(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2004-535424
(P2004-535424A)
(43)公表日　平成16年11月25日(2004.11.25)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07C 237/06	C07C 237/06	4C206
A61K 31/165	A61K 31/165	4H006
A61P 25/16	A61P 25/16	
A61P 25/28	A61P 25/28	
C07C 231/12	C07C 231/12	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 360 頁）

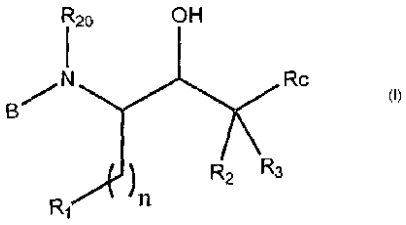
(21)出願番号　特願2003-503590(P2003-503590)
(86)(22)出願日　平成14年6月11日(2002.6.11)
(85)翻訳文提出日　平成15年12月11日(2003.12.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/019067
(87)国際公開番号　WO2002/100820
(87)国際公開日　平成14年12月19日(2002.12.19)
(31)優先権主張番号　60/297,420
(32)優先日　平成13年6月11日(2001.6.11)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　503007313
イーラン　ファーマスーティカルズ、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、カリフォルニア、サウス　サンフランシスコ、　ゲイトウェイ　ブールバード　８００
(71)出願人　397006612
ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー
ＰＨＡＲＭＡＣＩＡ　＆　ＵＰＪＯＨＮ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国４９００１ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート３０１番

最終頁に続く

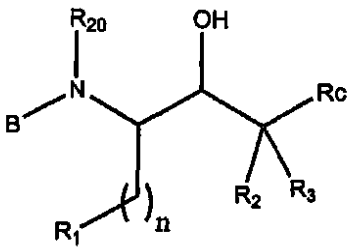
(54)【発明の名称】アルツハイマー病の治療に有用な置換アミノアルコール

(57)【要約】
本発明は、アルツハイマー病及び他の類似疾患の治療に有用な式（Ｉ）の化合物を提供する。この種の化合物には、哺乳動物のアルツハイマー病及びＡβペプチドの沈着を特徴とする他の疾患の治療に有用な、β－セクレターゼの阻害剤が含まれる。本発明の化合物は、Ａβペプチドの生成を低減する薬剤組成物及び治療方法において有用である。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
広い態様では、本発明は、次式（Ｉ）の置換アミノアルコール
【化１】



(I)

又は薬剤として許容可能なその塩及びエステル
［式中、Ｂは、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；
$Ｒ_{２０}$は、Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$_{６}$アルキルもしくはアルケニルであり；
ｎは、０又は１であり；
$Ｒ_{１}$は、
（Ｉ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル、（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル及び$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシによって任意選択で置換された）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{７}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、$－ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）、$－ＯＣ＝ＯＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、
（ＩＩ）$－ＣＨ_{２}－Ｓ（Ｏ）_{０～２}－$（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル）、
（ＩＩＩ）$－ＣＨ_{２}－ＣＨ_{２}－Ｓ（Ｏ）_{０～２}－$（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル）、
（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、$－ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有する$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、
（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、$－ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキニル、
（ＶＩ）$－（ＣＨ_{２}）_{ｎ１}－（Ｒ_{１－アリール}）$［式中、$ｎ_{１}$は０又は１であり、$Ｒ_{１－アリール}$は、そのアリール環が１個、２個、３個、又は４個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、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、又はテトラリニルであって、その置換基は、
（Ａ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、$－ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、
（Ｂ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、及び$ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有する$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、
（Ｃ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、及び$ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキニル、

（Ｄ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルコキシ、
（Ｇ）－$ＮＲ_{Ｎ－２}Ｒ_{Ｎ－３}$（$Ｒ_{Ｎ－２}$及び$Ｒ_{Ｎ－３}$は以下に定義したとおり）、
（Ｈ）－ＯＨ、
（Ｉ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｊ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－$ＣＦ_{3}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルコキシ、－$ＮＲ_{1－ａ}Ｒ_{1－ｂ}$（$Ｒ_{1－ａ}$及び$Ｒ_{1－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{7}$シクロアルキル、
（Ｋ）－ＣＯ－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル）、
（Ｌ）－$ＳＯ_{2}$－$ＮＲ_{1－ａ}Ｒ_{1－ｂ}$（$Ｒ_{1－ａ}$及び$Ｒ_{1－ｂ}$は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－ＣＯ－$ＮＲ_{1－ａ}Ｒ_{1－ｂ}$（$Ｒ_{1－ａ}$及び$Ｒ_{1－ｂ}$は上記で定義したとおり）、又は
（Ｎ）－$ＳＯ_{2}$－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル）である］、
（ＶＩＩ）－$（ＣＨ_{2}）_{ｎ１}$－（$Ｒ_{1－ヘテロアリール}$）［式中、$ｎ_{1}$は上記で定義したとおりであり、$Ｒ_{1－ヘテロアリール}$は、
（Ａ）ピリジニル、
（Ｂ）ピリミジニル、
（Ｃ）キノリニル、
（Ｆ）ベンゾチエニル、
（Ｇ）インドリル、
（Ｈ）インドリニル、
（Ｉ）ピリダジニル、
（Ｊ）ピラジニル、
（Ｋ）イソインドリル、
（Ｌ）イソキノリル、
（Ｍ）キナゾリニル、
（Ｎ）キノキサリニル、
（Ｏ）フタラジニル、
（Ｐ）イミダゾリル、
（Ｑ）イソオキサゾリル、
（Ｒ）ピラゾリル、
（Ｓ）オキサゾリル、
（Ｔ）チアゾリル、
（Ｕ）インドリジニル、
（Ｖ）インダゾリル、
（Ｗ）ベンゾチアゾリル、
（Ｘ）ベンズイミダゾリル、
（Ｙ）ベンゾフラニル、
（Ｚ）フラニル、
（ＡＡ）チエニル、
（ＢＢ）ピロリル、
（ＣＣ）オキサジアゾリル、
（ＤＤ）チアジアゾリル、
（ＥＥ）トリアゾリル、
（ＦＦ）テトラゾリル、
（ＩＩ）オキサゾロピリジニル、
（ＪＪ）イミダゾピリジニル、

（ＫＫ）イソチアゾリル、
（ＬＬ）ナフチリジニル、
（ＭＭ）シンノリニル、
（ＮＮ）カルバゾリル、
（ＯＯ）β－カルボリニル、
（ＰＰ）イソクロマニル、
（ＱＱ）クロマニル、
（ＳＳ）テトラヒドロイソキノリニル、
（ＴＴ）イソインドリニル、
（ＵＵ）イソベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＶＶ）イソベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＷＷ）イソベンゾチエニル、
（ＸＸ）ベンズオキサゾリル、
（ＹＹ）ピリドピリジニル、
（ＺＺ）ベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＡＡＡ）ベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＢＢＢ）プリニル、
（ＣＣＣ）ベンゾジオキソリル、
（ＤＤＤ）トリアジニル、
（ＥＥＥ）フェノキサジニル、
（ＦＦＦ）フェノチアジニル、
（ＧＧＧ）プテリジニル、
（ＨＨＨ）ベンゾチアゾリル、
（ＩＩＩ）イミダゾピリジニル、
（ＪＪＪ）イミダゾチアゾリル、
（ＫＫＫ）ジヒドロベンズイソキサジニル、
（ＬＬＬ）ベンズイソキサジニル、
（ＭＭＭ）ベンズオキサジニル、
（ＮＮＮ）ジヒドロベンズイソチアジニル、
（ＯＯＯ）ベンゾピラニル、
（ＰＰＰ）ベンゾチオピラニル、
（ＱＱＱ）クマリニル、
（ＲＲＲ）イソクマリニル、
（ＳＳＳ）クロモニル、
（ＴＴＴ）クロマノニル、及び
（ＵＵＵ）ピリジニル－Ｎ－オキシド
からなる群から選択され、

$R_{1-ヘテロアリール}$基は、$R_{1-ヘテロアリール}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{N-ヘテロアリール}$基のいずれかの環上原子によって－（CH_2）$_{n1}$－に結合しており、ヘテロアリールは、

（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、

（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、

（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）か

らなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（７）－ＮＲ$_{Ｎ－２}$Ｒ$_{Ｎ－３}$（Ｒ$_{Ｎ－２}$及びＲ$_{Ｎ－３}$は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1－ａ}$Ｒ$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された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$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－ＮＲ$_{1－ａ}$Ｒ$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は上記で定義したとおり）、又は
（１４）－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）
のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、ｎ$_{1}$が０であるとき、Ｒ$_{1－ヘテロアリール}$は炭素鎖に窒素で結合しない］、
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｎ１}$－（Ｒ$_{1－複素環}$）［式中、ｎ$_{1}$は上記で定義したとおりであり、Ｒ$_{1－複素環}$は、
（Ａ）モルホリニル、
（Ｂ）チオモルホリニル、
（Ｃ）チオモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｄ）チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、
（Ｅ）ピペラジニル、
（Ｆ）ホモピペラジニル、
（Ｇ）ピロリジニル、
（Ｈ）ピロリニル、
（Ｉ）テトラヒドロピラニル、
（Ｊ）ピペリジニル、
（Ｋ）テトラヒドロフラニル、
（Ｌ）テトラヒドロチエニル、
（Ｍ）ホモピペリジニル、
（Ｎ）ホモモルホリニル、
（Ｏ）ホモチオモルホリニル、
（Ｐ）ホモモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｑ）ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、及び
（Ｒ）オキサゾリジノニル
からなる群から選択され、
Ｒ$_{1－複素環}$基は、Ｒ$_{1－複素環}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親Ｒ$_{1－複素環}$基のいずれかの原子によって結合しており、複素環は、
（１）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＲ$_{1－ａ}$Ｒ$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1－ａ}$Ｒ$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）か

らなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、及びＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する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）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（７）－ＮＲ$_{N-2}$Ｒ$_{N-3}$（Ｒ$_{N-2}$及びＲ$_{N-3}$は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された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$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１４）－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、又は
（１５）＝Ｏ
のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、ｎ$_{1}$が０であるとき、Ｒ$_{1-複素環}$は炭素鎖に窒素で結合しない］、あるいは
（ＩＸ）Ｇ－Ｌ－Ａ－Ｗ－［式中、Ａは、（Ｉ）その環が１個又は２個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルであって、その置換基が、
（Ａ）－ＮＯ$_{2}$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ’は以下で定義する）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は、
（ａ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルと
（ｂ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒは、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｉ）－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｌ）－ＳＯ$_{2}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、

（Ｎ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、又は
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル
であり、（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）はそれぞれ出現するごとに、－ＣＦ$_{3}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキオキシ（ａｌｋｙｏｘｙ）、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＨ、及びＣＮのうちの１個から３個によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの；
（ＩＩ）上記で定義したようなＲ$_{1-ヘテロアリール}$であって、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$が、
（Ａ）－ＮＯ$_{2}$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は、
（ａ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルと
（ｂ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、及び（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒ及びＲ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｉ）－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’、及びＲ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－ＳＯ$_{2}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、及び
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の置換基によって任意選択で置換されており、
（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）がそれぞれ出現するごとに、－ＣＦ$_{3}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキオキシ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＨ、及びＣＮからなる群からそれぞれ独立に選択された１個から３個の置換基によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの、あるいは
（ＩＩＩ）上記で定義したようなＲ$_{1-複素環}$であって、Ｒ$_{1-複素環}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、
（３）－ＣＦ$_{3}$、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、
（６）－Ｏ－ＣＦ$_{3}$、
（７）－ＮＨ$_{2}$、
（８）－ＯＨ、及び
（９）－Ｃ≡Ｎ
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個から２個の置換基によって任意選択で置換されており、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないものであり、

Wは、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、－Ｏ－、－Ｎ－、又は不在であり、Ｎは、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルによって任意選択で置換されており、

Lは、-CO-, --S(O)$_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond

結合であり、あるいはＬは、Ｇが不在であるとき不在であり、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立に、Ｈ；ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、及び最高で５個のＦによって任意選択で置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルであり；

Ｇは、

（Ｉ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルであって、

（Ａ）－ＣＯＯＨ、

（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、

（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、

（Ｄ）－ＯＨ、

（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、

（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、

（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、

（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、

（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、

（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、

（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）

からなる群から選択された１個の置換基によって任意選択で置換されたもの、

（ＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～3}$－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、

（Ａ）－ＣＯＯＨ、

（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、

（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、

（Ｄ）－ＯＨ、

（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、

（Ｆ）１個から５個のＦによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、

（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、

（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、

（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、

（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、

（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、

からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されていてよいもの、

（ＩＩＩ）－（ＣＲ’Ｒ”）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ’、Ｒ”、及びＲ$_{1-アリール}$は、上記で定義したとおりである）、

（ＩＶ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおりである）、

（Ｖ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおりである）、

（ＶＩ）－Ｃ（Ｒ$_{C-1}$）（Ｒ$_{C-2}$）－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ$_{C-3}$であって、Ｒ$_{C-1}$及びＲ$_{C-2}$が、

（Ａ）－Ｈ、

（Ｂ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｃ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｅ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｇ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-4}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C'-アリール}$（Ｒ$_{C-4}$は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は）、
（Ｈ）ＮＲ$_{C-5}$－（Ｒ$_{C-5}$は、－又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ$_{C'-アリール}$は上記で定義したとおりである）、及び
（Ｉ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-4}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{C-4}$及びＲ$_{C-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群からそれぞれ独立に選択されており、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｅ）のＣ$_{0}$は単に結合に過ぎず、Ｒ$_{C-3}$が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（ｃ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｄ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｅ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）であるもの；
（ＶＩＩ）フェニルもしくはヘテロアリール環に縮合した－シクロペンチルもしくは－シクロヘキシル環であって、ヘテロアリールは上記で定義したとおりであり、フェニル及びヘテロアリールが、
（Ｅ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｂ）－ＣＦ$_{3}$、
（Ｃ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（Ｄ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、
（Ｅ）－ＯＣＦ$_{3}$、
（Ｆ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｇ）－ＯＨ、
（Ｈ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｉ）－ＮＯ$_{2}$、
（Ｊ）－ＣＯ－ＯＨ、
（Ｋ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は、
（ａ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルと
（ｂ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキル）－（Ｒ$_{1-アリール}$）（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｌ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$アルキル）－ＣＯＯＨ、又は
（Ｎ）－ＯＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｏ）－ＮＲ－Ｒ’（Ｒ及びＲ’は上記で定義したとおり）、
（Ｐ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｑ）－ＣＦ$_{3}$、
（Ｒ）－ＯＣＦ$_{3}$、
（Ｓ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、

（Ｔ）－ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｕ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｖ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（Ｗ）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、
（Ｘ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、又は
（Ｙ）－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’（Ｒは上記で定義したとおり）
のうちの１個、２個、又は３個によって任意選択で置換されているもの；あるいは
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＯＨであり；
Ｒ$_2$は、
（Ｉ）－Ｈ、
（ＩＩ）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（ＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｒ$_{2-1}$（Ｒ$_{2-1}$はＲ$_{1-アリール}$又はＲ$_{1-ヘテロアリール}$であり、Ｒ$_{1-アリール}$及びＲ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、
（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、及び
（ＶＩ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル
からなる群から選択されており；
Ｒ$_3$は、
（Ｉ）－Ｈ、
（ＩＩ）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（ＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｒ$_{2-1}$（Ｒ$_{2-1}$はＲ$_{1-アリール}$又はＲ$_{1-ヘテロアリール}$であり、Ｒ$_{1-アリール}$及びＲ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ＩＶ）１個又は２個の二重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、
（Ｖ）１個又は２個の三重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、及び
（ＶＩ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル
からなる群から選択されており；
Ｒ$_2$及びＲ$_3$は、これらが結合している炭素原子と一緒になって３個、４個、５個、６個、及び７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ$_2$－、－ＮＲ$_{Ｎ-2}$－からなる群から選択されたヘテロ原子で置換され、Ｒ$_{Ｎ-2}$は以下で定義するとおりであり；並びに
Ｒ$_Ｃ$は、Ｒ$_{205}$、－ＯＣ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0～2}$Ｒ$_{235}$、－ＮＲ$_{235}$Ｃ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、－Ｃ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、及びＳ（＝Ｏ）$_2$Ｎ

$R_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたC_1～C_{10}アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－CO_2H、及び－CO_2－（C_1～C_4アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～3}$－（C_3～C_8）シクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール、－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリールヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［$C(R_{255})(R_{260})$］$_{1～3}$－CO－N－（R_{255}）$_2$；－CH（アリール）$_2$；－CH（ヘテロアリール）$_2$；－CH（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－CH（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のNH、NR_{215}、O、又はS（＝O）$_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝O、－CO－$NR_{235}R_{240}$、又はSO_2－（C_1～C_4アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-$アリール；$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}-$ヘテロアリール；$-CH(-$アリール又は$-$ヘテロアリール$)-CO-O(C_1-C_4$アルキル$)$；$-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル$-NO_2$；$(C_1-C_6$アルキル$)-O-(C_1-C_6$アルキル$)-OH$；$-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$；$-H$；及び$-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$；

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されており、
R_{200}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル；

OH; -NO_2;
ハロゲン; $-CO_2H$; C≡N; $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ アルキル); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ アルケニル); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ アルキニル); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ シクロアルキル); $-(CH_2)_{0-4}-CO-$アリール, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロアリール; $-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロシクロアルキル; $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ アルキル); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ アルキル); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ シクロアルキル); $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ 又は$R_{215})-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$又は$R_{215})-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$又は$R_{215})-CO-R_{220}$; $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ アルキル); $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$; $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O$

－（CH_2）$_{0～4}$－O－（１個、２個、３個、又は５個の－Ｆによって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル）；C_3～C_7シクロアルキル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{0～4}$－Ｎ（ＨもしくはR_{215}）－SO_2－R_{220}；及び（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

各アリール基は、それぞれ出現するごとに、

それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；

R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_6アルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_6アルキル）、及びＮ－（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－$SO_2NR_{235}R_{240}$；－$CONR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごと

に、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC_1～C_6アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－$(CH_2)_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは
R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、及びNR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；
R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－$(CH_2)_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－$(CH_2)_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－$(CH_2)_{1～4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0～4}$－アリール；－$(CH_2)_{1～4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0～4}$－ヘテロアリール；及び$(CH_2)_{1～4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又はＮ（C_1～C_6アルキル）－であり、
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである、１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている］。

【請求項２】

R_1がG－L－A－E－W－であって、Eは、結合又はC_1～C_3アルキレンであり、
Aは、
（I）アリール又はシクロアルキルであって、各アリール又はシクロアルキルが、独立に選択された1個、2個、又は3個のR_{100}基によって任意選択で置換され、R_{100}が、
（A）－NO_2、
（B）－C≡N、
（C）－N（R）CO（R’）R（R及びR’は、それぞれ独立に、水素、C_1～C_6アルキル、又は（CH_2）$_{0～2}$－アリールもしくは－（CH_2）$_{0～2}$－シクロアルキルであり、各アリール又はシクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アミノ、モノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、又はジ（C_1～C_6）アルキルアミノによって任意選択で置換されている）、
（D）－CO_2－R_{25}（R_{25}は、（a）C_1～C_6アルキル、
（b）－（CH_2）$_{0～2}$－シクロアルキル、
（c）アリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アミノ、モノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、又はジ（C_1～C_6）アルキルアミノによって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～2}$－アリール、及び
（d）水素からなる群から選択されている）、
（E）－NH－CO_2－R_{25}、
（F）－O－（C_2～C_6アルキル）－CO_2H、
（G）NRR’、
（H）－SR、
（I）－CH_2OH、
（J）－C（O）－（C_1～C_6）アルキル、
（K）－C（O）NRR’、
（L）－SO_2NRR’、
（M）－CO_2H、
（N）C_1～C_6アルキル、1個又は2個の二重結合を有するC_1～C_6アルケニル、1個又は2個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキニル、－CF_3、－F、－Cl、－Br、－I、C_1～C_3アルコキシ、－OCF_3、－NH_2、－OH、又はCN、
（O）ハロゲン、及び
（P）－（CH_2）$_{0～2}$－O－（CH_2）$_{0～2}$－OHであるもの；
（II）Eが結合であるとき、ヘテロアリール基がその炭素原子の1個を通してWに結合するという条件で、独立に選択された1個又は2個のR_{100}基によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（III）Eが結合であるとき、複素環基がその炭素原子の1個を通してWに結合するという条件で、独立に選択された1個又は2個のR_{200}基によって任意選択で置換されている複素環であって、R_{200}が、
（1）＝O、
（2）C_1～C_3アルキル、
（3）－CF_3、
（4）－F、Cl、－Br、及びI、
（5）C_1～C_3アルコキシ、
（6）－OCF_3、
（7）－NH_2、
（8）－OH、又は
（9）－C≡Nであるものであり；
Wは、結合、－S－、－S（O）－、－SO_2－、－O－、－N（R）－であり、Rは、水素又はC_1～C_4アルキルであり；
Lは、Gが不在であるとき結合又は不在であり、あるいはLは、

L is –C(O)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -
$C(R_{110})(R_{112})O$-, -$OC(R_{110})(R_{112})$-, -$N(R_{110})$-, -$CON(R_{110})$-, -$N(R_{110})CO$-, -$C(R_{110})(R')$-,-
$C(OH)R_{110}$-, -SO_2NR_{110}-, -$N(R_{110})SO_2$-, -$N(R_{110})CON(R_{112})$-, $N(R_{110})CSN(R_{112})$-, -
OCO_2-, -NCO_2-, or -$OCON(R_{110})$-

であり、R_{110}及びR_{112}は、それぞれ独立に水素又はC_1～C_4アルキルであり、C_1～C_4アルキルは、ＯＨ、C_1～C_4アルコキシ、又は１個から５個のＦによって任意選択で置換されており；

Ｇは、不在又は
（Ｉ）C_1～C_{10}アルキルであって、
（Ａ）－CO_2Ｈ、
（Ｂ）－CO_2（C_1～C_4アルキル）、
（Ｃ）C_1～C_6アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＲＲ’、
（Ｆ）－C_1～C_6ハロアルキル、
（Ｇ）－（C_1～C_{10}アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－C_1～C_{10}アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－C_1～C_{10}アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_{10}アルキル鎖、
（Ｋ）R_{100}によって任意選択で置換されているアリール、
（Ｌ）R_{100}によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（Ｍ）C_1～C_6アルキル
からそれぞれ独立に選択された最高で３個の基によって任意選択で置換されているもの；
（ＩＩ）－（CH_2）$_{0～3}$－（C_3～C_7）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－CO_2Ｈ、
（Ｂ）－CO_2－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｃ）C_1～C_6アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－NH_2、
（Ｆ）－C_1～C_6ハロアルキル、
（Ｇ）－（C_1～C_{10}アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－C_1～C_{10}アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－C_1～C_{10}アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_{10}アルキル鎖、
（Ｋ）R_{100}によって任意選択で置換されているアリール、
（Ｌ）R_{100}によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（ｍ）モノ（C_1～C_6アルキル）アミノ、及び
（ｎ）ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ、
（ｏ）C_1～C_6アルキル
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されているもの；
（ＩＩＩ）アリールがR_{100}によって任意選択で置換されている－（ＣＲＲ）$_{0～4}$－アリール；
（ＩＶ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；
（Ｖ）複素環が１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている－（CH_2

）$_{0\sim4}$－複素環、
（ＶＩ）－Ｃ（$Ｒ_{10}$）（$Ｒ_{12}$）－ＣＯ－ＮＨ－$Ｒ_{14}$［式中、$Ｒ_{10}$及び$Ｒ_{12}$は、同じでも異なってもよく、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル、
（Ｃ）アリールが、独立に選択された１個、２個、又は３個の$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている－（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）－アリール、
（Ｄ）ヘテロアリールが、独立に選択された１個、２個、又は３個の$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている－（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）－ヘテロアリール、
（Ｅ）複素環が１個又は２個の$Ｒ_{200}$基によって任意選択で置換されている－（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）－複素環、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の独立に選択された$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（Ｇ）１個又は２個の$Ｒ_{200}$基によって任意選択で置換されている複素環、
（Ｈ）－（$ＣＨ_2$）$_{1\sim4}$－ＯＨ、
（Ｉ）－（$ＣＨ_2$）$_{1\sim4}$－Ｙ－（$ＣＨ_2$）$_{1\sim4}$－アリール（Ｙは、－Ｏ－、－Ｓ－、又は$ＮＲ_{Ｃ-5}$－であり、$Ｒ_{16}$は、水素又は$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキルであり、アリールは、独立に選択された１個、２個、又は３個の$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている）、
（Ｊ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択された$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている－（$ＣＨ_2$）$_{1\sim4}$－Ｙ－（$ＣＨ_2$）$_{1\sim4}$－ヘテロアリール、及び
（Ｋ）１個、２個、又は３個の独立に選択された$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている－アリール
からなる群から選択され、
$Ｒ_{14}$は、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル、
（Ｃ）独立に選択された１個、２個、又は３個の$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている－アリール、
（Ｄ）１個、２個、又は３個の独立に選択された$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている－ヘテロアリール、
（Ｅ）１個又は２個の$Ｒ_{200}$基によって任意選択で置換されている－複素環、
（Ｆ）アリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択された$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている－（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）－アリール、
（Ｇ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択された$Ｒ_{100}$基によって任意選択で置換されている－（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）－ヘテロアリール、
（Ｈ）複素環が１個又は２個の$Ｒ_{200}$基によって任意選択で置換されている－（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）－複素環、
（Ｉ）－（$ＣＨ_2$）$_{0\sim2}$－Ｏ－（$ＣＨ_2$）$_{0\sim2}$－ＯＨである］であり；
$Ｒ_4$及び$Ｒ_5$は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルコキシ、又は$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキルである請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
$Ｒ_1$が、－（$ＣＨ_2$）$_{1\sim2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－（$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル）；又は
ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－$ＣＦ_3$、－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルコキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、－ＯＣ（＝Ｏ）－アミノ、－アミノ－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、及びＯＣ（＝Ｏ）－モノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、もしくは３個の基、又は$Ｃ_1$～$Ｃ_{10}$アルキルによって任意選択で置換されている－$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルコキシによって任意選択で置換されている$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル；又は

ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、アミノ、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル又はＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_7$Ｒ$_7$、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＳＯ$_2$－アミノ、－ＳＯ$_2$－モノもしくはジアルキルアミノ、－Ｃ（＝Ｏ）－アミノ、－Ｃ（＝Ｏ）－モノもしくはジアルキルアミノ、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルからそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の基によって環部分がそれぞれ任意選択で置換されている、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－アリール、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－ヘテロアリール、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－ヘテロシクリル；又は
それぞれ独立にハロゲンである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、アミノ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されているＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、－Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、及びＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、アミノ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、アルカ（ジ）エニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、又はアルカ（ジ）イニルであり；ヘテロシクリル基が、任意選択でさらにオキソによって置換されている請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

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$_3$アルコキシによって任意選択で置換された）Ｃ$_1$～Ｃ$_7$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）、－ＯＣ＝ＯＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（ＩＩ）－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）、
（ＩＩＩ）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）、
（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、
（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、
（ＶＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{n1}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）［式中、ｎ$_1$は０又は１であり、Ｒ$_{1-アリール}$は、そのアリール環が１個、２個、３個、又は４個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、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、又はテトラリニルであって、その置換基は、
（Ａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ

$_1$～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（Ｃ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（Ｄ）－Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（Ｇ）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（Ｈ）－ＯＨ、
（Ｉ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｊ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（Ｋ）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｌ）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、又は
（Ｎ）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である］、
（ＶＩＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-ヘテロアリール}$）［式中、n_1は上記で定義したとおりであり、$R_{1-ヘテロアリール}$は、
（Ａ）ピリジニル、
（Ｂ）ピリミジニル、
（Ｃ）キノリニル、
（Ｆ）ベンゾチエニル、
（Ｇ）インドリル、
（Ｈ）インドリニル、
（Ｉ）ピリダジニル、
（Ｊ）ピラジニル、
（Ｋ）イソインドリル、
（Ｌ）イソキノリル、
（Ｍ）キナゾリニル、
（Ｎ）キノキサリニル、
（Ｏ）フタラジニル、
（Ｐ）イミダゾリル、
（Ｑ）イソオキサゾリル、
（Ｒ）ピラゾリル、
（Ｓ）オキサゾリル、
（Ｔ）チアゾリル、
（Ｕ）インドリジニル、
（Ｖ）インダゾリル、
（Ｗ）ベンゾチアゾリル、
（Ｘ）ベンズイミダゾリル、

（Ｙ）ベンゾフラニル、
（Ｚ）フラニル、
（ＡＡ）チエニル、
（ＢＢ）ピロリル、
（ＣＣ）オキサジアゾリル、
（ＤＤ）チアジアゾリル、
（ＥＥ）トリアゾリル、
（ＦＦ）テトラゾリル、
（ＩＩ）オキサゾロピリジニル、
（ＪＪ）イミダゾピリジニル、
（ＫＫ）イソチアゾリル、
（ＬＬ）ナフチリジニル、
（ＭＭ）シンノリニル、
（ＮＮ）カルバゾリル、
（ＯＯ）β－カルボリニル、
（ＰＰ）イソクロマニル、
（ＱＱ）クロマニル、
（ＳＳ）テトラヒドロイソキノリニル、
（ＴＴ）イソインドリニル、
（ＵＵ）イソベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＶＶ）イソベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＷＷ）イソベンゾチエニル、
（ＸＸ）ベンズオキサゾリル、
（ＹＹ）ピリドピリジニル、
（ＺＺ）ベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＡＡＡ）ベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＢＢＢ）プリニル、
（ＣＣＣ）ベンゾジオキソリル、
（ＤＤＤ）トリアジニル、
（ＥＥＥ）フェノキサジニル、
（ＦＦＦ）フェノチアジニル、
（ＧＧＧ）プテリジニル、
（ＨＨＨ）ベンゾチアゾリル、
（ＩＩＩ）イミダゾピリジニル、
（ＪＪＪ）イミダゾチアゾリル、
（ＫＫＫ）ジヒドロベンズイソキサジニル、
（ＬＬＬ）ベンズイソキサジニル、
（ＭＭＭ）ベンズオキサジニル、
（ＮＮＮ）ジヒドロベンズイソチアジニル、
（ＯＯＯ）ベンゾピラニル、
（ＰＰＰ）ベンゾチオピラニル、
（ＱＱＱ）クマリニル、
（ＲＲＲ）イソクマリニル、
（ＳＳＳ）クロモニル、
（ＴＴＴ）クロマノニル、及び
（ＵＵＵ）ピリジニル－Ｎ－オキシド
からなる群から選択され、

$R_{1-ヘテロアリール}$基は、$R_{1-ヘテロアリール}$基の新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{N-ヘテロアリール}$基のいずれかの環上原子によって－$(CH_2)_{n1}$－に結合しており、ヘテロアリールは、

（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（１１）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（１２）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、又は
（１４）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、n_1が０であるとき、$R_{1-ヘテロアリール}$は炭素鎖に窒素部分で結合しない］、
（ＶＩＩＩ）－$(CH_2)_{n1}$－（$R_{1-複素環}$）［式中、n_1は上記で定義したとおりであり、$R_{1-複素環}$は、
（Ａ）モルホリニル、
（Ｂ）チオモルホリニル、
（Ｃ）チオモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｄ）チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、
（Ｅ）ピペラジニル、
（Ｆ）ホモピペラジニル、
（Ｇ）ピロリジニル、
（Ｈ）ピロリニル、
（Ｉ）テトラヒドロピラニル、
（Ｊ）ピペリジニル、
（Ｋ）テトラヒドロフラニル、
（Ｌ）テトラヒドロチエニル、
（Ｍ）ホモピペリジニル、
（Ｎ）ホモモルホリニル、
（Ｏ）ホモチオモルホリニル、
（Ｐ）ホモモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｑ）ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、及び
（Ｒ）オキサゾリジノニル

からなる群から選択され、
$R_{1-複素環}$基は、$R_{1-複素環}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わるようにその水素で置換された、親$R_{1-複素環}$基のいずれかの原子によって結合しており、複素環は、
（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する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）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（１１）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（１２）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１４）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）、又は
（１５）＝Ｏのうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、n_1が０であるとき、$R_{1-複素環}$は炭素鎖に窒素部分で結合しない］、あるいは
（ＩＸ）Ｇ－Ｌ－Ａ－Ｗ－［式中、Ａは、（Ｉ）その環が１個又は２個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルであって、その置換基が、
（Ａ）－NO_2、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ’は以下で定義する）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと
（ｂ）－（CH_2）$_{0～2}$－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（C_2～C_6アルキル）－ＣＯＯＨ、

（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、－（$ＣＨ_{2}$）$_{0～2}$－（$Ｒ_{1-アリール}$）であり、$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒは、Ｈ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、－（$ＣＨ_{2}$）$_{0～2}$－（$Ｒ_{1-アリール}$）であり、$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｉ）－$ＣＨ_{2}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、－（$ＣＨ_{2}$）$_{0～2}$－（$Ｒ_{1-アリール}$）であり、$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｌ）－$ＳＯ_{2}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルケニル、又は
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルキニル
であり、（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）はそれぞれ出現するごとに、－$ＣＦ_{3}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキオキシ、－$ＯＣＦ_{3}$、－$ＮＨ_{2}$、－ＯＨ、及びＣＮのうちの１個から３個によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの；
（ＩＩ）上記で定義したような$Ｒ_{1-ヘテロアリール}$であって、$Ｒ_{1-ヘテロアリール}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$Ｒ_{1-ヘテロアリール}$が、
（Ａ）－$ＮＯ_{2}$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－5}$（$Ｒ_{Ｎ－5}$は、
（ａ）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルと
（ｂ）－（$ＣＨ_{2}$）$_{0～2}$－（$Ｒ_{1-アリール}$）（$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－5}$（$Ｒ_{Ｎ－5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｈ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、及び（$ＣＨ_{2}$）$_{0～2}$－（$Ｒ_{1-アリール}$）であり、$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒ及び$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｉ）－$ＣＨ_{2}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’、及び$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$ＳＯ_{2}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルケニル、及び
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルキニル
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の置換基によって任意選択で置換され、
（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）がそれぞれ出現するごとに、－$ＣＦ_{3}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキオキシ、－$ＯＣＦ_{3}$、－$ＮＨ_{2}$、－ＯＨ、及びＣＮからなる群からそれぞれ独立に選択された１個から３個の置換基によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの、又は
（ＩＩＩ）上記で定義したような$Ｒ_{1-複素環}$であって、$Ｒ_{1-複素環}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$Ｒ_{1-ヘテロアリール}$が、
（１）＝Ｏ、

（２）C_1～C_3アルキル、
（３）－CF_3、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）C_1～C_3アルコキシ、
（６）－Ｏ－CF_3、
（７）－NH_2、
（８）－ＯＨ、及び
（９）－Ｃ≡Ｎ
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個から２個の置換基によって任意選択で置換されており、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないものであり、Ｗは、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、－Ｏ－、－Ｎ－、又は不在であり、Ｎは、C_1～C_4アルキルによって任意選択で置換されており、

Lは、$-CO-$, $--S(O)_{1-2}-$, $-O-$, $-C(Ra)(Rb)O-$, $-OC(Ra)(Rb)-$, $-N(Ra)-$, $-CON(Ra)-$, $-N(Ra)CO-$, $-C(Ra)(Rb)-$,$-C(OH)Ra-$, $-SO_2NRa-$, $-N(Ra)SO_2-$, $-N(Ra)CON(Rb)-$, $N(Ra)CSN(Rb)-$, $-OCOO-$, $-NCOO-$, $OCON(Ra)-$

結合であり、あるいはＬは、Ｇが不在であるとき不在であり、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立に、Ｈ；ＯＨ、C_1～C_4アルコキシ、及び最高で５個のＦによって任意選択で置換されたC_1～C_4アルキルであり；
Ｇは、
（Ｉ）－C_1～C_{10}アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｃ）C_1～C_6アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－NH_2、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルキル、
（Ｇ）－（C_1～C_{10}アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－C_2～C_{10}アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－C_2～C_{10}アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_4～C_{10}ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群から選択された１個の置換基によって任意選択で置換されたもの、
（ＩＩ）－（CH_2）$_{0～3}$－（C_3～C_7）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｃ）C_1～C_6アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－NH_2、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルキル、
（Ｇ）－（C_1～C_{10}アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－C_2～C_{10}アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－C_2～C_{10}アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_4～C_{10}ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、

からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されていてよいもの、
（ＩＩＩ）－（ＣＲ’Ｒ”）$_{0～4}$－$R_{1-アリール}$（Ｒ’、Ｒ”、及び$R_{1-アリール}$は、上記で定義したとおりである）、
（ＩＶ）－（CH_2）$_{0～4}$－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｖ）－（CH_2）$_{0～4}$－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおりである）、
（ＶＩ）－Ｃ（R_{C-1}）（R_{C-2}）－ＣＯ－ＮＨ－R_{C-3}であって、R_{C-1}及びR_{C-2}が、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｃ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｅ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－（CH_2）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｇ）－（CH_2）$_{1～4}$－R_{C-4}－（CH_2）$_{1～4}$－$R_{C'-アリール}$（R_{C-4}は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は）
（Ｈ）－NR_{C-5}－（R_{C-5}は、－又はC_1～C_6アルキルであり、$R_{C'-アリール}$は上記で定義したとおりである）、及び
（Ｉ）－（CH_2）$_{1～4}$－R_{C-4}－（CH_2）$_{1～4}$－$R_{C-ヘテロアリール}$（R_{C-4}及び$R_{C-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群からそれぞれ独立に選択されており、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｅ）のC_0は単に結合に過ぎず、R_{C-3}が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（ｃ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｄ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｅ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）であるもの；
（ＶＩＩ）フェニルもしくはヘテロアリール環に縮合した－シクロペンチルもしくは－シクロヘキシル環であって、ヘテロアリールは上記で定義したとおりであり、フェニル及びヘテロアリールが、
（Ｆ）C_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－CF_3、
（Ｃ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（Ｄ）C_1～C_3アルコキシ、
（Ｅ）－ＯＣＦ$_3$、
（Ｆ）－NH_2、
（Ｇ）－ＯＨ、
（Ｈ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｉ）－NO_2、
（Ｊ）－ＣＯ－ＯＨ、
（Ｋ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと

（ｂ）－（C_0～C_2アルキル）－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｌ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－Ｏ－（C_2～C_5アルキル）－ＣＯＯＨ、又は
（Ｎ）－ＯＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｏ）－ＮＲ－Ｒ’（Ｒ及びＲ’は上記で定義したとおり）、
（Ｐ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｑ）－CF_3、
（Ｒ）－OCF_3、
（Ｓ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｔ）－ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｕ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｖ）－CH_2OH、
（Ｗ）－ＣＯ－（C_1～C_6）アルキル、
（Ｘ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、又は
（Ｙ）－SO_2ＮＲＲ’（Ｒは上記で定義したとおり）
のうちの１個、２個、又は３個によって任意選択で置換されているもの、あるいは
（ＶＩＩＩ）－（CH_2）$_2$－Ｏ－（CH_2）$_2$－ＯＨである請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
R_Cが、R_{205}、－ＯＣ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0\sim2}R_{235}$、－ＮR_{235}Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、及びＳ（＝Ｏ）$_2$Ｎ$R_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたC_1～C_{10}アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－ＣＯ$_2$Ｈ、及びCO_2－（C_1～C_4アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0\sim3}$－（C_3～C_8）シクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{1\sim4}$－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール、－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリールヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［Ｃ（R_{255}）（R_{260}）］$_{1\sim3}$－ＣＯ－Ｎ－（R_{255}）$_2$；－ＣＨ（アリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロアリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－ＣＨ（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のＮＨ、NR_{215}、Ｏ、又はＳ（＝Ｏ）$_{0\sim2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝Ｏ、－ＣＯ－Ｎ$R_{235}R_{240}$、又はSO_2－（C_1～C_4アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$-アリール；$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}$-ヘテロアリール；$-CH(-$アリール又は-ヘテロアリール$)-CO-O(C_1-C_4$アルキル$)$；$-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル；$-NO_2$；$(C_1-C_6$アルキル$)-O-(C_1-C_6$アルキル$)-OH$；$-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$；$-H$；及び$-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$；

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のＲ２００によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のＲ２００によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のＲ２１０によって任意選択で置換されており、
Ｒ２００は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のＲ２０５基によって任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル；

OH；$-NO_2$；ハロゲン；$-CO_2H$；$C\equiv N$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$アルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$アルケニル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$アルキニル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$シクロアルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-$アリール；$-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロアリール；$-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロシクロアルキル；$-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$；$-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$；$-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$アルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$アルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$シクロアルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-N(H$又は$R_{215})-CO-O-R_{215}$；$-(CH_2)_{0-4}-N(H$又は$R_{215})-CO-N(R_{215})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-N(-H$又は$R_{215})-CO-R_{220}$；$-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$；$-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$アルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$；$-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$；$-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$；$-(CH_2)_{0-4}-O-$

－（ＣＨ２）０～４－Ｏ－（１個、２個、３個、又は５個の－Ｆによって任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキル）；Ｃ３～Ｃ７シクロアルキル；１個又は２個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルケニル；１個又は２個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルキニル；－（ＣＨ２）０～４－Ｎ（ＨもしくはR_{215}）－ＳＯ２－Ｒ２２０；及び－（ＣＨ２）０～４－Ｃ３～Ｃ７シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；
各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２０５、Ｒ２１０、又はそれぞれ独立にＲ２０５もしくはＲ２１０である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２１０である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２０５、Ｒ２１０、又はそれぞれ独立にＲ２０５もしくはＲ２１０である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；
Ｒ２０５は、それぞれ出現するごとに、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ３、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）、及びＮ－（Ｃ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）からなる群か

らそれぞれ独立に選択されており；
R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－SO_2－$NR_{235}R_{240}$；－ＣＯ－$NR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及び－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC_1～C_6アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは
R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、及び－NR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；
R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテ

ロシクロアルキル；－（CH_2）$_{1\sim4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0\sim4}$－アリール；－（CH_2）$_{1\sim4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール；及び－（CH_2）$_{1\sim4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又は－Ｎ（$C_1\sim C_6$アルキル）－であり、
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されている$C_1\sim C_6$アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
R_Cが、R_{205}、－ＯＣ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0\sim2}R_{235}$、－ＮR_{235}Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ$R_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換された$C_1\sim C_{10}$アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－CO_2Ｈ、及び－CO_2－（$C_1\sim C_4$アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0\sim3}$－（$C_3\sim C_8$）シクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{2\sim4}$－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール、－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリール－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［Ｃ（R_{255}）（R_{260}）］$_{1\sim3}$－ＣＯ－Ｎ－（R_{255}）$_2$；－ＣＨ（アリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロアリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－ＣＨ（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のＮＨ、NR_{215}、Ｏ、又はＳ（＝Ｏ）$_{0\sim2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝Ｏ、－ＣＯ－Ｎ$R_{235}R_{240}$、又は－SO_2－（$C_1\sim C_4$アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている$C_2\sim C_{10}$アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている$C_2\sim C_{10}$アルキニル；

$-(CH_2)_{0\text{-}1}-CH((CH_2)_{0\text{-}6}-OH)-(CH_2)_{0\text{-}1}-$アリール; $-(CH_2)_{0\text{-}1}-CH((CH_2)_{0\text{-}6}-OH-(CH_2)_{0\text{-}1}-$ヘテロアリール; $-CH(-$アリール又は$-$ヘテロアリール$)-CO-O(C_1\text{-}C_4$ アルキル$)$; $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル $-NO_2$; $(C_1\text{-}C_6$アルキル$)-O-(C_1\text{-}C_6$ アルキル$)-OH$; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$; $-H$; 及び $-(CH_2)_{0\text{-}6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のR_{200}によって任意選択で置換されており、

各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のＲ２００によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のＲ２１０によって任意選択で置換されており、
Ｒ２００は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のＲ２０５基によって任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル；

OH; -NO2; ハロゲン; -CO2H; C≡N; -(CH2)0-4-CO-NR220R225; -(CH2)0-4-CO-(C1-C12 アルキル); -(CH2)0-4-CO-(C2-C12 アルケニル); -(CH2)0-4-CO-(C2-C12 アルキニル); -(CH2)0-4-CO-(C3-C7 シクロアルキル); -(CH2)0-4-CO-アリール; -(CH2)0-4-CO-ヘテロアリール; -(CH2)0-4-CO-ヘテロシクロアルキル; -(CH2)0-4-CO-O-R215; -(CH2)0-4-SO2-NR220R225; -(CH2)0-4-SO-(C1-C8 アルキル); -(CH2)0-4-SO2-(C1-C12 アルキル); -(CH2)0-4-SO2-(C3-C7 シクロアルキル); -(CH2)0-4-N(H又はR215)-CO-O-R215; -(CH2)0-4-N(H又はR215)-CO-N(R215)2; -(CH2)0-4-N-CS-N(R215)2; -(CH2)0-4-N(-H又はR215)-CO-R220; -(CH2)0-4-NR220R225; -(CH2)0-4-O-CO-(C1-C6 アルキル); -(CH2)0-4-O-P(O)-(OR240)2; -(CH2)0-4-O-CO-N(R215)2; -(CH2)0-4-O-CS-N(R215)2; -(CH2)0-4-O-(R215); -(CH2)0-4-O-(R215)-COOH; -(CH2)0-4-S-(R215); -(CH2)0-4-O-

－（ＣＨ２）０～４－Ｏ－（１個、２個、３個、又は５個の－Ｆによって任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキル）；Ｃ３～Ｃ７シクロアルキル；１個又は２個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルケニル；１個又は２個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルキニル；－（ＣＨ２）０～４－Ｎ（Ｈもしくは Ｒ２１５）－ＳＯ２－Ｒ２２０；及び（ＣＨ２）０～４－Ｃ３～Ｃ７シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；
各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２０５、Ｒ２１０、又はそれぞれ独立にＲ２０５もしくはＲ２１０である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２１０である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２０５、Ｒ２１０、又はそれぞれ独立にＲ２０５もしくはＲ２１０である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；
Ｒ２０５は、それぞれ出現するごとに、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ３、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）、及びＮ－（Ｃ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；
Ｒ２１０は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキル；１個、２個、又は３個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルケニル；１個、２個、又は３個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルキニル；ハロゲン；Ｃ１～Ｃ６アルコキシ；Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシ；－ＮＲ２２０Ｒ２２５；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ３～Ｃ７シクロアルキル；－ＣＯ－（Ｃ１～Ｃ４アルキル）；－ＳＯ２ＮＲ２３５Ｒ２４０；－ＣＯ－ＮＲ２３５Ｒ２４０；－ＳＯ２－（Ｃ１～Ｃ４アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；

R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－H、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－O－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、

アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、

ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、

各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；

R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にH又はC_1～C_6アルキルであり；

R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、H、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは

R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－O－、－S－、－SO_2－、及び－NR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；

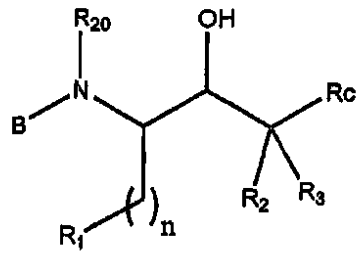
R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、H；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{1～2}$－S（O）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－アリール；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；及び－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－O－、－S－、又は－N（C_1～C_6アルキル）－であり、

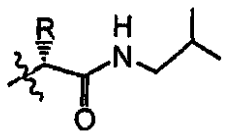
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、

各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換さ

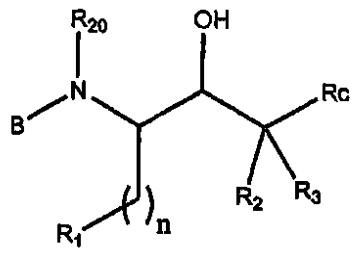
れ、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のＲ２１０によって任意選択で置換されている請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
次式（Ｉ）の置換アミノアルコール
【化２】



又は薬剤として許容可能なその塩及びエステル
［式中、Ｂは、Ｈ又はＣ１～Ｃ１０直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、Ｒ２０、Ｒ２、及びＲ３はＨであり、ｎは０であり、Ｒ１は３，５－ジフルオロフェニルであり、Ｒｃは次式
【化３】



であり、Ｒは、－ＯＢ又は－ＳＯ２Ｂによって任意選択で置換されているＣ１～Ｃ４直鎖もしくは分枝鎖アルキル基である］。
【請求項８】
アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、軽度認知障害（ＭＣＩ）の患者の治療、及びＭＣＩからＡＤへと進行する恐れのある患者においてアルツハイマー病の発生の防止又は遅延をするため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得るその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患もしくは状態を有し、又は患者がそうなるのを予防する際に、そのような治療を必要とする患者を治療する方法であって、次式（Ｉ）の置換アミノアルコール
【化４】



(I)

又は薬剤として許容可能なその塩及びエステル
［式中、Ｂは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；
Ｒ２０は、Ｈ又はＣ１～６アルキルもしくはアルケニルであり；

ｎは、０又は１であり；
R_1は、
（Ｉ）C_1～C_3アルキル、（C_1～C_3アルキル及びC_1～C_3アルコキシによって任意選択で置換された）C_1～C_7アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）、－ＯＣ＝Ｏ$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（ＩＩ）－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、
（ＩＩＩ）－CH_2－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、
（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（ＶＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-アリール}$）［式中、n_1は０又は１であり、$R_{1-アリール}$は、そのアリール環が１個、２個、３個、又は４個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、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、又はテトラリニルであって、その置換基は、
（Ａ）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（Ｃ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（Ｄ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（Ｇ）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（Ｈ）－ＯＨ、
（Ｉ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｊ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（Ｋ）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｌ）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、又は
（Ｎ）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である］、

（ＶＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{n1}$－（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$）［式中、ｎ$_1$は上記で定義したとおりであり、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は、
（Ａ）ピリジニル、
（Ｂ）ピリミジニル、
（Ｃ）キノリニル、
（Ｆ）ベンゾチエニル、
（Ｇ）インドリル、
（Ｈ）インドリニル、
（Ｉ）ピリダジニル、
（Ｊ）ピラジニル、
（Ｋ）イソインドリル、
（Ｌ）イソキノリル、
（Ｍ）キナゾリニル、
（Ｎ）キノキサリニル、
（Ｏ）フタラジニル、
（Ｐ）イミダゾリル、
（Ｑ）イソオキサゾリル、
（Ｒ）ピラゾリル、
（Ｓ）オキサゾリル、
（Ｔ）チアゾリル、
（Ｕ）インドリジニル、
（Ｖ）インダゾリル、
（Ｗ）ベンゾチアゾリル、
（Ｘ）ベンズイミダゾリル、
（Ｙ）ベンゾフラニル、
（Ｚ）フラニル、
（ＡＡ）チエニル、
（ＢＢ）ピロリル、
（ＣＣ）オキサジアゾリル、
（ＤＤ）チアジアゾリル、
（ＥＥ）トリアゾリル、
（ＦＦ）テトラゾリル、
（ＩＩ）オキサゾロピリジニル、
（ＪＪ）イミダゾピリジニル、
（ＫＫ）イソチアゾリル、
（ＬＬ）ナフチリジニル、
（ＭＭ）シンノリニル、
（ＮＮ）カルバゾリル、
（ＯＯ）β－カルボリニル、
（ＰＰ）イソクロマニル、
（ＱＱ）クロマニル、
（ＳＳ）テトラヒドロイソキノリニル、
（ＴＴ）イソインドリニル、
（ＵＵ）イソベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＶＶ）イソベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＷＷ）イソベンゾチエニル、
（ＸＸ）ベンズオキサゾリル、
（ＹＹ）ピリドピリジニル、
（ＺＺ）ベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＡＡＡ）ベンゾテトラヒドロチエニル、

（ＢＢＢ）プリニル、
（ＣＣＣ）ベンゾジオキソリル、
（ＤＤＤ）トリアジニル、
（ＥＥＥ）フェノキサジニル、
（ＦＦＦ）フェノチアジニル、
（ＧＧＧ）プテリジニル、
（ＨＨＨ）ベンゾチアゾリル、
（ＩＩＩ）イミダゾピリジニル、
（ＪＪＪ）イミダゾチアゾリル、
（ＫＫＫ）ジヒドロベンズイソキサジニル、
（ＬＬＬ）ベンズイソキサジニル、
（ＭＭＭ）ベンズオキサジニル、
（ＮＮＮ）ジヒドロベンズイソチアジニル、
（ＯＯＯ）ベンゾピラニル、
（ＰＰＰ）ベンゾチオピラニル、
（ＱＱＱ）クマリニル、
（ＲＲＲ）イソクマリニル、
（ＳＳＳ）クロモニル、
（ＴＴＴ）クロマノニル、及び
（ＵＵＵ）ピリジニル－Ｎ－オキシド
からなる群から選択され、

$R_{1-ヘテロアリール}$基は、$R_{1-ヘテロアリール}$基の新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{N-ヘテロアリール}$基のいずれかの環上原子によって－（CH_2）$_{n1}$－に結合しており、ヘテロアリールは、

（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（１１）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（１２）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）

、又は
（１４）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）
のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、ｎ$_1$が０であるとき、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は炭素鎖に窒素で結合しない］、
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{n1}$－（Ｒ$_{1-複素環}$）［式中、ｎ$_1$は上記で定義したとおりであり、Ｒ$_{1-複素環}$は、
（Ａ）モルホリニル、
（Ｂ）チオモルホリニル、
（Ｃ）チオモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｄ）チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、
（Ｅ）ピペラジニル、
（Ｆ）ホモピペラジニル、
（Ｇ）ピロリジニル、
（Ｈ）ピロリニル、
（Ｉ）テトラヒドロピラニル、
（Ｊ）ピペリジニル、
（Ｋ）テトラヒドロフラニル、
（Ｌ）テトラヒドロチエニル、
（Ｍ）ホモピペリジニル、
（Ｎ）ホモモルホリニル、
（Ｏ）ホモチオモルホリニル、
（Ｐ）ホモモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｑ）ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、及び
（Ｒ）オキサゾリジノニル
からなる群から選択され、
Ｒ$_{1-複素環}$基は、Ｒ$_{1-複素環}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親Ｒ$_{1-複素環}$基のいずれかの原子によって結合しており、
複素環は、
（１）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、及びＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する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）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、
（７）－ＮＲ$_{N-2}$Ｒ$_{N-3}$（Ｒ$_{N-2}$及びＲ$_{N-3}$は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された

