

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年5月3日(03.05.2012)



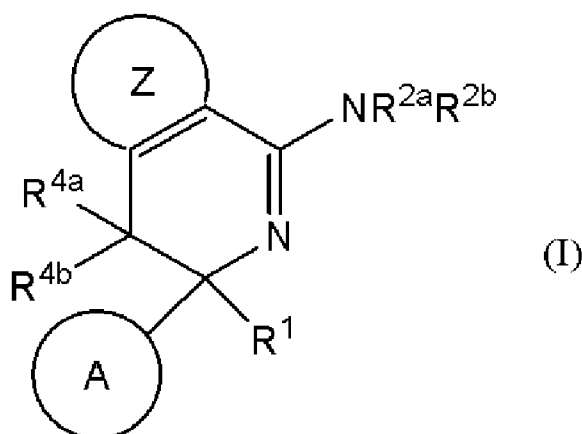
(10) 国際公開番号
WO 2012/057248 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/074763
- (22) 国際出願日: 2011年10月27日(27.10.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-244121 2010年10月29日(29.10.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 三岡 恭典 (MITSUOKA, Yasunori) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 郡山 雄二 (KOORIYAMA, Yuuji) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシヤ (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: NAPHTHYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ナフチリジン誘導体



(57) Abstract: Provided, for example, are a compound described below and the like, which have amyloid β production inhibitory activity, especially BACE1 inhibitory effect and serve as therapeutic agents for diseases induced by the production, secretion and deposition of amyloid β protein. A compound represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of the compound or the salt. (In the formula, ring Z represents a substituted or unsubstituted pyridine or a substituted or unsubstituted carbon ring; ring A represents a substituted or unsubstituted carbon ring or a substituted or unsubstituted heterocyclic ring; R¹ represents a substituted or unsubstituted alkyl or the like; and R^{2a}, R^{2b}, R^{4a} and R^{4b} each independently represents hydrogen, a substituted or unsubstituted alkyl or the like.)

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2012/057248 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

アミロイド β 産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療剤として、例えば以下の化合物等を提供する。式(I): (式中、環Zはそれぞれ置換もしくは非置換のピリジンまたは炭素環であり、環Aはそれぞれ置換もしくは非置換の炭素環または複素環であり、R¹は置換もしくは非置換のアルキル等であり、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}およびR^{4b}は各々独立して水素または置換もしくは非置換のアルキル等である。) 示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

明 細 書

発明の名称： ナフチリジン誘導體

技術分野

[0001] 本発明は、アミロイド β 産生抑制作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療剤として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー症患者の脳内には、アミロイド β タンパク質と呼ばれる約40個のアミノ酸からなるペプチドが神経細胞外に蓄積した不溶性の斑点（老人斑）が広範に認められる。この老人斑が神経細胞を死滅させることによりアルツハイマー症が発症すると考えられており、アルツハイマー症治療剤としてアミロイド β タンパク質の分解促進剤、アミロイド β ワクチン等が研究されている。

[0003] セクレターゼはアミロイド β 前駆体タンパク質（APP）と呼ばれるタンパク質を細胞内で切断しアミロイド β タンパク質を生成させる酵素である。アミロイド β タンパク質のN末端の生成をつかさどる酵素は β セクレターゼ（beta-site APP-cleaving enzyme 1、BACE1）と呼ばれており、この酵素を阻害することによりアミロイド β タンパク質生成が抑制され、アルツハイマー症治療剤になり得ると考えられる。

[0004] 特許文献1および8～19には、BACE1阻害剤が記載されているが、いずれも本発明化合物とは異なる構造を有するものである。

[0005] 特許文献2～7および非特許文献1～3には、本発明と構造が類似した化合物が、それぞれNOS阻害活性、HSP90阻害活性、メラノコルチン4受容体結合活性を有する旨記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2007/058583号パンフレット

特許文献2：国際公開第2004/039404号パンフレット
特許文献3：国際公開第1997/038977号パンフレット
特許文献4：国際公開第1999/018960号パンフレット
特許文献5：国際公開第2009/097578号パンフレット
特許文献6：国際公開第2005/121100号パンフレット
特許文献7：国際公開第2002/062766号パンフレット
特許文献8：国際公開第2007/049532号パンフレット
特許文献9：国際公開第2008/133274号パンフレット
特許文献10：国際公開第2008/133273号パンフレット
特許文献11：国際公開第2009/151098号パンフレット
特許文献12：国際公開第2010/047372号パンフレット
特許文献13：国際公開第2010/113848号パンフレット
特許文献14：国際公開第2011/071057号パンフレット
特許文献15：国際公開第2011/058763号パンフレット
特許文献16：国際公開第2011/070781号パンフレット
特許文献17：国際公開第2011/077726号パンフレット
特許文献18：国際公開第2011/071135号パンフレット
特許文献19：国際公開第2011/071109号パンフレット

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、11巻、8号、1023頁～1026頁 (2001年)
- 非特許文献2：テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、39巻、10号、1227頁～1230頁 (1998年)
- 非特許文献3：カレント・ラジオファーマシューティカルズ (Current Radiopharmaceuticals)、1巻、2号、49頁～53頁 (2008年)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

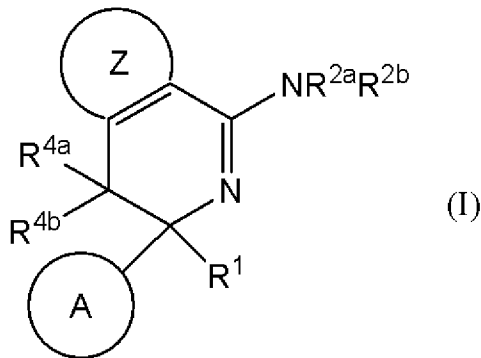
[0008] 本発明の目的は、アミロイドβ産生抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。本発明は、より好ましくは、BACE1阻害作用を有する新規化合物およびそれを含有する医薬を提供する。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、以下に関する。

[0010] (1) 式(1)：

[化1]



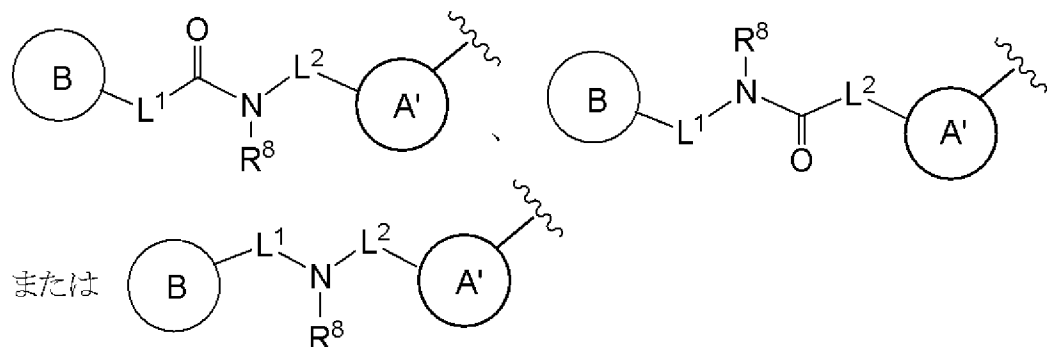
(式中、

環Zは置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換の炭素環であり、

環Aは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

ただし、環Zが置換もしくは非置換の炭素環である場合、環Aは

[化2]



(式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L¹およびL²は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

R⁸は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルである)

であり、

R¹は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、

R^{2a}およびR^{2b}は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり、

R^{4a}およびR^{4b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の

アミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

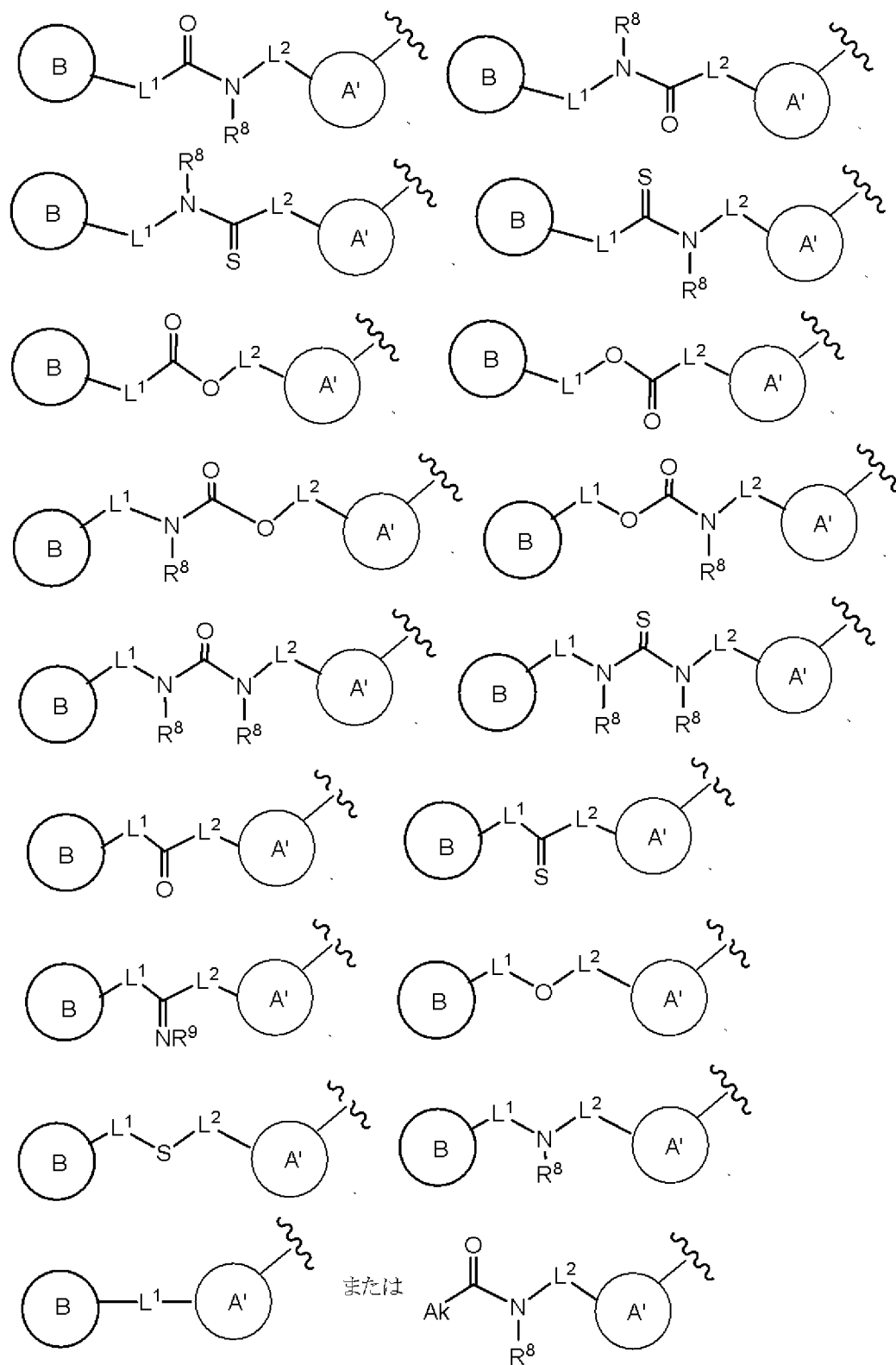
R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい。）

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0011] (2) 環Zは置換もしくは非置換のピリジンである、上記(1)記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(3) 環Aが

[化3]



(式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L¹およびL²は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

R⁸は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

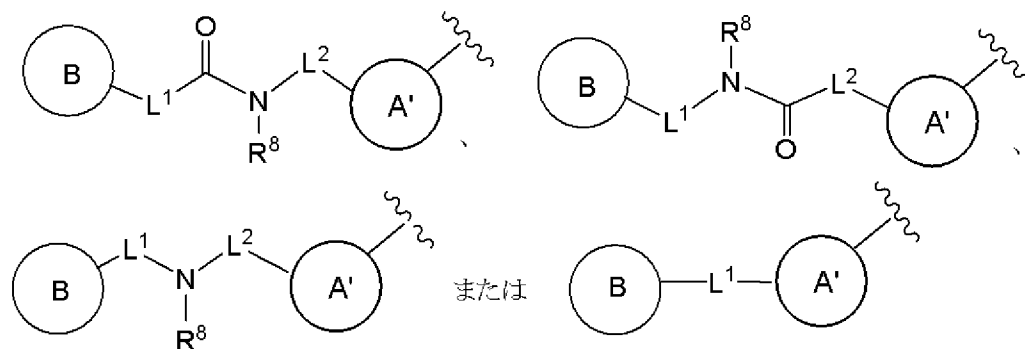
R⁹は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

A_kは置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアルキニルである)

である、上記(1)または(2)記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0012] (4) 環Aが

[化4]



である、上記(3)記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(5) L¹およびL²が単結合である、上記(3)または(4)記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(6) 環A'が置換もしくは非置換のベンゼンまたは置換もしくは非置換のピリジンであり、環Bが置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジンである、上記(3)ま

たは（４）記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（７） R^1 が炭素数１～３の非置換アルキルである、上記（１）～（６）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（８） R^{2a} および R^{2b} が共に水素である、上記（１）～（７）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（９）上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

（１０）上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するBACE1阻害活性を有する医薬組成物。

[0013]（１１）上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、BACE1の関与する疾患の治療または予防方法。

（１２）BACE1の関与する疾患の治療または予防剤を製造するための、上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩の使用。

（１３）BACE1の関与する疾患を治療または予防するための、上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（１４）上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、BACE1活性を阻害する方法。

（１５）BACE1活性を阻害するために使用する上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１６）アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療のための医薬である上記（９）または（１０）記載の医薬組成物

。

(17) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療方法。

(18) アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療のために使用する上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(19) アルツハイマー症の治療のための医薬である上記(9)または(10)記載の医薬組成物。

(20) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療方法。

(21) アルツハイマー症の治療のために使用する、上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(22) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を製造する方法、システム、装置、キット等。

(23) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を調製する方法、システム、装置、キット等。

(24) 上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を使用する方法、システム、装置、キット等。

発明の効果

[0014] 本発明に係る化合物は、BACE1阻害活性を有し、アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患（アルツハイマー症等）

の治療剤および／または予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0015] 以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

「ハロゲノアルコキシ」、「ハロゲノアルキル」、「ハロゲノアルコキシカルボニル」のハロゲン部分も上記「ハロゲン」と同様である。

[0016] 本明細書中、「アルキル」とは、炭素数1～15、例えば、炭素数1～10、例えば、炭素数1～6、例えば、炭素数1～3の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニルおよび*n*-デシル等が挙げられる。

[0017] 「アルコキシ」、「ハロゲノアルキル」、「ハロゲノアルコキシ」、「ヒドロキシアルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「ハロゲノアルコキシカルボニル」、「アルキルアミノ」、「アミノアルキル」、「アルコキシアルコキシ」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシアルキルカルバモイル」、「アルコキシイミノ」、「アルキルチオ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルスルホニルアルキルアミノ」、「アルキルスルホニルイミノ」、「アルキルスルフィニルアミノ」、「アルキルスルフィニルアルキルアミノ」、「アルキルスルフィニルイミノ」、「アルキルスルファモイル」、「アルキルスルフィニル」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環アルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルアルコキシ

」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールアルコキシカルボニル」、「アリールアルキルカルバモイル」、「複素環アルキル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコキシカルボニル」、「複素環アルキルカルバモイル」のアルキル部分も上記「アルキル」と同様である。

[0018] 「置換もしくは非置換のアルキル」は置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0019] ここで置換基群 α とは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群である。

[0020] 「置換もしくは非置換のアルコキシ」、「置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルキルチオ」、「置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル」、「置換もしくは非置換のアルキルスルホニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0021] 「ハロゲノアルキル」の態様としては、トリフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル等が挙げられる。

- [0022] 「アルキリデン」とは、上記「アルキル」の2価の基を包含し、例えばメチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等である。
- [0023] 「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2～15、例えば、炭素数2～10、例えば、炭素数2～6、例えば、炭素数2～4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等を包含する。
- [0024] 「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2～10、例えば、炭素数2～8、例えば、炭素数3～6の直鎖または分枝状のアルキニルを包含する。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。
- [0025] 「アルケニルオキシ」、「アルケニルオキシカルボニル」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルケニルチオ」、「アルケニルスルフィニル」、「アルケニルスルホニル」および「アルケニルアミノ」のアルケニル部分は上記「アルケニル」と同様である。
- [0026] 「アルキニルオキシ」、「アルキニルオキシカルボニル」、「アルコキシアルキニルオキシ」、「アルキニルチオ」、「アルキニルアミノ」、「アルキニルスルフィニル」、「アルキニルスルホニル」のアルキニル部分は上記「アルキニル」と同様である。
- [0027] 「置換もしくは非置換のアルケニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換もしくは非置換のアルケニルチオ」、「置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換

もしくは非置換のアルキニル」、「置換もしくは非置換のアルキニルオキシ」、「置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルキニルチオ」、「置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル」、「置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

A kにおける「置換もしくは非置換のアルケニル」および「置換もしくは非置換のアルキニル」の置換基としては、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノおよびニトロからなる群から選択される1以上の基が挙げられる。

好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、シアノおよびニトロからなる群から選択される1以上の基である。より好ましくはアルコキシである。

[0028] 「置換もしくは非置換のアミノ」、「置換もしくは非置換のカルバモイル」、「置換もしくは非置換のチオカルバモイル」および「置換もしくは非置換のスルファモイル」の置換基としては、アルキル、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、炭素環式基および複素環式基等から選択される1~2個の基が挙げられる。

[0029] 「アシル」とは、ホルミル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルを包含

する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、ベンゾイル、シクロヘキサンカルボニル、ピリジンカルボニル、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ベンゾチアゾールカルボニル、ピラジンカルボニル、ピペリジンカルボニル、チオモルホリノ等が例示される。

