

(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2006-525990

(P2006-525990A)

(43) 公表日 平成18年11月16日(2006.11.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 261/14 (2006.01)</b>	C07D 261/14 C S P	4C056
<b>C07D 413/04 (2006.01)</b>	C07D 413/04	4C063
<b>C07D 417/12 (2006.01)</b>	C07D 417/12	4C086
<b>C07D 413/14 (2006.01)</b>	C07D 413/14	
<b>A61K 31/42 (2006.01)</b>	A61K 31/42	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く

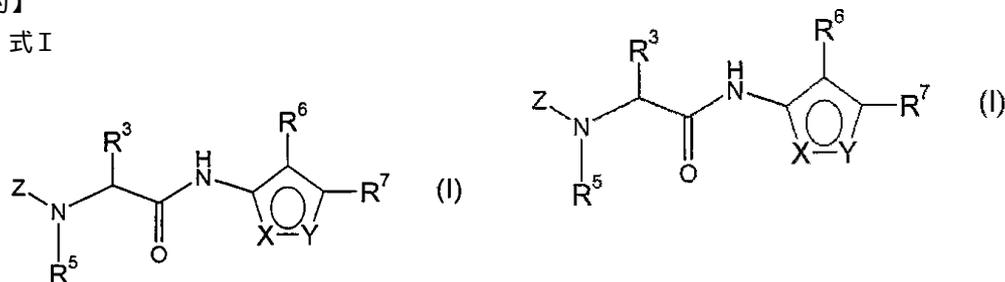
(21) 出願番号	特願2006-506603 (P2006-506603)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成16年5月10日 (2004.5.10)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成17年12月27日 (2005.12.27)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/001478	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 国際公開番号	W02004/099200	(72) 発明者	ユービン・リャン・チェン アメリカ合衆国コネチカット州0634 0-5146, グロトン, イースタンポイ ントロード, ファイザー・グローバル・リ サーチ・アンド・ディヴェロップメント 最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成16年11月18日 (2004.11.18)		
(31) 優先権主張番号	60/470,002		
(32) 優先日	平成15年5月12日 (2003.5.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 神経変性障害の処置のためのイソオキサゾール化合物およびイソチアゾール化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 I

【化 1】



(式中、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ は定義されたとおりである)の化合物に関する。式 I の化合物は、 $\alpha$ -ペプチドの産生の阻害において活性を有する。本発明はまた、式 I の化合物を含む、医薬組成物および哺乳動物における疾患(例えば神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病))の処置方法に関する。



(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリーール) および - (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ( (5~10員)ヘテロアリーール) よりそれぞれ独立して選択され、ここで該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、それぞれ場合により、1~6個のフッ素原子、または - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシより独立して選択される1~2個の置換基、または1個のヒドロキシ基で独立して置換され、そしてここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロまたはトリシクロアルキル、ビスシクロまたはトリシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールは、それぞれ場合により、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケンオキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキンオキシ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)Hおよび-C(=O)OHより独立して選択される1~3個の置換基で独立して置換され、ここで該アルキル置換基、アルケニル置換基およびアルキニル置換基は、それぞれ場合により、1~6個のフッ素原子、または - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシより独立して選択される1~2個の置換基、または1個のヒドロキシ基で独立してさらに置換され；

または、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>は、各場合において、4~10の環員のヘテロシクロアルキル部分を独立して場合により形成してよく、該ヘテロシクロアルキル部分は、N、OおよびSより独立して選択される1~2個のさらなるヘテロ原子を場合により含み、そして1~3個の二重結合を場合により含み、ここでNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>の該ヘテロシクロアルキル部分の炭素原子は、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケンオキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキンオキシ、-F、-Cl、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、C(=O)R<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル)、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5~10員)ヘテロシクロアルキル)、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリーール) および (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5~10員)ヘテロアリーール) より独立して選択される1~3個の置換基で場合により独立して置換され、そしてここで、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>の該ヘテロシクロアルキル部分の窒素原子は、-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル)、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5~10員)ヘテロシクロアルキル)、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリーール) および (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5~10員)ヘテロアリーール) より選択される1個の置換基で場合により独立して置換され、そしてここで該アルキル置換基、アルケニル置換基およびアルキニル置換基は、1~6個のフッ素原子、または - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシより独立して選択される1~2個の置換基、または1個のヒドロキシ基でそれぞれ独立して場合によりさらに置換され；

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、各場合において、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ((C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)ビスシクロまたはトリシクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ((C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)ビスシクロまたはトリシクロアルケニル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>アリーール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5~15員)ヘテロシクロアルキル) および - (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5~15員)ヘテロアリーール) よりそれぞれ独立して選択され、ここでR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、1~6個のフッ素原子、または - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシより独立して選択される1~2個の置換基、または1個のヒドロキシ基でそれぞれ場合により独立して置換され、そしてここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロまたはトリシクロアルキル、ビスシクロまたはトリシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールは、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケンオキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキンオキシ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アル

キル)、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ および $-C(=O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ より独立して選択される1~3個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換され、ここで該アルキル置換基、アルケニル置換基およびアルキニル置換基は、1~6個のフッ素原子、または $-C_1-C_4$ アルコキシより独立して選択される1~2個の置換基、または1個のヒドロキシ基でそれぞれ場合により独立してさらに置換され；

または、 $NR^{11}R^{12}$ は、各場合において、4~10の環員のヘテロシクロアルキル部分を独立して場合により形成してよく、該ヘテロシクロアルキル部分は、N、OおよびSより独立して選択される1~2個のさらなるヘテロ原子を場合により含み、そして1~3個の二重結合を場合により含み、ここで $NR^{11}R^{12}$ の該ヘテロシクロアルキル部分の炭素原子は、 $-OH$ 、 $-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-C_2-C_{12}$ アルキニル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_2-C_6$ アルケンオキシ、 $-C_2-C_6$ アルキンオキシ、 $-C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ および $-C(=O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ より独立して選択される1~3個の置換基で場合により独立して置換され、ここで該アルキル置換基、アルケニル置換基およびアルキニル置換基は、1~6個のフッ素原子、または $-C_1-C_4$ アルコキシより独立して選択される1~2個の置換基、または1個のヒドロキシ基でそれぞれ場合により独立してさらに置換され；

$R^2$ は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH)$ 、 $-C(OH)(C_0-C_4\text{アルキル})(C_0-C_4\text{アルキル})$ 、 $-OC(=O)R^4$ および $-OC(=O)OR^4$ より選択され、ここで該 $-OC(=O)R^4$ および $-OC(=O)OR^4$ は場合により、 $R^2$ の相当するOHのプロドラッグであり得；

$R^4$ は、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-CH(OH)(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-CH(OH)(C_5-C_6\text{アリーール})$ 、 $-CH(OH)((5-6\text{員})\text{ヘテロアリーール})$ 、 $-CH(OH)(C_5-C_6\text{シクロアルキル})$ および $-CH(OH)((5-6\text{員})\text{ヘテロシクロアルキル})$ より選択され；

$R^3$ は、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニルおよび $-(C_0-C_4\text{アルキレン})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ より選択され、ここで $R^3$ がアルキル、アルケニルまたはアルキニルである場合、 $R^3$ は、 $-C_1-C_4$ アルコキシ、OHおよび $-S(C_1-C_4\text{アルキル})$ より独立して選択される置換基で場合により独立して置換され；

$R^5$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_2-C_4$ アルケニル、 $-C_2-C_4$ アルキニル、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-C_6-C_{10}$ アリーールおよび $-(5-20\text{員})\text{ヘテロアリーール}$ より選択され；

Xは、N、OまたはSであり；

XがNである場合YはOまたはSであり、そしてXがOまたはSである場合YはNであり；

$R^6$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_2-C_4$ アルケニル、 $-C_2-C_4$ アルキニル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-(C_0-C_4\text{アルキレン})-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C_3-C_{20}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{20}$ シクロアルケニルおよび $-C_6-C_{10}$ アリーールより選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリーールは、基 $R^{1b}$ より独立して選択される1~3個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換され；

10

20

30

40

50

$R^7$ は、 $-H$ 、 $-C_1 - C_{20}$ アルキル、 $-C_2 - C_{20}$ アルケニル、 $-C_2 - C_{20}$ アルキニル、 $-C_1 - C_{20}$ アルコキシ、 $-C_2 - C_{20}$ アルケンオキシ、 $-C_2 - C_{20}$ アルキンオキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-CHO$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_mNR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $- (C_3 - C_{20}$ シクロアルキル) $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $- (C_4 - C_{20}$ シクロアルケニル) $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $- ((C_{10} - C_{20})$ ビシクロまたはトリシクロアルキル) $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $- ((C_{10} - C_{20})$ ビシクロまたはトリシクロアルケニル) $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $- ((3 \sim 20$ 員)ヘテロシクロアルキル) $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $- (C_6 - C_{15}$ アリール)および $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $- ((5 \sim 15$ 員)ヘテロアリール)より選択され、ここで該ヘテロシクロアルキルは、1～4個の二重結合または三重結合を場合により含み；

10

ここで $R^7$ は、1～6個のフッ素原子、または基 $R^{1a}$ より独立して選択される1～3個の置換基で場合により置換され；

または、 $R^6$ および $R^7$ は、各々が結合している炭素原子と共に、5～14員シクロアルキル環、5～14員ヘテロシクロアルキル環、10～14員ビシクロアルキル環または式IのXおよびYを含む5員環に縮合した10～14員ビシクロヘテロアルキル環を場合により形成してよく、ここで該ヘテロシクロアルキル環または該ビシクロヘテロアルキル環の1～3員は、N、OおよびSより選択され、そしてここで該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキルおよびビシクロヘテロアルキル環は、1～3個の二重結合を場合により含み、そしてここで該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキルおよびビシクロヘテロアルキル環は、基 $R^{1b}$ より独立して選択される1～3個の置換基で場合により独立して置換され；

20

$R^8$ は、 $-H$ および $-C_1 - C_6$ アルキルより選択され；

または、Zが $-C(=NR^8)CHR^1R^2$ である場合、 $R^8$ および $R^1$ が各々結合している窒素原子および炭素原子と共に5～14員ヘテロアリール環または5～8員ヘテロシクロアルキル環を場合により形成してよく、ここで該ヘテロアリール環またはヘテロシクロアルキル環は、N、OおよびSより選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を場合により含み、そしてここで、該ヘテロシクロアルキル環は、1～3個の二重結合を場合により含み、そしてここで該ヘテロアリール環またはヘテロシクロアルキル環は、基 $R^{1b}$ より独立して選択される1～3個の置換基で場合により置換され；

30

mは、各場合において、1および2より独立して選択される整数であり；そして

nは、各場合において、0、1および2より独立して選択される整数である。

【請求項2】

Zが $-C(=O)CHR^1R^2$ であり、 $R^2$ が $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC(=O)CH_3$ または $NH_2$ であり、XがNであり、そしてYがOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Zが $-C(=O)C(=O)R^1$ であり、XがNであり、そしてYがOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$R^1$ が、 $-C_1 - C_{20}$ アルキル、 $-C_2 - C_{20}$ アルケニル、 $-C_2 - C_{20}$ アルキニル、 $-C_3 - C_{20}$ シクロアルキル、 $-(4 \sim 20$ 員)ヘテロシクロアルキル、 $-C_6 - C_{20}$ アリールおよび $-(5 \sim 20$ 員)ヘテロアリールより選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項5】

$R^1$ が、 $-C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $-C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、フェニル、チエニルおよびピリジルより選択され、そしてここで $R^1$ は、 $-C_1 - C_4$ アルキル、 $-C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、フェニルおよびフェノキシより独立して選択される1～3個の置換基で場合により独立して置換される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

50

R<sup>1</sup>が、フェニルおよびピリジルより選択され、そしてここでR<sup>1</sup>は、-F、-Clおよび-CF<sub>3</sub>より独立して選択される1~2個の置換基で場合により独立して置換される、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R<sup>2</sup>が、-H、-OH、-OC(=O)CH<sub>3</sub>および-NH<sub>2</sub>より選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>2</sup>が、-Hおよび-OHより選択される、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>3</sup>が、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、アリルおよび-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>より選択される、請求項4に記載の化合物。 10

【請求項10】

R<sup>3</sup>が、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチルおよび-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>より選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>5</sup>が-Hである、請求項4に記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>6</sup>が、-H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-F、-Cl、-Brおよび-CF<sub>3</sub>より選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項13】

R<sup>6</sup>が-Hである、請求項12に記載の化合物。 20

【請求項14】

R<sup>6</sup>が-CH<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、請求項12に記載の化合物。

【請求項15】

R<sup>6</sup>が-Fである、請求項12に記載の化合物。

【請求項16】

R<sup>6</sup>が-CF<sub>3</sub>である、請求項12に記載の化合物。

【請求項17】

R<sup>7</sup>が、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルコキシ、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>シクロアルキル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-(3~15員)ヘテロシクロアルキル、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>アリール、-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-(5~15員)ヘテロアリール、-CHO、-C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>アルキル)、-C(=O)((5~15員)ヘテロシクロアルキル)、-C(=O)(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>アリール)、-C(=O)((5~15員)ヘテロアリール)、-C(=O)(C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>シクロアルキル)、-C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、-C(=O)N(C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル)、-C(=O)N(C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキル)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-C(=O)N(C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキル)((5~10員)ヘテロアリール)、-C(=O)N(C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキル)((5~10員)ヘテロシクロアルキル)、-C(=O)N(C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>アルキル)(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル)、-S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル)、-S(O)<sub>n</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-S(O)<sub>n</sub>-(5~10員)ヘテロアリールより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、R<sup>1a</sup>より独立して選択される1~3個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換される、請求項4に記載の化合物。 30 40

【請求項18】

R<sup>7</sup>が-(4~15員)ヘテロシクロアルキルであり、そしてここで該ヘテロシクロアルキルは、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケンオキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキンオキシ、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールおよび-(5~15員)ヘテロアリールより独立して選択される1~3 50

個の置換基で場合により置換される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

$R^7$  が、 $-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-(C_0-C_4アルキレン)-C_3-C_{15}$ シクロアルキル、 $-(C_0-C_4アルキレン)-(4\sim 15員)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0-C_4アルキレン)-C_6-C_{15}$ アリーールおよび $-(C_0-C_4アルキレン)-(5\sim 15員)$ ヘテロアリーールより選択され、そしてここで該アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールが、 $-OH$ 、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_2-C_6$ アルケンオキシ、 $-C_2-C_6$ アルキンオキシおよび $-NR^9R^{10}$ より独立して選択される 1~3 個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換される、請求項 17 に記載の化合物。

10

【請求項 20】

$R^7$  が、 $-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-C_3-C_{15}$ シクロアルキルおよび $-(4\sim 15員)$ ヘテロシクロアルキルより選択され、そしてここで該アルキル、アルケニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、 $-OH$ 、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_2-C_6$ アルケンオキシおよび $-C_2-C_6$ アルキンオキシより独立して選択される 1~3 個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

$R^7$  が、 $-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-C_2-C_{12}$ アルケニルおよび $-C_3-C_{15}$ シクロアルキルより選択され、そしてここで該アルキル、アルケニルおよびシクロアルキルは、1~3 個の置換基 $-NR^9R^{10}$ でそれぞれ場合により独立して置換される、請求項 19 に記載の化合物。

20

【請求項 22】

$-NR^9R^{10}$  が、 $-N(C_0-C_6アルキル)(C_0-C_{12}アルキル)$ 、 $-N(C_0-C_6アルキル)(C_3-C_{12}シクロアルキル)$ 、 $-N(C_3-C_6シクロアルキル)(C_3-C_{12}シクロアルキル)$  および  $-N(C_0-C_6アルキル)((3\sim 12員)ヘテロシクロアルキル)$ より選択され、そしてここで $-NR^9R^{10}$ の該アルキルは、1~6 個のフッ素原子、または 1 個のヒドロキシ基で場合により独立して置換されてよく、そしてここで $-NR^9R^{10}$ の該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4アルキル)_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_2-C_6$ アルケンオキシおよび $-C_2-C_6$ アルキンオキシより独立して選択される 1~3 個の置換基で場合により独立して置換され得る、請求項 19 に記載の化合物。

30

【請求項 23】

2 - [2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アセチルアミノ] - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド ;  
 2 - (2 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチル - ブチリルアミノ) - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド ;  
 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド ;  
 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ) - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド ;  
 2 - [2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ] - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド ;  
 2 - [2 - (5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - アセチルアミノ] - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド ;  
 2 - [2 - (3 - フェノキシ - フェニル) - アセチルアミノ] - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド ;  
 N - [1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - プロピル] - 2 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチル - ブチルアミド ;  
 N - [1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - エ

40

50

- チル] - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ;  
 N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - エ  
 チル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド ;  
 N - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 -  
 ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 3 - フェ  
 ノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;  
 2 - [ 2 - ( 5 - プロモ - ピリジン - 3 - イル ) - アセチルアミノ ] - N - ( 5 - te  
 rt - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - プ  
 ロピル ] - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ; 10  
 N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - エ  
 チル] - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ;  
 N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - エ  
 チル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド ;  
 N - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 -  
 ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;  
 N - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 3 - フェ  
 ノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;  
 2 - [ 2 - ( 5 - プロモ - ピリジン - 3 - イル ) - アセチルアミノ ] - N - ( 5 - te 20  
 rt - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 6  
 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 -  
 ( 6 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミ  
 ド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 6 - メ  
 トキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 6 - メト  
 キシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ; 30  
 2 - [ 2 - ( 3 - フェノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 6  
 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
 ペンタン酸 [ 5 - ( 6 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール -  
 3 - イル ] - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
 ペンタン酸 [ 5 - ( 6 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール -  
 3 - イル ] - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - シクロヘキ  
 シル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ; 40  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - シク  
 ロヘキシル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 -  
 シクロヘキシル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - シクロヘ  
 キシル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
 ペンタン酸 ( 5 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
 ペンタン酸 ( 5 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ; 50



- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - フェノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - ピロリジン - 1 - イルメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - ピロリジン - 1 - イルメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ジメチルアミノ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 -