C_3～C_7シクロアルキル、
（１１）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（１２）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１４）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）、又は
（１５）＝Ｏ
のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、n_1が０であるとき、$R_{1-複素環}$は炭素鎖に窒素で結合しない］、あるいは
（ＩＸ）Ｇ－Ｌ－Ａ－Ｗ－［式中、Ａは、（Ｉ）その環が１個又は２個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルであって、その置換基が、
（Ａ）－NO_2、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ’は以下で定義する）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと
（ｂ）－$(CH_2)_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（C_2～C_6アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、C_1～C_6アルキル、－$(CH_2)_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）であり、$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒは、Ｈ、C_1～C_6アルキル、－$(CH_2)_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）であり、$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｉ）－CH_2OH、
（Ｊ）－ＣＯ－（C_1～C_6）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、C_1～C_6アルキル、－$(CH_2)_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）であり、$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｌ）－SO_2ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、C_1～C_6アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－C_2～C_6アルケニル、又は
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－C_2～C_6アルキニル
であり、（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）はそれぞれ出現するごとに、－CF_3、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、C_1～C_3アルキオキシ、－OCF_3、－NH_2、－ＯＨ、及び－ＣＮのうちの１個から３個によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの；
（ＩＩ）上記で定義したような$R_{1-ヘテロアリール}$であって、$R_{1-ヘテロアリール}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$R_{1-ヘテロアリール}$が、
（Ａ）－NO_2、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと
（ｂ）－$(CH_2)_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）

とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、及び（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）であり、$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒ及び$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｉ）－$ＣＨ_{２}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’、及び$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$ＳＯ_{２}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、及び
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキニル
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の置換基によって任意選択で置換されており、
（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）がそれぞれ出現するごとに、－$ＣＦ_{３}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキオキシ、－ＯＣ$Ｆ_{３}$、－$ＮＨ_{２}$、－ＯＨ、及び－ＣＮからなる群からそれぞれ独立に選択された１個から３個の置換基によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの、あるいは
（ＩＩＩ）上記で定義したような$Ｒ_{１－複素環}$であって、$Ｒ_{１－複素環}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$Ｒ_{１－ヘテロアリール}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル、
（３）－$ＣＦ_{３}$、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、
（６）－Ｏ－$ＣＦ_{３}$、
（７）－$ＮＨ_{２}$、
（８）－ＯＨ、及び
（９）－Ｃ≡Ｎ
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個から２個の置換基によって任意選択で置換されており、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないものであり、
Ｗは、－Ｓ（Ｏ）$_{０～２}$－、－Ｏ－、－Ｎ－、又は不在であり、Ｎは、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルキルによって任意選択で置換されており、

Ｌは、**–CO-, --S(O)$_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-,**

結合であり、あるいはＬは、Ｇが不在であるとき不在であり、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立に、Ｈ；ＯＨ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルコキシ、及び最高で５個の－Ｆによって任意選択で置換された$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルキルであり；
Ｇは、
（Ｉ）－$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルキル）、
（Ｃ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルコキシ、

（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_2$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群から選択された１個の置換基によって任意選択で置換されたもの、
（ＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$－（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_2$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されていてよいもの、
（ＩＩＩ）－（ＣＲ’Ｒ”）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ’、Ｒ”、及びＲ$_{1-アリール}$は、上記で定義したとおりである）、
（ＩＶ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｖ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおりである）、
（ＶＩ）－Ｃ（Ｒ$_{C-1}$）（Ｒ$_{C-2}$）－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ$_{C-3}$であって、Ｒ$_{C-1}$及びＲ$_{C-2}$が、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（Ｃ）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｅ）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル）－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｇ）－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-4}$－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C'-アリール}$（Ｒ$_{C-4}$は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は）
（Ｈ）ＮＲ$_{C-5}$－（Ｒ$_{C-5}$は、－又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、Ｒ$_{C'-アリール}$は上記で定義したとおりである）、及び
（Ｉ）－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-4}$－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{C-4}$及びＲ$_{C-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群からそれぞれ独立に選択されており、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｅ）のＣ$_0$は単

に結合に過ぎず、R_{C-3}が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（ｃ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｄ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｅ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）であるもの；
（ＶＩＩ）フェニルもしくはヘテロアリール環に縮合した－シクロペンチルもしくは－シクロヘキシル環であって、ヘテロアリールは上記で定義したとおりであり、フェニル及びヘテロアリールが、
（Ｇ）C_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－CF_3、
（Ｃ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（Ｄ）C_1～C_3アルコキシ、
（Ｅ）－OCF_3、
（Ｆ）－NH_2、
（Ｇ）－ＯＨ、
（Ｈ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｉ）－NO_2、
（Ｊ）－ＣＯ－ＯＨ、
（Ｋ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと
（ｂ）－（C_0～C_2アルキル）－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｌ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－Ｏ－（C_2～C_5アルキル）－ＣＯＯＨ、又は
（Ｎ）－ＯＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｏ）－ＮＲ－Ｒ’（Ｒ及びＲ’は上記で定義したとおり）、
（Ｐ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｑ）－CF_3、
（Ｒ）－OCF_3、
（Ｓ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｔ）－ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｕ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｖ）－CH_2OH、
（Ｗ）－ＣＯ－（C_1～C_6）アルキル、
（Ｘ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、又は
（Ｙ）－SO_2ＮＲＲ’（Ｒは上記で定義したとおり）
のうちの１個、２個、又は３個によって任意選択で置換されているもの；あるいは
（ＶＩＩＩ）－（CH_2）$_2$－Ｏ－（CH_2）$_2$－ＯＨであり；
R_2は、
（Ｉ）－Ｈ、
（ＩＩ）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（ＩＩＩ）－（CH_2）$_{0～4}$－R_{2-1}（R_{2-1}は$R_{1-アリール}$又は$R_{1-ヘテロ}$

アリールであり、$R_{1-アリール}$及び$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、及び
（ＶＩ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された－$(CH_2)_{0\sim4}$－C_3～C_7シクロアルキル
からなる群から選択されており；
R_3は、
（Ｉ）－Ｈ、
（ＩＩ）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（ＩＩＩ）－$(CH_2)_{0\sim4}$－R_{2-1}（R_{2-1}は$R_{1-アリール}$又は$R_{1-ヘテロアリール}$であり、$R_{1-アリール}$及び$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ＩＶ）１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（Ｖ）１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、及び
（ＶＩ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された－$(CH_2)_{0\sim4}$－C_3～C_7シクロアルキル
からなる群から選択されており；
R_2及びR_3は、これらが結合している炭素原子と一緒になって３個、４個、５個、６個、及び７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、－NR_{N-2}－からなる群から選択されたヘテロ原子で置換され、R_{N-2}は以下で定義するとおりであり；並びに
R_Cは、R_{205}、－ＯＣ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0\sim2}R_{235}$、－ＮR_{235}Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、及びＳ（＝Ｏ）$_2$Ｎ$R_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたC_1～C_{10}アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－CO_2H、及び－CO_2－（C_1～C_4アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－$(CH_2)_{0\sim3}$－（C_3～C_8）シクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロアリール、－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－アリール－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－アリール－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロアリール－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－$[C(R_{255})(R_{260})]_{1\sim3}$－ＣＯ－Ｎ－$(R_{255})_2$；－ＣＨ（アリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロアリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロシ

クロアルキル）$_2$；－ＣＨ（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のＮＨ、ＮＲ$_{215}$、Ｏ、又はＳ（＝Ｏ）$_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にＲ$_{205}$、＝Ｏ、－ＣＯ－ＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、又は－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル；１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル；

-$(CH_2)_{0-1}$-CH(($CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-アリール; -$(CH_2)_{0-1}$-CH(($CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-ヘテロアリール; -CH(-アリール又は-ヘテロアリール)-CO-O(C_1-C_4アルキル); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-フェニル -NO_2; (C_1-C_6アルキル)-O-(C_1-C_6アルキル)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; 及び-$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$);

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のＲ$_{200}$によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のＲ$_{200}$によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のＲ$_{210}$によって任意選択で置換されており、
Ｒ$_{200}$は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル；

OH; -NO_2; ハロゲン; –CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12}アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12}アルケニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12}アルキニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-アリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-ヘテロアリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-ヘテロシクロアルキル; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12}アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H又はR_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-

－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｏ－（１個、２個、３個、又は５個の－Ｆによって任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）；Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル；１個又は２個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル；１個又は２個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル；－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｎ（ＨもしくはR_{215}）－ＳＯ$_2$－Ｒ$_{220}$；及び（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；
各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ$_{205}$、Ｒ$_{210}$、又はそ

れぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC$_1$～C$_6$アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC$_1$～C$_6$アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；
R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C$_1$～C$_6$アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、C$_1$～C$_6$アルコキシ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（C$_1$～C$_6$アルキル）、及びＮ－（C$_1$～C$_6$アルキル）（C$_1$～C$_6$アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC$_1$～C$_6$アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC$_2$～C$_6$アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC$_2$～C$_6$アルキニル；ハロゲン；C$_1$～C$_6$アルコキシ；C$_1$～C$_6$ハロアルコキシ；－Ｎ$R_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC$_3$～C$_7$シクロアルキル；－ＣＯ－（C$_1$～C$_4$アルキル）；－ＳＯ$_2$Ｎ$R_{235}R_{240}$；－ＣＯＮ$R_{235}R_{240}$；－ＳＯ$_2$－（C$_1$～C$_4$アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C$_1$～C$_6$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（アリール）、C$_2$～C$_6$アルケニル、C$_2$～C$_6$アルキニル、C$_3$～C$_7$シクロアルキル、及び－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C$_1$～C$_6$アルキル、ヒドロキシC$_1$～C$_6$アルキル、アミノC$_1$～C$_6$アルキル、ハロC$_1$～C$_6$アルキル、－C$_3$～C$_7$シクロアルキル、－（C$_1$～C$_2$アルキル）－（C$_3$～C$_7$シクロアルキル）、－（C$_1$～C$_6$アルキル）－Ｏ－（C$_1$～C$_3$アルキル）、－C$_2$～C$_6$アルケニル、－C$_2$～C$_6$アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C$_1$～C$_6$アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及び－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC$_1$～C$_6$アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C$_1$～C$_4$アルキル、C$_1$～C$_4$アルキルアリール、C$_1$～C$_4$アルキルヘテロアリール、C$_1$～C$_4$ヒドロキシアルキル、C$_1$～C$_4$アルコキシ、C$_1$～C$_4$ハロアルコキシ、－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－C$_3$～C$_7$シクロアルキル、C$_2$～C$_6$アルケニル、C$_2$～C$_6$アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは
R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、

又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ$_2$－、及び－ＮＲ$_{220}$－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；
Ｒ$_{255}$及びＲ$_{260}$は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル；１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルケニル；１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル；－（ＣＨ$_2$）$_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）；１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されている－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル；－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）－アリール；－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロアリール；－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{265}$－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－アリール；－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{265}$－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－ヘテロアリール；及び－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{265}$－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
Ｒ$_{265}$は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）－であり、
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、Ｒ$_{205}$、Ｒ$_{210}$、又はそれぞれ独立にＲ$_{205}$もしくはＲ$_{210}$である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである、１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のＲ$_{200}$によって任意選択で置換され、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のＲ$_{210}$によって任意選択で置換されている］からなる群から選択された治療有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項９】
Ｒ$_1$がＧ－Ｌ－Ａ－Ｅ－Ｗ－であって、Ｅは、結合又はＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキレンであり、
Ａは、
（Ｉ）アリール又はシクロアルキルであって、各アリール又はシクロアルキルが、独立に選択された１個、２個、又は３個のＲ$_{100}$基によって任意選択で置換され、Ｒ$_{100}$が、
（Ａ）－ＮＯ$_2$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ及びＲ’は、それぞれ独立に、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、又は－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－アリールもしくは－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－シクロアルキルであり、各アリール又はシクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アミノ、モノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、又はジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノによって任意選択で置換されている）、
（Ｄ）－ＣＯ$_2$－Ｒ$_{25}$（Ｒ$_{25}$は、（ａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（ｂ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－シクロアルキル、
（ｃ）アリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アミノ、モノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノ、又はジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルアミノによって任意選択で置換されている－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－アリール、及び
（ｄ）水素からなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ$_2$－Ｒ$_{25}$、
（Ｆ）－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキル）－ＣＯ$_2$Ｈ、
（Ｇ）ＮＲＲ’、
（Ｈ）－ＳＲ、
（Ｉ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（Ｊ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、

（Ｋ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’、
（Ｌ）－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’、
（Ｍ）－ＣＯ$_2$Ｈ、
（Ｎ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$アルケニル、１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキニル、－ＣＦ$_3$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、又はＣＮ、
（Ｏ）ハロゲン、及び
（Ｐ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－ＯＨであるもの；
（ＩＩ）Ｅが結合であるとき、ヘテロアリール基がその炭素原子の１個を通してＷに結合するという条件で、独立に選択された１個又は２個のＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（ＩＩＩ）Ｅが結合であるとき、複素環基がその炭素原子の１個を通してＷに結合するという条件で、独立に選択された１個又は２個のＲ$_{200}$基によって任意選択で置換されている複素環であって、Ｒ$_{200}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、
（３）－ＣＦ$_3$、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（５）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、
（６）－ＯＣＦ$_3$、
（７）－ＮＨ$_2$、
（８）－ＯＨ、又は
（９）－Ｃ≡Ｎであるものであり；
Ｗは、結合、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ）－であり、Ｒは、水素又はＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；
Ｌは、Ｇが不在であるとき結合又は不在であり、あるいはＬは、

–C(O)-, -S(O)-, -SO$_2$-, -O-, -C(R$_{110}$)(R$_{112}$)O-, -OC(R$_{110}$)(R$_{112}$)-, -N(R$_{110}$)-, -CON(R$_{110}$)-, -N(R$_{110}$)CO-, -C(R$_{110}$)(R')-,-C(OH)R$_{110}$-, -SO$_2$NR$_{110}$-, -N(R$_{110}$)SO$_2$-, -N(R$_{110}$)CON(R$_{112}$)-, N(R$_{110}$)CSN(R$_{112}$)-, -OCO$_2$-, -NCO$_2$-, 又は **-OCON(R$_{110}$)-,**

であり、Ｒ$_{110}$及びＲ$_{112}$は、それぞれ独立に水素又はＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルは、ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、又は１個から５個のＦによって任意選択で置換されており；
Ｇは、不在又は
（Ｉ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯ$_2$Ｈ、
（Ｂ）－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＲＲ’、
（Ｆ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル鎖、
（Ｋ）Ｒ$_{100}$によって任意選択で置換されているアリール、

（Ｌ）R_{100}によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（Ｍ）C_1～C_6アルキル
からそれぞれ独立に選択された最高で３個の基によって任意選択で置換されているもの；
（ＩＩ）－（CH_2）$_{0～3}$－（C_3～C_7）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－CO_2H、
（Ｂ）－CO_2－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｃ）C_1～C_6アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－NH_2、
（Ｆ）－C_1～C_6ハロアルキル、
（Ｇ）－（C_1～C_{10}アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－C_1～C_{10}アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－C_1～C_{10}アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_{10}アルキル鎖、
（Ｋ）R_{100}によって任意選択で置換されているアリール、
（Ｌ）R_{100}によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（ｍ）モノ（C_1～C_6アルキル）アミノ、及び
（ｎ）ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ、
（ｏ）C_1～C_6アルキル
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されているもの；
（ＩＩＩ）アリールがR_{100}によって任意選択で置換されている－（ＣＲＲ）$_{0～4}$－アリール；
（ＩＶ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；
（Ｖ）複素環が１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－複素環、
（ＶＩ）－Ｃ（R_{10}）（R_{12}）－ＣＯ－ＮＨ－R_{14}［式中、R_{10}及びR_{12}は、同じでも異なってもよく、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｃ）アリールが、独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって　任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－アリール、
（Ｄ）ヘテロアリールが、独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール、
（Ｅ）複素環が１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－複素環、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（Ｇ）１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている複素環、
（Ｈ）－（CH_2）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｉ）－（CH_2）$_{1～4}$－Ｙ－（CH_2）$_{1～4}$－アリール（Ｙは、－Ｏ－、－Ｓ－、又はNR_{C-5}－であり、R_{16}は、水素又はC_1～C_6アルキルであり、アリールは、独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって任意選択で置換されている）、
（Ｊ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{1～4}$－Ｙ－（CH_2）$_{1～4}$－ヘテロアリール、及び
（Ｋ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換され

ている－アリール
からなる群から選択され、
R_{14}は、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｃ）独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって任意選択で置換されている－アリール、
（Ｄ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－ヘテロアリール、
（Ｅ）１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている－複素環、
（Ｆ）アリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－アリール、
（Ｇ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール、
（Ｈ）複素環が１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－複素環、
（Ｉ）－（CH_2）$_{0～2}$－Ｏ－（CH_2）$_{0～2}$－ＯＨである］であり；
R_4及びR_5は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、又はC_1～C_4アルキルである請求項５に記載の方法。
【請求項１０】
R_1が、－（CH_2）$_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；又は
ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、－C_1～C_3アルコキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、－ＯＣ（＝Ｏ）－アミノ、－アミノ－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、及び－ＯＣ（＝Ｏ）－モノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、もしくは３個の基、又はC_1～C_{10}アルキルによって任意選択で置換されている－C_1～C_3アルコキシによって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、アミノ、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル又はC_2～C_6アルキニル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－$NR_7R'_7$、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキル、－SO_2－アミノ、－SO_2－モノもしくはジアルキルアミノ、－Ｃ（＝Ｏ）－アミノ、－Ｃ（＝Ｏ）－モノもしくはジアルキルアミノ、－SO_2－（C_1～C_4）アルキルからそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の基によって環部分がそれぞれ任意選択で置換されている、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－C_1～C_6アルキル－アリール、－C_1～C_6アルキル－ヘテロアリール、又はC_1～C_6アルキル－ヘテロシクリル；又は
それぞれ独立にハロゲンである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－C_1～C_6アルコキシ；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、アミノ、－C_1～C_6アルキル、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、－C_1～C_3アルコキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、及びC_1～C_3アルキルからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されているC_1～C_{10}アルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、アミノ、－C_1～C_6アルキル、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているC_2～C_6アルケ

ニル、アルカ（ジ）エニル、C_2～C_6アルキニル、又はアルカ（ジ）イニルであり；ヘテロシクリル基が、任意選択でさらにオキソによって置換されている請求項５に記載の化合物。

【請求項１１】

請求項８に記載の方法であって、

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アルコキシによって任意選択で置換された）C_1～C_7アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）、－ＯＣ＝Ｏ$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、

（ＩＩ）－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、

（ＩＩＩ）－CH_2－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、

（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、

（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、

（ＶＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-アリール}$）［式中、n_1は０又は１であり、$R_{1-アリール}$は、そのアリール環が１個、２個、３個、又は４個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、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、又はテトラリニルであって、その置換基は、

（Ａ）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、

（Ｂ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、

（Ｃ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、

（Ｄ）－Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、

（Ｆ）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、

（Ｇ）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、

（Ｈ）－ＯＨ、

（Ｉ）－Ｃ≡Ｎ、

（Ｊ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、

（Ｋ）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、

（Ｌ）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）

、
（Ｍ）－ＣＯ－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
又は
（Ｎ）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）である］、
（ＶＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{n1}$－（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$）［式中、ｎ$_1$は上記で定義したとおりであり、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は、
（Ａ）ピリジニル、
（Ｂ）ピリミジニル、
（Ｃ）キノリニル、
（Ｆ）ベンゾチエニル、
（Ｇ）インドリル、
（Ｈ）インドリニル、
（Ｉ）ピリダジニル、
（Ｊ）ピラジニル、
（Ｋ）イソインドリル、
（Ｌ）イソキノリル、
（Ｍ）キナゾリニル、
（Ｎ）キノキサリニル、
（Ｏ）フタラジニル、
（Ｐ）イミダゾリル、
（Ｑ）イソオキサゾリル、
（Ｒ）ピラゾリル、
（Ｓ）オキサゾリル、
（Ｔ）チアゾリル、
（Ｕ）インドリジニル、
（Ｖ）インダゾリル、
（Ｗ）ベンゾチアゾリル、
（Ｘ）ベンズイミダゾリル、
（Ｙ）ベンゾフラニル、
（Ｚ）フラニル、
（ＡＡ）チエニル、
（ＢＢ）ピロリル、
（ＣＣ）オキサジアゾリル、
（ＤＤ）チアジアゾリル、
（ＥＥ）トリアゾリル、
（ＦＦ）テトラゾリル、
（ＩＩ）オキサゾロピリジニル、
（ＪＪ）イミダゾピリジニル、
（ＫＫ）イソチアゾリル、
（ＬＬ）ナフチリジニル、
（ＭＭ）シンノリニル、
（ＮＮ）カルバゾリル、
（ＯＯ）β－カルボリニル、
（ＰＰ）イソクロマニル、
（ＱＱ）クロマニル、
（ＳＳ）テトラヒドロイソキノリニル、
（ＴＴ）イソインドリニル、
（ＵＵ）イソベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＶＶ）イソベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＷＷ）イソベンゾチエニル、

（ＸＸ）ベンズオキサゾリル、
（ＹＹ）ピリドピリジニル、
（ＺＺ）ベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＡＡＡ）ベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＢＢＢ）プリニル、
（ＣＣＣ）ベンゾジオキソリル、
（ＤＤＤ）トリアジニル、
（ＥＥＥ）フェノキサジニル、
（ＦＦＦ）フェノチアジニル、
（ＧＧＧ）プテリジニル、
（ＨＨＨ）ベンゾチアゾリル、
（ＩＩＩ）イミダゾピリジニル、
（ＪＪＪ）イミダゾチアゾリル、
（ＫＫＫ）ジヒドロベンズイソキサジニル、
（ＬＬＬ）ベンズイソキサジニル、
（ＭＭＭ）ベンズオキサジニル、
（ＮＮＮ）ジヒドロベンズイソチアジニル、
（ＯＯＯ）ベンゾピラニル、
（ＰＰＰ）ベンゾチオピラニル、
（ＱＱＱ）クマリニル、
（ＲＲＲ）イソクマリニル、
（ＳＳＳ）クロモニル、
（ＴＴＴ）クロマノニル、及び
（ＵＵＵ）ピリジニル－Ｎ－オキシド
からなる群から選択され、

$R_{1-ヘテロアリール}$基は、$R_{1-ヘテロアリール}$基の新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{N-ヘテロアリール}$基のいずれかの環上原子によって－（CH_2）$_{n\ 1}$－に結合しており、ヘテロアリールは、

（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、

（１１）－ＣＯ－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル）、
（１２）－$ＳＯ_{2}$－$ＮＲ_{1-a}Ｒ_{1-b}$（$Ｒ_{1-a}$及び$Ｒ_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$ＮＲ_{1-a}Ｒ_{1-b}$（$Ｒ_{1-a}$及び$Ｒ_{1-b}$は上記で定義したとおり）、又は
（１４）－$ＳＯ_{2}$－（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル）のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、$ｎ_{1}$が０であるとき、$Ｒ_{1-ヘテロアリール}$は炭素鎖に窒素部分で結合しない］、
（ＶＩＩＩ）－$（ＣＨ_{2}）_{ｎ1}$－（$Ｒ_{1-複素環}$）［式中、$ｎ_{1}$は上記で定義したとおりであり、$Ｒ_{1-複素環}$は、
（Ａ）モルホリニル、
（Ｂ）チオモルホリニル、
（Ｃ）チオモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｄ）チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、
（Ｅ）ピペラジニル、
（Ｆ）ホモピペラジニル、
（Ｇ）ピロリジニル、
（Ｈ）ピロリニル、
（Ｉ）テトラヒドロピラニル、
（Ｊ）ピペリジニル、
（Ｋ）テトラヒドロフラニル、
（Ｌ）テトラヒドロチエニル、
（Ｍ）ホモピペリジニル、
（Ｎ）ホモモルホリニル、
（Ｏ）ホモチオモルホリニル、
（Ｐ）ホモモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｑ）ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、及び
（Ｒ）オキサゾリジノニル
からなる群から選択され、
$Ｒ_{1-複素環}$基は、$Ｒ_{1-複素環}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わるようにその水素で置換された、親$Ｒ_{1-複素環}$基のいずれかの原子によって結合しており、複素環は、
（１）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、$－ＮＲ_{1-a}Ｒ_{1-b}$（$Ｒ_{1-a}$及び$Ｒ_{1-b}$は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{3}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{3}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルコキシ、$－ＮＲ_{1-a}Ｒ_{1-b}$（$Ｒ_{1-a}$及び$Ｒ_{1-b}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有する$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{3}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルコキシ、及び$ＮＲ_{1-a}Ｒ_{1-b}$（$Ｒ_{1-a}$及び$Ｒ_{1-b}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルコキシ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された$－Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルコキシ、
（７）$－ＮＲ_{Ｎ-2}Ｒ_{Ｎ-3}$（$Ｒ_{Ｎ-2}$及び$Ｒ_{Ｎ-3}$は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、

（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された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$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１４）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、又は
（１５）＝Ｏのうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、ｎ$_1$が０であるとき、Ｒ$_{1-複素環}$は炭素鎖に窒素部分で結合しない］、あるいは
（ＩＸ）Ｇ－Ｌ－Ａ－Ｗ－［式中、Ａは、（Ｉ）その環が１個又は２個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルであって、その置換基が、
（Ａ）－ＮＯ$_2$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ’は以下で定義する）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は、
（ａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルと
（ｂ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒは、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｉ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｌ）－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、又は
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル
であり、（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）はそれぞれ出現するごとに、－ＣＦ$_3$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキオキシ、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、及びＣＮのうちの１個から３個によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの；
（ＩＩ）上記で定義したようなＲ$_{1-ヘテロアリール}$であって、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$が、
（Ａ）－ＮＯ$_2$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、

（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は、
（ａ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルと
（ｂ）－（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）（$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、及び（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）であり、$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒ及び$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｉ）－$ＣＨ_{２}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’、及び$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$ＳＯ_{２}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、及び
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキニル
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の置換基によって任意選択で置換され、
（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）がそれぞれ出現するごとに、－$ＣＦ_{３}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキオキシ、－$ＯＣＦ_{３}$、－$ＮＨ_{２}$、－ＯＨ、及びＣＮからなる群からそれぞれ独立に選択された１個から３個の置換基によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの、又は
（ＩＩＩ）上記で定義したような$Ｒ_{１－複素環}$であって、$Ｒ_{１－複素環}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$Ｒ_{１－ヘテロアリール}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル、
（３）－$ＣＦ_{３}$、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、
（６）－Ｏ－$ＣＦ_{３}$、
（７）－$ＮＨ_{２}$、
（８）－ＯＨ、及び
（９）－Ｃ≡Ｎ
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個から２個の置換基によって任意選択で置換されており、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないものであり、
Ｗは、－Ｓ（Ｏ）$_{０～２}$－、－Ｏ－、－Ｎ－、又は不在であり、Ｎは、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルキルによって任意選択で置換されており、

Ｌは、**--CO-, --S(O)$_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-,**

結合であり、あるいはＬは、Ｇが不在であるとき不在であり、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立に、Ｈ；ＯＨ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルコキシ、及び最高で５個の－Ｆによって任意選択で置換された$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルキルであり；
Ｇは、

（Ｉ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群から選択された１個の置換基によって任意選択で置換されたもの、
（ＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～3}$－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されていてよいもの、
（ＩＩＩ）－（ＣＲ’Ｒ”）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ’、Ｒ”、及びＲ$_{1-アリール}$は、上記で定義したとおりである）、
（ＩＶ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｖ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおりである）、
（ＶＩ）－Ｃ（Ｒ$_{C-1}$）（Ｒ$_{C-2}$）－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ$_{C-3}$であって、Ｒ$_{C-1}$及びＲ$_{C-2}$が、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｃ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｅ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｇ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-4}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C'-アリール}$（Ｒ$_{C-4}$は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は）
（Ｈ）－ＮＲ$_{C-5}$－（Ｒ$_{C-5}$は、－又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ$_{C'-アリー}$

ルは上記で定義したとおりである）、及び
（Ｉ）－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{Ｃ－4}$－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－Ｒ$_{Ｃ－ヘテロアリール}$（Ｒ$_{Ｃ－4}$及びＲ$_{Ｃ－ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群からそれぞれ独立に選択されており、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｅ）のＣ$_0$は単に結合に過ぎず、Ｒ$_{Ｃ－3}$が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（ｃ）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル）－Ｒ$_{1－アリール}$（Ｒ$_{1－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｄ）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル）－Ｒ$_{1－ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1－ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｅ）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_4$アルキル）－Ｒ$_{1－複素環}$（Ｒ$_{1－複素環}$は上記で定義したとおり）であるもの；
（ＶＩＩ）フェニルもしくはヘテロアリール環に縮合した－シクロペンチルもしくは－シクロヘキシル環であって、ヘテロアリールは上記で定義したとおりであり、フェニル及びヘテロアリールが、
（Ｈ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（Ｂ）－ＣＦ$_3$、
（Ｃ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（Ｄ）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、
（Ｅ）－ＯＣＦ$_3$、
（Ｆ）－ＮＨ$_2$、
（Ｇ）－ＯＨ、
（Ｈ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｉ）－ＮＯ$_2$、
（Ｊ）－ＣＯ－ＯＨ、
（Ｋ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{Ｎ－5}$（Ｒ$_{Ｎ－5}$は、
（ａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルと
（ｂ）－（Ｃ$_0$～Ｃ$_2$アルキル）－（Ｒ$_{1－アリール}$）（Ｒ$_{1－アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｌ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{Ｎ－5}$（Ｒ$_{Ｎ－5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_5$アルキル）－ＣＯＯＨ、又は
（Ｎ）－ＯＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｏ）－ＮＲ－Ｒ’（Ｒ及びＲ’は上記で定義したとおり）、
（Ｐ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｑ）－ＣＦ$_3$、
（Ｒ）－ＯＣＦ$_3$、
（Ｓ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｔ）－ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｕ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｖ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（Ｗ）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、
（Ｘ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、又は
（Ｙ）－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’（Ｒは上記で定義したとおり）
のうちの１個、２個、又は３個によって任意選択で置換されているもの、あるいは
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＯＨである方法。
【請求項１２】
Ｒ$_Ｃ$が、Ｒ$_{205}$、－ＯＣ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0～2}$Ｒ$_{235}$、－ＮＲ$_{235}$Ｃ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、－Ｃ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$

$NR_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたC_1～C_{10}アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－CO_2H、及び－CO_2－（C_1～C_4アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～3}$－（C_3～C_8）シクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{1～4}$－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール、－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリールヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［$C(R_{255})(R_{260})$］$_{1～3}$－CO－N－（R_{255}）$_2$；－CH（アリール）$_2$；－CH（ヘテロアリール）$_2$；－CH（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－CH（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のNH、NR_{215}、O、又はS（＝O）$_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝O、－CO－$NR_{235}R_{240}$、又は－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-$アリール；$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}-$ヘテロアリール；$-CH(-$アリール又は$-$ヘテロアリール$)-CO-O(C_1-C_4$アルキル$)$；$-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル$-NO_2$；$(C_1-C_6$アルキル$)-O-(C_1-C_6$アルキル$)-OH$；$-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$；$-H$；及び$-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$；

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されており、
R_{200}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル；

OH; -NO_2; ハロゲン; –
CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルケニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルキニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO- アリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO- ヘテロアリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO- ヘテロシクロアルキル ;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H又はR_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-

１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{0～4}$－N（HもしくはR_{215}）－SO_2－R_{220}；及び－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；

R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_6アルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_6アルキル）、及びＮ－（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－$SO_2NR_{235}R_{240}$；－ＣＯ－$NR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；

R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－H、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－O－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、

アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、

ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、

各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；

R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にH又はC_1～C_6アルキルであり；

R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、H、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは

R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－O－、－S－、－SO_2－、及びNR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；

R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、H；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{1～2}$－S（O）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－アリール；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；及び－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－O－、－S－、又はN（C_1～C_6アルキル）－であり、

各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、

各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、

各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている請求項８に記載の方法。

【請求項１３】

R_Cが、R_{205}、－OC＝O$NR_{235}R_{240}$、－S（＝O）$_{0～2}R_{235}$、－NR_{235}C＝O$NR_{235}R_{240}$、－C＝O$NR_{235}R_{240}$、及び－S（＝O）$_2NR_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたC_1～C_{10}アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－

CO_2H、及び－CO_2－（C_1～C_4アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～3}$－（C_3～C_8）シクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{2～4}$－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール、－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［$C(R_{255})(R_{260})$］$_{1～3}$－CO－N－（R_{255}）$_2$；－CH（アリール）$_2$；－CH（ヘテロアリール）$_2$；－CH（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－CH（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のNH、NR_{215}、O、又はS（＝O）$_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝O、－CO－$NR_{235}R_{240}$、又は－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-$アリール; $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}-$ヘテロアリール; $-CH(-$アリール又は$-$ヘテロアリール$)-CO-O(C_1-C_4$ アルキル$)$; $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル $-NO_2$; $(C_1-C_6$アルキル$)-O-(C_1-C_6$アルキル$)-OH$; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$; $-H$; 及び $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$;

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されており、
R_{200}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル；

OH; -NO_2; ハロゲン; –
CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルケニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルキニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-アリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-ヘテロアリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-ヘテロシクロアルキル; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H又はR_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O

１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{0～4}$－N（HもしくはR_{215}）－SO_2－R_{220}；及び－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；
各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；
R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_6アルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_6アルキル）、及びＮ－（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－$SO_2NR_{235}R_{240}$；－$CONR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；

R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－H、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－O－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、

アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、

ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、

各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；

R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にH又はC_1～C_6アルキルであり；

R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、H、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは

R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－O－、－S－、－SO_2－、及び－NR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；

R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、H；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{1～2}$－S（O）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－アリール；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；及び－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－O－、－S－、又は－N（C_1～C_6アルキル）－であり、

各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、

各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、

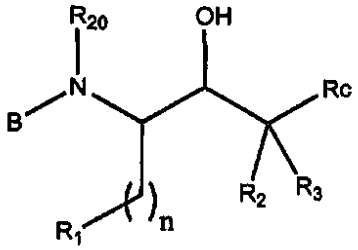
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている請求項８に記載の方法。

【請求項１４】

アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、軽度認知障害（ＭＣＩ）の患者の治療、及びＭＣＩからＡＤへと進行する恐れのある患者においてアルツハイマー病の発生の防止又は遅延をするため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得る

その予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患もしくは状態を有し、又は患者がそうなるのを予防する際に、そのような治療を必要とする患者を治療する方法であって、次式（Ｉ）の置換アミノアルコール

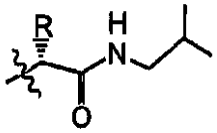
【化５】



又は薬剤として許容可能なその塩及びエステル

［式中、Ｂは、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、Ｒ$_{20}$、Ｒ$_{2}$、及びＲ$_{3}$はＨであり、ｎは０であり、Ｒ$_{1}$は３，５－ジフルオロフェニルであり、Ｒｃは次式

【化６】

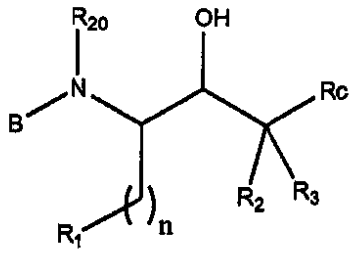


であり、Ｒは、－ＯＢ又はＳＯ$_{2}$Ｂによって任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキル基である］からなる群から選択された治療有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項１５】

次式（Ｉ）の化合物

【化７】



又は薬剤として許容可能なその塩及びエステル

［式中、Ｂ、Ｒ$_{20}$、Ｒ$_{2}$、Ｒ$_{3}$、ｎ、及びＲ$_{C}$は、請求項１で定義したとおりである］の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（ＭＢＨＢ０２－３７６－Ａ）

本出願は、２００１年７月１１日出願の米国特許仮出願第６０／２９７，７２０号明細書に対する優先権を主張するものである。

【０００２】

本発明は、置換アミノアルコール、並びにアルツハイマー病及び類似疾患の治療に有用な

その種の化合物に関し、より詳細には、β－セクレターゼ、すなわち、アミロイド前駆体タンパク質を切断して、アルツハイマー病患者の脳中に見られるアミロイド斑の主成分であるＡβペプチドを産生する酵素を阻害する化合物に関する。

【背景技術】

【０００３】

アルツハイマー病（ＡＤ）は、主に老化と関連した、進行性の脳の変性疾患である。ＡＤの臨床上の症状は、記憶、認知能力、理性、判断力、及び見当識の喪失を特徴とする。疾患が進行するにつれて、運動、感覚、及び言語能力も影響を受け、複合的認知機能の全面的な機能障害がもたらされる。このような認知能力の喪失は徐々に生じるが、通常は重度の機能障害をもたらし、その結果４～１２年で死に至る。

【０００４】

アルツハイマー病は、脳の主な２つの病理学的所見、すなわち神経原線維変化と、大部分はＡβとして知られているペプチド断片凝集体からなるβアミロイド（もしくは神経突起）斑を特徴とする。ＡＤの個体は、特有の脳でのβアミロイド沈着（βアミロイド斑）及び脳血管でのβアミロイド沈着（βアミロイド血管障害）、並びに神経原線維変化を示す。神経原線維変化は、アルツハイマー病だけでなく、他の痴呆誘発疾患でも起こる。解剖すると、通常記憶及び認知にとって重要なヒトの脳領域にこのような病変が多数見出される。

【０００５】

臨床上ＡＤでない高齢なヒトの大多数の脳内でも、解剖学的分布がより限定された形のこのような病変がそれよりも少数であるが見出される。アミロイド形成的な斑及び血管のアミロイド血管障害は、トリソミー２１（ダウン症候群）、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血（ＨＣＨＷＡ－Ｄ）、及び他の神経形成障害に罹患した個体の脳の特徴でもある。βアミロイドは、ＡＤの定義をなす特徴であり、今や疾患発症の原因となる前駆体又は因子と考えられている。認知活動を担う脳領域でのＡβ沈着は、ＡＤ発症の主要な要因である。βアミロイド斑は、大部分はアミロイドβペプチド（Ａβ、βＡ４とされることもある）からなる。βペプチドは、アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）がタンパク質分解されることによって誘導され、３９～４２個のアミノ酸からなる。ＡＰＰのプロセシングには、セクレターゼと呼ばれる数種のプロテアーゼが関与している。

【０００６】

ＡＰＰのＡβペプチドＮ末端でのβ－セクレターゼによる切断、及びそのＣ末端での１種又は複数のγセクレターゼによる切断がβアミロイド形成経路、すなわちＡβが形成される経路をなす。αセクレターゼによるＡＰＰの切断によって、α－ｓＡＰＰ、すなわちＡＰＰの分泌型が生成するが、これはβアミロイド斑の形成をもたらさない。この交代性の経路が、Ａβペプチドの形成を妨げる。ＡＰＰのタンパク分解性プロセシング断片についての記述は、たとえば、米国特許第５，４４１，８７０号、同第５，７２１，１３０号、及び同第５，９４２，４００号に出ている。

【０００７】

アスパルチルプロテアーゼは、β－セクレターゼ切断部位でのＡＰＰのプロセシングを担う酵素として特定されている。β－セクレターゼ酵素は、ＢＡＣＥ、Ａｓｐ、及びＭｅｍａｐｓｉｎを含むさまざまな名称を用いて開示されている。たとえば、Ｓｉｎｈａ等のＮａｔｕｒｅ第４０２巻：５３７～５５４（ｐ５０１）、１９９９年、及び公告されたＰＣＴ出願ＷＯ００／１７３６９を参照されたい。

【０００８】

何通りかの証拠は、進行性の大脳βアミロイドペプチド（Ａβ）沈着がＡＤの発生において種のような役割を担い、数年又は数十年後に認知に関する症状を発生させることが示唆する。たとえば、ＳｅｌｋｏｅのＮｅｕｒｏｎ第６巻：４８７ページ、１９９１年を参照されたい。正常な個体及びＡＤ患者のどちらにおいても、培養液中で成長させた神経細胞からＡβが遊離すること、及び脳脊髄液（ＣＳＦ）中にＡβが存在することが実証された。たとえば、Ｓｅｕｂｅｒｔ等のＮａｔｕｒｅ第３５９巻：３２５～３２７ページ、１９

９２年を参照されたい。
【０００９】
Ａβペプチドは、β－セクレターゼによるＡＰＰプロセシングの結果として蓄積されるので、ＡＤ治療ではこの酵素の活性を阻害することが望ましいと提言されている。β－セクレターゼ切断部位でのＡＰＰのｉｎ　ｖｉｖｏプロセシングは、Ａβ生成の律速ステップであるので、ＡＤ治療のための治療ターゲットになると考えられている。たとえば、Ｓａｂｂａｇｈ，Ｍ．等のＡｌｚ．Ｄｉｓ．Ｒｅｖ．第３巻、１～１９ページ１９９７年を参照されたい。
【００１０】
ＢＡＣＥ１ノックアウトマウスは、Ａβを産生せず、正常な表現型を示した。ＡＰＰを過剰発現するトランスジェニックマウスと交雑させたると、その子孫では、脳抽出物中のＡβ量が対照動物に比べて減少する（Ｌｕｏ等のＮａｔｕｒｅ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ第４巻：２３１～２３２ページ、２００１年）。この証拠も、脳においてβ－セクレターゼ活性を阻害し、Ａβを減少させることがＡＤ及び他のβアミロイド障害を治療する治療方法になるという提言を支持する。
【００１１】
「Ｂｅｔａ－Ｓｅｃｒｅｔａｓｅ　Ｅｎｚｙｍｅ　Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ　ａｎｄ　Ｍｅｔｈｏｄｓ」と題された、公告されたＰＣＴ出願ＷＯ００／４７６１８は、β－セクレターゼ酵素及びその使用方法を特定している。この公告では、酵素の活性部位に結合し、酵素のアフィニティーカラム精製に有用なオリゴペプチド阻害剤も開示されている。さらに、ＷＯ００／７７０３０は、スタチン分子を基にしたβ－セクレターゼ活性のテトラペプチド阻害剤を開示している。
【００１２】
アルツハイマー病のためのさまざまな薬剤が提唱されているが、実質的な成功を収めていない。米国特許第５，１７５，２８１号は、アルツハイマー病治療に有用であるとして、２１－アミノステロイド類を開示している。米国特許第５，５０２，１８７号は、アルツハイマー病治療に有用であるとして、二環ヘテロ環式アミン類を開示している。
【００１３】
本発明の化合物がその切断された類似体であるヒドロキシエチルアミン「核」又はアイソスターは、ＨＩＶプロテアーゼ阻害の分野で使用され、成功を収めている。このようなヒドロキシエチルアミン化合物の多くは、製造方法も同様によく知られている。たとえば、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．第９３巻２８８～２９１ページ（１９９３年）、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ第２８巻（４５）５５６９～５５７２ページ（１９８７年）、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．第３８巻（４）５８１～５８４ページ（１９９４年）、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ第３８巻（４）６１９～６２０ページ（１９９７年）を参照されたい。Ｍａｉｂａｕｍらの欧州特許第７０２００４号、同第６７８５０３号、同第６７８５１４号、同第６７８５０３号、及び同第７１６０７７号は、レニン阻害を対象とする同様のアイソスター戦略を対象としている。いずれもＧｏｓｃｈｋｅらの米国特許第５，６０６，０７８号及び同第５，５５９，１１１号；Ｒａｓｅｔｔｉらの同第５，７１９，１４１号；並びにＭａｉｂａｕｍらの同第５，６４１，７７８号も参照されたい。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【００１４】
現在では、アルツハイマー病の進行を阻止し、予防し、又は後退させる有効な治療はない。したがって、アルツハイマー病の進行を遅らせ、かつ／又は第一にこれを予防できる薬剤が早急に求められている。
【００１５】
β－セクレターゼの有効な阻害剤であり、β－セクレターゼを媒介とするＡＰＰの切断を阻害し、Ａβ産生の有効な阻害剤であり、かつ／又はアミロイドβの沈着又はその斑を減

少させるのに有効な、ＡＤなど、アミロイドβの沈着又はその斑を特徴とする疾患を治療及び予防するための化合物が求められている。

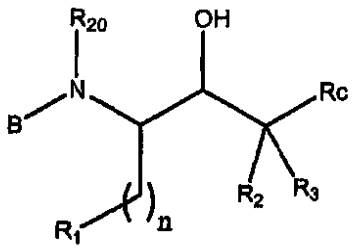
【課題を解決するための手段】

【００１６】

広い態様では、本発明は、次式（Ｉ）の置換アミノアルコール

【００１７】

【化１】



(I)

又は薬剤として許容可能なその塩及びエステルを提供する。

［式中、Ｂは、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

$Ｒ_{２０}$は、Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルもしくはアルケニルであり；

ｎは、０又は１であり；

$Ｒ_{１}$は、

（Ｉ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル、（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル及び$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシによって任意選択で置換された）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{７}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、$－ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）、$－ＯＣ＝ＯＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、

（ＩＩ）$－ＣＨ_{２}－Ｓ（Ｏ）_{０～２}－$（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル）、

（ＩＩＩ）$－ＣＨ_{２}－ＣＨ_{２}－Ｓ（Ｏ）_{０～２}－$（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル）、

（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、$－ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有する$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、

（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、$－ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキニル、

（ＶＩ）$－（ＣＨ_{２}）_{ｎ１}－（Ｒ_{１－アリール}）$［式中、$ｎ_{１}$は０又は１であり、$Ｒ_{１－アリール}$は、そのアリール環が１個、２個、３個、又は４個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、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、又はテトラリニルであって、その置換基は、

（Ａ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、$－ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、

（Ｂ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、及び$ＮＲ_{１－ａ}Ｒ_{１－ｂ}$（$Ｒ_{１－ａ}$及び$Ｒ_{１－ｂ}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有する$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、

（Ｃ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{３}$、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、及

びＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、
（Ｄ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、
（Ｇ）－ＮＲ$_{N-2}$Ｒ$_{N-3}$（Ｒ$_{N-2}$及びＲ$_{N-3}$は以下に定義したとおり）、
（Ｈ）－ＯＨ、
（Ｉ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｊ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル、
（Ｋ）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、
（Ｌ）－ＳＯ$_2$－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－ＣＯ－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、又は
（Ｎ）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）である］、
（ＶＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{n1}$－（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$）［式中、ｎ$_1$は上記で定義したとおりであり、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は、
（Ａ）ピリジニル、
（Ｂ）ピリミジニル、
（Ｃ）キノリニル、
（Ｆ）ベンゾチエニル、
（Ｇ）インドリル、
（Ｈ）インドリニル、
（Ｉ）ピリダジニル、
（Ｊ）ピラジニル、
（Ｋ）イソインドリル、
（Ｌ）イソキノリル、
（Ｍ）キナゾリニル、
（Ｎ）キノキサリニル、
（Ｏ）フタラジニル、
（Ｐ）イミダゾリル、
（Ｑ）イソオキサゾリル、
（Ｒ）ピラゾリル、
（Ｓ）オキサゾリル、
（Ｔ）チアゾリル、
（Ｕ）インドリジニル、
（Ｖ）インダゾリル、
（Ｗ）ベンゾチアゾリル、
（Ｘ）ベンズイミダゾリル、
（Ｙ）ベンゾフラニル、
（Ｚ）フラニル、
（ＡＡ）チエニル、
（ＢＢ）ピロリル、
（ＣＣ）オキサジアゾリル、
（ＤＤ）チアジアゾリル、
（ＥＥ）トリアゾリル、

（ＦＦ）テトラゾリル、
（ＩＩ）オキサゾロピリジニル、
（ＪＪ）イミダゾピリジニル、
（ＫＫ）イソチアゾリル、
（ＬＬ）ナフチリジニル、
（ＭＭ）シンノリニル、
（ＮＮ）カルバゾリル、
（ＯＯ）β－カルボリニル、
（ＰＰ）イソクロマニル、
（ＱＱ）クロマニル、
（ＳＳ）テトラヒドロイソキノリニル、
（ＴＴ）イソインドリニル、
（ＵＵ）イソベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＶＶ）イソベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＷＷ）イソベンゾチエニル、
（ＸＸ）ベンズオキサゾリル、
（ＹＹ）ピリドピリジニル、
（ＺＺ）ベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＡＡＡ）ベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＢＢＢ）プリニル、
（ＣＣＣ）ベンゾジオキソリル、
（ＤＤＤ）トリアジニル、
（ＥＥＥ）フェノキサジニル、
（ＦＦＦ）フェノチアジニル、
（ＧＧＧ）プテリジニル、
（ＨＨＨ）ベンゾチアゾリル、
（ＩＩＩ）イミダゾピリジニル、
（ＪＪＪ）イミダゾチアゾリル、
（ＫＫＫ）ジヒドロベンズイソキサジニル、
（ＬＬＬ）ベンズイソキサジニル、
（ＭＭＭ）ベンズオキサジニル、
（ＮＮＮ）ジヒドロベンズイソチアジニル、
（ＯＯＯ）ベンゾピラニル、
（ＰＰＰ）ベンゾチオピラニル、
（ＱＱＱ）クマリニル、
（ＲＲＲ）イソクマリニル、
（ＳＳＳ）クロモニル、
（ＴＴＴ）クロマノニル、及び
（ＵＵＵ）ピリジニル－Ｎ－オキシド
からなる群から選択され、

$R_{1-ヘテロアリール}$基は、$R_{1-ヘテロアリール}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{N-ヘテロアリール}$基のいずれかの環上原子によって－（CH_2）$_{n1}$－に結合しており、ヘテロアリールは、
（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、

１個又は２個の二重結合を有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、
１個又は２個の三重結合を有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（７）－ＮＲ$_{N-2}$Ｒ$_{N-3}$（Ｒ$_{N-2}$及びＲ$_{N-3}$は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された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$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、又は
（１４）－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）
のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、ｎ$_{1}$が０であるとき、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は炭素鎖に窒素で結合しない］、
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{n1}$－（Ｒ$_{1-複素環}$）［式中、ｎ$_{1}$は上記で定義したとおりであり、Ｒ$_{1-複素環}$は、
（Ａ）モルホリニル、
（Ｂ）チオモルホリニル、
（Ｃ）チオモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｄ）チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、
（Ｅ）ピペラジニル、
（Ｆ）ホモピペラジニル、
（Ｇ）ピロリジニル、
（Ｈ）ピロリニル、
（Ｉ）テトラヒドロピラニル、
（Ｊ）ピペリジニル、
（Ｋ）テトラヒドロフラニル、
（Ｌ）テトラヒドロチエニル、
（Ｍ）ホモピペリジニル、
（Ｎ）ホモモルホリニル、
（Ｏ）ホモチオモルホリニル、
（Ｐ）ホモモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｑ）ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、及び
（Ｒ）オキサゾリジノニル
からなる群から選択され、
Ｒ$_{1-複素環}$基は、Ｒ$_{1-複素環}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親Ｒ$_{1-複素環}$基のいずれかの原子によって結合しており、
複素環は、
（１）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任

意選択で置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、及びＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する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）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（７）－ＮＲ$_{N-2}$Ｒ$_{N-3}$（Ｒ$_{N-2}$及びＲ$_{N-3}$は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された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$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１４）－ＳＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、又は
（１５）＝Ｏ
のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、ｎ$_{1}$が０であるとき、Ｒ$_{1-複素環}$は炭素鎖に窒素で結合しない］、あるいは
（ＩＸ）Ｇ－Ｌ－Ａ－Ｗ－［式中、Ａは、（Ｉ）その環が１個又は２個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルであって、その置換基が、
（Ａ）－ＮＯ$_{2}$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ’は以下で定義する）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は、
（ａ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルと
（ｂ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒは、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｉ）－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（

$R_{1-アリール}$）であり、$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｌ）－SO_2NRR'（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、C_1～C_6アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－C_2～C_6アルケニル、又は
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－C_2～C_6アルキニル
であり、（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）はそれぞれ出現するごとに、－CF_3、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、C_1～C_3アルキオキシ（ａｌｋｙｏｘｙ）、－OCF_3、－NH_2、－ＯＨ、及びＣＮのうちの１個から３個によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの；
（ＩＩ）上記で定義したような$R_{1-ヘテロアリール}$であって、$R_{1-ヘテロアリール}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$R_{1-ヘテロアリール}$が、
（Ａ）－NO_2、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと
（ｂ）－（CH_2）$_{0～2}$－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（C_2～C_6アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｈ、C_1～C_6アルキル、及び（CH_2）$_{0～2}$－（$R_{1-アリール}$）であり、$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒ及び$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｉ）－CH_2OH、
（Ｊ）－ＣＯ－（C_1～C_6）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’、及び$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－SO_2NRR'（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、C_1～C_6アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－C_2～C_6アルケニル、及び
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－C_2～C_6アルキニル
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の置換基によって任意選択で置換されており、
（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）がそれぞれ出現するごとに、－CF_3、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、C_1～C_3アルキオキシ、－OCF_3、－NH_2、－ＯＨ、及びＣＮからなる群からそれぞれ独立に選択された１個から３個の置換基によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの、あるいは
（ＩＩＩ）上記で定義したような$R_{1-複素環}$であって、$R_{1-複素環}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$R_{1-ヘテロアリール}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）C_1～C_3アルキル、
（３）－CF_3、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）C_1～C_3アルコキシ、
（６）－Ｏ－CF_3、
（７）－NH_2、
（８）－ＯＨ、及び

（９）－Ｃ≡Ｎ
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個から２個の置換基によって任意選択で置換されており、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないものであり、
Ｗは、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、－Ｏ－、－Ｎ－、又は不在であり、Ｎは、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルによって任意選択で置換されており、

Ｌは、–CO-, --S(O)$_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO$_2$NRa-, -N(Ra)SO$_2$-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-,

結合であり、あるいはＬは、Ｇが不在であるとき不在であり、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立に、Ｈ；ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ、及び最高で５個のＦによって任意選択で置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルであり；
Ｇは、
（Ｉ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群から選択された１個の置換基によって任意選択で置換されたもの、
（ＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～3}$－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｆ）１個から５個のＦによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されていてよいもの、
（ＩＩＩ）－（ＣＲ’Ｒ”）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ’、Ｒ”、及びＲ$_{1-アリール}$は、上記で定義したとおりである）、
（ＩＶ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｖ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおりである

）、
（ＶＩ）－Ｃ（R_{C-1}）（R_{C-2}）－ＣＯ－ＮＨ－R_{C-3}であって、R_{C-1}及びR_{C-2}が、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｃ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｅ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－（CH_2）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｇ）－（CH_2）$_{1～4}$－R_{C-4}－（CH_2）$_{1～4}$－$R_{C'-アリール}$（R_{C-4}は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は）、
（Ｈ）NR_{C-5}－（R_{C-5}は、－又はC_1～C_6アルキルであり、$R_{C'-アリール}$は上記で定義したとおりである）、及び
（Ｉ）－（CH_2）$_{1～4}$－R_{C-4}－（CH_2）$_{1～4}$－$R_{C-ヘテロアリール}$（R_{C-4}及び$R_{C-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群からそれぞれ独立に選択されており、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｅ）のC_0は単に結合に過ぎず、R_{C-3}が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（ｃ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｄ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｅ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）であるもの；
（ＶＩＩ）フェニルもしくはヘテロアリール環に縮合した－シクロペンチルもしくは－シクロヘキシル環であって、ヘテロアリールは上記で定義したとおりであり、フェニル及びヘテロアリールが、
（Ａ）C_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－CF_3、
（Ｃ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（Ｄ）C_1～C_3アルコキシ、
（Ｅ）－OCF_3、
（Ｆ）－NH_2、
（Ｇ）－ＯＨ、
（Ｈ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｉ）－NO_2、
（Ｊ）－ＣＯ－ＯＨ、
（Ｋ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと
（ｂ）－（C_0～C_2アルキル）－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｌ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－Ｏ－（C_2～C_5アルキル）－ＣＯＯＨ、又は
（Ｎ）－ＯＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｏ）－ＮＲ－Ｒ’（Ｒ及びＲ’は上記で定義したとおり）、