- [0030] 「アシルオキシ」および「アシルアミノ」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。
- [0031] 「置換もしくは非置換のアシル」および「置換もしくは非置換のアシルオキシ」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。また、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルの環部分は、アルキル、置換基群 α 、および置換基群 α から選択される1以上の基により置換されたアルキルから選択される1以上の基により置換されていてもよい。
- [0032] 「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーールおよび非芳香族縮合炭素環式基等を包含する。
- [0033] 「シクロアルキル」とは炭素数3~10、例えば、炭素数3~8、例えば、炭素数4~8の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。
- [0034] 「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルチオ」、「シクロアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルスルファモイル」、「シクロアルキルスルホニル」、「シクロアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」および「シクロアルキルオキシカルボニル」のシクロアルキル部分も上記「シクロアルキル」と同様である。
- [0035] 「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、

シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

[0036] 「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが挙げられる。

[0037] 「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリール」から選択される2個以上の環状基が縮合した非芳香族基を包含し、具体的にはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。

[0038] 環Zにおける「炭素環」とは、芳香族炭素環、ジヒドロピリジン環との縮合位置において必ず二重結合を有するシクロアルケンおよびジヒドロピリジン環との縮合位置において必ず二重結合を有する非芳香族縮合炭素環を包含する。

ここで「芳香族炭素環」とは、ベンゼン、ナフタレン、アントラセンおよびフェナントレン等が挙げらる。

「シクロアルケン」とは炭素数3~10、例えば、炭素数3~8、例えば、炭素数4~8の炭素環中の任意の位置に1以上の二重結合を有している環を包含する。例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンおよびシクロヘキサジエン等が挙げられる。

「非芳香族縮合炭素環」とは、シクロアルカン、シクロアルケンおよび芳香族炭素環から選択される2個以上の環状基が縮合し、ジヒドロピリジン環との縮合位置において必ず二重結合を有する非芳香族環を包含する。

「シクロアルカン」とはシクロプロパン、シクロブタンシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナンおよびシクロデカン等を包含する。

環Zにおける炭素環の1つの態様としてはベンゼンが挙げられる。

環Z以外の場合における「炭素環」とは、上記シクロアルカン、シクロアルケン、芳香族炭素環および非芳香族炭素環を包含する。

「炭素環オキシ」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環チオ」、「炭素環アミノ」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環カルボニル」、「炭素環スルファモイル」、「炭素環スルフィニル」、「炭素環スルホニル」、「炭素環カルバモイル」、「炭素環アルキルカルバモイル」および「炭素環オキシカルボニル」の炭素環部分も「炭素環式基」と同様である。

[0039] 「アリアルアルキル」、「アリアルオキシ」、「アリアルオキシカルボニル」、「アリアルアルコキシカルボニル」、「アリアルチオ」、「アリアルアミノ」、「アリアルアルコキシ」、「アリアルアルキルアミノ」、「アリアルスルホニル」、「アリアルスルファモイル」、「アリアルカルバモイル」および「アリアルアルキルカルバモイル」のアリアル部分も上記「アリアル」と同様である。

[0040] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等の5～6員のヘテロアリアル；

ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペリジル、ペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ジオキサラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、

ジオキサニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル等の非芳香族複素環式基；

インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノピラゾリル、チエノピラジニル、フロピロリル、チエノチエニル、イミダゾピリジル、イミダゾピラゾリル、ピラゾロピリジル、ピラゾロピラジニル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアニル、ピリダゾロピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニル、等の2環の縮合複素環式基；

カルバゾリル、アクリジニル、キサントニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル、テトラヒドロカルバゾリル、等の3環の縮合複素環式基等を包含する。例えば、5～6員のヘテロアリールまたは非芳香族複素環式基である。

[0041] 「複素環」、「複素環アルキル」、「複素環オキシ」、「複素環チオ」、「複素環カルボニル」、「複素環オキシカルボニル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アミノ」、「複素環スルファモイル」、「複素環スルフィニル」、「複素環スルホニル」、「複素環カルバモイル」、「複素環オキシカル

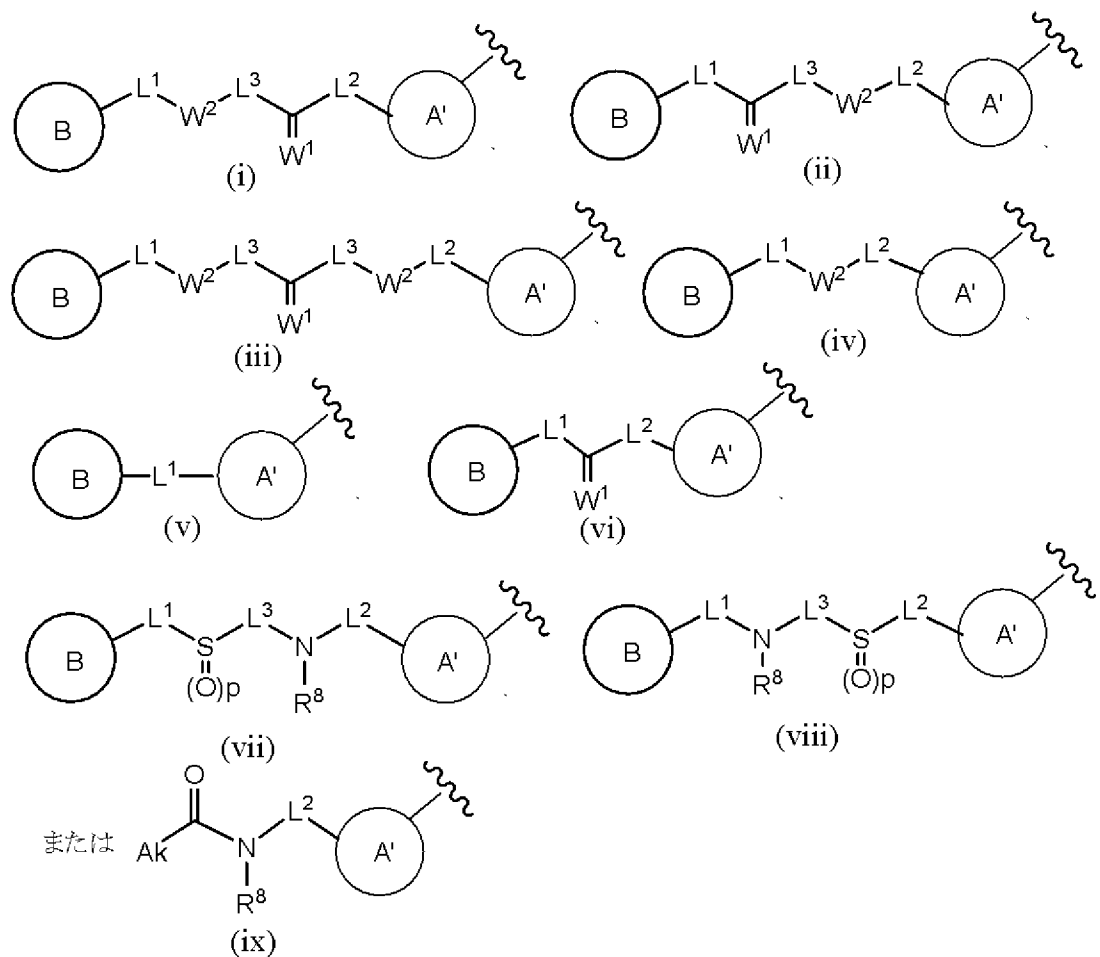
ポニル」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコシカルボニル」および「複素環アルキルカルバモイル」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。

[0042] 上記「複素環式基」の結合手はいずれの環に位置していてもよい。

[0043] 「ヘテロアリアル」とは、上記「複素環式基」のうち、芳香族環式基であるものを包含する。

[0044] 本明細書中、環Aは例えば以下の式で示される基が挙げられる。

[0045] [化5]



[0046] (式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L¹、L²およびL³が各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

$=W^1$ は $=O$ 、 $=S$ または $=NR^9$ であり、

W^2 は O 、 S または NR^8 であり、

R^8 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R^9 は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり

A_k は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアルキニルであり、

(i) のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子、または W^2 のN原子と L^2 の構成炭素原子が、置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、(ii)のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子、または L^1 の構成炭素原子と W^2 のN原子が、置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、(iii)のとき、2個の W^2 のN原子が置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、(vi)のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子が置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

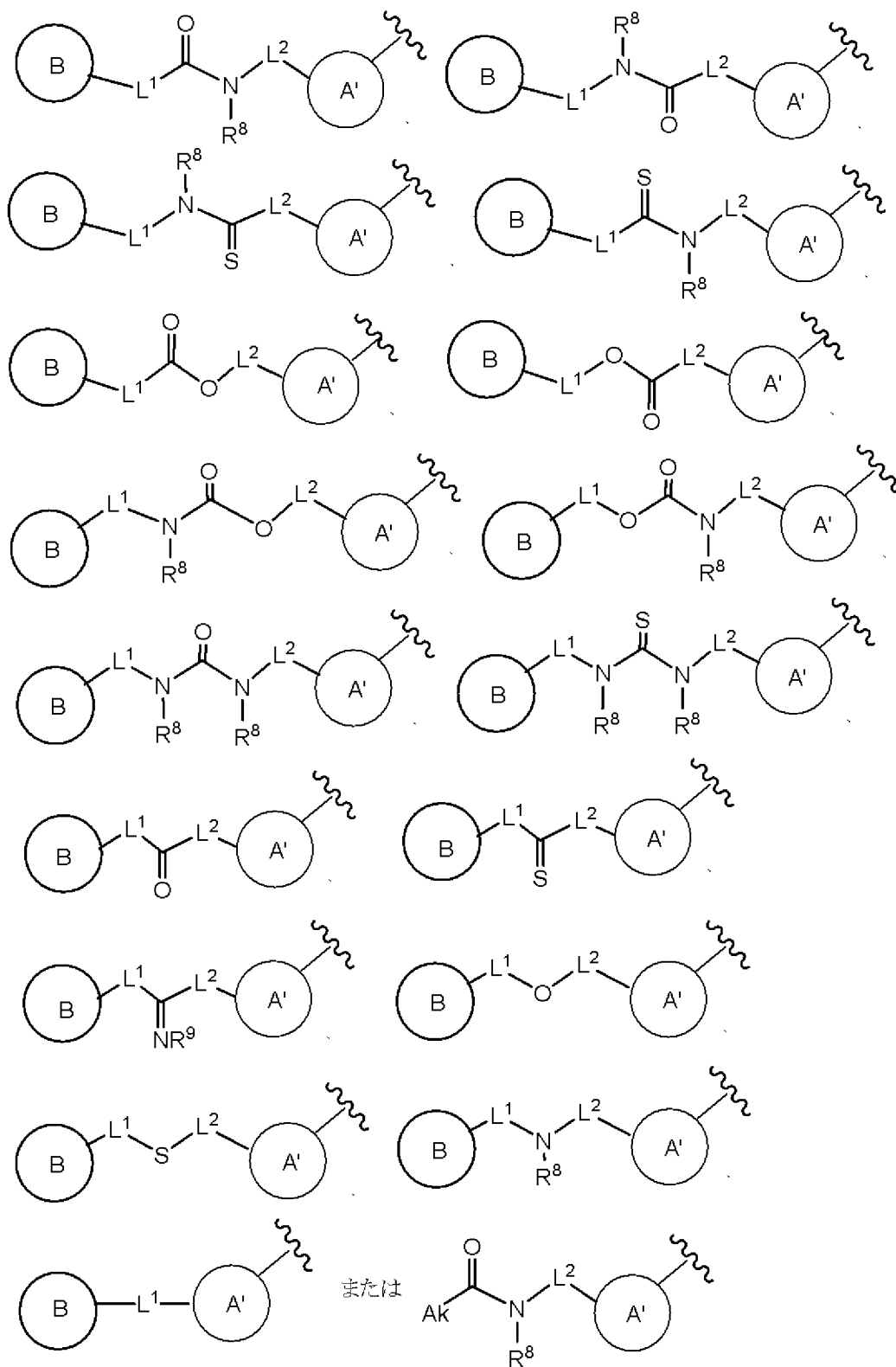
p が1または2であり、

複数の L^3 、複数の W^2 、複数の R^9 または複数の R^{11} が存在する場合には、各々独立して異なってもよい)

より具体的には、

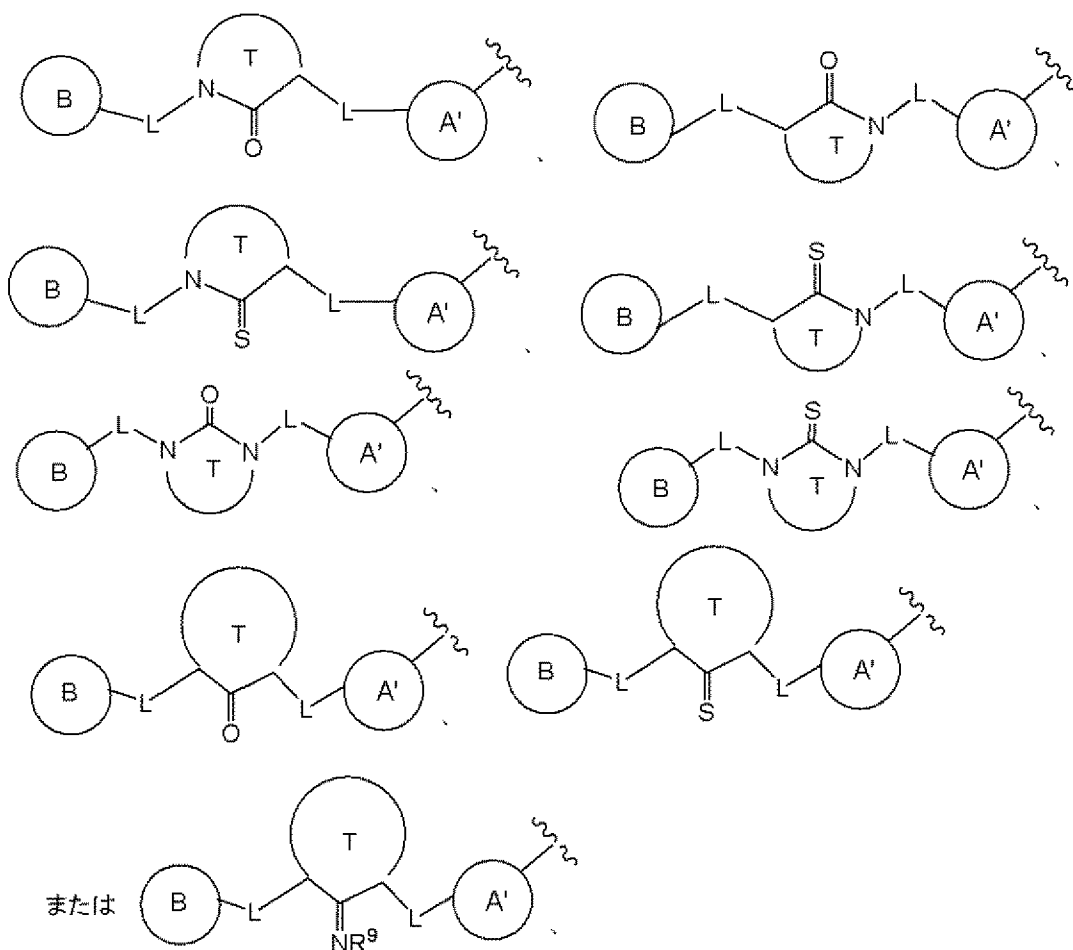
[0047]

[化6]



[0048]

[化7]

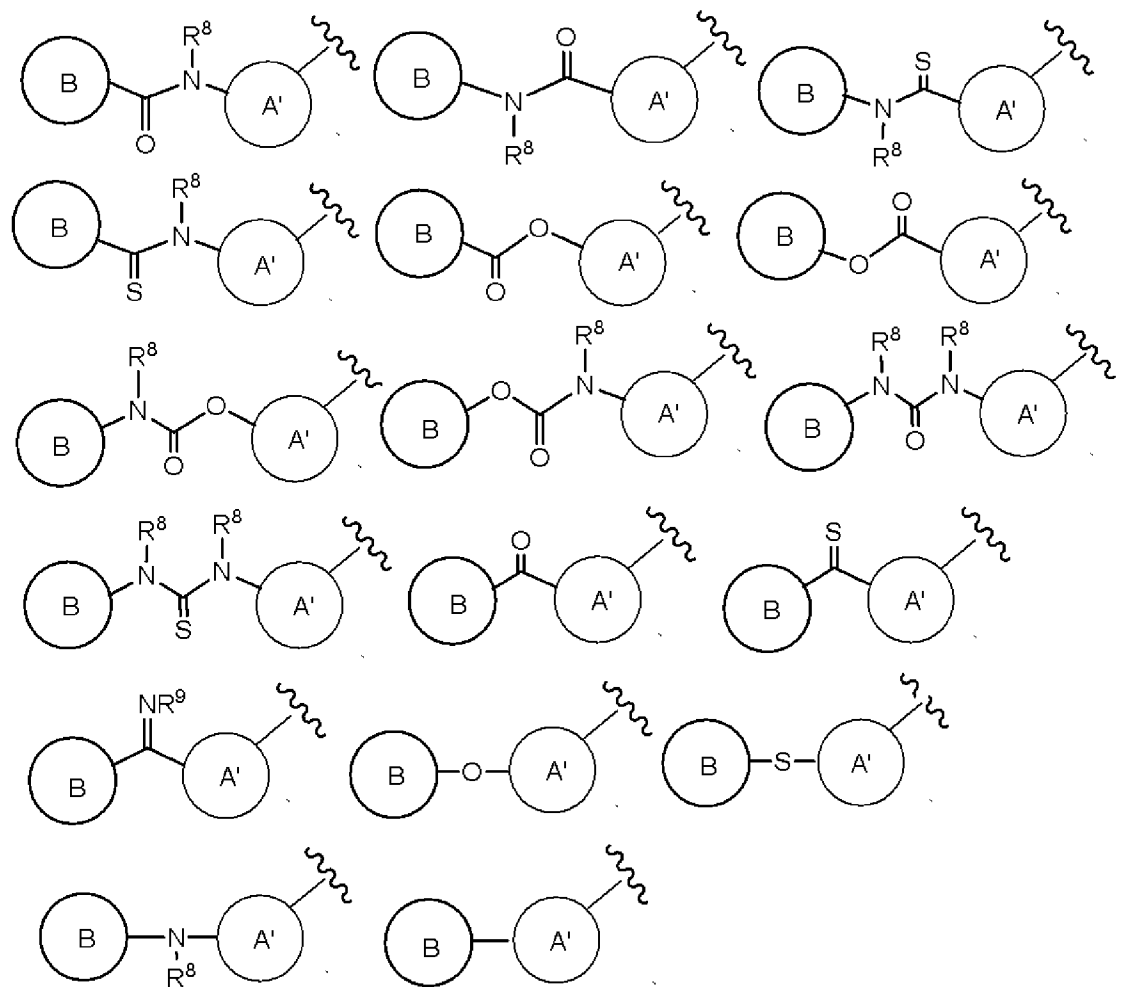


[0049] (式中、Lは各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、環Tは置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい5～6員の環であり、その他の各記号は前記と同義)で示される基が挙げられる。