10

20

30

40

50

- ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;  
 N - ( 1 - { 5 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - フェニル ) - 1 - メチル - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル } - エチル ) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ;  
 N - { 5 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - フェニル ) - 1 - メチル - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 - フェノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 , 4 - ジメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 , 4 - ジメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 4 - エチル - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - フェニル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - フェニル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

10

20

30

40

50

- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - フェニル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - フェニル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;
- ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 酢酸 3 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタノイルアミノ } - イソオキサゾール - 5 - イルメチルエステル ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ジメチルアミノ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - フェネチルアミノ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 4 - [ 1 - ( 3 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタノイルアミノ } - イソオキサゾール - 5 - イル ) - エチル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 ジエチルアミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - { 1 - [ ( 3 - ジエチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - エチル } - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 4 - フェネチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 4 - ブチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - tert - ブチルアミノ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 - チアゾール - 5 - イル - プロピルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - { 1 - [ メチル - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - アミノ ] - エチル } - イソオキ

10

20

30

40

50

サゾール - 3 - イル) - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 - イソプロポキシ - プロピルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ ( 3 - メトキシ - プロピルアミノ ) - メチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ ( 3 - イソプロポキシ - プロピルアミノ ) - メチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - { [ ( 3 - ジエチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - メチル } - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

1 - ( 3 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタノイルアミノ } - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸ジエチルアミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

1 - ( 3 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタノイルアミノ } - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸ジエチルアミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブトキシ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ ) - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブトキシ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ; および

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ ( 3 - メトキシ - プロピルアミノ ) - メチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド ;

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、およびその薬学的に許容しうる塩。

#### 【請求項 2 4】

哺乳動物において、アルツハイマー病、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳のアミロイドアンギオパチー、プリオン媒介疾患、封入体筋炎、卒中、多発性硬化症およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置するための医薬組成物であって、このような疾患または状態の処置に有効である量の請求項 1 に記載の化合物、および

10

20

30

40

50

薬学的に許容しうる担体を含む、医薬組成物。

【請求項 25】

哺乳動物において、アルツハイマー病、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳のアミロイドアンギオパチー、プリオン媒介疾患、封入体筋炎、卒中、多発性硬化症およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置する方法であって、該哺乳動物にこのような疾患または状態の処置において有効である量の請求項 1 に記載の化合物を投与することからなる、上記疾患または状態を処置する方法。

【請求項 26】

哺乳動物において、アルツハイマー病、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳のアミロイドアンギオパチー、プリオン媒介疾患、封入体筋炎、卒中、多発性硬化症およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置するための医薬組成物であって、(a) 請求項 1 に記載の化合物；(b) 記憶増強剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠障害改善剤、抗炎症薬、抗酸化剤、コレステロール調節剤または抗高血圧薬；および(c) 薬学的に許容しうる担体、を含み；ここで上記「a」および「b」の活性薬剤は、このような疾患または状態の処置において該組成物を有効にする量で存在する、医薬組成物。

10

【請求項 27】

哺乳動物において、アルツハイマー病、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳のアミロイドアンギオパチー、プリオン媒介疾患、封入体筋炎、卒中、多発性硬化症およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置するための方法であって、該哺乳動物に(a) 請求項 1 に記載の化合物；および(b) 記憶増強剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠障害改善剤、抗炎症薬、抗酸化剤、コレステロール調節剤または抗高血圧薬；を投与することからなり、ここで上記「a」および「b」の活性薬剤は、このような疾患または状態の処置において該組成物を有効にする量で存在する、上記疾患または状態を処置する方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物におけるアルツハイマー病のような神経変性障害および/または神経障害の処置に関する。本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アミロイドタンパク質の神経学的沈着物の形成に寄与し得る A - ペプチドの産生の阻害に関する。より詳細には、本発明は、イソオキサゾール化合物およびイソチアゾール化合物、このような化合物を含む医薬組成物、ならびにこのような化合物を使用する、すなわち、A - ペプチド産生に関連するアルツハイマー病のような神経変性障害および/または神経障害の処置のための方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

痴呆は、多種多様な特有の病理学的過程より生じる。痴呆を引き起こす最も一般的な病理学的過程は、アルツハイマー病 (AD)、脳のアミロイドアンギオパチー (CAA) およびプリオン媒介疾患である。AD は、合衆国の人口の最も急速に増大する部分である、85 歳を越えた全ての人々のほとんど半分で発症する。そのため、合衆国における AD 患者の数は、次世紀半ばまでには約 400 万から約 1400 万まで増加すると予想される。

40

【0003】

AD の処置は、典型的には付き添いの家族により提供されるサポートである。規則的に刺激された記憶の訓練は、記憶の喪失を遅らせるが止めないことが示されてきた。少数の薬物、例えば Aricept<sup>TM</sup> は、AD の処置を提供する。

【0004】

AD の顕著な特徴は、アミロイド斑と呼ばれる細胞外不溶性沈着物の脳における蓄積、および神経原線維変化と呼ばれる神経細胞内の異常病変である。増大した斑形成は、AD の危険性の増大を伴う。実際、アミロイド斑の存在は、神経原線維変化と共に、AD の明

50

確な病理学的診断の基準である。

【0005】

アミロイド斑の主成分は、アミロイド A - ペプチドであり、A - ペプチドとも呼ばれ、38、40、42、または43のアミノ酸を有する複数のタンパク質から構成され、それぞれ A<sub>1-38</sub> ペプチド、A<sub>1-40</sub> ペプチド、A<sub>1-42</sub> ペプチドおよび A<sub>1-43</sub> ペプチドと表される。A - ペプチドは、神経細胞破壊を引き起こすと考えられており、その理由の一つは、インビトロおよびインビボでニューロンに対して毒性であるからである。

【0006】

A ペプチドは、より大きなアミロイド前駆体タンパク質 (APPタンパク質) から誘導され、これはそれぞれ APP<sub>695</sub>、APP<sub>714</sub>、APP<sub>751</sub> および APP<sub>771</sub> と表される、695、714、751 または 771 のアミノ酸を含有する4つのタンパク質からなる。プロテアーゼが、種々の APPタンパク質内の特定のアミノ酸配列を切断することにより A ペプチドを産生すると考えられている。このプロテアーゼが産生する A - ペプチドは、細胞により細胞外環境へと分泌されるので、該プロテアーゼは「セクレターゼ」と名付けられる。これらのセクレターゼは、A - ペプチドを産生する切断に従ってそれぞれ名付けられる。A - ペプチドのアミノ末端を形成するセクレターゼは、-セクレターゼと呼ばれる。A - ペプチドのカルボキシル末端を形成するセクレターゼは、-セクレターゼと呼ばれる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

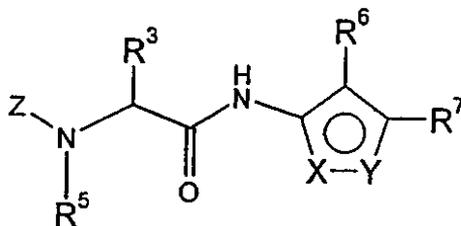
本発明は、A - ペプチド産生を阻害する新規化合物、このような化合物を含む医薬組成物、ならびにこのような化合物を使用して神経変性障害および/または神経障害を処置する方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式 I

【化1】



[式中、Zは、-C(=O)CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-C(=S)CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-(C=NR<sup>8</sup>)CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-C(=O)C(=O)R<sup>1</sup>および-S(O)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>より選択され；

R<sup>1</sup>は、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルケンオキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキンオキシ、-C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>シクロアルキル、-C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>シクロアルケニル、-(C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>)ビシクロまたはトリシクロアルキル、-(C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>)ビシクロまたはトリシクロアルケニル、-(4~20員)ヘテロシクロアルキル、-C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリーールおよび-(5~20員)ヘテロアリーールより選択され；

【0009】

ここで、R<sup>1</sup>は、1~6個のフッ素原子、または基R<sup>1a</sup>より独立して選択される1~3個の置換基で場合により独立して置換され；

R<sup>1a</sup>は、各場合において、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケンオキシ、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキンオキシ、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-OC(=O)R<sup>11</sup>、-S(O)

10

20

30

40

50



アルキレン) - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリアル)および(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5 ~ 10員)ヘテロアリアル)より独立して選択される1 ~ 3個の置換基で場合により独立して置換され、そしてここで、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>の該ヘテロシクロアルキル部分の窒素原子は、-C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルキニル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキル)、(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5 ~ 10員)ヘテロシクロアルキル)、(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリアル)および(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5 ~ 10員)ヘテロアリアル)より選択される1個の置換基で場合により独立して置換され、そしてここで該アルキル置換基、アルケニル置換基およびアルキニル置換基は、1 ~ 6個のフッ素原子、または-C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシより独立して選択される1 ~ 2個の置換基、または1個のヒドロキシ基でそれぞれ独立して場合によりさらに置換され;

10

## 【0012】

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、各場合において、-H、-C<sub>1</sub> - C<sub>15</sub>アルキル、-C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル、-(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルケニル)、-(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - ((C<sub>5</sub> - C<sub>11</sub>)ピシクロまたはトリシクロアルキル)、-(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - ((C<sub>7</sub> - C<sub>11</sub>)ピシクロまたはトリシクロアルケニル)、-(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - (C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub>アリアル)、-(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5 ~ 15員)ヘテロシクロアルキル)および-(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン) - ((5 ~ 15員)ヘテロアリアル)よりそれぞれ独立して選択され、ここでR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、1 ~ 6個のフッ素原子、または-C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシより独立して選択される1 ~ 2個の置換基、または1個のヒドロキシ基でそれぞれ場合により独立して置換され、そしてここで、該シクロアルキル、シクロアルケニル、ピシクロまたはトリシクロアルキル、ピシクロまたはトリシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルは、-OH、-C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケンオキシ、-C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキンオキシ、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、-C(=O)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)H、-C(=O)OHおよび-C(=O)O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)より独立して選択される1 ~ 3個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換され、ここで該アルキル置換基、アルケニル置換基およびアルキニル置換基は、1 ~ 6個のフッ素原子、または-C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシより独立して選択される1 ~ 2個の置換基、または1個のヒドロキシ基でそれぞれ場合により独立してさらに置換され;

20

30

## 【0013】

または、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>は、各場合において、4 ~ 10の環員のヘテロシクロアルキル部分を独立して場合により形成し得、該ヘテロシクロアルキル部分は、N、OおよびSより独立して選択される1 ~ 2個のさらなるヘテロ原子を場合により含み、そして1 ~ 3個の二重結合を場合により含み、ここでNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>の該ヘテロシクロアルキル部分の炭素原子は、-OH、-C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル、-C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルキニル、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケンオキシ、-C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキンオキシ、-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、-C(=O)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)H、-C(=O)OHおよび-C(=O)O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)より独立して選択される1 ~ 3個の置換基で場合により独立して置換され、ここで該アルキル置換基、アルケニル置換基およびアルキニル置換基は、1 ~ 6個のフッ素原子、または-C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシより独立して選択される1 ~ 2個の置換基、または1個のヒドロキシ基で

40

50

それぞれ場合により独立してさらに置換され；

【0014】

$R^2$ は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH)$ 、 $-C(OH)(C_0-C_4アルキル)(C_0-C_4アルキル)$ 、 $-OC(=O)R^4$ および $-OC(=O)OR^4$ より選択され、ここで該 $-OC(=O)R^4$ および $-OC(=O)OR^4$ は場合により、 $R^2$ の相当するOHのプロドラッグであり得；

$R^4$ は、 $-C_1-C_4アルキル$ 、 $-CH(OH)(C_1-C_4アルキル)$ 、 $-CH(OH)(C_5-C_6アリール)$ 、 $-CH(OH)((5\sim6員)ヘテロアリール)$ 、 $-CH(OH)(C_5-C_6シクロアルキル)$ および $-CH(OH)((5\sim6員)ヘテロシクロアルキル)$ より選択され；

$R^3$ は、 $-C_1-C_6アルキル$ 、 $-C_2-C_6アルケニル$ 、 $-C_2-C_6アルキニル$ および $-(C_0-C_4アルキレン)-(C_3-C_6シクロアルキル)$ より選択され、ここで $R^3$ がアルキル、アルケニルまたはアルキニルである場合、 $R^3$ は、 $-C_1-C_4アルコキシ$ 、 $OH$ および $-S(C_1-C_4アルキル)$ より独立して選択される1個の置換基で場合により独立して置換され；

$R^5$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_4アルキル$ 、 $-C_2-C_4アルケニル$ 、 $-C_2-C_4アルキニル$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4アルキル)$ 、 $-C_6-C_{10}アリール$ および $-(5\sim20員)ヘテロアリール$ より選択され；

【0015】

Xは、N、OまたはSであり；

XがNである場合YはOまたはSであり、そしてXがOまたはSである場合YはNであり；

$R^6$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_4アルキル$ 、 $-C_2-C_4アルケニル$ 、 $-C_2-C_4アルキニル$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-(C_0-C_4アルキレン)-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C_3-C_{20}シクロアルキル$ 、 $-C_4-C_{20}シクロアルケニル$ および $-C_6-C_{10}アリール$ より選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、基 $R^{1b}$ より独立して選択される1~3個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換され；

$R^7$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}アルキル$ 、 $-C_2-C_{20}アルケニル$ 、 $-C_2-C_{20}アルキニル$ 、 $-C_1-C_{20}アルコキシ$ 、 $-C_2-C_{20}アルケンオキシ$ 、 $-C_2-C_{20}アルキンオキシ$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-CHO$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_mNR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-(C_0-C_4アルキレン)-(C_3-C_{20}シクロアルキル)$ 、 $-(C_0-C_4アルキレン)-(C_4-C_{20}シクロアルケニル)$ 、 $-(C_0-C_4アルキレン)-((C_{10}-C_{20})ビシクロまたはトリシクロアルキル)$ 、 $-(C_0-C_4アルキレン)-((C_{10}-C_{20})ビシクロまたはトリシクロアルケニル)$ 、 $-(C_0-C_4アルキレン)-((3\sim20員)ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-(C_0-C_4アルキレン)-(C_6-C_{15}アリール)$ および $-(C_0-C_4アルキレン)-((5\sim15員)ヘテロアリール)$ より選択され、ここで該ヘテロシクロアルキルは、1~4個の二重結合または三重結合を場合により含み；

【0016】

ここで $R^7$ は、1~6個のフッ素原子、または基 $R^{1a}$ より独立して選択される1~3個の置換基で場合により置換され；

または、 $R^6$ および $R^7$ は、各々が結合している炭素原子と共に、5~14員シクロアルキル環、5~14員ヘテロシクロアルキル環、10~14員ビシクロアルキル環または式IのXおよびYを含む5員環に縮合した10~14員ビシクロヘテロアルキル環を場合により形成し得、ここで該ヘテロシクロアルキル環または該ビシクロヘテロアルキル環の1~3員は、N、OおよびSより選択され、そしてここで該シクロアルキル、ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキル、ビシクロアルキルおよびビシクロヘテロアルキル環は、1～3個の二重結合を場合により含み、そしてここで該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl)、ビシクロアルキルおよびビシクロヘテロアルキル環は、基  $R^{1b}$  より独立して選択される1～3個の置換基で場合により独立して置換され；

$R^8$  は、-Hおよび  $-C_1 - C_6$  アルキルより選択され；

【0017】

または、Zが  $-C(=NR^8)CHR^1R^2$  である場合、 $R^8$  および  $R^1$  が各々結合している窒素原子および炭素原子と共に5～14員ヘテロアリール環または5～8員ヘテロシクロアルキル環を場合により形成し得、ここで該ヘテロアリール環またはヘテロシクロアルキル環は、N、OおよびSより選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を場合により含み、そしてここで、該ヘテロシクロアルキル環は、1～3個の二重結合を場合により含み、そしてここで該ヘテロアリール環またはヘテロシクロアルキル環は、基  $R^{1b}$  より独立して選択される1～3個の置換基で場合により置換され；

mは、各場合において、1および2より独立して選択される整数であり；そして

nは、各場合において、0、1および2より独立して選択される整数である]の化合物、およびこのような化合物の薬学的に許容しうる塩に関する。

【0018】

式Iの化合物は、光学的中心を有し得、従って異なるエナンチオマー立体配置およびジアステロオマー立体配置で存在し得る。本発明は、式Iのこのような化合物の全てのエナンチオマー、ジアステロオマー、およびその他の立体異性体、ならびにそれらのラセミ混合物およびその他の混合物を含む。

【0019】

本発明の式Iの化合物が塩基性基を含む場合、これらは、種々の無機酸および有機酸と酸付加塩を形成することができる。本発明はまた、式Iの化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩に関する。本発明の上述の塩基化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩を製造するために使用される酸は、非毒性の酸付加塩すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩または重硫酸塩、リン酸塩または酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩または酸性クエン酸塩、酒石酸塩または酒石酸水素塩、琥珀酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカレート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩))のような、薬学的に許容しうるアニオンを含有する塩を形成する酸である。本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩の他の例は、サリチル酸、蔞酸、ジ-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムおよびリチウムの塩である。

【0020】

本発明はまた、天然に通常見いだされる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子により1またはそれ以上の原子が置き換えられるという事実を除いて、式Iに記載される化合物と同一である、同位体で標識された化合物を含む。本発明の化合物に組み込まれることができる同位体の例としては、それぞれ $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{13}C$ 、 $^{11}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{18}F$ 、 $^{123}I$  および  $^{125}I$  のような水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体が挙げられる。本発明の式Iの化合物、そのプロドラッグ、このような化合物またはこのようなプロドラッグの薬学的に許容しうる塩、ならびに上述の同位体および/またはその他の同位体を含有する化合物およびこのような化合物の誘導体は、本発明の範囲内である。このような化合物は、代謝薬物動態学研究および結合アッセイにおける研究ツール及び診断ツールとして有用であり得る。本発明の式Iの特定の同位体で標識された化合物、例えば、 $^3H$  および  $^{14}C$  のような放射性同位体が組み込まれている化合物は、薬物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化(すなわち、 $^3H$ )同位体および炭素-14(すなわち、 $^{14}C$ )同位体は、その製造の容易さおよび検出能のために特に好ましい。さらに、重水素(すなわち、 $^2H$ )のようなより重い同位体での置換により、より高い代謝安定性、例えば、増大したイン