（Ｐ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｑ）－ＣＦ$_3$、
（Ｒ）－ＯＣＦ$_3$、
（Ｓ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｔ）－ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｕ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｖ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（Ｗ）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、
（Ｘ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、又は
（Ｙ）－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’（Ｒは上記で定義したとおり）
のうちの１個、２個、又は３個によって任意選択で置換されているもの；あるいは
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ＯＨであり；
Ｒ$_2$は、
（Ｉ）－Ｈ、
（ＩＩ）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（ＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｒ$_{2-1}$（Ｒ$_{2-1}$はＲ$_{1-アリール}$又はＲ$_{1-ヘテロアリール}$であり、Ｒ$_{1-アリール}$及びＲ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、
（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、及び
（ＶＩ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル
からなる群から選択されており；
Ｒ$_3$は、
（Ｉ）－Ｈ、
（ＩＩ）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（ＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｒ$_{2-1}$（Ｒ$_{2-1}$はＲ$_{1-アリール}$又はＲ$_{1-ヘテロアリール}$であり、Ｒ$_{1-アリール}$及びＲ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ＩＶ）１個又は２個の二重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、
（Ｖ）１個又は２個の三重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、及び
（ＶＩ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された－（ＣＨ$_2$）$_{0～4}$－Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル
からなる群から選択されており；
Ｒ$_2$及びＲ$_3$は、これらが結合している炭素原子と一緒になって３個、４個、５個、６個、及び７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が－Ｏ－、

－Ｓ－、－ＳＯ$_2$－、－ＮＲ$_{Ｎ－2}$－からなる群から選択されたヘテロ原子で置換され、Ｒ$_{Ｎ－2}$は以下で定義するとおりであり；並びに
Ｒ$_C$は、Ｒ$_{205}$、－ＯＣ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0～2}$Ｒ$_{235}$、－ＮＲ$_{235}$Ｃ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、－Ｃ＝ＯＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、及びＳ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル；シクロアルキルが、Ｒ$_{205}$、－ＣＯ$_2$Ｈ、及び－ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$－（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$）シクロアルキル；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－アリール；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール、－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－アリールヘテロアリール；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－アリール－アリール；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－アリール；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－（ＣＲ$_{245}$Ｒ$_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［Ｃ（Ｒ$_{255}$）（Ｒ$_{260}$）］$_{1～3}$－ＣＯ－Ｎ－（Ｒ$_{255}$）$_2$；－ＣＨ（アリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロアリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－ＣＨ（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のＮＨ、ＮＲ$_{215}$、Ｏ、又はＳ（＝Ｏ）$_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にＲ$_{205}$、＝Ｏ、－ＣＯ－ＮＲ$_{235}$Ｒ$_{240}$、又はＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル；１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されているＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル；

-$(CH_2)_{0-1}$-CH(($(CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-アリール; -$(CH_2)_{0-1}$-CH(($(CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-ヘテロアリール; -CH(-アリール又は-ヘテロアリール)-CO-O(C_1-C_4アルキル); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-フェニル -NO_2; (C_1-C_6アルキル)-O-(C_1-C_6アルキル)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; 及び -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$);

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のＲ$_{200}$によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のＲ$_{200}$によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のＲ$_{210}$によって任意選択で置換されており、
Ｒ$_{200}$は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のＲ$_{205}$基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル；

–CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルケニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルキニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-アリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-ヘテロアリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-ヘテロシクロアルキル ;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H又はR_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-

－（CH_2）$_{0～4}$－Ｏ－（１個、２個、３個、又は５個の－Ｆによって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル）；C_3～C_7シクロアルキル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{0～4}$－Ｎ（ＨもしくはR_{215}）－SO_2－R_{220}；及び（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

各アリール基は、それぞれ出現するごとに、

それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；

R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_6アルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_6アルキル）、及びＮ－（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－$SO_2NR_{235}R_{240}$；－$CONR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；

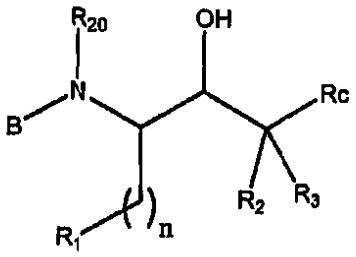
R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意

選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC_1～C_6アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは
R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、及びNR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；
R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－アリール；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；及び（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又はＮ（C_1～C_6アルキル）－であり、
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである、１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている］。

【００１８】

本発明は、次式（Ｉ）の化合物

【００１９】
【化２】



又は薬剤として許容可能なその塩及びエステル［式中、Ｂ、Ｒ２０、Ｒ３、ｎ、及びＲＣは、上記又は以下で定義するとおりである］の製造方法も提供する。
【００２０】
本発明は、アルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせるのを助長し；軽度認知障害（ＭＣＩ）の患者を治療し、ＭＣＩからＡＤへと進行するはずの者においてはアルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせ；ダウン症候群を治療し；オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療し；脳アミロイド血管障害を治療し、可能性のあるその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぎ；血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆を含む他の変性痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患もしくは状態を有する患者、及びそのような治療を必要とする者を治療する、又は患者においてそのような疾患もしくは状態を予防する方法であって、Ｂ、Ｒ２０、ｎ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、及びＲｃがここで定義したとおりである式（Ｉ）の化合物又は薬剤として許容可能なその塩及びエステルを治療有効量投与することを含む方法も含む。
【００２１】
本発明は、β－セクレターゼ活性を阻害し、反応混合物中で、アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）が、ＡＰＰ－６９５アミノ酸アイソタイプの番号のＭｅｔ５９６とＡｓｐ５９７の間の部位、又はそのアイソタイプもしくは変異体の対応する部位で切断されるのを阻害し、細胞中でアミロイドβペプチド（Ａβ）の産生を抑制し、動物においてβアミロイド斑の生成を抑制し、かつ脳のβアミロイドの沈着を特徴とする疾患を治療又は予防するための方法であって、Ｂ、Ｒ２０、ｎ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、及びＲＣがここで定義したとおりである式（Ｉ）の化合物又は薬剤として許容可能なその塩及びエステルを治療有効量投与することを含む方法も含む。
【００２２】
本発明は、Ｂ、Ｒ２０、ｎ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、及びＲＣがここで定義したとおりである式（Ｉ）の化合物又は薬剤として許容可能なその塩及びエステルと、１種又は複数の薬剤として許容可能な不活性担体とを含む薬剤組成物も含む。
【００２３】
本発明は又、式（Ｉ）の置換されたアミノアルコール
（式中、Ｂ、Ｒ２０、ｎ、Ｒ１、Ｒ２、及びＲＣは本明細書で定義したとおりである）又は薬剤として許容可能なその塩及びエステルの、アルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせるのを助長する、軽度認知障害（ＭＣＩ）の患者を治療し、ＭＣＩからＡＤへと進行するはずの者においてはアルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせる、ダウン症候群を治療する、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療する、脳アミロイド血管障害を治療し、可能性のあるその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐ、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆を含む他の変性痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患もしくは状態を有する患者、及びそのような治療を必要とする者の治療、又は患者におけるその

ような疾患もしくは状態の予防に使用する医薬品の製造での使用を含む。

【００２４】

本発明は、β－セクレターゼに媒介されるアミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）の切断を阻害する化合物、組成物、キット、及び方法を提供する。より詳細には、本発明の化合物、組成物、及び方法は、Ａβペプチドの産生を抑制し、いずれかのヒト又は動物の、Ａβペプチドという病理形態に随伴する疾患又は状態を治療又は予防するのに有効である。

【００２５】

本発明の化合物、組成物、及び方法は、アルツハイマー病（ＡＤ）に罹患しているヒトを治療する、ＡＤの発生を防ぐ又は遅らせるのを助長する、軽度認知障害（ＭＣＩ）の患者を治療し、そうでなくＭＣＩからＡＤへの進行が予想される患者においてはＡＤの発生を防ぐ又は遅らせる、ダウン症候群を治療する、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血を治療する、β脳アミロイド血管障害を治療し、単発性及び再発性皮質下出血など、可能性のあるその予後を防ぐ、血管性変性混合型痴呆を含む他の変性痴呆を治療する、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、及びびまん性レビー小体型ＡＤを治療するために有用である。

【００２６】

本発明はまた、式Ｉの化合物の調製に有用な中間体及び方法を提供する。

【００２７】

本発明の化合物は、β－セクレターゼ阻害活性を有する。本発明の化合物のその阻害活性は、たとえば、１種又は複数の本明細書に記載のアッセイ又は当技術分野で知られているアッセイを使用して容易に実証される。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２８】

上述のように、本発明の広範な態様は、Ｂ、R_{20}、ｎ、R_1、R_2、R_3、及びR_Cが上で定義したとおりである（Ｉ）の化合物又は薬剤として許容可能な塩もしくはエステルを対象とする。

【００２９】

好ましい実施形態では、R_1がＧ－Ｌ－Ａ－Ｅ－Ｗ－であって、Ｅは、結合又はC_1～C_3アルキレンであり、

Ａは、

（Ｉ）アリール又はシクロアルキルであって、各アリール又はシクロアルキルが、独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって任意選択で置換され、R_{100}が、

（Ａ）－NO_2、

（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、

（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ及びＲ’は、それぞれ独立に、水素、C_1～C_6アルキル、又は$(CH_2)_{0\sim2}$－アリールもしくは－$(CH_2)_{0\sim2}$－シクロアルキルであり、各アリール又はシクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アミノ、モノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、又はジ（C_1～C_6）アルキルアミノによって任意選択で置換されている）、

（Ｄ）－CO_2－R_{25}（R_{25}は、（ａ）C_1～C_6アルキル、

（ｂ）－$(CH_2)_{0\sim2}$－シクロアルキル、

（ｃ）アリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アミノ、モノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、又はジ（C_1～C_6）アルキルアミノによって任意選択で置換されている－$(CH_2)_{0\sim2}$－アリール、及び

（ｄ）水素からなる群から選択されている）、

（Ｅ）－ＮＨ－CO_2－R_{25}、

（Ｆ）－Ｏ－（C_2～C_6アルキル）－CO_2Ｈ、

（Ｇ）ＮＲＲ’、

（Ｈ）－ＳＲ、

（Ｉ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（Ｊ）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、
（Ｋ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’、
（Ｌ）－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’、
（Ｍ）－ＣＯ$_2$Ｈ、
（Ｎ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$アルケニル、１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキニル、－ＣＦ$_3$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、又はＣＮ、
（Ｏ）ハロゲン、及び
（Ｐ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－ＯＨであるもの；
（ＩＩ）Ｅが結合であるとき、ヘテロアリール基がその炭素原子の１個を通してＷに結合するという条件で、独立に選択された１個又は２個のＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（ＩＩＩ）Ｅが結合であるとき、複素環基がその炭素原子の１個を通してＷに結合するという条件で、独立に選択された１個又は２個のＲ$_{200}$基によって任意選択で置換されている複素環であって、Ｒ$_{200}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、
（３）－ＣＦ$_3$、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（５）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、
（６）－ＯＣＦ$_3$、
（７）－ＮＨ$_2$、
（８）－ＯＨ、又は
（９）－Ｃ≡Ｎであるものであり；
Ｗは、結合、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ）－であり、Ｒは、水素又はＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；
Ｌは、Ｇが不在であるとき結合又は不在であり、あるいはＬは、

$$-C(O)-,\ -S(O)-,\ -SO_2-,\ -O-,\ -C(R_{110})(R_{112})O-,\ -OC(R_{110})(R_{112})-,\ -N(R_{110})-,\ -CON(R_{110})-,\ -N(R_{110})CO-,\ -C(R_{110})(R')-,\ -C(OH)R_{110}-,\ -SO_2NR_{110}-,\ -N(R_{110})SO_2-,\ -N(R_{110})CON(R_{112})-,\ N(R_{110})CSN(R_{112})-,\ -OCO_2-,\ -NCO_2-,\ \text{or}\ -OCON(R_{110})-,$$

であり、Ｒ$_{110}$及びＲ$_{112}$は、それぞれ独立に水素又はＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルは、ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、又は１個から５個のＦによって任意選択で置換されており；
Ｇは、不在又は
（Ｉ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯ$_2$Ｈ、
（Ｂ）－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＲＲ’、
（Ｆ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル鎖、

（Ｋ）R_{100}によって任意選択で置換されているアリール、
（Ｌ）R_{100}によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（Ｍ）C_1～C_6アルキル
からそれぞれ独立に選択された最高で３個の基によって任意選択で置換されているもの；
（ＩＩ）－（CH_2）$_{0～3}$－（C_3～C_7）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－CO_2H、
（Ｂ）－CO_2－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｃ）C_1～C_6アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－NH_2、
（Ｆ）－C_1～C_6ハロアルキル、
（Ｇ）－（C_1～C_{10}アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－C_1～C_{10}アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－C_1～C_{10}アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_{10}アルキル鎖、
（Ｋ）R_{100}によって任意選択で置換されているアリール、
（Ｌ）R_{100}によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（ｍ）モノ（C_1～C_6アルキル）アミノ、及び
（ｎ）ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ、
（ｏ）C_1～C_6アルキル
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されているもの；
（ＩＩＩ）アリールがR_{100}によって任意選択で置換されている－（ＣＲＲ）$_{0～4}$－アリール；
（ＩＶ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；
（Ｖ）複素環が１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－複素環、
（ＶＩ）－Ｃ（R_{10}）（R_{12}）－ＣＯ－ＮＨ－R_{14}［式中、R_{10}及びR_{12}は、同じでも異なってもよく、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｃ）アリールが、独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－アリール、
（Ｄ）ヘテロアリールが、独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール、
（Ｅ）複素環が１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－複素環、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（Ｇ）１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている複素環、
（Ｈ）－（CH_2）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｉ）－（CH_2）$_{1～4}$－Ｙ－（CH_2）$_{1～4}$－アリール（Ｙは、－Ｏ－、－Ｓ－、又はNR_{C-5}－であり、R_{16}は、水素又はC_1～C_6アルキルであり、アリールは、独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって任意選択で置換されている）、
（Ｊ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{1～4}$－Ｙ－（CH_2）$_{1～4}$－ヘテロアリール、及び

（Ｋ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ１００基によって任意選択で置換されている－アリール
からなる群から選択され、
Ｒ１４は、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－Ｃ１～Ｃ６アルキル、
（Ｃ）独立に選択された１個、２個、又は３個のＲ１００基によって任意選択で置換されている－アリール、
（Ｄ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ１００基によって任意選択で置換されている－ヘテロアリール、
（Ｅ）１個又は２個のＲ２００基によって任意選択で置換されている－複素環、
（Ｆ）アリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ１００基によって任意選択で置換されている－（Ｃ１～Ｃ４アルキル）－アリール、
（Ｇ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ１００基によって任意選択で置換されている－（Ｃ１～Ｃ４アルキル）－ヘテロアリール、
（Ｈ）複素環が１個又は２個のＲ２００基によって任意選択で置換されている－（Ｃ１～Ｃ４アルキル）－複素環、
（Ｉ）－（ＣＨ２）０～２－Ｏ－（ＣＨ２）０～２－ＯＨである］であり；
Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、又はＣ１～Ｃ４アルキルである。

【００３０】

別の実施形態では、Ｒ１が、－（ＣＨ２）１～２－Ｓ（Ｏ）０～２－（Ｃ１～Ｃ６アルキル）；又は
ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ３、－Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、－ＯＣ（＝Ｏ）－アミノ、－アミノ－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、及びＯＣ（＝Ｏ）－モノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、もしくは３個の基、又はＣ１～Ｃ１０アルキルによって任意選択で置換されている－Ｃ１～Ｃ３アルコキシによって任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ３、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、アミノ、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルケニル又はＣ２～Ｃ６アルキニル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ７Ｒ’７、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＳＯ２－アミノ、－ＳＯ２－モノもしくはジアルキルアミノ、－Ｃ（＝Ｏ）－アミノ、－Ｃ（＝Ｏ）－モノもしくはジアルキルアミノ、－ＳＯ２－（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の基によって環部分がそれぞれ任意選択で置換されている、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－Ｃ１～Ｃ６アルキル－アリール、－Ｃ１～Ｃ６アルキル－ヘテロアリール、又はＣ１～Ｃ６アルキル－ヘテロシクリル；又は
それぞれ独立にハロゲンである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－Ｃ１～Ｃ６アルコキシ；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ３、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、アミノ、－Ｃ１～Ｃ６アルキル、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されているＣ３～Ｃ７シクロアルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ３、－Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、及びＣ１～Ｃ３アルキルからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されているＣ１～Ｃ１０アルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ３、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、アミノ、－Ｃ

$_1$～C_6アルキル、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、アルカ（ジ）エニル、C_2～C_6アルキニル、又はアルカ（ジ）イニルであり；ヘテロシクリル基が、任意選択でさらにオキソによって置換されている。

【００３１】

好ましい実施形態［非ジフルオロベンジルの実施形態；複数の不活性化合物の除去］では、

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アルコキシによって任意選択で置換された）C_1～C_7アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）、－ＯＣ＝Ｏ$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、

（ＩＩ）－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、

（ＩＩＩ）－CH_2－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、

（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、

（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、

（ＶＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-アリール}$）［式中、n_1は０又は１であり、$R_{1-アリール}$は、そのアリール環が１個、２個、３個、又は４個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、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、又はテトラリニルであって、その置換基は、

（Ａ）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、

（Ｂ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、

（Ｃ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、

（Ｄ）－Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、

（Ｆ）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、

（Ｇ）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、

（Ｈ）－ＯＨ、

（Ｉ）－Ｃ≡Ｎ、

（Ｊ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、

（Ｋ）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、
（Ｌ）－ＳＯ$_2$－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－ＣＯ－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、又は
（Ｎ）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）である］、
（ＶＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{n1}$－（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$）［式中、ｎ$_1$は上記で定義したとおりであり、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は、
（Ａ）ピリジニル、
（Ｂ）ピリミジニル、
（Ｃ）キノリニル、
（Ｆ）ベンゾチエニル、
（Ｇ）インドリル、
（Ｈ）インドリニル、
（Ｉ）ピリダジニル、
（Ｊ）ピラジニル、
（Ｋ）イソインドリル、
（Ｌ）イソキノリル、
（Ｍ）キナゾリニル、
（Ｎ）キノキサリニル、
（Ｏ）フタラジニル、
（Ｐ）イミダゾリル、
（Ｑ）イソオキサゾリル、
（Ｒ）ピラゾリル、
（Ｓ）オキサゾリル、
（Ｔ）チアゾリル、
（Ｕ）インドリジニル、
（Ｖ）インダゾリル、
（Ｗ）ベンゾチアゾリル、
（Ｘ）ベンズイミダゾリル、
（Ｙ）ベンゾフラニル、
（Ｚ）フラニル、
（ＡＡ）チエニル、
（ＢＢ）ピロリル、
（ＣＣ）オキサジアゾリル、
（ＤＤ）チアジアゾリル、
（ＥＥ）トリアゾリル、
（ＦＦ）テトラゾリル、
（ＩＩ）オキサゾロピリジニル、
（ＪＪ）イミダゾピリジニル、
（ＫＫ）イソチアゾリル、
（ＬＬ）ナフチリジニル、
（ＭＭ）シンノリニル、
（ＮＮ）カルバゾリル、
（ＯＯ）β－カルボリニル、
（ＰＰ）イソクロマニル、
（ＱＱ）クロマニル、
（ＳＳ）テトラヒドロイソキノリニル、
（ＴＴ）イソインドリニル、
（ＵＵ）イソベンゾテトラヒドロフラニル、

（ＶＶ）イソベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＷＷ）イソベンゾチエニル、
（ＸＸ）ベンズオキサゾリル、
（ＹＹ）ピリドピリジニル、
（ＺＺ）ベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＡＡＡ）ベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＢＢＢ）プリニル、
（ＣＣＣ）ベンゾジオキソリル、
（ＤＤＤ）トリアジニル、
（ＥＥＥ）フェノキサジニル、
（ＦＦＦ）フェノチアジニル、
（ＧＧＧ）プテリジニル、
（ＨＨＨ）ベンゾチアゾリル、
（ＩＩＩ）イミダゾピリジニル、
（ＪＪＪ）イミダゾチアゾリル、
（ＫＫＫ）ジヒドロベンズイソキサジニル、
（ＬＬＬ）ベンズイソキサジニル、
（ＭＭＭ）ベンズオキサジニル、
（ＮＮＮ）ジヒドロベンズイソチアジニル、
（ＯＯＯ）ベンゾピラニル、
（ＰＰＰ）ベンゾチオピラニル、
（ＱＱＱ）クマリニル、
（ＲＲＲ）イソクマリニル、
（ＳＳＳ）クロモニル、
（ＴＴＴ）クロマノニル、及び
（ＵＵＵ）ピリジニル－Ｎ－オキシド
からなる群から選択され、

$R_{1-ヘテロアリール}$基は、$R_{1-ヘテロアリール}$基の新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{N-ヘテロアリール}$基のいずれかの環上原子によって－（CH_2）$_{n1}$－に結合しており、ヘテロアリールは、

（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）

からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された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$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、又は
（１４）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、ｎ$_1$が０であるとき、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は炭素鎖に窒素部分で結合しない］、
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{n1}$－（Ｒ$_{1-複素環}$）［式中、ｎ$_1$は上記で定義したとおりであり、Ｒ$_{1-複素環}$は、
（Ａ）モルホリニル、
（Ｂ）チオモルホリニル、
（Ｃ）チオモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｄ）チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、
（Ｅ）ピペラジニル、
（Ｆ）ホモピペラジニル、
（Ｇ）ピロリジニル、
（Ｈ）ピロリニル、
（Ｉ）テトラヒドロピラニル、
（Ｊ）ピペリジニル、
（Ｋ）テトラヒドロフラニル、
（Ｌ）テトラヒドロチエニル、
（Ｍ）ホモピペリジニル、
（Ｎ）ホモモルホリニル、
（Ｏ）ホモチオモルホリニル、
（Ｐ）ホモモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｑ）ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、及び
（Ｒ）オキサゾリジノニル
からなる群から選択され、
Ｒ$_{1-複素環}$基は、Ｒ$_{1-複素環}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わるようにその水素で置換された、親Ｒ$_{1-複素環}$基のいずれかの原子によって結合しており、複素環は、
（１）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、－ＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、及びＮＲ$_{1-a}$Ｒ$_{1-b}$（Ｒ$_{1-a}$及びＲ$_{1-b}$は、－Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する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）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、

（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（１１）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（１２）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１４）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）、又は
（１５）＝Ｏのうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、n_1が０であるとき、$R_{1-複素環}$は炭素鎖に窒素部分で結合しない］、あるいは
（ＩＸ）Ｇ－Ｌ－Ａ－Ｗ－［式中、Ａは、（Ｉ）その環が１個又は２個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルであって、その置換基が、
（Ａ）－NO_2、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ’は以下で定義する）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと
（ｂ）－（CH_2）$_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（C_2～C_6アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）であり、$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒは、Ｈ、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）であり、$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｉ）－CH_2ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（C_1～C_6）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0\sim2}$－（$R_{1-アリール}$）であり、$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｌ）－SO_2ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、C_1～C_6アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－C_2～C_6アルケニル、又は
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－C_2～C_6アルキニル
であり、（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）はそれぞれ出現するごとに、－CF_3、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、C_1～C_3アルキオキシ、－OCF_3、－NH_2、－ＯＨ、及びＣＮのうちの１個から３個によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの；
（ＩＩ）上記で定義したような$R_{1-ヘテロアリール}$であって、$R_{1-ヘテロアリール}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$R_{1-ヘテロアリール}$が、
（Ａ）－NO_2、

（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は、
（ａ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルと
（ｂ）－（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）（$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、及び（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）であり、$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒ及び$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｉ）－$ＣＨ_{２}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’、及び$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$ＳＯ_{２}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、及び
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキニル
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の置換基によって任意選択で置換され、
（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）がそれぞれ出現するごとに、－$ＣＦ_{３}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキオキシ、－$ＯＣＦ_{３}$、－$ＮＨ_{２}$、－ＯＨ、及びＣＮからなる群からそれぞれ独立に選択された１個から３個の置換基によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの、又は
（ＩＩＩ）上記で定義したような$Ｒ_{１－複素環}$であって、$Ｒ_{１－複素環}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$Ｒ_{１－ヘテロアリール}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキル、
（３）－$ＣＦ_{３}$、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルコキシ、
（６）－Ｏ－$ＣＦ_{３}$、
（７）－$ＮＨ_{２}$、
（８）－ＯＨ、及び
（９）－Ｃ≡Ｎ
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個から２個の置換基によって任意選択で置換されており、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないものであり、
Ｗは、－Ｓ（Ｏ）$_{０～２}$－、－Ｏ－、－Ｎ－、又は不在であり、Ｎは、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルキルによって任意選択で置換されており、

Ｌは、**–CO-, --S(O)$_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-,**

結合であり、あるいはＬは、Ｇが不在であるとき不在であり、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立に、Ｈ；ＯＨ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルコキシ、及び最高で５個のＦによって任意選択で置換された$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４}$アルキルであり；

Gは、
（Ｉ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群から選択された１個の置換基によって任意選択で置換されたもの、
（ＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～3}$－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されていてよいもの、
（ＩＩＩ）－（ＣＲ’Ｒ”）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ’、Ｒ”、及びＲ$_{1-アリール}$は、上記で定義したとおりである）、
（ＩＶ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｖ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおりである）、
（ＶＩ）－Ｃ（Ｒ$_{C-1}$）（Ｒ$_{C-2}$）－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ$_{C-3}$であって、Ｒ$_{C-1}$及びＲ$_{C-2}$が、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｃ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｅ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｇ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-4}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C'-アリール}$（Ｒ$_{C-4}$は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は）

（Ｈ）－ＮＲ$_{Ｃ－５}$－（Ｒ$_{Ｃ－５}$は、－又はＣ$_{１}$～Ｃ$_{６}$アルキルであり、Ｒ$_{Ｃ'－アリール}$は上記で定義したとおりである）、及び
（Ｉ）－（ＣＨ$_{２}$）$_{１～４}$－Ｒ$_{Ｃ－４}$－（ＣＨ$_{２}$）$_{１～４}$－Ｒ$_{Ｃ－ヘテロアリール}$（Ｒ$_{Ｃ－４}$及びＲ$_{Ｃ－ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群からそれぞれ独立に選択されており、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｅ）のＣ$_{０}$は単に結合に過ぎず、Ｒ$_{Ｃ－３}$が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{６}$アルキル、
（ｃ）－（Ｃ$_{０}$～Ｃ$_{４}$アルキル）－Ｒ$_{１－アリール}$（Ｒ$_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｄ）－（Ｃ$_{０}$～Ｃ$_{４}$アルキル）－Ｒ$_{１－ヘテロアリール}$（Ｒ$_{１－ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｅ）－（Ｃ$_{０}$～Ｃ$_{４}$アルキル）－Ｒ$_{１－複素環}$（Ｒ$_{１－複素環}$は上記で定義したとおり）であるもの；
（ＶＩＩ）フェニルもしくはヘテロアリール環に縮合した－シクロペンチルもしくは－シクロヘキシル環であって、ヘテロアリールは上記で定義したとおりであり、フェニル及びヘテロアリールが、
（Ｂ）Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{６}$アルキル、
（Ｂ）－ＣＦ$_{３}$、
（Ｃ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（Ｄ）Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{３}$アルコキシ、
（Ｅ）－ＯＣＦ$_{３}$、
（Ｆ）－ＮＨ$_{２}$、
（Ｇ）－ＯＨ、
（Ｈ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｉ）－ＮＯ$_{２}$、
（Ｊ）－ＣＯ－ＯＨ、
（Ｋ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{Ｎ－５}$（Ｒ$_{Ｎ－５}$は、
（ａ）Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{６}$アルキルと
（ｂ）－（Ｃ$_{０}$～Ｃ$_{２}$アルキル）－（Ｒ$_{１－アリール}$）（Ｒ$_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｌ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{Ｎ－５}$（Ｒ$_{Ｎ－５}$は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－Ｏ－（Ｃ$_{２}$～Ｃ$_{５}$アルキル）－ＣＯＯＨ、又は
（Ｎ）－ＯＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｏ）－ＮＲ－Ｒ’（Ｒ及びＲ’は上記で定義したとおり）、
（Ｐ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｑ）－ＣＦ$_{３}$、
（Ｒ）－ＯＣＦ$_{３}$、
（Ｓ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｔ）－ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｕ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｖ）－ＣＨ$_{２}$ＯＨ、
（Ｗ）－ＣＯ－（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{６}$）アルキル、
（Ｘ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、又は
（Ｙ）－ＳＯ$_{２}$ＮＲＲ’（Ｒは上記で定義したとおり）
のうちの１個、２個、又は３個によって任意選択で置換されているもの、あるいは
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_{２}$）$_{２}$－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$）$_{２}$－ＯＨである。

【００３２】

さらに別の好ましい実施形態［非フェニルの実施形態；複数の不活性化合物の除去］では

、R_Cが、R_{205}、－ＯＣ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0～2}R_{235}$、－ＮR_{235}Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、及びＳ（＝Ｏ）$_2$Ｎ$R_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたＣ$_{1～10}$アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－CO_2Ｈ、及びＣO_2－（Ｃ$_{1～4}$アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－（ＣH_2）$_{0～3}$－（Ｃ$_{3～8}$）シクロアルキル；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{1～4}$－アリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール、－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリールヘテロアリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－アリール－アリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－アリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［Ｃ（R_{255}）（R_{260}）］$_{1～3}$－ＣＯ－Ｎ－（R_{255}）$_2$；－ＣＨ（アリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロアリール）$_2$；－ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－ＣＨ（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のＮＨ、ＮR_{215}、Ｏ、又はＳ（＝Ｏ）$_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝Ｏ、－ＣＯ－Ｎ$R_{235}R_{240}$、又はＳO_2－（Ｃ$_{1～4}$アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているＣ$_{2～10}$アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているＣ$_{2～10}$アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-$アリール；$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}-$ヘテロアリール；$-CH(-$アリール又は$-$ヘテロアリール$)-CO-O(C_1-C_4$アルキル$)$；$-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル$-NO_2$；$(C_1-C_6$アルキル$)-O-(C_1-C_6$アルキル$)-OH$；$-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$；$-H$；及び$-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されており、
R_{200}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；

OH; -NO_2; ハロゲン ; -CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルケニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルキニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO- アリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO- ヘテロアリール; -$(CH_2)_{0-4}$-CO- ヘテロシクロアルキル ;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-O-R_{215};-$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-$N(R_{215})_2$;-$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-$N(R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H又はR_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-$(OR_{240})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-$N(R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-$N(R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-

－（CH_2）$_{0～4}$－O－（１個、２個、３個、又は５個の－Ｆによって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル）；C_3～C_7シクロアルキル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{0～4}$－N（HもしくはR_{215}）－SO_2－R_{220}；及び－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；

R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_6アルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_6アルキル）、及びＮ－（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－SO_2－$NR_{235}R_{240}$；－ＣＯ－$NR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は

３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及び－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC_1～C_6アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－$(CH_2)_{0\sim4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは
R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、及び－NR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；
R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－$(CH_2)_{1\sim2}$－$S(O)_{0\sim2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－$(CH_2)_{0\sim4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－$(CH_2)_{1\sim4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0\sim4}$－アリール；－$(CH_2)_{1\sim4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0\sim4}$－ヘテロアリール；及び－$(CH_2)_{1\sim4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又は－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－であり、
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている。

【００３３】

さらに好ましい実施形態［非CH_2－フェニルの実施形態；複数の不活性化合物の除去］では、R_Cが、R_{205}、－ＯＣ＝Ｏ$NR_{235}R_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0\sim2}R_{235}$

、－$NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$、－$C=ONR_{235}R_{240}$、及び－$S(=O)_2NR_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたC_1～C_{10}アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－CO_2H、及び－CO_2－（C_1～C_4アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－$(CH_2)_{0\sim3}$－（C_3～C_8）シクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{2\sim4}$－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロアリール、－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－アリール－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－アリール－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロアリール－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－$[C(R_{255})(R_{260})]_{1\sim3}$－CO－N－$(R_{255})_2$；－CH（アリール）$_2$；－CH（ヘテロアリール）$_2$；－CH（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－CH（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のNH、NR_{215}、O、又は$S(=O)_{0\sim2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝O、－CO－$NR_{235}R_{240}$、又は－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-$アリール；$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}-$ヘテロアリール；$-CH(-$アリール又は$-$ヘテロアリール$)-CO-O(C_1-C_4$ アルキル$)$; $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル $-NO_2$; $(C_1-C_6$ アルキル$)-O-(C_1-C_6$ アルキル$)-OH$; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$; $-H$; 及び $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されており、
R_{200}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル；

OH; -NO_2; ハロゲン ; –
CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12}アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルケニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} アルキニル); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 シクロアルキル);-$(CH_2)_{0-4}$-CO-アリール;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-ヘテロアリール;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-ヘテロシクロアルキル ;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8アルキル);-$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} アルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 シクロアルキル); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-O-R_{215};-$(CH_2)_{0-4}$-N(H又はR_{215})-CO-N(R_{215})$_2$;-$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H又はR_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6アルキル);-$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-

－（CH_2）$_{0～4}$－Ｏ－（１個、２個、３個、又は５個の－Ｆによって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル）；C_3～C_7シクロアルキル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{0～4}$－Ｎ（ＨもしくはR_{215}）－SO_2－R_{220}；及び（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；

各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；

R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_6アルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_6アルキル）、及びＮ－（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－$SO_2NR_{235}R_{240}$；－ＣＯ－$NR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；

R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現する

ごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC_1～C_6アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは
R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、及び－NR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；
R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－アリール；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；及び－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又は－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－であり、
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている。

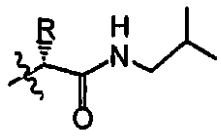
【００３４】

好ましい実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物
又は薬剤として許容可能なその塩及びエステルを包含する。式中、Ｂは、Ｈ又はC_1～C_{10}直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、R_{20}、R_2、及びR_3はＨであり、ｎは０で

あり、R_1は３，５－ジフルオロフェニルであり、Ｒｃは次式

【００３５】

【化３】



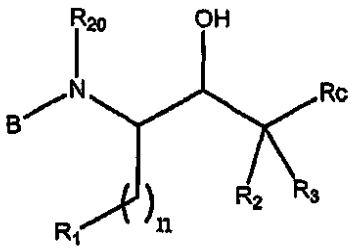
であり、Ｒは、この好ましい実施形態では、－ＯＢ又は－SO_2Ｂによって任意選択で置換されているC_1～C_4直鎖もしくは分枝鎖アルキルである。

【００３６】

本発明は、アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、軽度認知障害（ＭＣＩ）の患者の治療、及びＭＣＩからＡＤへと進行する恐れのある患者においてアルツハイマー病の発生の防止又は遅延をするため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得るその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患もしくは状態を有し、又は患者がそうなるのを予防する際に、そのような治療を必要とする患者を治療する方法であって、次式（Ｉ）の置換アミノアルコール

【００３７】

【化４】



(I)

又は薬剤として許容可能なその塩及びエステル

［式中、Ｂは、Ｈ、C_1～C_{10}直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R_{20}は、Ｈ又はC_1～$_6$アルキルもしくはアルケニルであり；

ｎは、０又は１であり；

R_1は、

（Ｉ）C_1～C_3アルキル、（C_1～C_3アルキル及びC_1～C_3アルコキシによって任意選択で置換された）C_1～C_7アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）、－ＯＣ＝Ｏ$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、

（ＩＩ）－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、

（ＩＩＩ）－CH_2－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、

（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、

（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－

$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（ＶＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-アリール}$）［式中、n_1は０又は１であり、$R_{1-アリール}$は、そのアリール環が１個、２個、３個、又は４個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、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、又はテトラリニルであって、その置換基は、
（Ａ）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（Ｃ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（Ｄ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（Ｇ）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（Ｈ）－ＯＨ、
（Ｉ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｊ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（Ｋ）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｌ）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、又は
（Ｎ）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である］、
（ＶＩＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-ヘテロアリール}$）［式中、n_1は上記で定義したとおりであり、$R_{1-ヘテロアリール}$は、
（Ａ）ピリジニル、
（Ｂ）ピリミジニル、
（Ｃ）キノリニル、
（Ｆ）ベンゾチエニル、
（Ｇ）インドリル、
（Ｈ）インドリニル、
（Ｉ）ピリダジニル、
（Ｊ）ピラジニル、
（Ｋ）イソインドリル、
（Ｌ）イソキノリル、
（Ｍ）キナゾリニル、
（Ｎ）キノキサリニル、
（Ｏ）フタラジニル、

（Ｐ）イミダゾリル、
（Ｑ）イソオキサゾリル、
（Ｒ）ピラゾリル、
（Ｓ）オキサゾリル、
（Ｔ）チアゾリル、
（Ｕ）インドリジニル、
（Ｖ）インダゾリル、
（Ｗ）ベンゾチアゾリル、
（Ｘ）ベンズイミダゾリル、
（Ｙ）ベンゾフラニル、
（Ｚ）フラニル、
（ＡＡ）チエニル、
（ＢＢ）ピロリル、
（ＣＣ）オキサジアゾリル、
（ＤＤ）チアジアゾリル、
（ＥＥ）トリアゾリル、
（ＦＦ）テトラゾリル、
（ＩＩ）オキサゾロピリジニル、
（ＪＪ）イミダゾピリジニル、
（ＫＫ）イソチアゾリル、
（ＬＬ）ナフチリジニル、
（ＭＭ）シンノリニル、
（ＮＮ）カルバゾリル、
（ＯＯ）β－カルボリニル、
（ＰＰ）イソクロマニル、
（ＱＱ）クロマニル、
（ＳＳ）テトラヒドロイソキノリニル、
（ＴＴ）イソインドリニル、
（ＵＵ）イソベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＶＶ）イソベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＷＷ）イソベンゾチエニル、
（ＸＸ）ベンズオキサゾリル、
（ＹＹ）ピリドピリジニル、
（ＺＺ）ベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＡＡＡ）ベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＢＢＢ）プリニル、
（ＣＣＣ）ベンゾジオキソリル、
（ＤＤＤ）トリアジニル、
（ＥＥＥ）フェノキサジニル、
（ＦＦＦ）フェノチアジニル、
（ＧＧＧ）プテリジニル、
（ＨＨＨ）ベンゾチアゾリル、
（ＩＩＩ）イミダゾピリジニル、
（ＪＪＪ）イミダゾチアゾリル、
（ＫＫＫ）ジヒドロベンズイソキサジニル、
（ＬＬＬ）ベンズイソキサジニル、
（ＭＭＭ）ベンズオキサジニル、
（ＮＮＮ）ジヒドロベンズイソチアジニル、
（ＯＯＯ）ベンゾピラニル、
（ＰＰＰ）ベンゾチオピラニル、

（ＱＱＱ）クマリニル、
（ＲＲＲ）イソクマリニル、
（ＳＳＳ）クロモニル、
（ＴＴＴ）クロマノニル、及び
（ＵＵＵ）ピリジニル－Ｎ－オキシド
からなる群から選択され、
$R_{1-ヘテロアリール}$基は、$R_{1-ヘテロアリール}$基の新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{N-ヘテロアリール}$基のいずれかの環上原子によって－（CH_2）$_{n1}$－に結合しており、ヘテロアリールは、
（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（１１）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（１２）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、又は
（１４）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）
のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、n_1が０であるとき、$R_{1-ヘテロアリール}$は炭素鎖に窒素で結合しない］、
（ＶＩＩＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-複素環}$）［式中、n_1は上記で定義したとおりであり、$R_{1-複素環}$は、
（Ａ）モルホリニル、
（Ｂ）チオモルホリニル、
（Ｃ）チオモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｄ）チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、
（Ｅ）ピペラジニル、
（Ｆ）ホモピペラジニル、
（Ｇ）ピロリジニル、
（Ｈ）ピロリニル、
（Ｉ）テトラヒドロピラニル、

（Ｊ）ピペリジニル、
（Ｋ）テトラヒドロフラニル、
（Ｌ）テトラヒドロチエニル、
（Ｍ）ホモピペリジニル、
（Ｎ）ホモモルホリニル、
（Ｏ）ホモチオモルホリニル、
（Ｐ）ホモモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｑ）ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、及び
（Ｒ）オキサゾリジノニル
からなる群から選択され、
$R_{1-複素環}$基は、$R_{1-複素環}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{1-複素環}$基のいずれかの原子によって結合しており、複素環は、
（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する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）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（１１）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（１２）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１４）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）、又は
（１５）＝Ｏ
のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、n_1が０であるとき、$R_{1-複素環}$は炭素鎖に窒素で結合しない］、あるいは
（ＩＸ）Ｇ－Ｌ－Ａ－Ｗ－［式中、Ａは、（Ｉ）その環が１個又は２個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルであって、その置換基が、
（Ａ）－NO_2、

（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ’は以下で定義する）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は、
（ａ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルと
（ｂ）－（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）（$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、－（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）であり、$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒは、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、－（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）であり、$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｉ）－$ＣＨ_{２}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、－（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）であり、$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｌ）－$ＳＯ_{２}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、又は
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキニル
であり、（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）はそれぞれ出現するごとに、－$ＣＦ_{３}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{３}$アルキオキシ、－$ＯＣＦ_{３}$、－$ＮＨ_{２}$、－ＯＨ、及び－ＣＮのうちの１個から３個によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの；
（ＩＩ）上記で定義したような$Ｒ_{１－ヘテロアリール}$であって、$Ｒ_{１－ヘテロアリール}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$Ｒ_{１－ヘテロアリール}$が、
（Ａ）－$ＮＯ_{２}$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は、
（ａ）$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルと
（ｂ）－（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）（$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－$Ｒ_{Ｎ－５}$（$Ｒ_{Ｎ－５}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、及び（$ＣＨ_{２}$）$_{０～２}$－（$Ｒ_{１－アリール}$）であり、$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒ及び$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｉ）－$ＣＨ_{２}$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’、及び$Ｒ_{１－アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$ＳＯ_{２}$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{６}$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルケニル、及び
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{６}$アルキニル

からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の置換基によって任意選択で置換されており、
（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）がそれぞれ出現するごとに、－ＣＦ$_3$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキオキシ、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、及び－ＣＮからなる群からそれぞれ独立に選択された１個から３個の置換基によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの、あるいは
（ＩＩＩ）上記で定義したようなＲ$_{1-複素環}$であって、Ｒ$_{1-複素環}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、
（３）－ＣＦ$_3$、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、
（６）－Ｏ－ＣＦ$_3$、
（７）－ＮＨ$_2$、
（８）－ＯＨ、及び
（９）－Ｃ≡Ｎ
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個から２個の置換基によって任意選択で置換されており、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないものであり、
Ｗは、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、－Ｏ－、－Ｎ－、又は不在であり、Ｎは、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルによって任意選択で置換されており、

Ｌは、–CO-, --S(O)$_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO$_2$NRa-, -N(Ra)SO$_2$-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-,

結合であり、あるいはＬは、Ｇが不在であるとき不在であり、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立に、Ｈ；ＯＨ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、及び最高で５個の－Ｆによって任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり；
Ｇは、
（Ｉ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_2$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群から選択された１個の置換基によって任意選択で置換されたもの、
（ＩＩ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$－（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、

（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－NH_2、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルキル、
（Ｇ）－（C_1～C_{10}アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－C_2～C_{10}アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－C_2～C_{10}アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_4～C_{10}ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されていてよいもの、
（ＩＩＩ）－（ＣＲ’Ｒ”）$_{0～4}$－$R_{1-アリール}$（Ｒ’、Ｒ”、及び$R_{1-アリール}$は、上記で定義したとおりである）、
（ＩＶ）－（CH_2）$_{0～4}$－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｖ）－（CH_2）$_{0～4}$－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおりである）、
（ＶＩ）－Ｃ（R_{C-1}）（R_{C-2}）－ＣＯ－ＮＨ－R_{C-3}であって、R_{C-1}及びR_{C-2}が、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（Ｃ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｅ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－（CH_2）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｇ）－（CH_2）$_{1～4}$－R_{C-4}－（CH_2）$_{1～4}$－$R_{C'-アリール}$（R_{C-4}は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は）
（Ｈ）NR_{C-5}－（R_{C-5}は、－又はC_1～C_6アルキルであり、$R_{C'-アリール}$は上記で定義したとおりである）、及び
（Ｉ）－（CH_2）$_{1～4}$－R_{C-4}－（CH_2）$_{1～4}$－$R_{C-ヘテロアリール}$（R_{C-4}及び$R_{C-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群からそれぞれ独立に選択されており、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｅ）のC_0は単に結合に過ぎず、R_{C-3}が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－C_1～C_6アルキル、
（ｃ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-アリール}$（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｄ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-ヘテロアリール}$（$R_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｅ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）であるもの；
（ＶＩＩ）フェニルもしくはヘテロアリール環に縮合した－シクロペンチルもしくは－シクロヘキシル環であって、ヘテロアリールは上記で定義したとおりであり、フェニル及びヘテロアリールが、
（Ｃ）C_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－CF_3、
（Ｃ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、

（Ｄ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、
（Ｅ）－ＯＣＦ$_{3}$、
（Ｆ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｇ）－ＯＨ、
（Ｈ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｉ）－ＮＯ$_{2}$、
（Ｊ）－ＣＯ－ＯＨ、
（Ｋ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{Ｎ－５}$（Ｒ$_{Ｎ－５}$は、
（ａ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルと
（ｂ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{2}$アルキル）－（Ｒ$_{1－アリール}$）（Ｒ$_{1－アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｌ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{Ｎ－５}$（Ｒ$_{Ｎ－５}$は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$アルキル）－ＣＯＯＨ、又は
（Ｎ）－ＯＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｏ）－ＮＲ－Ｒ’（Ｒ及びＲ’は上記で定義したとおり）、
（Ｐ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｑ）－ＣＦ$_{3}$、
（Ｒ）－ＯＣＦ$_{3}$、
（Ｓ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｔ）－ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｕ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｖ）－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、
（Ｗ）－ＣＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、
（Ｘ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、又は
（Ｙ）－ＳＯ$_{2}$ＮＲＲ’（Ｒは上記で定義したとおり）
のうちの１個、２個、又は３個によって任意選択で置換されているもの；あるいは
（ＶＩＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－ＯＨであり；
Ｒ$_{2}$は、
（Ｉ）－Ｈ、
（ＩＩ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1－ａ}$Ｒ$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（ＩＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{2－1}$（Ｒ$_{2－1}$はＲ$_{1－アリール}$又はＲ$_{1－ヘテロアリール}$であり、Ｒ$_{1－アリール}$及びＲ$_{1－ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1－ａ}$Ｒ$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、
（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1－ａ}$Ｒ$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及び
（ＶＩ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、－ＮＲ$_{1－ａ}$Ｒ$_{1－ｂ}$（Ｒ$_{1－ａ}$及びＲ$_{1－ｂ}$は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル
からなる群から選択されており；
Ｒ$_{3}$は、

（Ｉ）－Ｈ、
（ＩＩ）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{3}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルコキシ、$－ＮＲ_{1-a}Ｒ_{1-b}$（$Ｒ_{1-a}$及び$Ｒ_{1-b}$は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル、
（ＩＩＩ）$－（ＣＨ_{2}）_{0～4}－Ｒ_{2-1}$（$Ｒ_{2-1}$は$Ｒ_{1-アリール}$又は$Ｒ_{1-ヘテロアリール}$であり、$Ｒ_{1-アリール}$及び$Ｒ_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（ＩＶ）１個又は２個の二重結合を有する$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルケニル、
（Ｖ）１個又は２個の三重結合を有する$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルキニル、及び
（ＶＩ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$－ＣＦ_{3}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルコキシ、$－ＮＲ_{1-a}Ｒ_{1-b}$（$Ｒ_{1-a}$及び$Ｒ_{1-b}$は、－Ｈ又は$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された$－（ＣＨ_{2}）_{0～4}－Ｃ_{3}$～$Ｃ_{7}$シクロアルキル
からなる群から選択されており；
$Ｒ_{2}$及び$Ｒ_{3}$は、これらが結合している炭素原子と一緒になって３個、４個、５個、６個、及び７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が－Ｏ－、－Ｓ－、$－ＳＯ_{2}－$、$－ＮＲ_{Ｎ-2}－$からなる群から選択されたヘテロ原子で置換され、$Ｒ_{Ｎ-2}$は以下で定義するとおりであり；並びに
$Ｒ_{Ｃ}$は、$Ｒ_{205}$、$－ＯＣ＝ＯＮＲ_{235}Ｒ_{240}$、$－Ｓ（＝Ｏ）_{0～2}Ｒ_{235}$、$－ＮＲ_{235}Ｃ＝ＯＮＲ_{235}Ｒ_{240}$、$－Ｃ＝ＯＮＲ_{235}Ｒ_{240}$、及び$Ｓ（＝Ｏ）_{2}ＮＲ_{235}Ｒ_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換された$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル；シクロアルキルが、$Ｒ_{205}$、$－ＣＯ_{2}Ｈ$、及び$－ＣＯ_{2}－（Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている$－（ＣＨ_{2}）_{0～3}－（Ｃ_{3}$～$Ｃ_{8}）$シクロアルキル；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－アリール；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－ヘテロアリール、$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－アリール－ヘテロアリール；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－アリール－アリール；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－ヘテロアリール－アリール；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；$－（ＣＲ_{245}Ｒ_{250}）_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；$－［Ｃ（Ｒ_{255}）（Ｒ_{260}）］_{1～3}－ＣＯ－Ｎ－（Ｒ_{255}）_{2}$；$－ＣＨ（アリール）_{2}$；$－ＣＨ（ヘテロアリール）_{2}$；$－ＣＨ（ヘテロシクロアルキル）_{2}$；－ＣＨ（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のＮＨ、$ＮＲ_{215}$、Ｏ、又は$Ｓ（＝Ｏ）_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立に$Ｒ_{205}$、＝Ｏ、$－ＣＯ－ＮＲ_{235}Ｒ_{240}$、又は$－ＳＯ_{2}－（Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個の$Ｒ_{205}$基によって任意選択で置換されている$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{10}$アルケニル；１個、２個、又は３個の$Ｒ_{205}$基によって任意選択で置換されている$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{10}$アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$-アリール; $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}$-ヘテロアリール; -CH(-アリール又は-ヘテロアリール)-CO-O(C_1-C_4 アルキル); $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル $-NO_2$; (C_1-C_6 アルキル)-O-(C_1-C_6アルキル)-OH; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$; -H; 及び $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$;

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のＲ２００によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のＲ２００によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のＲ２１０によって任意選択で置換されており、
Ｒ２００は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のＲ２０５基によって任意選択で置換されたＣ１～Ｃ６アルキル；

OH; $-NO_2$; ハロゲン; $-CO_2H$; C≡N; $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ アルキル); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ アルケニル); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ アルキニル); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ シクロアルキル); $-(CH_2)_{0-4}-CO-$アリール; $-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロアリール; $-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロシクロアルキル; $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ アルキル); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ アルキル); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ シクロアルキル); $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ 又は $R_{215})-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$又は $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ 又は $R_{215})-CO-R_{220}$; $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ アルキル); $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$; $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-$

－（ＣＨ２）０～４－Ｏ－（１個、２個、３個、又は５個の－Ｆによって任意選択で置換されているＣ１～Ｃ６アルキル）；Ｃ３～Ｃ７シクロアルキル；１個又は２個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルケニル；１個又は２個のＲ２０５基によって任意選択で置換されているＣ２～Ｃ６アルキニル；－（ＣＨ２）０～４－Ｎ（ＨもしくはR_{215}）－ＳＯ２－Ｒ２２０；及び（ＣＨ２）０～４－Ｃ３～Ｃ７シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；
各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２０５、Ｒ２１０、又はそれぞれ独立にＲ２０５もしくはＲ２１０である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２１０である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にＲ２０５、Ｒ２１０、又はそれぞれ独立にＲ２０５もしくはＲ２１０である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたＣ１～Ｃ６アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；
Ｒ２０５は、それぞれ出現するごとに、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ３、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）、及びＮ－（Ｃ１～Ｃ６アルキル）（Ｃ１～Ｃ６アルキル）からなる群か

らそれぞれ独立に選択されており；
R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－$SO_2NR_{235}R_{240}$；－$CONR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及び－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC_1～C_6アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは
R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、及び－NR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；
R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテ

ロシクロアルキル；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－アリール；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；及び－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又は－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－であり、
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである、１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている］からなる群から選択された治療有効量の化合物を投与することを含む方法を包含する。

【００３８】

別法の実施形態では、R_1がＧ－Ｌ－Ａ－Ｅ－Ｗ－であって、Ｅは、結合又はC_1～C_3アルキレンであり、
Ａは、
（Ｉ）アリール又はシクロアルキルであって、各アリール又はシクロアルキルが、独立に選択された１個、２個、又は３個のR_{100}基によって任意選択で置換され、R_{100}が、
（Ａ）－NO_2、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ及びＲ’は、それぞれ独立に、水素、C_1～C_6アルキル、又は－（CH_2）$_{0～2}$－アリールもしくは－（CH_2）$_{0～2}$－シクロアルキルであり、各アリール又はシクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アミノ、モノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、又はジ（C_1～C_6）アルキルアミノによって任意選択で置換されている）、
（Ｄ）－CO_2－R_{25}（R_{25}は、（ａ）C_1～C_6アルキル、
（ｂ）－（CH_2）$_{0～2}$－シクロアルキル、
（ｃ）アリールが、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アミノ、モノ（C_1～C_6）アルキルアミノ、又はジ（C_1～C_6）アルキルアミノによって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～2}$－アリール、及び
（ｄ）水素からなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－CO_2－R_{25}、
（Ｆ）－Ｏ－（C_2～C_6アルキル）－CO_2Ｈ、
（Ｇ）ＮＲＲ’、
（Ｈ）－ＳＲ、
（Ｉ）－CH_2ＯＨ、
（Ｊ）－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_6）アルキル、
（Ｋ）－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’、
（Ｌ）－SO_2ＮＲＲ’、
（Ｍ）－CO_2Ｈ、
（Ｎ）C_1～C_6アルキル、１個又は２個の二重結合を有するC_1～C_6アルケニル、１個又は２個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキニル、－CF_3、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、C_1～C_3アルコキシ、－OCF_3、－NH_2、－ＯＨ、又はＣＮ、
（Ｏ）ハロゲン、及び
（Ｐ）－（CH_2）$_{0～2}$－Ｏ－（CH_2）$_{0～2}$－ＯＨであるもの；
（ＩＩ）Ｅが結合であるとき、ヘテロアリール基がその炭素原子の１個を通してＷに結合するという条件で、独立に選択された１個又は２個のR_{100}基によって任意選択で置換