より具体的には、

[0050]

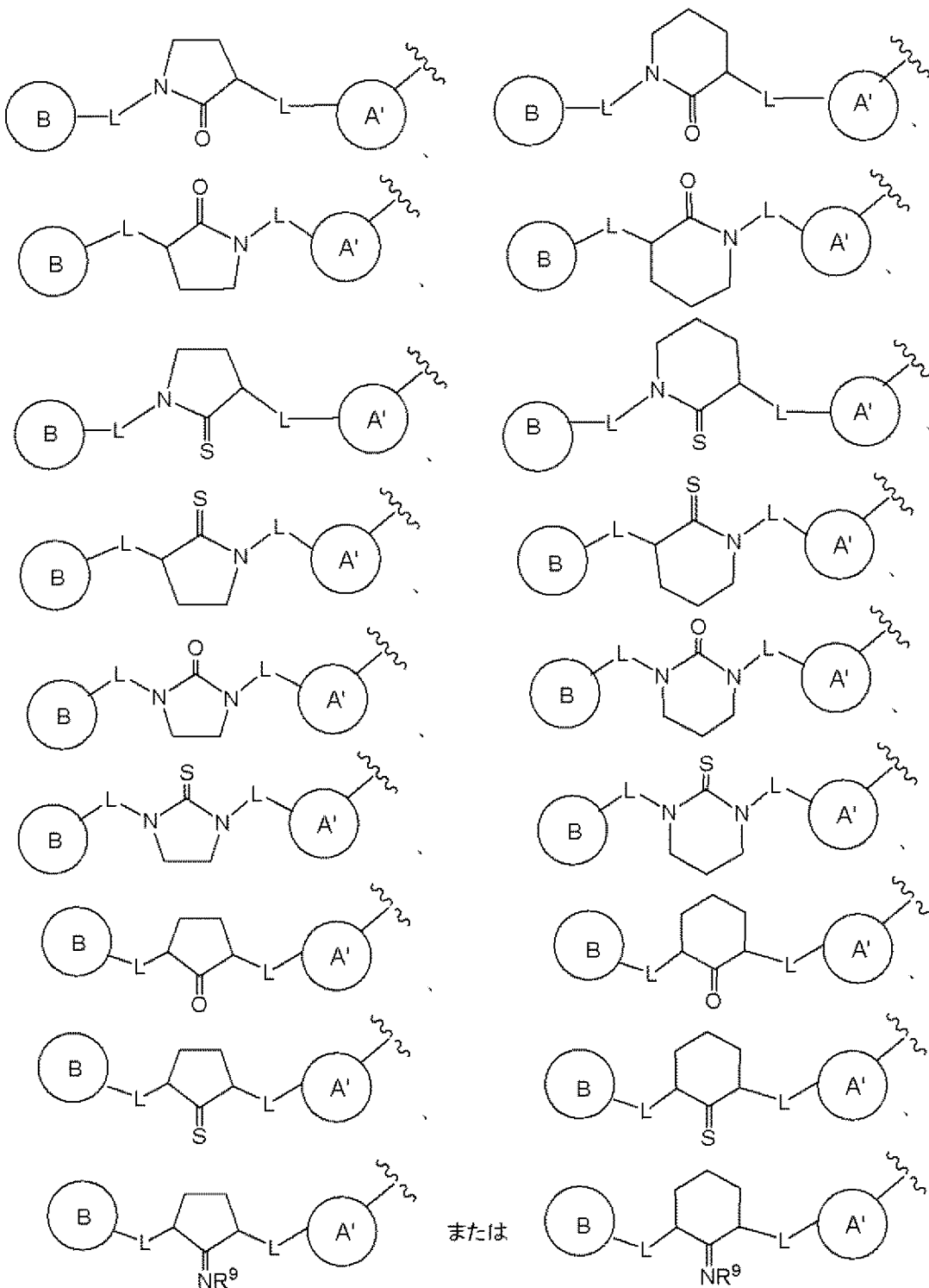
[化8]



[0051] (式中、各記号は前記と同義)

[0052]

[化9]



[0053] (式中、各記号は前記と同義)

で示される基が挙げられる。

[0054] 他の態様として、環Aおよび環Bにおける「置換もしくは非置換の炭素環

」、 「置換もしくは非置換の複素環」、 「置換もしくは非置換のベンゼン」、 「置換もしくは非置換のピリジン」、 「置換もしくは非置換のピリミジン」 および 「置換もしくは非置換のピラジン」 の置換基としては、
置換基群 α から選択される基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アミノ、シアノ、アルキルアミノおよび／またはアルキルチオ等）、
置換基群 α 、ヒドロキシイミノおよびアルコキシイミノからなる群から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシおよび／またはアルコキシカルボニル等）、
もしくは非置換アルキル、
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアミノアルキル（ここで置換基としては例えば、アシル、アルキルおよび／またはアルコキシ等）、
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニル（ここで置換基としては例えば、アルコキシカルボニル、ハロゲンおよび／またはハロゲンノアルコキシカルボニル等）、
もしくは非置換アルケニル、
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニル（ここで置換基としては例えば、アルコキシカルボニル等）、
もしくは非置換アルキニル、
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、カルバモイル、アルキルカルバモイルおよび／またはヒドロキシアルキルカルバモイル等）、
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシアルコキシ、
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニルオキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノおよび／またはアルキルアミノ等）、
もしくは非置換アルケニルオキシ、
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシアルケニルオキシ、
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニルオキシ（ここ

で置換基として例えば、ハロゲンおよび／またはヒドロキシ等)、もしくは非置換アルキニルオキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシアルキニルオキシ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルチオ、もしくは非置換アルキルチオ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルチオ、もしくは非置換アルケニルチオ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルチオ、もしくは非置換アルキニルチオ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルアミノ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルアミノ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルアミノ、

置換基群 α およびアルキリデンから選択される1以上の基で置換されたアミノオキシ、もしくは非置換アミノオキシ、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアシル、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルスルホニル、もしくは非置換アルキルスルホニル、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルスルフィニル、もしくは非置換アルキルスルフィニル、

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルスルファモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環式基(例えばシクロアルキル、アリーール等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環式基、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アルキル(例えばシクロアルキルアル

キル、アリールアルキル等)、もしくは非置換炭素環アルキル、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アルキル、もしくは非置換複素環アルキル、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環オキシ(例えばシクロアルキルオキシ、アリールオキシ等)、もしくは非置換炭素環オキシ(例えばシクロアルキルオキシ、アリールオキシ等)、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環オキシ、もしくは非置換複素環オキシ、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アルコキシ(例えばシクロアルキルアルコキシ、アリールアルコキシ等)、もしくは非置換炭素環アルコキシ(例えばシクロアルキルアルコキシ、アリールアルコキシ等)、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アルコキシ、もしくは非置換複素環アルコキシ、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アルコキシカルボニル(例えばシクロアルキルアルコキシカルボニル、アリールアルコキシカルボニル等)、もしくは非置換炭素環アルコキシカルボニル(例えばシクロアルキルアルコキシカルボニル、アリールアルコキシカルボニル等)、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アルコキシカルボニル、もしくは非置換複素環アルコキシカルボニル、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環チオ(例えばシクロアルキルチオ、ア

リールチオ等)、もしくは非置換炭素環チオ(例えばシクロアルキルチオ、アリールチオ等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環チオ、もしくは非置換複素環チオ、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アミノ(例えばシクロアルキルアミノ、アリールアミノ等)、もしくは非置換炭素環アミノ(例えばシクロアルキルアミノ、アリールアミノ等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アミノ、もしくは非置換複素環アミノ、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アルキルアミノ(例えばシクロアルキルアルキルアミノ、アリールアルキルアミノ等)、もしくは非置換炭素環アルキルアミノ(例えばシクロアルキルアルキルアミノ、アリールアルキルアミノ等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アルキルアミノ、もしくは非置換複素環アルキルアミノ、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環スルファモイル(例えばシクロアルキルスルファモイル、アリールスルファモイル等)、もしくは非置換炭素環スルファモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環スルファモイル、もしくは非置換複素環スルファモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環スルホニル(例えばシクロアルキルス

ルホニル、アリールスルホニル等)、もしくは非置換炭素環スルホニル(例えばシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環スルホニル、もしくは非置換複素環スルホニル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環カルバモイル(例えばシクロアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル等)、もしくは非置換炭素環カルバモイル(例えばシクロアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環カルバモイル、もしくは非置換複素環カルバモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アルキルカルバモイル(例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル)、もしくは非置換炭素環アルキルカルバモイル(例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アルキルカルバモイル、もしくは非置換複素環アルキルカルバモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環オキシカルボニル(例えばシクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル等)、もしくは非置換炭素環オキシカルボニル(例えばシクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル等)

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環オキシカルボニル、もしくは非置換複素環オキシカルボニル、

ハロゲンで置換されたアルキレンジオキシ、もしくは非置換アルキレンジオキシ、
オキソ、
アジド等が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0055] 環A' および環Bにおける「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換のベンゼン」、「置換もしくは非置換の複素環」、「置換もしくは非置換のピリジン」、「置換もしくは非置換のピリミジン」および「置換もしくは非置換のピラジン」の置換基としては、例えば、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキル、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシ、非置換アルコキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアミノ、非置換アミノ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたカルバモイル、非置換カルバモイル、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシカルボニルおよび非置換アルコキシカルボニル等から選択される1以上の基である。

[0056] 環A' における、「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換のベンゼン」、「置換もしくは非置換の複素環」、「置換もしくは非置換のピリジン」の置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノおよびシアノから選択される1以上の基である。

具体的には、置換基としては、例えば、ハロゲンである。

[0057] 環Bにおける「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換のベンゼン」、「置換もしくは非置換の複素環」、「置換もしくは非置換のピリジン」、「置換もしくは非置換のピリミジン」、「置換もしくは非置換のピラジン」の置換基としては、例えば、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびシアノ

ノから選択される1以上の基である。

[0058] 環Zにおける「置換もしくは非置換のピリジン」および「置換もしくは非置換の炭素環」の置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルおよび置換もしくは非置換の複素環スルホニルから選択される1以上の基である。

[0059] 上記の環A、環A'、環Bおよび環Z以外において「置換もしくは非置換の炭素環式基」、「置換もしくは非置換の複素環式基」、「置換もしくは非

置換の炭素環アルキル」、「置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ」、「置換もしくは非置換の炭素環オキシ」、「置換もしくは非置換の炭素環チオ」、「置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル」、「置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の炭素環スルホニル」、「置換もしくは非置換の複素環オキシ」、「置換もしくは非置換の複素環チオ」、「置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル」、「置換もしくは非置換の複素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の複素環スルホニル」、「置換もしくは非置換の炭素環」および「置換もしくは非置換の複素環」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される1以上の基が挙げられる。

[0060] 「アルキレン」とは、炭素数1～10、例えば、炭素数1～6、例えば、炭素数1～3の直鎖状または分枝状の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはメチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルトリメチレン等である。

[0061] 「アルキレンジオキシ」のアルキレン部分も上記「アルキレン」と同様である。

[0062] 「アルケニレン」とは、任意の位置に二重結合を有する直鎖または分枝状の炭素数2～10、例えば、炭素数2～6、例えば、炭素数2～4の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、ペンテニレンおよびヘキセニレン等が挙げられる。

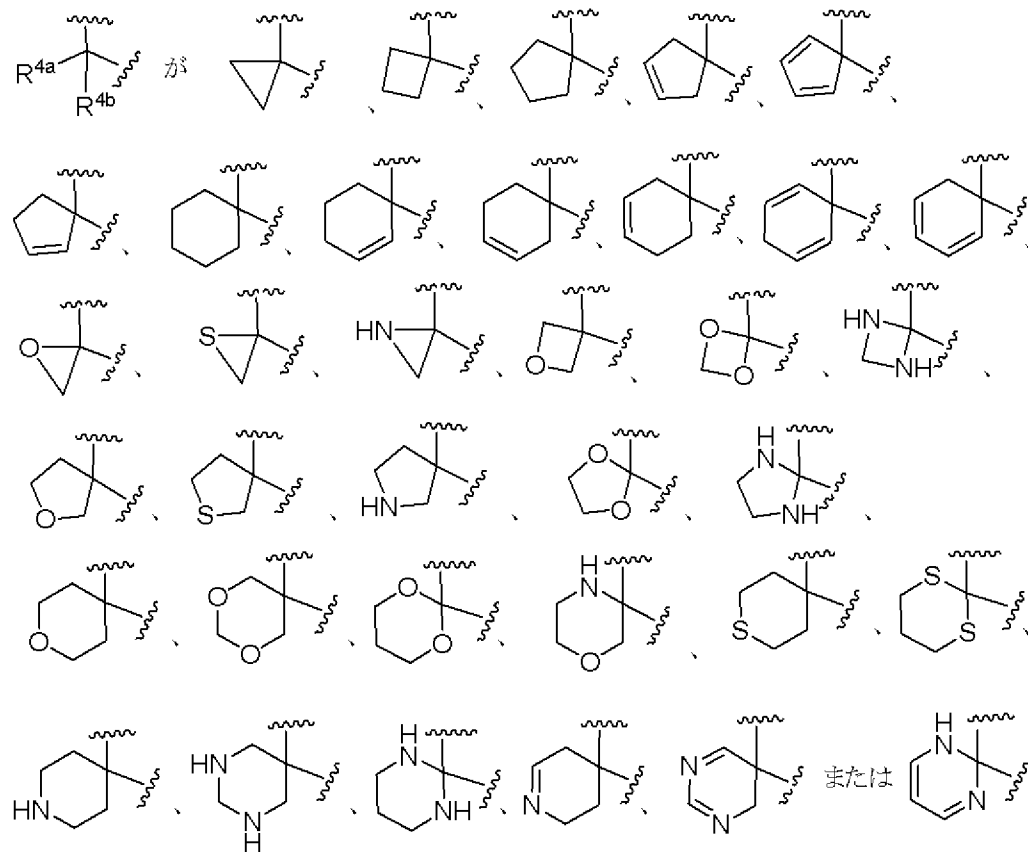
[0063] 「アルキニレン」とは、任意の位置に三重結合を有し、さらに二重結合を有していてもよい、直鎖または分枝状の炭素数2～10、例えば、炭素数2～6、例えば、炭素数2～4の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンおよびヘキシニレン等が挙げられる。

[0064] 「置換もしくは非置換のアルキレン」、「置換もしくは非置換のアルケニ

レン」、「置換もしくは非置換のアルキニレン」の置換基としては置換基群 α から選択される 1 以上の置換基が挙げられ、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ等である。

[0065] 「 R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成」する場合とは、

[化10]

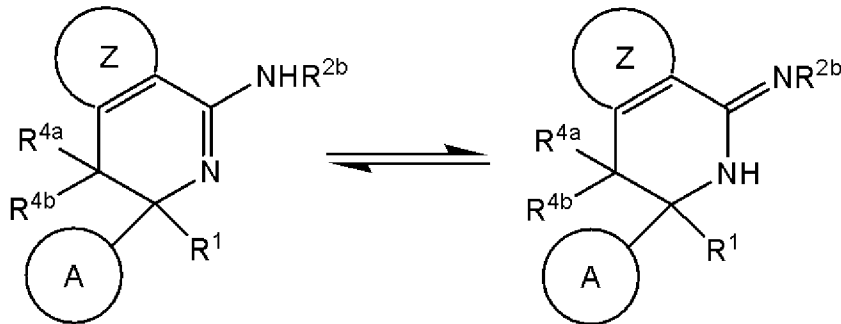


[0066] である場合等を包含する。これらは、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される 1 以上の基で任意の位置が置換されていてもよい。

[0067] 式 (1) で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体 (例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体および回転異性体等) やラセミ体またはそれらの混合物を含む。例えば、式 (1) において R^{2a} が水素である化合物

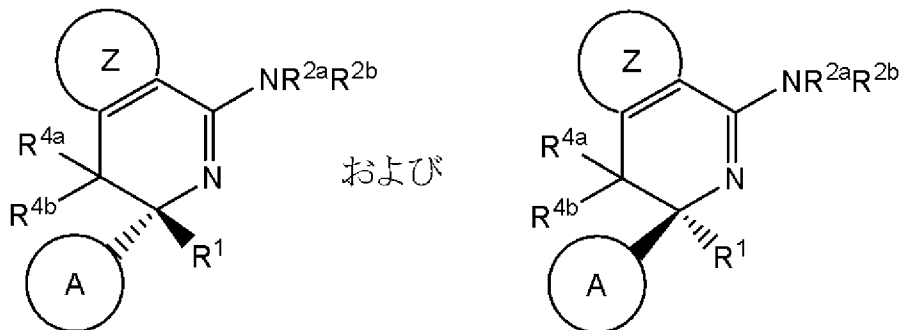
は、以下のような互変異性体を包含する。

[0068] [化11]



