
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$, where R_{N-5} can be the same or
 10 different,
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ or } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ where R_{N-5} and R_{N-2} can be the same or different,
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} can be the same or different,
 15 (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-ary(1-1)})_2$ where $R_{N-ary(1-1)}$ is $-H$ or C_1-C_4 alkyl,
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$,
 20 (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$,
 (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$,
 (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$,
 (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$,
 (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl optionally substituted with one,}$
 25 two, three, four, or five of $-F$),
 (35) $C_3-C_7 \text{ cycloalkyl}$,
 (36) $C_2-C_6 \text{ alkenyl with one or two double bonds optionally}$
 substituted with $C_1-C_3 \text{ alkyl, } -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C\equiv N, -CF_3, C_1-C_3 \text{ alkoxy, or } -NR_{1-a}R_{1-b}$,
 30 (37) $C_2-C_6 \text{ alkynyl with one or two triple bonds optionally}$
 substituted with $C_1-C_3 \text{ alkyl, } -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C\equiv N, -CF_3, C_1-C_3 \text{ alkoxy, or } -NR_{1-a}R_{1-b}$.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ or } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ where R_{N-5} and R_{N-2} can be the same or different,,

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl,

(C) $R_{N-aryl}-W-R_{N-aryl}$

5 (D) $R_{N-aryl}-W-R_{N-heteroaryl}$

(E) $R_{N-aryl}-W-R_{N-1-heterocycle}$, where $R_{N-1-heterocycle}$ is the same as $R_{1-heterocycle}$,

(F) $R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-aryl}$

(G) $R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-heteroaryl}$

(H) $R_{N-heteroaryl}-W-R_{N-1-heterocycle}$,

10 (I) $R_{N-heterocycle}-W-R_{N-aryl}$, where $R_{N-heterocycle}$ is the same as $R_{1-heterocycle}$,

(J) $R_{N-heterocycle}-W-R_{N-heteroaryl}$

(K) $R_{N-heterocycle}-W-R_{N-1-heterocycle}$,

where W is

(6) $-(CH_2)_{0-4}$,

15 (7) $-O-$,

(8) $-S(O)_{0-2}-$,

(9) $-N(R_{N-5})-$, where R_{N-5} is as defined above, or

(10) $-CO-$;

(II) $-CO-(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$ where alkyl is optionally substituted with one three
20 substituents selected from the group consisting of:

(A) $-OH$,

(B) $-C_1-C_6$ alkoxy,

(C) $-C_1-C_6$ thioalkoxy,

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ where R_{N-8} is $-H$, C_1-C_6 alkyl or $-phenyl$,

25 (E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or different,

(F) $-CO-R_{N-4}$ where R_{N-4} ,

(G) $-SO_2-(C_1-C_8 \text{ alkyl})$,

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or different,

(I) $-NH-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,

30 (J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ where R_{N-8} ,

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or different,

(L) $-R_{N-4}$,

(M) $-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ where the R_{N-8} s are the same or different,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (O) -O-(C₁-C₅ alkyl)-COOH,
 (P) -O-(C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two, or three of -F, -
 Cl, -Br, or -I),
 (Q) -NH-SO₂-(C₁-C₆ alkyl), and
 5 (R) -F, -Cl,
 (III) -CO-(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl) where alkyl is optionally substituted with
 one, two, or three substituents selected from the group consisting of
 (A) -OH,
 (B) -C₁-C₆ alkoxy,
 10 (C) -C₁-C₆ thioalkoxy,
 (D) -CO-O-R_{N,8} where R_{N,8} is -H, C₁-C₆ alkyl or -p,
 (E) -CO-NR_{N,2}R_{N,3} where R_{N,2} and R_{N,3} are the same or different,
 (F) -CO-R_{N,4} where R_{N,4} is as defined above,
 (G) -SO₂-(C₁-C₆ alkyl),
 15 (H) -SO₂-NR_{N,2}R_{N,3} where R_{N,2} and R_{N,3} are the same or different,
 (I) -NH-CO-(C₁-C₆ alkyl),
 (J) -NH-CO-O-R_{N,8} where R_{N,8},
 (K) -NR_{N,2}R_{N,3} where R_{N,2} and R_{N,3} are the same or different,
 (L) -R_{N,4},
 20 (M) -O-CO-(C₁-C₆ alkyl),
 (N) -O-CO-NR_{N,8}R_{N,8} where R_{N,8} are the same or different,
 (O) -O-(C₁-C₅ alkyl)-COOH,
 (P) -O-(C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one, two, or three of -F, -
 Cl, -Br, or -I),
 25 (Q) -NH-SO₂-(C₁-C₆ alkyl), and
 (R) -F, or -Cl,
 (IV) -CO-(C₁-C₆ alkyl)-S-(C₁-C₆ alkyl) where alkyl is optionally substituted with
 one, two, or three of substituents selected from the group consisting of
 (A) -OH,
 30 (B) -C₁-C₆ alkoxy,
 (C) -C₁-C₆ thioalkoxy,
 (D) -CO-O-R_{N,8},
 (E) -CO-NR_{N,2}R_{N,3} where R_{N,2} and R_{N,3} are the same or different,