されているヘテロアリール、
（ＩＩＩ）Ｅが結合であるとき、複素環基がその炭素原子の１個を通してＷに結合するという条件で、独立に選択された１個又は２個のＲ２００基によって任意選択で置換されている複素環であって、Ｒ２００が、
（１）＝Ｏ、
（２）Ｃ１～Ｃ３アルキル、
（３）－ＣＦ３、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（５）Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、
（６）－ＯＣＦ３、
（７）－ＮＨ２、
（８）－ＯＨ、又は
（９）－Ｃ≡Ｎであるものであり；
Ｗは、結合、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ２－、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ）－であり、Ｒは、水素又はＣ１～Ｃ４アルキルであり；
Ｌは、Ｇが不在であるとき結合又は不在であり、あるいはＬは、

-S(O)-, -SO2-, -O-, -C(R110)(R112)O-, -OC(R110)(R112)-, -N(R110)-, -CON(R110)-, -N(R110)CO-, -C(R110)(R')-,-C(OH)R110-, -SO2NR110-, -N(R110)SO2-, -N(R110)CON(R112)-, N(R110)CSN(R112)-, -OCO2-, -NCO2-, or -OCON(R110)-,

であり、Ｒ１１０及びＲ１１２は、それぞれ独立に水素又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、Ｃ１～Ｃ４アルキルは、ＯＨ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、又は１個から５個のＦによって任意選択で置換されており；
Ｇは、不在又は
（Ｉ）Ｃ１～Ｃ１０アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯ２Ｈ、
（Ｂ）－ＣＯ２（Ｃ１～Ｃ４アルキル）、
（Ｃ）Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＲＲ’、
（Ｆ）－Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、
（Ｇ）－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ３アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ１～Ｃ１０アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ１～Ｃ１０アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ１～Ｃ１０アルキル鎖、
（Ｋ）Ｒ１００によって任意選択で置換されているアリール、
（Ｌ）Ｒ１００によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（Ｍ）Ｃ１～Ｃ６アルキル
からそれぞれ独立に選択された最高で３個の基によって任意選択で置換されているもの；
（ＩＩ）－（ＣＨ２）０～３－（Ｃ３～Ｃ７）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－ＣＯ２Ｈ、
（Ｂ）－ＣＯ２－（Ｃ１～Ｃ４アルキル）、
（Ｃ）Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ２、
（Ｆ）－Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、

（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル鎖、
（Ｋ）Ｒ$_{100}$によって任意選択で置換されているアリール、
（Ｌ）Ｒ$_{100}$によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（ｍ）モノ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）アミノ、及び
（ｎ）ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）アミノ、
（ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されているもの；
（ＩＩＩ）アリールがＲ$_{100}$によって任意選択で置換されている－（ＣＲＲ）$_{0～4}$－アリール；
（ＩＶ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されている－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール；
（Ｖ）複素環が１個又は２個のＲ$_{200}$基によって任意選択で置換されている－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－複素環、
（ＶＩ）－Ｃ（Ｒ$_{10}$）（Ｒ$_{12}$）－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ$_{14}$［式中、Ｒ$_{10}$及びＲ$_{12}$は、同じでも異なってもよく、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｃ）アリールが、独立に選択された１個、２個、又は３個のＲ$_{100}$基によって　任意選択で置換されている－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－アリール、
（Ｄ）ヘテロアリールが、独立に選択された１個、２個、又は３個のＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されている－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－ヘテロアリール、
（Ｅ）複素環が１個又は２個のＲ$_{200}$基によって任意選択で置換されている－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－複素環、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されているヘテロアリール、
（Ｇ）１個又は２個のＲ$_{200}$基によって任意選択で置換されている複素環、
（Ｈ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｉ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｙ－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－アリール（Ｙは、－Ｏ－、－Ｓ－、又はＮＲ$_{C-5}$－であり、Ｒ$_{16}$は、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、アリールは、独立に選択された１個、２個、又は３個のＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されている）、
（Ｊ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されている－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｙ－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－ヘテロアリール、及び
（Ｋ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されている－アリール
からなる群から選択され、
Ｒ$_{14}$は、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｃ）独立に選択された１個、２個、又は３個のＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されている－アリール、
（Ｄ）１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ$_{100}$基によって任意選択で置換されている－ヘテロアリール、
（Ｅ）１個又は２個のＲ$_{200}$基によって任意選択で置換されている－複素環、
（Ｆ）アリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたＲ$_{100}$基によって任意選

択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－アリール、
（Ｇ）ヘテロアリールが、１個、２個、又は３個の独立に選択されたR_{100}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール、
（Ｈ）複素環が１個又は２個のR_{200}基によって任意選択で置換されている－（C_1～C_4アルキル）－複素環、
（Ｉ）－（CH_2）$_{0～2}$－Ｏ－（CH_2）$_{0～2}$－ＯＨである］であり；
R_4及びR_5は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C_1～C_6アルコキシ、又はC_1～C_4アルキルである。

【００３９】

さらに別法の実施形態では、R_1が、－（CH_2）$_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；又は
ハロゲン、－ＯＨ、＝Ｏ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、－C_1～C_3アルコキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、－ＯＣ（＝Ｏ）－アミノ、－アミノ－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、及び－ＯＣ（＝Ｏ）－モノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、もしくは３個の基、又はC_1～C_{10}アルキルによって任意選択で置換されている－C_1～C_3アルコキシによって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、アミノ、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル又はC_2～C_6アルキニル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－$NR_7R'_7$、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキル、－SO_2－アミノ、－SO_2－モノもしくはジアルキルアミノ、－Ｃ（＝Ｏ）－アミノ、－Ｃ（＝Ｏ）－モノもしくはジアルキルアミノ、－SO_2－（C_1～C_4）アルキルからそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の基によって環部分がそれぞれ任意選択で置換されている、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－C_1～C_6アルキル－アリール、－C_1～C_6アルキル－ヘテロアリール、又はC_1～C_6アルキル－ヘテロシクリル；又は
それぞれ独立にハロゲンである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－C_1～C_6アルコキシ；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、アミノ、－C_1～C_6アルキル、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、－C_1～C_3アルコキシ、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、及びC_1～C_3アルキルからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されているC_1～C_{10}アルキル；又は
ハロゲン、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、アミノ、－C_1～C_6アルキル、及びモノもしくはジアルキルアミノからそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によってそれぞれが任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル、アルカ（ジ）エニル、C_2～C_6アルキニル、又はアルカ（ジ）イニルであり；ヘテロシクリル基が、任意選択でさらにオキソによって置換されている。

【００４０】

さらに別の好ましい方法の実施形態［非ジフルオロベンジルの実施形態；複数の不活性化合物の除去］では、
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アルコキシによって任意選択で置換された）C_1～C_7アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）、－ＯＣ＝Ｏ$NR_{1-a}R_{1-b}$（Ｒ

$_{1-a}$及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（ＩＩ）－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、
（ＩＩＩ）－CH_2－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）、
（ＩＶ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（Ｖ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（ＶＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-アリール}$）［式中、n_1は０又は１であり、$R_{1-アリール}$は、そのアリール環が１個、２個、３個、又は４個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、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、又はテトラリニルであって、その置換基は、
（Ａ）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（Ｃ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、及び$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（Ｄ）－Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（Ｆ）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（Ｇ）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（Ｈ）－ＯＨ、
（Ｉ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｊ）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（Ｋ）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（Ｌ）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、又は
（Ｎ）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である］、
（ＶＩＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-ヘテロアリール}$）［式中、n_1は上記で定義したとおりであり、$R_{1-ヘテロアリール}$は、
（Ａ）ピリジニル、
（Ｂ）ピリミジニル、
（Ｃ）キノリニル、
（Ｆ）ベンゾチエニル、

（Ｇ）インドリル、
（Ｈ）インドリニル、
（Ｉ）ピリダジニル、
（Ｊ）ピラジニル、
（Ｋ）イソインドリル、
（Ｌ）イソキノリル、
（Ｍ）キナゾリニル、
（Ｎ）キノキサリニル、
（Ｏ）フタラジニル、
（Ｐ）イミダゾリル、
（Ｑ）イソオキサゾリル、
（Ｒ）ピラゾリル、
（Ｓ）オキサゾリル、
（Ｔ）チアゾリル、
（Ｕ）インドリジニル、
（Ｖ）インダゾリル、
（Ｗ）ベンゾチアゾリル、
（Ｘ）ベンズイミダゾリル、
（Ｙ）ベンゾフラニル、
（Ｚ）フラニル、
（ＡＡ）チエニル、
（ＢＢ）ピロリル、
（ＣＣ）オキサジアゾリル、
（ＤＤ）チアジアゾリル、
（ＥＥ）トリアゾリル、
（ＦＦ）テトラゾリル、
（ＩＩ）オキサゾロピリジニル、
（ＪＪ）イミダゾピリジニル、
（ＫＫ）イソチアゾリル、
（ＬＬ）ナフチリジニル、
（ＭＭ）シンノリニル、
（ＮＮ）カルバゾリル、
（ＯＯ）β－カルボリニル、
（ＰＰ）イソクロマニル、
（ＱＱ）クロマニル、
（ＳＳ）テトラヒドロイソキノリニル、
（ＴＴ）イソインドリニル、
（ＵＵ）イソベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＶＶ）イソベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＷＷ）イソベンゾチエニル、
（ＸＸ）ベンズオキサゾリル、
（ＹＹ）ピリドピリジニル、
（ＺＺ）ベンゾテトラヒドロフラニル、
（ＡＡＡ）ベンゾテトラヒドロチエニル、
（ＢＢＢ）プリニル、
（ＣＣＣ）ベンゾジオキソリル、
（ＤＤＤ）トリアジニル、
（ＥＥＥ）フェノキサジニル、
（ＦＦＦ）フェノチアジニル、
（ＧＧＧ）プテリジニル、

（ＨＨＨ）ベンゾチアゾリル、
（ＩＩＩ）イミダゾピリジニル、
（ＪＪＪ）イミダゾチアゾリル、
（ＫＫＫ）ジヒドロベンズイソキサジニル、
（ＬＬＬ）ベンズイソキサジニル、
（ＭＭＭ）ベンズオキサジニル、
（ＮＮＮ）ジヒドロベンズイソチアジニル、
（ＯＯＯ）ベンゾピラニル、
（ＰＰＰ）ベンゾチオピラニル、
（ＱＱＱ）クマリニル、
（ＲＲＲ）イソクマリニル、
（ＳＳＳ）クロモニル、
（ＴＴＴ）クロマノニル、及び
（ＵＵＵ）ピリジニル－Ｎ－オキシド
からなる群から選択され、
$R_{1-ヘテロアリール}$基は、$R_{1-ヘテロアリール}$基の新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わる前のその水素で置換された、親$R_{N-ヘテロアリール}$基のいずれかの環上原子によって－（CH_2）$_{n1}$－に結合しており、ヘテロアリールは、
（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有するC_2～C_6アルキニル、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（６）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された－C_1～C_6アルコキシ、
（７）－$NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_3アルコキシ、－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（１１）－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）、
（１２）－SO_2－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）－ＣＯ－$NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、又は
（１４）－SO_2－（C_1～C_4アルキル）のうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、n_1が０であるとき、$R_{1-ヘテロアリール}$は炭素鎖に窒素部分で結合しない］、
（ＶＩＩＩ）－（CH_2）$_{n1}$－（$R_{1-複素環}$）［式中、n_1は上記で定義したとおりであり、$R_{1-複素環}$は、

（Ａ）モルホリニル、
（Ｂ）チオモルホリニル、
（Ｃ）チオモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｄ）チオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、
（Ｅ）ピペラジニル、
（Ｆ）ホモピペラジニル、
（Ｇ）ピロリジニル、
（Ｈ）ピロリニル、
（Ｉ）テトラヒドロピラニル、
（Ｊ）ピペリジニル、
（Ｋ）テトラヒドロフラニル、
（Ｌ）テトラヒドロチエニル、
（Ｍ）ホモピペリジニル、
（Ｎ）ホモモルホリニル、
（Ｏ）ホモチオモルホリニル、
（Ｐ）ホモモルホリニルＳ－オキシド、
（Ｑ）ホモチオモルホリニルＳ，Ｓ－ジオキシド、及び
（Ｒ）オキサゾリジノニル
からなる群から選択され、
$R_{1-複素環}$基は、$R_{1-複素環}$基への新規の結合が水素原子及びその結合と入れ替わるようにその水素で置換された、親$R_{1-複素環}$基のいずれかの原子によって結合しており、複素環は、
（１）C_1～C_3アルキル、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＳＨ、$-NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、－Ｃ≡Ｎ、$-CF_3$、C_1～C_3アルコキシからなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、
（２）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$-CF_3$、C_1～C_3アルコキシ、$-NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の二重結合を有するC_2～C_6アルケニル、
（３）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$-CF_3$、C_1～C_3アルコキシ、及び$-NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換された、１個又は２個の三重結合を有する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）１個、２個、又は３個の－Ｆによって任意選択で置換された$-C_1$～C_6アルコキシ、
（７）$-NR_{N-2}R_{N-3}$（R_{N-2}及びR_{N-3}は以下に定義したとおり）、
（８）－ＯＨ、
（９）－Ｃ≡Ｎ、
（１０）－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、$-CF_3$、C_1～C_3アルコキシ、$-NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は、－Ｈ又はC_1～C_6アルキルである）からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されたC_3～C_7シクロアルキル、
（１１）$-CO-(C_1$～C_4アルキル）、
（１２）$-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、
（１３）$-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$（R_{1-a}及びR_{1-b}は上記で定義したとおり）、

（１４）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、又は
（１５）＝Ｏのうちの１個、２個、３個、又は４個によって任意選択で置換されており、ただし、ｎ$_1$が０であるとき、Ｒ$_{1-複素環}$は炭素鎖に窒素部分で結合しない］、あるいは
（ＩＸ）Ｇ－Ｌ－Ａ－Ｗ－［式中、Ａは、（Ｉ）その環が１個又は２個の以下の置換基によって任意選択で置換されたフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフタリル、テトラリニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルであって、その置換基が、
（Ａ）－ＮＯ$_2$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）Ｒ（Ｒ’は以下で定義する）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は、
（ａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルと
（ｂ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｈ）－ＳＲ（Ｒは、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｉ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｌ）－ＳＯ$_2$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、又は
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル
であり、（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）はそれぞれ出現するごとに、－ＣＦ$_3$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキオキシ、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、及びＣＮのうちの１個から３個によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの；
（ＩＩ）上記で定義したようなＲ$_{1-ヘテロアリール}$であって、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$が、
（Ａ）－ＮＯ$_2$、
（Ｂ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｃ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯ（Ｒ’）（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は、
（ａ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルと
（ｂ）－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｅ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－Ｒ$_{N-5}$（Ｒ$_{N-5}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキル）－ＣＯＯＨ、
（Ｇ）ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及び（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$－（Ｒ$_{1-アリール}$）であり、Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおりである）、

（Ｈ）－ＳＲ（Ｒ及び$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｉ）－$ＣＨ_2$ＯＨ、
（Ｊ）－ＣＯ－（$Ｃ_1$～$Ｃ_6$）アルキル、
（Ｋ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’、及び$Ｒ_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－$ＳＯ_2$ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は、Ｈ、$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキルである）、
（Ｍ）－ＣＯＯＨ、
（Ｎ）－$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル、
（Ｏ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_2$～$Ｃ_6$アルケニル、及び
（Ｐ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_2$～$Ｃ_6$アルキニル
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、３個、又は４個の置換基によって任意選択で置換され、
（Ｎ）、（Ｏ）、及び（Ｐ）がそれぞれ出現するごとに、－$ＣＦ_3$、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキオキシ、－$ＯＣＦ_3$、－$ＮＨ_2$、－ＯＨ、及びＣＮからなる群からそれぞれ独立に選択された１個から３個の置換基によって任意選択で置換されていてもよく、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないもの、又は
（ＩＩＩ）上記で定義したような$Ｒ_{1-複素環}$であって、$Ｒ_{1-複素環}$基は、環上炭素原子によって置換基Ｗに結合しており、$Ｒ_{1-ヘテロアリール}$が、
（１）＝Ｏ、
（２）$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキル、
（３）－$ＣＦ_3$、
（４）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、又はＩ、
（５）$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルコキシ、
（６）－Ｏ－$ＣＦ_3$、
（７）－$ＮＨ_2$、
（８）－ＯＨ、及び
（９）－Ｃ≡Ｎ
からなる群からそれぞれ独立に選択された１個から２個の置換基によって任意選択で置換されており、ただし、Ｇ、Ｌ、及びＷをすべて不在とすることはできないものであり、
Ｗは、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、－Ｏ－、－Ｎ－、又は不在であり、Ｎは、$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキルによって任意選択で置換されており、

Ｌは、**--CO-, --S(O)$_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-,**

結合であり、あるいはＬは、Ｇが不在であるとき不在であり、Ｒａ及びＲｂは、それぞれ独立に、Ｈ；ＯＨ、$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルコキシ、及び最高で５個の－Ｆによって任意選択で置換された$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキルであり；
Ｇは、
（Ｉ）－$Ｃ_1$～$Ｃ_{10}$アルキルであって、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル）、
（Ｃ）$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－$ＮＨ_2$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル、
（Ｇ）－（$Ｃ_1$～$Ｃ_{10}$アルキル）－Ｏ－（$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－$Ｃ_2$～$Ｃ_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－$Ｃ_2$～$Ｃ_{10}$アルキニル、

（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群から選択された１個の置換基によって任意選択で置換されたもの、
（ＩＩ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～3}$－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$）シクロアルキルであって、シクロアルキルが、
（Ａ）－ＣＯＯＨ、
（Ｂ）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、
（Ｃ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、
（Ｄ）－ＯＨ、
（Ｅ）－ＮＨ$_{2}$、
（Ｆ）１個から５個の－Ｆによって任意選択で置換された－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｇ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル）－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、
（Ｈ）１個又は２個の二重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
（Ｉ）１個又は２個の三重結合を有する－Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（Ｊ）１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$ヒドロカルビル鎖、
（Ｋ）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｌ）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
からなる群から選択された１個、２個、又は３個の置換基によって任意選択で置換されていてよいもの、
（ＩＩＩ）－（ＣＲ’Ｒ”）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ’、Ｒ”、及びＲ$_{1-アリール}$は、上記で定義したとおりである）、
（ＩＶ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおりである）、
（Ｖ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおりである）、
（ＶＩ）－Ｃ（Ｒ$_{C-1}$）（Ｒ$_{C-2}$）－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ$_{C-3}$であって、Ｒ$_{C-1}$及びＲ$_{C-2}$が、
（Ａ）－Ｈ、
（Ｂ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（Ｃ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｄ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）、
（Ｅ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-複素環}$（Ｒ$_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）、
（Ｆ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－ＯＨ、
（Ｇ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-4}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C'-アリール}$（Ｒ$_{C-4}$は、－Ｏ－、－Ｓ－、又は）
（Ｈ）－ＮＲ$_{C-5}$－（Ｒ$_{C-5}$は、－又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ$_{C'-アリール}$は上記で定義したとおりである）、及び
（Ｉ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-4}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$－Ｒ$_{C-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{C-4}$及びＲ$_{C-ヘテロアリール}$は上記で定義したとおり）
からなる群からそれぞれ独立に選択されており、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｅ）のＣ$_{0}$は単に結合に過ぎず、Ｒ$_{C-3}$が、
（ａ）－Ｈ、
（ｂ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
（ｃ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-アリール}$（Ｒ$_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）、
（ｄ）－（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$アルキル）－Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$（Ｒ$_{1-ヘテロアリール}$は上記

で定義したとおり）、
（ｅ）－（C_0～C_4アルキル）－$R_{1-複素環}$（$R_{1-複素環}$は上記で定義したとおり）であるもの；
（ＶＩＩ）フェニルもしくはヘテロアリール環に縮合した－シクロペンチルもしくは－シクロヘキシル環であって、ヘテロアリールは上記で定義したとおりであり、フェニル及びヘテロアリールが、
（Ｄ）C_1～C_6アルキル、
（Ｂ）－CF_3、
（Ｃ）－Ｆ、Ｃｌ、－Ｂｒ、及びＩ、
（Ｄ）C_1～C_3アルコキシ、
（Ｅ）－OCF_3、
（Ｆ）－NH_2、
（Ｇ）－ＯＨ、
（Ｈ）－Ｃ≡Ｎ、
（Ｉ）－NO_2、
（Ｊ）－ＣＯ－ＯＨ、
（Ｋ）－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は、
（ａ）C_1～C_6アルキルと
（ｂ）－（C_0～C_2アルキル）－（$R_{1-アリール}$）（$R_{1-アリール}$は上記で定義したとおり）
とからなる群から選択されている）、
（Ｌ）－ＮＨ－ＣＯ－Ｏ－R_{N-5}（R_{N-5}は上記で定義したとおり）、
（Ｍ）－Ｏ－（C_2～C_5アルキル）－ＣＯＯＨ、又は
（Ｎ）－ＯＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｏ）－ＮＲ－Ｒ’（Ｒ及びＲ’は上記で定義したとおり）、
（Ｐ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｑ）－CF_3、
（Ｒ）－OCF_3、
（Ｓ）－Ｎ（Ｒ）ＣＯＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｔ）－ＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、
（Ｕ）－ＳＲ（Ｒは上記で定義したとおり）、
（Ｖ）－CH_2OH、
（Ｗ）－ＣＯ－（C_1～C_6）アルキル、
（Ｘ）－ＣＯＮＲＲ’（Ｒ、Ｒ’は上記で定義したとおり）、又は
（Ｙ）－SO_2ＮＲＲ’（Ｒは上記で定義したとおり）
のうちの１個、２個、又は３個によって任意選択で置換されているもの、あるいは
（ＶＩＩＩ）－（CH_2）$_2$－Ｏ－（CH_2）$_2$－ＯＨである。
【００４１】
さらに別の好ましい方法の実施形態［非フェニルの実施形態；複数の不活性化合物の除去］では、R_Cが、R_{205}、－ＯＣ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{0\sim2}R_{235}$、－ＮR_{235}Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、－Ｃ＝ＯＮ$R_{235}R_{240}$、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ$R_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたC_1～C_{10}アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－CO_2Ｈ、及び－CO_2－（C_1～C_4アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0\sim3}$－（C_3～C_8）シクロアルキル；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{1\sim4}$－アリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール、－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロシクロアルキル；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリールヘテロアリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－アリール－アリール；－（Ｃ$R_{245}R_{250}$）$_{0\sim4}$－ヘテロアリール

－アリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－（$CR_{245}R_{250}$）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［$C(R_{255})(R_{260})$］$_{1～3}$－CO－N－（R_{255}）$_2$；－CH（アリール）$_2$；－CH（ヘテロアリール）$_2$；－CH（ヘテロシクロアルキル）$_2$；－CH（アリール）（ヘテロアリール）；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のNH、NR_{215}、O、又はS（＝O）$_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝O、－CO－$NR_{235}R_{240}$、又は－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-$アリール；$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}-$ヘテロアリール；$-CH(-$アリール又は$-$ヘテロアリール$)-CO-O(C_1-C_4$アルキル$)$; $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル$-NO_2$; $(C_1-C_6$アルキル$)-O-(C_1-C_6$アルキル$)-OH$; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$; $-H$; 及び $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$;

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されており、
R_{200}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル；

CO_2H; $C\equiv N$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$アルキル$)$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$アルケニル$)$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$アルキニル$)$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$シクロアルキル$)$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-$アリール $-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロアリール；$-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロシクロアルキル；$-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$アルキル$)$; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$アルキル$)$; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$シクロアルキル$)$; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$又は$R_{215})-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$又は$R_{215})-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$又は$R_{215})-CO-R_{220}$; $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$アルキル$)$; $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$; $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$;

１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{0～4}$－N（HもしくはR_{215}）－SO_2－R_{220}；及び－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；
R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－フェニル、－ＳＨ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、C_1～C_6アルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_6アルキル）、及びＮ－（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－$SO_2NR_{235}R_{240}$；－ＣＯ－$NR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC_1～C_6アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは

R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、及びNR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；

R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－$(CH_2)_{1～2}$－Ｓ$(O)_{0～2}$－(C_1～C_6アルキル)；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－$(CH_2)_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－(C_1～C_4アルキル)－アリール；－(C_1～C_4アルキル)－ヘテロアリール；－(C_1～C_4アルキル)－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテロシクロアルキル；－$(CH_2)_{1～4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0～4}$－アリール；－$(CH_2)_{1～4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0～4}$－ヘテロアリール；及び－$(CH_2)_{1～4}$－R_{265}－$(CH_2)_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又はＮ(C_1～C_6アルキル)－であり、

各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、

各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、

各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている。

【００４２】

さらに好ましい方法の実施形態［非CH_2－フェニルの実施形態；複数の不活性化合物の除去］では、R_Cが、R_{205}、－$OC(=O)NR_{235}R_{240}$、－$S(=O)_{0～2}R_{235}$、－$NR_{235}C(=O)NR_{235}R_{240}$、－$C(=O)NR_{235}R_{240}$、及び－$S(=O)_2NR_{235}R_{240}$からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されたC_1～C_{10}アルキル；シクロアルキルが、R_{205}、－CO_2H、及び－CO_2－(C_1～C_4アルキル)からなる群からそれぞれ独立に選択された１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されている－$(CH_2)_{0～3}$－(C_3～C_8)シクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{2～4}$－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－ヘテロアリール、－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－アリール－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－アリール－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－アリール－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－ヘテロアリール－アリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－ヘテロアリール－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロアリール；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－ヘテロシクロアルキル；－$(CR_{245}R_{250})_{0～4}$－ヘテロシクロアルキル－アリール；－［$C(R_{255})(R_{260})$］$_{1～3}$－CO－N－(R_{255})$_2$；－CH(アリール)$_2$；－CH(ヘテロアリール)$_2$；－CH(ヘテロシクロアルキル)$_2$；－CH(アリール)(ヘテロアリール)；アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルに縮合したシクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル環であって、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルの１個の炭素原子が、１個又は２個のＮＨ、NR_{215}、Ｏ、又は$S(=O)_{0～2}$によって任意選択で置換されており、前記シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチル基が、それぞれ独立にR_{205}、＝Ｏ、－ＣＯ－NR_{235}

R_{240}、又は－SO_2－（C_1～C_4アルキル）である１個又は２個の基によって任意選択で置換されていてよいもの；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_{10}アルキニル；

$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-$アリール；$-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}-$ヘテロアリール；$-CH(-$アリール又はヘテロアリール$)-CO-O(C_1-C_4$アルキル$)$；$-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-$フェニル $-NO_2$；$(C_1-C_6$アルキル$)-O-(C_1-C_6$アルキル$)-OH$；$-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$；$-H$；及び$-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$

からなる群から選択されており；
各アリールは、１個、２個、又は３個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換されており、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されており、
R_{200}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル；

OH；$-NO_2$；ハロゲン；$-CO_2H$；$C\equiv N$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$アルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$アルケニル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$アルキニル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$シクロアルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-CO-$アリール；$-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロアリール；$-(CH_2)_{0-4}-CO-$ヘテロシクロアルキル；$-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$；$-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$；$-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$アルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$アルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$シクロアルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-N(H$又は$R_{215})-CO-O-R_{215}$；$-(CH_2)_{0-4}-N(H$又は$R_{215})-CO-N(R_{215})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-N(-H$又は$R_{215})-CO-R_{220}$；$-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$；$-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$アルキル$)$；$-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$；$-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$；$-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$；$-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$；

１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個又は２個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{0～4}$－N（HもしくはR_{215}）－SO_2－R_{220}；及び－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；
各アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され；
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されたC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換されており；
R_{205}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、ハロゲン、－OH、－O－フェニル、－SH、－C≡N、－CF_3、C_1～C_6アルコキシ、NH_2、NH（C_1～C_6アルキル）、及びN－（C_1～C_6アルキル）（C_1～C_6アルキル）からなる群か

らそれぞれ独立に選択されており；
R_{210}は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；ハロゲン；C_1～C_6アルコキシ；C_1～C_6ハロアルコキシ；－$NR_{220}R_{225}$；ＯＨ；Ｃ≡Ｎ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_3～C_7シクロアルキル；－ＣＯ－（C_1～C_4アルキル）；－$SO_2NR_{235}R_{240}$；－$CONR_{235}R_{240}$；－SO_2－（C_1～C_4アルキル）；及び＝Ｏからなる群からそれぞれ独立に選択されており；
R_{215}は、それぞれ出現するごとに、C_1～C_6アルキル、－（CH_2）$_{0～2}$－（アリール）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_7シクロアルキル、及び－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロアリール）、－（CH_2）$_{0～2}$－（ヘテロシクロアルキル）からなる群からそれぞれ独立に選択され、アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}基によって任意選択で置換されており；
R_{220}及びR_{225}は、それぞれ出現するごとに、－Ｈ、－C_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、アミノC_1～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、－C_3～C_7シクロアルキル、－（C_1～C_2アルキル）－（C_3～C_7シクロアルキル）、－（C_1～C_6アルキル）－Ｏ－（C_1～C_3アルキル）、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、１個の二重結合及び１個の三重結合を有する－C_1～C_6アルキル鎖、－アリール、－ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
アリール基は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立にR_{205}又はR_{210}である１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリール基は、それぞれ出現するごとに、１個、２個、又は３個のR_{210}によって任意選択で置換されており；
R_{235}及びR_{240}は、それぞれ出現するごとに、独立にＨ又はC_1～C_6アルキルであり；
R_{245}及びR_{250}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリール、C_1～C_4アルキルヘテロアリール、C_1～C_4ヒドロキシアルキル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4ハロアルコキシ、－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択されており；あるいは
R_{245}及びR_{250}は、結合している炭素と一緒になって、３個、４個、５個、６個、又は７個の炭素原子からなる炭素環を形成し、任意選択で、１個の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、及び－NR_{220}－からなる群から選択されたヘテロ原子によって置換されており；
R_{255}及びR_{260}は、それぞれ出現するごとに、Ｈ；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_1～C_6アルキル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルケニル；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されているC_2～C_6アルキニル；－（CH_2）$_{1～2}$－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－（C_1～C_6アルキル）；１個、２個、又は３個のR_{205}基によって任意選択で置換されている－（CH_2）$_{0～4}$－C_3～C_7シクロアルキル；－（C_1～C_4アルキル）－アリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロアリール；－（C_1～C_4アルキル）－ヘテロシクロアルキル；－アリール；－ヘテロアリール；－ヘテ

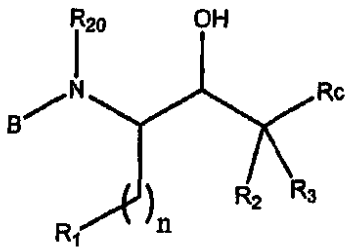
ロシクロアルキル；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－アリール；－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロアリール；及び－（CH_2）$_{1～4}$－R_{265}－（CH_2）$_{0～4}$－ヘテロシクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、
R_{265}は、それぞれ出現するごとに、それぞれ独立に－Ｏ－、－Ｓ－、又は－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－であり、
各アリール又はフェニルは、それぞれ独立に、R_{205}、R_{210}、又はそれぞれ独立にR_{205}もしくはR_{210}である１個、２個、もしくは３個の基で置換されているC_1～C_6アルキルである１個、２個、又は３個の基によって任意選択で置換され、
各ヘテロアリールは、１個、２個、３個、又は４個のR_{200}によって任意選択で置換され、
各ヘテロシクロアルキルは、１個、２個、３個、又は４個のR_{210}によって任意選択で置換されている。

【００４３】

好ましい実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、軽度認知障害（ＭＣＩ）の患者の治療、及びＭＣＩからＡＤへと進行する恐れのある患者においてアルツハイマー病の発生の防止又は遅延をするため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得るその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するための、アルツハイマー病からなる群から選択された疾患もしくは状態を有し、又は患者がそうなるのを予防する際に、そのような治療を必要とする患者を治療する方法であって、次式（Ｉ）の置換アミノアルコール

【００４４】

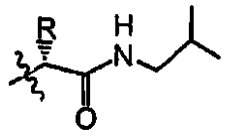
【化５】



又は薬剤として許容可能なその塩及びエステル
［式中、Ｂは、Ｈ又はC_1～C_{10}直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、R_{20}、R_2、及びR_3はＨであり、ｎは０であり、R_1は３，５－ジフルオロフェニルであり、Ｒｃは次式

【００４５】

【化６】



であり、Ｒは、－ＯＢ又はSO_2Ｂによって任意選択で置換されているC_1～C_4直鎖もしくは分枝鎖アルキル基である］からなる群から選択された治療有効量の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【００４６】

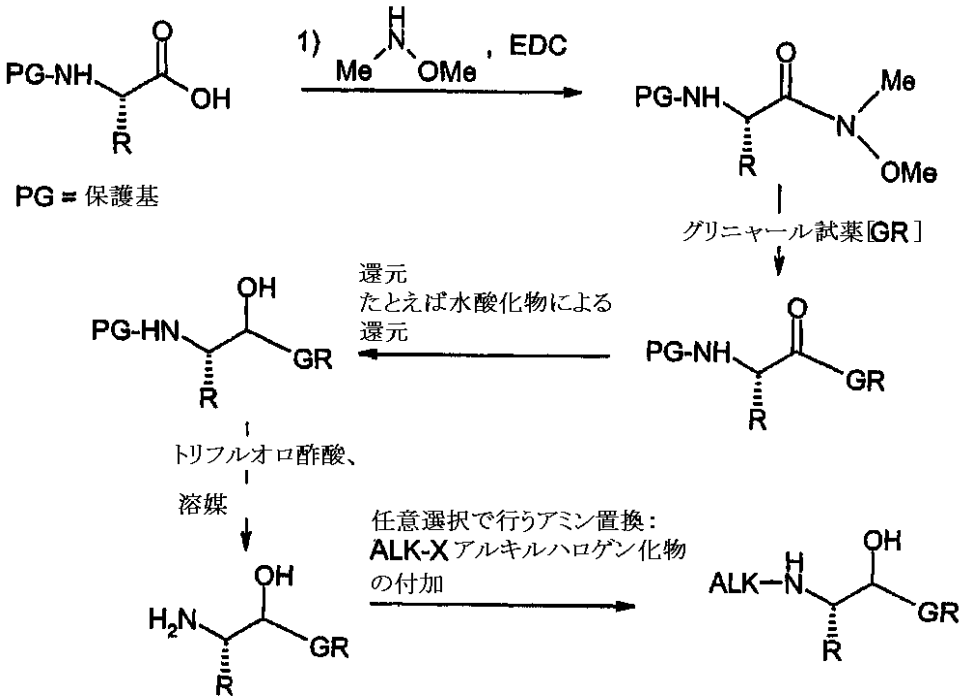
本発明は、アルツハイマー病の治療及び予防に有用な式（Ｉ）の化合物を提供する。式（

Ｉ）の抗アルツハイマー病化合物は、当分野の技術者に知られている出発化合物から当分野の技術者によく知られている方法によって製造する。化学プロセスは、当分野の技術者によく知られている。式（１）の化合物又はその一部は、種々の合成経路によって調製することができる。式（Ｉ）の化合物を調製するための最も一般的な方法を以下のスキームＩに示す。

【００４７】

【化７】

スキームＩ：置換アミノアルコールの調製



【００４８】

この化学反応は、直線的に進行し、要約すると、アミノ酸（Ｉ）出発材料をＮ保護して、対応する保護されたアミノ酸を生成するステップ、ＥＤＣなど、アミド結合を形成させるカップリング剤を使用して、保護されたアミノ酸とメトキシメチルアミンを結合させた後に、Ｗｅｉｎｒｅｂアミドとして知られている、その得られた活性化アミドとグリニャール試薬を反応させて、保護されたアミノケトンを生成するステップ、及び$NaBH_4$（水素化ホウ素ナトリウム）などの穏やかな還元剤を使用する水素化物還元によって、保護されたアミノケトンを対応するアルコールに還元するステップを含む。当分野の技術者ならば、これらがすべて有機化学でよく知られている反応であることがわかるであろう。当分野の化学者ならば、生物活性のある本発明の置換アミノアルコール最終生成物（Ｉ）の化学構造がわかれば、追加の情報がなくとも、知られている出発材料から知られている方法によってそうした生成物を調製できるはずである。

【００４９】

スキームＩは、式（Ｉ）の化合物を調製するために本発明で使用される一般の方法を示す。式（Ｉ）の抗アルツハイマー化合物は、所望のα置換基を有する適切に選択されたアミノ酸から出発して調製する。そのアミノ酸は、当分野の技術者によく知られており、かつ／又は知られている化合物から当分野の技術者によく知られている方法によって容易に調製することができる。天然の（Ｌ配置を有する）アミノ酸は、豊富に入手可能であり、また天然に存在しない多くのアミノ酸配列が、有機合成分野の技術者によく知られている技術によって調製されており、又は市販されている。Ｒｏｂｅｒｔｓ及びＶｅｌｌａｃｃｉｏは、Ｔｈｅ　Ｐｅｐｔｉｄｅｓ第５巻：「分析、合成、生物学（Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｓ

ｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｂｉｏｌｏｇｙ）」、米国ニューヨークＡｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、１９８３年の中で、非天然アミノ酸の包括的な一覧表、及びその数多くの変異体を合成するための技術を提示している。より最近では、キラリティーに関して純粋な非天然アミノ酸を得る追加の経路の記述が、「キラルな鋳型としての炭水化物からのαアミノ酸の不斉合成（Ａｓｙｍｍｅｔｒｉｃ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ α－ａｍｉｎｏ ａｃｉｄｓ ｆｒｏｍ ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅｓ ａｓ ｃｈｉｒａｌ ｔｅｍｐｌａｔｅｓ）」、Ｃｉｎｔａｓ，Ｐ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、第４７巻（３２）、６０７９～１１１ページ（１９９１年）にある。したがって、当分野の技術者は、上で概略を述べた方法の１種又は複数を賢明に選択することによって、本発明の化合物を調製するのに使用されるアミノ酸前駆体を合成することができるが、それらの論文を参照により本明細書に組み込む。あるいは、多くのアミノ酸由来化合物は、有利なことに市販品を購入することもできる。非常にさまざまなα置換基を有するアミノ酸誘導体が入手可能である。このような誘導体は、一例としてＳｙｎｔｈｅｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（１２９０ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｗａｙ、Ｐ．Ｏ．Ｂｏｘ ６４６、Ａｌｂａｎｙ、ＯＲ ９７３２１ ＵＳＡ）から入手可能であり、この企業は、提供可能な化合物のカタログを発行している。

【００５０】

式（Ｉ）の化合物は、４種の鏡像異性体を与える少なくとも２個の鏡像異性中心（ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｉｃ ｃｅｎｔｅｒ）を有する。このような鏡像異性中心の第１号は、アミノ酸出発材料（Ｉ）に由来する。鏡像異性体に関して不純な混合物を生成し、次いで所望の鏡像異性体（Ｓ）を取り出さなければならないのよりも、所望の鏡像異性体（Ｓ）を市販品から得るか、又はそれを製造することが好ましい。鏡像異性体に関して純粋な、置換アミノアルコール（Ｉ）生成物と立体配置が同じ（Ｓ）－アミノ酸からプロセスを始めることが好ましい。

【００５１】

このプロセスの第１のステップは、（Ｓ）－アミノ酸（Ｉ）のアミノ基をアミノ保護基で保護して当分野の技術者によく知られている方法によって（Ｓ）－保護アミノ酸（ＩＩ）を生成する。アミノ保護基は、当分野の技術者によく知られている。たとえば、「有機合成の保護基（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ ｓｏｎｓ、米国ニューヨーク州ニューヨーク、１９８１年、第７章；「有機化学の保護基（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）」、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ、米国ニューヨーク州ニューヨーク、１９７３年、第２章を参照されたい。アミノ保護基の機能は、（Ｓ）－アミノ酸（Ｉ）でのその後の反応中に遊離アミノ官能基（－NH_2）を保護することである。この反応は、アミノ基がその後の反応のために遊離している必要があることと矛盾するように反応し官能化するため、又は遊離アミノ基が反応を妨げるためにうまく進行しない。アミノ保護基が必要でない場合には、当分野の技術者によく知られている方法によってこれを除去する。当然、アミノ保護基は、当分野の技術者によく知られている方法によって当分野の技術者に知られているように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－ブロモベンジルオキシカルボニル、３－ブロモベンジルオキシカルボニル、４－ニトロベンジルオキシカルボニル、４－シアノベンジルオキシカルボニル、２－（４－キセニル）イソプロポキシカルボニル、１，１－ジフェニルエト－１－イルオキシカルボニル、１，１－ジフェニルプロプ－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－ベンズイソキサリルメトキシカルボニル、４－アセトキシベンジルオキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２－エチニル－２－プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、４－（デシロキシル）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、炭酸９－フルオレニルメチル、－ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、及びフェニル－Ｃ（＝Ｎ－）－Ｈからなる群から選択される。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、ｔ－ブトキシカルボニルであることがより好ましい。当分野の技術者ならば、ｔ－ブトキシカルボニル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がわかるであろうし、さらに手引き用のＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ及びＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓの「有機化学の保護基（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９１年を見ることもできる。

【００５２】

アミン保護基を除去する適切な手段は、保護基の性質に応じて決まる。当分野の技術者ならば、特定の保護基の性質を知り、その除去にどの試薬が好ましいかがわかる。たとえば、（Ｓ，Ｒ）保護アルコール（ＶＩＩ）をトリフルオロ酢酸／ジクロロメタン混合物中に溶解させることによって、好ましい保護基、すなわちＢＯＣを除去することが好ましい。完了時に、減圧下で溶媒を除去して、対応する（Ｓ，Ｒ）－アミンを（対応する塩、すなわちトリフルオロ酢酸塩として）得、これをそれ以上精製せずに使用する。しかし、所望であれば、たとえば再結晶など、当分野の技術者によく知られている手段によって、又はキラル選択的な固体担体を任意選択で使用するＨＰＬＣによる精製によって、（Ｓ，Ｒ）－アミンをさらに精製することもできる。さらに、塩でない形が求められるならば、たとえば、軽い塩基性条件で塩を処理して遊離塩基のアミンを調製するなど、当分野の技術者に知られている手段によってそれを得ることもできる。追加のＢＯＣ脱保護条件及び他の保護基の脱保護条件は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ及びＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓの「有機化学における保護基（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９１年、３０９ページで見ることができる。化学的に好適な典型的な塩には、トリフルオロ酢酸塩や、塩化物、硫酸塩、リン酸塩など、鉱酸アニオンが含まれるが、好ましいものは、トリフルオロ酢酸塩及び塩化物である。

【００５３】

多くのグリニャール試薬は購入することができ、他は当分野の技術者に知られている方法によって調製される。次いで、スキームＩに記載するように酸から直接に、又は酸ハロゲン化物を経てからＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンで処理してＷｅｉｎｒｅｂアミドを得、次いでＷｅｉｎｒｅｂアミドを当分野の技術者に知られている方法によってグリニャール試薬で処理し、Ｗｅｉｎｒｅｂアミドを調製することによるアミノケトン中間体の調製方法にグリニャール試薬を適用する。

【００５４】

本発明の化合物は、幾何異性体又は光学異性体、並びに互変異性体を含むことがある。したがって、本発明は、すべての互変異性体とＥ及びＺ幾何異性体などの純粋な幾何異性体、並びにその混合物を含む。さらに、本発明は、純粋な鏡像異性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の混合物を含む。個々の幾何異性体、鏡像異性体、又はジアステレオ異性体は、調製してもよいし、又は当分野で知られている方法によって単離してもよい。

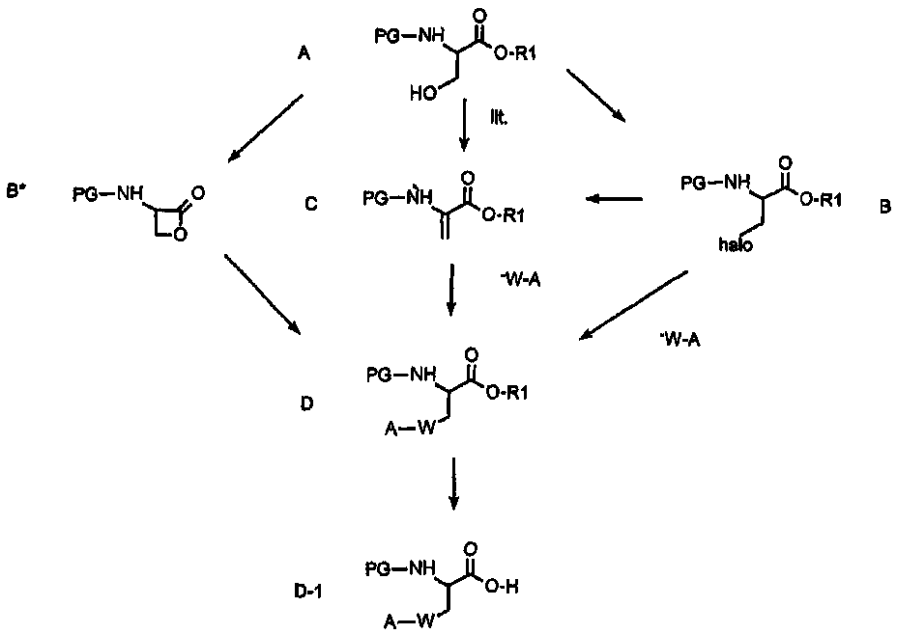
【００５５】
（Ｓ，Ｒ）－置換アミノアルコール（Ｉ）は、アミンなので、酸と反応した場合塩を形成する。該当する置換アミノアルコール（Ｉ）よりも、薬剤として許容可能な塩が好ましい。より水に溶けやすい、安定した、かつ／又はより結晶性の高い化合物を生じるからである。薬剤として許容可能な塩とは、親化合物の活性を保持し、これを投与する対象及びこれが投与される状況に有害な又は望ましくない影響を与えないいずれかの塩である。薬剤として許容可能な塩には、無機酸の塩も有機酸の塩も含まれる。好ましい薬剤として許容可能な塩には、以下の酸、すなわち酢酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸塩、重硫酸、重酒石酸、酪酸、エデト酸カルシウム、ｄ－カンファースルホン酸、炭酸、クロロベンゼン酸、クエン酸、エデト酸、エジシル（ｅｄｉｓｙｌｉｃ）酸、エストル（ｅｓｔｏｌｉｃ）酸、エシル（ｅｓｙｌ）酸、エシレン（ｅｓｙｌｉｃ）酸、ギ酸、フマル酸、グルセプト（ｇｌｕｃｅｐｔｉｃ）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（ｈｅｘａｍｉｃ）酸、ヘキシルレソルシノイン（ｈｅｘｙｌｒｅｓｏｒｃｉｎｏｉｃ）酸、ヒドラバム（ｈｙｄｒａｂａｍｉｃ）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（ｎａｐｓｙｌｉｃ）酸、硝酸、シュウ酸、ｐ－ニトロメタンスルホン酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、フタル酸、ポリガラクトウロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、スルホン酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、及びトルエンスルホン酸の塩が含まれる。他の許容される塩については、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．第３３巻２０１～２１７ページ（１９８６年）及びＪ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．第６６巻（１）１ページ（１９７７）を参照されたい。

【００５６】
式（Ｉ）の化合物、及びこの化合物のＣ末端など、その重要な部分は、共にＧｏｓｃｈｋｅ他の米国特許第５，６０６，０７８号及び同第５，５５９，１１１号、Ｒａｓｅｔｔｉ他の同第５，７１９，１４１号、及びＭａｉｂａｕｍ他の同第５，６４１，７７８号による合成の説明によって調製してもよく、これらの特許をすべて参照により本明細書に組み込む。

【００５７】
以下の合成スキームＡＡ～ＥＥは、式（Ｉ）の化合物の調製に使用される置換アミノ酸の製造法をさらに図示するものである。

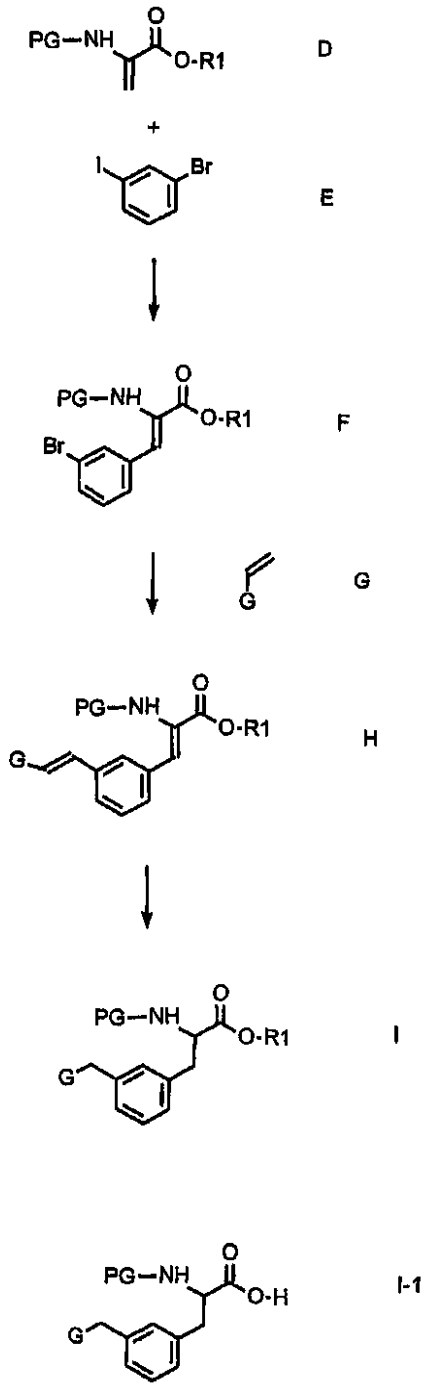
【００５８】
【化８】

スキームＡＡ



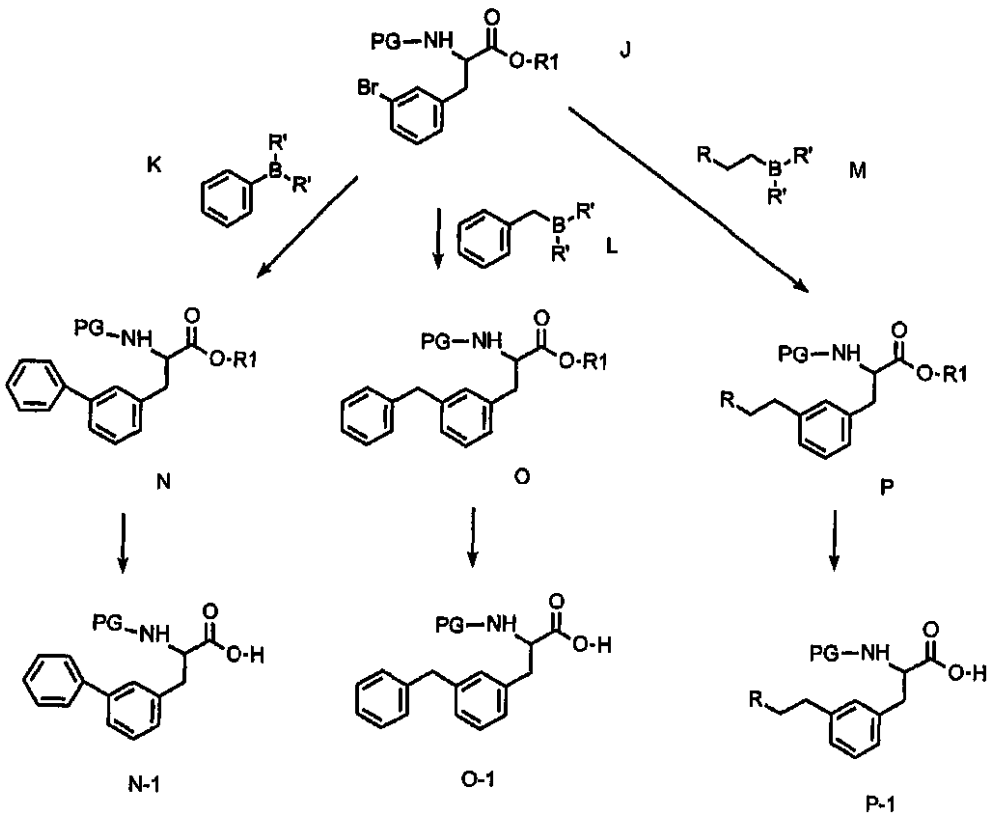
【００５９】
【化９】

スキームＢＢ



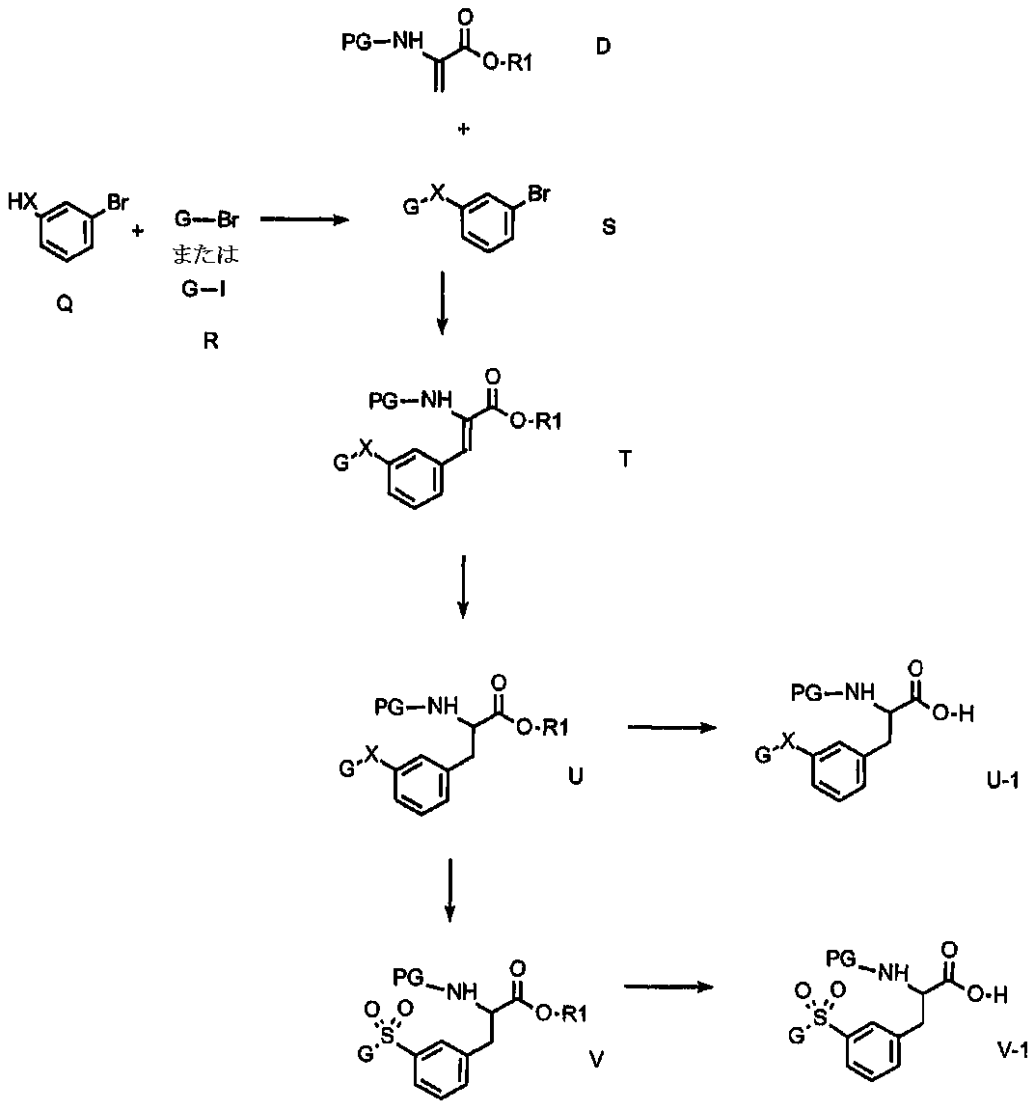
【００６０】
【化１０】

スキームＣＣ



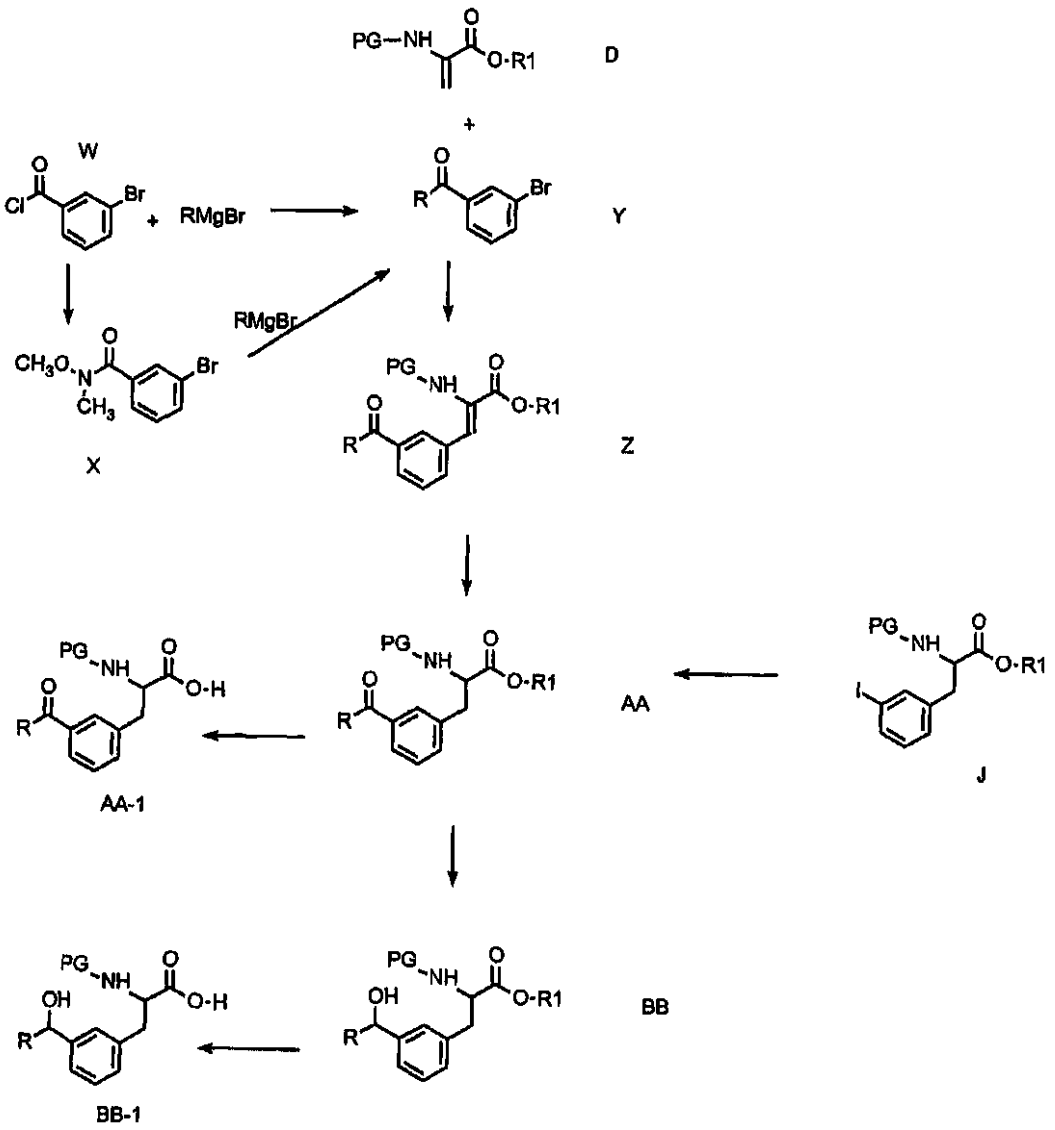
【００６１】
【化１１】

スキームＤＤ



【００６２】
【化１２】

スキームEE



【００６３】

スキームＡＡに示すように、たとえばＢａｊｇｒｏｗｉｃｚらのＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ、２７５９（１９８４年）及びＢａｊｇｒｏｗｉｃｚらのＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ、１８３３（１９８５年）の方法によって、あるいはＴＨＦ、ジクロロメタン、シクロヘキサンなど、非反応性溶媒中の触媒量のＤＭＦ存在下でアルコールＡを臭化チオニル又は塩化チオニルで処理することによって、保護された形のセリンであるアルコールＡをハロゲン化物Ｂに変換する。アルコールＡをハロゲン化物Ｂに変換する他の方法としては、ジクロロメタンなど、非反応性溶媒中で四臭化炭素及びトリフェニルホスフィンと接触させるものがある。他のハロゲン化試薬には、塩化トリメチルシリル、臭化トリメチルシリル、ヨウ化トリメチルシリル；トシルクロリドとそれ付随するＮａＩが含まれるがこれだけに限らない。次いで、アセトニトリル、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ジクロロメタンなどの非反応性溶媒中、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウムもしくはカリウムが好ましい）、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属ジアルキルアミド（リチウムジイソプロピルアミドが好ましい）、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド、トリアルキルアミン（トリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミンが好ましい）、又は芳香族アミン（ピリジンが好ましい）などの塩基であるが、これらだけに限定されない塩基の存在下で、ハロゲン化物Ｂをさまざまなアミン