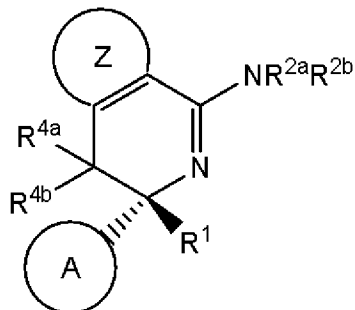
また、式(1)で示される化合物は、不斉炭素原子を有しており、以下のような光学異性体のいずれをも包含する。

[化12]



好ましくは

[化13]



である。

式(1)の化合物の光学異性体は、キラルクロマトグラフィー、または光学活性な酸もしくは塩基からのジアステレオマー塩の形成のような、既知の技術によって得ることができる。

[0069] 後述の式 (1a) ~ (1e) で示される化合物についても同様の互変異性体が包含される。

[0070] さらに、式 (1) で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³Iおよび³⁶Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式 (1) で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式 (1) で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

[0071] 式 (1) で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式 (1) のトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式 (1) の特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式 (1) の化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)* を参照にできる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0072] 式 (1) で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式 (1) で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マ

グネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0073] 本発明の式（1）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式（1）で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式（1）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式（1）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

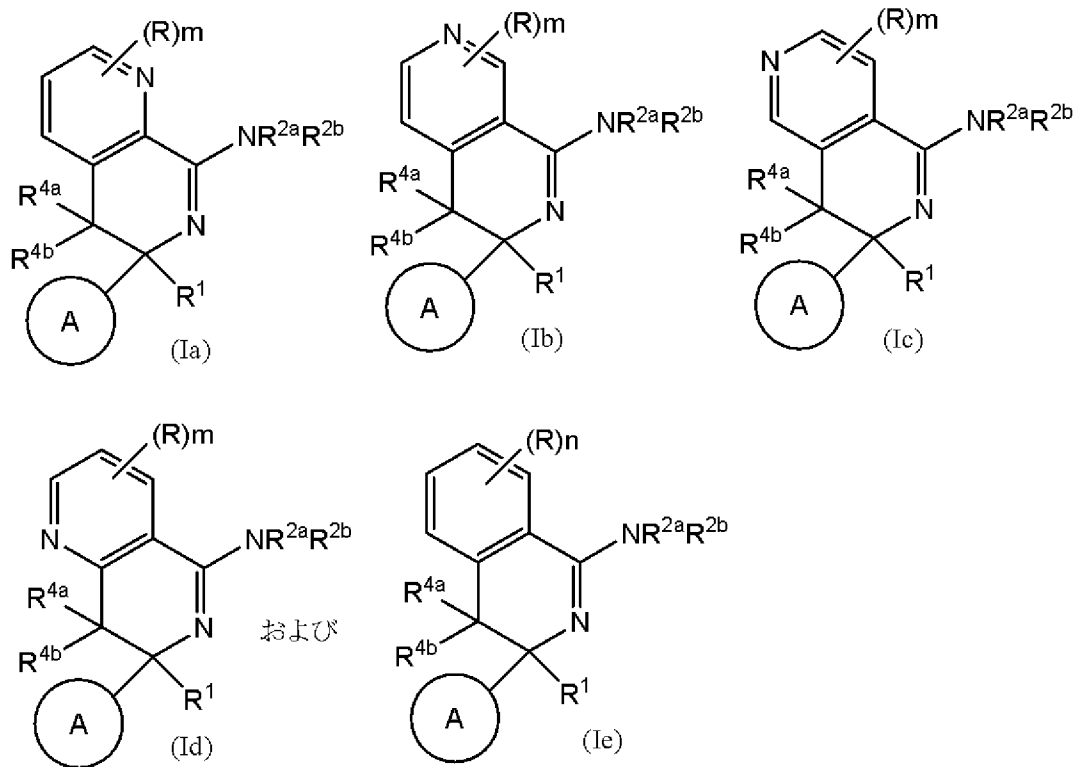
[0074] 本発明の式（1）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります。本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式（1）で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解され

て式(1)で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0075] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックسدアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 CH_2FSO_3- 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

[0076] 式(1)の化合物は、式(1a)～式(1e)で示される以下の化合物を包含する。

[化14]



[0077] (式中、Rは各々独立して

ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のサルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換の

アルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、 m は0～3の整数であり、 n は0～4の整数であり、その他の記号は前記と同義である。）

[0078] 本発明に係る式(1)および(1a)～(1e)で示される化合物は、例えば下記に示す一般的合成法によって製造することができる。また、抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

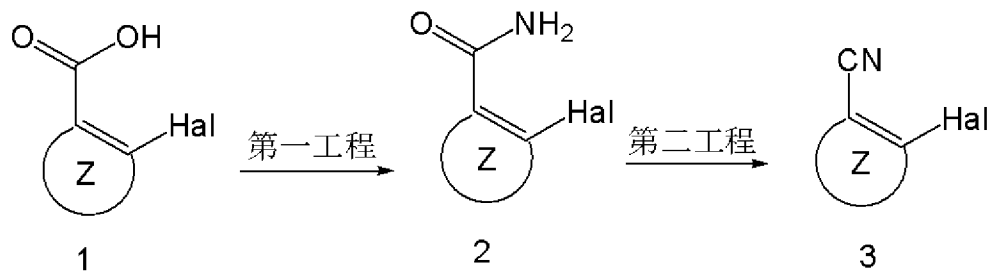
[0079] 下記すべての工程において、反応の障害となる置換基（例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボニル、カルボキシル等）を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene(John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

[0080] また、下記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。

1) 化合物(1)の合成

[0081]

[化15]



(式中、Hal はハロゲンであり、その他の記号は前記と同義である)

第一工程

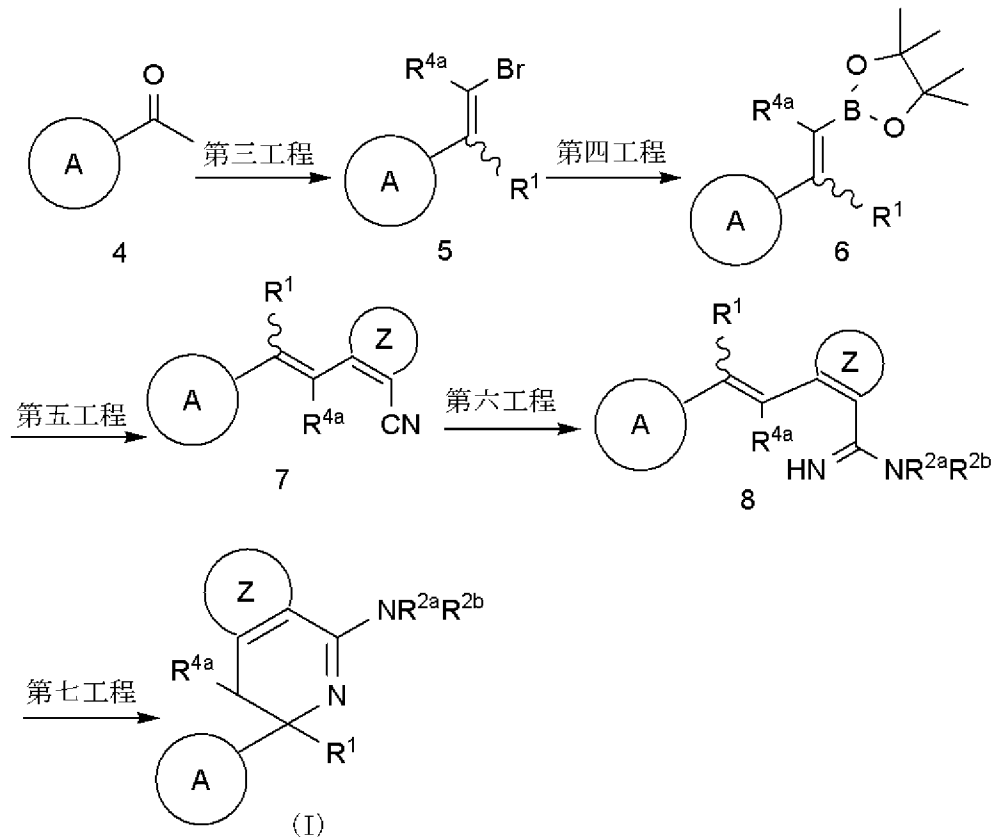
市販または公知の方法により調整できる化合物1をトルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、オキサリルクロリド、塩化チオニル等と触媒量のN, N, -ジメチルホルムアミドの存在下、もしくは非存在下、 -40°C ～溶媒の還流温度、好ましくは $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させた後、反応液に28%アンモニア水、またはアンモニアジオキサン溶液、またはアンモニアエーテル溶液等のアンモニア源を加え、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより、化合物2を得ることが出来る。

第二工程

化合物2をトルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、 -40°C ～溶媒の還流温度、好ましくは $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ で、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン等の塩基とトリフルオロ酢酸無水物などの脱水剤を加え、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより化合物3を得ることが出来る。

[0082]

[化16]



(式中、波線は二重結合に対してシス体およびトランス体を包含し、各記号は前記と同義である)

第三工程

トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、 -40°C ～溶媒の還流温度、好ましくは $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ で、(ブromoメチル)トリフェニルホスホニウムブロミドとカリウム-t-ブトキシドまたはナトリウム-t-ブトキシド等の塩基を作用させ、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させる。反応液に、市販または公知の方法で得られる化合物4のトルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶液を加え、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより化合物5を得ることが出来る。

第四工程

トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、 -40°C ～溶媒の還流温度、好ましくは $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ で、化合物5にビス(ピナコレート)ジボロン等

のボロン試薬、酢酸カリウム等の塩基、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(1:1)等の2価パラジウム試薬を順次加え、室温～溶媒の還流温度、好ましくは室温から80℃にて0.1時間～24時間反応させることにより化合物6を得ることが出来る。

第五工程

トルエン、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、-40℃～溶媒の還流温度、好ましくは-10～40℃で、化合物6に、第二工程で得た化合物3、2M 炭酸カリウムまたは2M 炭酸ナトリウム水溶液と[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(1:1)等の2価パラジウム試薬を加え、室温～溶媒の還流温度にて0.1時間～24時間反応させることにより化合物7を得ることが出来る。

第六工程

塩化アンモニウムまたは酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム等のアンモニア源をトルエン、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、-40℃～溶媒の還流温度、好ましくは-10～40℃で、トリメチルアルミニウム等の金属試薬を加え、-40℃～溶媒の還流温度、好ましくは-10～40℃で、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させる。反応液に化合物7のトルエン、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶液を加え、室温～溶媒の還流温度にて1時間～48時間、好ましくは1時間～30時間反応させることにより化合物8を得ることが出来る。

第七工程

化合物8を硫酸または塩酸、工業硫酸等の酸に溶解し、0～60℃、好ましくは0～40℃で、1時間～48時間、好ましくは1時間～30時間反応させる。さらに-10～40℃で、硝酸を加え、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより化合物(1)を得ることが出来る。

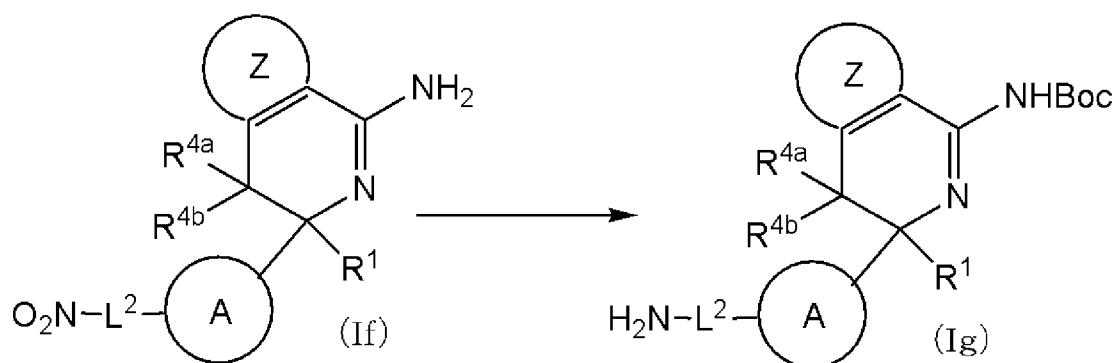
[0083] 得られた化合物(1)の $NR^{2a}R^{2b}$ が、例えば t -ブトキシカルボニル等のアミノ保護基で保護されたアミノである場合には、得られた化合物を、塩酸メタノール溶液、トリフルオロ酢酸ジクロロメタン溶液、塩酸ジオキサン

溶液、ギ酸等に溶解し、 -40°C ～溶媒の還流温度、好ましくは $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、脱保護された化合物(1)を得ることが出来る。

その他、アミノ基の保護基はProtective Groups in Organic Synthesis, Theodore W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で脱保護できる。

[0084] 2) 化合物(1g)の合成

[0085] [化17]



(式中、Bocはt-ブトキシカルボニルであり、その他の各記号は前記と同義である)

[0086] 化合物(If)をトルエン、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒に懸濁または溶解し、 -40°C ～溶媒の還流温度、好ましくは $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ で、二炭酸ジ-t-ブチルを加え、1時間～48時間、好ましくは1時間～30時間反応させる。反応液に -40°C ～溶媒の還流温度、好ましくは $-10\sim 40^{\circ}\text{C}$ で、メタノール、蒸留水、鉄、塩化アンモニウムを順次加え、室温～溶媒の還流温度にて0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～6時間反応させることにより化合物(1g)を得ることが出来る。

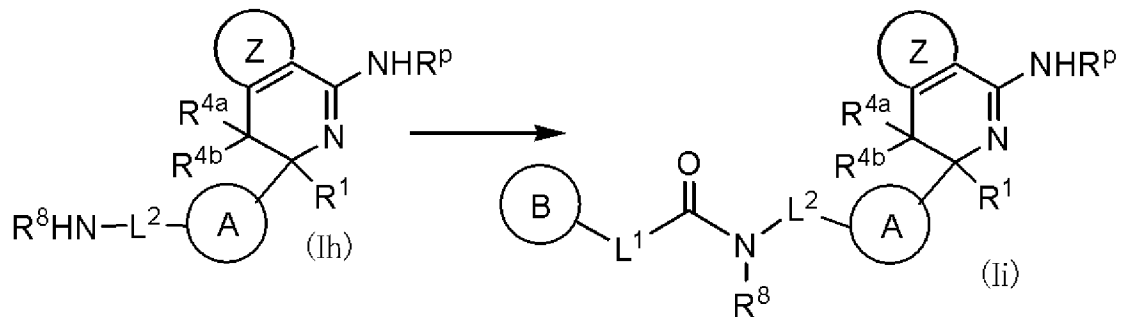
アミノ基の保護基としてはProtective Groups in Organic Synthesis, Theodore W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護および脱保護できる置換基であればよく、例えば低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、トリアルキルシリル、アシル、メタンスルホニル、トリフルオロエタンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられる。

その他、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、アミ

ノ基を保護した化合物 (I f) に 10%パラジウム/炭素等の接触還元触媒を加え、常圧～5気圧、好ましくは常圧～2気圧の水素雰囲気下、30℃～120℃、好ましくは50℃～80℃で、0.5時間～48時間、好ましくは6時間～20時間反応させる、または、Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock(Mcgraw-Hill)等記載の方法によってニトロ基の還元を行ない化合物 (I g) を得ることが出来る。

[0087] 3) 化合物 (I i) の合成

[0088] [化18]

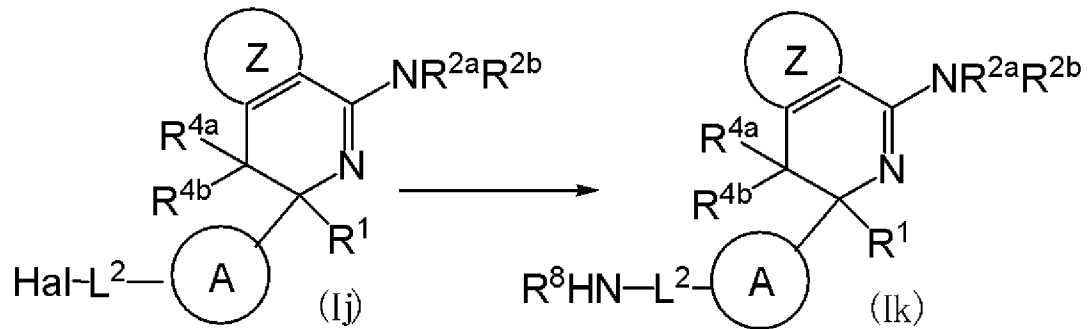


[0089] (式中、Rpはアミノ保護基であり、その他の各記号は前記と同義である)
 化合物 (I h) にトルエン、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、-40℃～溶媒の還流温度、好ましくは-10～40℃で、目的物に対応するカルボン酸、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン等の塩基、0-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩またはWSCD、CDI等の縮合剤を加え、-40℃～溶媒の還流温度、好ましくは-10～40℃で、0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～6時間反応させることにより化合物 (I i) を得ることが出来る。

[0090] 4) 化合物 (I k) の合成

[0091]

[化19]

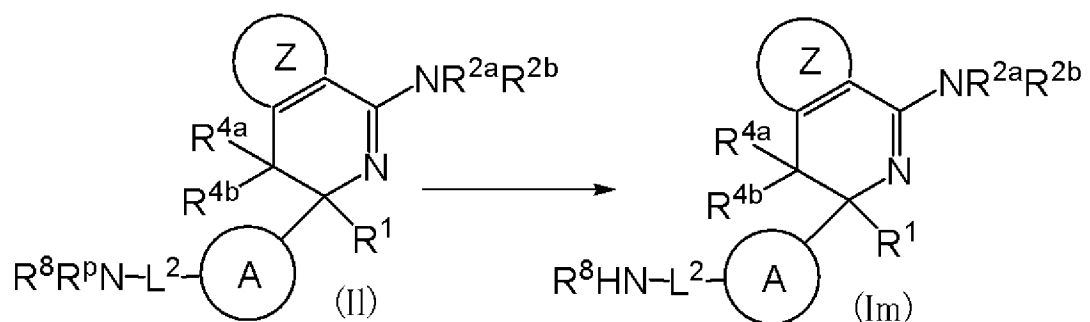


[0092] (式中、Halはハロゲンであり、その他の各記号は前記と同義である)

