

(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2008-543844

(P2008-543844A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/10</b> (2006.01)	C07D 487/10	4C050
<b>C07D 491/107</b> (2006.01)	C07D 491/107 C S P	4C084
<b>A61K 31/527</b> (2006.01)	A61K 31/527	4C086
<b>A61K 31/551</b> (2006.01)	A61K 31/551	4C206
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-516979 (P2008-516979)  
 (86) (22) 出願日 平成18年6月12日 (2006.6.12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年2月12日 (2008.2.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/022828  
 (87) 国際公開番号 W02006/138217  
 (87) 国際公開日 平成18年12月28日 (2006.12.28)  
 (31) 優先権主張番号 60/690,538  
 (32) 優先日 平成17年6月14日 (2005.6.14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

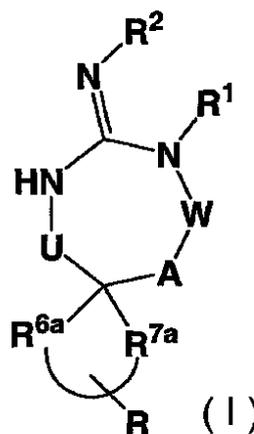
(71) 出願人 596129215  
 シェーリング コーポレイション  
 Schering Corporation  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07  
 033-0530, ケニルワース, ギャロ  
 ッピング ヒル ロード 2000  
 (71) 出願人 507195014  
 ファーマコピア, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08  
 512, クランベリー, イーストパー  
 ク ブールバード 3000  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アスパルチルプロテアーゼ阻害剤

## (57) 【要約】

式 I の化合物、または立体異性体、互変異性体、あるいは薬剤として許容されるその塩または溶媒和物（式中、U、W、A、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6a</sup>、およびR<sup>7</sup>は、本明細書に定義される通りである）、ならびに式 I の化合物を含む薬剤組成物をここに開示する。また、アスパルチルプロテアーゼを阻害する方法、特に、心疾患、認知疾患、および神経変性疾患の治療方法を開示する。また、式 I の化合物を、コリンエステラーゼ阻害剤あるいはムスカリン性m<sub>1</sub>アゴニストまたはm<sub>2</sub>アンタゴニストと併用して、認知疾患または神経変性疾患を治療する方法を開示する。

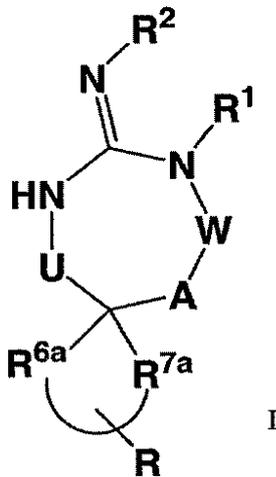


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式

【化 1】



10

を有する化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または溶媒和物であって、  
式 中、

20

W は、結合、 $-C(=S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-N(R^5)-$ 、または  $-C(=N(R^5))-$  であり、

U は、結合、 $-N(R^5)-$ 、 $-(C(R^6)(R^7))-$ 、または  $-(C(R^6)(R^7))(C(R^6)(R^7))-$  であり、

A は、結合または  $-(C(R^3)(R^4))-$  であり、

R は、H、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキルアルキル、アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリアルシクロアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリアルアルケニル、シクロアルケニル、アリアルシクロアルケニル、ヘテロアリアルシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリアルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリアルアルキニル、アリアル、シクロアルキルアリアル、ヘテロシクロアルキルアリアル、シクロアルケニルアリアル、ヘテロシクロアルケニルアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、シクロアルケニルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル、 $-NO_2$ 、ハロ、HO-アルコキシアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル- $CN$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-C(O)NHR^{31}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$

30

$-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)(アリアル)$ 、 $-C(O)N(アルキル)(ヘテロアリアル)$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH(アルキル)$ 、 $-S(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-S(O)NH(アリアル)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{30}$ 、 $-S(O)_2NH(ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)(アリアル)$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ シクロアルキルアルキル、 $-O-$ ヘテロシクロアルキルアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{31}$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-N(アリアルアルキル)_2$ 、 $-N(アリアルアルキル)-$ (ヘテロアリアルアルキル)、 $-NHC(O)R^{31}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(アルキル)$ 、 $-NHC(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)N(アルキル)($

40

$-N(アルキル)C(O)N(アルキル)($

50

アルキル)、 $-NHS(O)_2R^{31}$ 、 $-NHS(O)_2NH$ (アルキル)、 $-NHS(O)_2N$ (アルキル)(アルキル)、 $-N$ (アルキル) $S(O)_2NH$ (アルキル)および $-N$ (アルキル) $S(O)_2N$ (アルキル)(アルキル); かななる群から独立に選択される1~5個の置換基であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$  および  $-N(R^{11})(R^{12})$ 、かななる群から独立に選択され、但し、 $R^1$  および  $R^5$  は、両方が  $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 、および  $-N(R^{11})(R^{12})$  から選択されることはなく、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^8$ 、 $-N(R^{11})S(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^9$  および  $-C(=NOH)R^8$ ; かななる群から独立に選択され、

$R^6^a$  および  $R^7^a$  は、アルキレン、アリールアルキレン、ヘテロアリールアルキレン、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクロアルキルアルキレン、アリールシクロアルキルアルキレン、ヘテロアリールシクロアルキルアルキレン、アリールヘテロシクロアルキルアルキレン、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキレン、シクロアルキレン、アリールシクロアルキレン、ヘテロアリールシクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリールヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリールヘテロシクロアルキレン、アルケニレン、アリールアルケニレン、シクロアルケニレン、アリールシクロアルケニレン、ヘテロアリールシクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、アリールヘテロシクロアルケニレン、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニレン、アルキニレン、アリールアルキニレン、アリーレン、シクロアルキルアリーレン、ヘテロシクロアルキルアリーレン、シクロアルキエニルアリーレン、シクロアルケニルアリーレン、ヘテロシクロアルケニルアリーレ

10

20

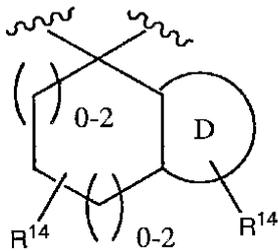
30

40

50



## 【化4】



であり、

10

式中、Dは、シクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

式中、1～5個の環炭素は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-N(R^5)-$ で置換され、

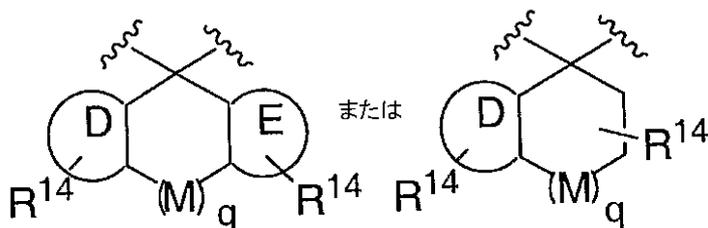
$R^{14}$ は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ および $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ；からなる群から独立に選択される1～5個の置換基であり、

20

30

但し、 $R^{6a}$ および $R^{7a}$ は、一緒になって前記多環式基を形成することはできず、

## 【化5】



40

式中、

Mは、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、または $-O-$ であり、

DおよびEは、独立にアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

qは、0、1、または2であり、但しqが2である場合、1個のMは炭素原子でなければならず、qが2である場合、Mは二重結合であってもよく、

但し、少なくとも2個のヘテロ原子が存在する場合、前記環系中に、隣接する酸素原子および/または硫黄原子が存在することはできず、

50

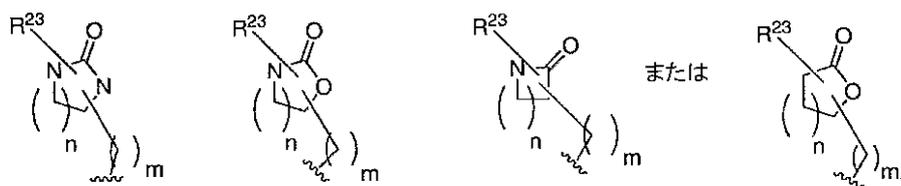


ロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、  
 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$  および  $-CN$ ；からなる群から独立に選択され、

$R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^{17}$  は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、  
 $R^{18}$  - アルキル、 $R^{18}$  - アリールアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリールアルキル、 $R^{18}$  - シクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - アリールシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - アリールヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - シクロアルキル、 $R^{18}$  - アリールシクロアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリールシクロアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルキル、 $R^{18}$  - アリールヘテロシクロアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、 $R^{18}$  - アルケニル、 $R^{18}$  - アリールアルケニル、 $R^{18}$  - シクロアルケニル、 $R^{18}$  - アリールシクロアルケニル、 $R^{18}$  - ヘテロアリールシクロアルケニル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルケニル、 $R^{18}$  - アリールヘテロシクロアルケニル、 $R^{18}$  - ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、  
 $R^{18}$  - アルキニル、 $R^{18}$  - アリールアルキニル、 $R^{18}$  - アリール、 $R^{18}$  - シクロアルキルアリール、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルキルアリール、 $R^{18}$  - シクロアルケニルアリール、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルケニルアリール、 $R^{18}$  - ヘテロアリール、 $R^{18}$  - シクロアルキルヘテロアリール、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、 $R^{18}$  - シクロアルケニルヘテロアリール、および  $R^{18}$  - ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール；からなる群から独立に選択され、あるいは

$R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^{17}$  は、

【化6】



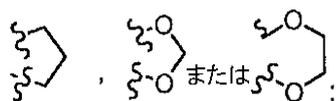
であり、

式中、 $R^{23}$  は、0 ~ 5 個の置換基であり、 $m$  は 0 ~ 6 であり、 $n$  は 0 ~ 5 であり、 $R^{18}$  は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリ

ールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリー  
 ルシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ア  
 リールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、  
 アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリー  
 ル、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シ  
 クロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニル  
 ヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-NO_2$ 、ハロ、 $HO-$ アル  
 コキシアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル $-CN$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)O$   
 $H$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)NHR^{20}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$   
 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)(アリール)$ 、 $-C(O)N($   
 アルキル) $(ヘテロアリール)$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、  
 $-S(O)NH(アルキル)$ 、 $-S(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-S(O)NH$   
 $(アリール)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{19}$ 、 $-S(O)_2NH(ヘテ$   
 $ロシクロアルキル)$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)(ア$   
 $リール)$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ シク  
 $ロアルキルアルキル$ 、 $-O-$ ヘテロシクロアルキルアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、  
 $-N(アルキル)_2$ 、 $-N(アリールアルキル)_2$ 、 $-N(アリールアルキル)-$ (ヘテ  
 $ロアリールアルキル)$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)$   
 $NH(アルキル)$ 、 $-NHC(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C($   
 $O)NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-NH$   
 $S(O)_2R^{20}$ 、 $-NHS(O)_2NH(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2N(アルキル)$   
 $(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)S(O)_2NH(アルキル)$ および $-N(アルキル)$   
 $S(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ ；からなる群から独立に選択される1～5個の置  
 換基であり、

あるいは、隣接炭素上の2個の $R^{18}$ 部分は、結合して、

【化7】



を一緒になって形成してもよく、

$R^{19}$ は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアル  
 キル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリー  
 ルシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘ  
 テロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリー  
 ルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリー  
 ルヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリー  
 ルシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ア  
 リールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、  
 アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリー  
 ル、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シ  
 クロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニル  
 ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリール；であり、

$R^{20}$ は、ハロ置換のアリール、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル  
 、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアル  
 キル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキ  
 ル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロア  
 ルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシク  
 ロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シ  
 クロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリール；であり、

ここで、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、および $R^{14}$ 中のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリールのそれぞれは、独立に非置換であるか、またはアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15}R^{16})$ 、 $-アルキル-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ ； $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$  および  $-S(O)_2R^{15}$ ；からなる群から独立に選択される1~5個の $R^{21}$ 基で独立に置換され、

$R^{21}$ 中のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリ

10

20

30

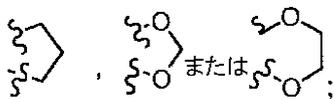
40

50

ールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール基のそれぞれは、独立に非置換であるか、またはアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-アルキル-C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-アルキル-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{15}$  および  $-S(O)_2R^{15}$  ; かななる群から独立に選択される1~5個の $R^{22}$ 基で独立に置換され、

あるいは、隣接炭素上の2個の $R^{21}$ または2個の $R^{22}$ 部分は、結合して、

【化8】



を一緒になって形成してもよく、

$R^{21}$ または $R^{22}$ が、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$  および  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、かななる群から選択される場合、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、一緒になって $C_2 \sim C_4$ 鎖であってもよく、1個、2個、または3個の環炭素は、 $-C(O)-$ または $-N(H)-$ で置換されていてもよく、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、それらに結合する原子と一緒にあって、 $R^{23}$ で置換されていてもよい5~7員環を形成し、

$R^{23}$ は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘ



$R^{24}$ )  $S(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$  および  $-S(O)_2R^{24}$  ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の  $R^{27}$  基で独立に置換され、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および  $R^{26}$  は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $R^{27}$ -アルキル、 $R^{27}$ -アリールアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリールアルキル、 $R^{27}$ -シクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -アリールシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -アリールヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -シクロアルキル、 $R^{27}$ -アリールシクロアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリールシクロアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルキル、 $R^{27}$ -アリールヘテロシクロアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、 $R^{27}$ -アルケニル、 $R^{27}$ -アリールアルケニル、 $R^{27}$ -シクロアルケニル、 $R^{27}$ -アリールシクロアルケニル、 $R^{27}$ -ヘテロアリールシクロアルケニル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルケニル、 $R^{27}$ -アリールヘテロシクロアルケニル、 $R^{27}$ -ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、 $R^{27}$ -アルキニル、 $R^{27}$ -アリールアルキニル、 $R^{27}$ -アリール、 $R^{27}$ -シクロアルキルアリール、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルキルアリール、 $R^{27}$ -シクロアルケニルアリール、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルケニルアリール、 $R^{27}$ -ヘテロアリール、 $R^{27}$ -シクロアルキルヘテロアリール、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、 $R^{27}$ -シクロアルケニルヘテロアリールおよび  $R^{27}$ -ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール ; かななる群から独立に選択され、 $R^{27}$  は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル-CN、 $-C(O)R^{28}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{28}$ 、 $-C(O)NHR^{29}$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)(アリール)$ 、 $-C(O)N(アルキル)(ヘテロアリール)$ 、 $-SR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{29}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH(アルキル)$ 、 $-S(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-S(O)NH(アリール)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{28}$ 、 $-S(O)_2NH(アリール)$ 、 $-S(O)_2NH(ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-S(O)$

10

20

30

40

50

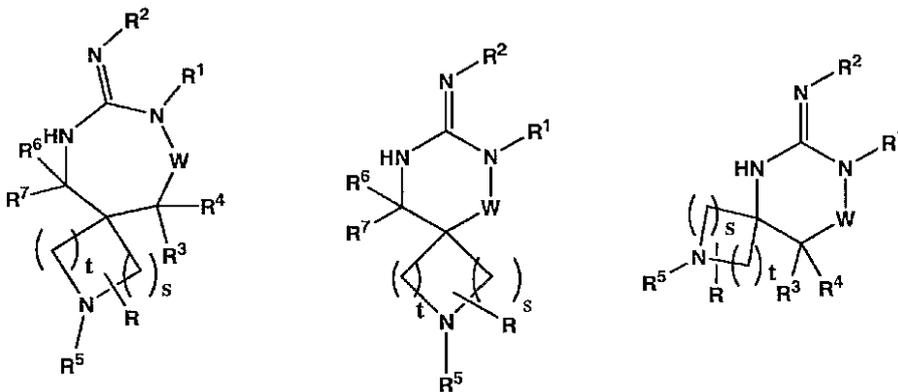


ルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリールである、化合物。

【請求項 2】

以下の構造：

【化 9】



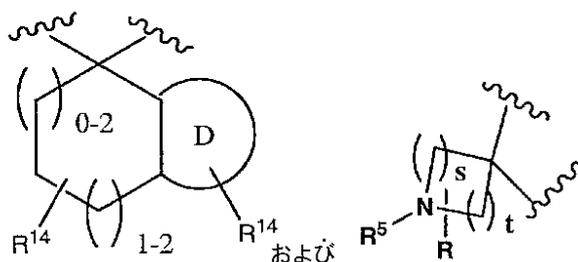
[ 式中、 $s$ 、 $t$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は本明細書で定義されている ]

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

一緒になった  $R^6$  および  $R^7$  が、

【化 10】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$U$  が、 $-(C(R^6)(R^7))-$  または  $-(C(R^6)(R^7))(C(R^6)(R^7))-$  である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$U$  が  $-(C(R^6)(R^7))-$  である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^6$  が、アリール、ヘテロアリール、 $R^{2,1}$ -置換アリール、 $R^{2,1}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルであり、

$R^7$  が、アリール、ヘテロアリール、 $R^{2,1}$ -置換アリール、 $R^{2,1}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^6$  が、メチルまたは

10

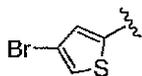
20

30

40

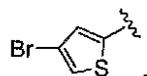
50

## 【化 1 1】



であり、 $R^7$  が、メチルまたは

## 【化 1 2】



10

である、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^1$  がアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R^1$  がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

A が結合である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

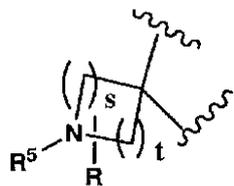
W が  $-C(O)-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

20

## 【請求項 12】

$R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が、一緒になって

## 【化 1 3】



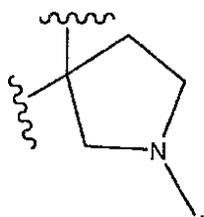
である、請求項 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 13】

$R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が、一緒になって

## 【化 1 4】



40

である、請求項 12 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

U が  $-(C(R^6)(R^7))-$  であり、

$R^1$  がアルキルであり、

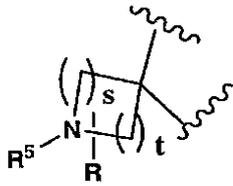
$R^6$  が、アリール、ヘテロアリール、 $R^{21}$ -置換アリール、 $R^{21}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルであり、

$R^7$  が、アリール、ヘテロアリール、 $R^{21}$ -置換アリール、 $R^{21}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルであり、