10

20

30

40

50

ピボでの半減期または減少した投薬必要量の結果として生じる特定の治療的利点を得ることができ、それゆえ、いくつかの状況では好ましくあり得る。同位体で標識した本発明の式Iの化合物およびそのプロドラッグおよび誘導体は、その化合物の製造において同位体で標識していない試薬の代わりに容易に入手可能な同位体で標識した試薬を用いることにより、本明細書中に記載されるスキームおよびスキームの考察ならびに/または実施例および製造において開示される手順を実行することにより通常は製造され得る。

## 【0021】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「ハロゲン」および「ハロ」は、F、Cl、BrおよびIを含む。

## 【0022】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、直鎖部分または分岐した部分を有する飽和一価炭化水素基を含む。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピルメチレン(-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル)およびt-ブチルが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0023】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有するアルキル部分を含み、ここでアルキルは、上で定義されるとおりである。アルケニルの例としては、エテニルおよびプロペニルが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0024】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有するアルキル部分を含み、ここでアルキルは、上で定義したとおりである。アルキニル基の例としては、エチニルおよび2-プロピニルが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0025】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」は、「アルキル-O-」を意味し、ここで「アルキル」は、上で定義したとおりである。「アルコキシ」基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシおよびアリロキシが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0026】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「アルケンオキシ」は、「アルケニル-O-」を意味し、ここで「アルケニル」は、上で定義したとおりである。

## 【0027】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「アルキンオキシ」は、「アルキニル-O-」を意味し、ここで「アルキニル」は、上で定義したとおりである。

## 【0028】

上で定義した「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキル」基、「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルケニル」基、「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキニル」基、「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルコキシ」基、「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルケンオキシ」基、および「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキンオキシ」基の全てにおいて、xが2より大きい整数である場合、このような「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキル」基、「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルケニル」基、「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキニル」基、「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルコキシ」基、「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルケンオキシ」基、および「C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキンオキシ」基は、「ポリフルオロC<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキル」基、「ポリフルオロC<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルケニル」基、「ポリフルオロC<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキニル」基、「ポリフルオロC<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルコキシ」基、「ポリフルオロC<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルケンオキシ」基、または「ポリフルオロC<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキンオキシ」基で場合により置き換えられ得る。本明細書中で使用される場合、語句「ポリフルオロC<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>アルキル」とは、少なくとも1つの-CF<sub>2</sub>および/またはCF<sub>3</sub>基を含む、上で定義したとおりのアルキル基をいう。

## 【0029】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、非芳香族飽和環状アルキル部分を含み、ここでアルキルは上で定義したとおりである。シクロ

10

20

30

40

50

アルキル基の例としては、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、およびシクロヘプチルが挙げられるがこれらに限定されない。「ビシクロアルキル」基および「トリシクロアルキル」基は、それぞれ2つまたは3つの環からなる非芳香族飽和環状アルキル部分であり、ここでこれらの環は、少なくとも1つの炭素原子を共有する。本発明の目的のため、そして他に指示がなければ、ビシクロアルキル基は、スピロ基および縮合した環基を含む。ビシクロアルキル基の例としては、ビシクロ-[3.1.0]-ヘキシル、ビシクロ-[2.2.1]-ヘプタ-1-イル、ノルボルニル、スピロ[4.5]デシル、スピロ[4.4]ノニル、スピロ[4.3]オクチル、およびスピロ[4.2]ヘプチルが挙げられるがこれらに限定されない。トリシクロアルキル基の例は、アダマンタニルである。他のシクロアルキル基、ビシクロアルキル基、およびトリシクロアルキル基は、当該分野で公知であり、そしてこのような基は、本明細書中における「シクロアルキル」、「ビシクロアルキル」および「トリシクロアルキル」の定義に包含される。「シクロアルケニル」、「ビシクロアルケニル」、および「トリシクロアルケニル」とは、それらが炭素環員を連結する1つまたはそれ以上の炭素-炭素二重結合（「環内」二重結合）および/または炭素環員と隣接する非環炭素とを連結する1つまたはそれ以上の炭素-炭素二重結合（「環外」二重結合）をそれぞれ含むこと以外は、それぞれ上で定義したとおりの非芳香族シクロアルキル部分、非芳香族ビシクロアルキル部分、および非芳香族トリシクロアルキル部分を指す。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、シクロブテニル、およびシクロヘキセニルが挙げられるがこれらに限定されない。ビシクロアルケニル基の非限定的例は、ノルボルネニルである。シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ビシクロアルキル基、およびビシクロアルケニル基はまた、1つまたはそれ以上のオキソ部分で置換された基を含む。オキソ部分を有するこのような基の例は、オキソシクロペンチル、オキソシクロブチル、オキソシクロペンテニルおよびノルカンファリル(norcamporyl)である。他のシクロアルケニル基、ビシクロアルケニル基、およびトリシクロアルケニル基は、当該分野で公知であり、そしてこのような基は、本明細書中における「シクロアルケニル」、「ビシクロアルケニル」および「トリシクロアルケニル」の定義内に含まれる。

#### 【0030】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「アリール」は、フェニル(Ph)、ナフチル、インデニル、インダニルおよびフルオレニルのような、1つの水素の除去により芳香族炭化水素から誘導される有機基を含む。「アリール」は、少なくとも1つの環が芳香族である縮合した環基を包含する。

#### 【0031】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「複素環式」および「ヘテロシクロアルキル」とは、それぞれO、SおよびNより独立して選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子を含有する非芳香族環式基を指す。「ヘテロビシクロアルキル」基は、非芳香族の二環式の環式基であり、ここでこれらの環は、1つまたは2つの原子を共有し、そしてここで環の少なくとも1つはヘテロ原子(O、S、またはN)を含有する。他に指示がなければ、本発明の目的のため、ヘテロビシクロアルキル基は、スピロ基および縮合環基を含む。一実施態様において、ヘテロビシクロアルキル基の各環は、4つまでのヘテロ原子を含有する(すなわち、0~4個のヘテロ原子であるが、ただし、少なくとも1つの環は少なくとも1つのヘテロ原子を含有する)。本発明の複素環式基はまた、1つ以上のオキソ部分で置換された環系を含むことができる。非芳香族複素環式基の例は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、ピペラジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオオキサニル、ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキ

サニル、3 - アザピシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル、キノリジニル、キヌクリジニル、1, 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デシル、1, 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 4 ] ノニル、1, 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 3 ] オクチル、および 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 2 ] ヘプチルである。

【 0 0 3 2 】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、「ヘテロアリアル」とは、O、S および N より選択される 1 またはそれ以上のヘテロ原子、好ましくは 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する芳香族基を指す。1 またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、少なくとも 1 つの環が芳香族である多環式基が、「ヘテロアリアル」基である。本発明のヘテロアリアル基はまた、1 またはそれ以上のオキソ部分で置換された環系を含むことができる。ヘテロアリアル基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル ( *triazinyl* )、1, 3, 5 - トリアジニル、イソインドリル、1 - オキソイソインドリル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾフリル、フロピリジニル、ピロロピリミジニル、及びアザインドリルである。

【 0 0 3 3 】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルコキシ」は、「シクロアルキル - O - 」を意味し、ここで「シクロアルキル」は、上で定義したとおりである。

【 0 0 3 4 】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「アリアルオキシ」は、「アリアル - O - 」を意味し、ここで「アリアル」は、上で定義したとおりである。

【 0 0 3 5 】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクロアルコキシ」は、「ヘテロシクロアルキル - O - 」を意味し、ここで「ヘテロシクロアルキル」は、上で定義したとおりである。

【 0 0 3 6 】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリアルオキシ」は、「ヘテロアリアル - O - 」を意味し、ここで「ヘテロアリアル」は、上で定義したとおりである。

【 0 0 3 7 】

他に指示がなければ、本明細書中で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、その通常の意味を有し、例えば、式 I の  $R^2$  は、とりわけ  $OC(=O)R^4$  または  $OC(=O)OR^4$  であり得、プロドラッグの実施態様において  $OC(=O)R^4$  または  $OC(=O)OR^4$  は、 $R^2$  の相当する OH のプロドラッグであり得、 $OC(=O)R^4$  または  $OC(=O)OR^4$  である  $R^2$  がインビポで加水分解して、 $R^2$  が OH である親薬物のより活性な成分を形成し得るということを意味する。

【 0 0 3 8 】

上に列挙される化合物から誘導される場合の前述の基は、可能であれば C で結合しても N で結合してもよい。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール - 1 - イル ( N で結合 ) でもピロール - 3 - イル ( C で結合 ) でもよい。基を指す用語はまた、全ての可能な互変異性体を包含する。

【 0 0 3 9 】

一局面において、本発明は、Z が  $-C(=O)CHR^1R^2$  であり、 $R^2$  が  $-H$ 、 $-OH$

、 $-OC(=O)CH_3$ または $-NH_2$ であり、 $X$ が $N$ でありそして $Y$ が $O$ である式Iの化合物に関する。

## 【0040】

別の局面において、 $Z$ が $-C(=O)C(=O)R^1$ であり、 $X$ が $N$ であり、そして $Y$ が $O$ である。

## 【0041】

別の局面において、本発明は、 $R^1$ が、 $-C_1-C_{20}$ アルキル、 $-C_2-C_{20}$ アルケニル、 $-C_2-C_{20}$ アルキニル、 $-C_3-C_{20}$ シクロアルキル、 $-(4\sim 20)$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-C_6-C_{20}$ アリールおよび $-(5\sim 20)$ 員ヘテロアリールより選択される、式Iの化合物に関する。

10

## 【0042】

別の局面において、 $R^1$ が、 $-C_1-C_{10}$ アルキル、 $-C_2-C_{10}$ アルケニル、 $-C_3-C_{10}$ シクロアルキル、フェニル、チエニルおよびピリジルより選択され、ここで $R^1$ は、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、フェニルおよびフェノキシより独立して選択される1~3個の置換基で場合により独立して置換される。

## 【0043】

別の局面において、 $R^1$ が、フェニルおよびピリジルより選択され、ここで $R^1$ は、 $-F$ 、 $-Cl$ および $-CF_3$ より独立して選択される1~2個の置換基で場合により独立して置換される。

20

別の局面において、本発明は、 $R^2$ が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC(=O)CH_3$ および $-NH_2$ より選択される式Iの化合物に関する。

## 【0044】

別の局面において、 $R^2$ は $-H$ および $-OH$ より選択される。

別の局面において、本発明は、 $R^3$ が、 $-C_1-C_4$ アルキル、アリルおよび $-CH_2CH_2SCH_3$ より選択される式Iの化合物に関する。

別の局面において、 $R^3$ は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $s$ -ブチルおよび $-CH_2CH_2SCH_3$ より選択される。

別の局面において、本発明は、 $R^5$ が $-H$ である式Iの化合物に関する。

## 【0045】

別の局面において、本発明は、 $R^6$ が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-CF_3$ より選択される式Iの化合物に関する。

30

別の局面において、 $R^6$ は $-H$ である。

別の局面において、 $R^6$ は $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。

別の局面において、 $R^6$ は $-F$ である。

別の局面において、 $R^6$ は $-CF_3$ である。

## 【0046】

別の局面において、本発明は、 $R^7$ が、 $-H$ 、 $-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-C_1-C_{20}$ アルコキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_0-C_4)$ アルキレン、 $-C_3-C_{15}$ シクロアルキル、 $-(C_0-C_4)$ アルキレン、 $-(3\sim 15)$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0-C_4)$ アルキレン、 $-C_6-C_{15}$ アリール、 $-(C_0-C_4)$ アルキレン、 $-(5\sim 15)$ 員ヘテロアリール、 $-CHO$ 、 $-C(=O)(C_1-C_{15})$ アルキル、 $-C(=O)((5\sim 15)$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C(=O)(C_6-C_{15})$ アリール、 $-C(=O)((5\sim 15)$ 員ヘテロアリール)、 $-C(=O)(C_5-C_{15})$ シクロアルキル、 $-C(=O)O(C_1-C_8)$ アルキル、 $-C(=O)N(C_0-C_{10})$ アルキル、 $-C(=O)N(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-C(=O)N(C_0-C_{10})$ アルキル、 $-C(=O)N(C_0-C_{10})$ アルキル、 $-(5\sim 10)$ 員ヘテロアリール、 $-C(=O)N(C_0-C_{10})$ アルキル、 $-(5\sim 10)$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)N(C_0-C_{10})$ アルキル、 $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-S(O)_n-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)_n-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、 $-S(O)_n-$

40

50

$O)_n - (C_6 - C_{10}$ アリアル)、 $-S(O)_n - ((5 \sim 10$ 員)ヘテロアリアル)より選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルは、 $R^{1a}$ より独立して選択される1~3個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換される、式Iの化合物に関する。

## 【0047】

別の局面において、 $R^7$ は $-(4 \sim 15$ 員)ヘテロシクロアルキルであり、ここで該ヘテロシクロアルキルは、 $-OH$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_2 - C_6$ アルケニル、 $-C_2 - C_6$ アルキニル、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_2 - C_6$ アルケンオキシ、 $-C_2 - C_6$ アルキンオキシ、 $-C_6 - C_{10}$ アリアルおよび $-(5 \sim 15$ 員)ヘテロアリアルより独立して選択される1~3個の置換基で場合により置換される。

10

## 【0048】

別の局面において、 $R^7$ は、 $-C_1 - C_{12}$ アルキル、 $-C_2 - C_{12}$ アルケニル、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $-C_3 - C_{15}$ シクロアルキル、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $-(4 \sim 15$ 員)ヘテロシクロアルキル、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $-C_6 - C_{15}$ アリアルおよび $-(C_0 - C_4$ アルキレン) $-(5 \sim 15$ 員)ヘテロアリアルより選択され、そしてここで該アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルが、 $-OH$ 、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_2 - C_6$ アルケンオキシ、 $-C_2 - C_6$ アルキンオキシおよび $-NR^9R^{10}$ より独立してより選択される1~3個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換される。

## 【0049】

別の局面において、 $R^7$ は、 $-C_1 - C_{12}$ アルキル、 $-C_2 - C_{12}$ アルケニル、 $-C_3 - C_{15}$ シクロアルキルおよび $-(4 \sim 15$ 員)ヘテロシクロアルキルより選択され、ここで該アルキル、アルケニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、 $-OH$ 、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_2 - C_6$ アルケンオキシおよび $-C_2 - C_6$ アルキンオキシより独立して選択される1~3個の置換基でそれぞれ場合により独立して置換される。

20

## 【0050】

別の局面において、 $R^7$ は、 $-C_1 - C_{12}$ アルキル、 $-C_2 - C_{12}$ アルケニルおよび $-C_3 - C_{15}$ シクロアルキルより選択され、そしてここで該アルキル、アルケニルおよびシクロアルキルは、1~3個の置換基 $-NR^9R^{10}$ でそれぞれ場合により独立して置換される。

## 【0051】

別の局面において、 $-NR^9R^{10}$ が、 $-N(C_0 - C_6$ アルキル) $(C_0 - C_{12}$ アルキル)、 $-N(C_0 - C_6$ アルキル) $(C_3 - C_{12}$ シクロアルキル)、 $-N(C_3 - C_6$ シクロアルキル) $(C_3 - C_{12}$ シクロアルキル)および $-N(C_0 - C_6$ アルキル) $((3 \sim 12$ 員)ヘテロシクロアルキル)より選択され、ここで $-NR^9R^{10}$ の該アルキルは、1~6個のフッ素原子、または1個のヒドロキシ基で場合により独立して置換され得、そしてここで $-NR^9R^{10}$ の該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-C_2 - C_6$ アルケンオキシおよび $-C_2 - C_6$ アルキンオキシより独立して選択される1~3個の置換基で場合により独立して置換され得る。

30

## 【0052】

本発明の特定の実施態様は、以下の式Iの化合物、その薬学的に許容しうる塩、その複合体、および投与の際に薬学的に活性な化合物に転換するその誘導体の全てを含む：

40

2 - [2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アセチルアミノ] - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド；

2 - (2 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチル - ブチリルアミノ) - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド；

2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド；

2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ) - ペンタン酸 (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミド；

50

- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
 ペンタン酸 ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5  
 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 - フェノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - t e  
 r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - ブ  
 ロピル ] - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ;
- N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - エ  
 チル ] - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ; 10
- N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - エ  
 チル ] - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド ;
- N - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 -  
 ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;
- N - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 3 - フェ  
 ノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;
- 2 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル ) - アセチルアミノ ] - N - ( 5 - t e  
 r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;
- 【 0 0 5 3 】**
- N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - ブ  
 ロピル ] - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ; 20
- N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - エ  
 チル ] - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ;
- N - [ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - エ  
 チル ] - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド ;
- N - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 -  
 ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;
- N - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 3 - フェ  
 ノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド ;
- 2 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル ) - アセチルアミノ ] - N - ( 5 - t e 30  
 r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 6 -  
 6 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド  
 ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 -  
 ( 6 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミ  
 ド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 6 -  
 メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 6 - メ 40  
 トキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 - フェノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 6 -  
 6 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド  
 ;
- 【 0 0 5 4 】**
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
 ペンタン酸 [ 5 - ( 6 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール  
 - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
 ペンタン酸 [ 5 - ( 6 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ヘプチル ) - イソオキサゾール 50



## 【 0 0 5 6 】

- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - フェニル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - フェニル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - フェニル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - フェニル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - フェニル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ; 10
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ; 20
- 2 - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - フェノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 2 , 4 , 4 - トリメチル - ペンチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;

## 【 0 0 5 7 】

- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ; 30
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - アダマンタン - 1 - イル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ; 40
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - ピロリジン - 1 - イルメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - ピロリジン - 1 - イルメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - 50

アミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド；  
【 0 0 5 8 】

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ジメチルアミノ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド； 10

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド；

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド；

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド； 20

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - プロピル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド；

N - ( 1 - { 5 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - フェニル ) - 1 - メチル - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル } - エチル ) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド；

N - { 5 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - フェニル ) - 1 - メチル - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - プロピオンアミド； 30

【 0 0 5 9 】

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド；

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド；

2 - [ 2 - ( 3 - フェノキシ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド； 40

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド；

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド；

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド；

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - シクロペ 50

ンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
ペンタン酸 ( 3 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 , 4 - ジメチル  
- イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

【 0 0 6 0 】

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 , 4 -  
ジメチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 4 - エチル  
- 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - メチル - イ  
ソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - メチル  
- イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - フェニル -  
イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 3 - フェ  
ニル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 3 -  
フェニル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] -  
ペンタン酸 ( 3 - フェニル - イソオキサゾール - 5 - イル ) - アミド ;

( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 酢酸 3 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ -  
フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタノイルアミノ } - イソオキサゾール - 5 - イルメ  
チルエステル ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 -  
ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 -  
( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセチルアミノ ) - ペンタン酸 [ 5 - ( 1 - ヒ  
ドロキシ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

【 0 0 6 1 】

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5  
- ( 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5  
- [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イ  
ル } - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5  
- ( 1 - ジメチルアミノ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5  
- [ 1 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イ  
ル } - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 -  
( 1 - フェネチルアミノ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5  
- [ 1 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 -  
イル } - アミド ;

4 - [ 1 - ( 3 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ]

10

20

30

40

50

- ペンタノイルアミノ } - イソオキサゾール - 5 - イル ) - エチル ] - ピペラジン - 1 -  
カルボン酸 ジエチルアミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 -  
{ 1 - [ ( 3 - ジエチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - エチル } - イソオキサ  
ゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 -  
[ 1 - ( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール -  
3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5  
- [ 1 - ( 4 - フェネチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 10  
- イル } - アミド ;
- 【 0 0 6 2 】
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5  
- [ 1 - ( 4 - ブチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イ  
ル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 -  
( 1 - t e r t - ブチルアミノ - エチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5  
- [ 1 - ( 3 - チアゾール - 5 - イル - プロピルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール 20  
- 3 - イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 -  
{ 1 - [ メチル - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - アミノ ] - エチル } - イソオキサ  
サゾール - 3 - イル ) - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5  
- [ 1 - ( 3 - イソプロポキシ - プロピルアミノ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 -  
イル } - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 -  
[ ( 3 - メトキシ - プロピルアミノ ) - メチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミ  
ド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - 30  
[ ( 3 - イソプロポキシ - プロピルアミノ ) - メチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル }  
- アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5  
- ( 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール  
- 3 - イル ] - アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 -  
{ [ ( 3 - ジエチルアミノ - プロピル ) - メチル - アミノ ] - メチル } - イソオキサゾー  
ル - 3 - イル ) - アミド ;
- 【 0 0 6 3 】
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - 40  
( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ]  
- アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 -  
( 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ]  
- アミド ;
- 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5  
- ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] -  
アミド ;
- 1 - ( 3 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペン  
タノイルアミノ } - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸 50

ジエチルアミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 [ 5 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - アミド；

1 - ( 3 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタノイルアミノ } - イソオキサゾール - 5 - イルメチル ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸ジエチルアミド；

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブトキシ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド；

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 { 5 - [ 1 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブトキシ ) - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド；および

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 { 5 - [ ( 3 - メトキシ - プロピルアミノ ) - メチル ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - アミド。

#### 【 0 0 6 4 】

本発明の式 I の化合物、およびその薬学的に許容しうる塩は、有用な薬学的特性および薬効特性を有する。式 I の化合物およびその薬学的に許容しうる塩は、ヒトを含む哺乳動物において A - ペプチドの産生（よって、 - セクレターゼ活性）を阻害する。従って、式 I の化合物およびその薬学的に許容しうる塩は、ヒトを含む罹患した哺乳動物において、以下に列挙される神経変性および/または神経学的な障害および疾患、例えばアルツハイマー病の処置において治療剤として機能し得る。

#### 【 0 0 6 5 】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アルツハイマー病、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳のアミロイドアンギオパチー、プリオン媒介疾患、封入体筋炎、卒中、多発性硬化症およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置するための医薬組成物であって、このような疾患または状態を処置する際に有効である量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩、および薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物に関する。

#### 【 0 0 6 6 】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アルツハイマー病およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置するための医薬組成物であって、このような疾患または状態を処置する際に有効である量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩、および薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物に関する。

#### 【 0 0 6 7 】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アルツハイマー病、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳のアミロイドアンギオパチー、プリオン媒介疾患、封入体筋炎、卒中、多発性硬化症およびダウン症候群より選択される疾患または状態を処置する方法であって、該哺乳動物にこのような疾患または状態の処置において有効である量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することからなる方法に関する。

#### 【 0 0 6 8 】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アルツハイマー病およびダウン症候群より選択される疾患または状態を処置する方法であって、該哺乳動物にこのような疾患または状態の処置において有効である量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することからなる方法に関する。

#### 【 0 0 6 9 】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アルツハイマー病、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳のアミロイドアンギオパチー、プリオン媒介疾患、封入体筋炎、卒中、多発性硬化症およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置す

10

20

30

40

50

るための医薬組成物であって、(a)式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩；(b)記憶増強剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠障害改善剤(sleep disorder agent)、抗炎症薬、抗酸化剤、コレステロール調節剤または抗高血圧薬；および(c)薬学的に許容しうる担体、を含み；ここで上記「a」および「b」の活性薬剤は、このような疾患または状態の処置において該組成物を有効にする量で存在する、医薬組成物に関する。

【0070】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アルツハイマー病およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置するための医薬組成物であって、(a)式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩；(b)記憶増強剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠障害改善剤、抗炎症薬、抗酸化剤、コレステロール調節剤または抗高血圧薬；および(c)薬学的に許容しうる担体、を含み；ここで上記「a」および「b」の活性薬剤は、このような疾患または状態の処置において該組成物を有効にする量で存在する、医薬組成物に関する。

10

【0071】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アルツハイマー病、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳のアミロイドアンギオパチー、プリオン媒介疾患、封入体筋炎、卒中、多発性硬化症およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置するための方法であって、該哺乳動物に(a)式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩；および(b)記憶増強剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠障害改善剤、抗炎症薬、抗酸化剤、コレステロール調節剤または抗高血圧薬；を投与することからなり、ここで上記「a」および「b」の活性薬剤は、このような疾患または状態の処置において該組成物を有効にする量で存在する、方法に関する。

20

【0072】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物において、アルツハイマー病およびダウン症候群からなる群より選択される疾患または状態を処置するための方法であって、該哺乳動物に(a)式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩；および(b)記憶増強剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、睡眠障害改善剤、抗炎症薬、抗酸化剤、コレステロール調節剤または抗高血圧薬；を投与することからなり、ここで上記「a」および「b」の活性薬剤は、このような疾患または状態の処置において該組成物を有効にする量で存在する、方法に関する。

30

【0073】

式Iの化合物、または直前の段落に記載される組み合わせのいずれも、ベラパミルのような公知のP-糖タンパク質阻害剤と組み合わせて場合により使用され得る。

【0074】

本明細書中における「A-ペプチド産生に関連する」疾患および状態への言及は、A-ペプチドおよび/またはその産生が、少なくとも一部の原因である疾患または状態に関する。従って、A-ペプチドは、「A-ペプチド産生に関連する疾患または状態」に対して寄与する因子であるが、必ずしも唯一の寄与因子ではない。

【0075】

本明細書中で使用される場合、用語「処置する」とは、このような用語が適用される疾患、障害もしくは状態の進行、またはこのような疾患、障害もしくは状態の1つ以上の症状を逆転するか、緩和するか、または阻害することを指す。本明細書中で使用される場合、「処置する」はまた、未処置のコントロール集団と比較するかまたは処置前の同じ哺乳動物と比較して、哺乳動物における疾患、障害または状態の発症の確率または罹患率を低減することを指し得る。例えば、本明細書中で使用される場合、「処置する」は、疾患、障害もしくは状態を予防することを指し得、そして疾患、障害もしくは状態の発生を遅延するかもしくは予防すること、または疾患、障害もしくは状態に関連する症状を遅延するかもしくは予防することを含み得る。本明細書中で使用される場合、「処置する」はまた、哺乳動物が疾患、障害もしくは状態に罹患する前に、その疾患、障害もしくは状態また

40

50

はこのような疾患、障害もしくは状態に関連する症状の重篤度を低減することを指し得る。このように罹患前に疾患、障害または状態の重篤度を予防または低減することは、本明細書中に記載されるとおりの本発明の組成物を、投与時にはその疾患、障害または状態に罹患していない被験体に投与することに関する。本明細書中で使用される場合、「処置する」はまた、疾患、障害もしくは状態またはこのような疾患、障害もしくは状態に関連する1つ以上の症状の再発を予防することを指し得る。用語「処置」および「治療的に」は、本明細書中で使用される場合、「処置する」を上で定義したとおり、処置する行為を指す。

**【0076】**

式Iの化合物、およびその薬学的に許容しうる塩は、以下の反応スキームおよび考察に記載されるように製造され得る。他に指示がなければ、以下の反応スキームおよび考察において言及される場合、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、X、Y、Z、mおよびnは、上で定義されるとおりである。

10

**【0077】**

式Iの化合物は、不斉炭素原子を有し得、従ってラセミ混合物、ジアステレオ異性体、または個々の光学異性体として存在し得る。

**【0078】**

式Iの化合物の異性体の混合物を分割して単一の異性体を得ることは、当該分野で公知の従来の方法に従って達成され得る。

**【0079】**

式Iの化合物は、有機化学の技術分野において公知の合成方法、または当業者によく知られる変法および応用法と併せて、以下に記載される方法により製造され得る。好ましい方法としては、以下に記載される方法が挙げられるが、これに限定されない。

20

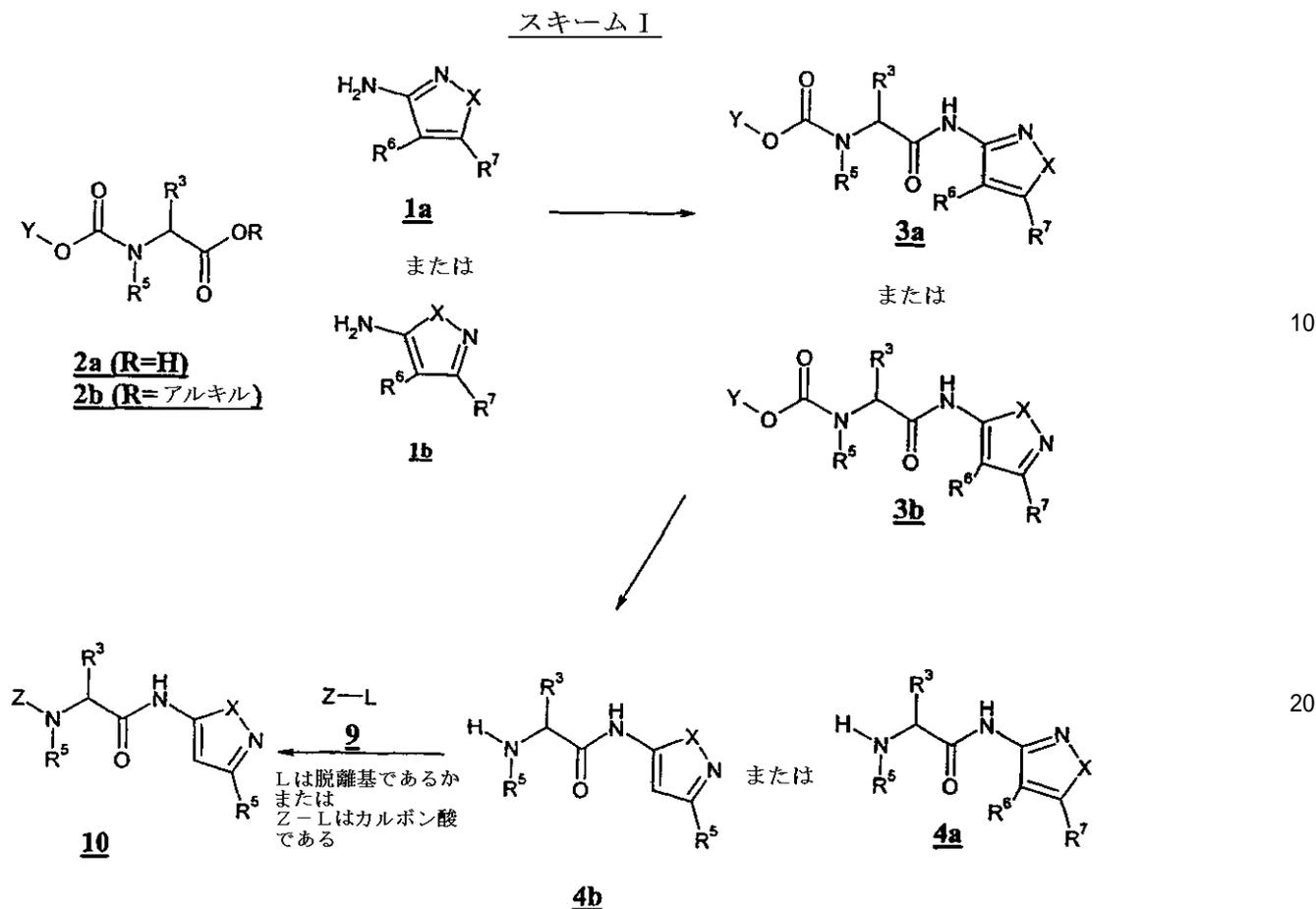
**【0080】**

以下に記載される反応は、使用される試薬および材料に適切であって記載される反応における使用に適した溶媒中で行われる。以下に記載される合成方法の説明において、溶媒、反応温度、反応持続時間、反応圧力、および他の反応条件（例えば、無水条件、アルゴン下、窒素下など）、ならびに後処理手順の選択を含む全ての反応条件は、実際であろうと提案であろうと、当業者により容易に認識されるような、その反応に関する標準的条件であることもまた理解されるべきである。代替の方法もまた使用され得る。

30

**【0081】**

## 【化2】



10

20

30

40

50

## 【0082】

スキーム I は、式 I の化合物 **10** の製造方法に言及する。アミノイソオキサゾール **1a** (5-置換-イソオキサゾール-3-イルアミン) もしくはその対応する異性体 (3-置換-イソオキサゾール-5-イルアミン) またはアミノイソチアゾール **1b** (5-置換-イソチアゾール-3-イルアミン) もしくはその対応する異性体 (5-置換-イソチアゾール-3-イルアミン) を、窒素保護アミノ酸 **2a-b** と結合させる。この窒素保護基は、ブトキシカルボニル (「BOC」、 $Y = tert\text{-ブチル}$ ) またはベンジルオキシカルボニル (「CBZ」、 $Y = \text{ベンジル}$ ) のようなカルバメート型であり得、これは、ジ-tert-ブチルジカーボネート (Aldrich Chemical Company, Milwaukee Wisconsin)、またはベンジルクロホルメート (Aldrich) のいずれかを用いて、無機塩基または有機塩基のいずれか (例えば、炭酸ナトリウムまたはトリエチルアミン) の存在下で、0~30 で、有機溶媒 (例えば、塩化メチレン) 中、または水と有機溶媒 (例えば、酢酸エチル) との混合物中で製造される (スキーム II) (Muller, Methoden Der Organischen Chemie, 「Vierete Auglage-Synthese von Peptiden I」-Houben Weyl-Georg-Thieme Verlag Stuttgart, 1974, Band XV/1 を参照のこと)。

## 【0083】

アミノ-イソオキサゾール **1a-1b** 出発試薬は、スキーム II に示される手順に従って、クロロビニルニトリル、ケトニトリル、および関連する中間体 (例えば、アレン) のいずれかをヒドロキシルアミン、もしくは関連する試薬と共に使用して分子間もしくは分子内の合成により、または文献に記載される方法と類似する方法に従って製造され得る (参考文献: Takase, A. ら, Heterocycles, 1991, 32(6) 1153; Tanee Formum, Z. ら, J. Chem. Soc., Perkin

Trans. 1 (1984), (5), 1079 - 1083; Sugai, Soji  $\bar{\text{b}}$ .  
 , Chem. Pharm. Bull. (1984), 32 (2), 530 - 537; Fu  
 jita, H.  $\bar{\text{b}}$ , Bull. Chem. Soc. Jap. (1972), 45 (6),  
 1846 - 1852; Iwai, Issei  $\bar{\text{b}}$ , Chem. Pharm. Bull., (1966), 14 (11), 1277 - 1286; Kloetzer, W.  $\bar{\text{b}}$ , Mona  
 tsh. Chem. (1970), 101 (4), 1109 - 1122; Lesiv, A  
 leksei V.;  $\bar{\text{b}}$ , Mendeleev Communications (200  
 2), (3), 99 - 102; Eddington, Natalie D.  $\bar{\text{b}}$ , Euro  
 pean Journal of Medicinal Chemistry (2002  
 ), 37 (8), 635 - 648. Liu, Gang  $\bar{\text{b}}$ . , Chinese Chemi 10  
 cal Letters (1999), 10 (8), 647 - 650. Rouchaud  
 , J.  $\bar{\text{b}}$ , Bulletin des Societes Chimiques Bel  
 ges (1993), 102 (8), 545 - 55. Takase, Akira  $\bar{\text{b}}$ . , H  
 eterocycles (1991), 32 (6), 1153 - 8. Park, No S  
 ang  $\bar{\text{b}}$ . , Yakhak Hoechi (1990), 34 (2), 80 - 7. Tan  
 aka, Kiyoshi  $\bar{\text{b}}$ . , Journal of Heterocyclic Chem  
 istry (1986), 23 (5), 1535 - 8. Pochat, Francis  
 s, Tetrahedron Letters (1980), 21 (39), 3755 -  
 8. Matsumura, Koichi  $\bar{\text{b}}$ . , Takeda Kenkyusho (1971), 30 (3), 475 - 92. Iwai, Issei  $\bar{\text{b}}$ . , Chemical 20  
 & Pharmaceutical Bulletin (1966), 14 (11),  
 1277 - 86. Fanshawe, William J., J. Org. Chem. (1965), 30 (8), 2862 - 4. Heterocycles, 32 (6), 11  
 53 - 8; 1991, Bulletin of the Chemical Socie  
 ty of Japan, 67 (6), 1701 - 7; 1994; Bulletin d  
 es Societes Chimiques Belges, 102 (8), 545 -  
 55; 1993.; Chemistry & Industry (London, Uni  
 ted Kingdom), (19), 654 - 5; 1989; Synthesis, (1)  
 , 33 - 5; 1987; Journal of Organic Chemistr  
 y, 50 (26), 5723 - 7; 1985; Organic Preparation 30  
 s and Procedures International, 17 (3), 235  
 - 8; Journal of Medicinal Chemistry, 20 (7),  
 934 - 9; 1977; Chemical & Pharmaceutical Bul  
 letin, 24 (4), 644 - 7; 1976; Bulletin of the C  
 hemical Society of Japan, 41 (1), 267; 1968;  
 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 14 (11  
 ), 1277 - 86; 1966)。