環Aにハロゲンを有する化合物(Ij)に、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン等の溶媒中、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、酢酸パラジウム、または系内で調製されるパラジウム(0)等とトリtert-ブチルホスフィン、ジシクロヘキシルピフェニルホスフィン等のホスフィン配位子を加え、 $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ にてリチウムヘキサメチルジシラジド、ベンゾフェノンイミン等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬を加え、 30°C ～溶媒の還流温度、好ましくは $50\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5～48時間、好ましくは3～20時間、反応させることにより化合物(Ik)を得ることが出来る。

5) 化合物(I m)の合成

[0093] [化20]

[0094] (式中、R^pはアミノ保護基であり、その他の各記号は前記と同義である)

アミノ基保護化合物(II)をProtective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene(John Wiley & Sons)等に記載の方法で脱保護し、式(Im)で示される化合物を得ることができる。

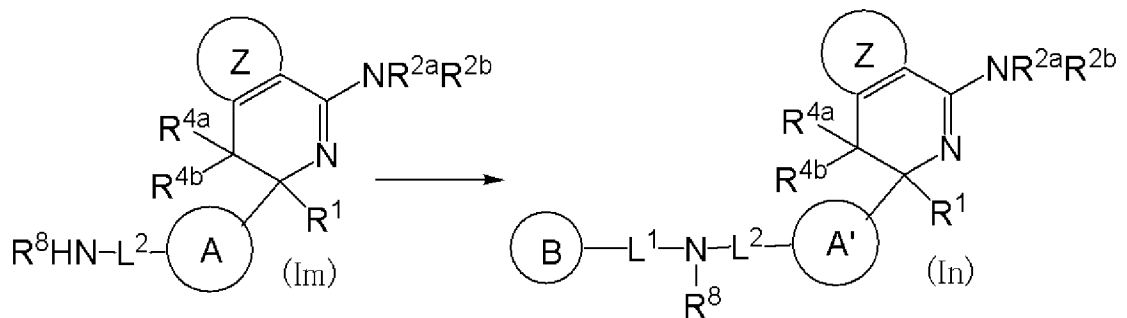
[0095] アミノ保護基としてはProtective Groups in Organic Synthesis, Th

eodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の方法で脱保護できる置換基であればよく、例えばアルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、トリアルキルシリル、アシル、メタンスルホニル、トリフルオロエタンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられる。

[0096] 6) 化合物 (In) の合成

化合物 (In) はA法またはB法を用いて製造することができる。

[0097] [化21]



[0098] (式中、各記号は前記と同義である)

A法：酸性条件下での縮合

市販品であるか、あるいは公知 (Tetrahedron、2009年、第65巻、757～764頁) の方法ならびにそれらに準ずる方法で合成できるアリールハライドもしくはヘテロアリールハライドと化合物 (Im) をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、酢酸、水などの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、塩化水素、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、過塩素酸などの酸を加え、0℃～溶媒の還流温度、好ましくは20℃～140℃で、0.1時間～120時間、好ましくは、0.5時間～72時間反応させることにより、化合物 (In) を得ることができる。

[0099] B法：塩基性条件下での縮合

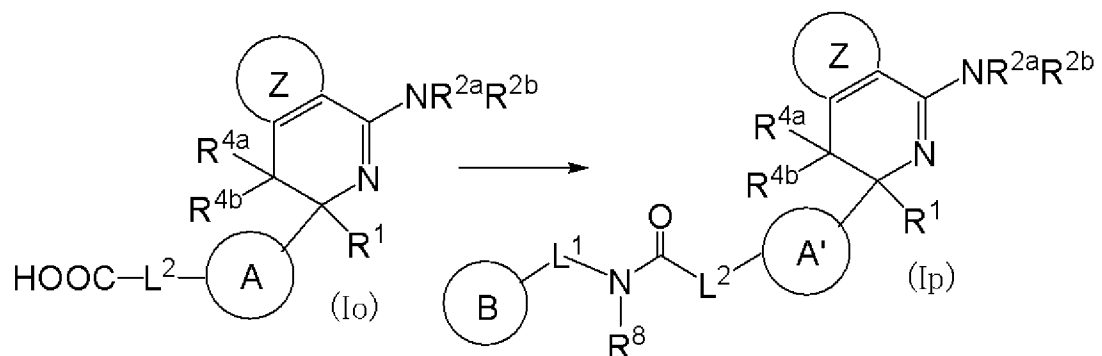
市販品であるか、あるいは公知 (Tetrahedron、2009年、第65巻、757～764頁) の方法ならびにそれらに準ずる方法で合成できるアリールハライドもしくはヘテロアリールハライドと化合物 (Im) を

トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、メタノール等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基存在下、0℃～溶媒の還流温度、好ましくは20℃～140℃で、0.5時間～100時間、好ましくは、0.5時間～72時間反応させることにより化合物(1n)を得ることができる。

[0100] また、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、酢酸パラジウム、または系内で調製されるパラジウム(0)等とトリフェニルホスフィン、トリtert-ブチルホスフィン、ジシクロヘキシルビフェニルホスフィン、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(Xantphos)、2-ジシクロヘキシルフォスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(X-Phos)、2-ジシクロヘキシルフォスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ1,1'-ビフェニル(Ruphos)等のホスフィン配位子を加えて反応を行なってもよい。この場合、マイクロ波の照射下または非照射下において、0℃～150℃、好ましくは10℃～100℃で0.5時間～72時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物(1n)を得ることができる。

[0101] 7) 化合物(1p)の合成

[0102] [化22]



[0103] (式中、各記号は前記と同義である)

環Aにカルボキシを有する化合物(1o)に、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の脱水縮合剤存在下に目的とする化合物に対応する置換基を有する第一アミンまたは第二アミン(アニリン、2-アミノピリジン、ジメチルアミン等)と、 $-80^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ で0.1時間~24時間、好ましくは1時間~12時間反応させることにより、化合物(1p)を得ることができる。

[0104] また、化合物(1)の光学活性体は、光学活性な原料を用いる、適当な段階で不斉合成を行い光学活性な中間体を得る、または各ラセミ体の中間体もしくは最終物を適当な段階で光学分割することにより製造することができる。光学分割の手法としては、光学活性カラムを用いて光学異性体を分離する方法、酵素反応等を利用した速度論的光学分割、キラルな酸、キラルな塩基を用いての塩形成によるジアステレオマーの晶析分割、優先晶出法等がある。

[0105] 本発明化合物(1)の具体的な実施形態として、以下の化合物が挙げられる。

式(1)において、環Zとしては、置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のベンゼンが挙げられる。

環Zは、例えば各々独立して選択される0~3個の置換基で置換されていてもよいピリジン(ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置

換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルである)が挙げられる。

[0106] 環Zは、例えば各々独立して選択される0~2個の置換基で置換されていてもよいピリジン(ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボ

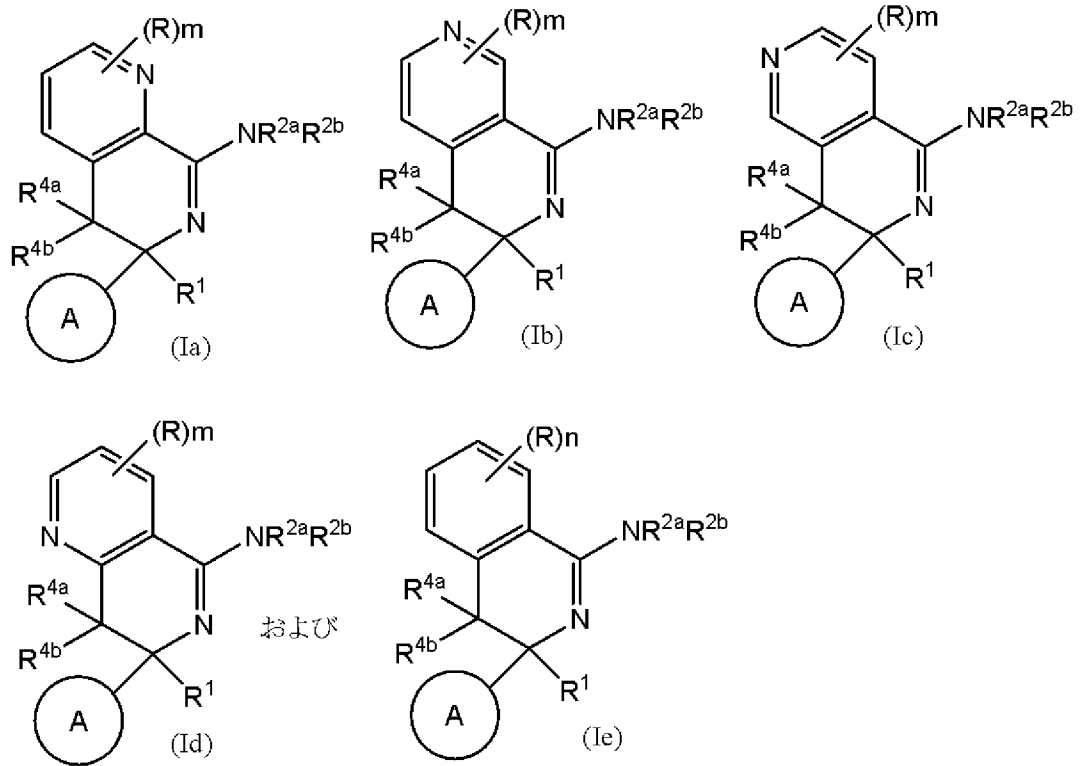
ニルである)である。

[0107] 環Zは、例えば各々独立して選択される0～2個の置換基で置換されていてもよいピリジン（ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアミノである）である。

[0108] 環Zは、例えば各々独立して選択される0～2個の置換基で置換されていてもよいピリジン（ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアルキル、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアルコキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアシル、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアルコキシカルボニルまたは置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアミノである）である。

[0109] 以下の式 (1a) ~ (1e) :

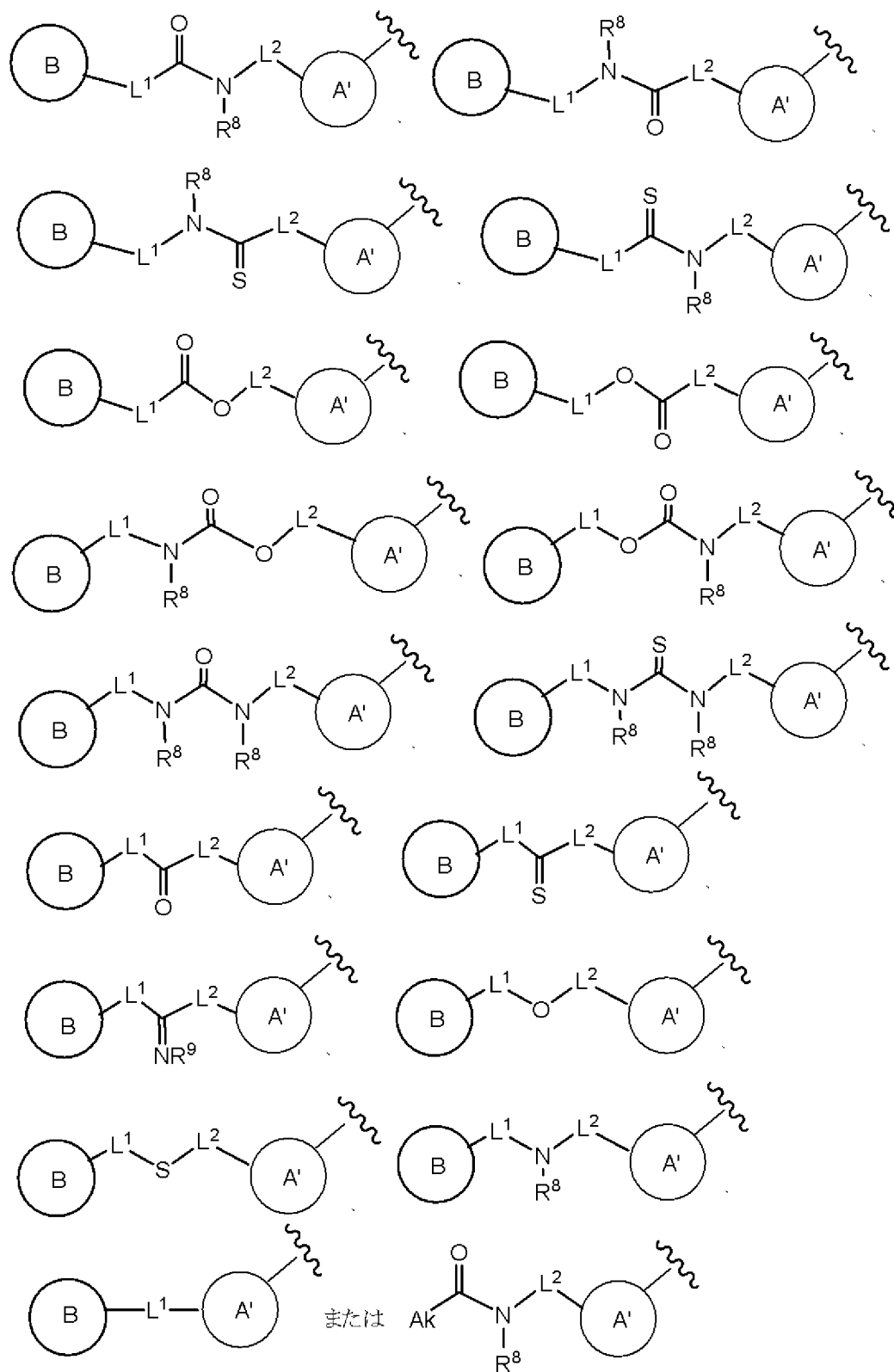
[化23]



において、各記号が以下のものである化合物が挙げられる。

環Aとしては、

[化24]

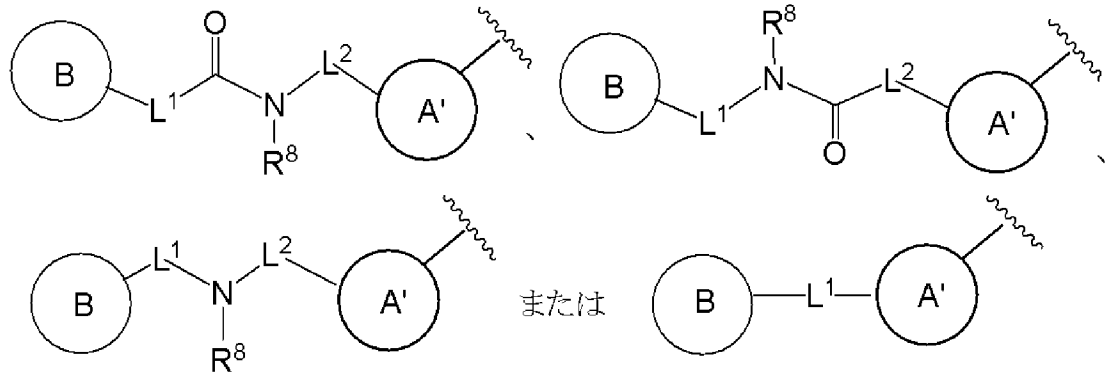


(式中、各記号は前記と同義である)

が挙げられる。

環Aは、例えば

[化25]

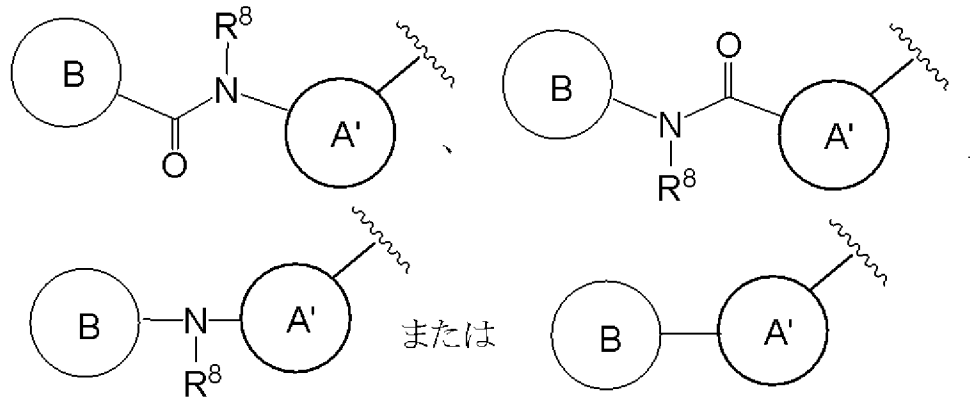


(式中、各記号は前記と同義である)

である。

環Aは、例えば

[化26]



(式中、各記号は前記と同義である)

である。

環A'としては、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環が挙げられる。

環A'は、例えば置換もしくは非置換のベンゼンまたは置換もしくは非置換のピリジンである。ここで置換基は、例えばハロゲン、シアノ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基である。

環A'は、例えば置換もしくは非置換のベンゼンである。ここで置換基は、例えばハロゲン、シアノ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選択

される1以上の基である。

環Bとしては、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環が挙げられる。

環Bは、例えば置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジンである。ここで置換基は、例えばハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルコキシおよびアルキニルオキシからなる群から選択される1以上の基である。

環Bは、例えば置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のピラジンである。ここで置換基は、例えばハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルコキシおよびアルキニルオキシからなる群から選択される1以上の基である。

[0110] L^1 および L^2 としては、各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンが挙げられる。