A が結合であり、

50

Wが - C ( O ) - であり、  
 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が、一緒になって  
 【化 1 5】

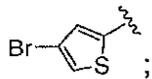


である、請求項 1 に記載の化合物。

10

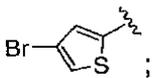
【請求項 1 5】

Uが - ( C ( R<sup>6</sup> ) ( R<sup>7</sup> ) ) - であり、  
 $R^1$  がメチルであり、  
 $R^6$  が、メチルまたは  
 【化 1 6】



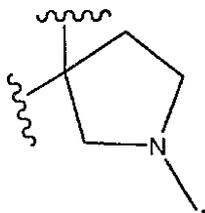
であり、  
 $R^7$  が、メチルまたは  
 【化 1 7】

20



であり、  
 A が結合であり、  
 Wが - C ( O ) - であり、  
 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が、一緒になって  
 【化 1 8】

30

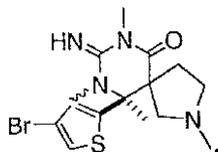


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

【化 1 9】

40



である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

有効量の請求項 1 に記載の化合物と、薬剤として有効な担体とを含む、薬剤組成物。

【請求項 1 8】

有効量の請求項 1 6 に記載の化合物と、薬剤として有効な担体とを含む、薬剤組成物。

50

## 【請求項 19】

アスパルチルプロテアーゼを阻害する方法であって、アスパルチルプロテアーゼを阻害する治療を必要とする患者に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 20】

アスパルチルプロテアーゼを阻害する方法であって、アスパルチルプロテアーゼを阻害する治療を必要とする患者に、有効量の請求項 16 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 21】

心疾患、認知疾患、および神経変性疾患を治療する方法、ならびにヒト免疫不全ウイルス、プラスメプシン、カテプシン D、および原虫酵素を阻害する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

10

## 【請求項 22】

心疾患、認知疾患、および神経変性疾患を治療する方法、ならびにヒト免疫不全ウイルス、プラスメプシン、カテプシン D、および原虫酵素を阻害する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、有効量の請求項 16 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 23】

認知疾患または神経変性疾患が治療される、請求項 21 に記載の方法。

20

## 【請求項 24】

認知疾患または神経変性疾患が治療される、請求項 22 に記載の方法。

## 【請求項 25】

アルツハイマー病が治療される、請求項 23 に記載の方法。

## 【請求項 26】

アルツハイマー病が治療される、請求項 24 に記載の方法。

## 【請求項 27】

薬剤として有効な担体中に、有効量の請求項 1 に記載の化合物と、有効量のコリンエステラーゼ阻害剤またはムスカリン性  $m_1$  アゴニストもしくは  $m_2$  アンタゴニストとを含む、薬剤組成物。

30

## 【請求項 28】

薬剤として有効な担体中に、有効量の請求項 16 に記載の化合物と、有効量のコリンエステラーゼ阻害剤またはムスカリン性  $m_1$  アゴニストもしくは  $m_2$  アンタゴニストとを含む薬剤組成物。

## 【請求項 29】

認知疾患または神経変性疾患の治療方法であって、認知疾患または神経変性疾患の治療を必要とする患者に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を、有効量のコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

## 【請求項 30】

認知疾患または神経変性疾患の治療方法であって、認知疾患または神経変性疾患の治療を必要とする患者に、有効量の請求項 16 に記載の化合物を、有効量のコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

40

## 【請求項 31】

アルツハイマー病が治療される、請求項 29 に記載の方法。

## 【請求項 32】

アルツハイマー病が治療される、請求項 30 に記載の方法。

## 【請求項 33】

認知疾患または神経変性疾患の治療方法であって、認知疾患または神経変性疾患の治療を必要とする患者に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を、有効量のセクレターゼ阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、または非ステロイド系抗炎症薬と組み合わせて投与

50

することを含む、方法。

【請求項 34】

認知疾患または神経変性疾患の治療方法であって、認知疾患または神経変性疾患の治療を必要とする患者に、有効量の請求項 16 に記載の化合物を、有効量の セクレターゼ阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、または非ステロイド系抗炎症薬と組み合わせて投与することを含む、方法。

【請求項 35】

アルツハイマー病が治療される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

アルツハイマー病が治療される、請求項 34 に記載の方法。

10

【請求項 37】

前記 HMG-CoA 還元酵素阻害剤が、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、またはロスバスタチンである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 HMG-CoA 還元酵素阻害剤が、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、またはロスバスタチンである、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 39】

前記非ステロイド系抗炎症薬が、イブプロフェン、レラフェン、またはナプロキセンである、請求項 33 に記載の方法。

20

【請求項 40】

前記非ステロイド系抗炎症薬が、イブプロフェン、レラフェン、またはナプロキセンである、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 41】

有効量の請求項 1 に記載の化合物と、有効量の セクレターゼ阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、または非ステロイド系抗炎症薬とを含む、薬剤組成物。

【請求項 42】

有効量の請求項 16 に記載の化合物と、有効量の セクレターゼ阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、または非ステロイド系抗炎症薬とを含む、薬剤組成物。

30

【請求項 43】

認知疾患または神経変性疾患の治療方法であって、認知疾患または神経変性疾患の治療を必要とする患者に、有効量の請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物を、コリンエステラーゼ阻害剤、ムスカリン性  $m_1$  アゴニストまたは  $m_2$  アンタゴニスト、セクレターゼ阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、および非ステロイド系抗炎症薬からなる群から選択される有効量の 1 種または複数の化合物と組み合わせて投与することを含む、方法。

【請求項 44】

認知疾患または神経変性疾患の治療方法であって、認知疾患または神経変性疾患の治療を必要とする患者に、有効量の請求項 16 に記載の少なくとも 1 種の化合物を、コリンエステラーゼ阻害剤、ムスカリン性  $m_1$  アゴニストまたは  $m_2$  アンタゴニスト、セクレターゼ阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、および非ステロイド系抗炎症薬からなる群から選択される有効量の 1 種または複数の化合物と組み合わせて投与することを含む、方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、アスパルチルプロテアーゼ阻害剤、前記化合物を含む薬剤組成物、心疾患、認知疾患、および神経変性疾患の治療におけるそれらの使用、ならびにヒト免疫不全ウイ

50

ルス、プラスメプシン、カテプシンD、および原虫酵素の阻害剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

(背景)

現在、諸病状に關与するペプシンAおよびC、レニン、BACE、BACE2、ナプシンA、ならびにカテプシンDを含めた、周知の幾つかのアスパラギン酸プロテアーゼが存在している。

【0003】

血圧および液体電解質の調節におけるレニンアンジオテンシン系(RAS)の役割は、十分確立されている(非特許文献1)。強力な血管収縮薬および副腎アルドステロン放出の刺激薬であるオクタペプチドアンジオテンシン-IIは、レニン酵素によってアンジオテンシノゲンからプロセシングされる前駆物質デカペプチドアンジオテンシン-Iからプロセシングされた。アンジオテンシン-IIはまた、脈管平滑筋細胞増殖、炎症、活性酸素種の発生、および血栓症において役割を担い、アテローム発生および血管の損傷に影響を及ぼすことが見出されている。臨床上、アンジオテンシン-Iの変換の拮抗作用によってアンジオテンシン-IIの発生を妨害する利益は周知であり、幾つかのACE阻害薬が市販されている。アンジオテンシノゲンからアンジオテンシン-Iへの早期変換の遮断、即ちレニン酵素の阻害は、同一ではないが類似の効果を有することが期待されている。レニンはアスパルチルプロテアーゼであり、その唯一の天然基質はアンジオテンシノゲンであるため、その阻害によって、アンジオテンシン-IIにより調節される高血圧および関連症候を制御するのにそれほど副作用が生じないだろうと考えられている。

10

20

【0004】

別のプロテアーゼであるカテプシン-Dは、リソソーム生合成およびタンパク質ターゲティングに關与し、ペプチドフラグメントの抗原プロセシングおよび抗原提示にも關与し得る。これは、アルツハイマー病、結合組織疾患、筋ジストロフィー、および乳癌を含む多数の疾患にも関連付けられている。

【0005】

アルツハイマー病(AD)は、最終的に死に至る進行性の神経変性疾患である。疾患の進行は、記憶、推論、見当識、および判断に関する認知機能の漸進的損失を伴う。錯乱、抑うつ、および攻撃性を含めた行動変化も、疾患の進行として現れる。認知行動機能不全は、海馬および大脳皮質における神経機能の変調およびニューロン損失から生じると考えられている。現在利用可能なAD治療は、対症療法であり、認知障害および行動障害を緩和するが疾患の進行を防御することはない。したがって、疾患進行を停止させるAD治療に対する医療上の必要性は未だ満たされていない。

30

【0006】

ADの病理学的特徴は、細胞外-アミロイド(A $\beta$ )斑の沈着および異常リン酸化タンパク質タウからなる細胞内神経原線維変化である。ADを有する個体は、記憶および認知に重要であると知られている脳領域に、特徴的なA $\beta$ の沈着を示す。A $\beta$ は、認知および行動の減衰に關連する、神経細胞損失および機能不全の基本的原因物質であると考えられている。アミロイド斑は、主にアミロイド前駆体タンパク質(APP)のプロセシングから誘導される、40~42種のアミノ酸残基からなるA $\beta$ ペプチドからなる。APPは、多数の異なるプロテアーゼ活性によってプロセシングされる。A $\beta$ ペプチドは、A $\beta$ のN-末端に対応する位置で-セクレターゼによってAPPを切断され、C-末端で、-セクレターゼ活性によってAPPを切断されることによって生じる。APPはまた、-セクレターゼ活性によっても切断されて、可溶性のAPPとして知られる分泌された非アミロイド生成フラグメントを形成する。

40

【0007】

BACE-1として知られるアスパルチルプロテアーゼは、A $\beta$ ペプチドのN-末端に対応する位置でAPPを切断する原因となる-セクレターゼ活性として同定されている

50

。

## 【0008】

蓄積された生化学的および遺伝的証拠は、ADの病因におけるAβの中心的役割を支持するものである。例えば、Aβは、*in vitro*においても、げっ歯類の脳に注入される場合にも神経細胞に対して有害であることが示されている。さらに、早発型ADの遺伝型には、APPまたはプレセニリンの十分に定義された突然変異が存在することが周知である。これらの突然変異は、Aβの産生を増大し、ADの原因であると考えられている。

。

## 【0009】

Aβペプチドは、β-セクレターゼ活性の結果形成されるので、BACE-1の阻害は、APPペプチドの形成を阻害するはずである。したがって、BACE-1の阻害は、ADならびにAβ斑の沈着によって生じる他の認知疾患および神経変性疾患の治療に対する治療的アプローチである。

10

## 【0010】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因物質である。HIVアスパルチルプロテアーゼの阻害剤であるインジナビル、リトナビル、およびサキナビルなどの化合物は、ウイルス量を減少させることが臨床的に実証されている。したがって、本明細書に記載の化合物は、AIDS治療に有用であると期待されるはずである。従来、研究者の主な標的は、HIV-1プロテアーゼであるレニン関連アスパルチルプロテアーゼであった。

20

## 【0011】

さらに、ヒトT細胞白血病ウイルス型I(HTLV-I)は、成人のT細胞白血病および他の慢性疾患に臨床的に関連しているヒトのレトロウイルスである。他のレトロウイルスと同様、HTLV-1は、成熟ウイルス粒子を生じるウイルス前駆体タンパク質をプロセッシングするためにアスパルチルプロテアーゼを必要とする。これによって、このプロテアーゼは、阻害剤の設計に魅力的な標的となっている。(Mooreら、Purification of HTLV-1 Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-1 Infection 55<sup>th</sup> Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, US, 2003年11月16~19日(2003年), 1073.CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004年: 137641 CAPLUS)。

30

## 【0012】

プラスメブシンは、マラリア原虫の必須のアスパルチルプロテアーゼ酵素である。アスパルチルプロテアーゼであるプラスメブシン、特にI、II、IV、およびHAPを阻害する化合物は、マラリアの治療のために開発中である。(FreireらWO2002074719。Na Byoung-KukらAspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates, Korean Journal of Parasitology (2004年6月), 42(2) 61-6. Journal code: 9435800参照)。さらに、アスパルチルプロテアーゼであるプラスメブシン(例えば、I、II、IV、およびHAP)を標的にするために使用される化合物は、マラリア原虫を死滅させ、即ちそれに罹患した患者を治療するために使用されている。

40

。

## 【0013】

アスパルチルプロテアーゼ阻害剤として作用する化合物は、参照によって本明細書に組み込まれる、例えば2004年12月13日出願の米国特許出願第11/010,772号に記載されている。

## 【0014】

50

参照によって本明細書に組み込まれるWO/9304047には、キナゾリン-2-(チ)オン核を有する化合物が記載されている。該文書は、本明細書に記載の化合物がHIV逆転写酵素の阻害剤であると主張している。

【0015】

参照によって本明細書に組み込まれる特許文献1には、患者における - アミロイド沈着または - アミロイドレベルの増大を特徴とする疾患または障害の治療、予防、または緩和に有用であるとされているジフェニルイミダゾピリミジンまたは - イミダゾールアミンが記載されている。該出願に挙げられる病態には、アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症候群、ドイツ型アミロイドーシスによる遺伝性脳出血、脳アミロイド血管障害、および退行性認知症が含まれている。

10

【0016】

参照によって本明細書に組み込まれる特許文献2には、患者における - アミロイド沈着または - アミロイドレベルの増大を特徴とする疾患または障害の治療、予防、または緩和に有用であるとされているアミノ-5, 5-ジフェニルイミダゾロンが記載されている。該出願に挙げられる病態には、アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症候群、ドイツ型アミロイドーシスによる遺伝性脳出血、脳アミロイド血管障害、および退行性認知症が含まれている。

【0017】

アルツハイマー病の治療に有用な化合物を開示している他の出願には、 - セクレターゼの阻害剤とされるスピロペリジン化合物を開示している特許文献3、およびA 関連病理の治療または予防に有用とされる置換アミノ化合物を開示している特許文献4が挙げられる。

20

【特許文献1】米国特許出願公開第2005/0282826号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2005/0282825号明細書

【特許文献3】国際公開第2006/044492号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2006/041404号パンフレット

【非特許文献1】Oparyl, Sら、N Engl J Med 1974年; 291: 381~401/446~57

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

30

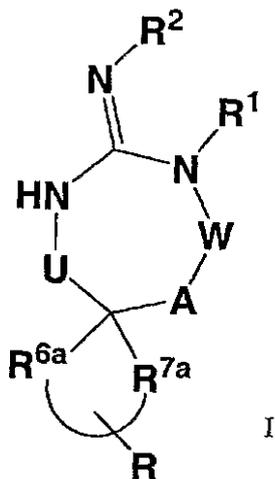
【0018】

(発明の要旨)

本発明は、構造式Iを有する化合物、

【0019】

【化20】



40

あるいは薬剤として許容されるその塩または溶媒和物に関し、式中、

50

Wは、結合、 $-C(=S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-N(R^5)-$ 、または $-C(=N(R^5))-$ であり、

Uは、結合、 $-N(R^5)-$ 、 $-(C(R^6)(R^7))-$ 、または $-(C(R^6)(R^7))(C(R^6)(R^7))-$ であり、

Aは、結合または $-(C(R^3)(R^4))-$ であり、

Rは、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-NO_2$ 、ハロ、HO-アルコキシアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル $-CN$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-C(O)NHR^{31}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)(アリール)$ 、 $-C(O)N(アルキル)(ヘテロアリール)$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH(アルキル)$ 、 $-S(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-S(O)NH(アリール)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{30}$ 、 $-S(O)_2NH(ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)(アリール)$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O$ -シクロアルキルアルキル、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{31}$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-N(アリールアルキル)_2$ 、 $-N(アリールアルキル)-(ヘテロアリールアルキル)$ 、 $-NHC(O)R^{31}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(アルキル)$ 、 $-NHC(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2R^{31}$ 、 $-NHS(O)_2NH(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)S(O)_2NH(アルキル)$ および $-N(アルキル)S(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ ；からなる群から独立に選択される1~5個の置換基であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ および $-N(R^{11})(R^{12})$ 、からなる群から独立に選択され、但し、 $R^1$ および $R^5$ は、両方が $-NO_2$ 、

10

20

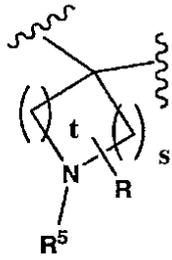
30

40

50

- N = C ( R <sup>8</sup> ) <sub>2</sub>、および - N ( R <sup>1 1</sup> ) ( R <sup>1 2</sup> ) から選択されることはなく、  
R <sup>3</sup>、R <sup>4</sup>、R <sup>6</sup>、および R <sup>7</sup> は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、  
10  
八口、- CH<sub>2</sub> - O - Si ( R <sup>9</sup> ) ( R <sup>1 0</sup> ) ( R <sup>1 9</sup> )、- SH、- CN、- OR<sup>9</sup>、  
- C ( O ) R <sup>8</sup>、- C ( O ) OR<sup>9</sup>、- C ( O ) N ( R <sup>1 1</sup> ) ( R <sup>1 2</sup> )、- SR<sup>1 9</sup>、  
- S ( O ) N ( R <sup>1 1</sup> ) ( R <sup>1 2</sup> )、- S ( O )<sub>2</sub> N ( R <sup>1 1</sup> ) ( R <sup>1 2</sup> )、- N ( R <sup>1 1</sup> ) ( R <sup>1 2</sup> )、  
- N ( R <sup>1 1</sup> ) C ( O ) R <sup>8</sup>、- N ( R <sup>1 1</sup> ) S ( O ) R <sup>1 0</sup>、- N ( R <sup>1 1</sup> ) S ( O )<sub>2</sub> R <sup>1 0</sup>、  
- N ( R <sup>1 1</sup> ) C ( O ) N ( R <sup>1 2</sup> ) ( R <sup>1 3</sup> )、- N ( R <sup>1 1</sup> ) C ( O ) OR<sup>9</sup> および - C ( = NOH ) R <sup>8</sup> ; かななる群から独立に選択され、  
20  
R <sup>6 a</sup> および R <sup>7 a</sup> は、アルキレン、アリールアルキレン、ヘテロアリールアルキレン、  
シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクロアルキルアルキレン、アリールシクロアルキルアルキレン、  
ヘテロアリールシクロアルキルアルキレン、アリールヘテロシクロアルキルアルキレン、  
ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキレン、シクロアルキレン、アリールシクロアルキレン、  
ヘテロアリールシクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリールヘテロシクロアルキレン、  
ヘテロアリールヘテロシクロアルキレン、アルケニレン、アリールアルケニレン、シクロアルケニレン、  
アリールシクロアルケニレン、ヘテロアリールシクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、  
アリールヘテロシクロアルケニレン、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニレン、アルキニレン、  
アリールアルキニレン、アリーレン、シクロアルキルアリーレン、ヘテロシクロアルキルアリーレン、  
シクロアルキエニルアリーレン、シクロアルケニルアリーレン、ヘテロシクロアルケニルアリーレン、  
ヘテロアリーレン、シクロアルキルヘテロアリーレン、ヘテロシクロアルキルヘテロアリーレン、  
シクロアルケニルヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルケニルヘテロアリーレン、  
30  
かななる群から独立に選択され、あるいは  
R <sup>6 a</sup> および R <sup>7 a</sup> は、一緒になって C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> 炭素鎖であってもよく、1個、2個、または3個の環炭素は、  
- O -、- C ( O ) -、- S -、- C ( S ) -、- S ( O ) -、- S ( O )<sub>2</sub> -、  
または - N ( R <sup>5</sup> ) - で置換されていてもよく、R <sup>6 a</sup> および R <sup>7 a</sup> は、それらに結合する炭素原子と一緒になって、R で置換されていてもよい3 ~ 8員環を形成し、  
但し、ただ1個の環炭素が、- O -、- C ( O ) -、- C ( S ) -、- S -、- S ( O ) -、  
- S ( O )<sub>2</sub> -、または - N ( R <sup>5</sup> ) - で置換される場合、R <sup>4</sup> および R <sup>7 a</sup> は、  
40  
シクロアルキルエーテルを形成することはできず、  
あるいは、R <sup>6 a</sup> および R <sup>7 a</sup> は、一緒になって  
【 0 0 2 0 】