【0084】

縮合した二環式または三環式のアミノ - イソオキサゾール (例えば、アミノ - ベンズイ  
 ソオキサゾール、アミノ - アザベンズイソオキサゾールなど) は、文献に記載される方法 40  
 と類似した方法に従って製造され得る (Tetrahedron Letters 199  
 6, 37 (17), 2885 - 6; Lepore, Salvatore D., Jour  
 nal of Organic Chemistry, 64 (12), 4547 - 455  
 0; 1999; Liebigs Annalen der Chemie, (3), 29  
 3 - 6; 1990; Zeitschrift fuer Chemie, 27 (9), 3  
 37 - 8; 1987; Journal of Heterocyclic Chemis  
 try, 24 (1), 219 - 22; 1987; Journal of Heteroc  
 ycllic Chemistry, 16 (6), 1109 - 11; 1979)。

【0085】

アミノ - イソオキサゾールもしくは縮合したアミノ - イソオキサゾール 1 a - b (X = 50

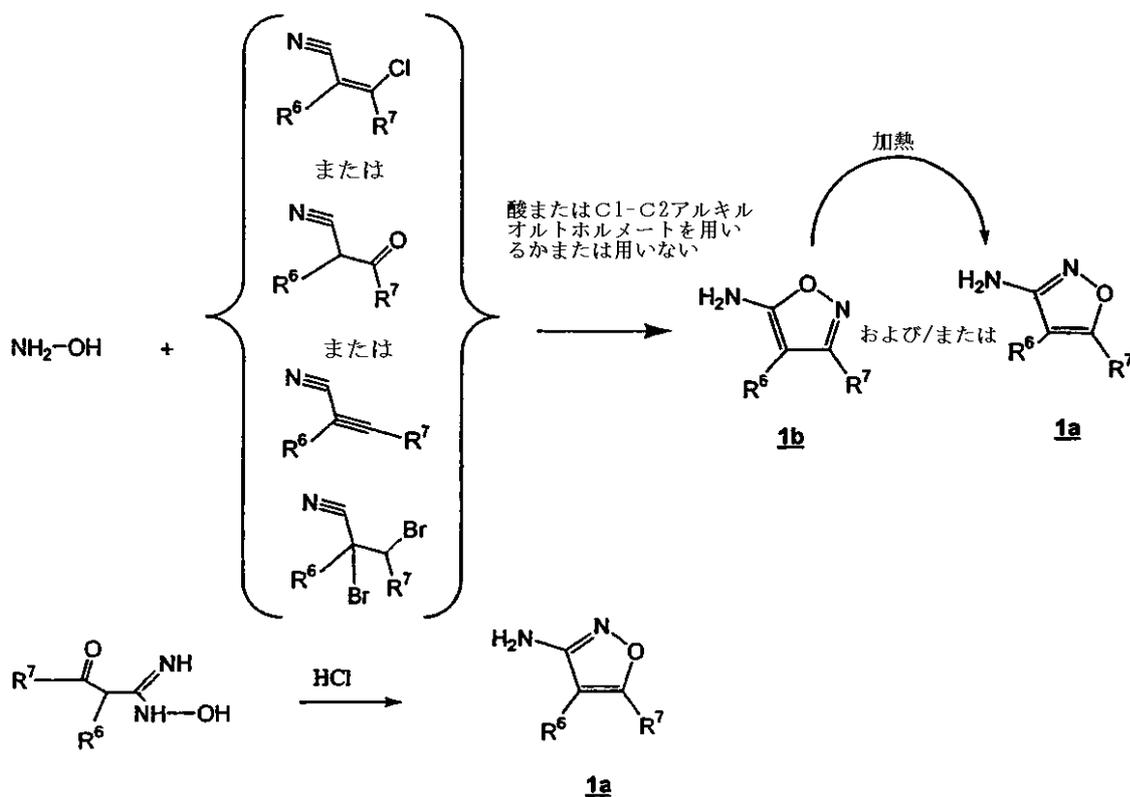
S) または 1, 1 - ジオキソ - イソチアゾールもしくは縮合した 1, 1 - ジオキソ - イソチアゾールは、文献に記載される方法と類似した方法に従って製造され得る (参照文献: Hackler, Ronald E.; Journal of Heterocyclic Chemistry (1989), 26 (6), 1575 - 8. Golec, Julian M. C.; Journal of Chemical Research, Synopses (1988), (1), 46. Fallert, Michael B.; Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1987), 320 (1), 43 - 50. Britcher, Susan F. B.; Journal of Organic Chemistry (1983), 48 (6), 763 - 7. Iijima, Ikuo; Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15 (8), 1527 - 8. Boeshagen, Horst B.; Justus Liebigs Annalen der Chemie (1977), (1), 20 - 6. Ahmed, Gamal A B.; Journal of Saudi Chemical Society (2001), 5 (2), 183 - 187. Deeb, A.; Essawy B.; Egypt. Monatshefte fuer Chemie (1990), 121 (4), 281 - 7).

10

【0086】

【化3】

## スキームII



20

30

40

【0087】

当該分野で周知である多数の試薬を使用して、有機化学の分野で公知の標準的なペプチドカップリング方法 (2a) またはトリメチルアルミニウムカップリング方法 (2b) により、1a - b と 2a - b とをカップリングして 3a - b を形成し得る (スキームI)。HATU (O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3, - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート) もしくは PyBOP (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) もしくは HBTU (O - ベンゾトリアゾール - 1 イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート) / トリアルキルアミン、または 1

50

- ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B T) / 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( E D A C ) / トリアルキルアミン ( N E t <sub>3</sub> ) または 2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート ( T B T U ) / トリアルキルアミンまたはクロロギ酸アルキル ( 例えば、クロロギ酸イソブチル ) / N - メチルモルホリンまたはトリアルキルアミン ( 例えば、E t <sub>3</sub> N ) を用いて、試薬を十分に混合して透明な溶液を形成させるための、塩化メチレン、T H F、アセトニトリル、D M F のような適切な溶媒または 2 つの溶媒の混合物中で、カルボン酸 2 a を活性化。ペプチドカップリング試薬または、ポリスチレンビーズに結合された F m o c ( フルオレニルメチルカルボニル ) - 保護ヒドロキシルアミンのような固相合成用樹脂は、一般的であり文献で周知である。D M F 中 2 0 % ピペリジンを使用する標準的条件下での F m o c 基の脱保護。参照文献：O - ベンゾトリアゾール - 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ホスフェート ( 「 H B T U 」 , A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y ) 及び O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 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ホスフェート ( 「 H A T U 」 , A l d r i c h ) ( F i e s e r , R e a g e n t s f o r O r g a n i c S y n t h e s i s , 1 9 8 6 , W i l e y I n t e r s c i e n c e , N e w Y o r k , 第 1 2 巻 , p . 4 4 ; H r u b y , B i o r g a n i c C h e m i s t r y : P e p t i d e s a n d P r o t e i n s , 1 9 9 8 , O x f o r d U n i v e r s i t y p r e s s , N e w Y o r k , p p . 2 7 - 6 4 ; M u l l e r , M e t h o d e n D e r O r g a n i s c h e n C h e m i e , V i e r t e A u f l a g e - S y n t h e s e v o n P e p t i d e n I I - H o u b e n W e y l , G e o r g e - T h i e m e V e r l a g S t u t t g a r t , 1 9 7 4 , B a n d X V / 2 を参照のこと)。光学活性な試薬が使用される場合、温度、時間および塩基の選択のような反応条件を、ラセミ化を回避するために注意深く制御しなければならない。保護されたアミノ基またはカルボン酸基は、有機化学雑誌、T . W . G r e e n による「P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s」のような教科書に記載されるように、アミノ酸保護基に関する文献において周知の方法により製造され得る。別法として、カップリングは、1 a - b とエステル 2 b とを、トリアルキルアルミニウムの存在下、適切な溶媒 ( 例えば、T H F、トルエンまたは T H F / トルエンの混合物 ) 中、開放または封管中、0 ~ 1 5 0 の間の温度で所望の生成物 ( スキーム I における 3 a - b ) への変換が完了するまで反応させることにより行うことができる；好ましい温度は室温 ~ 8 0 である。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 8 8 】

スキーム I の中間体 3 a - b を、t - ブトキシカルボニルの場合には強酸での処理、またはカルボベンジルオキシカルボニルの場合には水素添加分解のいずれかにより脱保護してアミノアミド 4 a - b を得る。詳細には、t - B O C - 3 a - b を、塩酸またはトリフルオロ酢酸で有機溶媒 ( 例えば、ジオキサン、T H F、または塩化メチレン ) 中、室温 ~ 3 0 で、約 1 時間 ~ 約 1 9 時間処理すると、対応する塩 4 a - b が得られる。別法として、C B Z - 3 a - b を、水素 ( 約 1 ~ 約 1 0 気圧 )、重金属触媒 ( 例えば、炭素担持パラジウムまたは炭素担持水酸化パラジウム、1 ~ 1 0 % 触媒添着、基質の約 0 . 0 1 ~ 約 0 . 5 0 倍で存在させる )、および溶媒 ( 例えば、メタノール、エタノールまたは酢酸エチル ) の存在下で 2 0 ~ 5 0 にて約 1 時間 ~ 約 1 9 時間、接触水素添加分解することにより脱保護され得る。

#### 【 0 0 8 9 】

スキーム I の式 I の化合物 1 0 は、4 a - b と 9 ( ここで、L は、脱離基 ( 例えば、ハライド、メシラート、またはトリフラート ) であり、そして Z は、上で定義されるとおりである ) との反応により製造され得る。反応は、0 ~ 3 0 で有機溶媒 ( 例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、または D M F ) 中、有機塩基 ( 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、または N - メチルモルホリン ) 存在下、約 1 分 ~ 約 2 4 時間、行われる。スキーム I の式 I の化合物 1 0 はまた、4 a - b と 9 ( ここで Z - L はカルボン

酸でありそしてZは上で定義されるとおりである)とを、有機化学の分野において公知の標準的なアミドカップリング方法(2a)を使用してカップリングさせることにより製造され得る(スキームI)。例えば、試薬を十分に混合して透明な溶液を形成させるための、塩化メチレン、THF、アセトニトリル、DMFのような適切な溶媒または2つの溶媒の混合物中の、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)もしくはPyBOP(ベンゾトリアゾール-1-イル)-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)もしくはHBTU(O-ベンゾトリアゾール-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ホスフェート)/トリアルキルアミン、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)/1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)/トリアルキルアミン(NEt<sub>3</sub>)または2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)/トリアルキルアミンまたはクロロギ酸アルキル(例えば、クロロギ酸イソブチル)/N-メチルモルホリンまたはトリアルキルアミン(例えば、Et<sub>3</sub>N)。別法として、式Iの化合物10は、スキームIに関して記載される一般的な条件を使用して、スキームIIIの手順に従って製造され得る。スキームIIIにおいて、Rは、アルキルまたはベンジルであり得る。スキームIIIにおける9と11とのカップリングは、約0~30の温度で有機溶媒(例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、酢酸エチル、またはDMF)中、塩基(例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン)の存在下で行われ得る。Rがアルキルである場合、酸性加水分解または塩基性加水分解のいずれも、12を13に変換するために使用され得る。Rがベンジルである場合、接触水素添加分解もまた13を製造するために使用され得る。

10

20

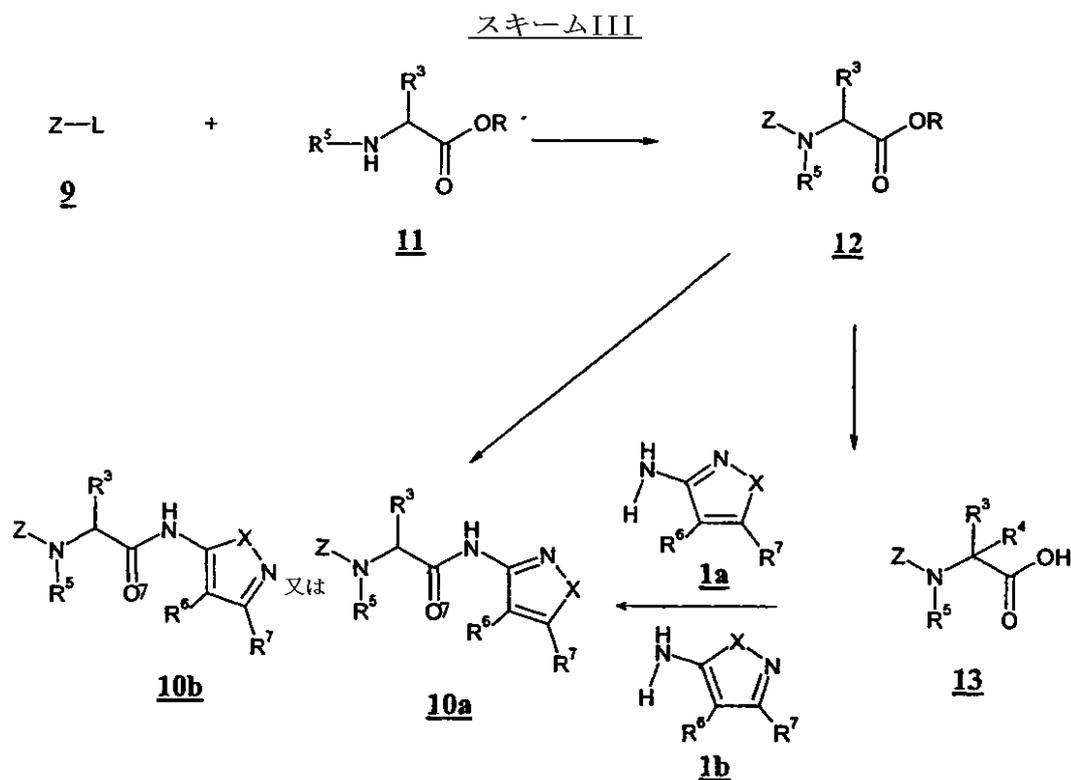
30

40

50

【0090】

【化4】



【0091】

上記のアミド結合形成は、エステル(スキームIIIにおける12)と1a-bとを、トリアルキルアルミニウム(例えば、AlMe<sub>3</sub>)の存在下、適切な溶媒(例えば、THF、トルエン、またはTHF/トルエンの混合物)中で、開放または封管中、約0~1

10 の温度で所望の生成物（スキーム I I Iにおける 10 a - b）への変換が完了するまで、カップリングすることにより達成され得る。好ましくは、温度は、およそ室温～約 80 である。

【0092】

R<sup>7</sup>のエステル基は、アミド結合形成のための類似の方法を使用して、好ましくは適切な溶媒またはTHF/トルエンのような溶媒の混合物中のトリメチルアルミニウムを使用して、対応するアミドに変換され得る。

【0093】

R<sup>7</sup>のカルボキシ基は、アミド結合形成のための標準的なペプチドカップリング条件を使用して対応するアミドに変換され得る。好ましい条件としては、試薬を十分に混合して透明な溶液を形成させるための、塩化メチレン、THF、アセトニトリル、DMFのような適切な溶媒または2つの溶媒の混合物中の、HATU（O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）もしくはPyBOP（ベンゾトリアゾール-1-イル）-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）もしくはHBTU（O-ベンゾトリアゾール-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ホスフェート）/トリアルキルアミン、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）/1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDAC）/トリアルキルアミン（N<sub>Et</sub>3）または2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）/トリアルキルアミンまたはクロロギ酸アルキル（例えば、クロロギ酸イソブチル）/N-メチルモルホリンまたはトリアルキルアミン（例えば、E<sub>t</sub>3N）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0094】

R<sup>7</sup>のケトまたはアルデヒド基は、酸触媒/酢酸アンモニウム/乾燥剤（例えば、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>またはMgSO<sub>4</sub>）を用いてまたは用いずに、適切なアミンと、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、または対応するポリマー結合-NaBH<sub>4</sub>、ポリマー結合-NaBH<sub>3</sub>CN、ポリマー結合NaB(OAc)<sub>3</sub>H）、またはイミン結合を対応するアミンに還元することについて文献で公知の任意の還元剤（例えば、水素添加）とを、適切な溶媒（例えば、ジクロロエタン、クロロホルム、THF、MeOH、エタノール、(about)イソプロパノール、t-ブタノールまたはトルエン）中で、室温から還流温度、好ましくはおよそ室温～約65 でケトンと反応させることにより、よく確立されている還元的アミノ化方法を使用して対応するアミンに変換され得る。

【0095】

R<sup>7</sup>のアルコール基は、最初に、当該分野で周知の手順（参考のため、Larock, 「Comprehensive Organic Transformations」 - VCH Publishers, Inc., 1989を参照のこと）を使用して、アルコールを良好な脱離基（メシラート、トリフラート、プロミドまたはヨーグド）に変換し、続いて、適切な溶媒（例えば、イソ-プロパノール、t-ブタノール、DMSOまたはDMF）中で室温から還流温度、好ましくはおよそ室温～約80 の温度で、アミンで処理することにより、対応するアミンに変換され得る。