L^1 および L^2 は、例えば各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレンが挙げられる。

L^1 および L^2 は、例えばともに単結合が挙げられる。

[0111] Rとしては、各々独立してハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニルで

あり、 m は0～3の整数であり、 n は0～4の整数である。

R は、例えば、

ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 m または n は0～2の整数である。

R は、例えば、

ハロゲン、ヒドロキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアルキル、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアルコキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアシル、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアルコキシカルボニルまたは置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアミノであり、 m または n は0～2の整数である。

R は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはアミノであり、 m または n は1である。

[0112] R^1 としては、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、シアノ、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基が挙げられる。

R^1 は、例えば、置換もしくは非置換のアルキルである。

R^1 は、例えば、炭素数1～3の非置換アルキルである。

[0113] R^{2a} および R^{2b} としては、各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアシルが挙げられる。

R^{2a} および R^{2b} は、例えば、共に水素である。

[0114] R^{4a} および R^{4b} としては、各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置

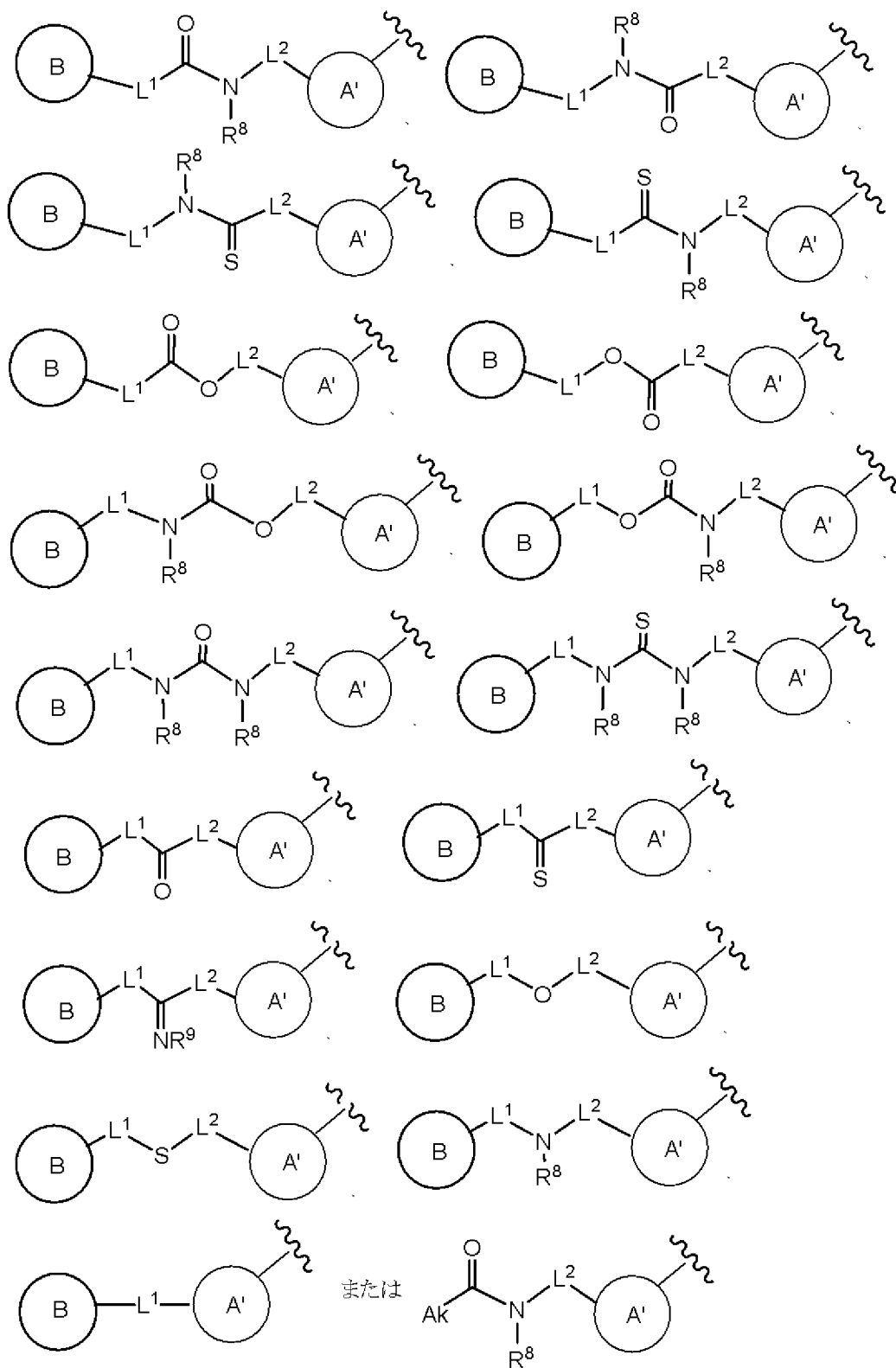
換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアルキニルが挙げられる。

R^{4a} および R^{4b} は、例えば、水素である。

[0115] 式(1)で示される化合物の好ましい置換基の組合せとして、以下の1)～6)が挙げられる。

1) 環Zが置換もしくは非置換のピリジンであり、
環Aが

[化27]



(式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L¹およびL²は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

R⁸は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R⁹は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

A_kは置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアルキニルである)

であり、

R¹は置換もしくは非置換のアルキルであり、

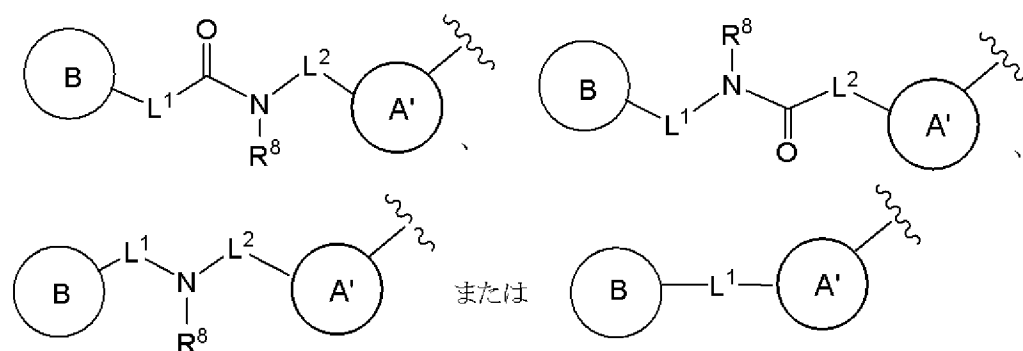
R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}およびR^{4b}は水素である)

で示される化合物、

[0116] 2) 環Zが置換もしくは非置換のピリジンであり、

環Aが

[化28]



(式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L¹およびL²は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のアルケニレンであり、

R^8 は水素である)

であり、

R^1 は置換もしくは非置換のアルキルであり、

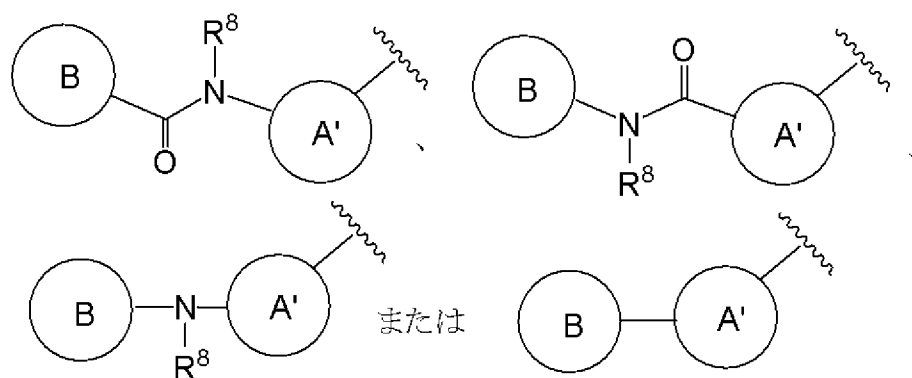
R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} は水素である)

で示される化合物、

[0117] 3) 環Zが置換もしくは非置換のピリジンであり、

環Aが

[化29]



(式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、 R^8 は水素である)

であり、

R^1 は置換もしくは非置換のアルキルであり、

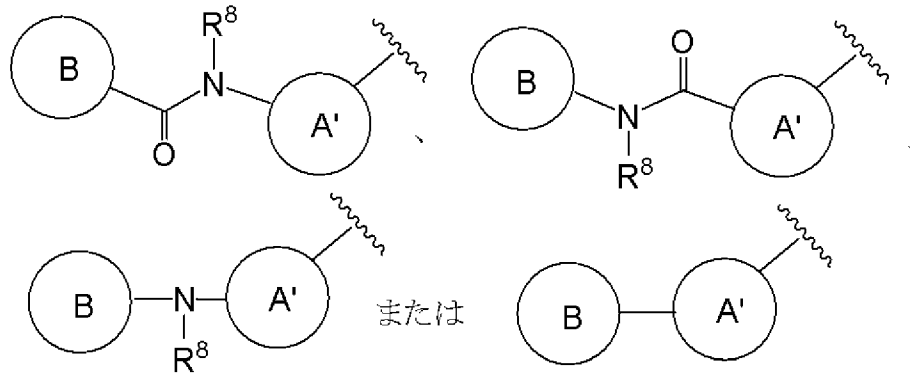
R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} および R^{4b} は水素である)

で示される化合物、

[0118] 4) 環Zが置換もしくは非置換のピリジンであり、

環Aが

[化30]



(式中、環A'は置換もしくは非置換のベンゼンまたは置換もしくは非置換のピリジンであり、環Bは置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジンであり、R⁸は水素である)

であり、

R¹は置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}およびR^{4b}は水素である)

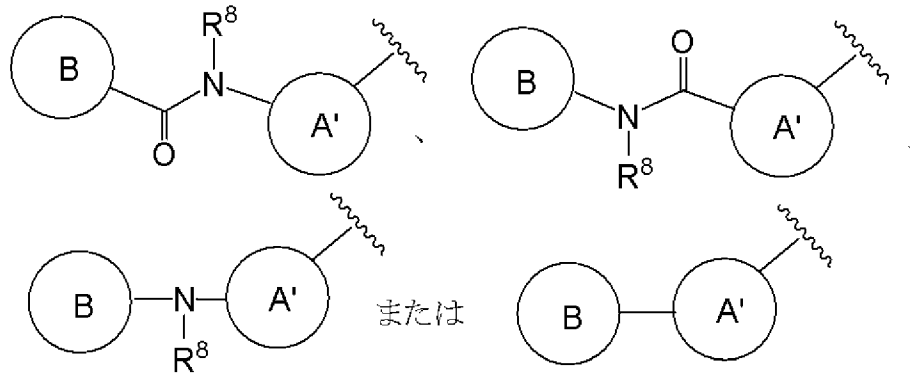
で示される化合物、

[0119] 5) 環Zが各々独立して選択される0~2個の置換基で置換されていてもよいピリジンであり、ここで置換基は

ハロゲン、ヒドロキシ、置換基群αから選択される1以上の基で置換されていてもよいアルキル、置換基群αから選択される1以上の基で置換されていてもよいアルコキシ、置換基群αから選択される1以上の基で置換されていてもよいアシル、置換基群αから選択される1以上の基で置換されていてもよいアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換基群αから選択される1以上の基で置換されていてもよいアルコキシカルボニルまたは置換基群αから選択される1以上の基で置換されていてもよいアミノであり、

環Aが

[化31]



(式中、環A'は置換もしくは非置換のベンゼンまたは置換もしくは非置換のピリジンであり、ここで置換基は、ハロゲン、シアノ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基であり、

環Bは置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジンであり、ここで置換基はハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルコキシおよびアルキニルオキシからなる群から選択される1以上の基であり、

R⁸は水素である)

であり、

R¹は置換もしくは非置換のアルキルであり、

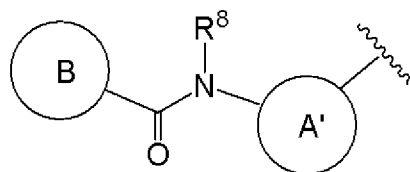
R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}およびR^{4b}は水素である)

で示される化合物、

[0120] 6) 環Zがハロゲンで置換されていてもよいピリジンであり、

環Aが

[化32]



(式中、環A'はハロゲンで置換されていてもよいベンゼンであり、

環Bは置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のピラジン

であり、ここで置換基はハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルコキシおよびアルキニルオキシからなる群から選択される 1 以上の基であり、

R⁸は水素である)

であり、

R¹は非置換のアルキルであり、

R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}およびR^{4b}は水素である)

で示される化合物。

[0121] 本発明に係る化合物は、BACE 1 阻害作用を有するため、アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患、例えばアルツハイマー型認知症（アルツハイマー症、アルツハイマー型老年認知症等）、ダウン症、記憶障害、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病等）、軽度認知障害（MCI）、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性認知症、血管性変性混合型認知症、パーキンソン病に随伴する認知症、進行性核上麻痺に随伴する認知症、皮質基底核変性症に随伴する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病、加齢黄斑変性症、パーキンソン病、アミロイドアンジオパシー等の治療剤および／または予防剤、症状改善剤として有用である。

[0122] 本発明化合物は、BACE 1 阻害活性のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記のいずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

a) CYP 酵素（例えば、CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 3A4 等）に対する阻害作用が弱い。

b) 高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。

c) 代謝安定性が高い。

d) CYP 酵素（例えば、CYP 3A4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。

e) 変異原性を有さない。

- f) 心血管系のリスクが低い。
- g) 高い溶解性を示す。
- h) 脳移行性が高い。
- i) 経口吸収性が高い。
- j) 半減期が長い。
- k) 非タンパク結合率が高い。
- l) Ames 試験が陰性である。

本発明化合物は、BACE 1 に対する阻害活性が高い、および／または他の酵素に対する選択性が高いため、副作用が軽減された医薬品となりうる。さらに細胞系でのアミロイドβ 産生抑制効果が高い、とりわけ脳内でのアミロイドβ 産生抑制効果が高いため、優れた医薬品となりうる。また、適切な立体化学を有する光学活性体とすることで、副作用に対するより安全マージンの広い医薬品となりうる。

[0123] 本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

[0124] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

[0125] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて

投与すれば良い。

[0126] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、アセチルコリンエステラーゼ等の他のアルツハイマー症治療剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0127] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

[0128] 併用薬剤としては、例えば、塩酸ドネペジル、タクリン、ガランタミン、リバスチグミン、ザナペジル、メマンチン、ビンポセチン等が挙げられる。

実施例

[0129] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

また、本明細書中で用いる略号は以下の意味を表す。

Me メチル

Et エチル

Bz ベンゾイル

Boc t-ブトキシカルボニル

THF テトラヒドロフラン

[0130] 各実施例で得られたNMR分析は300MHzで行い、DMSO-d₆、CDCl₃を用いて測定した。

また、¹H-NMRは重クロロホルム（CDCl₃）溶媒中、テトラメチルシランを内

部標準として測定した。δ値はppmで、結合定数(J)はHzで標記した。データ中、sは一重線、dは二重線、tは三重線、mは多重線、brは幅広線、brsは幅広一重線を意味する。

[0131] 表中にRTとあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー/質量分析でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。

化合物(1-1)～(1-10)、(1-27)～(1-34)

カラム：X Bridge C18 (5 μm, i. d. 4.6 x 50 mm) (Waters)

流速：3 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3分間で10%～100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、1分間、100%溶媒[B]を維持した。

化合物(1-11)～(1-26)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μm i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

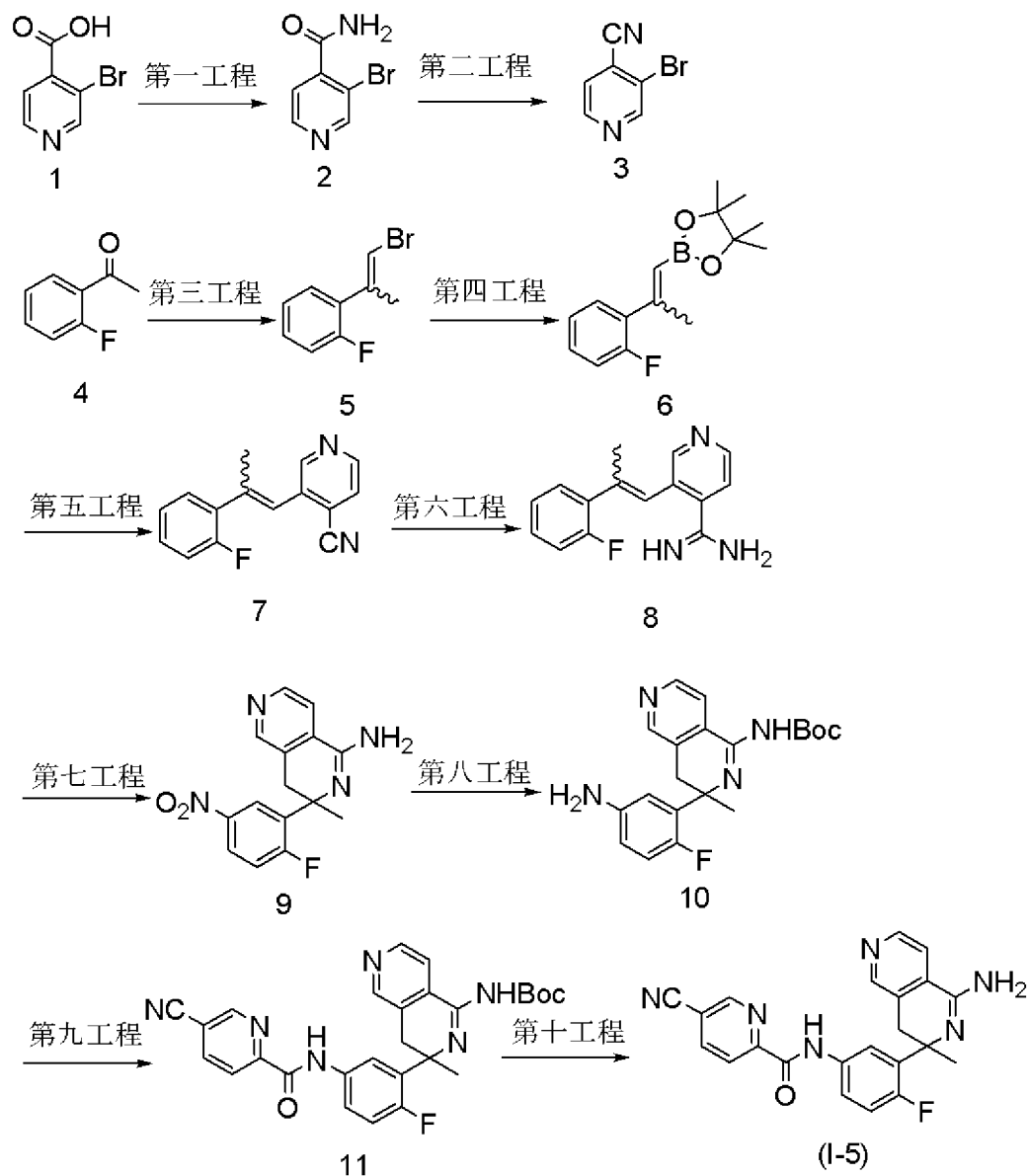
UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で10%～100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した

[0132] 実施例1 化合物(1-5)の合成

[化33]



(式中、波線は二重結合に対してシス体およびトランス体を包含する)

第一工程

3-ブロモイソニコチン酸(1)(4.0 g)をテトラヒドロフラン(40 ml)に懸濁し、0度にて二塩化オキサリル(1.82 ml)とジメチルホルムアミド(一滴)を加え、1時間半攪拌した。反応液に28%アンモニア水(40 ml)を加えて40分攪拌した。その後、酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して化合物(2)(3.38 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.44 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.83 (1H, s), 8.08 (1H,

s), 8.60 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.79 (1H, s).