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ where $\text{R}_{\text{N}-4}$ is as defined above,
 (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ alkyl})$,
 (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ where $\text{R}_{\text{N}-2}$ and $\text{R}_{\text{N}-3}$ are the same or different,
 (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 5 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ where $\text{R}_{\text{N}-8}$ is as defined above,
 (K) $-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ where $\text{R}_{\text{N}-2}$ and $\text{R}_{\text{N}-3}$ are the same or different,
 (L) $-\text{R}_{\text{N}-4}$ where $\text{R}_{\text{N}-4}$ is as defined above,
 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$,
 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8}\text{R}_{\text{N}-9}$ where the $\text{R}_{\text{N}-8}$ s are the same or different,
 10 (O) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ alkyl})-\text{COOH}$,
 (P) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$ optionally substituted with one, two, or three of $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, or $-\text{I}$),
 (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, and
 (R) $-\text{F}$, or $-\text{Cl}$,
 15 (V) $-\text{CO}-\text{CH}(-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-10})-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}_{\text{N-aryl}}/\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$, where $\text{R}_{\text{N-10}}$ is selected from the group consisting of:
 (A) $-\text{H}$,
 (B) $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$,
 (C) $\text{C}_3-\text{C}_7 \text{ cycloalkyl}$,
 20 (D) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenyl}$ with one double bond,
 (E) $\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkynyl}$ with one triple bond,
 (F) $\text{R}_{1\text{-aryl}}$ and
 (G) $\text{R}_{\text{N-heteroaryl}}$ or
 (VI) $-\text{CO}-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$ where alkyl is optionally substituted with one or
 25 two substituents selected from the group consisting of:
 (A) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH}$,
 (B) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy}$,
 (C) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ thioalkoxy}$,
 (D) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ where $\text{R}_{\text{N}-8}$ is $-\text{H}$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$ or $-\text{phenyl}$,
 30 (E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2}\text{R}_{\text{N}-3}$ where $\text{R}_{\text{N}-2}$ and $\text{R}_{\text{N}-3}$ are the same or different,
 (F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$.

WO 03/002122

PCT/US02/20754

(G) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_8 \text{ alkyl})$,
 (H) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or different,

(I) $-(CH_2)_{0-4}-NH-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,
 5 (J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$,
 (K) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ where R_{N-2} and R_{N-3} are the same or different,
 (L) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$,
 (M) $-O-CO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$,
 (N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ where R_{N-8} are the same or different,
 10 (O) $-O-(C_1-C_5 \text{ alkyl})-COOH$,
 (P) $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ optionally substituted with one, two, or three of $-F$, $-Cl$, $-Br$, or $-I$,
 (Q) $-NH-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, and
 (R) $-F$, or $-Cl$,

15 wherein R_C is:

(I) C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-Cl_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O$ -phenyl, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, $-OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$, $-S(=O)_{0-2}$, $-NR_{1-a}C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$, $-C(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$, and $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$,

20 (II) $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$ where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-SH$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-O$ -phenyl, $-CO-OH$, $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, and $-NR_{1-a}R_{1-b}$,

(III) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-ary}$ where R_{C-x} and R_{C-y} are

25 (A) $-H$,
 (B) C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one or two $-OH$,
 (C) C_1-C_4 alkoxy optionally substituted with one, two, or three $-F$,
 (D) $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7 \text{ cycloalkyl}$,
 (E) C_2-C_6 alkenyl containing one or two double bonds,
 30 (F) C_2-C_6 alkynyl containing one or two triple bonds,
 (G) phenyl,

and where R_{C-x} and R_{C-y} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of three, four, five, six or seven carbon atoms, optionally where

WO 03/002122

PCT/US02/20754

one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO₂-, and -NR_{N-2}- and R_{C-aryl} is the same as R_{N-aryl};

(IV) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-heteroaryl} where R_{C-heteroaryl} is the same as R_{N-heteroaryl};