、アルコール、及びチオールと反応させると、アミンＤが得られる。

【００６４】

スキームＡＡでは、ＰＧは上述のとおり保護基であり、Ａ及びＷは上述のとおりであり、$Ｒ_1$は$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル又はベンジルであり、ハロはＣｌ、Ｂｒ、又はＩである。ハロの代わりに、－Ｏ－トシラート、－Ｏ－メシラート、－Ｏ－トリフラートなど、適切な遊離基としてもよい。

【００６５】

ハロゲン化物Ｂを、ＴＨＦやアセトニトリルなどの非反応性溶媒中で塩基処理すると、アクリラートＣが得られる。アクリラートＣは、銅ハロゲン化物の存在下、その後アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウムもしくはカリウムが好ましい）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシドが好ましい）、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属ジアルキルアミド（リチウムジイドプロピルアミドが好ましい）、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド、トリアルキルアミン（トリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミンが好ましい）、芳香族アミン（ピリジンが好ましい）などの塩基であるが、これらだけに限定されない塩基の存在下で、ハロアセチルクロリド、メシルクロリド、塩化オキサリル、ジエチルクロリドホスファート、Ｎ－フェニルジトリフルアミド、ＣＤＩ、ＤＣＣなどの試薬を用い、アルコールを遊離基に変換することによって、アルコールＡから直接に調製してもよい。

【００６６】

あるいは、光延条件下で、アルコールＡをＴＨＦなどの溶媒中のジアルキルアゾジカルボキシラート、好ましくはジエチルジアゾジカルボキシラート、及びトリフェニルホスフィンで処理して、環状アミン$Ｂ^{*}$を得ることもでき、次いで、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウムもしくはカリウムが好ましい）、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属ジアルキルアミド（リチウムジイソプロピルアミドが好ましい）、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド、トリアルキルアミン（トリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミンが好ましい）、芳香族アミン（ピリジンが好ましい）などの塩基であるが、これらだけに限定されない塩基の存在下、これをｉｎ　ｓｉｔｕでアミン、アルコール、及びチオール処理すると、アミドＤが得られる。

【００６７】

アクリラートＣも市販品である。ある保護基を付加もしくは除去し、又は別のものに交換する方法は、目的の特定の反応に応じて必要となり得るのであるが、当分野の技術者によく知られている。アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウムもしくはカリウムが好ましい）、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属ジアルキルアミド（リチウムジイソプロピルアミドが好ましい）、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド、トリアルキルアミン（トリメチルアミン及びジイソプロピルエチルアミンが好ましい）、芳香族アミン（ピリジンが好ましい）などの塩基であるが、これらだけに限定されない塩基の存在下、温度が室温からその溶媒の還流温度の範囲である、ＴＨＦやＤＭＦなどの溶媒中で、アクリラートＣ又はハロゲン化物Ｂをアミン、アルコール、及びチオール処理すると、アミドＤが得られる。

【００６８】

好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物を使用してアミドＤを加水分解した後に酸性化すると、式（ＩＩ）の化合物である酸Ｄ－１が得られる。

【００６９】

スキームＢＢに示すように、Ｈｅｃｋ反応の条件下、パラジウム触媒（酢酸パラジウムが好ましい）、塩化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムなどのアルキルアンモニウムハロゲン化物、水性塩基（重炭酸ナトリウム又は炭酸ナトリウムが好ましい）；及び温度が室温からその溶媒の沸点の範囲であるＤＭＦ、Ｎ－メチルピロリジノン、Ｎ－メチルアセタミド

などの溶媒など、当分野の技術者によく知られている手段によって、アミドＤをブロモヨードベンゼン（Ｅ）で処理すると、スチレンＦが得られる。Ｈｅｃｋ反応条件下、当分野の技術者によく知られている手段によって、スチレンＦをさらにアルケンＧで処理する。Ｈｅｃｋ反応条件のそうした一例は、パラジウム触媒（酢酸パラジウムが好ましい）、塩化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムなどのアルキルアンモニウムハロゲン化物、水性塩基（重炭酸ナトリウム又は炭酸ナトリウムが好ましい）、及び温度が室温からその溶媒の沸点の範囲である、ＤＭＦ、Ｎ－メチルピロリジノン、Ｎ－メチルアセタミドなどの溶媒などであり、ジアルケンＨが得られる。次いで、当分野の技術者によく知られている種々の触媒及びキラル配位子を使用して、ジアルケンＨを水素でアルカンＩに還元して、所望の保護された（Ｓ）アミノ酸Ｉを得る。そうした触媒及び配位子の１つは、（これに限定されないが、）Ｒｈ（ＣＯＤ）［（Ｓ，Ｓ）－Ｅｔ－ＤｕＰＨＯＳ］$^{+}$ＯＴｆである。スキームＢＢでは、ＰＧは上述のように保護基であり、Ｇは上述のとおりであり、$Ｒ_{1}$は$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル又はベンジルである。

【００７０】

好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を使用して保護されたアミノ酸（Ｉ）を加水分解した後に酸性化すると、式（ＩＩ）の化合物である酸Ｉ－１が得られる。

【００７１】

スキームＣＣに示すように、鈴木反応の条件下、当分野の技術者によく知られている方法によって、市販品として入手可能なアリールハロゲン化物Ｊをボラン試薬と反応させる。スキームＣＣでは、ＰＧは上述のように保護基であり、Ｇは上述のとおりであり、$Ｒ_{1}$は$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル又はベンジルである。

【００７２】

すなわち、アリールハロゲン化物Ｊは、Ｃｕ、Ｐｄ、及びＮｉの塩もしくはホスフィン錯体など、金属触媒の存在下、Ｒ’及びＲ”が、たとえばＯＨ又はＯＲ（Ｒは低級アルキル）、あるいは$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキル、又は一緒になったときに$Ｃ_{8}$シクロアルキルであるボラン試薬Ｋ、Ｌ、及びＭで処理する。好ましいものは、約５０℃から還流温度のＴＨＦ、アセトン、アセトニトリル、ジアルキルエーテル、ＤＭＦ、ＮＭＰ、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアセタミドなどの溶媒中に入れた$ＰｄＣｌ_{2}$（$ＰＰｈ_{3}$）$_{2}$、$ＰｄＣｌ_{2}$（ｄｐｐｆ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$などのパラジウム触媒に塩基を加えたもの、又は加えないものであり、ビフェニルＮ、ベンジルフェニルＯ、及びアルキルフェニルＰが得られる。９－ＢＢＮによるアルケンのヒドロホウ素化（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、第３１４巻（１９８９年））によって、又はＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、第５０巻、９７９ページ（１９９４年）に記載の方法によって、この誘導体化に使用するための広範な有機ボラン試薬を作製することができる。

【００７３】

好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を使用してビフェニルＮ、ベンジルフェニルＯ、及びアルキルフェニルＰを加水分解した後に酸性化すると、式（ＩＩ）の化合物であるＮ－１、Ｏ－１、及びＰ－１、が得られる。

【００７４】

スキームＤＤに示すように、当分野の技術者によく知られている方法を使用して、市販のベンゼンＱ、塩基、及びアルキルハロゲン化物Ｇからハロベンゼンを調製する。Ｇをアリールとすることが求められる場合には、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、４３６９（１９９９年）及びＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｉｎ．Ｓｏｃ．、１０５３９（１９９７年）に記載のように、パラジウム触媒を使用してヨウ化アリールとフェノールＱ又はチオフェノールＱとを反応させる。別の方法は、$Ｐｄ（ＰＰｈ_{3}）_{4}$などのパラジウム触媒及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド及びエタノールの存在下で、チオフェノールＱとヨウ化アリールＲを組み合わせて、ハロベンゼンＳを得るものである。Ｘを窒素とすることが求められる場合には、カリウムもしくはナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、$Ｐｄ_{2}（ｄｂａ）_{3}$、ＢＩＮ

ＡＰ、及びトルエンの存在下、アニリンＱをヨードベンゼンＲと反応させて、ハロベンゼンＳを得る。スキームＤＤでは、ＰＧは上述のように保護基であり、Ｇは上述のとおりであり、$Ｒ_1$は$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル又はベンジルである。

【００７５】

ハロベンゼンＳをアミドＤに加えてアルケンＴを得るＨｅｃｋ反応は、スキームＢＢに記載のとおりである。スキームＢＢに記載のように、アルケンＴを還元すると、アミンＵが得られる。Ｘが硫黄であるとき、ｍ－クロロペルオキシ安息香酸、過酸化水素、又は他の酸化剤を用い、当分野の技術者によく知られている方法を使用して、硫黄をスルホンに酸化し、スルホンＶを得ることが望ましいといえる。

【００７６】

好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を使用してアミンＵ及びスルホンＶを加水分解した後に酸性化すると、式（ＩＩ）の化合物である酸Ｕ－１及びＶ－１が得られる。

【００７７】

スキームＥＥ、スキームＥは、ベンゾフェノンＡＡ及びベンジルアルコールＢＢを調製するための経路を示す。スキームＥＥでは、ＰＧは上述のように保護基であり、Ｇは上述のとおりであり、$Ｒ_1$は$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルキル又はベンジルである。

【００７８】

アセトフェノンＹは、酸ハロゲン化物Ｗ（市販されていなければ、当分野の技術者によく知られている非常に多くの方法によって市販の安息香酸を用いてこれを調製する）から調製する。ＴＨＦなどの溶媒中、－７８℃から室温の範囲の温度で、酸ハロゲン化物Ｗをグリニャール試薬（市販されており、又は当分野の技術者によく知られている方法によって、入手可能なアルキルもしくはアリールハロゲン化物から調製する）と反応させて、アセトフェノンＹを生成する。あるいは、ＴＨＦ、アセトニトリル、ジクロロメタンなどの中性溶媒中、塩基の存在下でＨＮ（Ｍｅ）（ＯＭｅ）と酸ハロゲン化物Ｗを接触させると、ＷｅｉｎｒｅｂアミドＸが得られ、温度が－７８℃から室温の範囲の、ＴＨＦなどの溶媒中でこれにグリニャール試薬を加えると、アセトフェノンＹが得られる。次いで、スキームＢＢで論じたＨｅｃｋ反応の条件下でアセトフェノンＹとアミドＤを反応させて、アルケンＺを得る。アルコール、好ましくは$Ｃ_1$～$Ｃ_4$アルコールなどの溶媒中で$Ｈ_2$及びパラジウム担持炭素などの金属触媒を使用し、あるいはイソプロパノールなどの溶媒中のホスフィン配位子及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドの存在下で$ＲｕＣｌ_2$を使用し、あるいはスキームＢＢで記載したようなＨｅｃｋ反応の条件を使用して、アルケンＺをケトンＡＡ、さらにベンジルアルコールＢＢに還元する。当分野の技術者によく知られている酸化剤を使用して、たとえばクロロホルムなどの非反応性溶媒中で活性二酸化マンガンを用いてベンジルアルコールＢＢを酸化させ、ケトンＡＡを得ることもできる。あるいは、ケトンＡＡは、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．、第１０巻、１８１５ページ（２０００年）の方法に従い、アリールハロゲン化物Ｊと、パラジウム触媒、好ましくは$ＰｄＣｌ_2$（$ＰＰｈ_3$）$_2$、一酸化炭素、Ｐｈ（ｎ－ブチル）$_3$Ｓｎ、及びＤＭＦとを反応させることによって生成してもよい。

【００７９】

好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を使用してケトンＡＡ及びアルコールＢＢを加水分解した後に酸性化すると、式（ＩＩ）の化合物である酸ＡＡ－１及びＢＢ－１が得られる。

【００８０】

Ｂｏｃ－３，５－ジフルオロフェニルアラニンｔｈｒｅｏエポキシド出発材料の合成では、Ｌｕｌｙ，ＪＲらのＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８７年、第５２巻、１４８７～１４９２ページの手順を、Ｂｏｃ－フェニルアラニンｔｈｒｅｏエポキシドの合成（スキームＩＩ）に適合させた。Ｂｏｃ－３，５－ジフルオロフェニルアラニンｔｈｒｅｏエポキシドの調製に利用した出発材料は、Ｓｙｎｔｈｅｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（１２９０　Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ　Ｗａｙ、Ｐ．Ｏ．Ｂｏｘ　６４６、Ａｌｂａｎｙ、ＯＲ　９７３２１　ＵＳ

Ａ）から入手可能なＢｏｃ保護されたｌ－３，５－ジフルオロフェニルアラニンであった。Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．、第３８巻、３１７５ページ（１９９７年）はさらに、保護されたアミノ酸エステルからＮ－ＢＯＣ保護されたエポキシドを調製する方法を開示している。

【００８１】

本発明は、β－セクレターゼ酵素活性を阻害し、Ａβペプチド産生を抑制する化合物、組成物、キット、及び方法を提供する。β－セクレターゼ酵素活性を阻害することによって、ＡＰＰからのＡβの産生を阻止又は低減し、脳のβアミロイド沈着形成物を減少又は消失させるものである。

【００８２】

本発明の方法

本発明の化合物及び薬剤として許容可能なその塩は、βアミロイド斑など、βアミロイドペプチドという病理形態を特徴とする状態に罹患したヒト又は動物を治療し、またそのような状態の発生を防ぐ又は遅らせるのを助長するために有用である。たとえば、この化合物は、アルツハイマー病を治療する、アルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせるのを助長する、ＭＣＩ（軽度認知障害）の患者を治療し、ＭＣＩからＡＤへと進行するはずの者においてはアルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせる、ダウン症候群を治療する、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療する、脳アミロイド血管障害を治療し、可能性のあるその予後、すなわち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐ、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆を含む他の変性痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するために有用である。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特に有用である。このような疾患を治療又は予防する場合、本発明の化合物は、個別に使用しても、患者にとって最適となるように併用してもよい。

【００８３】

本明細書では、用語「治療」は、少なくとも仮に疾患が診断されたヒトにおいて本発明の化合物を使用できることを意味する。本発明の化合物は、疾患の進行を遅らせ、又は遅くし、それによって個体の生存期間をより有意義なものにする。

【００８４】

用語「予防」は、本発明の化合物が、投与の時点では疾患の可能性があると診断されていないが、疾患の発症、又は疾患のリスクの増大が普通に予想される患者に投与する場合に有用となることを意味する。本発明の化合物は、疾患症状の発症を遅くし、疾患の発生を遅らせ、又は個体の疾患の発症をともかく予防する。予防には、年齢、家族歴、遺伝子もしくは染色体異常のため、かつ／又は知られているＡＰＰ遺伝子変異や、脳組織もしくは体液中のＡＰＰ切断産物など、疾患に対する１種又は複数の生物学的標識形質の存在のために疾患の素因があると考えられる個体に、本発明の化合物を投与することも含まれる。

【００８５】

上記の疾患の治療又は予防では、本発明の化合物を治療有効量投与する。治療有効量は、当分野の技術者に知られているように、使用するその化合物及び投与経路に応じてさまざまである。

【００８６】

上記の状態のいずれかが診断されている患者の治療では、医師は、本発明の化合物を直ちに投与し、必要なだけ無期限に投与を続けてよい。アルツハイマー病であると診断されていないが、アルツハイマー病のリスクが有意にあると考えられる患者の治療では、医師は、好ましくは、患者が加齢に伴う記憶又は認知能力の問題など、初期のアルツハイマー予備症状を覚えたときに治療を開始すべきである。さらに、アルツハイマー病の前兆となるＡＰＯＥ４や他の生物学的兆候など、遺伝的標識形質の検出によって、アルツハイマー病発症のリスクがあると確定される患者も存在する。そのような状況では、患者に疾患の症状がなくても、本発明の化合物の投与を症状が現れる前に開始してよく、疾患の発生を予防又は延引するために投与を無期限に続けてよい。

【００８７】
剤形及び量
本発明の化合物は、経口、非経口、（ＩＶ、ＩＭ、デポーＩＭ、ＳＱ、及びデポーＳＱ）、舌下、鼻腔内（吸入）、くも膜下、局所、又は直腸投与することができる。当分野の技術者に知られている剤形は、本発明の化合物の送達に適している。
【００８８】
本発明の化合物を治療有効量含む組成物を提供する。化合物は、経口投与用の錠剤、カプセル剤、もしくはエリキシル剤、又は非経口投与用の無菌溶液もしくは懸濁液など、適切な医薬製剤に処方することが好ましい。通常、当技術分野でよく知られている技術及び手順を使用して、上記で述べた化合物を薬剤組成物へと処方する。
【００８９】
容認されている製薬の慣行によって、本発明の化合物もしくは化合物の混合物又は生理的に許容される塩もしくはエステル約１～５００ｍｇを、生理的に許容される溶剤、担体、添加剤、賦形剤、保存剤、安定剤、着香剤などと共に、求められる剤形単位の形で配合する。このような組成物又は製剤中の活性物質量は、指示範囲内の適切な用量が得られる量である。組成物は、剤形単位中に処方され、各用量が活性成分を約２～約１００ｍｇ、より好ましくは約１０～約３０ｍｇ含有していることが好ましい。用語「単位剤形」とは、ヒトの対象者及び他の哺乳動物に適する投与単位として物理的に分離した単位であって、各単位が適切な薬剤用賦形剤と共同して所望の治療効果を生じるように計算された予め決定された量の活性物質を含有するものを指す。
【００９０】
組成物を調製するには、本発明の１種又は複数の化合物と薬剤として許容可能で適切な担体を混合する。化合物を混合又は添加する際、得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液などとしてよい。リポソーム懸濁液も薬剤として許容可能な担体として適切であるといえる。これらは、当分野の技術者に知られている方法に従って調製してよい。得られる混合物の形状は、目的の投与方式、及び選択された担体又は溶剤中での化合物の溶解性を含むいくつかの要因に応じて決める。有効濃度は、治療する疾患、障害、又は状態の少なくとも１種の症状を軽減又は改善するのに十分なものであり、経験的に決定してよい。
【００９１】
本明細書で提示する化合物の投与に適する薬剤用担体又は溶剤には、ある投与方式に適することが当分野の技術者に知られている何らかの担体が含まれる。活性材料はその上、所望の作用を弱めない他の活性材料、又は所望の作用を補うもしくは別の作用を有する材料と混合することもできる。化合物は、組成物中に１種だけの薬剤活性成分として処方してもよく、他の活性材料と合わせてもよい。
【００９２】
化合物の溶解性が不十分である場合、可溶化する方法を利用してよい。そのような方法は知られており、これには、それだけに限らないが、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）など、共溶媒を使用すること、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）など、界面活性剤を使用すること、及び水性重炭酸塩ナトリウムに溶解させることが含まれる。有効な薬剤組成物を処方するために、塩やプロドラッグなど、化合物の誘導体を使用してもよい。
【００９３】
化合物濃度は、化合物の投与目的である障害の少なくとも１種の症状を軽減又は改善する投与量の送達に有効なものである。通常、組成物は１回投与用に処方される。
【００９４】
本発明の化合物は、徐放性の処方やコーティングなど、体からの急速な排泄を防ぐ担体と共に調製してよい。そのような担体には、それだけに限らないが、マイクロカプセル化送達系など、徐放製剤が含まれる。活性化合物は、治療する患者への望ましくない副作用がない状態で治療上有用な作用を発揮するのに十分な量の薬剤として許容可能な担体中に含まれる。治療上有効な濃度は、知られているｉｎ ｖｉｔｒｏ及びｉｎ ｖｉｖｏモデル系で、治療する障害について化合物を試験することによって、経験的に決定してよい。

【００９５】
本発明の化合物及び組成物は、複数回又は１回分の容器に封入することができる。封入された化合物及び組成物は、たとえば、組み立てて使用できる構成要素を含むキットの形で提供できる。たとえば、凍結乾燥した形の化合物阻害剤と適切な希釈剤を、使用前に合わせるために別々の成分として提供してよい。同時投与用のキットは、化合物阻害剤及び第２の治療薬を含んでいてよい。阻害剤及び第２の治療薬を別々の構成要素として提供してもよい。キットは、複数の容器を含み、各容器が本発明の化合物の１又は複数単位分を収容していてよい。容器は、それだけに限らないが、経口投与では錠剤、ゲルカプセル剤、徐放カプセル剤など、非経口投与ではデポー製品、充填済シリンジ、アンプル、バイアルなど、局所投与ではパッチ、メディパッド、クリームなどを含む所望の投与方式に適合していることが好ましい。

【００９６】
薬物組成物中の活性化合物濃度は、活性化合物の吸収率、不活性化率、排泄率、投与スケジュール、及び投与量、並びに当分野の技術者に知られている他の要因に応じて決まる。

【００９７】
活性成分は、一度に投与しても、数回分に小分けして、時間間隔をおいて投与してもよい。厳密な用量及び治療期間は、治療する疾患に応じて変わるものであり、知られている試験プロトコルを使用して経験的に、あるいはｉｎ　ｖｉｖｏ又はｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験データからの補外によって決定してよいことは理解されよう。濃度及び用量の値は、緩和すべき状態の重症度によっても変わり得ることを留意されたい。さらに、時間の経過と共に、各個の必要度、及びこの組成物の投与を管理又は監督する者による専門的判断に従い、特定の投与レジメンを、あるいずれかの対象向けに調整すべきであること、並びに本明細書で述べる濃度範囲は例に過ぎず、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲又は実施を限定するものでないことも理解されたい。

【００９８】
経口投与が望ましい場合、化合物は、それを胃の酸性環境から守る組成物の形で提供すべきである。たとえば、胃ではその完全性を維持し、腸で活性化合物を放出する腸溶コーティング中に組成物を処方することができる。組成物を制酸剤又はそのような他の成分と組み合わせて処方してもよい。

【００９９】
経口組成物は、一般に不活性希釈剤又は可食担体を含んでおり、錠剤に圧縮し、又はゼラチンカプセルに封入してよい。経口で治療的に投与する目的では、活性化合物に添加剤を混ぜ、錠剤、カプセル剤、又はトローチ剤の形で使用することができる。組成物の成分として、薬剤として適合する結合剤及び補助材料を含んでいてもよい。

【０１００】
錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の材料、すなわち、それだけに限らないが、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプン、ゼラチンなど、結合剤；微結晶性セルロース、デンプン、ラクトースなど、賦形剤；それだけに限らないが、アルギン酸やトウモロコシデンプンなど、崩壊剤；それだけに限らないが、ステアリン酸マグネシウムなど、滑沢剤；それだけに限らないが、コロイド状二酸化ケイ素など、流動促進剤（ｇｉｌｄａｎｔ）；スクロースやサッカリンなど、甘味剤；及びペパーミント、サリチル酸メチル、果実香料など、着香剤；並びに性質が類似の化合物のいずれかを含有してよい。

【０１０１】
単位剤形がカプセル剤である場合、上記のタイプの材料に加えて、脂肪油などの液体担体も含有してよい。さらに、剤形単位は、剤形の物理的形状を改変する他のさまざまな材料、たとえば、糖衣及び他の腸溶性薬品類も含んでよい。化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、カシェ剤、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。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤及びある種の保存剤としてのスクロース、色素及び着色剤、着香剤を含んでよい。

【０１０２】
活性材料は、所望の作用を弱めない他の活性材料又は所望の作用を補う材料と混合することもできる。
【０１０３】
非経口、皮内、皮下、又は局所投与に使用する溶液又は懸濁液は、以下の成分、すなわち、注射用水、食塩水、不揮発性油など、無菌希釈剤、ゴマ油、ヤシ油、ラッカセイ油、綿実油など、天然の植物油、又はオレイン酸エチルなど、合成脂肪溶剤；ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒；ベンジルアルコールやメチルパラベンなど、抗菌剤；アスコルビン酸や亜硫酸水素ナトリウムなど、抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）など、キレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩など、緩衝剤；及び塩化ナトリウムやデキストロースなど、浸透圧調整剤のいずれかを含んでよい。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製又は他の適切な材料製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回分のバイアルに封入することができる。必要に応じて、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤などを混ぜてよい。
【０１０４】
静脈内投与する場合、適切な担体には、生理食塩水、リン酸緩衝食塩水（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、これらの混合物など、増粘剤及び可溶化剤を含む溶液が含まれる。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薬剤として許容可能な担体として適切であるといえる。これらは、たとえば、米国特許第４，５２２，８１１号に記載されているような知られている方法に従って調製してよい。
【０１０５】
活性化合物は、徐放性の処方やコーティングなど、化合物が体から急速に排泄されるのを防ぐ担体と共に調製してよい。そのような担体には、それだけに限らないが、植込剤やマイクロカプセル化送達系などの徐放製剤、及びコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸など、生分解性、生体適合性ポリマーが含まれる。このような処方の調製方法は、当分野の技術者に知られている。
【０１０６】
本発明の化合物は、経口、非経口（ＩＶ、ＩＭ、デポーＩＭ、ＳＱ、及びデポーＳＱ）、舌下、鼻腔内（吸入）、くも膜下、局所、又は直腸投与することができる。当分野の技術者に知られている剤形は、本発明の化合物の送達に適している。
【０１０７】
本発明の化合物は、経腸的又は非経口的に投与してよい。本発明の化合物は、経口投与する場合、当分野の技術者によく知られているような通常の経口投与用剤形で投与することができる。このような剤形には、通常の固体単位剤形である錠剤及びカプセル剤、並びに溶液、懸濁液、エリキシルなど、液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合、本発明の化合物の投与が１日１回又は２回だけで済むように、徐放タイプのものにすることが好ましい。
【０１０８】
患者への経口用剤形の投与は、１日に１回、２回、３回、又は４回である。本発明の化合物は、１日に３回又はより少ない回数、より好ましくは１日に１回又は２回投与することが好ましい。したがって、本発明の化合物は、経口用剤形で投与することが好ましい。どんな経口用剤形を使用するにしても、それが本発明化合物を胃の酸性環境から守るように設計されていることが好ましい。腸溶コーティングされた錠剤は、当分野の技術者によく知られている。さらに、それぞれをコーティングして胃の酸から保護した小球を充填したカプセル剤も、当分野の技術者によく知られている。
【０１０９】
経口投与する場合、β－セクレターゼ活性を阻害し、Ａβ産生を抑制し、Ａβ沈着を抑制し、又はＡＤを治療もしくは予防するのに治療的に有効な投与量は、約０．１ｍｇ／日～約１，０００ｍｇ／日である。経口での用量が約１ｍｇ／日～約１００ｍｇ／日であるこ

とが好ましい。経口での用量が約５ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日であることがより好ましい。患者は同じ用量から始めてよいが、その用量は、患者の状態が変化するにつれて時間の経過と共に変動することが理解されよう。

【０１１０】

また本発明の化合物は、ナノ結晶分散処方の形で送達すると有利である。そのような処方の調製は、たとえば、米国特許第５，１４５，６８４号に記載されている。米国特許第６，０４５，８２９号には、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤のナノ結晶分散系及びその使用方法が記載されている。ナノ結晶性処方は、通常、薬物化合物の生物学的利用能をより高くする。

【０１１１】

本発明の化合物は、非経口的に、たとえば、ＩＶ、ＩＭ、デポーＩＭ、ＳＣ、又はデポーＳＣによって投与できる。非経口投与する場合、約０．５～約１００ｍｇ／日、好ましくは約５～約５０ｍｇの治療有効量を毎日送達すべきである。デポー製剤が１カ月に１度又は２週間に１度注射に使用される場合、投与量は、約０．５ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日とする、又は毎月の投与量を約１５ｍｇ～約１，５００ｍｇとすべきである。アルツハイマー病の患者は、ある程度健忘性であるので、非経口剤形がデポー製剤であることが好ましい。

【０１１２】

本発明の化合物は、舌下投与することができる。本発明の化合物は、舌下で与える場合、１日に１～４回、ＩＭ投与について上記で述べた量を与えるべきである。

【０１１３】

本発明の化合物は、鼻腔内投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、鼻内噴霧器又は乾燥粉末である。本発明の化合物の鼻腔内投与向け投与量は、上記でＴＭ投与について述べた量である。

【０１１４】

本発明の化合物は、くも膜下投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、非経口剤形とすることができる。本発明の化合物のくも膜下投与向け投与量は、上記でＩＭ投与について述べた量である。

【０１１５】

本発明の化合物は、局所投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、クリーム、軟膏、又はパッチである。本発明の化合物の投与すべき量を考慮すると、パッチが好ましい。局所投与する場合の投与量は、約０．５ｍｇ／日～約２００ｍｇ／日である。パッチによって送達できる量は限られるので、２個以上のパッチを使用してよい。当分野の技術者に知られているように、パッチの数及び大きさは重要でなく、重要なのは本発明の化合物が治療有効量だけ送達されることである。本発明の化合物は、当分野の技術者に知られているように、坐剤によって直腸投与することができる。坐剤によって投与する場合の治療有効量は、約０．５ｍｇ～約５００ｍｇである。

【０１１６】

本発明の化合物は、当分野の技術者に知られているように、植込錠によって投与することができる。本発明の化合物を植込錠によって投与する場合の治療有効量は、上記でデポー投与について述べた量である。

【０１１７】

ここまでの本発明は、本発明の新しい化合物、及び本発明の化合物を使用する新しい方法である。当分野の技術者には、本発明の特定の化合物及び所望の剤形を考えて、当該の剤形を調製し、投与する方法がわかるはずである。

【０１１８】

ＭＣＩ（軽度認知障害）を伴う疾患を予防し、又はそれに罹患した患者を治療し、ＭＣＩからＡＤへと進行するはずの者においてはアルツハイマー病の発生を防ぐ又は遅らせる、ダウン症候群を治療する又は予防する、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療する、脳アミロイド血管障害を治療し、可能性のあるその予後、すなわち単発

性及び再発性皮質下出血を防ぐ、血管と変性に由来する混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆を含む他の変性痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病を治療するためにも、本発明の各化合物は、上記と同じ投与スケジュールで、同じ製薬上の剤形を使用して、かつ同じ投与経路によって同じ方式で使用される。

【０１１９】

本発明の各化合物は、互いに組み合わせ、あるいは上記で挙げた状態を治療もしくは予防するために使用される他の治療薬又は手法と併せて使用することができる。そのような薬品又は手法には、タクリン（ＣＯＧＮＥＸ（登録商標）として市販されている、テトラヒドロアミノアクリジン）、（アリセプト（登録商標）として市販されている）塩酸ドネペジル、及び（エクセロン（登録商標）として市販されている）リバスチグミンなど、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；γセクレターゼ阻害剤；シクロオキシゲナーゼＩＩ阻害剤など、抗炎症薬；ビタミンＥやギンコリドなど、抗酸化剤；たとえば、Ａβペプチドでの免疫化や抗Ａβペプチド抗体の投与など、免疫学的手法；スタチン；及びセレブロリジン（Ｃｅｒｅｂｒｏｌｙｓｉｎ（登録商標））、ＡＩＴ－０８２（ＥｍｉｌｉｅｕのＡｒｃｈ．Ｎｅｕｒｏｌ．第５７巻４５４ページ、２０００年）、他の将来の向神経薬など、直接又は間接的な向神経薬が含まれる。

【０１２０】

当分野の技術者には、厳密な投与量及び投与頻度が、本発明のその投与化合物、治療するその状態、治療する状態の重症度、その患者の年齢、体重、体調全般、及び個体が受け得る他の投薬に応じて変わることがわかるはずであり、同様に、投与を行う当分野に通じた医師にもよく知られているはずである。

【０１２１】

ＡＰＰ切断の阻害

本発明の化合物は、ＡＰＰ６９５アイソフォームもしくはその変異体の番号のＭｅｔ５９５とＡｓｐ５９６の間、又はＡＰＰ７５１やＡＰＰ７７０など、異なるアイソフォームもしくはその変異体の対応する部位（「β－セクレターゼ部位」と呼ぶこともある）でのＡＰＰの切断を阻害する。特定の理論に拘泥しないが、β－セクレターゼ活性の抑制によってβアミロイドペプチド（Ａβ）の産生が抑制されると考えられている。β－セクレターゼ切断部位での切断をもたらすのに通常は十分である条件下、β－セクレターゼ酵素存在下でのＡＰＰ基質の切断を阻害化合物の存在下で分析する、さまざまな阻害アッセイの１つで阻害活性が実証されている。未処理又は不活性対照と比較した、ＡＰＰのβ－セクレターゼ切断部位での切断の減少は、阻害活性と関連している。本発明の化合物阻害剤の効力を証明するのに使用できるアッセイ系は、知られている。代表的なアッセイ系は、たとえば、米国特許第５，９４２，４００号、同第７４４，３４６号、並びに以下の実施例に記載されている。

【０１２２】

天然、変異、かつ／又は合成ＡＰＰ基質、天然、変異、かつ／又は合成酵素、及び試験化合物を使用して、ｉｎ ｖｉｔｒｏ又はｉｎ ｖｉｖｏでのβ－セクレターゼ酵素活性及びＡβ産生を分析できる。この分析では、天然、変異、かつ／又は合成ＡＰＰ及び酵素を発現する一次細胞又は二次細胞、天然のＡＰＰ及び酵素を発現する動物モデルを要件としてもよく、この基質及び酵素を発現するトランスジェニック動物モデルを利用してもよい。酵素活性は、たとえば、イムノアッセイ、蛍光定量アッセイ、色素生産性アッセイ、ＨＰＬＣ、又は他の検出手段によって１種又は複数の切断産物を分析して検出できる。反応系中のβ－セクレターゼを媒介とする切断が阻害化合物なしで観察され、測定される対照と比較したときに、生成するβ－セクレターゼ切断産物量を低減させる能力のあったものを、阻害化合物として判定する。

【０１２３】

β－セクレターゼ

さまざまな形のβ－セクレターゼ酵素が知られており、酵素活性アッセイ及び酵素活性阻

害に利用可能かつ有用である。これらには、天然、組換え型、及び合成の形の酵素が含まれる。ヒトβ－セクレターゼは、β部位ＡＰＰ切断酵素（ＢＡＣＥ）、Ａｓｐ２、及びマメプシン２として知られており、たとえば、米国特許第５，７４４，３４６号、公告されたＰＣＴ特許出願ＷＯ９８／２２５９７、ＷＯ００／０３８１９、ＷＯ０１／２３５３３、及びＷＯ００／１７３６９、並びに文献での公告（Ｈｕｓｓａｉｎ等のＭｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．第１４巻４１９～４２７ページ、１９９９年；Ｖａｓｓａｒ等のＳｃｉｅｎｃｅ第２８６巻７３５～７４１ページ、１９９９年；Ｙａｎ等のＮａｔｕｒｅ第４０２巻５３３～５３７ページ、１９９９年；Ｓｉｎｈａ等のＮａｔｕｒｅ第４０巻５３７～５４０ページ、１９９９年；及びＬｉｎ等のＰＮＡＳ　ＵＳＡ第９７巻１４５６～１４６０ページ、２０００年）で特性が述べられている。合成の形の酵素も記載されている（ＷＯ９８／２２５９７及びＷＯ００／１７３６９）。β－セクレターゼは、ヒト脳組織から抽出、精製することができ、細胞中、たとえば、組換え型酵素を発現する哺乳類細胞中で製造することもできる。

【０１２４】

好ましい化合物は、約５０マイクロモル未満の濃度、好ましくは約１０マイクロモル未満、より好ましくは約１マイクロモル未満、最も好ましくは約１０ナノモル未満の濃度で、β－セクレターゼ酵素活性を５０％阻害するのに有効である。

【０１２５】

ＡＰＰ基質

β－セクレターゼを媒介とするＡＰＰ切断の阻害を証明するアッセイでは、Ｋａｎｇ等のＮａｔｕｒｅ第３２５巻７３３～６ページ、１９８７年に記載されている６９５アミノ酸「正常」アイソタイプ、Ｋｉｔａｇｕｃｈｉ等のＮａｔｕｒｅ第３３１巻５３０～５３２ページ、１９８１年に記載されている７７０アミノ酸アイソタイプ、及びスウェーデン変異体（ＫＭ６７０－１ＮＬ）（ＡＰＰ－ＳＷ）、ロンドン変異体（Ｖ７１７６Ｆ）、その他などの変異体を含む、知られている形のＡＰＰのいずれかを利用できる。知られている種々の突然変異体の検討には、たとえば、米国特許第５，７６６，８４６号、またＨａｒｄｙのＮａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔ．第１巻２３３～２３４ページ、１９９２年を参照されたい。それ以外の有用な基質には、たとえばＷＯ００／１７３６９に開示されている二塩基性アミノ酸修飾体のＡＰＰ－ＫＫ、ＡＰＰ断片及びβ－セクレターゼ切断部位を含む合成ペプチド、野生型（ＷＴ）又は、たとえば米国特許第５，９４２，４００号及びＷＯ００／０３８１９に記載の突然変異型、たとえばＳＷが含まれる。

【０１２６】

ＡＰＰ基質は、ＡＰＰのβ－セクレターゼ切断部位（ＫＭ－ＤＡ又はＮＬ－ＤＡ）、たとえば、完全なＡＰＰペプチドもしくは変異体、ＡＰＰ断片、組換え型もしくは合成ＡＰＰ、又は融合ペプチドを含む。融合ペプチドは、酵素アッセイに有用な部分を有する、たとえば、単離及び／又は検出特性を有するペプチドと融合したβ－セクレターゼ切断部位を含むことが好ましい。有用な部位は、抗原結合用抗体エピトープ、標識部分、もしくは他の検出部分、結合基質などであるといえる。

【０１２７】

抗体

産物のＡＰＰ切断特性は、たとえば、Ｐｉｒｔｔｉｌａ等のＮｅｕｒｏ．Ｌｅｔｔ．第２４９巻２１～４ページ、１９９９年、及び米国特許第５，６１２，４８６号に記載されているさまざまな抗体を使用するイムノアッセイによって測定できる。Ａβの検出に有用な抗体には、たとえば、Ａβペプチドのアミノ酸１～１６上のエピトープを特異的に認識する単クローン性抗体６Ｅ１０（Ｓｅｎｅｔｅｋ、ミズーリ州セントルイス）；それぞれヒトＡβ１～４０及び１～４２に特異的な抗体１６２及び１６４（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｓｔａｔｅ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｆｏｒ　Ｂａｓｉｃ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、ニューヨーク市スタッテンアイランド）；及びβアミロイドペプチドの接合区域、すなわち残基１６と残基１７の間の部位を認識する、米国特許第５，５９３，８４６号に記載の抗体が含まれる。米国特許第５，６０４，１０２号及び同第５，７２１，１３０号に記載されているよう

に、ＡＰＰ残基５９１～５９６の合成ペプチドに対して出現した抗体、及びスウェーデン変異体の５９０～５９６に対して出現したＳＷ１９２抗体も、ＡＰＰ及びその切断産物のイムノアッセイに有用である。

【０１２８】

アッセイ系

β－セクレターゼ切断部位でのＡＰＰ切断を定量するアッセイは、当技術分野でよく知られている。アッセイの例は、たとえば、米国特許第５，７４４，３４６号及び同第５，９４２，４００号に記載されており、以下の実施例でも述べる。

【０１２９】

細胞未使用アッセイ

本発明の化合物の阻害活性を証明するために使用できるアッセイの例は、たとえば、ＷＯ００／１７３６９、ＷＯ００／０３８１９、及び米国特許第５，９４２，４００号及び同第５，７４４，３４６号に記載されている。そのようなアッセイは、細胞未使用でインキュベートする形で、あるいはβ－セクレターゼ発現細胞及びβ－セクレターゼ切断部位含有ＡＰＰ基質を使用して、細胞をインキュベートする形で実施できる。

【０１３０】

酵素の切断活性に適するインキュベート条件下、β－セクレターゼ酵素、その断片、又はβ－セクレターゼ活性を有し、ＡＰＰのβ－セクレターゼ切断部位の切断に有効な合成もしくは組換え型ポリペプチド変異体の存在下、ＡＰＰβ－セクレターゼ切断部位含有ＡＰＰ基質、たとえば、完全ＡＰＰもしくは変異体、ＡＰＰ断片、又はアミノ酸配列ＫＭ－ＤＡ又はＮＬ－ＤＡを含む組換え型もしくは合成ＡＰＰ基質をインキュベートする。適切な基質は、任意選択で、誘導体を含むが、これらは基質ペプチドとペプチドもしくはそのβ－セクレターゼ切断産物を精製もしくは検出しやすくするのに有用な修飾物とを含む融合タンパク質又は融合ペプチドとされる。有用な修飾には、抗体結合のための知られている抗原エピトープの挿入、標識又は検出可能部分の結合、結合性基質の結合などが含まれる。

【０１３１】

細胞未使用ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイのための適切なインキュベート条件には、たとえば、ｐＨ４～７付近かつ約３７℃の水溶液中、基質を約２００ナノモル～１０マイクロモル、酵素を１０～２００ピコモル、及び阻害化合物を約０．１ナノモル～１０マイクロモルとし、時間を約１０分間～３時間とすることが含まれる。このようなインキュベート条件は単に例に過ぎず、特定のアッセイ成分及び／又は所望の測定系の要件に応じて変更できる。特定のアッセイ成分向けにインキュベート条件を最適化するなら、使用する特定のβ－セクレターゼ酵素及びその最適ｐＨ、アッセイで使用するかもしれない追加の酵素及び／又は標識などについて考えるべきである。そのような最適化は、決まりきったものであり、大袈裟な実験は必要ない。

【０１３２】

有用なアッセイの１つでは、マルトース結合タンパク質（ＭＢＰ）とＡＰＰ－ＳＷのＣ末端１２５アミノ酸が融合した融合ペプチドが利用される。ＭＢＰタンパク質は、抗ＭＢＰ捕捉抗体によってアッセイ基質上で捕捉される。β－セクレターゼの存在下、捕捉された融合タンパク質をインキュベートすると、基質のβ－セクレターゼ切断部位が切断される。切断活性は、たとえば、切断産物のイムノアッセイによって分析できる。このようなイムノアッセイの１つでは、たとえば、抗体ＳＷ１９２を使用して、切断された融合タンパク質のカルボキシ末端を露出した独特なエピトープが検出される。このアッセイは、たとえば、米国特許第５，９４２，４００号に記載されている。

【０１３３】

細胞アッセイ

β－セクレターゼ活性及び／又はＡβを遊離させるＡＰＰプロセシングの分析には、非常に多くの細胞系アッセイが使用できる。細胞内、かつ本発明の化合物阻害剤の存在下又は不在下、ＡＰＰ基質にβ－セクレターゼ酵素を接触させることによって、この化合物のβ－

セクレターゼ阻害活性を実証することができる。有用な阻害化合物の存在下でのアッセイによって、酵素活性が非阻害対照の少なくとも約３０％、最も好ましくは少なくとも約５０％阻害されることが好ましい。

【０１３４】

一実施形態では、β－セクレターゼを天然に発現する細胞を使用する。あるいは、細胞に手を加えて、上記で論じた組換え型β－セクレターゼ又は合成変異体酵素を発現させる。ＡＰＰ基質は、培地に加えてもよいが、細胞中に発現させることが好ましい。ＡＰＰ、ＡＰＰの変異体もしくは突然変異体を天然に発現する細胞、又はＡＰＰ、突然変異体もしくは変異体のＡＰＰ、組換え型もしくは合成ＡＰＰ、ＡＰＰ断片、β－セクレターゼＡＰＰ切断部位を含む合成ＡＰＰペプチドもしくは融合タンパク質のアイソフォームを発現するように形質転換した細胞を使用するが、ただし、発現したＡＰＰは、酵素との接触が可能であり、酵素による切断活性が分析できるものである。

【０１３５】

ＡＰＰをＡβへと正常にプロセシングするヒト細胞系が、本発明の化合物の阻害活性を検定するための有用な手段となる。たとえば、ウエスタンブロット又はＥＬＩＳＡなどの酵素結合イムノアッセイ（ＥＩＡ）など、イムノアッセイによって、Ａβ及び／又は他の切断産物の産生及び培地への遊離を測定する。

【０１３６】

化合物阻害剤の存在下、ＡＰＰ基質及び活性β－セクレターゼを発現する細胞をインキュベートすると、対照と比較した酵素活性の阻害が実証できる。β－セクレターゼ活性は、ＡＰＰ基質の１種又は複数の切断産物を分析することによって測定できる。たとえば、基質ＡＰＰに対するβ－セクレターゼ活性の阻害によって、Ａβなど、特定のβ－セクレターゼ誘発ＡＰＰ切断産物の遊離が減少することが予想されるはずである。

【０１３７】

神経細胞と非神経細胞のどちらもがＡβをプロセシングし、遊離させるが、内在するβ－セクレターゼ活性が低レベルであり、ＥＬＡで検出するのは難しい。したがって、β－セクレターゼ活性がより高く、ＡＰＰのＡβへのプロセシングがより顕著であり、かつ／又はＡβの産生もより顕著であると知られている細胞型の使用が好ましい。たとえば、細胞にスウェーデン変異体の形のＡＰＰ（ＡＰＰ－ＳＷ）、ＡＰＰ－ＫＫ、又はＡＰＰ－ＳＷ－ＫＫを形質移入すると、β－セクレターゼ活性及びＡβ産生量が容易に測定できるまでに向上した細胞が得られる。

【０１３８】

そのようなアッセイでは、たとえば、ＡＰＰ基質のβ－セクレターゼ切断部位でのβ－セクレターゼ酵素活性に適する条件下の培地で、ＡＰＰ及びβ－セクレターゼを発現する細胞がインキュベートされる。細胞に化合物阻害剤を作用させると、培地中に遊離するＡβ量及び／又は細胞可溶化液中のＡＰＰＣＴＦ９９断片量が対照よりも減少する。ＡＰＰの切断産物は、たとえば、上記で論じた特異的な抗体との免疫反応によって分析できる。

【０１３９】

β－セクレターゼ活性の分析に好ましい細胞には、初代ヒト神経細胞、導入遺伝子がＡＰＰである初代トランスジェニック動物神経細胞、及びＡＰＰを発現する安定な２９３細胞系、たとえばＡＰＰ－ＳＷなど、他の細胞が含まれる。

【０１４０】

ｉｎ　ｖｉｖｏアッセイ：動物モデル

上述のとおり、β－セクレターゼ活性及び／又はＡβを遊離させるＡＰＰプロセシングの分析には、さまざまな動物モデルが使用できる。たとえば、ＡＰＰ基質及びβ－セクレターゼ酵素を発現するトランスジェニック動物を利用して、本発明の化合物の阻害剤活性を実証することができる。たとえば、米国特許第５，８７７，３９９号、同第５，６１２，４８６号、同第５，３８７，７４２号、同第５，７２０，９３６号、同第５，８５０，００３号、同第５，８７７，０１５号、同第５，８１１，６３３号、及びＧａｎｅｓ等のＮａｔｕｒｅ第３７３巻５２３ページ、１９９５年に、ある種のトランスジェニック動物モ

デルが記載されている。ＡＤの病態生理に随伴する特性を示す動物が好ましい。本明細書に記載のトランスジェニックマウスに本発明の化合物阻害剤を投与すれば、その化合物の阻害活性を実証する代替法となる。また、化合物が薬剤として有効な担体中に含まれ、かつ標的組織に適切な治療量が到達する投与経路によって投与されることが好ましい。

【０１４１】

このような動物では、β－セクレターゼを媒介とする、ＡＰＰのβ－セクレターゼ切断部位での切断の阻害、及びＡβ遊離の抑制が、動物の脳脊髄液などの体液中又は組織中の切断断片を測定することによって分析できる。脳組織のＡβ沈着又はＡβ斑を分析することが好ましい。

【０１４２】

酵素によって媒介されるＡＰＰの切断及び／又は基質からのＡβの遊離が十分可能である条件下、本発明の阻害化合物の存在下でＡＰＰ基質にβ－セクレターゼ酵素を接触させる場合、本発明の化合物は、β－セクレターゼを媒介とする、β－セクレターゼ切断部位でのＡＰＰ切断を低減するのに有効であり、かつ／又はＡβが遊離する量を減少させるのにも有効である。このような接触として、たとえば上述のような動物モデルに、本発明の阻害化合物を投与すれば、この化合物は、動物脳組織でのＡβ沈着を低減し、βアミロイド斑の数を減少させ、かつ／又はその大きさを縮小するのに有効である。その投与をヒトの対象に行えば、Ａβ量の増加を特徴とする疾患の進行を抑制又は緩慢化する、ＡＤの進行を緩慢化する、かつ／又はＡＤの恐れのある患者においてこの疾患の発生又は発症を予防するのに有効である。

【０１４３】

別段の定義づけがない限り、本明細書で使用する科学技術用語はすべて、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているものと同じ意味である。本明細書で参考文献とした特許及び刊行物はすべて、いかなる目的でも参照により本明細書に組み込む。