【0096】

ハロ基のR<sup>6</sup>は、R<sup>6</sup>がHである出発物質を、NBS、NCSまたはSO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>と、適切な溶媒（例えば、塩化メチレン、またはクロロホルム）中で反応させることにより生成され得る。ハロ基は、ハロゲン-金属交換の後、求電子剤でクエンチするか、または触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウムのようなパラジウム錯体）を、適切な溶媒（例えば、THF、DME、エタノール）中で塩基としての炭酸ナトリウムおよびボロン酸と共に使用する典型的なSuzukiカップリング条件を使用することのような、有機化学の分野で公知の方法を使用して別の基と置き換えられ得る。

## 【0097】

上記のスキームの手順において使用される出発物質（その合成は上に記載されていない）は、市販されているか、当該分野で公知であるか、または当業者に明らかである方法を使用して公知の化合物から容易に入手可能であるかのいずれかである。

## 【0098】

式Iの化合物、および上記の反応スキームに示される中間体は、再結晶、またはシリカゲル上で、酢酸エチル/ヘキサン溶離勾配、塩化メチレン/メタノール溶離勾配、もしくはクロロホルム/メタノール溶離勾配のいずれかを用いるようなクロマトグラフィー分離のような従来の手順により単離および精製され得る。別法として、逆相分取HPLCまたはキラルHPLC分離技術が使用され得る。

10

## 【0099】

上で考察または例示される反応の各々において、圧力は、他に指示がなければ重大ではない。約0.5気圧～約5気圧の圧力は、一般的に許容し得、そして周囲温度（すなわち、約1気圧）が便宜上好ましい。

## 【0100】

式Iの化合物の薬学的に許容しうる塩は、対応する遊離塩基または遊離酸の溶液または懸濁液を1化学当量の薬学的に許容しうる酸または塩基で処理することにより従来の手法で製造され得る。従来濃縮または結晶化の技術が、塩を単離するために使用され得る。適切な酸としては、酢酸、乳酸、琥珀酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、桂皮酸、フマル酸、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸）および同類の酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切な塩基としては、ナトリウム、カリウムおよびカルシウムが挙げられるがこれらに限定されない。

20

## 【0101】

本発明の式Iの化合物は、経口経路、非経口経路（例えば、皮下、静脈内、筋内、胸骨下および注入技術）、直腸経路、鼻腔内経路、局所経路または経皮経路（例えば、パッチの使用による）のいずれかを介して哺乳動物に投与され得る。一般的に、これらの化合物は、最も望ましくは、1日あたり約0.1mg～約1000mgの範囲の用量で、単回用量または分割した用量（すなわち、1日あたり1～4回の用量）で投与されるが、処置されている被験体の種、体重、年齢および状態、ならびに選択された特定の投与経路に依存して、当然変動が生じる。しかし、1日あたり約0.1mg/体重kg～約5gm/体重kg、好ましくは1日あたり約0.1mg/体重kg～約100mg/体重kgの範囲にある投薬レベルが最も望ましく使用される。それにもかかわらず、処置されている動物の種およびその医薬に対するその個体の応答、ならびに選択された医薬処方タイプおよびこのような投与が行われる期間および間隔に依存して変動が生じ得る。いくつかの例において、上述の範囲の下限を下回る投薬レベルが適正量を超えることもあり得るが、他の場合では、有害な副作用を全く引き起こすことなくさらに多くの用量が使用されることもある。ただしこのような高い投薬レベルは、最初は1日中の投与のためにいくつかの小用量に分割される。

30

40

## 【0102】

本発明の式Iの化合物は、単独かまたは薬学的に許容しうる担体もしくは希釈剤と組み合わせ、先に示した経路のいずれかにより投与され得、そしてこのような投与は、単回用量または複数回用量で行われ得る。適切な薬学的担体としては、固体希釈剤または充填剤、滅菌水性媒体および種々の非毒性有機溶媒などが挙げられる。式Iの化合物、またはその薬学的に許容しうる塩を薬学的に許容しうる不活性担体と混合することにより形成される医薬組成物を、次いで、種々の投薬形態（例えば、錠剤、カプセル、ロゼンジ、トローチ、硬質キャンディー、散剤、スプレー、クリーム、膏薬、坐剤、ゼリー、ゲル、ペースト、ローション剤、軟膏、水性懸濁剤、注射剤、エリキシル、シロップ剤など）で容易に投与することができる。さらに、経口医薬組成物は、適切に甘くしたりそして/または

50

風味をつけたりしてもよい。

【0103】

経口投与のために、種々の賦形剤（例えば、微晶質セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムおよびグリシン）を含有する錠剤を、種々の崩壊剤（例えば、デンプン（好ましくは、トウモロコシ、ジャガイモまたはタピオカのデンプン）、メチルセルロース、アルギン酸および特定の複合珪酸塩）と共に、顆粒化結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ショ糖、ゼラチンおよびアカシア）と併せて使用し得る。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような滑沢剤が、錠剤化の目的のためにしばしば有用である。類似の様式の固形組成物もまた、ゼラチンカプセルにおける充填剤として使用され得る。この点において好ましい材料としては、ラクトースすなわち乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁剤および/またはエリキシルが経口投与に望ましい場合、活性成分は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンのような希釈剤およびこれらの種々の様式の組み合わせと併せて、種々の甘味料または矯味矯臭剤、着色剤または色素と混合され得、そして所望の場合、乳化剤および/または懸濁剤とも混合され得る。

10

【0104】

非経口投与のために、ゴマ油もしくは落花生油のいずれかまたは水性プロピレングリコール中に本発明の式 I の化合物を含有する溶液が使用され得る。水溶液は、必要な場合適切に（好ましくは 8 より大きい pH に）緩衝されるべきであり、そして液体希釈剤が最初に十分な食塩水またはグルコースで等張性にされるべきである。これらの水溶液は、静脈内注射用途に適している。油性溶液は、関節内、筋内、および皮下の注射用途に適している。全てのこれらの溶液の滅菌条件下での製造は、当業者に周知の標準的な製薬技術により容易に達成される。

20

【0105】

本発明の式 I の化合物は、哺乳動物における A - ペプチドの産生（従って、 - セクレターゼ活性）の阻害において有用であり、従って、これらは、罹患した哺乳動物における上述の障害および疾患の処置において治療剤として機能し得る。

【0106】

本発明の式 I の化合物およびその薬学的に許容しうる塩の、A - ペプチド産生（従って、 - セクレターゼ活性）を阻害する能力は、当業者に公知の生物学的アッセイ、例えば以下に記載されるアッセイを使用して決定され得る。

30

【0107】

- セクレターゼ活性の阻害における本発明の式 I の化合物の活性は、McLendonら Cell-free assays for - secretase activity, The FASEB Journal (第 14 巻, 2000 年 12 月, pp. 2383 - 2386) に提供される記載に概して従って可溶化膜調製物中で決定できる。本発明の化合物は、 - セクレターゼ活性の阻害について約 100 マイクロモラー未満の IC<sub>50</sub> 活性を有すると決定された。

【0108】

以下の実施例は本発明を例示する。しかしながら、本明細書中に十分に記載され、そして特許請求の範囲に記載されるとおりの本発明が以下の実施例の詳細により限定されるときは意図されないことが理解されるべきである。

40

【0109】

〔実施例〕

実験手順

中間体 1

[ 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - ブチル ]  
- カルバミン酸 tert - ブチルエステル

5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルアミン塩酸塩 ( 1.22 g, 8.69 mmol ) の THF 溶液に、AlMe<sub>3</sub> の 2 M トルエン溶液 ( 4.3 ml, 8.6 m

50

m o l ) を室温で加え、そして1時間攪拌した。2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタン酸メチルエステル ( 1 . 0 0 5 g、4 . 3 4 m m o l ) の T H F 溶液を加え、そして得られた混合物を室温で週末にかけて攪拌した。この混合物を、R o c h e l l e 塩でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥しそして濃縮して、2 . 0 8 g の表題化合物を粗製オイルとして得た。このオイルを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより塩化メチレン中1%のメタノールを溶離液として使用して精製し、表題化合物を白色固体として得た ( 0 . 5 5 4 g ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( C D C l <sub>3</sub> )

8 . 8 ( b r s , 1 H )、6 . 7 ( s , 1 H )、4 . 8 5 ( b r s , 1 H )、4 . 2 2 ( m , 1 H )、1 . 9 ( m , 1 H )、1 . 4 - 1 . 7 ( m , 3 H )、1 . 4 5 ( s , 9 H )、1 . 4 4 ( s , 9 H )、0 . 9 7 ( t , 3 H ) p p m . L C - M S M + 1 = 3 4 0 . 3 。

10

【 0 1 1 0 】

中間体 2

[ 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - プロピル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

[ 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - ブチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造と類似の方法により、適切なアミノ - イソオキサゾール ( 1 a - b ) を適切な N - t - B O C - アミノ酸メチルエステルまたはエチルエステルと共に出発物質として用いて製造した。

L C - M S M + 1 = 3 2 6 . 2 。

20

【 0 1 1 1 】

中間体 3

[ 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

[ 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - ブチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造と類似の方法により、適切なアミノ - イソオキサゾール ( 1 a - b ) を適切な N - t - B O C - アミノ酸メチルエステルまたはエチルエステルと共に出発物質として用いて製造した。

L C - M S M + 1 = 3 1 2 . 1 。

30

【 0 1 1 2 】

中間体 4

2 - アミノ - ペンタン酸 ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミドの H C l 塩

[ 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - ブチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 4 7 9 m g、1 . 4 1 m m o l ) とジオキササン中 4 N の H C l ( 1 0 m l ) との混合物を、室温で2時間攪拌し、そして乾固するまで濃縮して、4 0 3 m g の表題化合物を白色ガラス状泡沫として得た。

L C - M S M + 1 = 2 4 0 . 2 。この物質をそのまま使用した。

【 0 1 1 3 】

中間体 5

2 - アミノ - N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - ブチルアミド

2 - アミノ - ペンタン酸 ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミドの製造に使用した方法と類似の方法により、適切な溶媒中で対応する N - t - B O C アナログおよび H C l ( g ) を出発物質として用いて製造した。

L C - M S M + 1 = 2 2 6 . 2

40

【 0 1 1 4 】

中間体 6

2 - アミノ - N - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - プロピオンアミド

50

2 - アミノ - ペンタン酸 ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミドの製造に使用した方法と類似の方法により、適切な溶媒中で対応する N - t - B O C アナログおよび H C l ( g ) を出発物質として用いて製造した。

L C - M S M + 1

【 0 1 1 5 】

アミド形成のためのカップリング方法

a ) E D C / H O B T / トリアルキルアミンカップリング手順

適切な溶媒、または塩化メチレン、ジクロロエタン、T H F、D M F より選択される溶媒の混合物中のカルボン酸 ( 1 . 0 当量 )、アミン ( 1 . 0 当量 )、H O B T ( 1 . 1 ~ 1 . 5 当量 )、E D C ( 1 . 2 ~ 1 . 8 当量 ) およびトリアルキルアミン ( トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン ) ( 3 ~ 6 当量 ) の混合物を、生成物の形成または出発物質の消失まで室温で撹拌した。溶媒を減圧留去し、その残留物を酢酸エチル ( または塩化メチレンもしくはクロロホルムのような同様の選択された溶媒 ) および水に入れた。有機層を分離し、希 H C l ( 所望の生成物が塩基性官能基を含む場合、希 H C l での洗浄は省略してもよい )、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を減圧留去して生成物を得た。

10

【 0 1 1 6 】

b ) H A T U / トリアルキルアミンカップリング手順

適切な溶媒、または塩化メチレン、ジクロロエタン、T H F、D M F より選択される溶媒の混合物中のカルボン酸 ( 1 . 0 当量 )、アミン ( 1 . 0 当量 )、H A T U ( 1 . 1 ~ 1 . 5 当量 ) およびトリアルキルアミン ( トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン ) ( 3 ~ 6 当量 ) の混合物を、生成物の形成または出発物質の消失まで室温で撹拌した。溶媒を減圧留去し、その残留物を酢酸エチル ( または塩化メチレンもしくはクロロホルムのような同様の選択された溶媒 ) および水に入れた。有機層を分離し、希 H C l ( 所望の生成物が塩基性官能基を含む場合、希 H C l での洗浄は省略してもよい )、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を減圧留去して生成物を得た。

20

【 0 1 1 7 】

c ) P y B O P / トリアルキルアミンカップリング手順

適切な溶媒、または塩化メチレン、ジクロロエタン、T H F、D M F より選択される溶媒の混合物中のカルボン酸 ( 1 . 0 当量 )、アミン ( 1 . 0 当量 )、P y B O P ( 1 . 1 ~ 1 . 5 当量 ) およびトリアルキルアミン ( トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン ) ( 3 ~ 6 当量 ) の混合物を、生成物の形成または出発物質の消失まで室温で撹拌した。溶媒を減圧留去し、その残留物を酢酸エチル ( または塩化メチレンもしくはクロロホルムのような同様の選択された溶媒 ) および水に入れた。有機層を分離し、希 H C l ( 所望の生成物が塩基性官能基を含む場合、希 H C l での洗浄は省略してもよい )、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を減圧留去して生成物を得た。

30

【 0 1 1 8 】

d ) H B T U / トリアルキルアミンカップリング手順

適切な溶媒、または塩化メチレン、ジクロロエタン、T H F、D M F より選択される溶媒の混合物中のカルボン酸 ( 1 . 0 当量 )、アミン ( 1 . 0 当量 )、H B T U ( 1 . 1 ~ 1 . 5 当量 )、およびトリアルキルアミン ( トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン ) ( 3 ~ 6 当量 ) の混合物を、生成物の形成または出発物質の消失まで室温で撹拌した。溶媒を減圧留去し、その残留物を酢酸エチル ( または塩化メチレンもしくはクロロホルムのような同様の選択された溶媒 ) および水に入れた。有機層を分離し、希 H C l ( 所望の生成物が塩基性官能基を含む場合、希 H C l での洗浄は省略してもよい )、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を減圧留去して生成物を得た。

40

【 0 1 1 9 】

e ) T B T U / トリアルキルアミンカップリング手順

適切な溶媒、または塩化メチレン、ジクロロエタン、T H F、D M F より選択される溶媒の混合物中のカルボン酸 ( 1 . 0 当量 )、アミン ( 1 . 0 当量 )、T B T U ( 1 . 1 ~

50

1.5当量)、およびトリアルキルアミン(トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン)(3~6当量)の混合物を、生成物の形成または出発物質の消失まで室温で撹拌した。溶媒を減圧留去し、その残留物を酢酸エチル(または塩化メチレンもしくはクロロホルムのような同様の選択された溶媒)および水に入れた。有機層を分離し、希HCl(所望の生成物が塩基性官能基を含む場合、希HClでの洗浄は省略してもよい)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を減圧留去して生成物を得た。

【0120】

#### 実施例 1

2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸 ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド

10

5 mLのTHF中の2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - ペンタン酸エチル(141 mg、0.47 mmol)、5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イルアミン(71 mg、0.51 mmol)、トルエン中2 Mのトリメチルアルミニウム(0.47 mL、0.94 mmol)の混合物を、終夜加熱還流した。この混合物を水および酢酸エチルでクエンチし、セライト濾過した。有機層を希HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、そして濃縮して表題化合物の粗製物をオイルとして得た。このオイルをシリカゲルBiotageにより塩化メチレン中0~2%のメタノールを溶離液として使用して精製して表題化合物を得、これを静置していると白色固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR(DMSO) 8.4 (d, 1H), 7.07 (m, 1H)、6.97 (m, 2H)、6.5 (s, 1H)、5.4 (1H)、4.35 (m, 1H)、3.5 (s, 2H)、1.6 (m, 2H)、1.2 - 1.3 (m, 2H)、1.3 (s, 3H)、1.2 (s, 6H)、0.84 (t, 3H) ppm、APCI M+1 = 394.2。

20

【0121】

#### 実施例 2

2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - ペンタン酸 ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド

塩化メチレン中の2 - アミノ - ペンタン酸(5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - アミドおよびS(-) - 2 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル酪酸、HOBT、EDCI・HClならびにトリエチルアミンの混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を水でクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機層を希HClで洗浄し、分離し、乾燥し、そして濃縮して表題化合物の粗製物を得た。このオイルを、シリカゲルBiotageにより塩化メチレン中1~5%のメタノールを溶離液として使用するか、または逆相分取HPLCを使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た。

30

【0122】

#### 中間体 7 ~ 12

Boc - ノルバリン(novaline)(2.3 mmol)を20 mLの無水ジクロロメタンにN<sub>2</sub>下室温で溶解した。ジイソプロピルエチルアミン(6.9 mmol)を加え、次いでTBTU(2.8 mmol)を加えた。この反応混合物を10分間撹拌した。次いで、イソオキサゾールRを加え、そしてこの反応系をさらに16時間撹拌した。粗製物を50 mLのEtOAcで希釈し、そして50 mLずつの水で洗浄し、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより単離して所望の中間体(表1)を得た。

40

【0123】

【表 1】

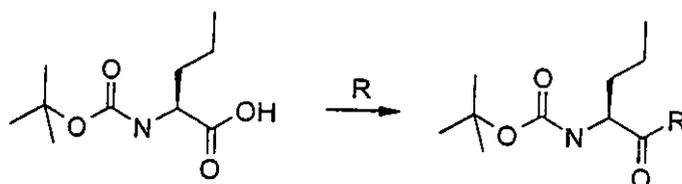


表 1

中間体	R	LC-MS (保持時間、M+1)	IUPAC 名
7		2.0, 298	[1-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)- -ブチル]-カルバミン酸 tert- ブチルエステル
8		2.1, 298	[1-(3-メチル-イソキサゾール-5-イルカルバモイル)- -ブチル]-カルバミン酸 tert- ブチルエステル
9		2.0, 312	[1-(3,4-ジメチル-イソ キサゾール-5-イルカルバモ イル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
10		2.5, 326	[1-(4-エチル-3-メチル -イソキサゾール-5-イルカル バモイル)-ブチル]-カルバ ミン酸 tert-ブチルエステル
11		2.5, 343	[1-(3-メチル-4-ニトロ -イソキサゾール-5-イルカル バモイル)-ブチル]-カルバ ミン酸 tert-ブチルエステル
12		3.2, 416	{1-[5-(4-tert-ブチル -フェニル)-イソキサゾール -3-イルカルバモイル]-ブチ ル}-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