(V) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-aryl}-R_{C-aryl};

5 (VI) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-aryl}-R_{C-heteroaryl};

(VII) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-heteroaryl}-R_{C-aryl};

(VIII) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-heteroaryl}-R_{C-heteroaryl};

(IX) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-aryl}-R_{C-heterocycle} and where R_{C-heterocycle} is the same as R_{1-heterocycles};

10 (X) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-heteroaryl}-R_{C-heterocycles};

(XI) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-heterocycle}-R_{C-aryl};

(XII) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-heterocycle}-R_{C-heteroaryl};

(XIII) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-heterocycle}-R_{C-heterocycles};

(XIV) -(CR_{C-α}R_{C-γ})₀₋₄-R_{C-heterocycles};

15 (XV) -[C(R_{C-1})(R_{C-2})]₁₋₃-CO-N-(R_{C-3})₂ where R_{C-1} and R_{C-2} are the same or different and are selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C₁-C₆ alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR_{1-a}R_{1-b};

(C) C₂-C₆ alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR_{1-a}R_{1-b};

25 (D) C₂-C₆ alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR_{1-a}R_{1-b};

(E) -(CH₂)₁₋₂-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆ alkyl),

(F) -(CH₂)₀₋₄-C₃-C₇ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR_{1-a}R_{1-b};

30 (G) -(C₁-C₄ alkyl)-R_{C'-aryl} where R_{C'-aryl} is as defined for R_{1-aryl};

(H) -(C₁-C₄ alkyl)-R_{C-heteroaryl};

(I) -(C₁-C₄ alkyl)-R_{C-heterocycles};

WO 03/002122

PCT/US02/20754

- (J) $-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$
 (K) $-\text{R}_{\text{C-heterocycles}}$
 (M) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C-4}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{C'-aryl}}$ where $\text{R}_{\text{C-4}}$ is $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ or
 $-\text{NR}_{\text{C-5}}$ where $\text{R}_{\text{C-5}}$ is C_1-C_6 alkyl,
 5 (N) $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{R}_{\text{C-4}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ and
 (O) $-\text{R}_{\text{C'-aryl}}$
 and where $\text{R}_{\text{C-3}}$ is the same or different and is:
 (A) $-\text{H}$,
 (B) $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl optionally substituted with one, two or three substituents
 10 selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6
 alkoxy, $-\text{O-phenyl}$, and $-\text{NR}_{1-6}\text{R}_{1-5}$,
 (C) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, optionally substituted
 with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-\text{O-phenyl}$, and $-\text{NR}_{1-6}\text{R}_{1-5}$,
 15 (D) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, optionally substituted
 with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-\text{O-phenyl}$, and $-\text{NR}_{1-6}\text{R}_{1-5}$,
 (E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_3-\text{C}_7$ cycloalkyl, optionally substituted with one, two or
 three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CF}_3$, C_1-C_6 alkoxy, $-\text{O-phenyl}$, and $-\text{NR}_{1-6}\text{R}_{1-5}$,
 20 (F) $-\text{R}_{\text{C'-aryl}}$
 (G) $-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$
 (H) $-\text{R}_{\text{C-heterocycles}}$
 (I) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{R}_{\text{C'-aryl}}$
 25 (J) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$, or
 (K) $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{R}_{\text{C-heterocycles}}$
 (XVI) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-aryl}})_2$ where $\text{R}_{\text{C-aryl}}$ are the same or different and are as defined
 above,
 (XVII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-heteroaryl}})_2$ where $\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ are the same or different and are as
 30 defined above,
 (XVIII) $-\text{CH}(\text{R}_{\text{C-aryl}})(\text{R}_{\text{C-heteroaryl}})$,
 (XIX) $-\text{cyclopentyl}$, $-\text{cyclohexyl}$, or $-\text{cycloheptyl}$ ring fused to $\text{R}_{\text{C-aryl}}$ or $\text{R}_{\text{C-heteroaryl}}$ or $\text{R}_{\text{C-heterocycles}}$ where one carbon of cyclopentyl, cyclohexyl, or $-\text{cycloheptyl}$ is optionally

WO 03/002122

PCT/US02/20754

replaced with NH, NR_{N-5}, O, or S(=O)₀₋₂, and where cyclopentyl, cyclohexyl, or -cycloheptyl can be optionally substituted with one or two -C₁-C₃ alkyl, -F, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, =O, or -NR₁₋₆R₁₋₅,

- (XX) C₂-C₁₀ alkenyl containing one or two double bonds optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR₁₋₆R₁₋₅,