## 【化 2 1】



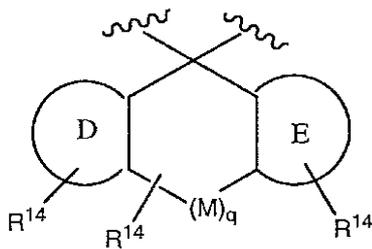
であり、

式中、 $s$  は 0 ~ 3 であり、 $t$  は 0 ~ 3 であり、但し  $s$  または  $t$  が同時に 0 になることはできず、

あるいは、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $D$ 、および  $E$  は、一緒になって

## 【0021】

## 【化 2 2】



であり、

式中、 $D$  または  $E$  は、シクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

$M$  は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-N(R^5)-$  であり、

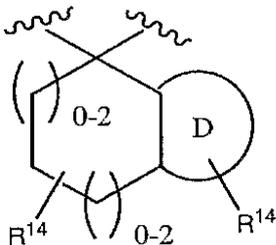
式中、1 ~ 5 個の環炭素は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-N(R^5)-$  で置換され、

$q$  は、0、1、または 2 であり、

あるいは、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、および  $D$  は、一緒になって

## 【0022】

## 【化 2 3】



であり、

式中、 $D$  は、シクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

式中、1 ~ 5 個の環炭素は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-N(R^5)-$  で置換され、

$R^{14}$  は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリー

10

20

30

40

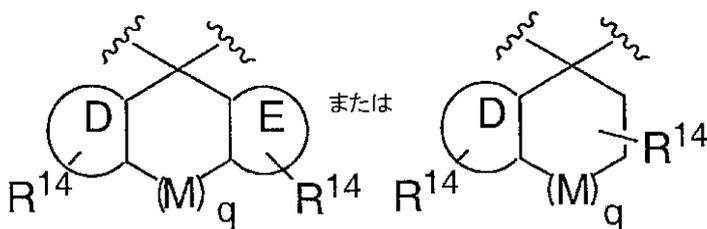
50

ルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリー  
 ルヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリー  
 ルシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ア  
 リールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、  
 アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリー  
 ル、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シ  
 クロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニル  
 ヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、  
 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、  
 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C($  10  
 $=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、  
 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S$   
 $(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S$   
 $(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$  および  
 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$  ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で  
 あり、

但し、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  は、一緒になって前記多環式基を形成することはできず、

【0023】

【化24】



式中、

M は、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、または  $-O-$  であり、

D および E は、独立にアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

q は、0、1、または 2 であり、但し q が 2 である場合、1 個の M は炭素原子でなければ 30  
 ならず、q が 2 である場合、M は二重結合であってもよく、

但し、少なくとも 2 個のヘテロ原子が存在する場合、前記環系中に、隣接する酸素原子お  
 よび / または硫黄原子が存在することはできず、

$R^8$  は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルア  
 ルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロア  
 リールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロア  
 リールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロア  
 リールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロア  
 リールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、ア  
 リールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、 40  
 アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル  
 、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルア  
 リール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、  
 シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケ  
 ニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})$   
 $(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N$   
 $(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N$   
 $(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$  および  
 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$  ; かななる群から独立に選択され、

$R^9$  は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルア 50



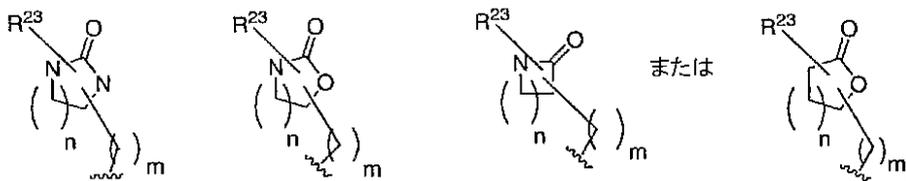
リール、ヘテロアリアル、シクロアルキルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルヘテロ  
 アリアル、シクロアルケニルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル、  
 $R^{18}$ -アルキル、 $R^{18}$ -アリアルアルキル、 $R^{18}$ -ヘテロアリアルアルキル、 $R^{18}$   
 $R^{18}$ -シクロアルキルアルキル、 $R^{18}$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$ -アリ  
 ールシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$ -ヘテロアリアルシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$ -  
 アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$ -ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル  
 アルキル、 $R^{18}$ -シクロアルキル、 $R^{18}$ -アリアルシクロアルキル、 $R^{18}$ -ヘテロ  
 アリアルシクロアルキル、 $R^{18}$ -ヘテロシクロアルキル、 $R^{18}$ -アリアルヘテロシク  
 ロアルキル、 $R^{18}$ -ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル、 $R^{18}$ -アルケニル、 $R^{18}$   
 $R^{18}$ -アリアルアルケニル、 $R^{18}$ -シクロアルケニル、 $R^{18}$ -アリアルシクロアルケニ  
 ル、 $R^{18}$ -ヘテロアリアルシクロアルケニル、 $R^{18}$ -ヘテロシクロアルケニル、 $R^{18}$   
 $R^{18}$ -アリアルヘテロシクロアルケニル、 $R^{18}$ -ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル  
 、 $R^{18}$ -アルキニル、 $R^{18}$ -アリアルアルキニル、 $R^{18}$ -アリアル、 $R^{18}$ -シク  
 ロアルキルアリアル、 $R^{18}$ -ヘテロシクロアルキルアリアル、 $R^{18}$ -シクロアルケニ  
 ルアリアル、 $R^{18}$ -ヘテロシクロアルケニルアリアル、 $R^{18}$ -ヘテロアリアル、 $R^{18}$   
 $R^{18}$ -シクロアルキルヘテロアリアル、 $R^{18}$ -ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、 $R^{18}$   
 $R^{18}$ -シクロアルケニルヘテロアリアル、および $R^{18}$ -ヘテロシクロアルケニルヘテロ  
 アリアル；からなる群から独立に選択され、あるいは  
 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^{17}$ は、

10

20

【0024】

【化25】



であり、

式中、 $R^{23}$ は、0～5個の置換基であり、 $m$ は0～6であり、 $n$ は0～5であり、  
 $R^{18}$ は、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアル  
 キル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルシクロアルキルアルキル、ヘテロアリ  
 ールシクロアルキルアルキル、アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアル  
 ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリアルシクロアルキル、ヘテロアリ  
 ールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルヘテロシクロアルキル、ヘテロアリ  
 ールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリアルアルケニル、シクロアルケニル、アリ  
 ールシクロアルケニル、ヘテロアリアルシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ア  
 リールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル、アルキニル、  
 アリアルアルキニル、アリアル、シクロアルキルアリアル、ヘテロシクロアルキルアリアル  
 、シクロアルケニルアリアル、ヘテロシクロアルケニルアリアル、ヘテロアリアル、シ  
 クロアルキルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、シクロアルケニル  
 ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル、 $-NO_2$ 、ハロ、 $HO$ -アル  
 コキシアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル- $CN$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)O$   
 $H$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)NHR^{20}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$   
 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-C(O)N$ (アルキル)(アリアル)、 $-C(O)N$ (  
 アルキル)(ヘテロアリアル)、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、  
 $-S(O)NH$ (アルキル)、 $-S(O)N$ (アルキル)(アルキル)、 $-S(O)NH$   
 (アリアル)、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{19}$ 、 $-S(O)_2NH$ (ヘテ  
 ロシクロアルキル)、 $-S(O)_2N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2N$ (アルキル)(ア  
 リール)、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O$ -シク  
 ロアルキルアルキル、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、

30

40

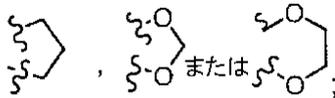
50

- N (アルキル)<sub>2</sub>、- N (アリーールアルキル)<sub>2</sub>、- N (アリーールアルキル) - (ヘテロアリーールアルキル)、- NHC(O)R<sup>20</sup>、- NHC(O)NH<sub>2</sub>、- NHC(O)NH(アルキル)、- NHC(O)N(アルキル)(アルキル)、- N(アルキル)C(O)NH(アルキル)、- N(アルキル)C(O)N(アルキル)(アルキル)、- NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、- NHS(O)<sub>2</sub>NH(アルキル)、- NHS(O)<sub>2</sub>N(アルキル)(アルキル)、- N(アルキル)S(O)<sub>2</sub>NH(アルキル)および- N(アルキル)S(O)<sub>2</sub>N(アルキル)(アルキル)；からなる群から独立に選択される1~5個の置換基であり、

あるいは、隣接炭素上の2個のR<sup>18</sup>部分は、結合して、

【0025】

【化26】



を一緒になって形成してもよく、

R<sup>19</sup>は、アルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリーールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールシクロアルキルアルキル、アリーールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリーールシクロアルキル、ヘテロアリーールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリーールアルケニル、シクロアルケニル、アリーールシクロアルケニル、ヘテロアリーールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリーールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリーールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリーールアルキニル、アリーール、シクロアルキルアリーール、ヘテロシクロアルキルアリーール、シクロアルケニルアリーール、ヘテロシクロアルケニルアリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキルヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリーール、シクロアルケニルヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリーール；であり、

R<sup>20</sup>は、八口置換のアリーール、アルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリーールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールシクロアルキルアルキル、アリーールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリーールシクロアルキル、ヘテロアリーールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリーールアルケニル、シクロアルケニル、アリーールシクロアルケニル、ヘテロアリーールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリーールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリーールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリーールアルキニル、アリーール、シクロアルキルアリーール、ヘテロシクロアルキルアリーール、シクロアルケニルアリーール、ヘテロシクロアルケニルアリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキルヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリーール、シクロアルケニルヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリーール；であり、

ここで、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、およびR<sup>14</sup>中のアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリーールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールシクロアルキルアルキル、アリーールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリーールシクロアルキル、ヘテロアリーールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリーールアルケニル、シクロアルケニル、アリーールシクロアルケニル、ヘテロアリーールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリーールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリーールヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリールのそれぞれは、独立に非置換であるか、またはアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15}R^{16})$ 、 $-アルキル-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ ； $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$  および  $-S(O)_2R^{15}$ ；からなる群から独立に選択される1~5個の $R^{21}$ 基で独立に置換され、 $R^{21}$ 中のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール基のそれぞれは、独立に非置換であるか、またはアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキル

10

20

30

40

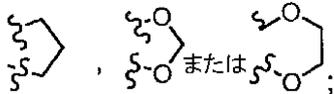
50

アリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-アルキル-C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-アルキル-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{15}$  および  $-S(O)_2R^{15}$  ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の  $R^{22}$  基で独立に置換され、

あるいは、隣接炭素上の 2 個の  $R^{21}$  または 2 個の  $R^{22}$  部分は、結合して、

【0026】

【化27】



を一緒になって形成してもよく、

$R^{21}$  または  $R^{22}$  が、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$  および  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、かななる群から選択される場合、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、一緒になって  $C_2 \sim C_4$  鎖であってもよく、1 個、2 個、または 3 個の環炭素は、 $-C(O)-$  または  $-N(H)-$  で置換されていてよく、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、それらに結合する原子と一緒にあって、 $R^{23}$  で置換されていてよい 5 ~ 7 員環を形成し、

$R^{23}$  は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CN$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-C(=NOR^{24})R^{25}$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$ 、 $-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-アルキル-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)$

$_2 R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-S(O)R^{24}$  および  $-S(O)_2R^{24}$  ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の基であり、 $R^{23}$  中のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールおよびヘテロシクロアルケニルヘテロアリール基のそれぞれは、独立に非置換であるか、またはアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、アルキル- $C(O)OR^{24}$ 、 $C(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-C(=NOR^{24})R^{25}$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$ 、 $-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-アルキル-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-S(O)R^{24}$  および  $-S(O)_2R^{24}$  ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の  $R^{27}$  基で独立に置換され、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および  $R^{26}$  は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルア

10

20

30

40

50

リール、ヘテロアリアル、シクロアルキルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、シクロアルケニルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル、 $R^{27}$ -アルキル、 $R^{27}$ -アリアルアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリアルアルキル、 $R^{27}$ -シクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -アリアルシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリアルシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリアルヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{27}$ -シクロアルキル、 $R^{27}$ -アリアルシクロアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリアルシクロアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルキル、 $R^{27}$ -アリアルヘテロシクロアルキル、 $R^{27}$ -ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル、 $R^{27}$ -アルケニル、 $R^{27}$ -アリアルアルケニル、 $R^{27}$ -シクロアルケニル、 $R^{27}$ -アリアルシクロアルケニル、 $R^{27}$ -ヘテロアリアルシクロアルケニル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルケニル、 $R^{27}$ -アリアルヘテロシクロアルケニル、 $R^{27}$ -ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル、 $R^{27}$ -アルキニル、 $R^{27}$ -アリアルアルキニル、 $R^{27}$ -アリアル、 $R^{27}$ -シクロアルキルアリアル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルキルアリアル、 $R^{27}$ -シクロアルケニルアリアル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルケニルアリアル、 $R^{27}$ -ヘテロアリアル、 $R^{27}$ -シクロアルキルヘテロアリアル、 $R^{27}$ -ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、 $R^{27}$ -シクロアルケニルヘテロアリアルおよび $R^{27}$ -ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル；からなる群から独立に選択され、

$R^{27}$ は、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキルアルキル、アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリアルシクロアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリアルアルケニル、シクロアルケニル、アリアルシクロアルケニル、ヘテロアリアルシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリアルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリアルアルキニル、アリアル、シクロアルキルアリアル、ヘテロシクロアルキルアリアル、シクロアルケニルアリアル、ヘテロシクロアルケニルアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、シクロアルケニルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル $-CN$ 、 $-C(O)R^{28}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{28}$ 、 $-C(O)NHR^{29}$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)(アリアル)$ 、 $-C(O)N(アルキル)(ヘテロアリアル)$ 、 $-SR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{29}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH(アルキル)$ 、 $-S(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-S(O)NH(アリアル)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{28}$ 、 $-S(O)_2NH(アリアル)$ 、 $-S(O)_2NH(ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)(アリアル)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O$ -シクロアルキルアルキル、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{29}$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-N(アリアルアルキル)_2$ 、 $-N(アリアルアルキル)(ヘテロアリアルアルキル)$ 、 $-NHC(O)R^{29}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(アルキル)$ 、 $-NHC(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2R^{29}$ 、 $-NHS(O)_2NH(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)S(O)_2NH(アルキル)$ および $-N(アルキル)S(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ ；からなる群から独立に選択される1~5個の置換基であり、

$R^{28}$ は、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキルアルキル、アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリアルシクロアルキル、ヘテロアリアル

10

20

30

40

50



阻害方法を含む。

【0029】

より具体的には、本発明は、高血圧などの心疾患、腎不全、うっ血性心不全、またはレニン阻害によって変調される他の疾患の治療方法、ヒト免疫不全ウイルスの治療方法、アルツハイマー病などの認知疾患または神経変性疾患の治療方法、マラリア治療のためのプラズメプシンIおよびIIの阻害方法、アルツハイマー病、乳癌、および卵巣癌の治療のためのカテプシンDの阻害方法、ならびに真菌感染症の治療のための原虫酵素、例えば熱帯性マラリア原虫の阻害方法を含む。前記治療方法は、式Iの少なくとも1種の化合物を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む。特に、本発明は、式Iの少なくとも1種の化合物を、アルツハイマー病の治療を必要とする患者に投与することを含む、アルツハイマー病の治療方法を含む。

10

【0030】

別の態様では、本発明は、式Iの少なくとも1種の化合物と、コリンエステラーゼ阻害剤またはムスカリン性 $m_1$ アゴニストもしくは $m_2$ アンタゴニストとの組合せを、アルツハイマー病の治療を必要とする患者に投与することを含む、アルツハイマー病の治療方法を含む。

【0031】

最後の態様では、本発明は、単一の包装中の別の容器に組み合わせて使用するための薬剤組成物を含むキットに関し、その第1の容器が、薬剤として許容される担体中に式Iの化合物を含み、第2の容器が、薬剤として許容される担体中にコリンエステラーゼ阻害剤またはムスカリン性 $m_1$ アゴニストもしくは $m_2$ アンタゴニストを含み、それらの混合量は、アルツハイマー病などの認知疾患または神経変性疾患を治療するのに有効な量である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

(詳細な説明)