【０１４４】

定義及び規則

以下の定義及び解説は、明細書及び特許請求の範囲を含むこの文書全体を通して使用する用語を対象とするものである。

【０１４５】

定義

温度はすべて摂氏である。

【０１４６】

ＴＬＣは、薄層クロマトグラフィーを指す。

【０１４７】

ｐｓｉは、ポンド／ｉｎ^{2}を指す。

【０１４８】

ＨＰＬＣは、高圧液体クロマトグラフィーを指す。

【０１４９】

ＴＨＦは、テオラヒドロフランを指す。

【０１５０】

ＤＭＦは、ジメチルホルムアミドを指す。

【０１５１】

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塩酸塩を指す。

【０１５２】

ＨＯＢｔは、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を指す。

【０１５３】

ＮＭＭは、Ｎ－メチルモルホリンを指す。

【０１５４】

ＮＢＳは、Ｎ－ブロモスクシンイミドを指す。

【０１５５】
ＴＥＡは、トリエチルアミンを指す。
【０１５６】
ＢＯＣは、概略的に－ＣＯ－Ｏ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$として表される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指す。
【０１５７】
ＣＢＺは、ベンジルオキシカルボニル、－ＣＯ－Ｏ－ＣＨ$_2$－ψを指す。
【０１５８】
ＦＭＯＣは、炭酸９－フルオレニルメチルを指す。
【０１５９】
ＴＦＡは、トリフルオロ酢酸、ＣＦ$_3$－ＣＯＯＨを指す。
【０１６０】
ＣＤＩは、１，１’－カルボニルジイミダゾールを指す。
【０１６１】
食塩水は、飽和塩化ナトリウム水溶液を指す。
【０１６２】
クロマトグラフィー（カラム及びフラッシュクロマトグラフィー）は、化合物の精製／分離を指し、（支持体、溶離液）と表示する。当該の分画をプールし、濃縮して所望の化合物を得ることは理解されよう。
【０１６３】
ＣＭＲは、Ｃ－１３磁気共鳴分光法を指し、化学シフトは、ＴＭＳからの低磁場方向へのｐｐｍ（δ）で報告される。
【０１６４】
ＮＭＲは、核（プロトン）磁気共鳴分光法を指し、化学シフトは、ＴＭＳからの低磁場方向へのｐｐｍ（ｄ）で報告される。
【０１６５】
ＩＲは、赤外線分光法を指す。
【０１６６】
－フェニルは、フェニル（Ｃ$_6$Ｈ$_5$）を指す。
【０１６７】
ＭＳは、質量分析を指し、ｍ／ｅ、ｍ／ｚ、又は質量／電荷単位と表示する。ＭＨ$^+$は、親陽イオンと水素原子である。ＥＩは、電子衝撃を指す。ＣＩは、化学イオン化を指す。ＦＡＢは、高速原子衝撃を指す。
【０１６８】
ＨＲＭＳは、高分解能質量分析を指す。
【０１６９】
エーテルは、ジエチルエーテルを指す。
【０１７０】
薬剤として許容可能とは、化合物、製剤、安定性、患者の認容性、及び生物学的利用能のことを考えて、患者には薬理学的／毒物学的な観点から許容され、かつ製薬学者には物理的／化学的観点から許容される特性及び／又は物質を指す。
【０１７１】
溶媒の組合せが使用される場合、使用される溶媒の比率は、体積／体積（ｖ／ｖ）である。
【０１７２】
溶媒中の固体の溶解度を用いる場合、溶媒に対する固体の比率は、重量／体積（ｗｔ／ｖ）である。
【０１７３】
ＢＯＰは、ベンゾトリアゾル－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リン酸を指す。

【０１７４】
ＴＢＤＭＳＣＩは、塩化ｔ－ブチルジメチルシリルを指す。
【０１７５】
ＴＢＤＭＳＯＴｆは、ｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロスルホン酸エステルを指す。
【０１７６】
トリソミー２１は、ダウン症候群を指す。
【０１７７】
ＡＰＰ、アミロイド前駆体タンパク質は、たとえば米国特許第５，７６６，８４６号に記載されているような、ＡＰＰの変異体、突然変異体、及びアイソフォームを含む何らかのＡＰＰポリペプチドと定義される。
【０１７８】
Ａβ、アミロイドβペプチドは、β－セクレターゼを媒介とするＡＰＰの切断の結果として生じ、３９、４０、４１、４２、及び４３個のアミノ酸からなるペプチドを含み、かつβ－セクレターゼ切断部位からアミノ酸３９、４０、４１、４２、又は４３まで伸長している何らかのペプチドと定義される。
【０１７９】
β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ１、Ａｓｐ２、マメプシン２）は、Ａβのアミノ末端側の縁でＡＰＰが切断されるのを媒介するアスパルチルプロテアーゼである。ヒトβ－セクレターゼは、たとえば、ＷＯ００／１７３６９に記載されている。
【０１８０】
「薬剤として許容可能」とは、組成物、製剤、安定性、患者の認容性、及び生物学的利用能に関し、薬理学的／毒物学的な観点から患者に許容され、かつ物理的／化学的観点から製薬学者に許容される特性及び／又は物質を指す。
【０１８１】
治療有効量は、治療する疾患の少なくとも１種の症状を低減又は軽減する、あるいは１種又は複数の臨床的兆候又は疾患症状の発症を低減又は緩慢化するのに有効な量と定義される。
【０１８２】
生物学的実施例
実施例Ａ
酵素阻害アッセイ
ＭＢＰ－Ｃ１２５アッセイを利用して、本発明の化合物の阻害活性を分析する。このアッセイでは、β－セクレターゼによるモデルＡＰＰ基質ＭＢＰ－Ｃ１２５ＳＷの切断について、未処理対照と比べ、化合物による相対的阻害を決定する。アッセイパラメータの詳細な説明は、たとえば、米国特許第５，９４２，４００号に出ている。簡単に述べれば、基質は、マルトース結合タンパク質（ＭＢＰ）とスウェーデン変異体ＡＰＰ－ＳＷのカルボキシ末端側アミノ酸１２５個とから形成される融合タンパク質である。β－セクレターゼ酵素は、Ｓｉｎｈａ等の１９９９年Ｎａｔｕｒｅ第４０巻５３７～５４０ページで記載されているように、ヒト脳組織から取り出す、あるいは全長酵素（アミノ酸１～５０１）として組換えによって作製され、たとえば、ＷＯ００／４７６１８に記載されているように、組換え型ｃＤＮＡを発現する２９３細胞から調製できる。０．２０％のトリトン中の１９９７年7月１６日に調製した濃ＨｉＱプール由来のヒト脳β－セクレターゼをアッセイで使用した。
【０１８３】
酵素の阻害は、たとえば酵素切断産物のイムノアッセイによって分析する。ＥＬＩＳＡの一例では、抗ＭＢＰ捕捉抗体が使用され、予めコートし、ブロックした９６ウェルの高結合プレートにこの抗体を付着させてから、希釈した酵素を、反応上清と共にインキュベートし、特定のレポーター抗体、たとえばビオチン標識抗ＳＷ１９２レポーター抗体と共にインキュベートし、さらにストレプトアビジン／アルカリホスファターゼと共にインキュ

ベートする。このアッセイでは、無傷のＭＢＰ－Ｃ１２５ＳＷ融合タンパク質が切断されると、切断されたアミノ末端断片が生じ、カルボキシ末端に新しいＳＷ－１９２抗体陽性エピトープが露出する。ホスファターゼによる切断の蛍光基質シグナルによって検出を行う。ＥＬＩＳＡは、基質のＡＰＰ－ＳＷ７５１変異部位のＬｅｕ５９６に続く切断だけを検出する。

【０１８４】

具体的なアッセイ手順

１試験化合物につき９６プレートの１列として、６段階濃度曲線（１濃度につき２ウェル）に対して１：１で化合物を連続希釈した。各々の試験化合物をＤＭＳＯ中に調製して、１０ミリモルの保存溶液を作製した。この保存溶液をＤＭＳＯで連続的に希釈して、最終化合物濃度を６段階希釈曲線の高位置にある２００ｍＭにする。５２ｍＭのＮａＯＡｃ、７．９％のＤＭＳＯ、ｐＨ４．５各１９０マイクロリットルを予め加えておいた対応するＶ底プレートの列Ｃ上の、各々の２ウェルに各希釈物１０マイクロリットルを加える。ＮａＯＡｃで希釈した化合物を遠心沈殿させて、沈殿物をペレット状にし、２０マイクロリットル／ウェルを平底プレートに移し、これに３０マクロリットルの氷冷酵素－基質混合物（３０マイクロリットル当たり２．５マイクロリットルのＭＢＰ－Ｃ１２５ＳＷ基質、０．０３マイクロリットルの酵素、及び２４．５マイクロリットルの氷冷０．０９％ＴＸ１００）を加える。曲線最高点である２００ｍＭの化合物の最終反応混合物は、５％のＤＭＳＯ、２０ｍＭのＮａＡｃ、０．０６％のＴＸ１００、ｐＨ４．５に含まれる。

【０１８５】

プレートを３７℃に温めて、酵素反応を開始させた。９０分後、３７℃で、２００マイクロリットル／ウェルの冷試料希釈物を加えて、反応を停止し、８０マイクロリットル／ウェルの試料希釈物を含む、対応する抗ＭＢＰ抗体でコートした捕捉用のＥＬＩＳＡプレートに、２０マイクロリットル／ウェルを移した。この反応物を終夜４℃でインキュベートし、翌日、抗１９２ＳＷ抗体、次いでストレプトアビジン－ＡＰ接合物及び蛍光物質と共に２時間インキュベートした後ＥＬＩＳＡを展開する。信号を蛍光プレートリーダーで読み取る。

【０１８６】

化合物を加えていない対照ウェルでの酵素反応シグナルと比べ、検出されたシグナルが５０％低下した化合物濃度（IC_{50}）を算出することによって、化合物の相対的阻害効力を決定する。

【０１８７】

実施例Ｂ

合成ＡＰＰ基質を使用する細胞未使用の阻害アッセイ

β－セクレターゼによって切断でき、Ｎ末端ビオチンを有し、Ｃｙｓ残基にオレゴングリーンを共有結合させたために蛍光を発することのできる、合成ＡＰＰ基質を使用して、本発明の阻害化合物の存在下又は不在下でのβ－セクレターゼ活性を検定した。有用な基質には、以下のもの、すなわち、

ビオチン－ＳＥＶＮＬ－ＤＡＥＦＲ［オレゴングリーン］ＫＫ
［配列番号１］

ビオチン－ＳＥＶＫＭ－ＤＡＥＦＲ［オレゴングリーン］ＫＫ
［配列番号２］

ビオチン－ＧＬＮＩＫＴＥＥＩＳＥＩＳＹ－ＥＶＥＦＲＣ［オレゴングリーン］ＫＫ
［配列番号３］

ビオチン－ＡＤＲＧＬＴＴＲＰＧＳＧＬＴＮＩＫＴＥＥＩＳＥＶＮＬ－ＤＡＥＦ［オレゴングリーン］ＫＫ　［配列番号４］

ビオチン－ＦＶＮＱＨＬＣｏｘＧＳＨＬＶＥＡＬＹ－ＬＶＣｏｘＧＥＲＧＦＦＹＴＰＫＡ［オレゴングリーン］ＫＫ　［配列番号５］

が含まれる。

【０１８８】

予めブロックした、融和性の低い、黒色プレート（３８４ウェル）中、３７度で、酵素（０．１ｎＭ）及び試験化合物（０．００１～１００ｍＭ）を３０分間インキュベートする。１５０ｍＭの基質を加えてウェル当たり３０マイクロリットルの最終体積にすることによって、反応を開始する。最終のアッセイ条件は、０．００１～１００ｍＭの化合物阻害剤、０．１Ｍの酢酸ナトリウム（ｐＨ４．５）、１５０ｎＭの基質、０．１ｎＭの可溶性β－セクレターゼ、０．００１％のＴｗｅｅｎ２０、及び２％のＤＭＳＯである。アッセイ混合物を３７℃で３時間インキュベートし、飽和濃度の免疫的に純粋な（ｉｍｍｕｎｏｐｕｒｅ）ストレプトアビジンを加えて反応を停止した。ストレプトアビジンと共に室温で１５分間インキュベートした後、たとえば、ＬＪＬ　Ａｃｑｕｒｅｓｔ（Ｅｘ４８５ｎｍ／Ｅｍ５３０ｎｍ）を使用して、蛍光偏光を測定する。β－セクレターゼ酵素の活性は、酵素によって基質が切断されたときに起こる蛍光偏光の変化によって検出する。化合物阻害剤の存在下又は不在下でインキュベートすることによって、合成ＡＰＰ基質のβ－セクレターゼ酵素による切断が特異的に阻害されることが実証される。

【０１８９】

実施例Ｃ

β－セクレターゼ阻害：Ｐ２６－Ｐ４’ＳＷアッセイ

ＡＰＰのβ－セクレターゼ切断部位を含む合成基質を使用して、たとえば、公告されたＰＣＴ出願ＷＯ００／４７６１８に記載されている方法を用いる、β－セクレターゼ活性のアッセイを行う。Ｐ２６－Ｐ４’ＳＷ基質は、配列（ビオチン）ＣＧＧＡＤＲＧＬＴＴＲＰＧＳＧＬＴＮＩＫＴＥＥＩＳＥＶＮＬＤＡＥＦ［配列番号６］のペプチドである。Ｐ２６－Ｐ１標準体は、配列（ビオチン）ＣＧＧＡＤＲＧＬＴＴＲＰＧＳＧＬＴＮＩＫＴＥＥＩＳＥＶＮＬ［配列番号７］を有する。

【０１９０】

簡潔に述べれば、このアッセイでは、ビオチン結合合成基質を約０～約２００ｍＭの濃度でインキュベートする。阻害化合物を試験する場合、約１．０ｍＭの濃度の基質が好ましい。５％の最終ＤＭＳＯ濃度の反応混合物に、ＤＭＳＯで希釈した化合物を加える。対照も、最終ＤＭＳＯ濃度の５％を含有している。反応物中のβ－セクレターゼ酵素の濃度を変えて、ＥＬＩＳＡアッセイの段階的な範囲、すなわち希釈後約１２５～２０００ピコモルを有する生成物濃度を得る。

【０１９１】

反応混合物は、２０ｍＭの酢酸ナトリウム、ｐＨ４．５、０．０６％のトリトンＸ１００も含んでおり、３７℃で約１～３時間インキュベートされる。次いで、試料をアッセイ緩衝液（たとえば、１４５．４ｎＭの塩化ナトリウム、９．５１ｍＭのリン酸ナトリウム、７．７ｍＭのアジ化ナトリウム、０．０５％のトリトンＸ４０５、６ｇ／リットルのウシ血清アルブミン、ｐＨ７．４）で希釈して、反応を失活させ、次いで切断産物のイムノアッセイに向けてさらに希釈する。

【０１９２】

切断産物は、ＥＬＩＳＡによって検定できる。捕捉抗体、たとえば、ＳＷ１９２をコートしたアッセイプレート中で、希釈した試料及び標準物質を４℃で２４時間インキュベートする。ＴＴＢＳ緩衝液（１５０ｍＭの塩化ナトリウム、２５ｍＭのトリス、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０、ｐＨ７．５）で洗浄後、製造者の指示に従って、試料をストレプトアビジンＡＰと共にインキュベートする。室温で１時間インキュベートした後、サンプルをＴＴＢＳで洗浄し、蛍光物質溶液Ａ（３１．２ｇ／リットルの２－アミノ－２－メチル－１－プロパノール、３０ｍｇ／リットル、ｐＨ９．５）と共にインキュベートする。ストレプトアビジンアルカリリン酸と反応させると、蛍光法での検出が可能になる。β－セクレターゼ活性の有効な阻害剤である化合物では、基質の切断が対照に比べて減少している。

【０１９３】

実施例Ｄ

合成オリゴペプチド基質を使用するアッセイ

知られているβ－セクレターゼ切断部位、及び任意選択で、蛍光性もしくは色素生産性部

分など、検出可能なタグを含む合成オリゴペプチドを調製する。このようなペプチドの例、並びにその製造方法及び検出方法は、米国特許第５，９４２，４００号に記載されており、これを参照により本明細書に組み込む。切断産物は、当技術分野でよく知られている方法に従って、検出するペプチドに適する高速液体クロマトグラフィー又は蛍光もしくは色素生産検出法を使用して検出できる。

【０１９４】

例として、あるそのようなペプチドは、配列ＳＥＶＮＬ－ＤＡＥＦ［配列番号８］を有し、切断部位が残基５と６の間にある。別の好ましい基質は、配列ＡＤＲＧＬＴＴＲＰＧＳＧＬＴＮＩＫＴＥＥＩＳＥＶＮＬ－ＤＡＥＦ［配列番号９］を有し、切断部位が残基２６と２７の間にある。

【０１９５】

β－セクレターゼを媒介とする基質の切断をもたらすのに十分な条件下、β－セクレターゼの存在下でこのような合成ＡＰＰ基質をインキュベートする。化合物阻害剤が存在下での切断結果を対照の結果と比較すると、その化合物の阻害活性の大きさが明らかとなる。

【０１９６】

実施例Ｅ

β－セクレターゼ活性の阻害－細胞アッセイ

米国特許第５，６０４，１０２号に記載されているように、β－セクレターゼ活性の阻害を分析するアッセイの例は、天然発生の二重突然変異体Ｌｙｓ６５１Ｍｅｔ５２～Ａｓｎ６５１Ｌｅｕ６５２（ＡＰＰ７５１の番号）を含むＡＰＰ７５１を形質移入した、ヒト胎児腎細胞系ＨＥＫｐ２９３（ＡＴＣＣ受入れ番号ＣＲＬ－１５７３）を利用しているが、これは一般にスウェーデン変異体と呼ばれ、Ａβを過剰産生することが示されている（Ｃｉｔｒｏｎ等のＮａｔｕｒｅ第３６０巻６７２～６７４ページ、１９９２年）。

【０１９７】

所望の濃度、一般に最高で１０マイクログラム／ｍｌの（ＤＭＳＯで希釈した）阻害剤化合物の存在下／不在下で、細胞をインキュベートする。処理の終わりに、たとえば、切断断片の分析によって、条件を整えた培地のβ－セクレターゼ活性を分析する。Ａβは、特定の検出抗体を使用するイムノアッセイによって分析できる。化合物阻害剤の存在下及び不在下で酵素活性を測定すると、β－セクレターゼを媒介とするＡＰＰ基質の切断が特異的に阻害されることが実証される。

【０１９８】

実施例Ｆ

ＡＤ動物モデルでのβ－セクレターゼの阻害

β－セクレターゼ活性のスクリーニングには、さまざまな動物モデルが使用できる。本発明で使用できる動物モデルの例には、それだけに限らないが、マウス、モルモット、イヌなどが含まれる。使用する動物は、野生型モデル、トランスジェニックモデル、又はノックアウトモデルでよい。さらに、哺乳動物モデルも、本明細書に記載のＡＰＰ６９５－ＳＷなど、ＡＰＰの変異体を発現できる。ヒトでない哺乳動物のトランスジェニックモデルの例は、米国特許第５，６０４，１０２号、同第５，９１２，４１０号、及び同第５，８１１，６３３号に記載されている。

【０１９９】

推定上の阻害剤化合物の存在下、ｉｎ　ｖｉｖｏでＡβ遊離の抑制を分析するには、Ｇａｍｅｓ等のＮａｔｕｒｅ第３７３巻５２３～５２７ページ、１９９５年に記載されているとおりに準備したＰＤＡＰＰマウスが有用である。米国特許第６，１９１，１６６号に記載されているように、生後４カ月のＰＤＡＰＰマウスに、トウモロコシ油などの溶剤中に処方した化合物を投与する。マウスは化合物（１～３０ｍｇ／ｍｌ、好ましくは１～１０ｍｇ／ｍｌ）を投与される。時間経過後、たとえば３～１０時間後、動物を屠殺し、分析用に脳を取り出す。

【０２００】

トランスジェニック動物には、選択した投与方式に適する担体中に処方された、ある量の

化合物阻害剤を投与する。対照動物は、未処置とする、担体で処置する、又は不活性化合物で処置する。投与は、急性向け、すなわち１回投与又は複数回投与を１日で行うことも、あるいは、慢性向け、すなわち数日間毎日投与を繰り返すこともできる。０時間から始め、選択した動物から脳組織又は脳脊髄液を得、たとえば、Ａβ検出用の特定の抗体を使用するイムノアッセイを利用して、Ａβを含む、ＡＰＰ切断ペプチドの存在を分析する。試験期間の終わりに動物を屠殺し、脳組織又は脳脊髄液のＡβ及び／又はβアミロイド斑の存在を分析する。組織の壊死についても分析する。

【０２０１】

本発明の化合物阻害剤を投与した動物では、未処置対象に比べ、脳組織又は脳脊髄液中のＡβが減少し、脳組織中のβアミロイド斑が縮小することが予想される。

【０２０２】

実施例Ｇ

ヒト患者でのＡβ産生の阻害

アルツハイマー病（ＡＤ）に罹患した患者は、脳のＡβ量の増加を示す。ＡＤ患者に、選択した投与方式に適する担体中に処方した、ある量の阻害剤を投与する。試験期間中、投与を毎日繰り返す。０日から始め、たとえば１カ月に１度、認知及び記憶能力の試験を実施する。

【０２０３】

化合物阻害剤を投与した患者では、１種又は複数の以下の疾患パラメータ、すなわち、ＣＳＦ又は血漿中に存在するＡβ、脳又は海馬の体積、脳でのＡβ沈着、脳のアミドイド斑、認知及び記憶機能についての成績の変化を分析した場合、対照の未処置の患者と比べ、疾患の進行が緩慢化又は安定化することが予想される。

【０２０４】

実施例Ｈ

ＡＤのリスクのある患者でのＡβ産生の予防

家族性の遺伝パターン、たとえば、スウェーデン変異の存在を見分ける、かつ／又は診断パラメータをモニタすることによって、ＡＤ発生の素因又はリスクのある患者を識別する。ＡＤ発生の素因又はリスクがあると識別された患者に、選択した投与方式に適する担体中に処方した、ある量の化合物阻害剤を投与する。試験期間中、投与を毎日繰り返す。０日から始め、たとえば１カ月に１度、認知及び記憶能力の試験を実施する。

【０２０５】

化合物阻害剤を投与した患者では、１種又は複数の以下の疾患パラメータ、すなわち、ＣＳＦ又は血漿中に存在するＡβ、脳又は海馬の体積、脳のアミロイド斑、認知及び記憶機能についての成績の変化を分析した場合、対照の未処置の患者と比べ、疾患の進行が緩慢化又は安定化することが予想される。

【０２０６】

本明細書及び添付の特許請求の範囲では、内容を別段はっきりと指示しない限り、単数形「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」には複数の指示物も含まれることを留意すべきである。したがって、たとえば、「ａ　ｃｏｍｐｏｕｎｄ」を含む組成物の指示には、２種以上の化合物の混合物も含まれる。用語「もしくは」、「又は」、「あるいは」は、内容を別段はっきりと指示しない限り、一般に「及び／又は」、「かつ／又は」を含む意味で用いられることも留意すべきである。

【０２０７】

別段の定義づけがない限り、本明細書で使用する科学技術用語はすべて、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているものと同じ意味である。

【０２０８】

本明細書で参考文献とした特許及び刊行物はすべて、いかなる目的でも参照により本明細書に組み込む。

【０２０９】

本発明は、具体的かつ好ましいさまざまな実施形態及び技術に関して説明してきた。しか

し、本発明の趣旨及び範囲から外れない限り、多くの変形形態及び変更形態を考えてよいことが理解されるはずである。

【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
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100820 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 237/20, A61K 31/16, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/US02/19067

(22) International Filing Date: 11 June 2002 (11.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/297,420 11 June 2001 (11.06.2001) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US). **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY** [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **MAILLARD, Michel** [US/US]; 219 Shorebird Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US). **TUCKER, John, Alan** [US/US]; 37 Creekridge Court, San Mateo, CA 94402 (US).

(74) Agent: **TULLY, Paul, S.**; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, Suite 3200, South Wacker Drive 300, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States *(national)*: 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, 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.

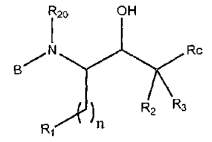
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,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

WO 02/100820 A1

(54) **Title:** SUBSTITUTED AMINOALCOHOLS USEFUL IN TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE



(I)

(57) **Abstract:** The invention provides compounds of formula (I): useful in treating Alzheimer's disease and other similar diseases. These compounds include inhibitors of the beta-secretase enzyme that are useful in the treatment of Alzheimer's disease and other diseases characterized by deposition of A beta peptide in a mammal. The compounds of the invention are useful in pharmaceutical compositions and methods of treatment to reduce A beta peptide formation.

SUBSTITUTED AMINOALCOHOLS USEFUL IN TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

(MBHB 02-376-A)

This application claim priority to U.S. Provisional Application Ser. No. 60/297,420 filed June 11, 2001

Background of the Invention

Field of the Invention

The invention is relates to substituted aminoalcohols and to such compounds that are useful in treatment of Alzheimer's disease and similar diseases, more specifically it relates to such compounds that inhibit β-secretase, an enzyme that cleaves amyloid precursor protein to produce Aβ peptide, 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, judgement, 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.

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 know 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 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 neurogenerative

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, am 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 treatement 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* 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.

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

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.

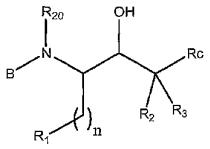
The hydroxyethylamine "nucleus" or isostere, of which the compounds of the invention is a truncated analog, has been used with success in the area of HIV protease inhibition. Many of these hydroxyethylamine compounds are known as well as how to make them. See for example, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 288-291 (1993), *Tetrahedron Letters*, 28(45) 5569-5572 (1987), *J. Med. Chem.*, 38(4), 581-584 (1994), *Tetrahedron Letters*, 38(4), 619-620 (1997). European Patents, numbers 702 004, 678 503, 678 514, 678 503 and 716077 by Maibaum, et al. are directed to similar isosteric strategies directed at renin inhibition. See also, U.S. Pat. Nos. 5,606,078 and 5,559,111, both to Goschke, et. al.; 5,719,141, to Rasetti, et. al.; and 5,641,778, to Maibaum, et. al.

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.

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.

Summary of the Invention

In a broad aspect, the invention provides substituted aminoalcohols of formula (I):



(I)

or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof,

wherein B is H, C_1-C_{10} straight or branched chain alkyl;

wherein R_{20} is H or C_{1-6} alkyl or alkenyl

wherein n is 0 or 1;

wherein R_1 is:

(I) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, C_1-C_7 alkyl (optionally substituted with C_1-C_3 alkyl and C_1-C_3 alkoxy), –F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, -OC=O $NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(II) –CH_2-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(III) –CH_2-CH_2-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(VI) -$(CH_2)_{n1}$-(R_{1-aryl}) where n_1 is zero or one and where R_{1-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) 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, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(B) 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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(D) -F, Cl, -Br and –I,

(F) -C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three - 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) 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, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(K) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(L) $-SO_2$-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(M) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(N) $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl),

(VII) $-(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heteroaryl}}$) where n_1 is as defined above and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is selected from the group consisting of:

(A) pyridinyl,

(B) pyrimidinyl,

(C) quinolinyl,

(F) benzothienyl,

(G) indolyl,

(H) indolinyl,

(I) pryidazinyl,

(J) pyrazinyl,

(K) isoindolyl,
(L) isoquinolyl,
(M) quinazolinyl,
(N) quinoxalinyl,
(O) phthalazinyl,
(P) imidazolyl,
(Q) isoxazolyl,
(R) pyrazolyl,
(S) oxazolyl,
(T) thiazolyl,
(U) indolizinyl,
(V) indazolyl,
(W) benzothiazolyl,
(X) benzimidazolyl,
(Y) benzofuranyl,
(Z) furanyl,
(AA) thienyl,
(BB) pyrrolyl,
(CC) oxadiazolyl,
(DD) thiadiazolyl,
(EE) triazolyl,
(FF) tetrazolyl,
(II) oxazolopyridinyl,
(JJ) imidazopyridinyl,
(KK) isothiazolyl,
(LL) naphthyridinyl,
(MM) cinnolinyl,
(NN) carbazolyl,
(OO) beta-carbolinyl,
(PP) isochromanyl,
(QQ) chromanyl,
(SS) tetrahydroisoquinolinyl,
(TT) isoindolinyl,

(UU) isobenzotetrahydrofuranyl,
(VV) isobenzotetrahydrothienyl,
(WW) isobenzothienyl,
(XX) benzoxazolyl,
(YY) pyridopyridinyl,
(ZZ) benzotetrahydrofuranyl,
(AAA) benzotetrahydrothienyl,
(BBB) purinyl,
(CCC) benzodioxolyl,
(DDD) triazinyl,
(EEE) phenoxazinyl,
(FFF) phenothiazinyl,
(GGG) pteridinyl,
(HHH) benzothiazolyl,
(III) imidazopyridinyl,
(JJJ) imidazothiazolyl,
(KKK) dihydrobenzisoxazinyl,
(LLL) benzisoxazinyl,
(MMM) benzoxazinyl,
(NNN) dihydrobenzisothiazinyl,
(OOO)benzopyranyl,
(PPP) benzothiopyranyl,
(QQQ) coumarinyl,
(RRR) isocoumarinyl,
(SSS) chromonyl,
(TTT) chromanonyl, and
(UUU) pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n1}-$ 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, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(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,

(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen,

(VIII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heterocycle}}$) where n_1 is as defined above and $R_{1\text{-heterocycle}}$ is selected from the group consisting of:

(A) morpholinyl,

(B) thiomorpholinyl,

(C) thiomorpholinyl S-oxide,

(D) thiomorpholinyl S,S-dioxide,

(E) piperazinyl,

(F) homopiperazinyl,

(G) pyrrolidinyl,

(H) pyrrolinyl,

(I) tetrahydropyranyl,

(J) piperidinyl,
(K) tetrahydrofuranyl,
(L) tetrahydrothienyl,
(M) homopiperidinyl,
(N) homomorpholinyl,
(O) homothiomorpholinyl,
(P) homomorpholinyl S-oxide,
(Q) homothiomorpholinyl S,S-dioxide, and
(R) oxazolidinonyl,

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1\text{-heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,
(5) C_1-C_6 alkoxy,
(6) –C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two, or three –F,
(7) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ are as defined below,
(8) –OH,
(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), or

(15) =O, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen; or

(IX) G-L-A-W-

where A is:

(I) phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl optionally substituted with one or two of the following substituents on the ring:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') R, R'defined below

(D) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R is H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,
(M) -COOH,
(N) -C_1-C_6 alkyl,
(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, or
(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,
wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, -OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN, and provided that G, L and W may not all be absent;

(II) $R_{1\text{-heteroaryl}}$ as defined above, where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one, two, three, or four substituents independently chosen from the group consisting of:

(A) -NO_2,
(B) -C≡N,
(C) -N(R)CO(R') where R, R' are defined below,
(D) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and
(b) -$(CH_2)_{0\text{-}2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,
(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,
(G) -NRR' where R, R' are independently H, C_1-C_6 alkyl, and-$(CH_2)_{0\text{-}2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,
(H) -SR where R and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,
(I) -CH_2OH,
(J) -CO-(C_1-C_6) alkyl,
(K) -CONRR' where R, R' and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,
(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,
(M) -COOH,
(N) -C_1-C_6 alkyl,
(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, and
(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three substituent indepedendly chosen from the group consisting of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN,

and provided that G, L and W may not all be absent, or

(III) $R_{1\text{-heterocycle}}$ as defined above:

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one to two substituents independently chosen from the group consisting of

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) –CF_3,

(4) -F, Cl, -Br or –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) –O-CF_3,

(7) -NH_2,

(8) -OH, and

(9) -C≡N,

and provided that G, L and W may not all be absent,

where W is -$S(O)_{0\text{-}2}$-, -O-, -N-, or absent, and N is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl;

where L is –CO-, --$S(O)_{1\text{-}2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond, or L is absent when G is absent, and where Ra and Rb are independently H, C_1-C_4 alkyl which are optionally substituted. with OH, C_1-C_4 alkoxy, and up to five –F;

where G is:

(I)-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_5 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(II) -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(III) -$(CR'R'')_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-aryl}}$ where R', R" and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(IV) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(V) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VI) -$C(R_{C\text{-}1})(R_{C\text{-}2})$-CO-NH-$R_{C\text{-}3}$ where $R_{C\text{-}1}$ and $R_{C\text{-}2}$ are independently selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_0-C_4 alkyl)- $R_{1\text{-aryl}}$, wherein $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(D) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$, wherein $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(E) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$, wherein $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(F) –$(CH_2)_{1-4}$-OH,

(G) -$(CH_2)_{1-4}$-R_{C-4}-$(CH_2)_{1-4}$-$R_{C'\text{-aryl}}$ where R_{C-4} is –O-, -S- or

(H) –NR_{C-5}- where R_{C-5} is – or C_1-C_6 alkyl, and where $R_{C'\text{-aryl}}$ is defined above, and

(I) -$(CH_2)_{1-4}$-R_{C-4}-$(CH_2)_{1-4}$-$R_{C\text{-heteroaryl}}$ where R_{C-4} and $R_{C\text{-heteroaryl}}$ are as defined above,

wherein in (C), (D) and (E) C_0 is merely a bond,and where R_{C-3} is:

(a) -H,

(b) -C_1-C_6 alkyl,

(c) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(d) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(e) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VII) -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a phenyl or heteroaryl ring where heteroaryl is as defined above and phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one, two or three of:

(A) C_1-C_6 alkyl,

(B) –CF_3,

(C) -F, Cl, -Br and –I,

(D) C_1-C_3 alkoxy,

(E) -OCF_3,

(F) -NH_2,

(G) -OH,

(H) -C≡N,

(I) -NO_2

(J) -CO-OH,

(K) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -(C_0-C_2 alkyl)-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,
(M) -O-(C_2-C_5 alkyl)-COOH, or
(N) –OR where R is as defined above,
(O)-NR-R' where R and R' are as defined above,
(P) -SR where R is as defined above,
(Q) -CF_3,
(R) -OCF_3,
(S) -N(R)COR' where R, R' are as defined above,
(T) –NRR' where R, R' are as defined above,
(U) –SR where R is as defined above,
(V) -CH_2OH,
(W) –CO-(C_1-C_6) alkyl,
(X) –CONRR' where R, R' are as defined above, or
(Y) -SO_2NRR' where R is as defined above, or

(VIII) –$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH;

wherein R_2 is selected from the group consisting of:

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(III) -$(CH_2)_{0-4}$-R_{2-1} where R_{2-1} is $R_{1\text{-aryl}}$ or $R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ and $R_{1\text{-heteroaryl}}$ are as defined above;

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, and

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl;

wherein R_3 is selected from the group consisting of:

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(III) -$(CH_2)_{0-4}$-R_{2-1} where R_{2-1} is $R_{1\text{-aryl}}$ or $R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ and $R_{1\text{-heteroaryl}}$ are as defined above;

(IV) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds,

(V) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, and

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

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 and seven carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of –O-, -S-, -SO_2-, -NR_{N-2}-, where R_{N-2} is as defined below; and

wherein R_C is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -$S(=O)_{0-2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -$S(=O)_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -$[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; -CH(aryl)$_2$; -CH(heteroaryl)$_2$; -CH(heterocycloalkyl)$_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl

optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-1}$-CH(($CH_2)_{0-6}$-OH)-($CH_2)_{0-1}$-aryl; -$(CH_2)_{0-1}$-CH(($CH_2)_{0-6}$-OH-($CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-$CH_3)_2$; -H; and -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; –CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-aryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heteroaryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-N($R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N($R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-($OR_{240})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N($R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N($R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -$(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6

alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; $-NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); $-SO_2NR_{235}R_{240}$; $-CONR_{235}R_{240}$; $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(heteroaryl), $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, $-C_1$-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; $-C_3$-C_7 cycloalkyl, $-(C_1$-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(C_1$-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), $-C_2$-C_6 alkenyl, $-C_2$-C_6 alkynyl, $-C_1$-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

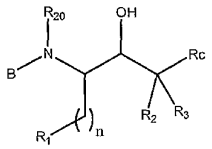
R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

The invention also provides a method for making a compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein B, R_{20}, R_2, R_3, n and Rc are as defined above or below.

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 disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and 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 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 of formula (I), where B, R_{20}, n, R_1, R_2, R_3, and R_C are as defined herein, or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

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 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 which comprise administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), where B, R_{20}, n, R_1, R_2, R_3, and R_C are as defined herein, or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

The invention also includes a pharmaceutical composition that comprises a compound of formula (I), where B, R_{20}, n, R_1, R_2, R_3, and R_C are as defined herein, or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, and one or more pharmaceutically acceptable inert carriers.

The invention also includes the use of a substituted aminoalcohol of formula (I), where B, R_{20}, n, R_1, R_2, R_3, and R_C are as defined herein, or pharmaceutically acceptable salts and 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 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 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 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 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 invention also provides intermediates and methods useful for preparing the compounds of Formula I.

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.

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, wherein where B, R_{20}, n, R_1, R_2, R_3, and R_C are as defined as above.

In a preferred embodiment, R_1 is G-L-A-E-W-, wherin

E is a bond or C_1-C_3 alkylene;

A is:

(I) aryl or cycloalkyl where each aryl or cycloalkyl is optionally substituted with one, two or three independently selected R_{100} groups, where R_{100} is

(A) $-NO_2$,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R')R, where R and R' are independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl, or $-(CH_2)_{0-2}$-aryl or $-(CH_2)_{0-2}$-cycloalkyl, where each aryl or cycloalkyl is optionally substituted with halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, or di(C_1-C_6)alkylamino,

(D) $-CO_2-R_{25}$, where R_{25} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl,

(b) $-(CH_2)_{0-2}$-cycloalkyl,

(c) $-(CH_2)_{0-2}$-aryl, where the aryl is optionally substituted with halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, or di(C_1-C_6)alkylamino, and

(d) hydrogen,

(E) $-NH-CO_2-R_{25}$,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-CO_2H,

(G) –NRR',

(H) –SR,

(I) $-CH_2OH$,

(J) –C(O)-(C_1-C_6)alkyl,

(K) –C(O)NRR',

(L) -SO_2NRR'

(M) -CO_2H,

(N) C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkenyl with one or two double bonds, -C_1-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkoxy, -OCF_3, -NH_2, -OH, or -CN,

(O) halogen, and

(P) –$(CH_2)_{0-2}$-O-$(CH_2)_{0-2}$-OH;

(II) heteroaryl, provided that, when E is a bond, the heteroaryl group is bonded through one of its carbon atoms to W, and where the heteroaryl is optionally substituted with one or two independently selected R_{100} groups;

(III) heterocycle, provided that, when E is a bond, the heterocycle group is bonded through one of its carbon atoms to W, where the heterocycle is optionally substituted with one or two independently selected R_{200} groups, where R_{200} is

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) –CF_3,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) –OCF_3,

(7) -NH_2,

(8) -OH, or

(9) -C≡N;

W is a bond, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -N(R)- where R is hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

L is a bond or absent when G is absent, or L is –C(O)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -$C(R_{110})(R_{112})O$-, -$OC(R_{110})(R_{112})$-, -$N(R_{110})$-, -$CON(R_{110})$-, -$N(R_{110})CO$-, -$C(R_{110})(R')$-,-$C(OH)R_{110}$-, -SO_2NR_{110}-, -$N(R_{110})SO_2$-, -$N(R_{110})CON(R_{112})$-, $N(R_{110})CSN(R_{112})$-, -OCO_2-, -NCO_2-, or -$OCON(R_{110})$-, where R_{110} and R_{112} are independently hydrogen, or C_1-C_4 alkyl, where C_1-C_4 alkyl is optionally substituted with OH, C_1-C_4 alkoxy, or one to five F;

G is absent or:

(I) C_1-C_{10} alkyl, optionally substituted with up to three groups independently selected from

(A) -CO_2H,

(B) -CO_2(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NRR',

(F) -C_1-C_6 haloalkyl,

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) -C_1-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) -C_1-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) -C_1-C_{10} alkyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) aryl optionally substituted with R_{100},

(L) heteroaryl optionally substituted with R_{100},

(M) C_1-C_6 alkyl,

(II) -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) –CO_2H,

(B) –CO_2-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 haloalkyl,

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) -C_1-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) -C_1-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) -C_1-C_{10} alkyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) aryl optionally substituted with R_{100},

(L) heteroaryl optionally substituted with R_{100},

(m) mono(C_1-C_6 alkyl)amino, and

(n) di(C_1-C_6 alkyl) amino,

(o) C_1-C_6 alkyl,

(III) -$(CRR)_{0-4}$-aryl where aryl is optionally substituted with R_{100},

(IV) -$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(V) -$(CH_2)_{0-4}$-heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(VI) -$C(R_{10})(R_{12})$-CO-NH-R_{14} where

R_{10} and R_{12} are the same or different and are selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(D) -(C_1-C_4 alkyl)- heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(E) -(C_1-C_4 alkyl)- heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(F) heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(G) heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(H) –$(CH_2)_{1-4}$-OH,

(I) -$(CH_2)_{1-4}$-Y-$(CH_2)_{1-4}$-aryl where Y is –O-, -S- or –NR_{C-5}- where R_{16} is hydrogen or C_1-C_6 alkyl, and where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(J) -$(CH_2)_{1-4}$-Y-$(CH_2)_{1-4}$- heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups, and

(K) -aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups, and

R_{14} is:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(D) -heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(E) -heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(F) -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(G) -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(H) -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups, or

(I) –$(CH_2)_{0-2}$-O-$(CH_2)_{0-2}$-OH;R_4 and R_5 are independently hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkoxy or C_1-C_4 alkyl.

In another embodiment, R_1 is

-$(CH_2)_{1-2}$-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, =O, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, -OC(=O)-amino, -amino-C(=O)O-, and -OC(=O)-mono- or dialkylamino, or C_1-C_{10} alkyl optionally substituted -C_1-C_3 alkoxy, or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -C_1-C_6 alkyl-aryl, -C_1-C_6 alkyl-heteroaryl, or –C_1-C_6 alkyl-heterocyclyl, where the ring portions of each are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -$NR_7R'_7$, -C(=O)-(C_1-C_4) alkyl, -SO_2-amino, -SO_2-mono or dialkylamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono or dialkylamino, -SO_2-(C_1-C_4) alkyl, or

-C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 groups which are independently a halogen, or

C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino and -C_1-C_3 alkyl, or

C_2-C_6 alkenyl, alk(di)enyl, C_2-C_6 alkynyl or alk(di)ynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino; and the heterocyclyl group is optionally further substituted with oxo.

In a preferred embodiment [non-difluorobenzyl embodiment; removal of multiple inactive compounds], R_1 is:

(I) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, C_1-C_7 alkyl (optionally substituted with C_1-C_3 alkyl and C_1-C_3 alkoxy), -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl, -OC=O $NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are as defined above,

(II) -CH_2-$S(O)_{0\text{-}2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(III) -CH_2-CH_2-$S(O)_{0\text{-}2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(VI) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-}aryl}$) where n_1 is zero or one and where $R_{1\text{-}aryl}$ is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) 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, -$NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are as defined above, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy,

(B) 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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(D) -Cl, -Br and –I,

(F) -C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three - 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) 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, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(K) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(N) $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl),

(VII) $-(CH_2)_{n1}-(R_{1\text{-heteroaryl}})$ where n_1 is as defined above and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is selected from the group consisting of:

(A) pyridinyl,

(B) pyrimidinyl,

(C) quinolinyl,

(F) benzothienyl,

(G) indolyl,

(H) indolinyl,

(J) pryidazinyl,

(J) pyrazinyl,

(K) isoindolyl,

(L) isoquinolyl,

(M) quinazolinyl,

(N) quinoxalinyl,

(O) phthalazinyl,

(P) imidazolyl,

(Q) isoxazolyl,

(R) pyrazolyl,

(S) oxazolyl,

(T) thiazolyl,
(U) indolizinyl,
(V) indazolyl,
(W) benzothiazolyl,
(X) benzimidazolyl,
(Y) benzofuranyl,
(Z) furanyl,
(AA) thienyl,
(BB) pyrrolyl,
(CC) oxadiazolyl,
(DD) thiadiazolyl,
(EE) triazolyl,
(FF) tetrazolyl,
(II) oxazolopyridinyl,
(JJ) imidazopyridinyl,
(KK) isothiazolyl,
(LL) naphthyridinyl,
(MM) cinnolinyl,
(NN) carbazolyl,
(OO) beta-carbolinyl,
(PP) isochromanyl,
(QQ) chromanyl,
(SS) tetrahydroisoquinolinyl,
(TT) isoindolinyl,
(UU) isobenzotetrahydrofuranyl,
(VV) isobenzotetrahydrothienyl,
(WW) isobenzothienyl,
(XX) benzoxazolyl,
(YY) pyridopyridinyl,
(ZZ) benzotetrahydrofuranyl,
(AAA) benzotetrahydrothienyl,
(BBB) purinyl,
(CCC) benzodioxolyl,

(DDD) triazinyl,
(EEE) phenoxazinyl,
(FFF) phenothiazinyl,
(GGG) pteridinyl,
(HHH) benzothiazolyl,
(III) imidazopyridinyl,
(JJJ) imidazothiazolyl,
(KKK) dihydrobenzisoxazinyl,
(LLL) benzisoxazinyl,
(MMM) benzoxazinyl,
(NNN) dihydrobenzisothiazinyl,
(OOO)benzopyranyl,
(PPP) benzothiopyranyl,
(QQQ) coumarinyl,
(RRR) isocoumarinyl,
(SSS) chromonyl,
(TTT) chromanonyl, and
(UUU) pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n1}-$ 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(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,

(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen,

(VIII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heterocycle}}$) where n_1 is as defined above and $R_{1\text{-heterocycle}}$ is selected from the group consisting of:

(A) morpholinyl,

(B) thiomorpholinyl,

(C) thiomorpholinyl S-oxide,

(D) thiomorpholinyl S,S-dioxide,

(E) piperazinyl,

(F) homopiperazinyl,

(G) pyrrolidinyl,

(H) pyrrolinyl,

(I) tetrahydropyranyl,

(J) piperidinyl,

(K) tetrahydrofuranyl,

(L) tetrahydrothienyl,

(M) homopiperidinyl,

(N) homomorpholinyl,

(O) homothiomorpholinyl,

(P) homomorpholinyl S-oxide,

(Q) homothiomorpholinyl S,S-dioxide, and

(R) oxazolidinonyl,

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1\text{-heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_6 alkoxy,

(6) –C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two, or three –F,

(7) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ are as defined below,

(8) –OH,

(9) -C≡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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) $-SO_2$-$NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above,

(14) $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl), or

(15) =O, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen; or

(IX) G-L-A-W-

where A is:

(I) phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl optionally substituted with one or two of the following substituents on the ring:

(A) $-NO_2$,

(B) $-C\equiv N$,

(C) -N(R)CO(R') R, R'defined below

(D) $-CO-O-R_{N-5}$ where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1\text{-aryl}})$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) $-NH-CO-O-R_{N-5}$ where R_{N-5} is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1\text{-aryl}})$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R is H, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1\text{-aryl}})$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(I) $-CH_2OH$,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,$-(CH_2)_{0-2}-(R_{1\text{-aryl}})$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) $-SO_2NRR'$ where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) $-C_1$-C_6 alkyl,

(O) $-C_2$-C_6 alkenyl with one or two double bonds, or

(P) $-C_2$-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three of $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, $-OCF_3$, $-NH_2$, -OH, and-CN, and provided that G, L and W may not all be absent;

(II) $R_{1\text{-heteroaryl}}$ as defined above, where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted

with one, two, three, or four substituents independently chosen from the group consisting of:

(A) $-NO_2$,

(B) $-C\equiv N$,

(C) $-N(R)CO(R')$ where R, R' are defined below,

(D) $-CO-O-R_{N-5}$ where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{1-aryl})$ where R_{1-aryl} is as defined above,

(E) $-NH-CO-O-R_{N-5}$ where R_{N-5} is as defined above,

(F) $-O-(C_2-C_6$ alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are independently H, C_1-C_6 alkyl, and-$(CH_2)_{0-2}-(R_{1-aryl})$ where R_{1-aryl} is as defined above,

(H) –SR where R and R_{1-aryl} are as defined above,

(I) $-CH_2OH$,

(J) $-CO-(C_1-C_6)$ alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' and R_{1-aryl} are as defined above,

(L) $-SO_2NRR'$ where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) $-C_1$-C_6 alkyl,

(O) $-C_2$-C_6 alkenyl with one or two double bonds, and

(P) $-C_2$-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three substituent indepedendly chosen from the group consisting of $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, $-OCF_3$, $-NH_2$, -OH, and-CN,

and provided that G, L and W may not all be absent, or

(III) $R_{1-heterocycle}$ as defined above:

where the $R_{1-heterocycle}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1-heteroaryl}$ is optionally substituted with one to two substituents independently chosen from the group consisting of

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) $-CF_3$,

(4) -F, Cl, -Br or –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) –O-CF_3,

(7) -NH_2,

(8) -OH, and

(9) -C≡N,

and provided that G, L and W may not all be absent,

where W is -$S(O)_{0-2}$-, -O-, -N-, or absent, and N is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl;

where L is –CO-, --$S(O)_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond, or L is absent when G is absent, and where Ra and Rb are independently H, C_1-C_4 alkyl which are optionally substituted. with OH, C_1-C_4 alkoxy, and up to five –F;

where G is:

(I)-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(II) -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(III) -(CR'R")$_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-aryl}}$ where R', R" and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(IV) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(V) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VI) -C($R_{C\text{-}1}$)($R_{C\text{-}2}$)-CO-NH-$R_{C\text{-}3}$ where $R_{C\text{-}1}$ and $R_{C\text{-}2}$ are independently selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_0-C_4 alkyl)- $R_{1\text{-aryl}}$, wherein $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(D) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$, wherein $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(E) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$, wherein $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(F) –$(CH_2)_{1\text{-}4}$-OH,

(G) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C'\text{-aryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ is –O-, -S- or

(H) –$NR_{C\text{-}5}$- where $R_{C\text{-}5}$ is – or C_1-C_6 alkyl, and where $R_{C'\text{-aryl}}$ is defined above, and

(I) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-heteroaryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ and $R_{C\text{-heteroaryl}}$ are as defined above,

wherein in (C), (D) and (E) C_0 is merely a bond,and where $R_{C\text{-}3}$ is:

(a) -H,

(b) -C_1-C_6 alkyl,

(c) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(d) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(e) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VII) -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a phenyl or heteroaryl ring where heteroaryl is as defined above and phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one, two or three of:

(B) C_1-C_6 alkyl,

(B) $-CF_3$,

(C) -F, Cl, -Br and –I,

(D) C_1-C_3 alkoxy,

(E) $-OCF_3$,

(F) $-NH_2$,

(G) -OH,

(H) -C≡N,

(I) $-NO_2$

(J) -CO-OH,

(K) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -(C_0-C_2 alkyl)-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,

(M) -O-(C_2-C_5 alkyl)-COOH, or

(N) –OR where R is as defined above,

(O)-NR-R' where R and R' are as defined above,

(P) -SR where R is as defined above,

(Q) $-CF_3$,

(R) $-OCF_3$,

(S) -N(R)COR' where R, R' are as defined above,

(T) –NRR' where R, R' are as defined above,

(U) –SR where R is as defined above,

(V) $-CH_2OH$,

(W) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(X) –CONRR' where R, R' are as defined above, or

(Y) -SO_2NRR' where R is as defined above, or

(VIII) –$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH.

In yet another preferred embodiment [non-phenyl embodiment; removal of multiple inactive compounds], Rc is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -$S(=O)_{0-2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -$S(=O)_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{1-4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -$[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; -CH(aryl)$_2$; -CH(heteroaryl)$_2$; -CH(heterocycloalkyl)$_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-1}$-CH($(CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-aryl; -$(CH_2)_{0-1}$-CH($(CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; and -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; –CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-

CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -(CH_2)$_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -(CH_2)$_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-CO-aryl; -(CH_2)$_{0-4}$-CO-heteroaryl; -(CH_2)$_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-(CH_2)$_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -(CH_2)$_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -(CH_2)$_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -(CH_2)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -(CH_2)$_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -(CH_2)$_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-O-(R_{215}); -(CH_2)$_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -(CH_2)$_{0-4}$-S-(R_{215}); -(CH_2)$_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -(CH_2)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -(CH_2)$_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; -$NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); .SO_2-$NR_{235}R_{240}$; -CO-$NR_{235}R_{240}$; -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, -(CH_2)$_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3.C_7 cycloalkyl, and -(CH_2)$_{0-2}$-(heteroaryl), -(CH_2)$_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently

R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, -C_1-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; -aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

In a further preferred embodiment [non-CH_2-phenyl embodiment; removal of multiple inactive compounds], Rc is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -S(=O)$_{0-2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -S(=O)$_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{2-4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -$[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; -CH$(aryl)_2$; -CH(heteroaryl)$_2$; -CH(heterocycloalkyl)$_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or S(=O)$_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-1}$-CH($(CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-aryl; -$(CH_2)_{0-1}$-CH($(CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; and -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; –

CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-aryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heteroaryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -$(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; -$NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); -SO_2-$NR_{235}R_{240}$; -CO-$NR_{235}R_{240}$; -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), -$(CH_2)_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each

occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, -C_1-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

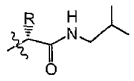
R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

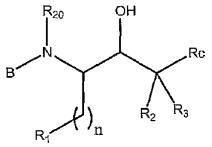
each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

In a preferred embodiment, the invention encompasses a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein B is H or C_1-C_{10} straight or branched chain alkyl; R_{20}, R_2 and R_3 are H; n is 0; R_1 is 3,5-difluorophenyl; and Rc is



where R in this preferred embodiment is C_1-C_4 straight or branched chain alkyl, optionally substituted with –OB or –SO_2B.