(XXI) C₂-C₁₀ alkynyl containing one or two triple bonds optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF₃, C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, and -NR₁₋₆R₁₋₅,

- (XXI) -(CH₂)₀₋₁-CHRC_{C-6}-(CH₂)₀₋₁-R_{C-aryl} and R_{C-6} is -(CH₂)₀₋₆-OH,

(XXII) -(CH₂)₀₋₁-CHRC_{C-6}-(CH₂)₀₋₁-R_{C-heteroaryl},

(XXIII) -CH(R_{C-aryl} or R_{C-heteroaryl})-CO-O(C₁-C₄ alkyl),

(XXIV) -CH(-CH₂-OH)-CH(-OH)-NO₂,

(XXV) (C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl)-OH,

- (XXVII) -CH₂-NH-CH₂-CH(-O-CH₂-CH₃)₂,

(XXVIII) -H,

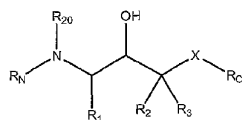
(XXIX) -(CH₂)₀₋₆-C(=NR₁₋₂)(NR₁₋₆R₁₋₅); and

wherein R₂₀ is H or C₁₋₆ alkyl or alkenyl.

2. A pharmaceutically acceptable salt or ester of a compound according to claim 1.
3. A compound according to claim 1, wherein X is CR₂R₃.
4. A compound according to claim 1, wherein X is O.
5. A compound according to claim 1, wherein X is S.
6. A compound according to claim 1, wherein X is SO.
7. A compound according to claim 1, wherein X is SO₂.
8. A method for making a compound of formula (I)

WO 03/002122

PCT/US02/20754



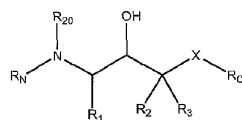
(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} and R_C are as defined in claim 1.

5

9. A method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and/or preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and/or preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, or diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of a substituted alcohol of formula (I)

20



(I)

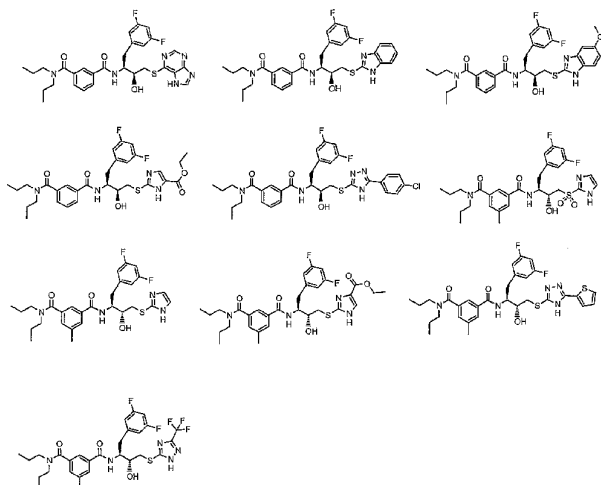
where R_1 , R_2 , R_3 , X , R_N , R_{20} and R_C are as defined in claim 1, or pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

25

WO 03/002122

PCT/US02/20754

10. A compound selected from the group consisting of:



WO 03/002122

PCT/US02/20754

SEQUENCE LISTING

<110> John, Varghese
Hom, Roy
Tucker, John

<120> Substituted Alcohols Useful in Treatment of Alzheimer's Disease

<130> 01-1704-D

<160> 9

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> covalent attachment of oregon green

<400> 1
Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Arg Cys Lys Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> covalent attachment of oregon green

<400> 2
Ser Glu Val Lys Met Asp Ala Glu Phe Arg Cys Lys Lys
1 5 10

<210> 3

WO 03/002122

PCT/US02/20754

<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> covalent attachment of oregon green

<400> 3

Gly Leu Asn Ile Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Ile Ser Tyr Glu Val
1 5 10 15

Glu Phe Arg Cys Lys Lys
20

<210> 4
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> covalent attachment of oregon green

<400> 4

Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser Gly Leu Thr Asn Ile
1 5 10 15

Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Arg Cys
20 25 30

Lys Lys

<210> 5
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial

WO 03/002122

PCT/US02/20754

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal biotin

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> oxidized cysteine

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> oxidized cysteine

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> covalent attachment of oregon green

<400> 5

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
 1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Ala Cys Lys
 20 25 30

Lys

<210> 6
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal biotin

<400> 6

Cys Gly Gly Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser Gly Leu
 1 5 10 15