第二工程

化合物(2)(3.05 g)をジクロロメタン(60 ml)に懸濁し、0度にてトリエチルアミン(6.31 ml)とトリフルオロ酢酸無水物(2.57 ml)を加え、1時間攪拌した。その後、水、ジクロロメタンを加え、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(3)(2.61 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.55 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.71 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.94 (1H, s).

第三工程

(ブromoメチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(7.58 g)をテトラヒドロフラン(20 ml)に懸濁し、0度にてカリウム-t-ブトキシド(17.4 ml、1.0 M テトラヒドロフラン溶液)を加え、10分間攪拌した。0度にて反応液に2-フルオロアセトフェノン(2)(1.79 ml)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を加え、1時間半攪拌した。その後、飽和塩化アンモニア水、エーテルを加え、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(5)(1.57 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (d, J = 1.5 Hz) and 2.19 (t, J = 1.4 Hz) (3H), 6.32 (q, J = 1.5 Hz) and 6.39 (q, J = 1.4 Hz) (1H), 7.01–7.34 (4H, m).

第四工程

化合物(5)(2.24 g)をジオキサソ(45 ml)に溶解し、室温下ビス(ピナコレート)ジボロン(3.97g)、酢酸カリウム(3.07 g)と[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(1:1) (425 mg)を加え、65度にて18時間攪拌した。その後、ろ過して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(6)(2.15 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (s) and 1.31 (s) (12H), 2.18 (br s) and 2.37 (

t, $J = 1.2$ Hz) (3H), 5.53 (s) and 5.61 (q, $J = 1.2$ Hz) (1H), 6.95–7.09 (2H, m), 7.14–7.30 (2H, m).

第五工程

化合物(6)(267 mg)をテトラヒドロフラン(8.0 ml)に溶解し、室温にて化合物(3)(205 mg)、2M 炭酸カリウム水溶液(1.53 ml)と[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(1:1) (41.6 mg)を加え、70度にて14時間攪拌した。その後、水、次いで酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(7)(203 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (t, $J = 1.2$ Hz) and 2.32 (d, $J = 1.5$ Hz) (3H), 6.75 (1H, br s), 6.97–7.56 (5H, m), 8.17 (s) and 8.88 (s) (1H), 8.42 (d, $J = 5.0$ Hz) and 8.66 (d, $J = 5.0$ Hz) (1H).

第六工程

塩化アンモニウム(1.44 g)をトルエン(2.0 ml)に懸濁し、0度にてトリメチルアルミニウム(13.5 ml、2.0 M トルエン溶液)を加え、室温下1時間攪拌した。反応液に化合物(7)(184 mg)のトルエン(4.0 ml)溶液を加え、100度にて26時間攪拌した。その後、0度にて(+)-酒石酸ナトリウムカリウム四水和物(10.1 g)と2 M水酸化ナトリウム水溶液(15.4 ml)を加え、室温下1時間攪拌した。クロロホルムを加え、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(8)(190 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22 (t, $J = 1.3$ Hz) and 2.26 (d, $J = 1.5$ Hz) (3H), 6.65–6.66 (1H, m), 6.87–7.40 (5H, m), 8.01 (s) and 8.71 (s) (1H), 8.35 ($J = 5.0$ Hz) and 8.58 (d, $J = 4.9$ Hz) (1H).

第七工程

化合物(8)(179 mg)を硫酸(1.0 ml)に溶解し、室温下14時間半攪拌した。さらに0度にて硝酸(62 μl)を加え、1時間攪拌した。その後、反応液を氷に注

いだ後に2 M水酸化ナトリウム水溶液(18.0 ml)を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水、次いで酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(9)(181 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, s), 3.18 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.30 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 10.9, 8.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.10 (1H, ddd, $J = 8.9, 4.0, 3.0$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J = 7.0, 3.0$ Hz).

第八工程

化合物(9)(156 mg)をテトラヒドロフラン(2.3 ml)に懸濁し、室温にて二炭酸ジ-t-ブチル(120 μl)を加え、15時間攪拌した。室温下、反応液にメタノール(1.5 ml)、蒸留水(0.6 ml)、鉄(162 mg)と塩化アンモニウム(125 mg)を加え、70度にて1時間半攪拌した。反応液をろ過後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、化合物(10) (228 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (9H, s), 1.84 (3H, s), 3.19 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.47 (2H, br s), 3.69 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz), 6.40–6.45 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 11.9, 8.5$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.42 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 10.55 (1H, br s).

第九工程

化合物(10)(68.8 mg)をテトラヒドロフラン(1.4 ml)に溶解し、0度にて5-シアノピコリン酸一水和物(37.0 mg)、トリエチルアミン(67 μl)、0-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(92.0 mg)を加え、室温下、1時間半攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(11)(90.3 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (9H, s), 1.89 (3H, s), 3.27 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 11.6, 8.9$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.2, 2.5$ Hz), 7.73–7.79 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.88 (1H, dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz), 9.70 (1H, s), 10.72 (1H, s).

第十工程

化合物(11)(64.3 mg)をギ酸(0.5 ml)に溶解し、室温下14時間攪拌した。その後、0度にて2 M水酸化ナトリウム水溶液(6.49 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製した後、メタノール、酢酸エチル、*n*-ヘキサンで固体を析出させる取し、化合物(12)(26.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ : 1.75 (3H, s), 3.13 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz), 7.64–7.70 (2H, m), 7.77 (1H, dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.46 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

[0133] 上記と同様にして以下の化合物を合成する。

[0134]

[表1]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-1		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.47 (3H, s), 3.22 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.33 (2H, br s), 7.12 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.97-8.05 (2H, br m), 8.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 9.18-9.19 (1H, m), 10.69 (1H, s).	401	1.15
I-2		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.74 (3H, s), 3.17 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.61 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 7.76-7.82 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.87 (1H, s).	412	1.14
I-3		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.74 (3H, s), 3.17 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.61 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.87 (1H, s).	410	1.24
I-4		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.75 (3H, s), 3.27 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.63 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 8.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.41-8.47 (2H, m), 9.04-9.05 (1H, m).	401	1.2
I-5		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.75 (3H, s), 3.13 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.62 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.64-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.46 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.5 Hz).	401	1.14
I-6		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.72 (3H, s), 3.10 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.60 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.8, 8.8 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 7.4, 2.7 Hz), 8.33-8.36 (2H, m), 8.41-8.44 (2H, m), 9.04-9.05 (1H, m).	419	0.99

[0135]

[表2]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-7		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.77 (3H, s), 3.26 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.74 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 9.1, 2.5 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 8.41-8.44 (2H, m), 9.04-9.05 (1H, m).	419	1.09
I-8		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.44 (3H, s), 3.09 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.18 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.36 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.82 (1H, s), 9.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.69 (1H, s).	401	1.08
I-9		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.75 (3H, s), 3.02 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.78 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.45 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.03-9.04 (1H, m).	419	1.17
I-10		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.74 (3H, s), 3.01 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.66 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 9.03-9.04 (1H, m).	419	1.17
I-11			410	1.23
I-12			412	1.01

[0136]

[表3]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-13			444	1.36
I-14			407	1.08
I-15			391	0.97
I-16			445	1.34
I-17			428	1.37
I-18			430	1.18

[0137]

[表4]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-19			462	1.47
I-20			425	1.23
I-21			409	1.1
I-22			463	1.46
I-23			444	1.36

[0138]

[表5]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LG/MS RT
I-24			407	1.11
I-25			391	0.98
I-26			445	1.36
I-27		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.70 (3H, s), 2.02 (3H, s), 3.08 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.56 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.38-7.40 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.41 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 5.1 Hz).	337	0.87
I-28		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.72 (3H, s), 3.10 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.44 (3H, s), 3.58 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.30 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.43 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.1 Hz).	367	0.82
I-29		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.07 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.60-1.69 (2H, m), 1.71 (3H, s), 2.38 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.08 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.56 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.42 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz).	365	1.07

[0139]

[表6]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+]	LG/MS RT
I-30		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ : 1.74 (3H, s), 3.11 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz), 7.44-7.56 (5H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).	399	1.19
I-31		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ : 0.82-0.86 (2H, m), 0.94-0.99 (2H, m), 1.42-1.48 (1H, m), 1.68 (3H, s), 3.05 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 11.7, 8.6$ Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).	363	0.95
I-32		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.43-1.52 (2H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 1.69 (3H, s), 2.39 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 12.2, 8.6$ Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).	379	1.19
I-33		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.69 (3H, s), 2.39 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).	351	0.9
I-34		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ : 1.75 (3H, s), 2.01 (3H, s), 3.03 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 3.79 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 12.2, 8.6$ Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz), 8.49 (1H, s), 8.76 (1H, s).	355	0.93

[0140] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

[0141] (試験例1: BACE1阻害作用の測定)

96穴ハーフエリアプレート(黒色プレート; コースター社製)の各ウェルに48.5 μl の基質ペプチド(ビオチン-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu: X= ϵ -アミノ-n-カプロン酸、Eu=ユーロピウムクリプテート)溶液を入れ、0.5 μl の本発明化合物(N,N'-ジメチルホルムアルデヒド溶液)および1 μl の組み替えヒトBACE1(

R&D systems社製)をそれぞれ添加した後30°Cにて3時間反応した。基質ペプチドはビオチン-XSEVNLDAEFRHDSGC (ペプチド研究所製) にクリプテート TB PC00H mono SMP (CIS bio international社製) を反応させることにより合成した。基質ペプチドの最終濃度は18 nmol/L、組み替えヒトBACE1の最終濃度は7.4nmol/Lとし、反応バッファーには酢酸ナトリウム緩衝液 (50 mmol/L 酢酸ナトリウムpH 5.0、0.008% Triton X-100) を用いた。反応終了後、リン酸緩衝液(150 mmol/L K_2HPO_4 - KH_2PO_4 pH 7.0、0.008 % Triton X-100、0.8 mol/L KF)に溶解した8.0 μ g/ml のストレプトアビジン-XL665(CIS bio international社製)を各ウェルに50 μ lずつ添加し、30°Cにて1時間静置した。その後、蛍光強度 (励起波長 320nm、測定波長 620nm および665nm) をワラック1420マルチラベルカウンター (Perkin Elmer life sciences社製) を用いて測定した。酵素活性は各測定波長のカウント率 (10000 x カウント 665/カウント 620)から求め、酵素活性を50%阻害する用量(IC₅₀)を算出した。

化合物1-1 : IC₅₀値 0.054 μ mol/L

化合物1-27 : IC₅₀値 0.308 μ mol/L

化合物1-30 : IC₅₀値 0.147 μ mol/L

化合物1-2~26、33、34はIC₅₀が1 μ mol/L以下、1-28、29、31、32は3 μ mol/L以下であった。

[0142] (試験例2 : 細胞における β アミロイド(A β)産生抑制作用の測定)

ヒト野生型 β APPを過剰発現させた神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞(SH/APPwt)を8 \times 10⁵セル/mLに調整し、1ウェルあたり150 μ lずつ96ウェル培養プレート(Falcon社製)に蒔き、37°C、5%炭酸ガスインキュベータ内で2時間培養した。その後、本発明化合物(DMSO : ジメチルスルホキシド溶液)を2 μ l/50 μ l培地となるようにあらかじめ添加・懸濁した溶液を細胞液に添加した。すなわち、最終DMSO濃度が1%、細胞培養液は200 μ lとなった。被検化合物添加から24時間インキュベートした後、培養上清を100 μ lずつ回収し、その中に含まれるA β 量を測定した。

A β 量の測定方法は、384ウェルハーフエリアプレート(黒色プレート; コーンスター社製)に、均一系時間分解蛍光(HTRF)測定試薬(Amyloid β 1-40ペプチド; IBA Molecular Holding, S.A.)を10 μ lと、培養上清10 μ lを入れて混ぜ合わせ、遮光して4 $^{\circ}$ C一晩静置した。その後、蛍光強度(励起波長337nm、測定波長620nmおよび665nm)をワラック1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer life sciences社製)を用いて測定した。A β 量は各測定波長のカウント率(10000xカウント665/カウント620)から求め、A β 産生を50%阻害する用量(IC₅₀)を少なくとも異なる6用量から算出した。

化合物1-7 : IC₅₀値 0.002 μ mol/L

化合物1-30 : IC₅₀値 0.046 μ mol/L

化合物1-34 : IC₅₀値 0.020 μ mol/L

化合物1-1~6、8~21、23~27、29~34はIC₅₀が1 μ mol/L以下、1-28は3 μ mol/L以下であった。

[0143] (試験例3: ラット脳内 β アミロイド減少作用)

本発明化合物を0.5%メチルセルロースに懸濁させ、最終濃度2mg/mLとなるように調製し、雄性Crj:SDラット(7~9週齢)に対し、10mg/kgとなるように経口投与する。基剤対照群は0.5%メチルセルロースのみを投与し、各群3~8匹で投与試験を実施する。投与3時間後に脳を摘出し、大脳半球を単離し、重量を測定した後、速やかに液体窒素中にて凍結させ、抽出日まで-80 $^{\circ}$ Cにて保存する。凍結した大脳半球を氷冷下テフロン(登録商標)製ホモゲナイザーに移し、重量の5倍容量の抽出バッファー(1%CHAPS({3-[(3-クロルアミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート})), 20mmol/L Tris-HCl(pH8.0)、150mmol/L NaCl、Complete(Roche社製)プロテアーゼ阻害剤含有)を加え、上下動を繰り返し2分間ホモゲナイズし可溶化する。懸濁液を遠心用のチューブに移し、3時間以上氷上にて放置し、その後、100,000xg、4 $^{\circ}$ C、20分遠心する。遠心後、上清を β アミロイド40測定用のELISAプレート(和光純薬工業

製：製品番号294-62501)に移す。ELISA測定は添付の説明書に従い行う。減少作用は各試験の基剤対照群の脳内 β アミロイド40に対する割合として算出する。

[0144] (試験例4：CYP3A4蛍光MBI試験)

CYP3A4蛍光MBI試験は、代謝反応による本発明化合物のCYP3A4阻害の増強を調べる試験である。CYP3A4酵素(大腸菌発現酵素)により7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン(7-BFC)が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン(7-HFC)が生じる。7-HFC生成反応を指標として行う。

反応条件は以下のとおり：基質、 $5.6 \mu\text{mol/L}$ 7-BFC；プレ反応時間、0または30分；反応時間、15分；反応温度、 25°C (室温)；CYP3A4含量(大腸菌発現酵素)、プレ反応時 62.5 pmol/mL 、反応時 6.25 pmol/mL (10倍希釈時)；本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ (6点)。

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液(pH7.4)中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し(プレ反応無)、所定の時間反応後、アセトニトリル/ 0.5 mol/L Tris(トリスヒドロキシアミノメタン)=4/1を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し(プレ反応有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル/ 0.5 mol/L Tris(トリスヒドロキシアミノメタン)=4/1を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定した($E_x=420 \text{ nm}$ 、 $E_m=535 \text{ nm}$)。

本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したもの

をコントロール（100%）とし、本発明化合物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性（%）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50} を算出した。 IC_{50} 値の差が $5 \mu M$ 以上の場合を（+）とし、 $3 \mu M$ 以下の場合を（-）とした。

化合物 1-1 : (-)

[0145] (試験例 5 : CYP 阻害試験)

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要 CYP 5 分子種（CYP 1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）の典型的基質代謝反応として 7-エトキシレゾルフィンの O-脱エチル化（CYP 1A2）、トルブタミドのメチルー水酸化（CYP 2C9）、メフェニトインの 4'-水酸化（CYP 2C19）、デキストロメトルファン の O 脱メチル化（CYP 2D6）、テルフェナジンの水酸化（CYP 3A4）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価した。

反応条件は以下のとおり：基質、 $0.5 \mu mol/L$ エトキシレゾルフィン（CYP 1A2）、 $100 \mu mol/L$ トルブタミド（CYP 2C9）、 $50 \mu mol/L$ S-メフェニトイン（CYP 2C19）、 $5 \mu mol/L$ デキストロメトルファン（CYP 2D6）、 $1 \mu mol/L$ テルフェナジン（CYP 3A4）；反応時間、15分；反応温度、 $37^{\circ}C$ ；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム $0.2 mg$ タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、 $20 \mu mol/L$ （4点）。