10

20

30

40

## 【0124】

## 中間体 13 ~ 22

Boc-ノルバリン (novaline) (11.7 mmol) を 25 mL のジクロロメタンに室温  $N_2$  下で溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (23.3 mmol) を加え、続いて BOP (17.5 mmol) を加えた。この反応系を 10 分間室温で撹拌した。イソキサゾール R (11.7 mmol) を別に 25 mL のジクロロメタンに溶解し、次いで反応溶液に加えた。得られた混合物を室温で 36 ~ 48 時間撹拌した。次いで粗製物質を 200 mL の EtOAc で希釈しそして 100 mL ずつの水で 2 回洗浄し、続いて 100 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで有機物を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフ

50

ィーで精製して所望の物質(表2)を未反応の出発イソキサゾールと同様に単離した。

【0125】

【表2】

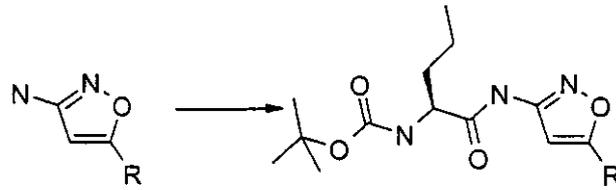


表2

中間体	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
13		3.0, 440	{1-[5-(6-メトキシ-2,6-ジメチル-ヘプチル)イソキサゾール-3-イルカルバモイル]-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
14		3.0, 366	[1-(5-シクロヘキシル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
15		2.9, 366	[1-(5-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
16		2.7, 398	{1-[5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-イソキサゾール-3-イルカルバモイル]-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
17		3.2, 415	{1-[5-(4-tert-ブチル-フェニル)-イソキサゾール-3-イルカルバモイル]-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
18		2.7, 360	[1-(5-フェニル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
19		3.2, 396	{1-[5-(2,4,4-トリメチル-ペンチル)-イソキサゾール-3-イルカルバモイル]-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
20		3.2, 418	[1-(5-アダマンタン-1-イル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

20

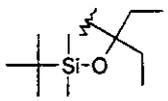
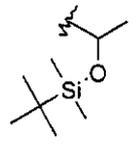
30

40

【0126】

【表 3】

(表 2 続き)

中間体	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
21		3.6, 498	(1 - {5 - [1 - (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-エチル-ブチル] - イソオキサゾール-3-イルカルバモイル} - ブチル) - カルバミン酸 tert-ブチルエステル
22		2.5, 442	(1 - {5 - [1 - (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル] - イソオキサゾール-3-イルカルバモイル} - ブチル) - カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

【 0 1 2 7 】

中間体 2 3 ~ 2 7

【表 4】

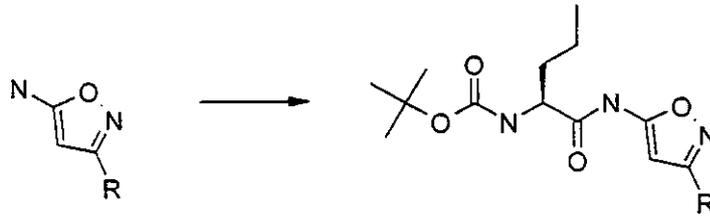


表 3

中間体	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
23		2.9, 366	[1-(3-シクロヘキシル- イソキサゾール-5-イルカル バモイル)-ブチル]-カルバミ ン酸 tert-ブチルエステル
24		2.9, 366	[1-(3-シクロペンチルメチ ル-イソキサゾール-5-イル カルバモイル)-ブチル]-カル バミン酸 tert-ブチルエステル
25		3.2, 416	{1-[3-(4-tert-ブチル -フェニル)-イソキサゾール -5-イルカルバモイル]-ブチ ル}-カルバミン酸 tert-ブチル エステル
26		2.7, 360	[1-(3-フェニル-イソオキ サゾール-5-イルカルバモイ ル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
27		APCI: 418 [M+1]	[1-(3-アダマンタン-1- イル-イソキサゾール-5-イル カルバモイル)-ブチル]-カル バミン酸 tert-ブチルエステル

10

20

30

## 【0128】

## 中間体 28 ~ 33

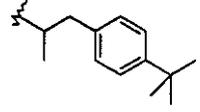
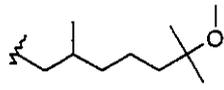
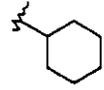
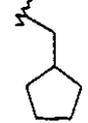
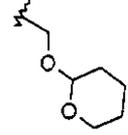
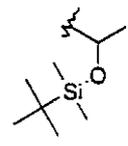
Boc-ノルバリン (novaline) (11.1 mmol) を 20 mL の無水テトラヒドロフランに溶解し、そして  $N_2$  下で  $-15^\circ C$  に冷却した。4-メチルモルホリン (11.1 mmol) を次いでこの溶液に加えた。クロロギ酸イソブチル (11.1 mmol) を別に 20 mL の無水テトラヒドロフランに溶解し、反応系に 15 分かけて滴下して加えた。反応系を、イソキサゾール R (11.1 mmol) を加える前にさらに 30 分間攪拌した。反応系をゆっくりと室温まで昇温させ、そして 18 時間攪拌した。粗製物質を次いで 100 mL の EtOAc で希釈し、そして 100 mL の水で洗浄し、続いて 100 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機物を次いで  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物 (表 4) を得た。

40

## 【0129】

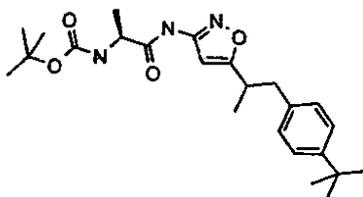
【表 5】

表 4

中間体	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
28		3.3, 446	(1 - {5 - [2 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - 1 - メチル - エチル] - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル} - ブチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル
29		3.0, 440	{1 - [5 - (6 - メトキシ - 2, 6 - ジメチル - ヘプチル) - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル] - ブチル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル
30		3.0, 366	[1 - (5 - シクロヘキシル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - ブチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル
31		2.9, 366	[1 - (5 - シクロペンチルメチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - ブチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル
32		2.7, 398	{1 - [5 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル] - ブチル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル
33		3.2, 442	(1 - {5 - [1 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル} - ブチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 0 1 3 0 】

【 化 5 】



中間体 3 4

( 1 - { 5 - [ 2 - ( 4 - tert - ブチル - フェニル ) - 1 - メチル - エチル ] - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル } - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

表題化合物を、Boc - ノルバリン ( novaline ) の代わりに Boc - アラニンを使用して、同様の手順を使用して製造した。所望の物質を、破砕可能な泡沫として得た

10

20

30

40

50

( 1 . 7 g , 4 . 1 m m o l , 定量的収率 ) ; L C - M S 保持時間 3 . 1 , 4 3 0 [ M + 1 ] 。

【 0 1 3 1 】

中間体 3 5 ~ 6 1

B o c - 保護されたテンプレート R ( 4 . 5 m m o l ) を、 1 0 0 m L の無水ジクロロメタンに室温  $N_2$  下で溶解した。トリフルオロ酢酸 ( 4 5 . 0 m m o l ) を加え、そして反応系を 1 8 時間攪拌した。粗製反応系を減圧下で濃縮した。残留オイルを 1 0 0 m L の  $E t_2O$  に再溶解し、そして 1 0 0 m L の 1 N  $N a O H$ 、続いて 1 0 0 m L の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機物を次いで  $N a_2 S O_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、所望の生成物 ( 表 5 ) を得た。

10

【 0 1 3 2 】

【表 6】



表 5

中間体	テンプレート	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
35		1.4, 341	2-アミノペンタン酸 [5-(6-メトキシ-2,6-ジメチル-ヘプチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
36		1.7, 266	2-アミノペンタン酸 (5-シクロヘキシル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
37		1.5, 266	2-アミノペンタン酸 (5-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
38		2.7, 358	2-アミノペンタン酸 {5-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-メチル-エチル]-イソキサゾール-3-イル}-アミド
39		0.3, 214	2-アミノペンタン酸 (5-ヒドロキシメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
40		APCI: 330 [M+1]	2-アミノ-N-{5-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-メチル-エチル]-イソキサゾール-3-イル}-プロピオンアミド
41		1.3, 266	2-アミノペンタン酸 (3-シクロヘキシル-イソキサゾール-5-イル)-アミド

10

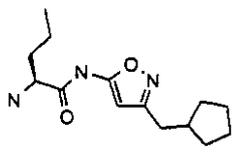
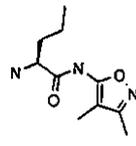
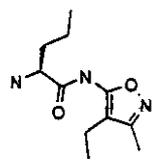
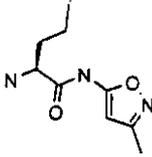
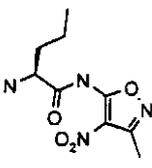
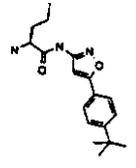
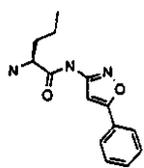
20

30

40

【表 7】

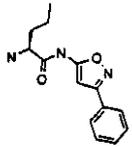
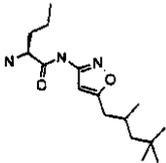
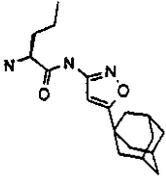
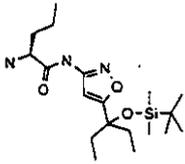
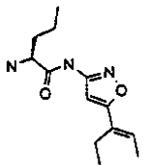
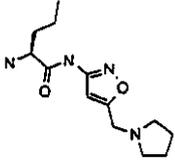
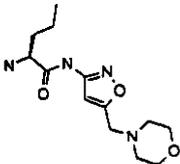
(表 5 続き)

中間体	テンプレート	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名	
42		1.2, 266	2-アミノペンタン酸 (3-シクロペンチルメチル-イソオキサゾール-5-イル) -アミド	10
43		0.4, 212	2-アミノペンタン酸 (3,4-ジメチル-イソオキサゾール-5-イル) -アミド	
44		0.5, 226	2-アミノペンタン酸 (4-エチル-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル) -アミド	20
45		0.4, 198	2-アミノペンタン酸 (3-メチル-イソオキサゾール-5-イル) -アミド	
46		0.5, 243	2-アミノペンタン酸 (3-メチル-4-ニトロ-イソオキサゾール-5-イル) -アミド	30
47		2.0, 316	2-アミノペンタン酸 [5-(4-tert-ブチルフェニル)-イソオキサゾール-3-イル] -アミド	
48		0.9, 260	2-アミノペンタン酸 (5-フェニル-イソオキサゾール-3-イル) -アミド	40

【 0 1 3 4 】

【表 8】

(表 5 続き)

中間体	テンプレート	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
49		0.9, 260	2-アミノペンタン酸 (3-フェニルイソキサゾール-5-イル) -アミド
50		2.0, 296	2-アミノペンタン酸 [5-(2, 4, 4-トリメチルペンチル) -イソキサゾール-3-イル] -アミド
51		2.0, 318	2-アミノペンタン酸 (5-アダマンタン-1-イルイソキサゾール-3-イル) -アミド
52		2.6, 384	2-アミノペンタン酸 {5-[1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -1-エチルプロピル] -イソキサゾール-3-イル} -アミド
53		1.5, 252	2-アミノペンタン酸 [5-(1-エチルプロペニル) -イソキサゾール-3-イル] -アミド
54		0.2, 267	2-アミノペンタン酸 (5-ピロリジン-1-イルメチルイソキサゾール-3-イル) -アミド
55		0.2, 283	2-アミノペンタン酸 (5-モルホリン-4-イルメチルイソキサゾール-3-イル) -アミド

10

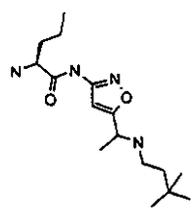
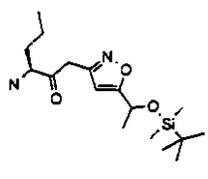
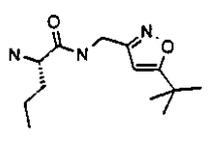
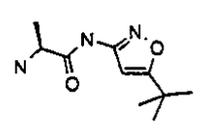
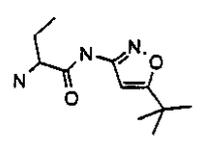
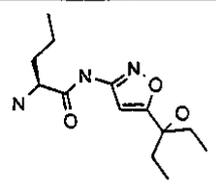
20

30

40

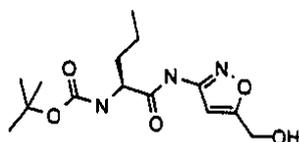
【表 9】

(表 5 続き)

中間体	テンプレート	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
56		0.3, 311	2-アミノペンタン酸 {5-[1-(3,3-ジメチルブチルアミノ)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
57		2.1, 343	3-アミノ-1-{5-[1-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-ヘキササン-2-オン
58		2.3, 254	2-アミノペンタン酸 (5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イルメチル)-アミド
59		1.1, 240	2-アミノ-N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-プロピオンアミド
60		1.1, 226	2-アミノ-N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-ブチルアミド
61		0.6, 270	2-アミノペンタン酸 [5-(1-エチル-1-ヒドロキシ-プロピル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド

【 0 1 3 6 】

【 化 6 】



中間体 6 2

50

[ 1 - ( 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル ) - ブチル ]  
- カルバミン酸 tert - ブチルエステル

中間体 51 ( 4 . 1 mmol ) を、100 mL の無水 EtOH に N<sub>2</sub> 下室温で溶解した。PPTS ( 0 . 8 mmol ) を加え、そして反応系を 36 時間攪拌した。粗製物質を次いで減圧下で濃縮した。残留泡沫を 35 g の Isco シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより 30% ~ 60% EtOAc / ヘキサンの勾配系を用いて溶出し、そして 13 mm のフラクションを集めて精製した。生成物を含有するフラクション ( 37 ~ 61 ) を合わせ、そして減圧下で濃縮して所望の物質を無色泡沫として得た ( 0 . 9 g、3 . 0 mmol、収率 69% ) ; LC - MS 保持時間 2 . 8、314 [ M + 1 ]。

【 0137】

10

中間体 63 ~ 65

カルボン酸 ( 0 . 5 mmol ) を 4 . 0 mL の無水 DMF に N<sub>2</sub> 下室温で溶解した。ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 9 mmol ) を加え、続いて EDCI ( 0 . 6 mmol ) および HOBt ( 0 . 6 mmol ) を加え、そして得られた溶液を 10 分間攪拌した。次いで中間体 100 ( 0 . 5 mmol ) を 1 . 0 mL の無水ジクロロメタンで溶液にして加え、そして反応系を 16 時間攪拌した。この溶液を次いで 100 mL の EtOAc で希釈し、そして 50 mL ずつの H<sub>2</sub>O および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機物を次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、所望の中間体 ( 表 6 ) を得た。

【 0138】

20

【表 10】

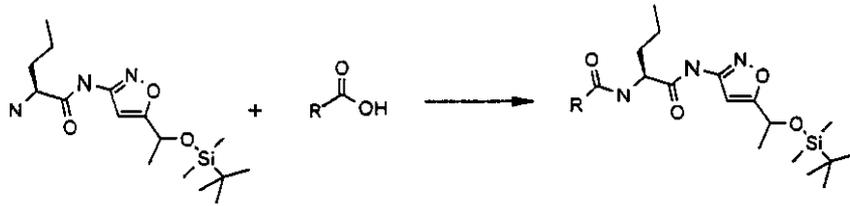


表 6

中間体	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
63		3.2, 496	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[1-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
64		3.0, 476	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセチルアミノ)-ペンタン酸 {5-[1-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
65		3.1, 512	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[1-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド

10

20

30

## 【0139】

## 中間体 66 ~ 69

適切なイソオキサゾールアルコール (2.8 mmol) を、10 mL の無水ジクロロメタンに  $N_2$  下で溶解し、そして氷浴で 0 に冷却した。トリエチルアミン (4.3 mmol) を加え、続いて塩化メタンスルホニル (4.3 mmol) を加え、そして反応系をゆっくりと室温まで昇温させて 1 時間攪拌した。粗製反応系を次いで 50 mL の  $Et_2O$  で希釈し、そして 50 mL の  $H_2O$ 、続いて 50 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機物を次いで  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして濃縮して対応するメシラート (

40

## 【0140】

【表 1 1】

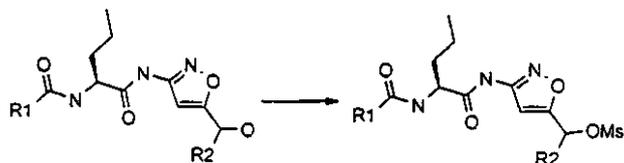


表 7

中間体	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
66		H	1.0, 392	メタンスルホン酸 3- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタノイルアミノ)-イソオキサゾール-5-イルメチルエステル
67		H <sub>3</sub> C	2.1, 406	メタンスルホン酸 1- [3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタノイルアミノ)-イソオキサゾール-5-イル]-エチルエステル
68		H	2.2, 447	メタンスルホン酸 3- {2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタノイルアミノ}-イソオキサゾール-5-イルメチルエステル
69		H <sub>3</sub> C	2.2, 460	メタンスルホン酸 1- (3-{2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタノイルアミノ}-イソオキサゾール-5-イル)-エチルエステル