The invention encompasses 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 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 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 which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of a substituted aminoalcohol of the formula (I):



(I)

or pharmaceutically acceptable salt or ester thereof,

wherein B is H, C_1-C_{10} straight or branched chain alkyl;

wherein R_{20} is H or C_{1-6} alkyl or alkenyl

wherein n is 0 or 1;

wherein R_1 is:

(I) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, C_1-C_7 alkyl (optionally substituted with C_1-C_3 alkyl and C_1-C_3 alkoxy), –F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, -OC=O $NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(II) –CH_2-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(III) –CH_2-CH_2-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(VI) -(CH_2)$_{n1}$-(R_{1-aryl}) where n_1 is zero or one and where R_{1-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) 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, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy,

(B) 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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(D) -F, Cl, -Br and –I,

(F) -C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three - 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) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(K) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(L) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(M) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(N) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl),

(VII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heteroaryl}}$) where n_1 is as defined above and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is selected from the group consisting of:

(A) pyridinyl,

(B) pyrimidinyl,

(C) quinolinyl,

(F) benzothienyl,

(G) indolyl,

(H) indolinyl,

(I) pryidazinyl,

(J) pyrazinyl,

(K) isoindolyl,

(L) isoquinolyl,

(M) quinazolinyl,

(N) quinoxalinyl,

(O) phthalazinyl,

(P) imidazolyl,
(Q) isoxazolyl,
(R) pyrazolyl,
(S) oxazolyl,
(T) thiazolyl,
(U) indolizinyl,
(V) indazolyl,
(W) benzothiazolyl,
(X) benzimidazolyl,
(Y) benzofuranyl,
(Z) furanyl,
(AA) thienyl,
(BB) pyrrolyl,
(CC) oxadiazolyl,
(DD) thiadiazolyl,
(EE) triazolyl,
(FF) tetrazolyl,
(II) oxazolopyridinyl,
(JJ) imidazopyridinyl,
(KK) isothiazolyl,
(LL) naphthyridinyl,
(MM) cinnolinyl,
(NN) carbazolyl,
(OO) beta-carbolinyl,
(PP) isochromanyl,
(QQ) chromanyl,
(SS) tetrahydroisoquinolinyl,
(TT) isoindolinyl,
(UU) isobenzotetrahydrofuranyl,
(VV) isobenzotetrahydrothienyl,
(WW) isobenzothienyl,
(XX) benzoxazolyl,
(YY) pyridopyridinyl,

(ZZ) benzotetrahydrofuranyl,
(AAA) benzotetrahydrothienyl,
(BBB) purinyl,
(CCC) benzodioxolyl,
(DDD) triazinyl,
(EEE) phenoxazinyl,
(FFF) phenothiazinyl,
(GGG) pteridinyl,
(HHH) benzothiazolyl,
(III) imidazopyridinyl,
(JJJ) imidazothiazolyl,
(KKK) dihydrobenzisoxazinyl,
(LLL) benzisoxazinyl,
(MMM) benzoxazinyl,
(NNN) dihydrobenzisothiazinyl,
(OOO)benzopyranyl,
(PPP) benzothiopyranyl,
(QQQ) coumarinyl,
(RRR) isocoumarinyl,
(SSS) chromonyl,
(TTT) chromanonyl, and
(UUU) pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n1}-$ 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(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,

(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen,

(VIII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heterocycle}}$) where n_1 is as defined above and $R_{1\text{-heterocycle}}$ is selected from the group consisting of:

(A) morpholinyl,

(B) thiomorpholinyl,

(C) thiomorpholinyl S-oxide,

(D) thiomorpholinyl S,S-dioxide,

(E) piperazinyl,

(F) homopiperazinyl,

(G) pyrrolidinyl,

(H) pyrrolinyl,

(I) tetrahydropyranyl,

(J) piperidinyl,

(K) tetrahydrofuranyl,

(L) tetrahydrothienyl,

(M) homopiperidinyl,

(N) homomorpholinyl,

(O) homothiomorpholinyl,

(P) homomorpholinyl S-oxide,

(Q) homothiomorpholinyl S,S-dioxide, and

(R) oxazolidinonyl,

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1\text{-heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_6 alkoxy,

(6) –C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two, or three –F,

(7) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ are as defined below,

(8) –OH,

(9) -C≡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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) $-SO_2$-$NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), or

(15) =O, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen; or

(IX) G-L-A-W-

where A is:

(I) phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl optionally substituted with one or two of the following substituents on the ring:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') R, R'defined below

(D) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R is H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, or

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN, and provided that G, L and W may not all be absent;

(II) $R_{1\text{-heteroaryl}}$ as defined above, where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one, two, three, or four substituents independently chosen from the group consisting of:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') where R, R' are defined below,

(D) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0\text{-}2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are independently H, C_1-C_6 alkyl, and-$(CH_2)_{0\text{-}2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, and

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three substituent indepedendly chosen from the group consisting of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN,

and provided that G, L and W may not all be absent, or

(III) $R_{1\text{-heterocycle}}$ as defined above:

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one to two substituents independently chosen from the group consisting of

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) $-CF_3$,

(4) -F, Cl, -Br or –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) $-O-CF_3$,

(7) $-NH_2$,

(8) -OH, and

(9) -C≡N,

and provided that G, L and W may not all be absent,

where W is $-S(O)_{0-2}-$, -O-, -N-, or absent, and N is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl;

where L is –CO-, $--S(O)_{1-2}-$, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, $-SO_2NRa-$, $-N(Ra)SO_2-$, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond, or L is absent when G is absent, and where Ra and Rb are independently H, C_1-C_4 alkyl which are optionally substituted. with OH, C_1-C_4 alkoxy, and up to five –F;

where G is:

(I)-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) $-NH_2$,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(II) -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(III) -$(CR'R'')_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-aryl}}$ where R', R" and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(IV) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(V) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VI) -$C(R_{C\text{-}1})(R_{C\text{-}2})$-CO-NH-$R_{C\text{-}3}$ where $R_{C\text{-}1}$ and $R_{C\text{-}2}$ are independently selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_0-C_4 alkyl)- $R_{1\text{-aryl}}$, wherein $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(D) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$, wherein $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(E) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$, wherein $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(F) –$(CH_2)_{1\text{-}4}$-OH,

(G) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C'\text{-aryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ is –O-, -S- or

(H) $-NR_{C-5}-$ where R_{C-5} is – or C_1-C_6 alkyl, and where $R_{C'-aryl}$ is defined above, and

(I) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{1-4}-R_{C-heteroaryl}$ where R_{C-4} and $R_{C-heteroaryl}$ are as defined above,

wherein in (C), (D) and (E) C_0 is merely a bond,and where R_{C-3} is:

(a) -H,

(b) -C_1-C_6 alkyl,

(c) -(C_0-C_4 alkyl)-R_{1-aryl} where R_{1-aryl} is as defined above,

(d) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1-heteroaryl}$ where $R_{1-heteroaryl}$ is as defined above,

(e) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1-heterocycle}$ where $R_{1-heterocycle}$ is as defined above,

(VII) -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a phenyl or heteroaryl ring where heteroaryl is as defined above and phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one, two or three of:

(C) C_1-C_6 alkyl,

(B) $-CF_3$,

(C) -F, Cl, -Br and -I,

(D) C_1-C_3 alkoxy,

(E) $-OCF_3$,

(F) $-NH_2$,

(G) -OH,

(H) -C≡N,

(I) $-NO_2$

(J) -CO-OH,

(K) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -(C_0-C_2 alkyl)-(R_{1-aryl}) where R_{1-aryl} is as defined above,

(L) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(M) -O-(C_2-C_5 alkyl)-COOH, or

(N) –OR where R is as defined above,

(O)-NR-R' where R and R' are as defined above,

(P) -SR where R is as defined above,

(Q) $-CF_3$,

(R) $-OCF_3$,

(S) -N(R)COR' where R, R' are as defined above,

(T) –NRR' where R, R' are as defined above,

(U) –SR where R is as defined above,

(V) $-CH_2OH$,

(W) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(X) –CONRR' where R, R' are as defined above, or

(Y) $-SO_2NRR'$ where R is as defined above, or

(VIII) $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OH$;

wherein R_2 is selected from the group consisting of:

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are as defined above,

(III) $-(CH_2)_{0\text{-}4}-R_{2\text{-}1}$ where $R_{2\text{-}1}$ is $R_{1\text{-}aryl}$ or $R_{1\text{-}heteroaryl}$ where $R_{1\text{-}aryl}$ and $R_{1\text{-}heteroaryl}$ are as defined above;

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl, and

(VI) $-(CH_2)_{0\text{-}4}$- C_3-C_7 cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl;

wherein R_3 is selected from the group consisting of:

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are as defined above,

(III) $-(CH_2)_{0-4}-R_{2-1}$ where R_{2-1} is $R_{1\text{-aryl}}$ or $R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ and $R_{1\text{-heteroaryl}}$ are as defined above;

(IV) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds,

(V) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, and

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$, where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

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 and seven carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, $-SO_2$-, $-NR_{N-2}$-, where R_{N-2} is as defined below; and

wherein R_C is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, $-OC{=}O\ NR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}\ R_{235}$, $-NR_{235}C{=}O\ NR_{235}R_{240}$, $-C{=}O\ NR_{235}R_{240}$, and $-S(=O)_2\ NR_{235}R_{240}$; $-(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, $-CO_2H$, and $-CO_2$-(C_1-C_4 alkyl); $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; $-CH(aryl)_2$; $-CH(heteroaryl)_2$; $-CH(heterocycloalkyl)_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, $-CO\text{-}NR_{235}R_{240}$, or $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-aryl; $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6

alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; and -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; -CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-aryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heteroaryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -$(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; $-NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); $.SO_2.NR_{235}R_{240}$; -CO-$NR_{235}R_{240}$; $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3.C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(heteroaryl), $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, $-C_1$-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; $-C_3$-C_7 cycloalkyl, $-(C_1$-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), $-C_2$-C_6 alkenyl, $-C_2$-C_6 alkynyl, $-C_1$-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4

hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

In an alternative method embodiment R_1 is G-L-A-E-W-, wherein

E is a bond or C_1-C_3 alkylene;

A is:

(I) aryl or cycloalkyl where each aryl or cycloalkyl is optionally substituted with one, two or three independently selected R_{100} groups, where R_{100} is

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R')R, where R and R' are independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl, or -$(CH_2)_{0-2}$-aryl or -$(CH_2)_{0-2}$-cycloalkyl, where each aryl or cycloalkyl is optionally substituted with halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, or di(C_1-C_6)alkylamino,

(D) –CO_2-R_{25}, where R_{25} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl,

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-cycloalkyl,

(c) -$(CH_2)_{0-2}$-aryl, where the aryl is optionally substituted with halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, or di(C_1-C_6)alkylamino, and

(d) hydrogen,

(E) -NH-CO_2-R_{25},

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-CO_2H,

(G) –NRR',

(H) –SR,

(I) -CH_2OH,

(J) –C(O)-(C_1-C_6)alkyl,

(K) –C(O)NRR',

(L) -SO_2NRR'

(M) -CO_2H,

(N) C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkenyl with one or two double bonds, -C_1-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkoxy, -OCF_3, -NH_2, -OH, or -CN,

(O) halogen, and

(P) –$(CH_2)_{0-2}$-O-$(CH_2)_{0-2}$-OH;

(II) heteroaryl, provided that, when E is a bond, the heteroaryl group is bonded through one of its carbon atoms to W, and where the heteroaryl is optionally substituted with one or two independently selected R_{100} groups;

(III) heterocycle, provided that, when E is a bond, the heterocycle group is bonded through one of its carbon atoms to W, where the heterocycle is optionally substituted with one or two independently selected R_{200} groups, where R_{200} is

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) –CF_3,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) –OCF_3,

(7) -NH_2,

(8) -OH, or

(9) -C≡N;

W is a bond, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -N(R)- where R is hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

L is a bond or absent when G is absent, or L is –C(O)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-, -$C(R_{110})(R_{112})O$-, -$OC(R_{110})(R_{112})$-, -$N(R_{110})$-, -$CON(R_{110})$-, -$N(R_{110})CO$-, -$C(R_{110})(R')$-,-$C(OH)R_{110}$-, -SO_2NR_{110}-, -$N(R_{110})SO_2$-, -$N(R_{110})CON(R_{112})$-, $N(R_{110})CSN(R_{112})$-, -OCO_2-, -NCO_2-, or -$OCON(R_{110})$-, where R_{110} and R_{112} are independently hydrogen, or C_1-C_4 alkyl, where C_1-C_4 alkyl is optionally substituted with OH, C_1-C_4 alkoxy, or one to five F;

G is absent or:

(I) C_1-C_{10} alkyl, optionally substituted with up to three groups independently selected from

(A) -CO_2H,

(B) -CO_2(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NRR',

(F) -C_1-C_6 haloalkyl,

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) -C_1-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) -C_1-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) -C_1-C_{10} alkyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) aryl optionally substituted with R_{100},

(L) heteroaryl optionally substituted with R_{100},

(M) C_1-C_6 alkyl,

(II) -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) –CO_2H,

(B) –CO_2-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 haloalkyl,

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) -C_1-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) -C_1-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) -C_1-C_{10} alkyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) aryl optionally substituted with R_{100},

(L) heteroaryl optionally substituted with R_{100},

(m) mono(C_1-C_6 alkyl)amino, and

(n) di(C_1-C_6 alkyl) amino,

(o) C_1-C_6 alkyl,

(III) -$(CRR)_{0-4}$-aryl where aryl is optionally substituted with R_{100},

(IV) -$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(V) -$(CH_2)_{0-4}$-heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(VI) -$C(R_{10})(R_{12})$-CO-NH-R_{14} where

R_{10} and R_{12} are the same or different and are selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(D) -(C_1-C_4 alkyl)- heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(E) -(C_1-C_4 alkyl)- heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(F) heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(G) heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(H) –$(CH_2)_{1-4}$-OH,

(I) -$(CH_2)_{1-4}$-Y-$(CH_2)_{1-4}$-aryl where Y is –O-, -S- or –NR_{C-5}- where R_{16} is hydrogen or C_1-C_6 alkyl, and where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(J) -$(CH_2)_{1-4}$-Y-$(CH_2)_{1-4}$- heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups, and

(K) -aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups, and

R_{14} is:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(D) -heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(E) -heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(F) -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(G) -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(H) -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups, or

(I) -$(CH_2)_{0-2}$-O-$(CH_2)_{0-2}$-OH;R_4 and R_5 are independently hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkoxy or C_1-C_4 alkyl.

In yet another method embodiement, R_1 is -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, =O, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, -OC(=O)-amino, -amino-C(=O)O-, and -OC(=O)-mono- or dialkylamino, or C_1-C_{10} alkyl optionally substituted -C_1-C_3 alkoxy, or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -C_1-C_6 alkyl-aryl, -C_1-C_6 alkyl-heteroaryl, or -C_1-C_6 alkyl-heterocyclyl, where the ring portions of each are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -$NR_7R'_7$, -C(=O)-(C_1-C_4) alkyl, -SO_2-amino, -SO_2-mono

or dialkylamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono or dialkylamino, -SO_2-(C_1-C_4) alkyl, or

-C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 groups which are independently a halogen, or

C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino and -C_1-C_3 alkyl, or

C_2-C_6 alkenyl, alk(di)enyl, C_2-C_6 alkynyl or alk(di)ynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino; and the heterocyclyl group is optionally further substituted with oxo.

In another preferred method embodiment [non-difluorobenzyl embodiment; removal of multiple inactive compounds], R_1 is:

(I) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, C_1-C_7 alkyl (optionally substituted with C_1-C_3 alkyl and C_1-C_3 alkoxy), –F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, -OC=O $NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(II) –CH_2-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(III) –CH_2-CH_2-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(VI) $-(CH_2)_{n1}-(R_{1\text{-aryl}})$ where n_1 is zero or one and where $R_{1\text{-aryl}}$ is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(B) 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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(D) -Cl, -Br and –I,

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

(G) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ 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, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

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

(L) $-SO_2-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above,

(M) $-CO-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, or

(N) $-SO_2-(C_1$-C_4 alkyl),

(VII) $-(CH_2)_{n1}-(R_{1\text{-heteroaryl}})$ where n_1 is as defined above and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is selected from the group consisting of:

(A) pyridinyl,

(B) pyrimidinyl,

(C) quinolinyl,

(F) benzothienyl,

(G) indolyl,

(H) indolinyl,
(I) pryidazinyl,
(J) pyrazinyl,
(K) isoindolyl,
(L) isoquinolyl,
(M) quinazolinyl,
(N) quinoxalinyl,
(O) phthalazinyl,
(P) imidazolyl,
(Q) isoxazolyl,
(R) pyrazolyl,
(S) oxazolyl,
(T) thiazolyl,
(U) indolizinyl,
(V) indazolyl,
(W) benzothiazolyl,
(X) benzimidazolyl,
(Y) benzofuranyl,
(Z) furanyl,
(AA) thienyl,
(BB) pyrrolyl,
(CC) oxadiazolyl,
(DD) thiadiazolyl,
(EE) triazolyl,
(FF) tetrazolyl,
(II) oxazolopyridinyl,
(JJ) imidazopyridinyl,
(KK) isothiazolyl,
(LL) naphthyridinyl,
(MM) cinnolinyl,
(NN) carbazolyl,
(OO) beta-carbolinyl,
(PP) isochromanyl,

(QQ) chromanyl,
(SS) tetrahydroisoquinolinyl,
(TT) isoindolinyl,
(UU) isobenzotetrahydrofuranyl,
(VV) isobenzotetrahydrothienyl,
(WW) isobenzothienyl,
(XX) benzoxazolyl,
(YY) pyridopyridinyl,
(ZZ) benzotetrahydrofuranyl,
(AAA) benzotetrahydrothienyl,
(BBB) purinyl,
(CCC) benzodioxolyl,
(DDD) triazinyl,
(EEE) phenoxazinyl,
(FFF) phenothiazinyl,
(GGG) pteridinyl,
(HHH) benzothiazolyl,
(III) imidazopyridinyl,
(JJJ) imidazothiazolyl,
(KKK) dihydrobenzisoxazinyl,
(LLL) benzisoxazinyl,
(MMM) benzoxazinyl,
(NNN) dihydrobenzisothiazinyl,
(OOO)benzopyranyl,
(PPP) benzothiopyranyl,
(QQQ) coumarinyl,
(RRR) isocoumarinyl,
(SSS) chromonyl,
(TTT) chromanonyl, and
(UUU) pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n1}-$ 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, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(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,

(9) -C≡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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) $-SO_2$-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(14) $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl), with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen,

(VIII) $-(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heterocycle}}$) where n_1 is as defined above and $R_{1\text{-heterocycle}}$ is selected from the group consisting of:

(A) morpholinyl,

(B) thiomorpholinyl,

(C) thiomorpholinyl S-oxide,

(D) thiomorpholinyl S,S-dioxide,

(E) piperazinyl,

(F) homopiperazinyl,
(G) pyrrolidinyl,
(H) pyrrolinyl,
(I) tetrahydropyranyl,
(J) piperidinyl,
(K) tetrahydrofuranyl,
(L) tetrahydrothienyl,
(M) homopiperidinyl,
(N) homomorpholinyl,
(O) homothiomorpholinyl,
(P) homomorpholinyl S-oxide,
(Q) homothiomorpholinyl S,S-dioxide, and
(R) oxazolidinonyl,

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1\text{-heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_6 alkoxy,

(6) –C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,

(7) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ are as defined below,

(8) –OH,

(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), or

(15) =O, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen; or

(IX) G-L-A-W-

where A is:

(I) phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl optionally substituted with one or two of the following substituents on the ring:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') R, R'defined below

(D) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R is H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, or

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN, and provided that G, L and W may not all be absent;

(II) $R_{1\text{-heteroaryl}}$ as defined above, where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one, two, three, or four substituents independently chosen from the group consisting of:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') where R, R' are defined below,

(D) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are independently H, C_1-C_6 alkyl, and-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, and

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three substituent indepedendly chosen from the group consisting of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN,

and provided that G, L and W may not all be absent, or

(III) $R_{1\text{-heterocycle}}$ as defined above:

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one to two substituents independently chosen from the group consisting of

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) –CF_3,

(4) -F, Cl, -Br or –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) –O-CF_3,

(7) -NH_2,

(8) -OH, and

(9) -C≡N,

and provided that G, L and W may not all be absent,

where W is -$S(O)_{0\text{-}2}$-, -O-, -N-, or absent, and N is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl;

where L is –CO-, --$S(O)_{1\text{-}2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond, or L is absent when G is absent, and where Ra and Rb are independently H, C_1-C_4 alkyl which are optionally substituted. with OH, C_1-C_4 alkoxy, and up to five –F;

where G is:

(I)-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(II) -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(III) -$(CR'R'')_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-aryl}}$ where R', R" and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(IV) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(V) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VI) -C($R_{C\text{-}1}$)($R_{C\text{-}2}$)-CO-NH-$R_{C\text{-}3}$ where $R_{C\text{-}1}$ and $R_{C\text{-}2}$ are independently selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_0-C_4 alkyl)- $R_{1\text{-aryl}}$, wherein $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(D) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocaryl}}$, wherein $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(E) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$, wherein $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(F) –$(CH_2)_{1\text{-}4}$-OH,

(G) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C^1\text{-aryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ is –O-, -S- or

(H) –$NR_{C\text{-}5}$- where $R_{C\text{-}5}$ is – or C_1-C_6 alkyl, and where $R_{C^1\text{-aryl}}$ is defined above, and

(I) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-heteroaryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ and $R_{C\text{-heteroaryl}}$ are as defined above,

wherein in (C), (D) and (E) C_0 is merely a bond,and where $R_{C\text{-}3}$ is:

(a) -*H*,

(b) -C_1-C_6 alkyl,

(c) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(d) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(e) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VII) -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a phenyl or heteroaryl ring where heteroaryl is as defined above and phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one, two or three of:

(D) C_1-C_6 alkyl,

(B) –CF_3,

(C) -F, Cl, -Br and –I,

(D) C_1-C_3 alkoxy,

(E) -OCF_3,

(F) -NH_2,

(G) -OH,

(H) -C≡N,

(I) -NO_2

(J) -CO-OH,

(K) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -(C_0-C_2 alkyl)-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,

(M) -O-(C_2-C_5 alkyl)-COOH, or

(N) –OR where R is as defined above,

(O)-NR-R' where R and R' are as defined above,

(P) -SR where R is as defined above,

(Q) -CF_3,

(R) -OCF_3,

(S) -N(R)COR' where R, R' are as defined above,

(T) –NRR' where R, R' are as defined above,

(U) –SR where R is as defined above,

(V) -CH_2OH,

(W) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(X) –CONRR' where R, R' are as defined above, or

(Y) -SO_2NRR' where R is as defined above, or

(VIII) –$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH.

In yet another preferred method embodiment [non-phenyl embodiment; removal of multiple inactive compounds], Rc is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -S(=O)$_{0\text{-}2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -S(=O)$_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{1\text{-}4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heterocycloalkyl-aryl; -$[C(R_{255})(R_{260})]_{1\text{-}3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; -$CH(aryl)_2$; -$CH(heteroaryl)_2$; -$CH(heterocycloalkyl)_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or S(=O)$_{0\text{-}2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or

cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-1}$-CH($(CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-aryl; -$(CH_2)_{0-1}$-CH($(CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; and -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; -CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-aryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heteroaryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -$(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; -$NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); -$SO_2NR_{235}R_{240}$; -CO-$NR_{235}R_{240}$; -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), -$(CH_2)_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, C_1-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, $-SO_2-$, and $-NR_{220}-$;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; -aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-aryl; $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

In a further preferred method embodiment [non-CH_2-phenyl embodiment; removal of multiple inactive compounds], Rc is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}$ R_{235}, $-NR_{235}C=O$ $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and $-S(=O)_2$ $NR_{235}R_{240}$; $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$ cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, $-CO_2H$, and $-CO_2-(C_1-C_4$ alkyl); $-(CR_{245}R_{250})_{2-4}$-aryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; $-CH(aryl)_2$; $-CH(heteroaryl)_2$; $-CH(heterocycloalkyl)_2$; $-CH(aryl)(heteroaryl)$; cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced

with one or two NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{240}$, or $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$-aryl; $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; and $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$; wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; $-NO_2$; halogen; $-CO_2H$; C≡N; $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkenyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkynyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ cycloalkyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO$-aryl; $-(CH_2)_{0-4}-CO$-heteroaryl; $-(CH_2)_{0-4}-CO$-heterocycloalkyl;$-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ cycloalkyl); $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{215})-CO-R_{220}$; $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$; $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-SO_2-R_{220}$; and $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; $-NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); $-SO_2NR_{235}R_{240}$; $-CO-NR_{235}R_{240}$; $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), $-(CH_2)_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, $-C_1$-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; $-C_3$-C_7 cycloalkyl, $-(C_1$-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(C_1$-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), $-C_2$-C_6 alkenyl, $-C_2$-C_6 alkynyl, $-C_1$-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

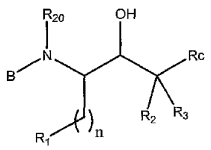
each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

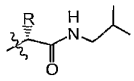
each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

In a preferred embodiment, the invention encompasses 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 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 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 which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of a substituted aminoalcohol of the formula (I):



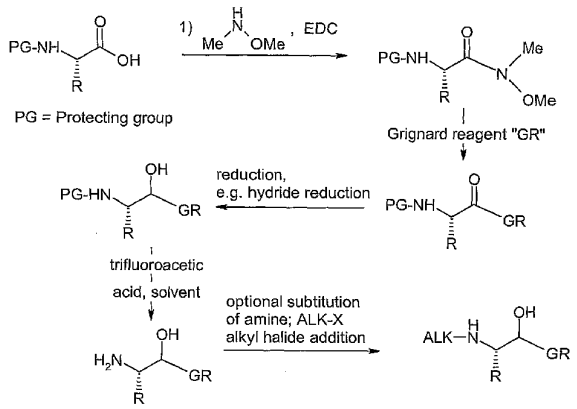
or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein B is H or C_1-C_{10} straight or branched chain alkyl; R_{20}, R_2 and R_3 are H; n is 0; R_1 is 3,5-difluorophenyl; and Rc is



where R is a C_1-C_4 straight or branched chain alkyl group, optionally substituted with –OB or $-SO_2B$.

The invention provides compounds of formula (I) that are useful in treating and preventing Alzheimer's disease. The anti-Alzheimer's compounds of formula (I) are made by methods well known to those skilled in the art from starting compounds known to those skilled in the art. The process chemistry is well known to those skilled in the art. The compounds of formula (I) or portions thereof may be prepared the a variety synthetic pathways. The most general process to prepare the compounds of formula (I) is set forth in Scheme I below.

Scheme I: Preparation of substituted aminoalcohols



The chemistry is straight forward and in summary involves the steps of N-protecting an amino acid (I) 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), 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 structure of the biologically active substituted aminoalcohol 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 compounds of formula (I). The anti-Alzheimer compounds of formula (I) 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 compounds of formula (I) have at least two enantiomeric centers which give four enantiomers. The first of these enantiomeric centers derives from the amino acid starting material (I). 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 aminoalcohol (I) product.

The first step of the process is to protect the free amino group of the (S)-amino acid (I) with an amino protecting group to produce the (S)-protected amino acid (II) by methods well known to those skilled in the art. Amino protecting groups are well known to those skilled in the art. See 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 ($-NH_2$) during subsequent reactions on the (S)-amino acid (I) 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-xenyl)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-methylcyclohexanyloxycabonyl, 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-(decyloxyl)benzyloxycarbonyl, isobornyloxycarbonyl and 1-piperidyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethyl carbonate,
-CH-CH=CH_2 and phenyl-C(=N-)-H. It is preferred that the protecting group be *t*-butoxycarbonyl (BOC) and benzyloxycarbony (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 preferred protecting group, BOC, by dissolving the (S,R)-

protected alcohol (VII) 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 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 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 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 tautomers. Thus, the invention includes all tautomers and pure geometric isomers, such as the *E* and *Z* geometric isomers, as well as mixtures thereof. Futhermore, the invention includes pure enantiomers and diasteriomers as well as mixtures thereof, including racemic mixtures. The individual geometric isomers, enantiomers, or diasteriomers may be prepared or isolated by methods known in the art.

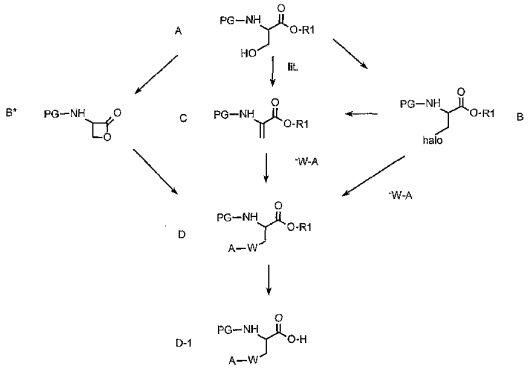
The (S,R)-substituted aminoalcohol (I) is an amine and as such form salts when reacted with acids. Pharmaceutically acceptable salts are preferred over the corresponding substituted aminoalcoholds (I) since they produce compounds which are more water soluble, stable and/or more crystalline. Pharmaceutically acceptable salts are any salt which retains the activity of the 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, camsylic, carbonic, chlorobenzoic, citric, edetic, edisylic, estolic, esyl, esylic, formic, fumaric, gluceptic, gluconic, glutamic, glycollylarsanilic, hexamic, hexylresorcinoic, hydrabamic, hydrobromic, hydrochloric, hydroiodic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, methylnitric, methylsulfuric, mucic, muconic, napsylic, nitric, oxalic, p-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).

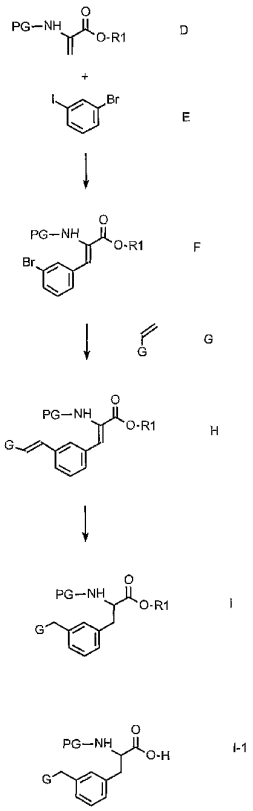
The compounds of formula (I), and key portions thereof, such as the C-terminus of the compounds, may be prepared by the synthetic descriptions of U.S. Pat. Nos. 5,606,078 and 5,559,111, both to Goschke, et. al.; 5,719,141, to Rasetti, et. al.; and 5,641,778, to Maibaum, et. al., all incorporated herein by reference.

Synthetic Schemes AA – EE below further illustrate how to make substituted amino acids which are useful in parparing the compounds of Formula (I).

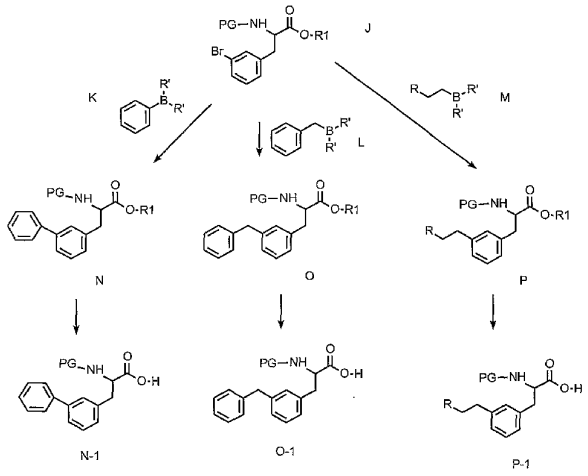
SCHEME AA


A
PG—NH
O-R1
HO
B*
PG—NH
C
PG—NH
O-R1
PG—NH
O-R1
halo
B
*W-A
*W-A
D
PG—NH
O-R1
A—W
D-1
PG—NH
O-H
A—W

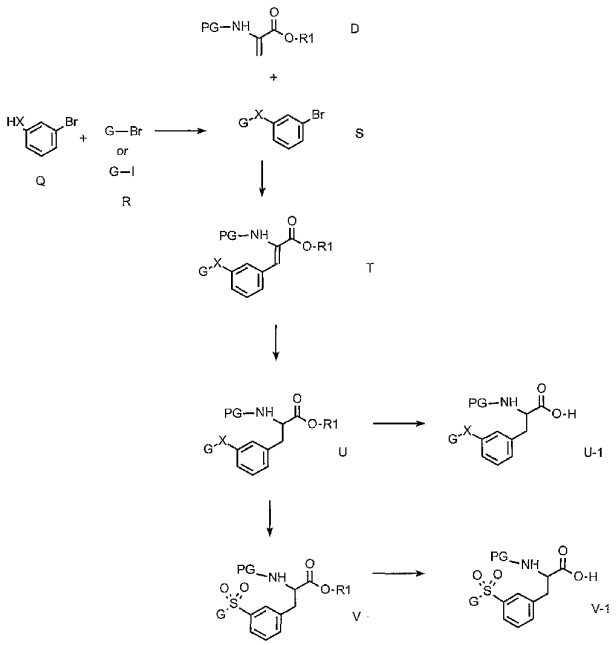
SCHEME BB



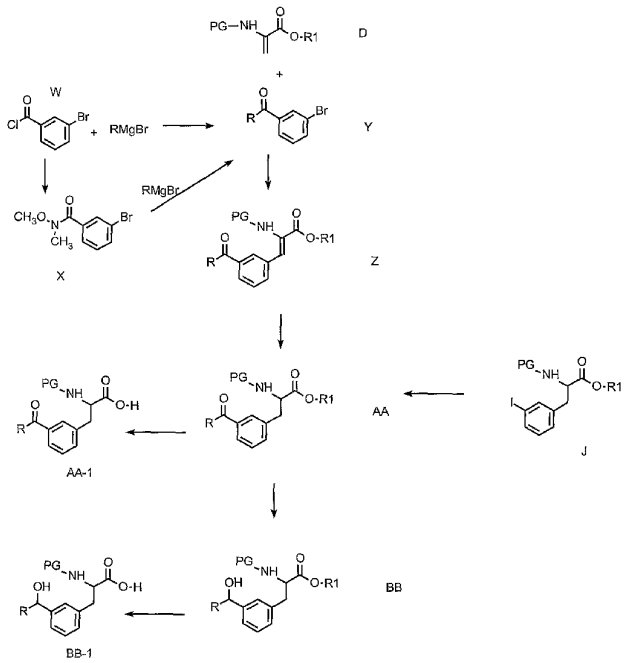
SCHEME CC



SCHEME DD



SCHEME EE



As set forth in SCHEME AA, alcohol A, a protected form of serine, is converted to halide B by the methods, for example, of Bajgrowicz et al., *Tetrahedron Letters*, 2759 (1984) and Bajgrowicz et al., *Tetrahedron Letters*, 1833 (1985), or by treatment of alcohol A with thionyl bromide or thionyl chloride in the presence of a catalytic amount of DMF and in non-reactive solvents such as THF, dichloromethane, and cyclohexane. Other methods for the conversion of alcohol A to halide B include contact with carbon tetrabromide and triphenylphosphine in a non-reactive solvent such as dichloromethane.

Other halogenating reagents include, but are not limited to, trimethylsilylchloride, trimethylsilylbromide, and trimethylsilyliodide, and tosyl chloride followed by NaI. Halide B then may be allowed to react with various amines, alcohols, and thiols in the presence of bases such as, but not limited to, alkaline earth metal carbonates, alkali metal hydrides (preferably sodium or potassium hydride), alkaline earth metal hydrides, alkali metal dialkylamides (preferably litium diisopropylamide), alkali metal bis(trialkylsilyl)amides, trialkyl amines (preferably triethylamine and diisopropylethylamine) or aromatic amines (preferably pyridine), in non-reactive solvents such as acetonitrile, THF, DMF, dichloromethane and the like to give amide D.

In SCHEME AA, PG is PROTECTING GROUP as described above; A and W are as described above; R_1 is C_1-C_4 alkyl or benzyl; halo is Cl, Br, or I. In place of halo can be any suitable leaving group, such as, -O-tosylate, -O-mesylate, or -O-triflate.

Treatment of halide B with base in non-reactive solvents such as THF or acetonitrile gives acrylate C. Acrylate C may be prepared directly from alcohol A by converting the alcohol to a leaving group with reagents such as haloacetyl chlorides, mesyl chlorides, oxalyl chloride, diethyl chloridophosphate, N-phenylditriflamide, and CDI, DCC, and the like in the presence of a copper halide, followed by a base such as, but not limited to, alkaline earth metal carbonates, alkali metal hydroxides, alkali metal hydrides (preferably sodium or potassium hydride), alkali metal alkoxides (preferably sodium methoxide or sodium ethoxide), alkaline earth metal hydrides, alkali metal dialkylamides (preferably litium diisopropylamide), alkali metal bis(trialkylsilyl)amides, trialkyl amines (preferably triethylamine and diisopropylethylamine) or aromatic amines (preferably pyridine).

Alternatively, alcohol A may be treated under Mitsunobu conditions with dialkyl azodicarboxylate, preferably diethyl diazodicarboxylate and triphenyl phosphine in solvents such as THF to give cyclic amine B*, which is then treated in situ with amines, alcohols, and thiols in the presence of bases such as, but not limited to, alkaline earth metal carbonates, alkali metal hydroxides, alkali metal hydrides (preferably sodium or potassium hydride), alkaline earth metal hydrides, alkali metal dialkylamides (preferably litium diisopropylamide), alkali metal bis(trialkylsilyl)amides, trialkyl amines (preferably triethylamine and diisopropylethylamine) or aromatic amines (preferably pyridine) give amide D.

Acrylate C is also an item of commerce. It is well known to those versed in the art how to add or remove or exchange one protecting group for another as may be necessary depending upon the particular reaction intended. Treatment of acrylate C or halide B with amines, alcohols, and thiols in the presence of bases such as, but not limited to, alkaline earth metal carbonates, alkali metal hydroxides, alkali metal hydrides (preferably sodium or potassium hydride), alkaline earth metal hydrides, alkali metal dialkylamides (preferably lithium diisopropylamide), alkali metal bis(trialkylsilyl)amides, trialkyl amines (preferably triethylamine and diisopropylethylamine) or aromatic amines (preferably pyridine) in solvents such as THF or DMF at temperatures ranging from room temperature to reflux temperature of the solvent give amide D.

Amide D is hydrolyzed, preferably using alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide, followed by acidification, to give acid D-1, compounds of formula (II).

As set forth in SCHEME BB, the treatment of amide D with bromoiodobenzene (E) under conditions of the Heck reaction by means well-known to those versed in the art such as a palladium catalyst (preferably palladium acetate), an alkyl ammonium halide such as tetra-n-butylammonium chloride, aq. base (preferably sodium bicarbonate or sodium carbonate), and solvents such as DMF, N-methylpyrrolidinone, N-methylacetamide, and the like at temperatures ranging from room temperature to the boiling point of the solvent, to give styrene F. Styrene F is further treated with alkene G under conditions of the Heck reaction by means well-known to those versed in the art. One such example of Heck reaction conditions are a palladium catalyst (preferably palladium acetate), an alkyl ammonium halide such as tetra-n-butylammonium chloride, aq. base (preferably sodium bicarbonate or sodium carbonate), and solvents such as DMF, N-methylpyrrolidinone, N-methylacetamide, and the like at temperatures ranging from room temperature to the boiling point of the solvent, to give dialkene H. Dialkene H is then reduced with hydrogen to alkane I using various catalysts and chiral ligands well known to those versed in the art to give the desired protected (S) amino acid I. One such catalyst and ligand is (but is not limited to) Rh(COD)[(S,S)-Et-DuPHOS]$^{+}$OTf. In SCHEME BB, PG is PROTECTING GROUP as described above; G is as described above; R_1 is C_1-C_4 alkyl or benzyl.

Protected amino acid (I) is hydrolyzed, preferably using alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide, followed by acidification, to give acid I-1, compounds of formula (II).

As set forth in SCHEME CC, Aryl halide J, which is available as an item of commerce, is reacted with borane reagents under conditions of the Suzuki reaction by methods well known to those versed in the art. In SCHEME CC, PG is PROTECTING GROUP as described above; G is as described above; R_1 is C_1-C_4 alkyl or benzyl.

Thus aryl halide J is treated with borane reagents K, L, and M where R' and R'' are, for example, OH, or OR where R is a lower alkyl, or where R' and R'' are C_1-C_8 alkyl or when taken together are C_8 cycloalkyl, in the presence of a metal catalyst such as the salts or phosphine complexes of Cu, Pd, and Ni. Preferred are palladium catalysts such as $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2$(dppf), and $Pd(OAc)_2$ with or without added base, in solvents such as THF, acetone, acetonitrile, dialkyl ethers, DMF, NMP, N,N-dialkylacetamides, and so forth, from about 50 degrees C to reflux temperature, to afford biphenyl N, benzylphenyl O, and alkyl phenyl P. A wide range of organoborane reagents can be made for use in this derivatization by the hydroboration of alkenes with 9-BBN (*J. Am. Chem. Soc.*, 314 (1989)), or by the methods described in *Tetrahedron*, 50, 979 (1994).

Biphenyl N, benzylphenyl O, and alkyl phenyl P are hydrolyzed, preferably using alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide, followed by acidification, to give acids N-1, O-1, and P-1, compounds of formula (II).

As set forth in SCHEME DD, halobenzene S is prepared from commercially available benzene Q, a base, and alkyl halide G using methods well known to those versed in the art. When G is desired to be aryl, then aryl iodides are reacted with phenol Q or thiophenol Q using palladium catalysts as described in *J. Am. Chem. Soc.*, 4369 (1999) and *J. Am. Chem. Soc.*, 10539 (1997). Another method is combining thiophenol Q and aryl iodide R in the presence of a palladium catalyst such as $Pd(PPh_3)_4$ and sodium tert-butoxide and ethanol give halobenzene S. When X is desired to be nitrogen, aniline Q is reacted with iodobenzene R in the presence of potassium or sodium tert-butoxide, $Pd_2(dba)_3$, BINAP, and toluene to give halobenzene S. In SCHEME DD, PG is PROTECTING GROUP as described above; G is as described above; R_1 is C_1-C_4 alkyl or benzyl.

The Heck reaction for the addition of halobenzene S to amide D to give alkene T is as described in SCHEME BB. Reduction of alkene T as described in SCHEME BB gives amine U. When X is sulfur, it may be desired to oxidize the sulfur to sulfone using m-chloroperoxybenzoic acid or hydrogen peroxide or other oxidizing agents, using methods well known to those versed in the art, to give sulfone V.

Amine U and sulfone V are hydrolyzed, preferably using alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide, followed by acidification, to give acids U-1 and V-1, compounds of the formula (II).

SCHEME EE, Scheme E sets forth a route for the preparation of benzophenone AA and benzyl alcohol BB. In SCHEME EE, PG is PROTECTING GROUP as described above; G is as described above; R_1 is C_1-C_4 alkyl or benzyl.

Acetophenone Y is prepared from acid halide W (which, if not commercially available, is prepared by numerous methods well known to those skilled in the art, using commercially available benzoic acids). Acid halide W is reacted with a Grignard reagent (which is commercially available or prepared from available alkyl and aryl halides by methods well known to those versed in the art) in solvents such as THF and at temperatures ranging from –78 degrees C to room temperature to produce acetophenone Y. Alternatively, contacting HN(Me)(OMe) with acid halide W in neutral solvents such as THF, acetonitrile, or dichloromethane in the presence of a base gives Weinreb amide X, which upon addition of a Grignard reagent in solvents such as THF at temperatures ranging from –78 degrees C to room temperature to give acetophone Y. Acetophenone Y and amide D are then reacted under the conditions of the Heck reaction discussed in SCHEME BB to give alkene Z. Alkene Z is reduced to ketone AA and benzyl alcohol BB using H_2 and metal catalysts such as palladium on carbon in solvents such as alcohols, preferably C_1-C_4 alcohols, or $RuCl_2$ in the presence of a phosphine ligand and potassium tert-butoxide in solvents such as isopropanol, or using conditions of the Heck reaction as described in SCHEME BB. Benzyl alcohol BB may be oxidized using oxidizing agents well known to those versed in the art, for example with activated manganese dioxide in non-reactive solvents such as chloroform to give ketone AA. Alternatively, ketone AA may be produced by reacting aryl halide J with a palladium catalyst, preferably $PdCl_2(PPh_3)_2$, carbon monoxide, $Ph(n\text{-butyl})_3Sn$, and DMF according to the method of *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 1815 (2000).

Ketone AA and alcohol BB are hydrolyzed, preferably using alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide, followed by acidification, to give acids AA-1 and BB-1, compounds of the formula (II).

Synthesis of Boc-3,5-difluorophenylalanine *threo* epoxide starting material was adapted from the procedure of Luly, JR, et al. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1487-1492 for the synthesis of Boc-phenylalanine *threo* epoxide (Scheme II). The starting material utilized in the preparation of Boc-3,5-difluorophenylalanine *threo* epoxide was Boc protected *l*-3,5-difluorophenylalanine available from Synthetech, Inc. (1290 Industrial Way, P. O. Box 646, Albany, OR 97321 USA). *Tetrahedron Lett.*, 38, 3175 (1997) further discloses a process for the preparation of N-BOC protected epoxides from protected amino acid esters.

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 thereof, are useful for treating humans or animals suffering from a condition characterized by a 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 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 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 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.

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 outset of the disease.

Dosage Forms and Amounts

The compounds of the invention can be administered orally, parenternally, (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 parenternal administration. Typically the compounds 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 from" 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 prodrugs may also be used in formulating effective pharmaceutical compositions.

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.

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 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 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 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 parenternal administration; and patches, medipads, creams, and the like for topical administration.

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 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 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 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 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 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 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 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 parenternal, intradermal, subcutaneous, or topical 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; 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. Parenternal 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, parenternally (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 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.

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 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 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 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 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.

The compounds of the invention can be administered intrathecally. When given by this route the appropriate dosage form can be a parenternal 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.

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 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 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 ginkolides; 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.

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.

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-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 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 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 example, by immunoassay, flurometric 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.

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 compounds are effective to inhibit 50% of beta-secretase enzymatic activity at a concentration of less than about 50 micromolar, preferably at a concentration of less than about 10 micromolar, more preferably less than about 1 micromolar, and most preferably less than about 10 nanomolar.

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

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 beat-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 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. 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.

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 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 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, 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 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 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 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 EIA. The use of cell 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 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 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.

***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 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 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.

Definitions

All temperatures are in degrees Celsius.

TLC refers to thin-layer chromatography.

psi refers to pounds/in^2.

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, represneted schematically as-CO-O-C(CH_3)$_3$.

CBZ refers to benzyloxycarbonyl, –CO-O-CH_2-φ.

FMOC refers to 9-fluorenylmethyl carbonate.

TFA refers to trifluoracetic acid, CF_3-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).

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.

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.

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).

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.

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.

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 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

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. 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 β-Secretase from concentrated HiQ pool prepared 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-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 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 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[Oregon green]KK	[SEQ ID NO: 1]
Biotin-SEVKM-DAEFR[Oregon green]KK	[SEQ ID NO: 2]
Biotin-GLNIKTEEISEISY-EVEFRC[Oregon green]KK	[SEQ ID NO: 3]
Biotin-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [Oregon green]KK	[SEQ ID NO:4]
Biotin-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKA[Oregon green]KK	[SEQ ID NO: 5]

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 LJL 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.

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:

(biotin)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF [SEQ ID NO: 6]

The P26-P1 standard has the sequence:

(biotin)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [SEQ ID NO: 7].

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.

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.

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.

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 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.

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

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.

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.

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.

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.

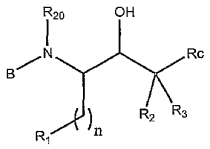
Unless defined otherwise, all scientific and technical terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of skill in the art to which this invention belongs.

All patents and publications referred to herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

The invention has been described with reference to various specific and preferred embodiments and techniques. However, it should be understood that many variations and modifications may be made while remaining within the spirit and scope of the invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A substituted aminoalcohol of formula (I):



(I)

or pharmaceutically acceptable salt or ester thereof,

wherein B is H, C_1-C_{10} straight or branched chain alkyl;

wherein R_{20} is H or C_{1-6} alkyl or alkenyl

wherein n is 0 or 1;

wherein R_1 is:

(I) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substit uents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, C_1-C_7 alkyl (optionally substituted with C_1-C_3 alkyl and C_1-C_3 alkoxy), –F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, -OC=O $NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(II) -CH_2-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(III) –CH_2-CH_2-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(VI) -(CH_2)$_{n1}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where n_1 is zero or one and where $R_{1\text{-aryl}}$ is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) 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, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy,

(B) 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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(D) -F, Cl, -Br and –I,

(F) -C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three - 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) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(K) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(L) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(M) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(N) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl),

(VII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heteroaryl}}$) where n_1 is as defined above and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is selected from the group consisting of:

(A) pyridinyl,

(B) pyrimidinyl,

(C) quinolinyl,

(F) benzothienyl,

(G) indolyl,

(H) indolinyl,

(I) pryidazinyl,

(J) pyrazinyl,

(K) isoindolyl,
(L) isoquinolyl,
(M) quinazolinyl,
(N) quinoxalinyl,
(O) phthalazinyl,
(P) imidazolyl,
(Q) isoxazolyl,
(R) pyrazolyl,
(S) oxazolyl,
(T) thiazolyl,
(U) indolizinyl,
(V) indazolyl,
(W) benzothiazolyl,
(X) benzimidazolyl,
(Y) benzofuranyl,
(Z) furanyl,
(AA) thienyl,
(BB) pyrrolyl,
(CC) oxadiazolyl,
(DD) thiadiazolyl,
(EE) triazolyl,
(FF) tetrazolyl,
(II) oxazolopyridinyl,
(JJ) imidazopyridinyl,
(KK) isothiazolyl,
(LL) naphthyridinyl,
(MM) cinnolinyl,
(NN) carbazolyl,
(OO) beta-carbolinyl,
(PP) isochromanyl,
(QQ) chromanyl,
(SS) tetrahydroisoquinolinyl,
(TT) isoindolinyl,

(UU) isobenzotetrahydrofuranyl,
(VV) isobenzotetrahydrothienyl,
(WW) isobenzothienyl,
(XX) benzoxazolyl,
(YY) pyridopyridinyl,
(ZZ) benzotetrahydrofuranyl,
(AAA) benzotetrahydrothienyl,
(BBB) purinyl,
(CCC) benzodioxolyl,
(DDD) triazinyl,
(EEE) phenoxazinyl,
(FFF) phenothiazinyl,
(GGG) pteridinyl,
(HHH) benzothiazolyl,
(III) imidazopyridinyl,
(JJJ) imidazothiazolyl,
(KKK) dihydrobenzisoxazinyl,
(LLL) benzisoxazinyl,
(MMM) benzoxazinyl,
(NNN) dihydrobenzisothiazinyl,
(OOO)benzopyranyl,
(PPP) benzothiopyranyl,
(QQQ) coumarinyl,
(RRR) isocoumarinyl,
(SSS) chromonyl,
(TTT) chromanonyl, and
(UUU) pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n1}-$ 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, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(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,

(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), with the proviso that when n_1 is zero $R_{1-heteroaryl}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen,

(VIII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1-heterocycle}$) where n_1 is as defined above and $R_{1-heterocycle}$ is selected from the group consisting of:

(A) morpholinyl,

(B) thiomorpholinyl,

(C) thiomorpholinyl S-oxide,

(D) thiomorpholinyl S,S-dioxide,

(E) piperazinyl,

(F) homopiperazinyl,

(G) pyrrolidinyl,

(H) pyrrolinyl,

(I) tetrahydropyranyl,

(J) piperidinyl,
(K) tetrahydrofuranyl,
(L) tetrahydrothienyl,
(M) homopiperidinyl,
(N) homomorpholinyl,
(O) homothiomorpholinyl,
(P) homomorpholinyl S-oxide,
(Q) homothiomorpholinyl S,S-dioxide, and
(R) oxazolidinonyl,

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1\text{-heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,
(5) C_1-C_6 alkoxy,
(6) –C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two, or three –F,
(7) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ are as defined below,
(8) –OH,
(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), or

(15) =O, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen; or

(IX) G-L-A-W-

where A is:

(I) phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl optionally substituted with one or two of the following substituents on the ring:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') R, R'defined below

(D) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R is H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, or

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN, and provided that G, L and W may not all be absent;

(II) $R_{1\text{-heteroaryl}}$ as defined above, where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one, two, three, or four substituents independently chosen from the group consisting of:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') where R, R' are defined below,

(D) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0\text{-}2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are independently H, C_1-C_6 alkyl, and-$(CH_2)_{0\text{-}2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, and

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three substituent indepedendly chosen from the group consisting of $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, $-OCF_3$, $-NH_2$, -OH, and-CN,

and provided that G, L and W may not all be absent, or

(III) $R_{1\text{-heterocycle}}$ as defined above:

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one to two substituents independently chosen from the group consisting of

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) $-CF_3$,

(4) -F, Cl, -Br or –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) $-O-CF_3$,

(7) $-NH_2$,

(8) -OH, and

(9) -C≡N,

and provided that G, L and W may not all be absent,

where W is $-S(O)_{0-2}$-, -O-, -N-, or absent, and N is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl;

where L is –CO-, $-S(O)_{1-2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, $-SO_2NRa$-, $-N(Ra)SO_2$-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond, or L is absent when G is absent, and where Ra and Rb are independently H, C_1-C_4 alkyl which are optionally substituted. with OH, C_1-C_4 alkoxy, and up to five –F;

where G is:

(I)-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) $-NH_2$,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(II) -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(III) -$(CR'R'')_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-aryl}}$ where R', R'' and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(IV) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(V) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VI) -$C(R_{C\text{-}1})(R_{C\text{-}2})$-CO-NH-$R_{C\text{-}3}$ where $R_{C\text{-}1}$ and $R_{C\text{-}2}$ are independently selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_0-C_4 alkyl)- $R_{1\text{-aryl}}$, wherein $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(D) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$, wherein $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(E) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$, wherein $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(F) –$(CH_2)_{1\text{-}4}$-OH,

(G) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C'\text{-aryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ is –O-, -S- or

(H) –$NR_{C\text{-}5}$- where $R_{C\text{-}5}$ is – or C_1-C_6 alkyl, and where $R_{C'\text{-aryl}}$ is defined above, and

(I) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-heteroaryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ and $R_{C\text{-heteroaryl}}$ are as defined above,

wherein in (C), (D) and (E) C_0 is merely a bond,and where $R_{C\text{-}3}$ is:

(a) -H,

(b) -C_1-C_6 alkyl,

(c) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(d) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(e) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VII) -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a phenyl or heteroaryl ring where heteroaryl is as defined above and phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one, two or three of:

(E) C_1-C_6 alkyl,

(B) –CF_3,

(C) -F, Cl, -Br and –I,

(D) C_1-C_3 alkoxy,

(E) -OCF_3,

(F) -NH_2,

(G) -OH,

(H) -C≡N,

(I) -NO_2

(J) -CO-OH,

(K) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -(C_0-C_2 alkyl)-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(M) -O-(C_2-C_5 alkyl)-COOH, or

(N) –OR where R is as defined above,

(O)-NR-R' where R and R' are as defined above,

(P) -SR where R is as defined above,

(Q) -CF_3,

(R) -OCF_3,

(S) -N(R)COR' where R, R' are as defined above,

(T) –NRR' where R, R' are as defined above,

(U) –SR where R is as defined above,

(V) -CH_2OH,

(W) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(X) –CONRR' where R, R' are as defined above, or

(Y) -SO_2NRR' where R is as defined above, or

(VIII) –$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH;

wherein R_2 is selected from the group consisting of:

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(III) -$(CH_2)_{0-4}$-R_{2-1} where R_{2-1} is R_{1-aryl} or $R_{1-heteroaryl}$ where R_{1-aryl} and $R_{1-heteroaryl}$ are as defined above;

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, and

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl;

wherein R_3 is selected from the group consisting of:

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(III) -$(CH_2)_{0-4}$-R_{2-1} where R_{2-1} is R_{1-aryl} or $R_{1-heteroaryl}$ where R_{1-aryl} and $R_{1-heteroaryl}$ are as defined above;

(IV) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds,

(V) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, and

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

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 and seven carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of –O-, -S-, -SO_2-, -NR_{N-2}-, where R_{N-2} is as defined below; and

wherein R_C is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -$S(=O)_{0-2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -$S(=O)_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -$[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; -CH$(aryl)_2$; -CH$(heteroaryl)_2$; -CH$(heterocycloalkyl)_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl

optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-1}$-CH(($CH_2)_{0-6}$-OH)-($CH_2)_{0-1}$-aryl; -$(CH_2)_{0-1}$-CH(($CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-$CH_3)_2$; -H; and -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; -CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-aryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heteroaryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-$N(R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-$N(R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-$(OR_{240})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-$N(R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-$N(R_{215})_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -$(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6

alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; -$NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); -SO_2-$NR_{235}R_{240}$; -CO-$NR_{235}R_{240}$; -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), -$(CH_2)_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, -C_1-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

2. A compound according to claim 1, wherein R_1 is G-L-A-E-W-, wherein

E is a bond or C_1-C_3 alkylene;

A is:

(I) aryl or cycloalkyl where each aryl or cycloalkyl is optionally substituted with one, two or three independently selected R_{100} groups, where R_{100} is

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R')R, where R and R' are independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl, or -$(CH_2)_{0-2}$-aryl or -$(CH_2)_{0-2}$-cycloalkyl, where each aryl or cycloalkyl is

optionally substituted with halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, or di(C_1-C_6)alkylamino,

(D) $-CO_2-R_{25}$, where R_{25} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl,

(b) $-(CH_2)_{0-2}$-cycloalkyl,

(c) $-(CH_2)_{0-2}$-aryl, where the aryl is optionally substituted with halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, or di(C_1-C_6)alkylamino, and

(d) hydrogen,

(E) $-NH-CO_2-R_{25}$,

(F) $-O-(C_2$-C_6 alkyl$)-CO_2H$,

(G) –NRR',

(H) –SR,

(I) $-CH_2OH$,

(J) –C(O)-(C_1-C_6)alkyl,

(K) –C(O)NRR',

(L) $-SO_2$NRR'

(M) $-CO_2H$,

(N) C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkenyl with one or two double bonds, $-C_1$-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkoxy, $-OCF_3$, $-NH_2$, -OH, or -CN,

(O) halogen, and

(P) $-(CH_2)_{0-2}-O-(CH_2)_{0-2}$-OH;

(II) heteroaryl, provided that, when E is a bond, the heteroaryl group is bonded through one of its carbon atoms to W, and where the heteroaryl is optionally substituted with one or two independently selected R_{100} groups;

(III) heterocycle, provided that, when E is a bond, the heterocycle group is bonded through one of its carbon atoms to W, where the heterocycle is optionally substituted with one or two independently selected R_{200} groups, where R_{200} is

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) $-CF_3$,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) $-OCF_3$,

(7) $-NH_2$,

(8) -OH, or

(9) -C≡N;

W is a bond, -S-, -S(O)-, $-SO_2$-, -O-, -N(R)- where R is hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

L is a bond or absent when G is absent, or L is –C(O)-, -S(O)-, $-SO_2$-, -O-, -$C(R_{110})(R_{112})O$-, -$OC(R_{110})(R_{112})$-, -$N(R_{110})$-, -$CON(R_{110})$-, -$N(R_{110})CO$-, -$C(R_{110})(R')$-,-$C(OH)R_{110}$-, -SO_2NR_{110}-, -$N(R_{110})SO_2$-, -$N(R_{110})CON(R_{112})$-, $N(R_{110})CSN(R_{112})$-, -OCO_2-, -NCO_2-, or -$OCON(R_{110})$-, where R_{110} and R_{112} are independently hydrogen, or C_1-C_4 alkyl, where C_1-C_4 alkyl is optionally substituted with OH, C_1-C_4 alkoxy, or one to five F;

G is absent or:

(I) C_1-C_{10} alkyl, optionally substituted with up to three groups independently selected from

(A) $-CO_2H$,

(B) $-CO_2(C_1$-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NRR',

(F) $-C_1$-C_6 haloalkyl,

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) -C_1-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) -C_1-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) -C_1-C_{10} alkyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) aryl optionally substituted with R_{100},

(L) heteroaryl optionally substituted with R_{100},

(M) C_1-C_6 alkyl,

(II) $-(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) $-CO_2H$,

(B) $-CO_2$-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) $-NH_2$,

(F) $-C_1$-C_6 haloalkyl,

(G) $-(C_1$-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) $-C_1$-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) $-C_1$-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) $-C_1$-C_{10} alkyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) aryl optionally substituted with R_{100},

(L) heteroaryl optionally substituted with R_{100},

(m) mono(C_1-C_6 alkyl)amino, and

(n) di(C_1-C_6 alkyl) amino,

(o) C_1-C_6 alkyl,

(III) $-(CRR)_{0-4}$-aryl where aryl is optionally substituted with R_{100},

(IV) $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(V) $-(CH_2)_{0-4}$-heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(VI) $-C(R_{10})(R_{12})$-CO-NH-R_{14} where

R_{10} and R_{12} are the same or different and are selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) $-C_1$-C_6 alkyl,

(C) $-(C_1$-C_4 alkyl)-aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(D) $-(C_1$-C_4 alkyl)- heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(E) $-(C_1$-C_4 alkyl)- heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(F) heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(G) heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(H) $-(CH_2)_{1-4}$-OH,

(I) -$(CH_2)_{1-4}$-Y-$(CH_2)_{1-4}$-aryl where Y is –O-, -S- or –NR_{C-5}- where R_{16} is hydrogen or C_1-C_6 alkyl, and where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(J) -$(CH_2)_{1-4}$-Y-$(CH_2)_{1-4}$- heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups, and

(K) -aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups, and

R_{14} is:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(D) -heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(E) -heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(F) -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(G) -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(H) -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups, or

(I) –$(CH_2)_{0-2}$-O-$(CH_2)_{0-2}$-OH;R_4 and R_5 are independently hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkoxy or C_1-C_4 alkyl.