一般に、二価の基は、左から右に読むべきであることが理解される。

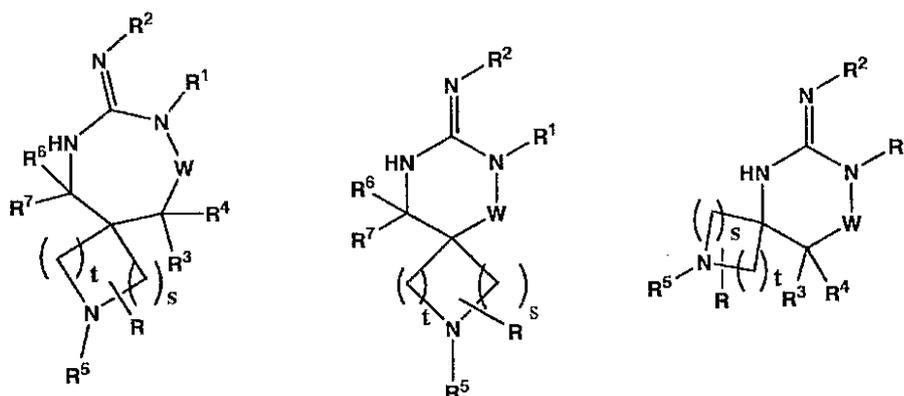
【0033】

式Iの好ましい化合物は、以下の構造を有する化合物であり、

【0034】

30

【化28】



40

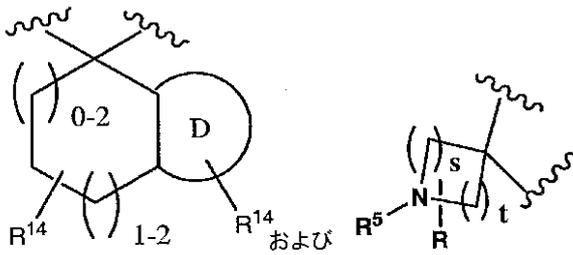
式中、 $s$ 、 $t$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は本明細書に定義されている。

【0035】

あるいは、式Iの好ましい化合物の別の群は、式中、 $R^{6a}$ および $R^{7a}$ が一緒になっ

【0036】

## 【化29】



からなる群から選択される化合物である。

10

## 【0037】

$R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が一緒になって炭素鎖を形成し、その結果、炭素の少なくとも1個が  $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-N(R^5)-$  で置換される場合、その鎖の  $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  部分の炭素数は、 $s$  と  $t$  との合計 ( $s$  は  $0 \sim 3$  であり、 $t$  は  $0 \sim 3$  であり、但し  $s$  または  $t$  両方が  $0$  になることはできない) になることも理解される。

## 【0038】

式 I の好ましい化合物のさらに別の群は、 $U$  が、 $-(C(R^6)(R^7))-$  または  $-(C(R^6)(R^7))(C(R^6)(R^7))-$  であり、より好ましくは  $U$  が  $-(C(R^6)(R^7))-$  である化合物である。

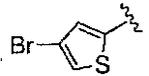
20

## 【0039】

式 I の好ましい化合物のさらに別の群は、 $R^6$  が、アリール、ヘテロアリール、 $R^{21}$ -置換アリール、 $R^{21}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルであり、 $R^7$  が、アリール、ヘテロアリール、 $R^{21}$ -置換アリール、 $R^{21}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルであり、あるいはより好ましくは、 $R^6$  がメチルまたは

## 【0040】

## 【化30】

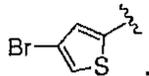


であり、 $R^7$  がメチルまたは

30

## 【0041】

## 【化31】



である化合物である。

## 【0042】

式 I の好ましい化合物のさらに別の群は、 $R^1$  がアルキルであり、またはより好ましくは  $R^1$  がメチルである化合物である。

40

## 【0043】

式 I の好ましい化合物のさらに別の群は、 $A$  が結合である化合物である。

## 【0044】

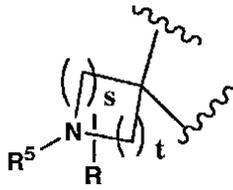
式 I の好ましい化合物のさらに別の群は、 $W$  が  $-C(O)-$  である化合物である。

## 【0045】

式 I の好ましい化合物のさらに別の群は、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が一緒になって

## 【0046】

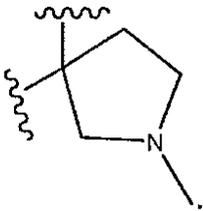
【化32】



であり、またはより好ましくは、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が一緒になって

【0047】

【化33】



である化合物である。

【0048】

式Iの好ましい化合物のさらに別の群は、Uが  $-(C(R^6)(R^7))-$  であり、

$R^1$  がアルキルであり、

$R^6$  がアリール、ヘテロアリール、 $R^{21}$ -置換アリール、 $R^{21}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルであり、

$R^7$  がアリール、ヘテロアリール、 $R^{21}$ -置換アリール、 $R^{21}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルであり、

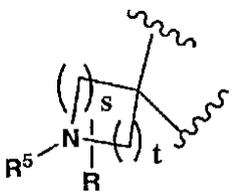
Aが結合であり、

Wが  $-C(O)-$  であり、

$R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が一緒になって

【0049】

【化34】



である化合物である。

【0050】

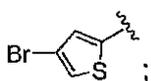
式Iの好ましい化合物のさらに別の群は、Uが  $-(C(R^6)(R^7))-$  であり、

$R^1$  がメチルであり、

$R^6$  がメチルまたは

【0051】

【化35】



であり、

$R^7$  がメチルまたは

【0052】

10

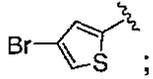
20

30

40

50

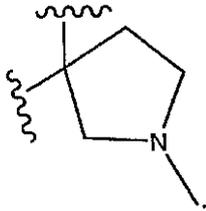
【化36】



であり、  
Aが結合であり、  
Wが - C ( O ) - であり、  
R<sup>6a</sup> および R<sup>7a</sup> が一緒になって

【0053】

【化37】



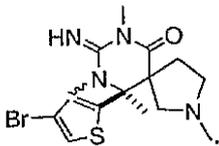
である化合物である。

【0054】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、以下の構造

【0055】

【化38】



を有する。

【0056】

式Iの炭素は、全ての原子価の要件が満たされる限り、1~3個のケイ素原子で置換されてもよいことに留意されたい。

【0057】

上記および本明細書全体に使用されるように、以下の用語は、別段の指定がない限り以下の意味を有すると理解されるべきである。

【0058】

「患者」は、ヒトおよび動物両方を含む。

【0059】

「哺乳類」は、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【0060】

「アルキル」は、直鎖または分岐鎖であってよく、鎖中に約1~約20個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖中に約1~約12個の炭素原子を含有する。より好ましいアルキル基は、鎖中に約1~約6個の炭素原子を含有する。分岐鎖は、メチル、エチル、またはプロピルなどの1個または複数の低級アルキル基が、アルキル直鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖または分岐鎖であってよい鎖中に、約1~約6個の炭素原子を有する基を意味する。適切なアルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ヘプチル、ノニル、およびデシルが含まれる。R<sup>21</sup>-置換アルキル基には、フルオロメチル、トリフルオロメチル、およびシクロプロピルメチルが含まれる。

【0061】

10

20

30

40

50

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有し、直鎖または分岐鎖であってよく、鎖中に約2～約15個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルケニル基は、鎖中に約2～約12個の炭素原子、より好ましくは鎖中に約2～約6個の炭素原子を有する。分岐鎖は、メチル、エチル、またはプロピルなどの1個または複数の低級アルキル基が、アルケニル直鎖に結合していることを意味する。「低級アルケニル」は、直鎖であっても分岐鎖であってもよい鎖中の約2～約6個の炭素原子を意味する。適切なアルケニル基の非限定的な例には、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、n-ペンテニル、オクテニル、およびデセニルが含まれる。

## 【0062】

10

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有し、直鎖または分岐鎖であってよく、鎖中に約2～約15個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキニル基は、鎖中に約2～約12個の炭素原子、より好ましくは鎖中に約2～約4個の炭素原子を有する。分岐鎖は、メチル、エチル、またはプロピルなどの1個または複数の低級アルキル基が、アルキニル直鎖に結合していることを意味する。「低級アルキニル」は、直鎖または分岐鎖であってよい鎖中の約2～約6個の炭素原子を意味する。適切なアルキニル基の非限定的な例には、エチニル、プロピニル、2-ブチニル、3-メチルブチニル、n-ペンチニル、およびデシニルが含まれる。

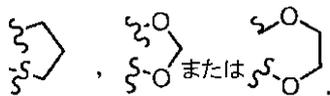
## 【0063】

20

「アリール」は、約6～約14個の炭素原子、好ましくは約6～約10個の炭素原子を含む芳香族単環系または多環系を意味する。アリール基は、同じであっても異なってもよい、本明細書に定義される1個または複数の置換基（例えば、 $R^{1,8}$ 、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,2}$ 等）で置換されていてもよく、あるいは隣接する炭素上の2個の置換基が結合して、

## 【0064】

## 【化39】



を一緒になって形成することができる。適切なアリール基の非限定的な例には、フェニルおよびナフチルが含まれる。

30

## 【0065】

「ヘテロアリール」は、約5～約14個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む芳香族単環系または多環系を意味し、その環原子の1～4個は、炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素、または硫黄の単独または組合せである。好ましいヘテロアリールは、約5～約6個の環原子を含有する。「ヘテロアリール」は、同じでも異なってもよい、本明細書に定義される1個または複数の $R^{2,1}$ 置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールという基本名の前の接頭辞である、アザ、オキサ、またはチアは、少なくとも1個の窒素、酸素、または硫黄原子が、それぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、対応するN-オキシドに酸化されていてもよい。適切なヘテロアリールの非限定的な例には、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロ-ロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリル等が含まれる。

40

## 【0066】

50



ル環は、約 5 ~ 約 7 個の環原子を含有する。適切な単環式シクロアルケニルの非限定的な例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等が含まれる。適切な多環式シクロアルケニルの非限定的な例は、ノルボルニレニルである。

【 0 0 6 9 】

「ヘテロシクレニル」(または「ヘテロシクロアルケニル」)は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合を含有する、約 3 ~ 約 10 個の環原子、好ましくは約 5 ~ 約 10 個の環原子を含む非芳香族単環系または多環系を意味し、環系中のその原子の 1 個または複数は、炭素以外の元素、例えば窒素、酸素、または硫黄原子の単独または組合せである。その環系中に、隣接する酸素および/または硫黄原子は存在しない。好ましいヘテロシクレニル環は、約 5 ~ 約 6 個の環原子を含有する。ヘテロシクレニルという基本名の前の接頭辞である、アザ、オキサ、またはチアは、少なくとも 1 個の窒素、酸素、または硫黄原子が、それぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクレニルは、1 個または複数の環系置換基で置換されていてもよく、「環系置換基」は、先に定義される通りである。ヘテロシクレニルの窒素または硫黄原子は、対応する N - オキシド、S - オキシド、または S, S - ジオキシドに酸化されていてもよい。適切な単環式アザヘテロシクレニル基の非限定的な例には、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジル、1, 2 - ジヒドロピリジル、1, 4 - ジヒドロピリジル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニル等が含まれる。適切なオキサヘテロシクレニル基の非限定的な例には、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニル等が含まれる。適切な多環式オキサヘテロシクレニル基の非限定的な例は、7 - オキサビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプテニルである。適切な単環式チアヘテロシクレニル環の非限定的な例には、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロチオピラニル等が含まれる。

10

20

【 0 0 7 0 】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード基を意味する。好ましいのは、フルオロ、クロロ、またはプロモであり、より好ましいのは、フルオロおよびクロロである。

【 0 0 7 1 】

「ハロアルキル」は、アルキル上の 1 個または複数の水素原子が先に定義されたハロ基で置換されている、先に定義されたアルキルを意味する。

30

【 0 0 7 2 】

「ヘテロシクリル」(またはヘテロシクロアルキル)は、約 3 ~ 約 10 個の環原子、好ましくは約 5 ~ 約 10 個の環原子を含む非芳香族飽和単環系または多環系を意味し、その環系中の原子の 1 ~ 3 個、好ましくは 1 または 2 個は、炭素以外の元素、例えば窒素、酸素、または硫黄の単独または組合せである。その環系中に、隣接する酸素および/または硫黄原子は存在しない。好ましいヘテロシクリルは、約 5 ~ 約 6 個の環原子を含有する。ヘテロシクリルという基本名の前の接頭辞である、アザ、オキサ、またはチアは、少なくとも窒素、酸素、または硫黄原子が、それぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクリルは、同じでも異なってもよい、本明細書に定義される 1 個または複数の R<sup>2</sup> 置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクリルの窒素または硫黄原子は、対応する N - オキシド、S - オキシド、または S, S - ジオキシドに酸化されていてもよい。適切な単環式ヘテロシクリル環の非限定的な例には、ペリリジン、ピロリジニル、ペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル等が含まれる。

40

【 0 0 7 3 】

「アリーラルキル」は、アリールおよびアルキルが先に記載された通りであるアリーラル - アルキル基を意味する。好ましいアリーラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアリーラルキル基の非限定的な例には、ベンジル、2 - フェネチル、およびナフタレニルメチルが

50

含まれる。親部分への結合は、アルキルを介する。

【0074】

「アリールシクロアルキル」は、本明細書に定義される縮合アリールおよびシクロアルキルから誘導された基を意味する。好ましいアリールシクロアルキルは、アリールがフェニルであり、シクロアルキルが約5～約6個の環原子からなるものである。アリールシクロアルキルは、1～5個の $R^{21}$ 置換基で置換されていてもよい。適切なアリールシクロアルキルの非限定的な例には、インダニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロナフチル等が含まれる。親部分への結合は、非芳香族炭素原子を介する。

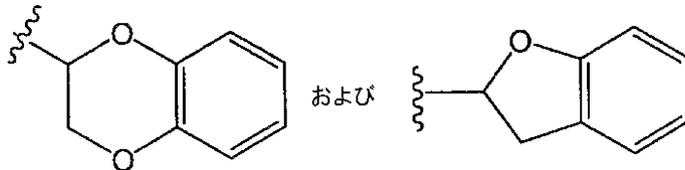
【0075】

「アリールヘテロシクロアルキル」は、本明細書に定義される縮合アリールおよびヘテロシクロアルキルから誘導された基を意味する。好ましいアリールシクロアルキルは、アリールがフェニルであり、ヘテロシクロアルキルが約5～約6個の環原子からなるものである。アリールヘテロシクロアルキルは、1～5個の $R^{21}$ 置換基で置換されていてもよい。適切なアリールヘテロシクロアルキルの非限定的な例には、

10

【0076】

【化41】



20

が含まれる。

【0077】

親部分への結合は、非芳香族炭素原子を介する。

【0078】

同様に、「ヘテロアリールアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、および「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびアルキルが、先に記載される通りであるヘテロアリール-、シクロアルキル-、またはヘテロシクロアルキル-アルキル基を意味する。また、用語「アリールシクロアルキルアルキル」、「ヘテロアリールシクロアルキルアルキル」、「アリールヘテロシクロアルキルアルキル」、「ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル」、「ヘテロアリールシクロアルキル」、「ヘテロアリールヘテロシクロアルキル」、「アリールシクロアルケニル」、「ヘテロアリールシクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルケニル」、「アリールヘテロシクロアルケニル」、「ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル」、「シクロアルキルアリール」、「ヘテロシクロアルキルアリール」、「ヘテロシクロアルケニルアリール」、「ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール」、「ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール」、および「ヘテロシクロアルケニルアリール」も同様に、上述の基、アリール-、シクロアルキル-、アルキル-、ヘテロアリール-、ヘテロシクロアルキル-、シクロアルケニル-、およびヘテロシクロアルケニル-の組合せで表されることが理解される。好ましい基は、低級アルキル基を含有する。親部分への結合は、アルキルを介する。

30

40

【0079】

「アシル」は、種々の基が先に記載された通りである $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、またはシクロアルキル- $C(O)-$ 基を意味する。親部分への結合は、カルボニルを介する。好ましいアシルは、低級アルキルを含有する。適切なアシル基の非限定的な例には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、およびシクロヘキサノイルが含まれる。

【0080】

50

「アルコキシ」は、アルキル基が先に記載された通りであるアルキル - O - 基を意味する。適切なアルコキシ基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、およびヘプトキシが含まれる。親部分への結合は、エーテル酸素を介する。

【0081】

「アルコシアルキル」は、本明細書に定義されるアルコキシおよびアルキルから誘導される基を意味する。親部分への結合は、アルキルを介する。

【0082】

「アリールアルケニル」は、本明細書に定義されるアリールおよびアルケニルから誘導される基を意味する。好ましいアリールアルケニルは、アリールがフェニルであり、アルケニルが約3～約6個の原子からなるものである。アリールアルケニルは、1個または複数の $R^{2-7}$ 置換基で置換されていてもよい。親部分への結合は、非芳香族炭素原子を介する。

10

【0083】

「アリールアルキニル」は、本明細書に定義されるアリールおよびアルキニルから誘導される基を意味する。好ましいアリールアルキニルは、アリールがフェニルであり、アルキニルが約3～約6個の原子からなるものである。アリールアルキニルは、1個または複数の $R^{2-7}$ 置換基で置換されていてもよい。親部分への結合は、非芳香族炭素原子を介する。

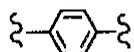
【0084】

アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル等の接尾辞「エン」は、二価の部分を示しており、例えば -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- はエチレンであり、

20

【0085】

【化42】



はパラフェニレンである。

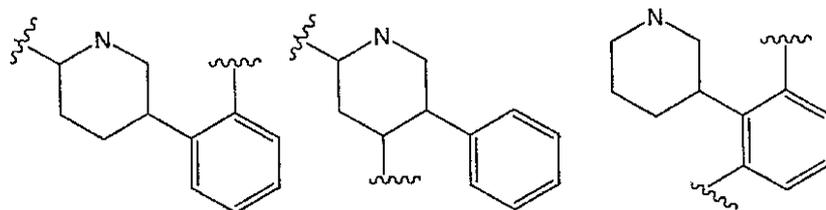
【0086】

多環式二価の基、例えば、アリールヘテロシクロアルキレンは、前記基のいずれかの環の上に形成される結合を介して、他の基と結合することができることが理解される。例えば、

30

【0087】

【化43】



40

「置換されていてもよい」という用語は、1つまたは複数の有用な位置における、特定の基、ラジカル、または部分による任意選択の置換を意味する。

【0088】

シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル部分の置換には、環部分および/または基のアルキル部分の置換が含まれる。