96穴プレートに反応溶液として、 $50 mmol/L$ HEPES 緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素である NADPH を添加して、指標とする代謝反応を開始した。 $37^{\circ}C$ 、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液を添加することで反応を停止した。 $3000 rpm$ 、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン（CYP 1A2 代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体（CYP 2C9 代謝物）、メフェニトイン 4' 水酸化体（CYP 2C19 代謝物）、デキストロルファン（CYP

P2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。

化合物1-2:5種>20μM

[0146] (試験例6:Fluctuation Ames Test)

凍結保存しているネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株)20μLを10mL液体栄養培地(2.5% Oxoid nutrient broth No. 2)に接種し37℃にて10時間、振盪前培養する。TA98株は9mLの菌液を遠心(2000×g、10分間)して培養液を除去する。9mLのMicroF緩衝液(K₂HPO₄:3.5g/L、KH₂PO₄:1g/L、(NH₄)₂SO₄:1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物:0.25g/L、MgSO₄·7H₂O:0.1g/L)に菌を懸濁し、110mLのExposure培地(ビオチン:8μg/mL、ヒスチジン:0.2μg/mL、グルコース:8mg/mLを含むMicroF緩衝液)に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製する。本発明化合物DMSO溶液(最高用量50mg/mLから2~3倍公比で数段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50μg/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25μg/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドDMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12μLと試験菌液588μL(代謝活性化条件では試験菌液498μLとS9 mix 90μLの混合液)を混和し、37℃にて90分間、振盪培養する。本発明化合物を暴

露した菌液460 μ Lを、Indicator培地（ビオチン：8 μ g/mL、ヒスチジン：0.2 μ g/mL、グルコース：8mg/mL、ブロモクレゾールパープル：37.5 μ g/mLを含むMicroF緩衝液）2300 μ Lに混和し50 μ Lずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37 $^{\circ}$ Cにて3日間、静置培養する。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。変異原性が陰性のものを（-）、陽性のものを（+）として示す。

[0147] （試験例7：溶解性試験）

本発明化合物の10mM DMSO溶液の2倍希釈系列（12 points）を媒体（JP-I, JP-II）に添加（2%）し、4時間後の濁度（晶析情報）から、溶解性を3段階評価（High；>40 μ M, Medium；3~40 μ M, Low；<3 μ M）した。

化合物I-9：High（JP-I、JP-II）

（試験例7-2：溶解性試験）

本発明化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定する。DMSOにて10mmol/L化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液6 μ LをpH6.8人工腸液（0.2mol/Lリン酸二水素カリウム試液250mLに0.2mol/L NaOH試液118mL、水を加えて1000mLとする）594 μ Lに添加する。25 $^{\circ}$ Cで16時間静置させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール/水=1/1（V/V）にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いて濾液中濃度を測定する。

[0148] （試験例8：代謝安定性試験）

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価する。

ヒト肝ミクロソーム0.5mg タンパク質/mLを含む0.2mLの緩衝液(50mmol/L Tris-HCl pH7.4、150mmol/L塩化カリウム、10mmol/L塩化マグネシウム)中で、1mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させる(酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(v/v)溶液の100μLに反応液50μLを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算する。

化合物1-5 : 88%

[0149] (試験例9 : hERG試験)

心電図QT間隔延長のリスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K⁺電流(I_{Kr})への本発明化合物の作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム(PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.)を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80mVの膜電位に保持し、-50mVのリーク電位を与えた後、+40mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液(NaCl : 135mmol/L、KCl : 5.4mmol/L、NaH₂PO₄ : 0.3mmol/L、CaCl₂·2H₂O : 1.8mmol/L、MgCl₂·6H₂O : 1mmol/L、グルコース : 10mmol/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethane sulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸) : 10mmol/L、pH=7.4)を室温条件下で、10分間細胞に適用させる。得られたI_{Kr}から、解析ソフト(Data

Xpress ver. 1、Molecular Devices Corporation) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群 (0.1%ジメチルスルホキシド溶液) と比較して、本発明化合物の I_{kr} への影響を評価する。

[0150] (試験例10: 粉末溶解度試験)

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にJP-1液 (塩化ナトリウム2.0g、塩酸7.0mLに水を加えて1000mLとする)、JP-2液 (pH6.8のリン酸塩緩衝液500mLに水500mLを加える)、20mmol/L タウロコール酸ナトリウム (TCA) / JP-2液 (TCA 1.08gに水を加え100mLとする) を200 μ Lずつ添加する。試験液添加後に溶解した場合には、適宜本発明化合物を追加する。密閉し37 $^{\circ}$ Cで1時間振とう後に濾過し、各濾液100 μ Lにメタノール100 μ Lを添加して2倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量する。

[0151] (試験例11: BA試験)

経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物: マウスまたはSDラットを使用する。

(2) 飼育条件: マウスまたはSDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

(3) 投与量、群分けの設定: 経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与する。以下のように群を設定する (化合物ごとに投与量は変更有)。

経口投与 1~30mg/kg (n=2~3)

静脈内投与 0.5~10mg/kg (n=2~3)

(4) 投与液の調製: 経口投与は溶液または懸濁液として投与する。静脈内投与は可溶化して投与する。

(5) 投与方法: 経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与する。

静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をLC/MS/MSを用いて測定する。(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムWinNonlin（登録商標）を用いて血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCから本発明化合物バイオアベイラビリティ（BA）を算出する。

[0152] （試験例12：脳移行性試験）

ラットに0.5 mg/mL/kgの用量で本発明化合物を静脈内投与し、30分後にイソフルラン麻酔下で下大動脈より全採血により放血死させる。その後、脳を摘出し、蒸留水で20-25%のホモジネートを調製する。一方、得られた血液は遠心処理後、血漿にする。その後、脳サンプルにはコントロール血漿を、血漿サンプルにはコントロール脳を1:1で添加し、それぞれのサンプルをLC/MS/MSを用いて測定する。得られた測定時のエリア比（脳/血漿）を脳Kp値とする。

（試験例13：Ames試験）

サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）TA98、TA100、TA1535、1537および大腸菌（*Escherichia coli*）WP2uvrAを試験菌株として用い、プレインキュベーション法による非代謝活性化条件下および代謝活性化条件下においてAmes試験を実施し、本発明化合物の遺伝子突然変異誘発性の有無を調べる。

（試験例14：P-gp基質試験）

ヒトMDR1発現細胞または親細胞を単層培養したトランスウェルの片側に本発明化合物を添加し、一定時間反応させる。Apical側からBasal側方向（A→B）とBasal側からApical側方向（B→A）の膜透過係数を算出し、MDR1発現細胞と親細胞のEfflux Ratio（ER；B→AとA→Bの膜透過係数の比）値を算出した後、MDR1発現細胞と親細胞のER値を比較し、P-gp基質を判断する。

[0153] 製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

製剤例 1 錠剤

本発明化合物	15 mg
乳糖	15 mg
ステアリン酸カルシウム	3 mg

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

[0154] 製剤例 2 カプセル剤

本発明化合物	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg
乳糖	80 mg

を均一に混合して粉末又は細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

[0155] 製剤例 3 顆粒剤

本発明化合物	30 g
乳糖	265 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

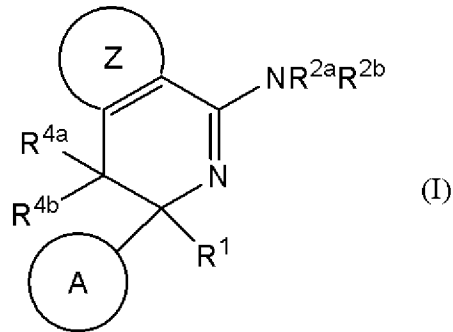
産業上の利用可能性

[0156] 本発明化合物は、アミロイドβタンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療剤として有用な医薬となり得る。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化1]



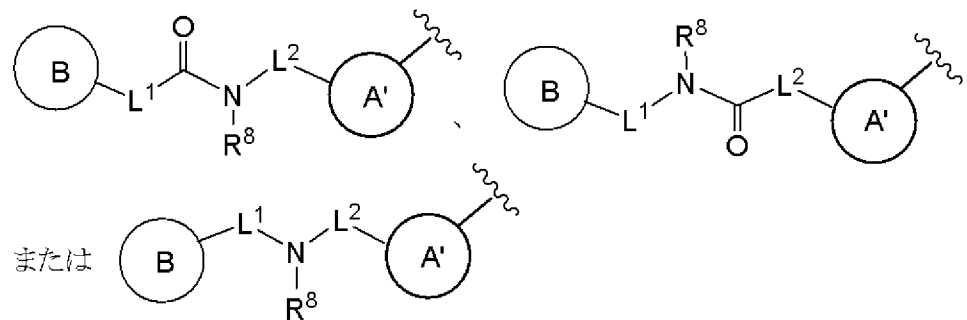
(式中、

環Zは置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換の炭素環であり、

環Aは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

ただし、環Zが置換もしくは非置換の炭素環である場合、環Aは

[化2]



(式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L¹およびL²は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

R⁸は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の

アルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルである)

であり、

R^1 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり、

R^{4a} および R^{4b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニル

スルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

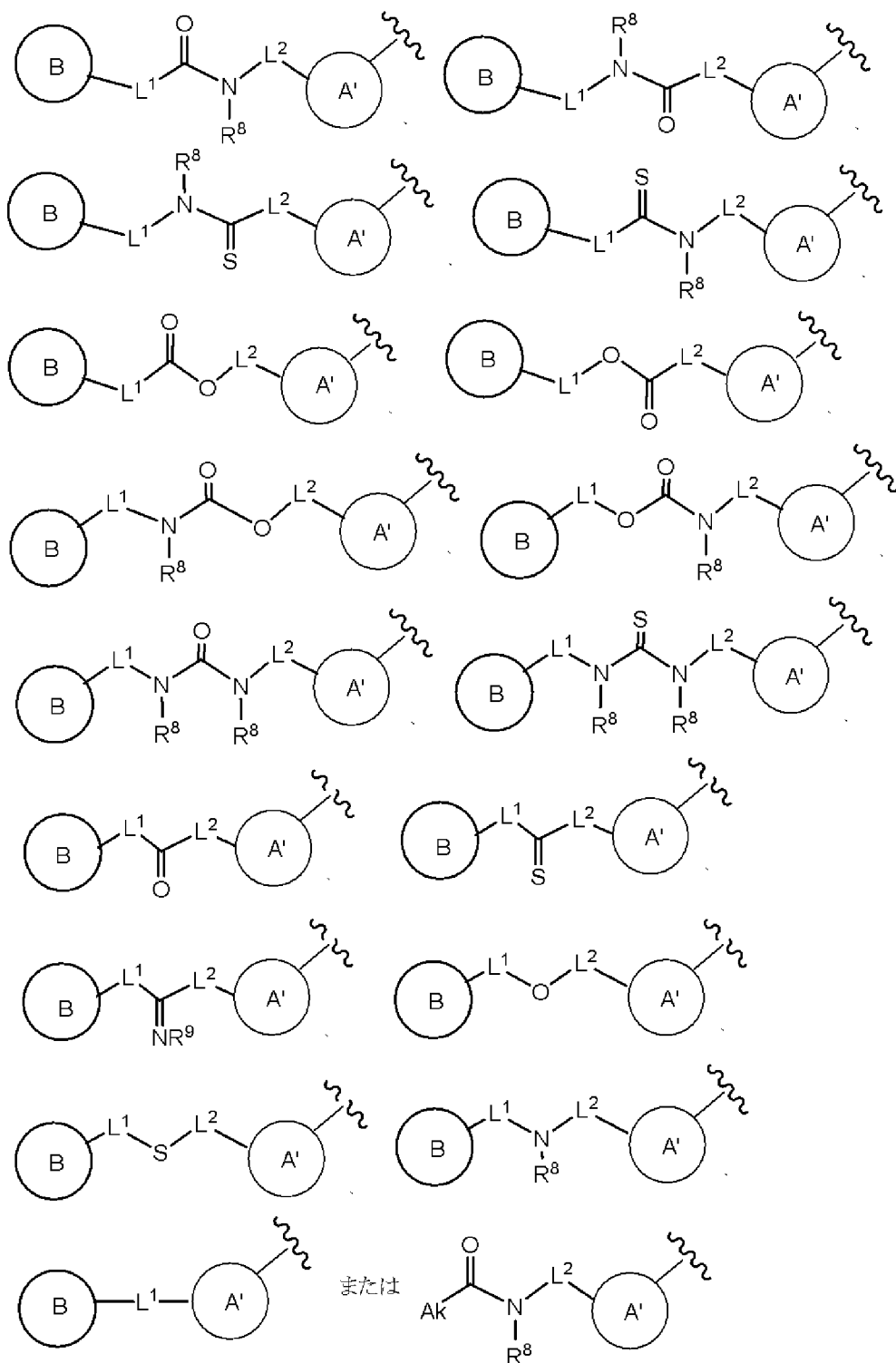
R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい。)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2] 環Zは置換もしくは非置換のピリジンである、請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項3] 環Aが

[化3]



(式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L¹およびL²は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキ

レン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

R⁸は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R⁹は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

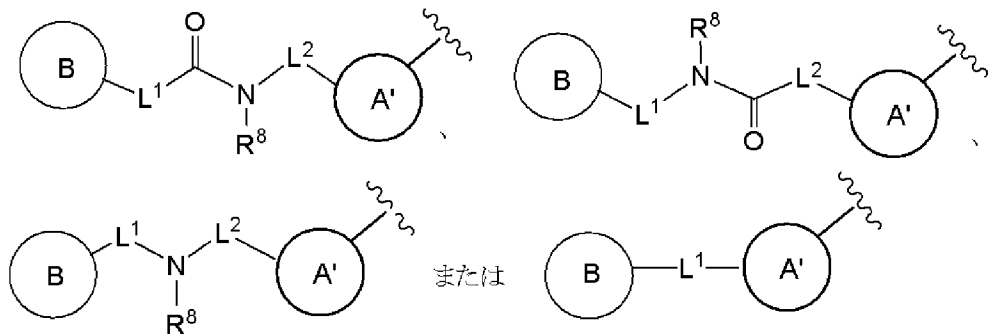
A_kは置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアルキニルである)

である、請求項1または2記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項4]

環Aが

[化4]



である、請求項3記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項5]

L¹およびL²が単結合である、請求項3または4記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項6]

環A'が置換もしくは非置換のベンゼンまたは置換もしくは非置換のピリジンであり、環Bが置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジンである、請求項3または4記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩ま

たはそれらの溶媒和物。

[請求項7] R^1 が炭素数1～3の非置換アルキルである、請求項1～6のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項8] R^{2a} および R^{2b} が共に水素である、請求項1～7のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項9] 請求項1～8のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[請求項10] 請求項1～8のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するBACE1阻害活性を有する医薬組成物。

[請求項11] 請求項1～8のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、BACE1活性を阻害する方法。

[請求項12] BACE1活性を阻害するために使用する請求項1～8のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/074763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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)

C07D471/04, A61K31/4375, A61K31/444, A61K31/497, A61P25/28, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2009-520685 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD.), 28 May 2009 (28.05.2009), claims 1, 77; examples & WO 2007/058583 A2 & EP 1957462 A2 & US 2008/293709 A1 & KR 2008070744 A & TW 200804290 A & CN 101360714 A	1, 3-10, 12 1, 3-10, 12 2
Y A	WO 2009/151098 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 17 December 2009 (17.12.2009), claims 1 to 4, 11, 18; examples (Family: none)	1, 3-10, 12 2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 December, 2011 (07.12.11)

Date of mailing of the international search report
20 December, 2011 (20.12.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/074763

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2007/049532 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 03 May 2007 (03.05.2007), claims 1, 12 to 15, 21; examples & EP 1942105 A1 & KR 2008059330 A & CN 101346357 A & US 2009/082560 A1 & TW 200735877 A	1, 3-10, 12 2
Y A	WO 2008/133273 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 06 November 2008 (06.11.2008), claims 1, 12 to 15; paragraph [0003]; examples & EP 2151435 A1 & US 2010/160290 A1	1, 3-10, 12 2
Y A	WO 2008/133274 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 06 November 2008 (06.11.2008), claims 1 to 2, 12; examples & EP 2147914 A1 & KR 2010017255 A & US 2010/075957 A1 & CN 101687827 A	1, 3-10, 12 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/074763

Box No. 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.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 11 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".

- 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 No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D471/04, A61K31/4375, A61K31/444, A61K31/497, A61P25/28, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2011年
 日本国実用新案登録公報 1996-2011年
 日本国登録実用新案公報 1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y A	JP 2009-520685 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD) 2009.05.28, 請求項1、77、実施例 & WO 2007/058583 A2 & EP 1957462 A2 & US 2008/293709 A1 & KR 2008070744 A & TW 200804290 A & CN 101360714 A	1, 3-10, 12 1, 3-10, 12 2
Y A	WO 2009/151098 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2009.12.17, 請求項1～ 4、11、18、実施例 (ファミリーなし)	1, 3-10, 12 2

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.12.2011	国際調査報告の発送日 20.12.2011
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 鈴木 智雄	4 P	4150
	電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	WO 2007/049532 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2007.05.03, 請求項1、12～15、21、実施例 & EP 1942105 A1 & KR 2008059330 A & CN 101346357 A & US 2009/082560 A1 & TW 200735877 A	1, 3-10, 12 2
Y A	WO 2008/133273 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2008.11.06, 請求項1、12～15、【0003】、実施例 & EP 2151435 A1 & US 2010/160290 A1	1, 3-10, 12 2
Y A	WO 2008/133274 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2008.11.06, 請求項1～2、12、実施例 & EP 2147914 A1 & KR 2010017255 A & US 2010/075957 A1 & CN 101687827 A	1, 3-10, 12 2

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

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

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

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。