3. A compound according to claim 1, wherein R_1 is -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, =O, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, -OC(=O)-amino, -amino-C(=O)O-, and -OC(=O)-mono- or dialkylamino, or C_1-C_{10} alkyl optionally substituted -C_1-C_3 alkoxy, or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -C_1-C_6 alkyl-aryl, -C_1-C_6 alkyl-heteroaryl, or –C_1-C_6 alkyl-heterocyclyl, where the ring portions of each are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -$NR_7R'_7$, -C(=O)-(C_1-C_4) alkyl, -SO_2-amino, -SO_2-mono or dialkylamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono or dialkylamino, -SO_2-(C_1-C_4) alkyl, or

-C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 groups which are independently a halogen, or

C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino and -C_1-C_3 alkyl, or

C_2-C_6 alkenyl, alk(di)enyl, C_2-C_6 alkynyl or alk(di)ynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino; and the heterocyclyl group is optionally further substituted with oxo.

4. A compound according to claim 1, wherein R_1 is:

(I) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, C_1-C_7 alkyl (optionally substituted with C_1-C_3 alkyl and C_1-C_3 alkoxy), –F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, -OC=O $NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(II) –CH_2-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(III) –CH_2-CH_2-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(VI) -$(CH_2)_{n1}$-(R_{1-aryl}) where n_1 is zero or one and where R_{1-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) 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, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy,

(B) 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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(D) -Cl, -Br and –I,

(F) -C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three - 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) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(K) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(L) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(M) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(N) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl),

(VII) $-(CH_2)_{n1}-(R_{1\text{-heteroaryl}})$ where n_1 is as defined above and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is selected from the group consisting of:

(A) pyridinyl,
(B) pyrimidinyl,
(C) quinolinyl,
(F) benzothienyl,
(G) indolyl,
(H) indolinyl,
(I) pryidazinyl,
(J) pyrazinyl,
(K) isoindolyl,
(L) isoquinolyl,
(M) quinazolinyl,
(N) quinoxalinyl,
(O) phthalazinyl,
(P) imidazolyl,
(Q) isoxazolyl,
(R) pyrazolyl,
(S) oxazolyl,
(T) thiazolyl,
(U) indolizinyl,
(V) indazolyl,
(W) benzothiazolyl,
(X) benzimidazolyl,
(Y) benzofuranyl,
(Z) furanyl,
(AA) thienyl,
(BB) pyrrolyl,
(CC) oxadiazolyl,
(DD) thiadiazolyl,
(EE) triazolyl,
(FF) tetrazolyl,
(II) oxazolopyridinyl,

(JJ) imidazopyridinyl,
(KK) isothiazolyl,
(LL) naphthyridinyl,
(MM) cinnolinyl,
(NN) carbazolyl,
(OO) beta-carbolinyl,
(PP) isochromanyl,
(QQ) chromanyl,
(SS) tetrahydroisoquinolinyl,
(TT) isoindolinyl,
(UU) isobenzotetrahydrofuranyl,
(VV) isobenzotetrahydrothienyl,
(WW) isobenzothienyl,
(XX) benzoxazolyl,
(YY) pyridopyridinyl,
(ZZ) benzotetrahydrofuranyl,
(AAA) benzotetrahydrothienyl,
(BBB) purinyl,
(CCC) benzodioxolyl,
(DDD) triazinyl,
(EEE) phenoxazinyl,
(FFF) phenothiazinyl,
(GGG) pteridinyl,
(HHH) benzothiazolyl,
(III) imidazopyridinyl,
(JJJ) imidazothiazolyl,
(KKK) dihydrobenzisoxazinyl,
(LLL) benzisoxazinyl,
(MMM) benzoxazinyl,
(NNN) dihydrobenzisothiazinyl,
(OOO)benzopyranyl,
(PPP) benzothiopyranyl,
(QQQ) coumarinyl,

(RRR) isocoumarinyl,

(SSS) chromonyl,

(TTT) chromanonyl, and

(UUU) pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n1}-$ 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

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

(7) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ are as defined below,

(8) –OH,

(9) -C≡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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) $-CO-(C_1$-C_4 alkyl),

(12) $-SO_2-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above,

(13) $-CO-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, or

(14) $-SO_2-(C_1$-C_4 alkyl), with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen,

(VIII) $-(CH_2)_{n1}-(R_{1\text{-heterocycle}})$ where n_1 is as defined above and $R_{1\text{-heterocycle}}$ is selected from the group consisting of:

(A) morpholinyl,

(B) thiomorpholinyl,

(C) thiomorpholinyl S-oxide,

(D) thiomorpholinyl S,S-dioxide,

(E) piperazinyl,

(F) homopiperazinyl,

(G) pyrrolidinyl,

(H) pyrrolinyl,

(I) tetrahydropyranyl,

(J) piperidinyl,

(K) tetrahydrofuranyl,

(L) tetrahydrothienyl,

(M) homopiperidinyl,

(N) homomorpholinyl,

(O) homothiomorpholinyl,

(P) homomorpholinyl S-oxide,

(Q) homothiomorpholinyl S,S-dioxide, and

(R) oxazolidinonyl,

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1\text{-heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_6 alkoxy,

(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,

(9) -C≡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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(14) $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl), or

(15) =O, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen; or

(IX) G-L-A-W-

where A is:

(I) phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl optionally substituted with one or two of the following substituents on the ring:

(A) $-NO_2$,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') R, R'defined below

(D) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) $-(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R is H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, or

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN, and provided that G, L and W may not all be absent;

(II) $R_{1\text{-heteroaryl}}$ as defined above, where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one, two, three, or four substituents independently chosen from the group consisting of:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') where R, R' are defined below,

(D) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are independently H, C_1-C_6 alkyl, and-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, and

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three substituent indepedendly chosen from the group consisting of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN,

and provided that G, L and W may not all be absent, or

(III) $R_{1\text{-heterocycle}}$ as defined above:

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one to two substituents independently chosen from the group consisting of

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) –CF_3,

(4) -F, Cl, -Br or –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) –O-CF_3,

(7) -NH_2,

(8) -OH, and

(9) -C≡N,

and provided that G, L and W may not all be absent,

where W is -$S(O)_{0\text{-}2}$-, -O-, -N-, or absent, and N is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl;

where L is –CO-, --$S(O)_{1\text{-}2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond, or L is absent when G is absent, and where Ra and Rb are independently H, C_1-C_4 alkyl which are optionally substituted. with OH, C_1-C_4 alkoxy, and up to five –F;

where G is:

(I)-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(II) -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NH_2,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(III) -$(CR'R'')_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-aryl}}$ where R', R" and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(IV) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(V) -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VI) -$C(R_{C-1})(R_{C-2})$-CO-NH-R_{C-3} where R_{C-1} and R_{C-2} are independently selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_0-C_4 alkyl)- $R_{1\text{-aryl}}$, wherein $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(D) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$, wherein $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(E) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$, wherein $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(F) –$(CH_2)_{1-4}$-OH,

(G) -$(CH_2)_{1-4}$-R_{C-4}-$(CH_2)_{1-4}$-$R_{C'\text{-aryl}}$ where R_{C-4} is –O-, -S- or

(H) –NR_{C-5}- where R_{C-5} is – or C_1-C_6 alkyl, and where $R_{C'\text{-aryl}}$ is defined above, and

(I) -$(CH_2)_{1-4}$-R_{C-4}-$(CH_2)_{1-4}$-$R_{C\text{-heteroaryl}}$ where R_{C-4} and $R_{C\text{-heteroaryl}}$ are as defined above,

wherein in (C), (D) and (E) C_0 is merely a bond,and where R_{C-3} is:

(a) -H,

(b) -C_1-C_6 alkyl,

(c) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(d) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(e) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VII) -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a phenyl or heteroaryl ring where heteroaryl is as defined above and phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one, two or three of:

(F) C_1-C_6 alkyl,

(B) –CF_3,

(C) -F, Cl, -Br and –I,

(D) C_1-C_3 alkoxy,

(E) -OCF_3,

(F) -NH_2,

(G) -OH,

(H) -C≡N,

(I) $-NO_2$

(J) -CO-OH,

(K) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -(C_0-C_2 alkyl)-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(M) -O-(C_2-C_5 alkyl)-COOH, or

(N) –OR where R is as defined above,

(O)-NR-R' where R and R' are as defined above,

(P) -SR where R is as defined above,

(Q) $-CF_3$,

(R) $-OCF_3$,

(S) -N(R)COR' where R, R' are as defined above,

(T) –NRR' where R, R' are as defined above,

(U) –SR where R is as defined above,

(V) $-CH_2OH$,

(W) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(X) –CONRR' where R, R' are as defined above, or

(Y) $-SO_2$NRR' where R is as defined above, or

(VIII) $-(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH.

5. A compound according to claim 1, wherein Rc is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -S(=O)$_{0\text{-}2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -S(=O)$_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, $-CO_2H$, and $-CO_2$-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{1\text{-}4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0\text{-}4}$-heterocycloalkyl-

heterocycloalkyl; -($CR_{245}R_{250}$)$_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -[$C(R_{255})(R_{260})$]$_{1-3}$-CO-N-(R_{255})$_2$; -CH(aryl)$_2$; -CH(heteroaryl)$_2$; -CH(heterocycloalkyl)$_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or S(=O)$_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(CH$_2$)$_{0-1}$-CH((CH$_2$)$_{0-6}$-OH)-(CH$_2$)$_{0-1}$-aryl; -(CH$_2$)$_{0-1}$-CH((CH$_2$)$_{0-6}$-OH-(CH$_2$)$_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; and -(CH$_2$)$_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; -CO_2H; C≡N; -(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-aryl; -(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-heteroaryl; -(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-(CH$_2$)$_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -(CH$_2$)$_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -(CH$_2$)$_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -(CH$_2$)$_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -(CH$_2$)$_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -(CH$_2$)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -(CH$_2$)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -(CH$_2$)$_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -(CH$_2$)$_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -(CH$_2$)$_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -(CH$_2$)$_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -(CH$_2$)$_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -(CH$_2$)$_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -(CH$_2$)$_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -(CH$_2$)$_{0-4}$-O-(R_{215}); -(CH$_2$)$_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -(CH$_2$)$_{0-4}$-S-(R_{215}); -(CH$_2$)$_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -(CH$_2$)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -(CH$_2$)$_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; -$NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); -SO_2-$NR_{235}R_{240}$; -CO-$NR_{235}R_{240}$; -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), -$(CH_2)_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, -C_1-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

6. A compound according to claim 1, wherein Rc is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -$S(=O)_{0-2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -$S(=O)_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{2-4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-

heteroaryl; -($CR_{245}R_{250}$)$_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -($CR_{245}R_{250}$)$_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -($CR_{245}R_{250}$)$_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -[$C(R_{255})(R_{260})$]$_{1-3}$-CO-N-(R_{255})$_2$; -CH(aryl)$_2$; -CH(heteroaryl)$_2$; -CH(heterocycloalkyl)$_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or S(=O)$_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(CH_2)$_{0-1}$-CH((CH_2)$_{0-6}$-OH)-(CH_2)$_{0-1}$-aryl; -(CH_2)$_{0-1}$-CH((CH_2)$_{0-6}$-OH-(CH_2)$_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; and -(CH_2)$_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; -CO_2H; C≡N; -(CH_2)$_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -(CH_2)$_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -(CH_2)$_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -(CH_2)$_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-CO-aryl; -(CH_2)$_{0-4}$-CO-heteroaryl; -(CH_2)$_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-(CH_2)$_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -(CH_2)$_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -(CH_2)$_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -(CH_2)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -(CH_2)$_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -(CH_2)$_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -(CH_2)$_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -(CH_2)$_{0-4}$-O-(R_{215}); -(CH_2)$_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -(CH_2)$_{0-4}$-S-(R_{215}); -(CH_2)$_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -*F*); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -(CH_2)$_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -(CH_2)$_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl), and $N-(C_1$-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; $-NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); $-SO_2NR_{235}R_{240}$; $-CO-NR_{235}R_{240}$; $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), $-(CH_2)_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, $-C_1$-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; $-C_3$-C_7 cycloalkyl, $-(C_1$-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(C_1$-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), $-C_2$-C_6 alkenyl, $-C_2$-C_6 alkynyl, $-C_1$-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

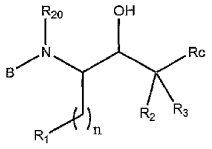
R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

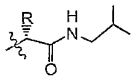
each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

7. A substituted aminoalcohol of formula (I):

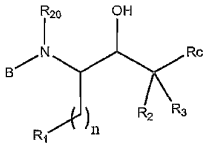


or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein B is H or C_1-C_{10} straight or branched chain alkyl; R_{20}, R_2 and R_3 are H; n is 0; R_1 is 3,5-difluorophenyl; and Rc is



where R is a C_1-C_4 straight or branched chain alkyl group, optionally substituted with –OB or $-SO_2B$.

8. 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 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 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 which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of a substituted aminoalcohol of the formula (I):



(I)

or pharmaceutically acceptable salt or ester thereof,

wherein B is H, C_1-C_{10} straight or branched chain alkyl;

wherein R_{20} is H or C_{1-6} alkyl or alkenyl

wherein n is 0 or 1;

wherein R_1 is:

(I) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, C_1-C_7 alkyl (optionally substituted with C_1-C_3 alkyl and C_1-C_3 alkoxy), –F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, -OC=O $NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(II) –CH_2-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(III) –CH_2-CH_2-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(VI) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-}aryl}$) where n_1 is zero or one and where $R_{1\text{-}aryl}$ is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) 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, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy,

(B) 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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(D) -F, Cl, -Br and –I,

(F) -C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three - 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) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(K) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(L) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(M) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(N) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl),

(VII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heteroaryl}}$) where n_1 is as defined above and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is selected from the group consisting of:

(A) pyridinyl,

(B) pyrimidinyl,

(C) quinolinyl,

(F) benzothienyl,

(G) indolyl,

(H) indolinyl,

(I) pryidazinyl,

(J) pyrazinyl,

(K) isoindolyl,

(L) isoquinolyl,

(M) quinazolinyl,

(N) quinoxalinyl,

(O) phthalazinyl,

(P) imidazolyl,
(Q) isoxazolyl,
(R) pyrazolyl,
(S) oxazolyl,
(T) thiazolyl,
(U) indolizinyl,
(V) indazolyl,
(W) benzothiazolyl,
(X) benzimidazolyl,
(Y) benzofuranyl,
(Z) furanyl,
(AA) thienyl,
(BB) pyrrolyl,
(CC) oxadiazolyl,
(DD) thiadiazolyl,
(EE) triazolyl,
(FF) tetrazolyl,
(II) oxazolopyridinyl,
(JJ) imidazopyridinyl,
(KK) isothiazolyl,
(LL) naphthyridinyl,
(MM) cinnolinyl,
(NN) carbazolyl,
(OO) beta-carbolinyl,
(PP) isochromanyl,
(QQ) chromanyl,
(SS) tetrahydroisoquinolinyl,
(TT) isoindolinyl,
(UU) isobenzotetrahydrofuranyl,
(VV) isobenzotetrahydrothienyl,
(WW) isobenzothienyl,
(XX) benzoxazolyl,
(YY) pyridopyridinyl,

(ZZ) benzotetrahydrofuranyl,
(AAA) benzotetrahydrothienyl,
(BBB) purinyl,
(CCC) benzodioxolyl,
(DDD) triazinyl,
(EEE) phenoxazinyl,
(FFF) phenothiazinyl,
(GGG) pteridinyl,
(HHH) benzothiazolyl,
(III) imidazopyridinyl,
(JJJ) imidazothiazolyl,
(KKK) dihydrobenzisoxazinyl,
(LLL) benzisoxazinyl,
(MMM) benzoxazinyl,
(NNN) dihydrobenzisothiazinyl,
(OOO)benzopyranyl,
(PPP) benzothiopyranyl,
(QQQ) coumarinyl,
(RRR) isocoumarinyl,
(SSS) chromonyl,
(TTT) chromanonyl, and
(UUU) pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n1}-$ 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(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,

(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterosryl}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen,

(VIII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1\text{-heterocycle}}$) where n_1 is as defined above and $R_{1\text{-heterocycle}}$ is selected from the group consisting of:

(A) morpholinyl,

(B) thiomorpholinyl,

(C) thiomorpholinyl S-oxide,

(D) thiomorpholinyl S,S-dioxide,

(E) piperazinyl,

(F) homopiperazinyl,

(G) pyrrolidinyl,

(H) pyrrolinyl,

(I) tetrahydropyranyl,

(J) piperidinyl,

(K) tetrahydrofuranyl,

(L) tetrahydrothienyl,

(M) homopiperidinyl,

(N) homomorpholinyl,

(O) homothiomorpholinyl,

(P) homomorpholinyl S-oxide,

(Q) homothiomorpholinyl S,S-dioxide, and

(R) oxazolidinonyl,

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1\text{-heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_6 alkoxy,

(6) –C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two, or three –F,

(7) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ are as defined below,

(8) –OH,

(9) -C≡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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) $-SO_2$-$NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), or

(15) =O, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen; or

(IX) G-L-A-W-

where A is:

(I) phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl optionally substituted with one or two of the following substituents on the ring:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') R, R'defined below

(D) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R is H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, or

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three of $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, $-OCF_3$, $-NH_2$, -OH, and-CN, and provided that G, L and W may not all be absent;

(II) $R_{1\text{-heteroaryl}}$ as defined above, where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one, two, three, or four substituents independently chosen from the group consisting of:

(A) $-NO_2$,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') where R, R' are defined below,

(D) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are independently H, C_1-C_6 alkyl, and-$(CH_2)_{0\text{-}2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(I) $-CH_2OH$,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(L) $-SO_2$NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) C_1-C_6 alkyl,

(O) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, and

(P) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three substituent indepedendly chosen from the group consisting of $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, $-OCF_3$, $-NH_2$, -OH, and-CN,

and provided that G, L and W may not all be absent, or

(III) $R_{1\text{-heterocycle}}$ as defined above:

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one to two substituents independently chosen from the group consisting of

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) $-CF_3$,

(4) -F, Cl, -Br or –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) $-O-CF_3$,

(7) $-NH_2$,

(8) -OH, and

(9) -C≡N,

and provided that G, L and W may not all be absent,

where W is $-S(O)_{0-2}-$, -O-, -N-, or absent, and N is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl;

where L is –CO-, $-S(O)_{1-2}-$, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, $-SO_2NRa-$, $-N(Ra)SO_2-$, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond, or L is absent when G is absent, and where Ra and Rb are independently H, C_1-C_4 alkyl which are optionally substituted. with OH, C_1-C_4 alkoxy, and up to five –F;

where G is:

(I)-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) $-NH_2$,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) $-C_4$-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(II) -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) -COOH,

(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) $-NH_2$,

(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) $-C_2$-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) $-C_2$-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) $-C_4$-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(III) -(CR'R")$_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-aryl}}$ where R', R" and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(IV) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(V) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VI) -C($R_{C\text{-}1}$)($R_{C\text{-}2}$)-CO-NH-$R_{C\text{-}3}$ where $R_{C\text{-}1}$ and $R_{C\text{-}2}$ are independently selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_0-C_4 alkyl)- $R_{1\text{-aryl}}$, wherein $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(D) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$, wherein $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(E) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$, wherein $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(F) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-OH,

(G) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C'\text{-aryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ is –O-, -S- or

(H) $-NR_{C-5}-$ where R_{C-5} is – or C_1-C_6 alkyl, and where $R_{C'-aryl}$ is defined above, and

(I) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{1-4}-R_{C-heteroaryl}$ where R_{C-4} and $R_{C-heteroaryl}$ are as defined above,

wherein in (C), (D) and (E) C_0 is merely a bond,and where R_{C-5} is:

(a) -H,

(b) -C_1-C_6 alkyl,

(c) -(C_0-C_4 alkyl)-R_{1-aryl} where R_{1-aryl} is as defined above,

(d) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1-heteroaryl}$ where $R_{1-heteroaryl}$ is as defined above,

(e) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1-heterocycle}$ where $R_{1-heterocycle}$ is as defined above,

(VII) -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a phenyl or heteroaryl ring where heteroaryl is as defined above and phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one, two or three of:

(G) C_1-C_6 alkyl,

(B) $-CF_3$,

(C) -F, Cl, -Br and –I,

(D) C_1-C_3 alkoxy,

(E) $-OCF_3$,

(F) $-NH_2$,

(G) -OH,

(H) -C≡N,

(I) $-NO_2$

(J) -CO-OH,

(K) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -(C_0-C_2 alkyl)-(R_{1-aryl}) where R_{1-aryl} is as defined above,

(L) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(M) -O-(C_2-C_5 alkyl)-COOH, or

(N) –OR where R is as defined above,

(O)-NR-R' where R and R' are as defined above,

(P) -SR where R is as defined above,

(Q) $-CF_3$,

(R) $-OCF_3$,

(S) -N(R)COR' where R, R' are as defined above,

(T) –NRR' where R, R' are as defined above,

(U) –SR where R is as defined above,

(V) $-CH_2OH$,

(W) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(X) –CONRR' where R, R' are as defined above, or

(Y) $-SO_2NRR'$ where R is as defined above, or

(VIII) $-(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH;

wherein R_2 is selected from the group consisting of:

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are as defined above,

(III) $-(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{2\text{-}1}$ where $R_{2\text{-}1}$ is $R_{1\text{-aryl}}$ or $R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ and $R_{1\text{-heteroaryl}}$ are as defined above;

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl, and

(VI) $-(CH_2)_{0\text{-}4}$- C_3-C_7 cycloalkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of -F, -Cl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are -H or C_1-C_6 alkyl;

wherein R_3 is selected from the group consisting of:

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-}a}R_{1\text{-}b}$ where $R_{1\text{-}a}$ and $R_{1\text{-}b}$ are as defined above,

(III) -$(CH_2)_{0-4}$-R_{2-1} where R_{2-1} is R_{1-aryl} or $R_{1-heteroaryl}$ where R_{1-aryl} and $R_{1-heteroaryl}$ are as defined above;

(IV) C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds,

(V) C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, and

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

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 and seven carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of –O-, -S-, -SO_2-, -NR_{N-2}-, where R_{N-2} is as defined below; and

wherein R_C is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -S(=O)$_{0-2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -S(=O)$_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -$[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; -CH(aryl)$_2$; -CH(heteroaryl)$_2$; -CH(heterocycloalkyl)$_2$; -CH(aryl)(heteroaryl); cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or S(=O)$_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-1}$-CH(($(CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-aryl; -$(CH_2)_{0-1}$-CH(($(CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2; (C_1-C_6

alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$; -H; and -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$); wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; -NO_2; halogen; –CO_2H; C≡N; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-CO-aryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heteroaryl; -$(CH_2)_{0-4}$-CO-heterocycloalkyl;-$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-O-R_{215}; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{215})-CO-R_{220}; -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(OR_{240})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{215})$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH; -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}); -$(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{215})-SO_2-R_{220}; and -$(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; $-NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); $-SO_2$-$NR_{235}R_{240}$; -CO-$NR_{235}R_{240}$; $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(heteroaryl), $-(CH_2)_{0\text{-}2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, $-C_1$-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; $-C_3$-C_7 cycloalkyl, $-(C_1$-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(C_1$-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), $-C_2$-C_6 alkenyl, $-C_2$-C_6 alkynyl, $-C_1$-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4

hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

9. A method according to claim 5, wherein R_1 is is G-L-A-E-W-, wherein

E is a bond or C_1-C_3 alkylene;

A is:

(I) aryl or cycloalkyl where each aryl or cycloalkyl is optionally substituted with one, two or three independently selected R_{100} groups, where R_{100} is

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R')R, where R and R' are independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl, or -$(CH_2)_{0-2}$-aryl or -$(CH_2)_{0-2}$-cycloalkyl, where each aryl or cycloalkyl is optionally substituted with halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, or di(C_1-C_6)alkylamino,

(D) $-CO_2-R_{25}$, where R_{25} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl,

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-cycloalkyl,

(c) -$(CH_2)_{0-2}$-aryl, where the aryl is optionally substituted with halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, or di(C_1-C_6)alkylamino, and

(d) hydrogen,

(E) -NH-CO_2-R_{25},

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-CO_2H,

(G) –NRR',

(H) –SR,

(I) -CH_2OH,

(J) –C(O)-(C_1-C_6)alkyl,

(K) –C(O)NRR',

(L) -SO_2NRR'

(M) -CO_2H,

(N) C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkenyl with one or two double bonds, -C_1-C_6 alkynyl with one or two triple bonds, -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkoxy, -OCF_3, -NH_2, -OH, or -CN,

(O) halogen, and

(P) –$(CH_2)_{0-2}$-O-$(CH_2)_{0-2}$-OH;

(II) heteroaryl, provided that, when E is a bond, the heteroaryl group is bonded through one of its carbon atoms to W, and where the heteroaryl is optionally substituted with one or two independently selected R_{100} groups;

(III) heterocycle, provided that, when E is a bond, the heterocycle group is bonded through one of its carbon atoms to W, where the heterocycle is optionally substituted with one or two independently selected R_{200} groups, where R_{200} is

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) –CF_3,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) –OCF_3,

(7) $-NH_2$,

(8) -OH, or

(9) -C≡N;

W is a bond, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -O-, -N(R)- where R is hydrogen or C_1-C_4 alkyl;

L is a bond or absent when G is absent, or L is –C(O)-, -S(O)-, $-SO_2-$, -O-, $-C(R_{110})(R_{112})O-$, $-OC(R_{110})(R_{112})-$, $-N(R_{110})-$, $-CON(R_{110})-$, $-N(R_{110})CO-$, $-C(R_{110})(R')-$, $-C(OH)R_{110}-$, $-SO_2NR_{110}-$, $-N(R_{110})SO_2-$, $-N(R_{110})CON(R_{112})-$, $N(R_{110})CSN(R_{112})-$, $-OCO_2-$, $-NCO_2-$, or $-OCON(R_{110})-$, where R_{110} and R_{112} are independently hydrogen, or C_1-C_4 alkyl, where C_1-C_4 alkyl is optionally substituted with OH, C_1-C_4 alkoxy, or one to five F;

G is absent or:

(I) C_1-C_{10} alkyl, optionally substituted with up to three groups independently selected from

(A) $-CO_2H$,

(B) $-CO_2(C_1$-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) -NRR',

(F) $-C_1$-C_6 haloalkyl,

(G) $-(C_1$-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) $-C_1$-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) $-C_1$-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) $-C_1$-C_{10} alkyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) aryl optionally substituted with R_{100},

(L) heteroaryl optionally substituted with R_{100},

(M) C_1-C_6 alkyl,

(II) $-(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:

(A) $-CO_2H$,

(B) $-CO_2-(C_1$-C_4 alkyl),

(C) C_1-C_6 alkoxy,

(D) -OH,

(E) $-NH_2$,

(F) -C_1-C_6 haloalkyl,

(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),

(H) -C_1-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,

(I) -C_1-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,

(J) -C_1-C_{10} alkyl chain with one double bond and one triple bond,

(K) aryl optionally substituted with R_{100},

(L) heteroaryl optionally substituted with R_{100},

(m) mono(C_1-C_6 alkyl)amino, and

(n) di(C_1-C_6 alkyl) amino,

(o) C_1-C_6 alkyl,

(III) -$(CRR)_{0-4}$-aryl where aryl is optionally substituted with R_{100},

(IV) -$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(V) -$(CH_2)_{0-4}$-heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(VI) -$C(R_{10})(R_{12})$-CO-NH-R_{14} where

R_{10} and R_{12} are the same or different and are selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(D) -(C_1-C_4 alkyl)- heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(E) -(C_1-C_4 alkyl)- heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(F) heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(G) heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(H) -$(CH_2)_{1-4}$-OH,

(I) -$(CH_2)_{1-4}$-Y-$(CH_2)_{1-4}$-aryl where Y is –O-, -S- or

–NR_{C-5}- where R_{16} is hydrogen or C_1-C_6 alkyl, and where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(J) -$(CH_2)_{1-4}$-Y-$(CH_2)_{1-4}$- heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups, and

(K) -aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups, and

R_{14} is:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(D) -heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(E) -heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups,

(F) -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, where the aryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(G) -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl where the heteroaryl is optionally substituted with one, two, or three independently selected R_{100} groups,

(H) -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycle, where the heterocycle is optionally substituted with one or two R_{200} groups, or

(I) –$(CH_2)_{0-2}$-O-$(CH_2)_{0-2}$-OH;R_4 and R_5 are independently hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkoxy or C_1-C_4 alkyl.

10. A compound according to claim 5, wherein R_1 is is -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, =O, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, -OC(=O)-amino, -amino-C(=O)O-, and -OC(=O)-mono- or dialkylamino, or C_1-C_{10} alkyl optionally substituted -C_1-C_3 alkoxy, or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -C_1-C_6 alkyl-aryl, -C_1-C_6 alkyl-heteroaryl, or –C_1-C_6 alkyl-heterocyclyl, where the ring portions of each are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -$NR_7R'_7$, -C(=O)-(C_1-C_4) alkyl, -SO_2-amino, -SO_2-mono or dialkylamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono or dialkylamino, -SO_2-(C_1-C_4) alkyl, or

-C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 groups which are independently a halogen, or

C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino and -C_1-C_3 alkyl, or

C_2-C_6 alkenyl, alk(di)enyl, C_2-C_6 alkynyl or alk(di)ynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino; and the heterocyclyl group is optionally further substituted with oxo.

11. A method according to claim 8, wherein R_1 is:

(I) C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of C_1-C_3 alkyl, C_1-C_7 alkyl (optionally substituted with C_1-C_3 alkyl and C_1-C_3 alkoxy), –F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl, -OC=O $NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(II) –CH_2-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(III) –CH_2-CH_2-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl),

(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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(V) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(VI) -$(CH_2)_{n1}$-(R_{1-aryl}) where n_1 is zero or one and where R_{1-aryl} is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl optionally substituted with one, two, three or four of the following substituents on the aryl ring:

(A) 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, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy,

(B) 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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(D) -Cl, -Br and –I,

(F) -C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three - 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) 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, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(K) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(L) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(M) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above, or

(N) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl),

(VII) -$(CH_2)_{n1}$-($R_{1-heteroaryl}$) where n_1 is as defined above and where $R_{1-heteroaryl}$ is selected from the group consisting of:

(A) pyridinyl,

(B) pyrimidinyl,
(C) quinolinyl,
(F) benzothienyl,
(G) indolyl,
(H) indolinyl,
(I) pryidazinyl,
(J) pyrazinyl,
(K) isoindolyl,
(L) isoquinolyl,
(M) quinazolinyl,
(N) quinoxalinyl,
(O) phthalazinyl,
(P) imidazolyl,
(Q) isoxazolyl,
(R) pyrazolyl,
(S) oxazolyl,
(T) thiazolyl,
(U) indolizinyl,
(V) indazolyl,
(W) benzothiazolyl,
(X) benzimidazolyl,
(Y) benzofuranyl,
(Z) furanyl,
(AA) thienyl,
(BB) pyrrolyl,
(CC) oxadiazolyl,
(DD) thiadiazolyl,
(EE) triazolyl,
(FF) tetrazolyl,
(II) oxazolopyridinyl,
(JJ) imidazopyridinyl,
(KK) isothiazolyl,
(LL) naphthyridinyl,

(MM) cinnolinyl,
(NN) carbazolyl,
(OO) beta-carbolinyl,
(PP) isochromanyl,
(QQ) chromanyl,
(SS) tetrahydroisoquinolinyl,
(TT) isoindolinyl,
(UU) isobenzotetrahydrofuranyl,
(VV) isobenzotetrahydrothienyl,
(WW) isobenzothienyl,
(XX) benzoxazolyl,
(YY) pyridopyridinyl,
(ZZ) benzotetrahydrofuranyl,
(AAA) benzotetrahydrothienyl,
(BBB) purinyl,
(CCC) benzodioxolyl,
(DDD) triazinyl,
(EEE) phenoxazinyl,
(FFF) phenothiazinyl,
(GGG) pteridinyl,
(HHH) benzothiazolyl,
(III) imidazopyridinyl,
(JJJ) imidazothiazolyl,
(KKK) dihydrobenzisoxazinyl,
(LLL) benzisoxazinyl,
(MMM) benzoxazinyl,
(NNN) dihydrobenzisothiazinyl,
(OOO)benzopyranyl,
(PPP) benzothiopyranyl,
(QQQ) coumarinyl,
(RRR) isocoumarinyl,
(SSS) chromonyl,
(TTT) chromanonyl, and

(UUU) pyridinyl-N-oxide,

where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group is bonded to $-(CH_2)_{n1}-$ 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(6) -C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two, or three -F,

(7) $-NR_{N\text{-}2}R_{N\text{-}3}$ where $R_{N\text{-}2}$ and $R_{N\text{-}3}$ are as defined below,

(8) –OH,

(9) -C≡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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) $-SO_2$-$NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, or

(14) $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl), with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen,

(VIII) $-(CH_2)_{n1}-(R_{1\text{-heterocycle}})$ where n_1 is as defined above and $R_{1\text{-heterocycle}}$ is selected from the group consisting of:

(A) morpholinyl,

(B) thiomorpholinyl,

(C) thiomorpholinyl S-oxide,
(D) thiomorpholinyl S,S-dioxide,
(E) piperazinyl,
(F) homopiperazinyl,
(G) pyrrolidinyl,
(H) pyrrolinyl,
(I) tetrahydropyranyl,
(J) piperidinyl,
(K) tetrahydrofuranyl,
(L) tetrahydrothienyl,
(M) homopiperidinyl,
(N) homomorpholinyl,
(O) homothiomorpholinyl,
(P) homomorpholinyl S-oxide,
(Q) homothiomorpholinyl S,S-dioxide, and
(R) oxazolidinonyl,

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group is bonded by any atom of the parent $R_{1\text{-heterocycle}}$ group substituted by hydrogen such that the new bond to the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group replaces the hydrogen atom and its bond, where heterocycle 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, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are as defined above, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(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≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, $-NR_{1\text{-a}}R_{1\text{-b}}$ where $R_{1\text{-a}}$ and $R_{1\text{-b}}$ are -H or C_1-C_6 alkyl,

(4) -F, Cl, -Br and –I,

(5) C_1-C_6 alkoxy,

(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,

(9) -C≡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≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, -$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are -H or C_1-C_6 alkyl,

(11) –CO-(C_1-C_4 alkyl),

(12) –SO_2-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(13) –CO-$NR_{1-a}R_{1-b}$ where R_{1-a} and R_{1-b} are as defined above,

(14) –SO_2-(C_1-C_4 alkyl), or

(15) =O, with the proviso that when n_1 is zero $R_{1\text{-heterocycle}}$ is not bonded to the carbon chain by nitrogen; or

(IX) G-L-A-W-

where A is:

(I) phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthalyl, tetralinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl optionally substituted with one or two of the following substituents on the ring:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') R, R'defined below

(D) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R is H, C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, or

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN, and provided that G, L and W may not all be absent;

(II) $R_{1\text{-heteroaryl}}$ as defined above, where the $R_{1\text{-heteroaryl}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one, two, three, or four substituents independently chosen from the group consisting of:

(A) -NO_2,

(B) -C≡N,

(C) -N(R)CO(R') where R, R' are defined below,

(D) -CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(E) -NH-CO-O-$R_{N\text{-}5}$ where $R_{N\text{-}5}$ is as defined above,

(F) -O-(C_2-C_6 alkyl)-COOH,

(G) –NRR' where R, R' are independently H, C_1-C_6 alkyl, and-$(CH_2)_{0-2}$-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(H) –SR where R and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(I) -CH_2OH,

(J) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(K) –CONRR' where R, R' and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,

(L) -SO_2NRR' where R, R' are H, C_1-C_6 alkyl,

(M) -COOH,

(N) -C_1-C_6 alkyl,

(O) -C_2-C_6 alkenyl with one or two double bonds, and

(P) -C_2-C_6 alkynyl with one or two triple bonds,

wherein each of (N), (O) and (P) may be optionally substituted by one to three substituent indepedendly chosen from the group consisting of -CF_3, -F, -Cl, -Br, -I, C_1-C_3 alkyoxy, –OCF_3, -NH_2, -OH, and-CN,

and provided that G, L and W may not all be absent, or

(III) $R_{1\text{-heterocycle}}$ as defined above:

where the $R_{1\text{-heterocycle}}$ group bonds to the subsistent W by a ring carbon atom, and where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is optionally substituted with one to two substituents independently chosen from the group consisting of

(1) =O,

(2) C_1-C_3 alkyl,

(3) –CF_3,

(4) -F, Cl, -Br or –I,

(5) C_1-C_3 alkoxy,

(6) –O-CF_3,

(7) -NH_2,

(8) -OH, and

(9) -C≡N,

and provided that G, L and W may not all be absent,

where W is -$S(O)_{0\text{-}2}$-, -O-, -N-, or absent, and N is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl;

where L is –CO-, --$S(O)_{1\text{-}2}$-, -O-, -C(Ra)(Rb)O-, -OC(Ra)(Rb)-, -N(Ra)-, -CON(Ra)-, -N(Ra)CO-, -C(Ra)(Rb)-,-C(OH)Ra-, -SO_2NRa-, -N(Ra)SO_2-, -N(Ra)CON(Rb)-, N(Ra)CSN(Rb)-, -OCOO-, -NCOO-, OCON(Ra)-, a bond, or L is absent when G is absent, and where Ra and Rb are independently H, C_1-C_4 alkyl which are optionally substituted. with OH, C_1-C_4 alkoxy, and up to five –F;

where G is:

(I)-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of:

(A) -COOH,
(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),
(C) C_1-C_6 alkoxy,
(D) -OH,
(E) -NH_2,
(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F
(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),
(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,
(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,
(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,
(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,
(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(II) -$(CH_2)_{0\text{-}3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl where cycloalkyl can be optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of:
(A) -COOH,
(B) -CO-O-(C_1-C_4 alkyl),
(C) C_1-C_6 alkoxy,
(D) -OH,
(E) -NH_2,
(F) -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one to five –F
(G) -(C_1-C_{10} alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl),
(H) –C_2-C_{10} alkenyl with one or two double bonds,
(I) –C_2-C_{10} alkynyl with one or two triple bonds,
(J) –C_4-C_{10} hydrocarbyl chain with one double bond and one triple bond,
(K) -$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,
(L) -$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(III) -$(CR'R'')_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-aryl}}$ where R', R" and $R_{1\text{-aryl}}$ are as defined above,
(IV) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,
(V) -$(CH_2)_{0\text{-}4}$-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,
(VI) -$C(R_{C\text{-}1})(R_{C\text{-}2})$-CO-NH-$R_{C\text{-}3}$ where $R_{C\text{-}1}$ and $R_{C\text{-}2}$ are independently selected from the group consisting of:

(A) -H,

(B) -C_1-C_6 alkyl,

(C) -(C_0-C_4 alkyl)- $R_{1\text{-aryl}}$, wherein $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(D) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$, wherein $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(E) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$, wherein $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(F) –$(CH_2)_{1\text{-}4}$-OH,

(G) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C'\text{-aryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ is –O-, -S- or

(H) –$NR_{C\text{-}5}$- where $R_{C\text{-}5}$ is – or C_1-C_6 alkyl, and where $R_{C'\text{-aryl}}$ is defined above, and

(I) -$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-}4}$-$(CH_2)_{1\text{-}4}$-$R_{C\text{-heteroaryl}}$ where $R_{C\text{-}4}$ and $R_{C\text{-heteroaryl}}$ are as defined above,

wherein in (C), (D) and (E) C_0 is merely a bond,and where $R_{C\text{-}3}$ is:

(a) -H,

(b) -C_1-C_6 alkyl,

(c) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-aryl}}$ where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(d) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heteroaryl}}$ where $R_{1\text{-heteroaryl}}$ is as defined above,

(e) -(C_0-C_4 alkyl)-$R_{1\text{-heterocycle}}$ where $R_{1\text{-heterocycle}}$ is as defined above,

(VII) -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a phenyl or heteroaryl ring where heteroaryl is as defined above and phenyl and heteroaryl are optionally substituted with one, two or three of:

(H) C_1-C_6 alkyl,

(B) –CF_3,

(C) -F, Cl, -Br and –I,

(D) C_1-C_3 alkoxy,

(E) -OCF_3,

(F) -NH_2,

(G) -OH,

(H) -C≡N,

(I) -NO_2

(J) -CO-OH,

(K) -CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is selected from the group consisting of:

(a) C_1-C_6 alkyl, and

(b) -(C_0-C_2 alkyl)-($R_{1\text{-aryl}}$) where $R_{1\text{-aryl}}$ is as defined above,

(L) -NH-CO-O-R_{N-5} where R_{N-5} is as defined above,

(M) -O-(C_2-C_5 alkyl)-COOH, or

(N) –OR where R is as defined above,

(O)-NR-R' where R and R' are as defined above,

(P) -SR where R is as defined above,

(Q) -CF_3,

(R) -OCF_3,

(S) -N(R)COR' where R, R' are as defined above,

(T) –NRR' where R, R' are as defined above,

(U) –SR where R is as defined above,

(V) -CH_2OH,

(W) –CO-(C_1-C_6) alkyl,

(X) –CONRR' where R, R' are as defined above, or

(Y) -SO_2NRR' where R is as defined above, or

(VIII) –$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH.

12. A method according to claim 8, wherein Rc is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -S(=O)$_{0-2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -S(=O)$_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{1-4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -$[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$; -CH(aryl)$_2$; -CH(heteroaryl)$_2$; -CH(heterocycloalkyl)$_2$; -CH(aryl)(heteroaryl);

cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{240}$, or $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$-aryl; $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)$-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$; -H; and $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$; wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; $-NO_2$; halogen; $-CO_2H$; C≡N; $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkenyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkynyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ cycloalkyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO$-aryl; $-(CH_2)_{0-4}-CO$-heteroaryl; $-(CH_2)_{0-4}-CO$-heterocycloalkyl; $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ cycloalkyl); $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{215})-CO-R_{220}$; $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$-COOH; $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-SO_2-R_{220}$; and $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; $-NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); $-SO_2-NR_{235}R_{240}$; $-CO-NR_{235}R_{240}$; $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), $-(CH_2)_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, $-C_1$-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; $-C_3$-C_7 cycloalkyl, $-(C_1$-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(C_1$-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), $-C_2$-C_6 alkenyl, $-C_2$-C_6 alkynyl, $-C_1$-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; -aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

13. A method according to claim 8, wherein Rc is selected from the group consisting of C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O $NR_{235}R_{240}$, -$S(=O)_{0-2}$ R_{235}, -NR_{235}C=O $NR_{235}R_{240}$, -C=O $NR_{235}R_{240}$, and -$S(=O)_2$ $NR_{235}R_{240}$; -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl); -$(CR_{245}R_{250})_{2-4}$-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heteroaryl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-heterocycloalkyl; -$(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocycloalkyl-aryl; -[$C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$;

$-CH(aryl)_2$; $-CH(heteroaryl)_2$; $-CH(heterocycloalkyl)_2$; $-CH(aryl)(heteroaryl)$;
cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocycloalkyl wherein one carbon of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with one or two NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{240}$, or $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl); C_2-C_{10} alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_{10} alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$-aryl; $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl; -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl); $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)$-phenyl-NO_2; (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$; -H; and $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$; wherein

each aryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200};

each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; OH; $-NO_2$; halogen; $-CO_2H$; C≡N; $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkenyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkynyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ cycloalkyl); $-(CH_2)_{0-4}-CO$-aryl; $-(CH_2)_{0-4}-CO$-heteroaryl; $-(CH_2)_{0-4}-CO$-heterocycloalkyl;$-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ cycloalkyl); $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-O-R_{215}$; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{215})-CO-R_{220}$; $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl); $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$; $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$; $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F); C_3-C_7 cycloalkyl; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups; $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-SO_2-R_{220}$; and $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl;

wherein each aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210} or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein each heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), and N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; halogen; C_1-C_6 alkoxy; C_1-C_6 haloalkoxy; $-NR_{220}R_{225}$; OH; C≡N; C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -CO-(C_1-C_4 alkyl); $-SO_2-NR_{235}R_{240}$; $-CO-NR_{235}R_{240}$; $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl); and =O;

R_{215} at each occurrence is independently selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), $-(CH_2)_{0-2}$-(heterocycloalkyl); wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}; wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210}; wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from the group consisting of -H, $-C_1$-C_6 alkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, amino C_1-C_6 alkyl; halo C_1-C_6 alkyl; $-C_3$-C_7 cycloalkyl, $-(C_1$-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(C_1$-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), $-C_2$-C_6 alkenyl, $-C_2$-C_6 alkynyl, $-C_1$-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocycloalkyl;

wherein the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

wherein the heterocycloalkyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

wherein each heteroaryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, optionally where one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from the group consisting of H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkenyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; C_2-C_6 alkynyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl); -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups; -(C_1-C_4 alkyl)-aryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl; -(C_1-C_4 alkyl)-heterocycloalkyl; –aryl; -heteroaryl; -heterocycloalkyl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl; and; -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocycloalkyl; wherein

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

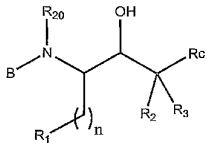
each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210};

each heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{200},

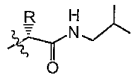
each heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210}.

14. 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 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 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 which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of a substituted aminoalcohol of the formula (I):

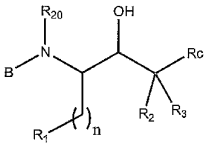


or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein B is H or C_1-C_{10} straight or branched chain alkyl; R_{20}, R_2 and R_3 are H; n is 0; R_1 is 3,5-difluorophenyl; and Rc is



where R is a C_1-C_4 straight or branched chain alkyl group, optionally substituted with –OB or $-SO_2B$.

15. A method for making a compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein B, R_{20}, R_2, R_3, n and Rc are as defined in claim 1.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/19067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C237/20 A61K31/16 A61P25/28

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 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 559 111 A (GÖSCHKE ET. AL.) 24 September 1996 (1996-09-24) cited in the application column 12, line 36 -column 14, line 6; claims; examples ---	2,4-6
A	EP 1 106 609 A (SEIKAGAKU CORPORATION) 13 June 2001 (2001-06-13) page 2, line 12 - line 50; claims; examples ---	1-15
A	WO 01 00665 A (OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION) 4 January 2001 (2001-01-04) page 1 -page 5; claims; examples ---	1-15
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 October 2002	17/10/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Helps, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/19067

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8,9, 11-14 are 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. [X] Claims Nos.: 1-6,8-15 (part)
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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-6,8-15 (part)

The scope of the claims is so broad that a complete search cannot be carried out within a reasonable time limit. Since there are no reported examples of synthesised compounds in the description, it is not clear which embodiments of the invention have actually been investigated. The search for compounds per se was concentrated on the more limited definition of homostatine analogues in claim 7, as well as for the use of homostatine analogues for the treatment of Alzheimers disease (see Guidelines, B-III, 3.7).

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 02/19067

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 719 141 A (RASETTI ET. AL.) 17 February 1998 (1998-02-17) column 12, line 40 -column 13, line 41; claims; examples	1-15
A	S. ATSUUMI ET. AL.: "Renin Inhibitors. I. Synthesis and Structure-ACtivity Relationships of Transition-State Inhibitors containing Homostatine Analogues at the Scissile Bond. " CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 40, no. 2, 1992, pages 364-70, XP001106508 chart 3 compound 16, Table 1	7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/19067

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5559111	A	24-09-1996	AT	183997 T	15-09-1999
			AU	1642095 A	26-10-1995
			AU	699616 B2	10-12-1998
			AU	1642195 A	26-10-1995
			AU	1642395 A	26-10-1995
			BR	1100656 A3	06-06-2000
			CA	2147044 A1	19-10-1995
			CA	2147052 A1	19-10-1995
			CA	2147056 A1	19-10-1995
			CN	1117960 A	06-03-1996
			CZ	9500976 A3	15-11-1995
			DE	59506707 D1	07-10-1999
			DK	678503 T3	20-03-2000
			EP	0678503 A1	25-10-1995
			EP	0678514 A1	25-10-1995
			EP	0678500 A1	25-10-1995
			ES	2137478 T3	16-12-1999
			FI	951771 A	19-10-1995
			FI	951772 A	19-10-1995
			FI	951773 A	19-10-1995
			GR	3031997 T3	31-03-2000
			HU	74074 A2	28-10-1996
			HU	72110 A2	28-03-1996
			HU	71701 A2	29-01-1996
			IL	113403 A	24-07-2001
			JP	8053434 A	27-02-1996
			JP	3240322 B2	17-12-2001
			JP	8081430 A	26-03-1996
			JP	8027079 A	30-01-1996
			NO	951441 A	19-10-1995
			NO	951442 A	19-10-1995
			NO	951443 A	19-10-1995
			NZ	270936 A	24-06-1997
			NZ	270938 A	26-11-1996
			NZ	270939 A	20-12-1996
			TW	402582 B	21-08-2000
			US	5606078 A	25-02-1997
			US	5659065 A	19-08-1997
			US	5654445 A	05-08-1997
			US	5646143 A	08-07-1997
			US	5627182 A	06-05-1997
			US	5705658 A	06-01-1998
			ZA	9503050 A	08-11-1995
			ZA	9503051 A	18-10-1995
			ZA	9503052 A	18-10-1995
EP 1106609	A	13-06-2001	EP	1106609 A2	13-06-2001
			JP	2001226362 A	21-08-2001
			US	2001003741 A1	14-06-2001
WO 0100665	A	04-01-2001	AU	5771500 A	31-01-2001
			AU	5773500 A	31-01-2001
			EP	1196609 A2	17-04-2002
			EP	1194449 A2	10-04-2002
			WO	0100663 A2	04-01-2001
			WO	0100665 A2	04-01-2001
			US	2002049303 A1	25-04-2002
			US	2002115600 A1	22-08-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/19067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0100665 A		AU 2464901 A	07-08-2001
		WO 0155174 A2	02-08-2001
		US 2001044521 A1	22-11-2001
US 5719141 A	17-02-1998	AU 3053495 A	28-03-1996
		CA 2158227 A1	16-03-1996
		CN 1169986 A	14-01-1998
		CZ 9502365 A3	15-05-1996
		EP 0702004 A2	20-03-1996
		FI 954255 A	16-03-1996
		HU 74453 A2	30-12-1996
		JP 8176087 A	09-07-1996
		NO 953629 A	18-03-1996
		NZ 272999 A	27-07-1997
		ZA 9507726 A	15-03-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(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,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

(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 マイラード、マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア、レッドウッド ショアーズ、ショーバード サークル ２１９
(72)発明者 タッカー、ジョン、アラン
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 ３７

Ｆターム(参考) 4C206 AA01 AA03 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AC41 AC52 AC53 AC80 BN10 BU32
BV21