【0089】

ある基に変数が2回以上現れる場合、例えば -N=C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> の R<sup>8</sup> であり、または構造式 I に変数が2回以上現れる場合、例えば R<sup>1-5</sup> が R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> の両方に現れ得る場合、この変数は、同じでも異なってもよい。

50

## 【0090】

ある化合物の部分（例えば、置換基、基、または環）の数に関して、別段の指定がない限り、「1つまたは複数」および「少なくとも1つ」という語句は、化学的に可能な限り多くの部分が存在できることを意味し、そのような部分の最大数の決定は、当業者には周知である。「式Iの少なくとも1種の化合物」の使用を含む組成物および方法に関して、1～3種の式Iの化合物を同時に、好ましくは1種を投与することができる。

## 【0091】

本明細書で使用する用語「組成物」は、特定量の特定成分を含む生成物、ならびに直接的または間接的に、特定量の特定成分の組合せから得られる任意の生成物を包含するものとする。

10

## 【0092】

結合としての波線

## 【0093】

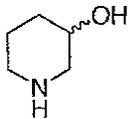
## 【化44】



は、一般に、例えば（R）- および（S）- 立体化学を含む、可能な異性体の混合物またはそのいずれかを意味する。例えば、

## 【0094】

## 【化45】

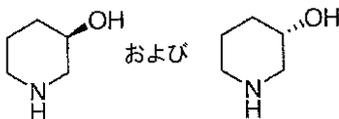


20

は、

## 【0095】

## 【化46】



30

の両方を含むことを意味する。

## 【0096】

環系の中に引かれた線、例えば

## 【0097】

## 【化47】



40

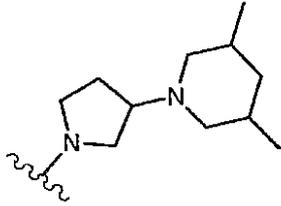
などは、示された線（結合）が、置換可能な環炭素原子のいずれかに結合できることを示している。

## 【0098】

当該分野で周知のように、結合の末端に部分が示されていない特定の原子から引かれた結合は、別段の指定がない限り、結合を介してその原子と結合しているメチル基を示す。例えば、

## 【0099】

【化 4 8】

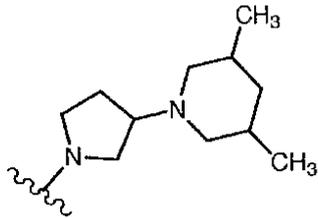


は、

【 0 1 0 0】

10

【化 4 9】



を表す。

【 0 1 0 1】

20

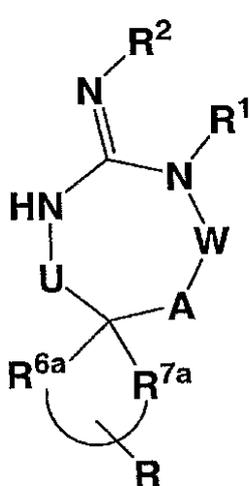
本明細書の本文、スキーム、実施例、構造式、および任意の表における満たされていない原子価を有する任意のヘテロ原子は、その原子価を満たすために1個または複数の水素原子を有すると想定されることにも留意されたい。

【 0 1 0 2】

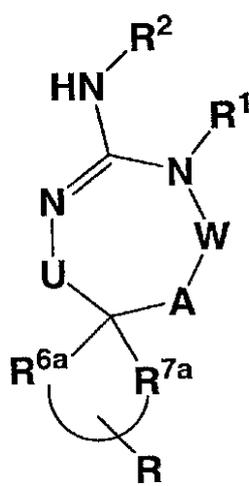
式Iの幾つかの化合物は互変異性体であり、このような全ての互変異性体の形態は本発明の一部として本明細書に企図されていることが、当業者には理解される。

【 0 1 0 3】

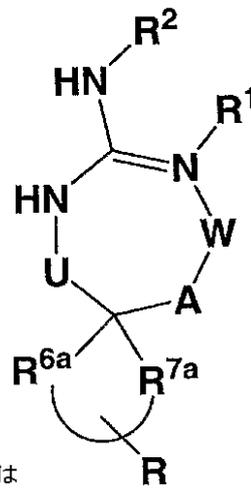
【化 5 0】



I



I



I

または

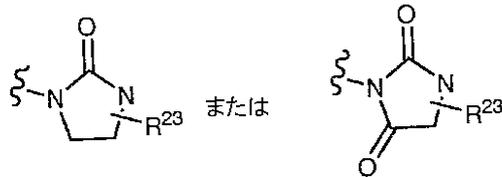
30

40

$R^8$  が、例えば  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$  であり、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が環を形成する場合、形成された部分は、例えば

【 0 1 0 4】

## 【化 5 1】



である。

## 【0105】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も、本明細書に企図される。プロドラッグの考察は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987年) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Biorversible Carriers in Drug Design, (1987年) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressに記載されている。「プロドラッグ」という用語は、in vivoで変換されて、式(I)の化合物、あるいはその化合物の薬剤として許容される塩、水和物、または溶媒和物を産生する化合物(例えば、薬剤前駆体)を意味する。変換は、様々な機構によって(例えば、代謝過程または化学過程によって)、例えば血中での加水分解などによって生じ得る。プロドラッグの使用の考察については、T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series 14巻、および Biorversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年に記載されている。

## 【0106】

例えば、式(I)の化合物、あるいはその化合物の薬剤として許容される塩、水和物、または溶媒和物が、カルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、酸性基の水素原子を、例えば、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N-(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル(-ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル-(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル、N,N-ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキルカルバモイル-(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル、ならびにピペリジノ-、ピロリジノ-、またはモルホリノ(C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルなどの基で置換することによって形成したエステルを含むことができる。

## 【0107】

同様に、式(I)の化合物が、アルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を、例えば、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシメチル、1-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルアミノメチル、サクシノイル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、-アミノ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルカニル、アリールアシルおよび-アミノアシル、または-アミノアシル-アミノアシル(但し、各-アミノアシル基は、天然に存在す

る L - アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim C_6)アルキル)_2$ 、またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基を除去することによって得られるラジカル）から独立に選択される）などの基で置換することによって形成することができる。

【0108】

式 (I) の化合物が、アミン官能基を含む場合、プロドラッグは、アミン基の水素原子を、例えば、R - カルボニル、RO - カルボニル、NR R' - カルボニル（但し、R および R' は、それぞれ独立に  $(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、ベンジルであり、または R - カルボニルは、天然の - アミノアシルである）、あるいは天然の - アミノアシル、 $-C(OH)C(O)OY^1$ （但し、 $Y^1$  は、H、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、またはベンジルである）、 $-C(OY^2)Y^3$ （但し、 $Y^2$  は、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであり、 $Y^3$  は、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、カルボキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、アミノ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、またはモノ - N - もしくはジ - N、N -  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルアミノアルキルである）、 $-C(Y^4)Y^5$ （但し、 $Y^4$  は、H またはメチルであり、 $Y^5$  は、モノ - N - もしくはジ - N、N -  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルアミノモルホリノ、ピペリジン - 1 - イル、またはピロリジン - 1 - イルである）などの基で置換することによって形成することができる。

10

【0109】

「溶媒和物」は、本発明の化合物と、1つまたは複数の溶媒分子との物理的結合を意味する。この物理的結合には、水素結合を含めた、様々な度合いのイオン結合および共有結合が関与する。場合によっては、溶媒和物は、例えば1つまたは複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合に単離され得る。「溶媒和物」は、液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。適切な溶媒和物の非限定的な例には、エタノール付加物、メタノール付加物等が含まれる。「水和物」は、溶媒分子が  $H_2O$  である溶媒和物である。

20

【0110】

「有効量」または「治療有効量」は、アスパルチルプロテアーゼおよび/または BACE - 1 を阻害し、したがって適切な患者に所望の治療効果をもたらすのに有効な本発明の化合物または組成物の量を示すことを意味する。

【0111】

式 I の化合物は、やはり本発明の範囲に含まれる塩を形成する。本明細書における式 I の化合物への言及は、別段の指示がない限り、その塩への言及を含むと理解される。本明細書で使用される用語「塩（複数種可）」は、無機酸および/または有機酸で形成される酸性塩、ならびに無機塩基および/または有機塩基で形成される塩基性塩を意味する。さらに、式 I の化合物が、それらに限定されるものではないがピリジンまたはイミダゾールなどの塩基性部分と、それらに限定されるものではないがカルボン酸などの酸性部分の両方を含む場合、双性イオン（「内塩」）が形成され得、本明細書で使用する用語「塩（複数種可）」に含むことができる。薬剤として許容される（即ち、非毒性の生理学的に許容される）塩が好ましいが、他の塩も有用である。式 I の化合物の塩は、例えば、式 I の化合物を、その塩が沈殿するような媒体または水性媒体中で、当量などのある量の酸または塩基と反応させ、次いで凍結乾燥させることによって形成することができる。塩基性（または酸性）薬剤化合物から薬剤として有用な塩を形成するのに適していると一般に考えられている酸（および塩基）は、例えば、S. Berge *ら Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977年)、66(1)、1~19頁；P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986年)、33、201~217頁、Anderson *ら The Practice of Medicinal Chemistry* (1996年)、Academic Press, New York、The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)、および P. Heinrich Sta

30

40

50

hl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (2002年) Int'l Union of Pure and Applied Chemistry, 330~331頁に論じられている。これらの開示は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0112】

例示的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、重硫酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩（本明細書に記載するものなど）、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩としても知られる）、ウンデカン酸塩等が含まれる。

10

【0113】

例示的な塩基塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、例えば、ベンザチン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラミン（N,N-ビス（デヒドロアピエチル）エチレンジアミンで形成）、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミン、ピペラジン、フェニルシクロヘキシルアミン、コリン、トロメタミン、ならびにアミノ酸、例えばアルギニン、リシンとの塩等が含まれる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチル塩化物、臭化物、およびヨウ化物）、ジアルキル硫酸塩（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル硫酸塩）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル塩化物、臭化物、およびヨウ化物）、アラキルハロゲン化物（例えば、ベンジルおよびフェネチル臭化物）、ならびにその他などの試剤で四級化することができる。

20

30

【0114】

全てのこのような酸性塩および塩基性塩は、本発明の範囲に含まれる薬剤として許容される塩を企図し、全ての酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的の対応化合物の遊離形態と同等であるとみなされる。

【0115】

本発明の化合物（その化合物の塩、溶媒和物、およびプロドラッグ、ならびにそのプロドラッグの塩および溶媒和物を含む）の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体等）、例えば、鏡像異性体（不斉炭素の非存在下でも存在し得る）、回転異性体、アトロプ異性体、およびジアステレオマー形態を含めて、様々な置換基上の不斉炭素により存在し得るものは、本発明の範囲に含まれることが企図されている。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば他の異性体を実質的に含まなくてもよく、あるいは例えばラセミ化合物として、または全ての他の立体異性体もしくは他の選択された立体異性体と混合してもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974推奨によって定義されるように、SまたはR配置を有することができる。「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」等の用語の使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ラセミ化合物、またはプロドラッグの塩、溶媒和物、およびプロドラッグに同じく適用されるものとする。

40

【0116】

式Iの化合物の多様な形態、ならびに式Iの化合物の塩、溶媒和物、およびプロドラッ

50

グの多様な形態は、本発明に含まれるものとする。

【0117】

式Iの化合物は、当該分野で知られる手順を使用して行うことができる。以下の反応スキームは、典型的な手順を示すが、他の手順も適することが当業者には理解される。

【0118】

以下のスキームおよび実施例では、次の略語を使用する。

高压液体クロマトグラフィー：HPLC

逆相HPLC：RP-HPLC

液体クロマトグラフィー質量分析：LCMS

質量分析：MS

ポリテトラフルオロエチレン：PTFE

時間：h

分：min

保持時間：t<sub>R</sub>

室温：r.t.

DMF；ジメチルホルムアミド

Et；エチル

DEA；ジイソプロピルエチルアミン

EtOAc；酢酸エチル

TEOC；トリメチルシリルエトキシカルボニル

TBAF；フッ化テトラブチルアンモニウム

TFA；トリフルオロ酢酸

THF；テトラヒドロフラン

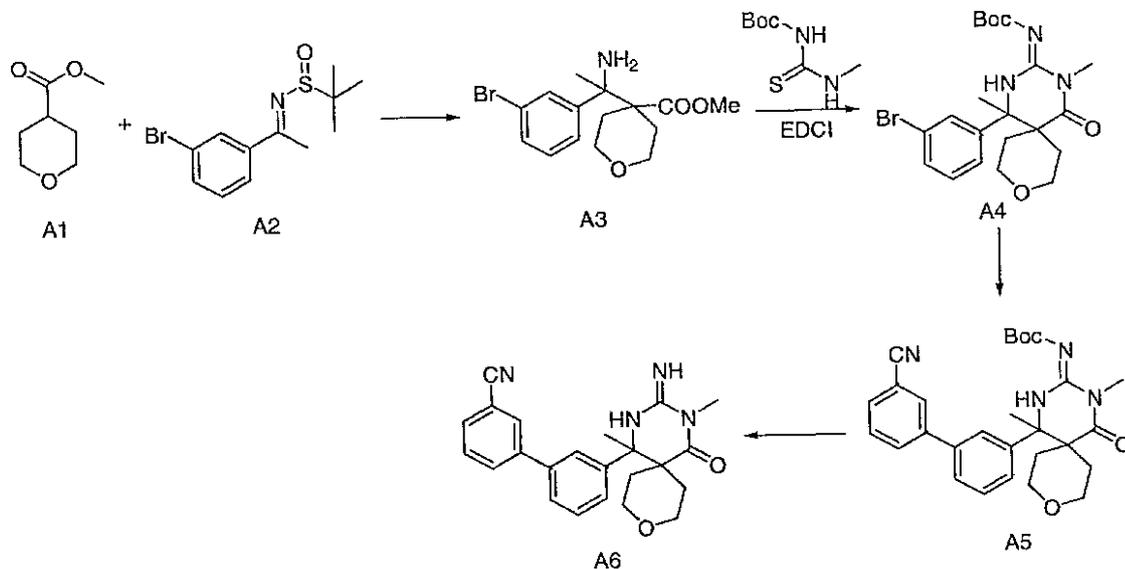
LDA；リチウムジイソプロピルアミド。

【0119】

(方法A)

【0120】

【化52】



方法A、工程1

文献による手順を適用する (Tang, T. *Journal of Organic Chemistry* (2002年), 67(22), 7819~7832頁)

【0121】

(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (1.0 g、8.3 mmol、1 当量) および m - プロモアセトフェノン (9.1 mmol) の無水 THF (30 mL) 中溶液に、室温で、Ti(OEt)<sub>4</sub> (7 mL、17 mmol、2 当量) を添加する。混合物を 70 °C で 24 時間加熱する。室温に冷却した後、その混合物を、激しく撹拌しながらブライン 30 mL に注ぐ。得られた懸濁液をセライトパッドで濾過し、固体を EtOAc (2 × 20 mL) で洗浄する。ろ液をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧濃縮する。残渣をヘキサン/Et<sub>2</sub>O (5:1) で溶出することによってシリカでクロマトグラフして、A2 を得る。

【0122】

メチル 4 - テトラヒドロピラニルカルボキシレート (6.9 mmol、2 当量) の THF (5 mL) 中溶液に、LDA (ヘプタン/THF 中 2 M、3.4 mL、6.9 mmol、2 当量) を、-78 °C で、注射器で滴加する。-78 °C で 30 分間撹拌した後、ClTi(Oi-Pr)<sub>3</sub> (1.8 mL、7.6 mmol、2.2 当量) の THF (5 mL) 中溶液を滴加する。さらに 30 分間撹拌した後、A2 (3.4 mmol、1 当量) の THF (2 mL) 中溶液を、注射器で滴加する。その混合物を -78 °C で 3 時間撹拌する。NH<sub>4</sub>Cl (10 当量) の飽和水溶液を添加し、その懸濁液を室温に加熱する。混合物を H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、10 分間撹拌する。次いで混合物を、H<sub>2</sub>O (50 mL) と EtOAc (50 mL) とに分配する。有機層を分離し、水層を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出する。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して褐色の油を得る。シリカゲルでのクロマトグラフィーによって、50% EtOAc/ヘキサンを溶離液として使用して生成物を得、それを MeOH 12 mL に溶解し、その後 4 N の HCl/ジオキサン 16 mL を添加する。30 分間の撹拌後、揮発物を減圧下で除去する。残渣を MeOH (6 mL) に再び溶解し、5 分間撹拌し、再度蒸発させて A3 を得る。

【0123】

方法 A、工程 2

室温における A3 の HCl 塩の DMF (2 mL) 中溶液および N - メチル - N' - Boc - チオ尿素に、DIEA (4 当量) および 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド HCl (EDCI、1.4 当量) を添加する。室温で 16 時間撹拌した後、その混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過する。ろ液を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、それを、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して、20% EtOAc/ヘキサンで溶出することによって精製して、A4 を得る。

【0124】

方法 A、工程 3

A4 と、3 - シアノフェニルボロン酸と、ファイバーキャット (Fibre cat) (Pd 4.26%、0.7 g) と、1 N の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (0.5 mL) との、tert - ブタノール (10 mL) 中の混合物を、110 °C で 15 分間、電子レンジで加熱する。冷却後、反応混合物をプレパックした Si - 炭酸塩カラムに移し、MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) で溶出する。溶離液を回収し、減圧下で濃縮して、粗生成物として B5 を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサンの勾配 20 ~ 50%) で精製して、A5 を得る。

【0125】

方法 A、工程 4

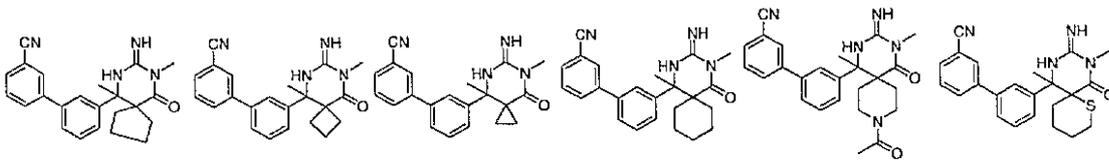
A5 を、室温で 30 分間、30% の TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 mL で処理する。揮発物を減圧下で除去する。残渣をアセトニトリル (5 mL) に再び溶解し、再度蒸発させて粗生成物を得る。粗生成物を逆相 HPLC で精製して、A6 を得る。