Thr Asn Ile Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu
 20 25 30

Phe

WO 03/002122

PCT/US02/20754

<210> 7
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

<400> 7

Cys Gly Gly Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser Gly Leu
1 5 10 15

Thr Asn Ile Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Asn Leu
20 25

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal biotin

<400> 8

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe
1 5

<210> 9
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial

<400> 9

Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser Gly Leu Thr Asn Ile
1 5 10 15

Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe
20 25 30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int PCT/US 02/20754
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/52 A61K31/4184 A61K31/4164 A61K31/4196 A61P25/28 C07D473/38 C07D235/28 C07D233/90 C07D249/12 C07D409/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, MPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 70672 A (ELAN PHARM INC) 27 September 2001 (2001-09-27) Formula (XII), examples 40, 41, 59	1-3, 9
X	WO 98 38167 A (BROWN MATTHEW FRANK ; KATH JOHN CHARLES (US); PFIZER (US); POSS CHR) 3 September 1998 (1998-09-03) Formula (I), examples, e.g. ex. 26, 46	1-3
A	US 5 703 129 A (CHATURVEDULA PRASAD ET AL) 30 December 1997 (1997-12-30) claims 1,8	1-7, 9
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 November 2002		27/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6618 Patrashtan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 540-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3019		Authorized officer Johnson, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

International Application No. PCT/US 02/20754

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1 (part), 8

Claim 8 concerns a method for making a compound of claim 1, however no information about the method is given. In the absence of any technical features pertaining to the method claimed, the scope of the claim is unclear and it does not fulfil the requirements of Article 6 PCT to such an extent that no meaningful search can be performed.

Claim 1 is over 17 pages long and covers a vast array of widely varying possibilities, only a fraction of which have been exemplified. So many possibilities are covered that it is extremely difficult to ascertain the scope of this claim, hence the requirements of Article 6 PCT are not fulfilled. Furthermore, the extremely limited scope of the examples (which all vary only in the X_{Rc} group) compared with that of the claims leads to a lack of support and disclosure under Article 5 PCT. This lack of clarity and support means that a meaningful search over the entire scope of the claims is not possible. For this reason, the full search has only been performed for the preferred embodiments, i.e. for the compounds of claim 1 wherein R₁ is a CH₂ group substituted by any of the groups defined in claim 1; R_N is a C(=O)-phenyl group which may be substituted as defined in claim 1; X is O, S, SO or SO₂; R_c is an aryl or heteroaryl group.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 02/20754
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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. ☒ Claims Nos.: 1 (part), 8 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
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.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/20754

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0170672	A	27-09-2001	
		AU 5295801 A	03-10-2001
		WO 0170672 A2	27-09-2001
		US 2002022625 A1	21-02-2002
		US 2002019403 A1	14-02-2002
WO 9838167	A	03-09-1998	
		AP 1056 A	05-04-2002
		AU 745687 B2	28-03-2002
		AU 6135498 A	18-09-1998
		BG 103688 A	30-11-2000
		BR 9807858 A	22-02-2000
		CN 1248968 T	29-03-2000
		EA 2146 B1	24-12-2001
		EP 0966443 A1	29-12-1999
		HR 980103 A1	31-12-1998
		HU 0001319 A2	28-04-2001
		JP 2000513740 T	17-10-2000
		NO 994101 A	25-08-1999
		PL 335484 A1	25-04-2000
		SK 112899 A3	10-05-2001
		TR 9902056 T2	21-01-2000
		WO 9838167 A1	03-09-1998
		US 6403587 B1	11-06-2002
		ZA 9801602 A	21-09-1999
US 5703129	A	30-12-1997	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 235/28	C 0 7 D 235/28	A
C 0 7 D 249/12	C 0 7 D 249/12	5 1 2
C 0 7 D 409/04	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 487/04	1 4 4

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,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,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100066692
弁理士 浅村 皓

(74)代理人 100072040
弁理士 浅村 肇

(74)代理人 100088926
弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897
弁理士 池田 幸弘

(72)発明者 ジョン、ヴァーゲーズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア、サンフランシスコ、 エイティーンズ アヴェニュー 1 7 2
2

(72)発明者 ホム、ロイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア、サンフランシスコ、 イン コート 8 2

(72)発明者 タッカー、ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア、サンマテオ、 クリークリッジ コート 3 7

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG08 HH01
4C063 AA01 BB01 CC92 DD41 EE01
4C086 AA02 AA03 BC38 BC39 BC60 CB07 GA04 GA07 MA01 MA04
NA14 ZA01 ZA15 ZA16 ZA36