【0126】

以下の化合物は、方法 A と同様の手順を使用して製造することができる。

【0127】

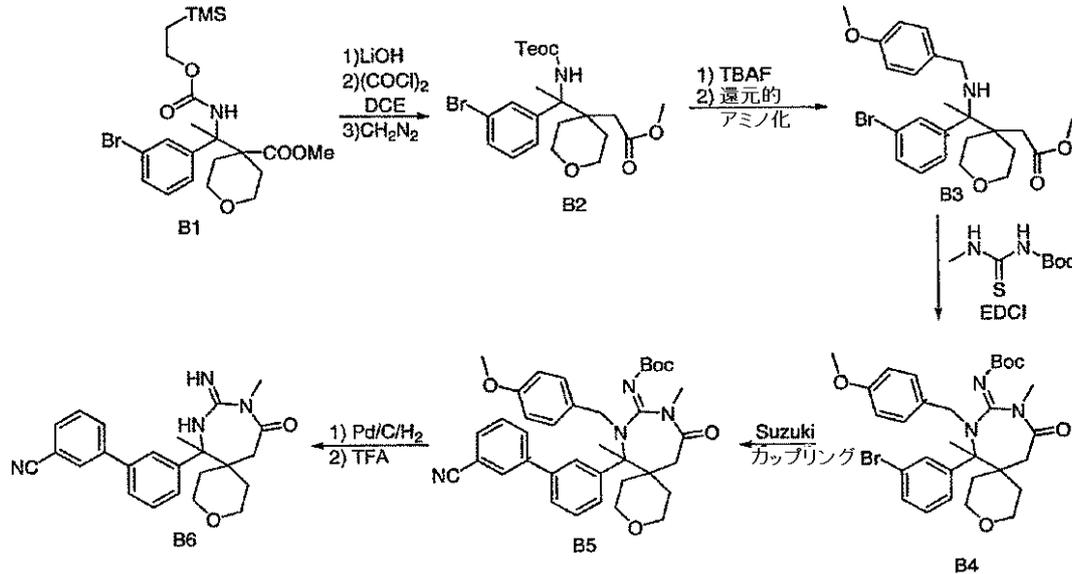
## 【化52】



(方法B)

【0128】

【化53】



方法B、工程1

アミノ基のTEOC保護の後、方法Aの工程1と同様の方法を使用して得る化合物B1を加水分解して、対応するカルボン酸にし、続いて酸塩化物に変換する。酸塩化物をジアゾメタンで処理することによって、MeOHでの再配列および反応後に化合物B2が得られる。

【0129】

方法B、工程2

THF中1MのTBAFを使用して、化合物B2を脱保護し、その後p-メトキシベンズアルデヒドを使用して還元的にアミノ化してB3を得る。

【0130】

方法B、工程3

化合物B4は、B3を出発材料として使用して、方法Aの工程2と同様の手順を使用して得る。

【0131】

方法B、工程4

化合物B5は、B4を出発材料として使用して、方法Aの工程3と同様の手順を使用して得ることができる。

【0132】

方法B、工程5

化合物B6は、Pd/C水素化条件を使用してB5を脱ベンジル化し、その後TFA処理してboc基を除去することによって得ることができる。

【0133】

以下の化合物は、同様の手順を使用して合成することができる。

【0134】

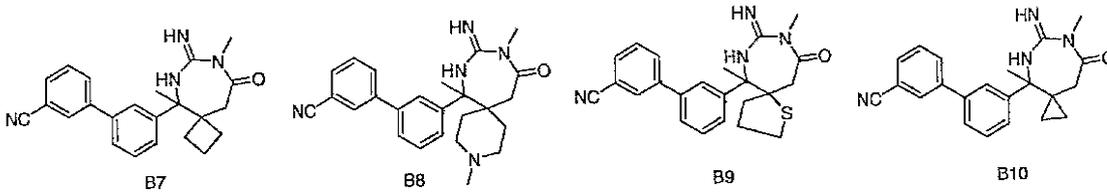
10

20

30

40

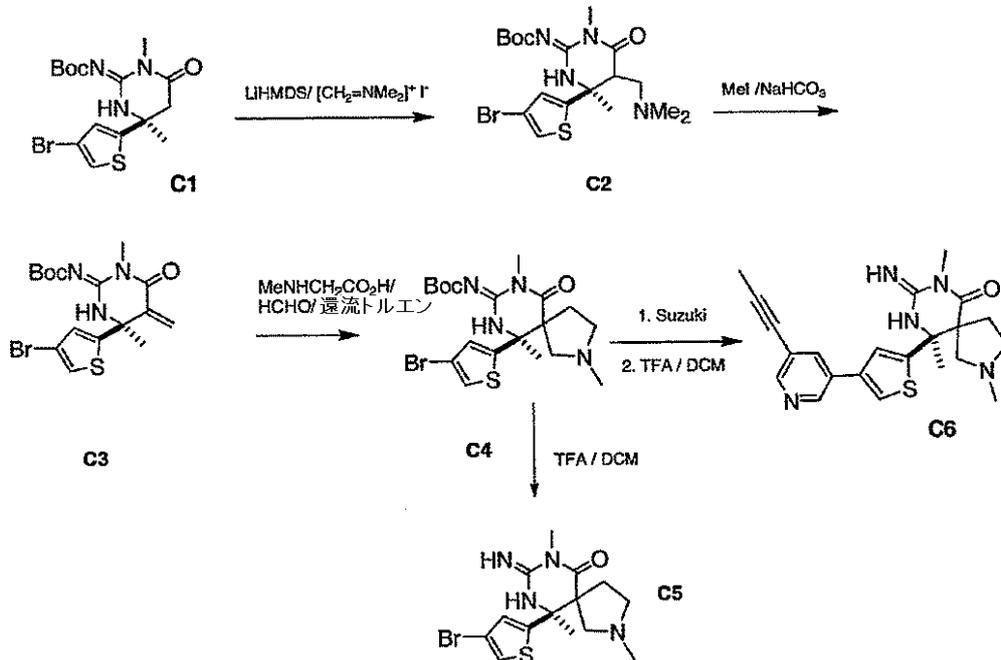
## 【化55】



(方法C)

【0135】

【化56】



方法C、工程1および2

合成は、Pedregalら *Tetrahedron: Asymmetry* 1994年, 5, 921~926頁による合成手順に応じた。したがって、-70の(S)-tert-ブチル4-(4-プロモチオフエン-2-イル)-1,4-ジメチル-6-オキソ-テトラヒドロピリミジン-2(1H)-イリデンカルバメート(C1、1.0g、2.48mmol)の無水THF(7mL)中溶液に、LiHMDS(1M、5mL、2当量、4.96mmol)のTHF中溶液を滴加した。-78で40分間撹拌した後、N,N-ジメチルメチレンイミニウム(エッセンモーザー塩、0.92g、4.96mmol)を添加した。反応混合物を室温に温め、16時間撹拌した。得られた反応混合物を、水(15mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3×50mL)。有機層を混合し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮してC2を含有する粗生成物混合物を得、それをメタノール(8.0mL)に溶解し、その後MeI(5.7mL)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌し、その後溶媒を蒸発させた。残渣を、飽和NaHCO<sub>3</sub>(10mL)とEtOAc(15mL)とに分配し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。その溶液を濃縮して黄色の油を得、それをカラムクロマトグラフィーによって、1:1のEtOAc/ヘキサンを溶離液として使用して精製して、0.88g(85%)の(S)-tert-ブチル4-(4-プロモチオフエン-2-イル)-1,4-ジメチル-5-メチレン-6-オキソテトラヒドロピリミジン-2(1H)-イリデンカルバメートであるC3を黄色の油として得た。

【0136】

10

20

30

40

## 【化57】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 300

MHz): δ 7.14 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.52 (br s, 9H). MS (ESI): MH<sup>+</sup> = 415.6; MH<sup>+</sup>+1 = 416.6; M<sup>+</sup> - 55 = 359.9;

## 方法 C、工程 3

合成は、Raghunathanら Synthesis Communication 2003年, 33, 1131~1139頁による合成手順に応じた。したがって、  
 還流凝縮器およびディーンスタークトラップを装着したフラスコに、サルコシン (0.21、2.8 mmol、2.7 当量)、パラホルムアルデヒド (0.42 g、7.1 mmol、6.7 当量)、および (S)-tert-ブチル 4-(4-プロモチオフエン-2-イル)-1,4-ジメチル-5-メチレン-6-オキソ-テトラヒドロピリミジン-2(1H)-イリデンカルバメートである C3 (0.6 g、1.45 mmol、1 当量) の溶液を添加し、無水トルエン (50 mL) で還流しながら 24 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによって、勾配が 1:2 の EtOAc/ヘキサンから勾配が 9:1 の EtOAc/MeOH を溶離液として使用して精製して、0.23 g (47%) の (R)-4-(3-プロモチオフエン-2-イル)-2-tert-ブチルオキシカルバムイミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,3,8-ジアザスピロ[5.5]デカン-8-メチルである C4 を黄色の油として得た。

【0137】

## 【化58】

<sup>1</sup>HNMR

(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.48 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.4-3.12 (m, 5H), 3.07 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 5H), 2.14-1.82 (m, 9H). MS (ESI): MH<sup>+</sup> = 473.9.

## 方法 C、工程 4

(R)-4-(3-プロモチオフエン-2-イル)-2-tert-ブチルオキシカルバムイミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,3,8-トリアザスピロ[5.5]デカン (C4、0.045 g、0.095 mmol) を、30% の TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 mL で、室温で 3 時間処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相分取 HPLC によって精製して、0.008 g (25%) の (R)-4-(3-プロモチオフエン-2-イル)-2-イミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,3,8-トリアザスピロ[5.5]デカンである C5 を白色固体として得た。

【0138】

## 【化59】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.4 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.17 (m,

1H), 3.80-3.49 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.98 (br s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 1.90 (s, 3H). MS (ESI): MH<sup>+</sup> = 373.1. HPLC (A) t<sub>R</sub> = 4.13 分 .

## 方法 C、工程 5

(R)-4-(3-プロモフェニル)-2-tert-ブチルオキシカルバムイミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,3,8-トリアザスピロ[5.5]デカン (C4、0.05 g、0.11 mmol)、5-(プロブ-1-イニル)ピリジン-3-イルポロン酸 (0.033 g、0.021 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.011 g、8 mol%)、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (H<sub>2</sub>O 中 1 M、0.28 mL、0.28 mmol) の t-ブタノール (1 mL) 中の混合物を、110 で 15 分間、マイクロ波シンセサイザで加

熱した。溶媒を蒸発させ、褐色の残渣を、30%のTFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 mLで、室温で3時間処理した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、逆相分取HPLCによって精製して、0.012 g (25%)の(R)-4-(5-(プロブ-1-イニル)ピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル)-2-イミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,3,8-トリアザスピロ[5.5]デカン-8-メチル(C6)を、白色固体として得た。

【0139】

【化60】

### <sup>1</sup>HNMR

(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.9 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.87 (br s, 3H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.09 (br s, 3H), 1.85 (br s, 3H). MS (ESI): MH<sup>+</sup>= 408.2.

10

t.

### ヒトカテプシンD FRETアッセイ

以下で使用する基質は、記載されているものである(Y. YasudaらJ. Biochem., 125, 1137 (1999年))。基質および酵素は、市販のものである。

【0140】

20

アッセイは、384ウェルのNuncブラックプレートを使用して最終体積30 μl中で実施することができる。化合物の8種の濃縮物を、37 °Cで30分間、酵素で予めインキュベートし、その後基質を添加し、37 °Cで45分間、インキュベーションを続けることができる。蛍光の増加速度は、1時間にわたって線形であり、インキュベーションの最後にMolecular Devices FLEXステーションプレートリーダーを使用して測定する。K<sub>i</sub>は、4 μMのK<sub>m</sub>値および2.5 μMの基質濃度を使用して、I<sub>C50</sub>から補間する。

【0141】

### 試薬

Na-酢酸塩 pH 5

30

10%原液からの1% Brij-35 (Calbiochem)

DMSO

精製した(>95%)ヒト肝臓カテプシンD (Athens Research & Technologyカタログ番号16-12-030104)

ペプチド基質 (K<sub>m</sub>=4 μM) Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-Arg-NH<sub>2</sub> Bachemカタログ番号M-2455

ペプスタチンはSigmaから入手可能であり、対照阻害剤 (K<sub>i</sub>約0.5 nM)として使用する。

Nunc 384ウェルブラックプレート

40

最終アッセイの緩衝液の条件

100 mMのNa酢酸塩 pH 5.0

0.02% Brij-35

1% DMSO。

【0142】

3% DMSOを含むアッセイ緩衝液で、化合物を3×最終濃度に希釈することができる。化合物10 μlを、DMSOを含まないアッセイ緩衝液で希釈(3×)した2.25 nM酵素10 μlに添加し、短時間混合し回転させ、37 °Cで30分間インキュベートすることができる。3×基質(7.5 μM)を、DMSOを含まない1×アッセイ緩衝液で調製する。基質10 μlを、各ウェルに添加し、短時間混合し回転させて、反応を開始する

50

。アッセイプレートを、37 で45分間インキュベートし、328nmのExおよび393nmのEmを使用して384互換性蛍光プレートリーダーで読み取ることができる。

【0143】

BACE-1クローニング、タンパク質発現および精製

ヒトBACE1の予測される可溶性(アミノ酸1~454に対応するsBACE1)を、PCRによりadvantage-GC cDNA PCRキット(Clontech、カリフォルニア、パロアルト)を使用して、全長のBACE1 cDNA(pCDNA4/mycHisA構築物における全長のヒトBACE1 cDNA、トロント大学)から生成することができる。pCDNA4-sBACE1 myc/His由来のHindIII/PmeIフラグメントを、Klenowを使用して平滑末端化し、pFASTBAC1(A)(インビトロジェン)のStuI部位にサブクローニングすることができる。sBACE1 mycHis組換えbacmidを、DH10Bac細胞(GIBCO/BRL)に転移させることによって生成することができる。その後、組換えバキュロウイルスを生成するために、Cellfectin(インビトロジェン、カリフォルニア、サンディエゴ)を使用して、sBACE1 mycHis bacmid構築物をsf9細胞にトランスフェクトすることができる。3%加熱不活性化FBSおよび0.5xペニシリン/ストレプトマイシン溶液(インビトロジェン)を補充したSF900-II培地(インビトロジェン)で、sf9細胞を増殖させる。高力価ブランク精製したsBACE1 myc/Hisウイルス5ミリリットルを使用して、対数的に増殖するsf9細胞1Lを、72時間感染させる。インタクトの細胞を、3000xgで15分間遠心分離することによってペレット化する。分泌されたsBACE1を含有する上清を収集し、100mMのHEPES pH8.0で50%v/vに希釈する。希釈した培地を、Q-セファロースカラムに搭載する。Q-セファロースカラムを、緩衝液A(20mMのHEPES、pH8.0、50mMのNaCl)で洗浄する。

10

20

【0144】

タンパク質を、緩衝液B(20mMのHEPES、pH8.0、500mMのNaCl)でQ-セファロースカラムから溶出することができる。Q-セファロースカラム由来のタンパク質ピークをプールし、Ni-NTAアガロースカラムに搭載する。次いで、Ni-NTAカラムを、緩衝液C(20mMのHEPES、pH8.0、50.0mMのNaCl)で洗浄することができる。次いで、結合タンパク質を、緩衝液D(緩衝液C+250mMのイミダゾール)で溶出する。ブラッドフォードアッセイ(Biorad、カリフォルニア)で決定したピークタンパク質の画分を、Centricon30濃縮器(ミリポア)を使用して濃縮する。sBACE1の純度は、SDS-PAGEおよびクマシーブルー染色によって評価して、~90%であると推測される。N-末端シーケンシングによって、精製したsBACE1の90%超がプロドメインを含有していたことが示され、したがってこのタンパク質は、sproBACE1と呼ばれる。

30

【0145】

ペプチド加水分解アッセイ

阻害剤である25nMのEuK-ビオチン標識APPsw基質(EuK-KTEEISEVNLD AEF RHDKC-ビオチン、CIS-Bio International、フランス)、5μMの非標識APPswペプチド(KTEEISEVNLD AEF RHDK、American Peptide Company、カリフォルニア、サンバーブル)、7nMのsproBACE1、20mMのPIPES pH5.0、0.1%のBrj-35(タンパク質グレード、Calbiochem、カリフォルニア、サンディエゴ)、および10%のグリセロールを、30 で30分間ブレインキュベートする。5μlアリコート(0.5μl)の基質を添加し、全体積を25μlにすることによって反応を開始する。30 で3時間後、50mMのトリス-HCl pH8.0、0.5MのKF、0.001%のBrj-35、20μg/mlのSA-XL665(ストレプトアビジンに結合した架橋アロフィコシアニンタンパク質、CIS-Bio International、フランス)(0.5μg/ウェル)を含有する、同じ体積の2x停止緩衝液を添加する

40

50

ことによって、反応を終了させる。プレートを短時間振とうし、 $1200 \times g$ で10秒間回転させて、全ての液体をプレートの底部にペレット化して、その後インキュベーションした。Packard Discovery (登録商標) HTRFプレートリーダーで337nmのレーザー光を使用してサンプルを励起し、その後遅延時間50 $\mu$ sとし、400 $\mu$ sについて620nmおよび665nm両方の発光を同時に測定することによって、HTRF測定を行った。

【0146】

阻害剤、(I)についての $IC_{50}$ 測定値は、様々な濃度のIと固定濃度の酵素および基質の存在下、620nmの相対的蛍光で割った665nmの相対的蛍光(665/620比)のパーセント変化を測定することによって決定する。このデータの非線形回帰分析は、4つのパラメータのロジスティック方程式を選択し、それによって可変勾配を可能にするGraphPad Prism 3.0ソフトウェアを使用して実施することができる。 $Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{-(\text{Log} EC_{50} - X) * \text{Hill Slope}})$ ; XはIの濃度の対数、Yは比のパーセント変化であり、Yは、シグモイド形のボトムから開始し、トップに到達する。

10

【0147】

ヒト成熟レニン酵素アッセイ

ヒトレニンは、ヒト腎臓cDNAライブラリからクローニングすることができ、V5-6His配列でpCNA3.1にC-末端エピトープ標識される。pCNA3.1-レニン-V5-6Hisは、HEK293細胞に安定発現し、標準のNi-親和性クロマトグラフィーを使用して>80%になるまで精製する。組換えヒトレニンV5-6Hisのプロドメインを、限定的タンパク質分解によって、固定化TPCK-トリプシンを使用して除去して、成熟-ヒトレニンを得ることができる。レニン酵素活性を、様々な濃度の試験化合物の存在下または非存在下で、50mMのトリス-HCl pH8.0、100mMのNaCl、0.1%のBrij-35、および5%のDMSO緩衝液中、市販の蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)ペプチド基質、RS-1(Molecular Probes, Eugene, OR)を使用して、30で40分間モニタすることができる。成熟ヒトレニンは、約200nMで存在する。阻害活性は、40分間のインキュベーションの最後に、賦形剤対照および酵素なしのサンプルと比較したレニン誘導蛍光におけるパーセント減少として定義する。

20

30

【0148】

式Iの少なくとも1種の化合物と、少なくとも1種のコリンエステラーゼ阻害剤との組合せに関する本発明の態様では、アセチル-および/またはブチリルコリンエステラーゼ阻害剤を使用することができる。コリンエステラーゼ阻害剤の例は、タクリン、ドネペジル、リバスティグミン、ガランタミン、ピリドスチグミン、およびネオスチグミンであり、タクリン、ドネペジル、リバスティグミン、およびガランタミンが好ましい。好ましくは、これらの組合せは、アルツハイマー病の治療を対象とする。

【0149】

本発明の一態様では、式Iの少なくとも1種の化合物と、少なくとも1種のムスカリン性 $m_1$ アゴニストまたは $m_2$ アンタゴニストとの組合せを使用することができる。 $m_1$ アゴニストの例は、当該分野で知られている。 $m_2$ アンタゴニストの例も当該分野では知られており、特に $m_2$ アンタゴニストは、参照によってその全てが本明細書に組み込まれる米国特許第5,883,096号、同第6,037,352号、同第5,889,006号、同第6,043,255号、同第5,952,349号、同第5,935,958号、同第6,066,636号、同第5,977,138号、同第6,294,554号、同第6,043,255号、および同第6,458,812号、ならびにWO03/031412に開示されている。

40

【0150】

式Iの少なくとも1種の化合物と、少なくとも1種の他の薬剤との組合せに関する本発明の他の態様では、例えば セクレターゼ阻害剤、 セクレターゼ阻害剤、アトルバスタ

50

チン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、およびロスバスタチンなどのHMG-CoA還元酵素阻害剤、それらに限定されるものではないが、イブプロフェン、レラフェン(relafen)、またはナプロキセンなどの非ステロイド系抗炎症薬、メマンチンなどのN-メチル-D-アスパラギン酸レセプターアンタゴニスト、ヒト化モノクローナル抗体を含めた抗アミロイド抗体、ビタミンE、ニコチン性セチルコリンレセプターアゴニスト、CB1レセプター逆アゴニストまたはCB1レセプターアンタゴニスト、ドキシサイクリンなどの抗生物質、成長ホルモン分泌促進因子、ヒスタミンH3アンタゴニスト、AMPAアゴニスト、PDE4阻害剤、GABA<sub>A</sub>逆アゴニスト、アミロイド凝集阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ阻害剤、セクレターゼ活性の促進剤。好ましくは、これらの組合せは、アルツハイマー病の治療を対象とする。

10

**【0151】**

本発明に記載される化合物からの薬剤組成物の調製に関して、薬剤として許容される不活性担体は、固体でも液体でもよい。固体調製物には、粉剤、錠剤、分散可能な顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤、および坐剤が含まれる。粉剤および錠剤は、約5~約95パーセントの活性成分からなることができる。適切な固体担体は、当該分野で知られており、例えば炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、またはラクトースである。錠剤、粉剤、カシェ剤、およびカプセル剤は、経口投与に適切な固体剤形として使用することができる。様々な組成物のための薬剤として許容される担体および製造方法の例は、A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990年), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvaniaに見ることができる。

20

**【0152】**

液体調製物には、溶剤、懸濁剤、および乳剤が含まれる。例えば、非経口注入のため、あるいは経口溶剤、乳濁剤、および乳剤用に甘味剤および乳白剤を添加するための、水または水-プロピレングリコール溶液を挙げることができる。液体調製物は、鼻腔内投与のための溶剤を含むこともできる。

**【0153】**

吸入に適したエアロゾル調製物には、溶剤および粉末形態の固体が含まれ、それらは、不活性圧縮ガス、例えば窒素などの薬剤として許容される担体と組み合わせることができる。

30

**【0154】**

また、経口または非経口投与のために、使用直前に液体調製物に変換することを企図される固体調製物が含まれる。このような液体には、溶剤、懸濁剤、および乳剤が含まれる。

**【0155】**

本発明の化合物は、経皮的に送達可能でもある。経皮用組成物は、クリーム、ローション、エアロゾル、および/または乳液の形態であってよく、この目的で当該分野に慣習的なマトリックスまたは保存タイプの経皮用パッチに含まれてもよい。

**【0156】**

好ましくは、化合物は経口投与される。

40

**【0157】**

好ましくは、薬剤調製物は単位剤形である。このような形態では、調製物は、適切な量、例えば所望の目的を達するために効果的な量の活性成分を含有する、適切なサイズの単位剤形に小分割される。

**【0158】**

単位剤形の調製物中の活性化合物の量は、特定の用途に応じて約1mg~約100mg、好ましくは約1mg~約50mg、より好ましくは約1mg~約25mgに変えることができ、または調節することができる。

**【0159】**

50

実際に使用される用量は、患者の要件および治療される状態の重篤度に応じて変化し得る。特定の状況に対する適切な用量レジメンは、当業者によって決定される。便宜上、1日の総用量は、必要に応じてその日の間に数回に分割し、投与することができる。

【0160】

本発明の化合物および/またはそれらの薬剤として許容される塩の投与量および投与頻度は、患者の年齢、状態、およびサイズ、ならびに治療される症候の重篤度などの因子を考慮して、担当医の判断に従って調節される。経口投与に一般に推奨される1日の用量レジメンは、2回～4回の分割用量で、約1mg/日～約300mg/日、好ましくは1mg/日～50mg/日の範囲であってよい。

【0161】

認識障害を治療するために式Iの化合物をコリンエステラーゼ阻害剤と併用する場合、これらの2つの活性成分は、同時または連続的に併用投与することができ、あるいは式Iの化合物とコリンエステラーゼ阻害剤とを薬剤として許容される担体中に含む、単一の薬剤組成物を投与することができる。この組合せの成分を、カプセル剤、錠剤、粉剤、カシエ剤、懸濁剤、溶剤、坐剤、鼻腔用スプレーなどの従来 of 任意の経口または非経口剤形として、別個または一緒に投与することができる。コリンエステラーゼ阻害剤の用量は、公開されている資料から決定することができ、0.001～100mg/体重kgの範囲であってよい。

【0162】

式Iの化合物とコリンエステラーゼ阻害剤との別の薬剤組成物を投与すべき場合、それらは、薬剤として許容される担体に式Iの化合物を含む1つの容器と、薬剤として許容される担体にコリンエステラーゼ阻害剤を含む別の容器とを単一包装中に含むキットで提供することができ、式Iの化合物およびコリンエステラーゼ阻害剤は、その組合せが治療上効果的な量で存在する。キットは、例えば、諸成分が異なる時間間隔で投与されなければならない場合、またはそれらが異なる剤形である場合、組合せの投与に有利である。

【0163】

本発明を、前記特定の実施形態と共に記載してきたが、それら多くの代替、改変、および変更は当業者には明らかとなる。全てのこのような代替、改変、および変更は、本発明の精神および範囲内に含まれるものとする。

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月12日(2008.2.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

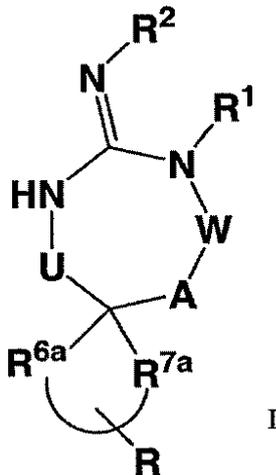
【請求項1】

構造式

10

20

## 【化 1】



を有する化合物、あるいは薬剤として許容されるその塩または溶媒和物であって、  
式中、

Wは、結合、 $-C(=S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-N(R^5)-$ 、または $-C(=N(R^5))-$ であり、  
Uは、結合、 $-N(R^5)-$ 、 $-(C(R^6)(R^7))-$ 、または $-(C(R^6)(R^7))(C(R^6)(R^7))-$ であり、

Aは、結合または $-(C(R^3)(R^4))-$ であり、

Rは、H、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキルアルキル、アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリアルシクロアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリアルアルケニル、シクロアルケニル、アリアルシクロアルケニル、ヘテロアリアルシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリアルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリアルアルキニル、アリアル、シクロアルキルアリアル、ヘテロシクロアルキルアリアル、シクロアルケニルアリアル、ヘテロシクロアルケニルアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、シクロアルケニルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル、 $-NO_2$ 、ハロ、HO-アルコキシアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル-CN、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-C(O)NHR^{31}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)(アリアル)$ 、 $-C(O)N(アルキル)(ヘテロアリアル)$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH(アルキル)$ 、 $-S(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-S(O)NH(アリアル)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{30}$ 、 $-S(O)_2NH(ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)(アリアル)$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O$ -シクロアルキルアルキル、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{31}$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-N(アリアルアルキル)_2$ 、 $-N(アリアルアルキル)-(ヘテロアリアルアルキル)$ 、 $-NHC(O)R^{31}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(アルキル)$ 、 $-NHC(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2R^{31}$ 、 $-NHS(O)_2NH(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)S(O)_2NH(アルキル)$ および $-N(アルキル)S(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ ；からなる群から独立に選択

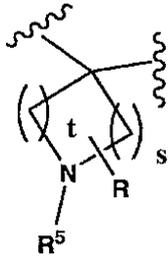
される 1 ~ 5 個の置換基であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^5$  は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-OR^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$  および  $-N(R^{11})(R^{12})$ 、からなる群から独立に選択され、但し、 $R^1$  および  $R^5$  は、両方が  $-NO_2$ 、 $-N=C(R^8)_2$ 、および  $-N(R^{11})(R^{12})$  から選択されることはなく、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^8$ 、 $-N(R^{11})S(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^9$  および  $-C(=NOH)R^8$ ；からなる群から独立に選択され、 $R^6$  および  $R^7$  は、アルキレン、アリールアルキレン、ヘテロアリールアルキレン、シクロアルキルアルキレン、ヘテロシクロアルキルアルキレン、アリールシクロアルキルアルキレン、ヘテロアリールシクロアルキルアルキレン、アリールヘテロシクロアルキルアルキレン、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキレン、シクロアルキレン、アリールシクロアルキレン、ヘテロアリールシクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリールヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリールヘテロシクロアルキレン、アルケニレン、アリールアルケニレン、シクロアルケニレン、アリールシクロアルケニレン、ヘテロアリールシクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、アリールヘテロシクロアルケニレン、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニレン、アルキニレン、アリールアルキニレン、アリーレン、シクロアルキルアリーレン、ヘテロシクロアルキルアリーレン、シクロアルキエニルアリーレン、シクロアルケニルアリーレン、ヘテロシクロアルケニルアリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキルヘテロアリーレン、ヘテロシクロアルキルヘテロアリーレン、シクロアルケニルヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルケニルヘテロアリーレンからなる群から独立に選択され、あるいは

$R^{6a}$  および  $R^{7a}$  は、一緒になって  $C_2 \sim C_7$  炭素鎖であってもよく、1個、2個、または3個の環炭素は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-N(R^5)-$  で置換されていてもよく、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  は、それらに結合する炭素原子と一緒に、 $R$  で置換されていてもよい3～8員環を形成し、

但し、ただ1個の環炭素が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-N(R^5)-$  で置換される場合、 $R^4$  および  $R^{7a}$  は、シクロアルキルエーテルを形成することはできず、あるいは、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  は、一緒になって

【化2】

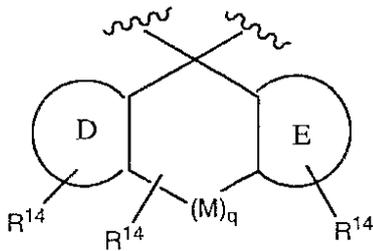


であり、

式中、 $s$  は0～3であり、 $t$  は0～3であり、但し  $s$  または  $t$  が同時に0になることはできず、

あるいは、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $D$ 、および  $E$  は、一緒になって

【化3】



であり、

式中、 $D$  または  $E$  は、シクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

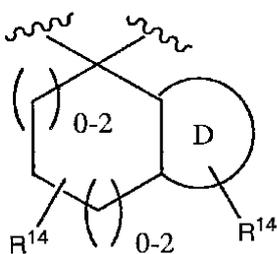
$M$  は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-N(R^5)-$  であり、

$q$  は、0、1、または2であり、

式中、1～5個の環炭素は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-N(R^5)-$  で置換され、

あるいは、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、および  $D$  は、一緒になって

【化4】



であり、

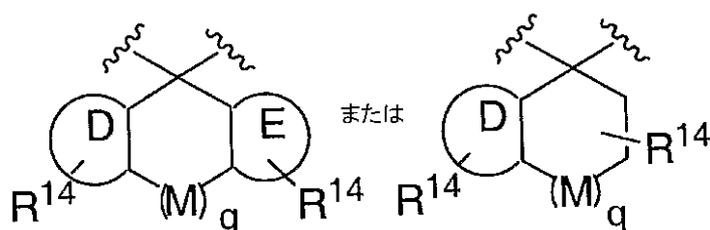
式中、Dは、シクロアルケニレン、ヘテロシクロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

式中、1～5個の環炭素は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-N(R^5)-$ で置換され、

$R^{14}$ は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ および $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ；からなる群から独立に選択される1～5個の置換基であり、

但し、 $R^{6a}$ および $R^{7a}$ は、一緒になって前記多環式基を形成することはできず、

【化5】



式中、

Mは、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、または $-O-$ であり、

DおよびEは、独立にアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

qは、0、1、または2であり、但しqが2である場合、1個のMは炭素原子でなければならず、qが2である場合、Mは二重結合であってもよく、

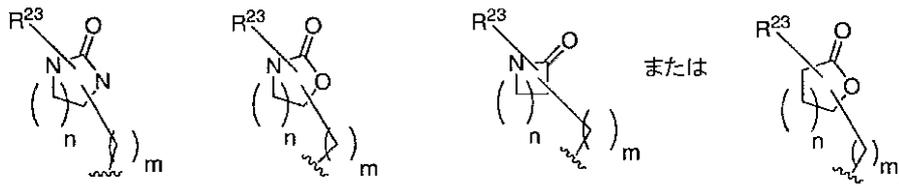
但し、少なくとも2個のヘテロ原子が存在する場合、前記環系中に、隣接する酸素原子および/または硫黄原子が存在することはできず、

$R^8$ は、H、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、



アルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリアルシクロアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリアルアルケニル、シクロアルケニル、アリアルシクロアルケニル、ヘテロアリアルシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリアルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリアルアルキニル、アリアル、シクロアルキルアリアル、ヘテロシクロアルキルアリアル、シクロアルケニルアリアル、ヘテロシクロアルケニルアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、シクロアルケニルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル、 $R^{18}$  - アルキル、 $R^{18}$  - アリアルアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリアルアルキル、 $R^{18}$  - シクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - アリアルシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリアルシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリアルヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{18}$  - シクロアルキル、 $R^{18}$  - アリアルシクロアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリアルシクロアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルキル、 $R^{18}$  - アリアルヘテロシクロアルキル、 $R^{18}$  - ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル、 $R^{18}$  - アルケニル、 $R^{18}$  - アリアルアルケニル、 $R^{18}$  - シクロアルケニル、 $R^{18}$  - アリアルシクロアルケニル、 $R^{18}$  - ヘテロアリアルシクロアルケニル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルケニル、 $R^{18}$  - アリアルヘテロシクロアルケニル、 $R^{18}$  - ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル、 $R^{18}$  - アルキニル、 $R^{18}$  - アリアルアルキニル、 $R^{18}$  - アリアル、 $R^{18}$  - シクロアルキルアリアル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルキルアリアル、 $R^{18}$  - シクロアルケニルアリアル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルケニルアリアル、 $R^{18}$  - ヘテロアリアル、 $R^{18}$  - シクロアルキルヘテロアリアル、 $R^{18}$  - ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、 $R^{18}$  - シクロアルケニルヘテロアリアル、および  $R^{18}$  - ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル；からなる群から独立に選択され、あるいは  $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^{17}$  は、

## 【化6】



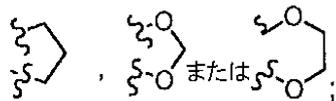
であり、

式中、 $R^{23}$  は、0 ~ 5 個の置換基であり、 $m$  は 0 ~ 6 であり、 $n$  は 0 ~ 5 であり、 $R^{18}$  は、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリアルシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキルアルキル、アリアルヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリアルシクロアルキル、ヘテロアリアルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリアルアルケニル、シクロアルケニル、アリアルシクロアルケニル、ヘテロアリアルシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリアルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリアルヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリアルアルキニル、アリアル、シクロアルキルアリアル、ヘテロシクロアルキルアリアル、シクロアルケニルアリアル、ヘテロシクロアルケニルアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、シクロアルケニルヘテロアリアル、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリアル、 $-NO_2$ 、ハロ、 $HO$ -アルコキシアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル- $CN$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)NHR^{20}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)(アリアル)$ 、 $-C(O)N($

アルキル) (ヘテロアリール)、 $-SR^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH$  (アルキル)、 $-S(O)N$  (アルキル) (アルキル)、 $-S(O)NH$  (アリール)、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{19}$ 、 $-S(O)_2NH$  (ヘテロシクロアルキル)、 $-S(O)_2N$  (アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2N$  (アルキル) (アリール)、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O$ -シクロアルキルアルキル、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-N$  (アリールアルキル) $_2$ 、 $-N$  (アリールアルキル) - (ヘテロアリールアルキル)、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$  (アルキル)、 $-NHC(O)N$  (アルキル) (アルキル)、 $-N$  (アルキル)  $C(O)NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル)  $C(O)N$  (アルキル) (アルキル)、 $-NHS(O)_2R^{20}$ 、 $-NHS(O)_2NH$  (アルキル)、 $-NHS(O)_2N$  (アルキル) (アルキル)、 $-N$  (アルキル)  $S(O)_2NH$  (アルキル) および  $-N$  (アルキル)  $S(O)_2N$  (アルキル) (アルキル) ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基であり、

あるいは、隣接炭素上の 2 個の  $R^{18}$  部分は、結合して、

【化 7】



を一緒になって形成してもよく、

$R^{19}$  は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリール ; であり、

$R^{20}$  は、八口置換のアリール、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリール ; であり、

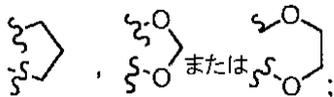
ここで、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  中のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルア

ルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールまたはヘテロシクロアルケニルヘテロアリールのそれぞれは、独立に非置換であるか、またはアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-CH(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15}R^{16})$ 、 $-アルキル-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-R^{15}$ ； $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$  および  $-S(O)_2R^{15}$ ；からなる群から独立に選択される1~5個の $R^{21}$ 基で独立に置換され、 $R^{21}$ 中のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール基のそれぞれは、独立に非置換であるか、またはアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロ

アリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-アルキル-C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ 、 $-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-アルキル-N(R^{15})(R^{16})$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^{15}$  および  $-S(O)_2R^{15}$  ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の  $R^{22}$  基で独立に置換され、

あるいは、隣接炭素上の 2 個の  $R^{21}$  または 2 個の  $R^{22}$  部分は、結合して、

【化 8】



を一緒になって形成してもよく、

$R^{21}$  または  $R^{22}$  が、 $-C(=NOR^{15})R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$  および  $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 、かななる群から選択される場合、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、一緒になって  $C_2 \sim C_4$  鎖であってもよく、1 個、2 個、または 3 個の環炭素は、 $-C(O)-$  または  $-N(H)-$  で置換されていてよく、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、それらに結合する原子と一緒にあって、 $R^{23}$  で置換されていてよい 5 ~ 7 員環を形成し、

$R^{23}$  は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、八口、 $-CN$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-SR^{24}$

$^4$ 、 $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-C(=NOR^{24})R^{25}$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$ 、 $-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-アルキル-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-S(O)R^{24}$  および  $-S(O)_2R^{24}$  ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の基であり、 $R^{23}$  中のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリールおよびヘテロシクロアルケニルヘテロアリール基のそれぞれは、独立に非置換であるか、またはアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ 、アルキル $-C(O)OR^{24}$ 、 $C(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-C(=NOR^{24})R^{25}$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$ 、 $-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-アルキル-N(R^{24})(R^{25})$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$ 、 $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ 、 $-S(O)R^{24}$  および  $-S(O)_2R^{24}$  ; かななる群から独立に選択される 1 ~ 5 個の  $R^{27}$  基で独立に置換され、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、および  $R^{26}$  は、 $H$ 、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニ

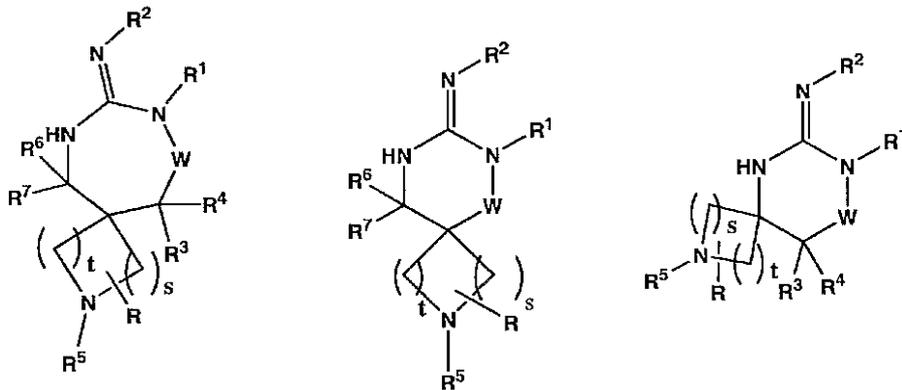
ル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $R^{2,7}$ -アルキル、 $R^{2,7}$ -アリールアルキル、 $R^{2,7}$ -ヘテロアリールアルキル、 $R^{2,7}$ -シクロアルキルアルキル、 $R^{2,7}$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{2,7}$ -アリールシクロアルキルアルキル、 $R^{2,7}$ -ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、 $R^{2,7}$ -アリールヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{2,7}$ -ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、 $R^{2,7}$ -シクロアルキル、 $R^{2,7}$ -アリールシクロアルキル、 $R^{2,7}$ -ヘテロアリールシクロアルキル、 $R^{2,7}$ -ヘテロシクロアルキル、 $R^{2,7}$ -アリールヘテロシクロアルキル、 $R^{2,7}$ -ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、 $R^{2,7}$ -アルケニル、 $R^{2,7}$ -アリールアルケニル、 $R^{2,7}$ -シクロアルケニル、 $R^{2,7}$ -アリールシクロアルケニル、 $R^{2,7}$ -ヘテロアリールシクロアルケニル、 $R^{2,7}$ -ヘテロシクロアルケニル、 $R^{2,7}$ -アリールヘテロシクロアルケニル、 $R^{2,7}$ -ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、 $R^{2,7}$ -アルキニル、 $R^{2,7}$ -アリールアルキニル、 $R^{2,7}$ -アリール、 $R^{2,7}$ -シクロアルキルアリール、 $R^{2,7}$ -ヘテロシクロアルキルアリール、 $R^{2,7}$ -シクロアルケニルアリール、 $R^{2,7}$ -ヘテロシクロアルケニルアリール、 $R^{2,7}$ -ヘテロアリール、 $R^{2,7}$ -シクロアルキルヘテロアリール、 $R^{2,7}$ -ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、 $R^{2,7}$ -シクロアルケニルヘテロアリールおよび $R^{2,7}$ -ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール；からなる群から独立に選択され、

$R^{2,7}$ は、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールシクロアルキルアルキル、アリールヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリールアルケニル、シクロアルケニル、アリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキニル、アリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルヘテロアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、アルキル $-CN$ 、 $-C(O)R^{2,8}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{2,8}$ 、 $-C(O)NHR^{2,9}$ 、 $-C(O)N(アルキル)_2$ 、 $-C(O)N(アルキル)(アリール)$ 、 $-C(O)N(アルキル)(ヘテロアリール)$ 、 $-SR^{2,8}$ 、 $-S(O)_2R^{2,9}$ 、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NH(アルキル)$ 、 $-S(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-S(O)NH(アリール)$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{2,8}$ 、 $-S(O)_2NH(アリール)$ 、 $-S(O)_2NH(ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2N(アルキル)(アリール)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{2,9}$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O$ -シクロアルキルアルキル、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2,9}$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-N(アリールアルキル)_2$ 、 $-N(アリールアルキル)(ヘテロアリールアルキル)$ 、 $-NHC(O)R^{2,9}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(アルキル)$ 、 $-NHC(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)C(O)N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2R^{2,9}$ 、 $-NHS(O)_2NH(アルキル)$ 、 $-NHS(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)S(O)_2NH(アルキル)$ および $-N(アルキル)S(O)_2N(アルキル)(アルキル)$ ；からなる群から独立に選択される1~5個の置換基であり、



以下の構造：

【化 9】



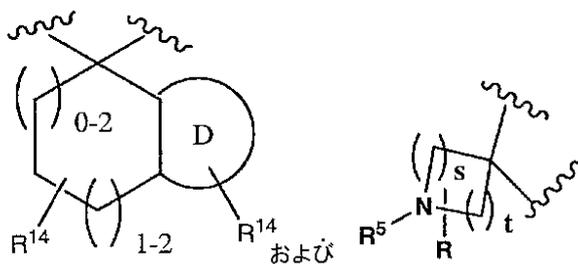
[ 式中、 $s$ 、 $t$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は本明細書で定義されている ]

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

一緒になった  $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が、

【化 10】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$U$  が、 $-(C(R^6)(R^7))-$  または  $-(C(R^6)(R^7))(C(R^6)(R^7))-$  である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$U$  が  $-(C(R^6)(R^7))-$  である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

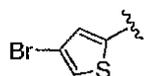
$R^6$  が、アリール、ヘテロアリール、 $R^{21}$ -置換アリール、 $R^{21}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルであり、

$R^7$  が、アリール、ヘテロアリール、 $R^{21}$ -置換アリール、 $R^{21}$ -置換ヘテロアリール、またはアルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

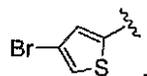
$R^6$  が、メチルまたは

【化 11】



であり、 $R^7$  が、メチルまたは

## 【化 1 2】



である、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^1$  がアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R^1$  がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

A が結合である、請求項 1 に記載の化合物。

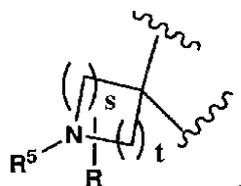
## 【請求項 11】

W が  $-C(O)-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が、一緒になって

## 【化 1 3】

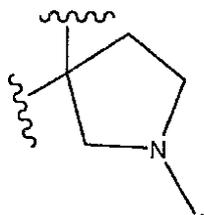


である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が、一緒になって

## 【化 1 4】



である、請求項 12 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

U が  $-(C(R^6)(R^7))-$  であり、

$R^1$  がアルキルであり、

$R^6$  が、アリーール、ヘテロアリーール、 $R^{2'1}$ -置換アリーール、 $R^{2'1}$ -置換ヘテロアリーール、またはアルキルであり、

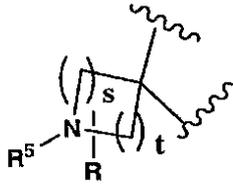
$R^7$  が、アリーール、ヘテロアリーール、 $R^{2'1}$ -置換アリーール、 $R^{2'1}$ -置換ヘテロアリーール、またはアルキルであり、

A が結合であり、

W が  $-C(O)-$  であり、

$R^{6a}$  および  $R^{7a}$  が、一緒になって

【化 1 5】

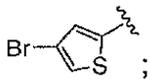


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

U が - ( C ( R <sup>6</sup> ) ( R <sup>7</sup> ) ) - であり、  
R <sup>1</sup> がメチルであり、  
R <sup>6</sup> が、メチルまたは

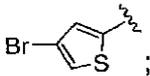
【化 1 6】



であり、

R <sup>7</sup> が、メチルまたは

【化 1 7】



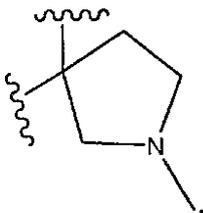
であり、

A が結合であり、

W が - C ( O ) - であり、

R <sup>6 a</sup> および R <sup>7 a</sup> が、一緒になって

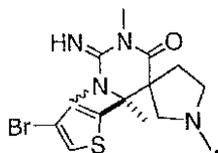
【化 1 8】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

【化 1 9】



である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

有効量の請求項 1 に記載の化合物と、薬剤として有効な担体とを含む、薬剤組成物。

【請求項 1 8】

有効量の請求項 1 6 に記載の化合物と、薬剤として有効な担体とを含む、薬剤組成物。

【請求項 1 9】

アスパルチルプロテアーゼを阻害するための組成物であって、有効量の請求項 1 に記載

の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 0】

アスパルチルプロテアーゼを阻害するための組成物であって、有効量の請求項 1 6 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 1】

心疾患、認知疾患、および神経変性疾患を治療するため、ならびにヒト免疫不全ウイルス、プラスメプシン、カテプシン D、および原虫酵素を阻害するための組成物であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 2】

心疾患、認知疾患、および神経変性疾患を治療するため、ならびにヒト免疫不全ウイルス、プラスメプシン、カテプシン D、および原虫酵素を阻害するための組成物であって、有効量の請求項 1 6 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 3】

認知疾患または神経変性疾患を治療するための、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

認知疾患または神経変性疾患を治療するための、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

アルツハイマー病を治療するための、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

アルツハイマー病を治療するための、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

薬剤として有効な担体中に、有効量の請求項 1 に記載の化合物と、有効量のコリンエステラーゼ阻害剤またはムスカリン性  $m_1$  アゴニストもしくは  $m_2$  アンタゴニストとを含む、薬剤組成物。

【請求項 2 8】

薬剤として有効な担体中に、有効量の請求項 1 6 に記載の化合物と、有効量のコリンエステラーゼ阻害剤またはムスカリン性  $m_1$  アゴニストもしくは  $m_2$  アンタゴニストとを含む薬剤組成物。

【請求項 2 9】

認知疾患または神経変性疾患の治療のための組成物であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物を、有効量のコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて含む、組成物。

【請求項 3 0】

認知疾患または神経変性疾患の治療のための組成物であって、有効量の請求項 1 6 に記載の化合物を、有効量のコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて含む、組成物。

【請求項 3 1】

アルツハイマー病を治療するための、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

アルツハイマー病を治療するための、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

認知疾患または神経変性疾患の治療のための組成物であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物を、有効量のセクレターゼ阻害剤、HMG - CoA 還元酵素阻害剤、または非ステロイド系抗炎症薬と組み合わせて含む、組成物。

【請求項 3 4】

認知疾患または神経変性疾患の治療のための組成物であって、有効量の請求項 1 6 に記載の化合物を、有効量のセクレターゼ阻害剤、HMG - CoA 還元酵素阻害剤、または非ステロイド系抗炎症薬と組み合わせて含む、組成物。

【請求項 3 5】

アルツハイマー病を治療するための、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

アルツハイマー病を治療するための、請求項 3 4 に記載の組成物。

## 【請求項 37】

前記 HMG - CoA 還元酵素阻害剤が、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、またはロスバスタチンである、請求項 33 に記載の組成物。

## 【請求項 38】

前記 HMG - CoA 還元酵素阻害剤が、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、またはロスバスタチンである、請求項 34 に記載の組成物。

## 【請求項 39】

前記非ステロイド系抗炎症薬が、イブプロフェン、レラフェン、またはナプロキセンである、請求項 33 に記載の組成物。

## 【請求項 40】

前記非ステロイド系抗炎症薬が、イブプロフェン、レラフェン、またはナプロキセンである、請求項 34 に記載の組成物。

## 【請求項 41】

有効量の請求項 1 に記載の化合物と、有効量の セクレターゼ阻害剤、HMG - CoA 還元酵素阻害剤、または非ステロイド系抗炎症薬とを含む、薬剤組成物。

## 【請求項 42】

有効量の請求項 16 に記載の化合物と、有効量の セクレターゼ阻害剤、HMG - CoA 還元酵素阻害剤、または非ステロイド系抗炎症薬とを含む、薬剤組成物。

## 【請求項 43】

認知疾患または神経変性疾患の治療のための組成物であって、有効量の請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物を、コリンエステラーゼ阻害剤、ムスカリン性  $m_1$  アゴニストまたは  $m_2$  アンタゴニスト、セクレターゼ阻害剤、HMG - CoA 還元酵素阻害剤、および非ステロイド系抗炎症薬からなる群から選択される有効量の 1 種または複数の化合物と組み合わせて含む、組成物。

## 【請求項 44】

認知疾患または神経変性疾患の治療のための組成物であって、有効量の請求項 16 に記載の少なくとも 1 種の化合物を、コリンエステラーゼ阻害剤、ムスカリン性  $m_1$  アゴニストまたは  $m_2$  アンタゴニスト、セクレターゼ阻害剤、HMG - CoA 還元酵素阻害剤、および非ステロイド系抗炎症薬からなる群から選択される有効量の 1 種または複数の化合物と組み合わせて含む、組成物。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/022828
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/70 C07D491/10 C07D495/10 C07D471/10 C07D487/10		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 454 909 A (SANOFI-AVENTIS; MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) 8 September 2004 (2004-09-08) abstract; claims	1-44
A,P	WO 2005/058311 A (SCHERING CORPORATION; PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY, INC; ZHU, ZHAONING;) 30 June 2005 (2005-06-30) abstract; claims	1-44
A,P	US 2006/111370 A1 (ZHU ZHAONING ET AL) 25 May 2006 (2006-05-25) cited in the application abstract; claims	1-44
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  5 October 2006		Date of mailing of the international search report  19/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ 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		Authorized officer  Frelon, Didier

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
 PCT/US2006/022828
**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Although claims 19-26, 29-40, 43 and 44 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.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

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

Remark on Protest

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/022828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1454909 A	08-09-2004	AU 2004218250 A1	16-09-2004
		BR PI0408189 A	21-03-2006
		CA 2516937 A1	16-09-2004
		CN 1777607 A	24-05-2006
		WO 2004078760 A1	16-09-2004
		JP 2006519814 T	31-08-2006
		MX PA05009574 A	19-05-2006
		US 2006025431 A1	02-02-2006
WO 2005058311 A	30-06-2005	AR 047050 A1	04-01-2006
		AU 2004299040 A1	30-06-2005
		CA 2548388 A1	30-06-2005
		EP 1699455 A1	13-09-2006
US 2006111370 A1	25-05-2006	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/35 (2006.01)	A 6 1 K 31/35	
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 チュー, チャオニン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6, ブレーンズボロ, サイプレス コート 6

(72)発明者 マッキトリック, ブライアン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 7 6, ニュー パーノン, ミルブルック ロード 1 4

(72)発明者 スタンフォード, アンドリュウ ダブリュー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 8, チャタム, オーバールック ロード 2 7

(72)発明者 レー, サイ エックス.エイチ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 5 2, モンマス ジャンクション, ブラック グム ドライブ 1 6

(72)発明者 クオ, タオ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 1 0, デイトン, ダリア サークル 1 6 0 6

Fターム(参考) 4C050 AA04 BB08 BB09 CC04 CC18 EE02 FF02 FF05 GG03 GG04

HH03

4C084 AA19 MA02 NA14 ZA15 ZA16 ZB27 ZB33 ZB38 ZC20 ZC42

ZC55

4C086 AA01 AA02 AA03 BA17 BC05 BC13 BC42 CB05 CB22 GA16

MA01 MA02 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZB27 ZB33 ZB38 ZC20

ZC42 ZC55

4C206 AA01 AA02 AA03 DA22 DA24 DB06 DB56 MA01 MA02 MA04  
NA14 ZA15 ZA16 ZB27 ZB33 ZB38 ZC20 ZC42 ZC55

【要約の続き】