10

20

30

40

## 【0141】

## 実施例 3 ~ 6 8

カルボン酸 (0.3 mmol) を、N<sub>2</sub>下室温で 2.0 mL の無水 DMF に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (0.6 mmol) を加え、続いて EDCI (0.4 mmol) および HOBt (0.4 mmol) を加えた。次いで反応系を、適切なテンプレート R2 (0.3 mmol) を加える前に 10 分間攪拌した。次いで反応系をさらに 16 時間攪拌した。粗製物質を 20 mL の EtOAc で希釈し、そして 20 mL の水で 2 回洗浄し、続いて 20 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄した。次いで有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。次いで粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望のアナログ (表 8) を得た。

## 【0142】

【表 1 2】

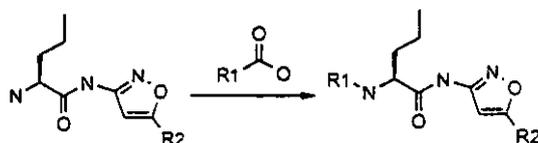


表 8

実施例	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
3			2.8, 454	2- (2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブチルアミノ) -ペンタン酸 [5- (6-メトキシ-2, 6-ジメチル-ヘプチル) -イソオキサゾール-3-イル] -アミド
4			1.6, 496	2- [2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -アセチルアミノ] -ペンタン酸 [5- (6-メトキシ-2, 6-ジメチル-ヘプチル) -イソオキサゾール-3-イル] -アミド
5			1.4, 474	2- (2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセチルアミノ) -ペンタン酸 [5- (6-メトキシ-2, 6-ジメチル-ヘプチル) -イソオキサゾール-3-イル] -アミド
6			1.5, 440	2- (2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミノ) -ペンタン酸 [5- (6-メトキシ-2, 6-ジメチル-ヘプチル) -イソオキサゾール-3-イル] -アミド
7			1.4, 550	2- [2- (3-フェノキシフェニル) -アセチルアミノ] -ペンタン酸 [5- (6-メトキシ-2, 6-ジメチル-ヘプチル) -イソオキサゾール-3-イル] -アミド
8			1.4, 510	2- [2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセチルアミノ] -ペンタン酸 [5- (6-メトキシ-2, 6-ジメチル-ヘプチル) -イソオキサゾール-3-イル] -アミド
9			1.4, 510	2- [2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセチルアミノ] -ペンタン酸 [5- (6-メトキシ-2, 6-ジメチル-ヘプチル) -イソオキサゾール-3-イル] -アミド

10

20

30

40

【表 1 3】

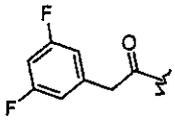
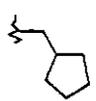
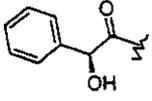
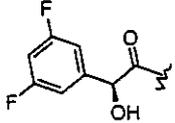
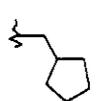
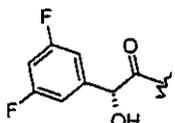
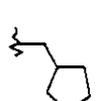
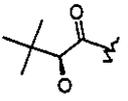
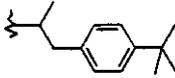
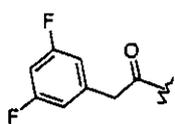
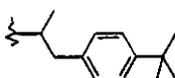
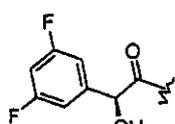
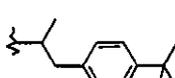
(表 8 続き)

実施例	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名	
10			2.5, 366	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)-ペンタン酸(5-シクロヘキシルイソキサゾール-3-イル)-アミド	10
11			2.7, 380	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸(5-シクロヘキシルイソキサゾール-3-イル)-アミド	
12			2.9, 420	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸(5-シクロヘキシルイソキサゾール-3-イル)-アミド	20
13			2.6, 400	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチルアミノ)-ペンタン酸(5-シクロヘキシルイソキサゾール-3-イル)-アミド	
14			2.7, 436	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]-ペンタン酸(5-シクロヘキシルイソキサゾール-3-イル)-アミド	30
15			2.7, 436	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]-ペンタン酸(5-シクロヘキシルイソキサゾール-3-イル)-アミド	
16			2.5, 366	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)-ペンタン酸(5-シクロペンチルメチルイソキサゾール-3-イル)-アミド	40
17			2.7, 380	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸(5-シクロペンチルメチルイソキサゾール-3-イル)-アミド	

【 0 1 4 4 】

【表 1 4】

(表 8 続き)

実施例	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
18			2.8, 420	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸(5-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
19			2.6, 400	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセチルアミノ)-ペンタン酸(5-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
20			2.7, 436	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸(5-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
21			2.7, 43	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸(5-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
22			3.2, 472	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミノ)-ペンタン酸{5-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-メチル-エチル]-イソキサゾール-3-イル}-アミド
23			3.2, 512	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸{5-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-メチル-エチル]-イソキサゾール-3-イル}-アミド
24			3.2, 528	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸{5-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-メチル-エチル]-イソキサゾール-3-イル}-アミド

10

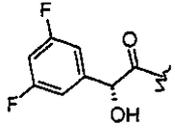
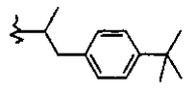
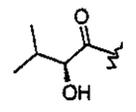
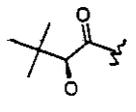
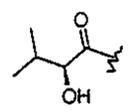
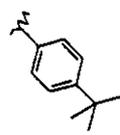
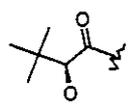
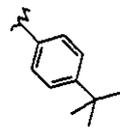
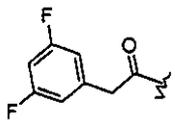
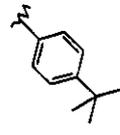
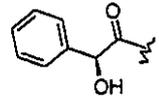
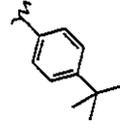
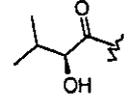
20

30

40

【表 15】

(表 8 続き)

実施例	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
25			3.2, 528	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-メチル-エチル]-イソキサゾール-3-イル}-アミド
26			1.7, 298	2-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミノ)-ペンタン酸 (5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
27			2.0, 313	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミノ)-ペンタン酸 (5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
28			2.9, 417	2-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミノ)-ペンタン酸 [5-(4-tert-ブチルフェニル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
29			3.1, 431	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミノ)-ペンタン酸 [5-(4-tert-ブチルフェニル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
30			3.2, 471	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(4-tert-ブチルフェニル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
31			3.0, 451	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル)-アセチルアミノ-ペンタン酸 [5-(4-tert-ブチルフェニル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
32			2.4, 361	2-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミノ)-ペンタン酸 (5-フェニル-イソキサゾール-3-イル)-アミド

10

20

30

40

【 0 1 4 6 】

【表 16】

(表 8 続き)

実施例	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
33			2.6, 375	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸(5-フェニル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
34			2.7, 415	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸(5-フェニル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
35			2.5, 395	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセチルアミノ)-ペンタン酸(5-フェニル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
36			2.6, 431	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸(5-フェニル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
37			2.9, 397	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)-ペンタン酸[5-(2,4,4-トリメチルペンチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
38			3.0, 411	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸[5-(2,4,4-トリメチルペンチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
39			3.1, 451	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸[5-(2,4,4-トリメチルペンチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
40			3.0, 431	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセチルアミノ)-ペンタン酸[5-(2,4,4-トリメチルペンチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド

10

20

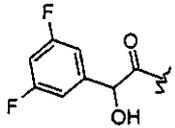
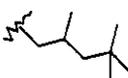
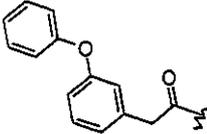
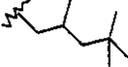
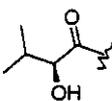
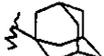
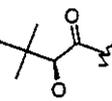
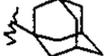
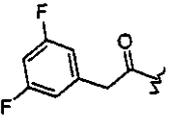
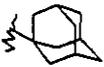
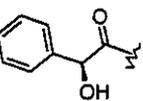
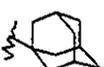
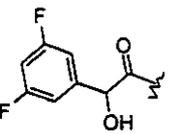
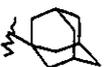
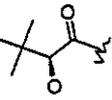
30

40

【0147】

【表 17】

(表 8 続き)

実施例	R1基	R2基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
41			3.1, 467	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(2,4,4-トリメチルペンチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
42			3.3, 507	2-[2-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(2,4,4-トリメチルペンチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
43			APCI: 418 [M+1]	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)-ペンタン酸 (5-アダマンタン-1-イル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
44			APCI: 432 [M+1]	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸 (5-アダマンタン-1-イル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
45			APCI: 472 [M+1]	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 (5-アダマンタン-1-イル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
46			APCI: 452 [M+1]	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチルアミノ)-ペンタン酸 (5-アダマンタン-1-イル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
47			APCI: 488 [M+1]	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸 (5-アダマンタン-1-イル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
48			APCI: 384 [M+1]	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸 [5-(1-エチル-1-ヒドロキシプロピル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド

10

20

30

40

【表 18】

(表 8 続き)

実施例	R1基	R2基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
49			APCI: 366 [M+1]	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸 [5-(1-エチルプロペニル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
50			1.2, 382	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸 (5-ピロリジン-1-イルメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
51			1.3, 422	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 (5-ピロリジン-1-イルメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
52			0.3, 398	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸 (5-モルホリン-4-イルメチル-イソキサゾール-3-イル)-アミド
53			1.9, 383	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(1-ヒドロキシエチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
54			1.7, 426	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸 {5-[1-(3,3-ジメチルブチル)エチル]-イソキサゾール-3-イル}-アミド
55			1.4, 435	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(1-ピロリジン-1-イル-エチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド

10

20

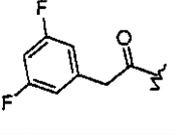
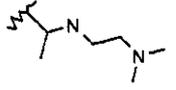
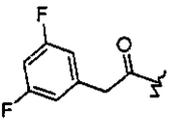
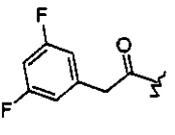
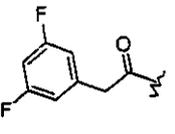
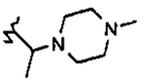
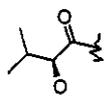
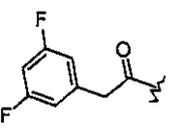
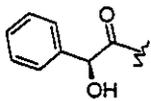
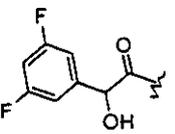
30

40

【0149】

【表 19】

(表 8 続き)

実施例	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
56			1.3, 453	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
57			1.9, 382	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(1-ヒドロキシエチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
58			1.3, 409	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(1-(2-ジメチルアミノエチル)-イソキサゾール-3-イル)-アミド
59			1.5, 465	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-[1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エチル]-イソキサゾール-3-イル]-アミド
60			1.8, 370	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)-ペンタン酸 [5-(1-エチル-1-ヒドロキシプロピル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
61			2.3, 424	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(1-エチル-1-ヒドロキシプロピル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
62			2.0, 404	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチルアミノ)-ペンタン酸 [5-(1-エチル-1-ヒドロキシプロピル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
63			2.2 440	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(1-エチル-1-ヒドロキシプロピル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド

10

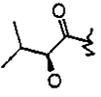
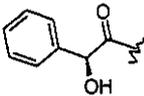
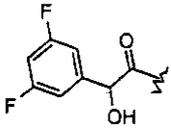
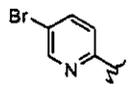
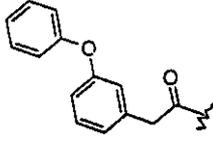
20

30

40

【表 20】

(表 8 続き)

実施例	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
64			2.3, 340	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)ペンタン酸(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)アミド
65			2.5, 374	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチルアミノ)ペンタン酸(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)アミド
66			2.6, 410	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]ペンタン酸(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)アミド
67			2.4, 438	2-[2-(5-ブロモピリジン-2-イル)アセチルアミノ]ペンタン酸(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)アミド
68			3.0, 450	2-[2-(3-フェノキシフェニル)アセチルアミノ]ペンタン酸(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)アミド

10

20

30

【0151】

【表 2 1】

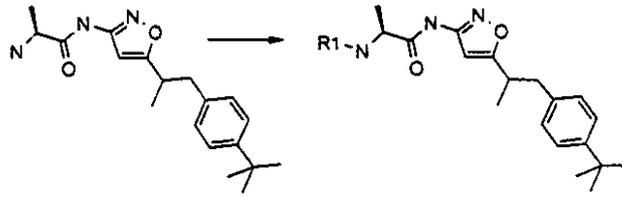


表 9

実施例	R1 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
69		3.0, 444	N-(1-{5-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-メチル-エチル]-イソオキサゾール-3-イルカルバモイル}-エチル)-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド
70		3.0, 484	N-{5-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-メチル-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-2-[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-アセチルアミノ]-プロピオンアミド

10

20

【 0 1 5 2 】

【表 2 2】

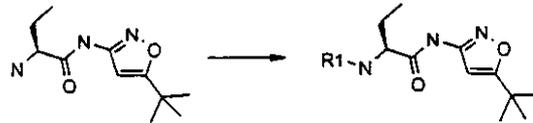


表 1 0

実施例	R1 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
71		2.3, 340	N-[1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-プロピル]-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド
72		2.1, 326	N-[1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-プロピル]-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミド
73		2.3, 360	N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセチルアミノ)-ブチルアミド
74		2.5, 396	N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-2-[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ブチルアミド
75		2.9, 436	N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-2-[2-(3-フェノキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-ブチルアミド
76		2.2, 424	2-[2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-アセチルアミノ]-N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-ブチルアミド

10

20

30

【 0 1 5 3 】

【表 2 3】

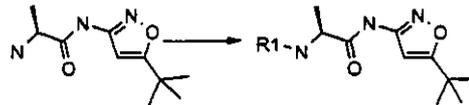


表 1 1

実施例	R1 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
77		2.2, 326	N-[1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-プロピル]-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド
78		2.0, 312	N-[1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-エチル]-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド
79		2.1, 346	N-[1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-エチル]-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミド
80		2.3, 382	N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]-プロピオンアミド
81		2.8, 422	N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-2-[2-(3-フェノキシフェニル)-アセチルアミノ]-プロピオンアミド
82		2.1, 410	2-[2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-アセチルアミノ]-N-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-プロピオンアミド

【0154】

## 実施例 83 ~ 103

表 1 2 の化合物を、適切な 5 - アミノイソキサゾールテンプレートを使用してカルボン酸と反応させて製造した。粗製生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物を単離して所望のアナログ (表 1 2) を得た。

【0155】

10

20

30

40

【表 2 4】

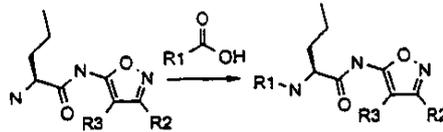


表 1 2

実施例	R1基	R2基	R3基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
83			H <sub>2</sub>	2.5, 366	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)-ペンタン酸(3-シクロヘキシル-イソオキサゾール-5-イル)-アミド
84			H <sub>2</sub>	2.7, 380	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミノ)-ペンタン酸(3-シクロヘキシル-イソオキサゾール-5-イル)-アミド
85			H <sub>2</sub>	2.9, 420	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸(3-シクロヘキシル-イソオキサゾール-5-イル)-アミド
86			H <sub>2</sub>	3.1, 476	2-[2-(3-フェノキシフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸(3-シクロヘキシル-イソオキサゾール-5-イル)-アミド
87			H <sub>2</sub>	2.7, 436	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]-ペンタン酸(3-シクロヘキシル-イソオキサゾール-5-イル)-アミド
88			H <sub>2</sub>	2.7, 436	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]-ペンタン酸(3-シクロヘキシル-イソオキサゾール-5-イル)-アミド
89			H <sub>2</sub>	2.5, 366	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)-ペンタン酸(3-シクロペンチルメチル-イソオキサゾール-5-イル)-アミド

10

20

30

40

【表 2 5】

(表 1 2 続き)

実施例	R1 基	R2 基	R3 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
90			$H$	2.7, 380	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリルアミノ)-ペンタン酸(3-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-5-イル)-アミド
91			$H$	2.3, 420	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸(3-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-5-イル)-アミド
92			$H$	2.5, 400	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチルアミノ)-ペンタン酸(3-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-5-イル)-アミド
93			$H$	2.7, 436	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]-ペンタン酸(3-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-5-イル)-アミド
94			$H$	2.7, 436	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチルアミノ]-ペンタン酸(3-シクロペンチルメチル-イソキサゾール-5-イル)-アミド
95		$Me$	$Me$	1.7, 312	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチリルアミノ)-ペンタン酸(3,4-ジメチル-イソキサゾール-5-イル)-アミド

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

【表 2 6】

(表 1 2 続き)

実施例	R1 基	R2 基	R3 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
96		$\text{Me}$	$\text{Me}$	2.0, 326	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリルアミノ)-ペンタン酸(3,4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)-アミド
97		$\text{Me}$		2.1, 340	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリルアミノ)-ペンタン酸(4-エチル-3-メチルイソキサゾール-5-イル)-アミド
98		$\text{Me}$	H	1.7, 298	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチリルアミノ)-ペンタン酸(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-アミド
99		$\text{Me}$	H	2.0, 312	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリルアミノ)-ペンタン酸(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-アミド
100			H	2.3, 360	2-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチリルアミノ)-ペンタン酸(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)-アミド
101			H	2.5, 374	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリルアミノ)-ペンタン酸(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)-アミド
102			H	2.7, 414	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)-アミド

10

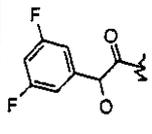
20

30

40

【表 27】

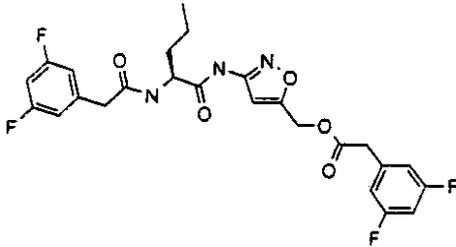
(表 12 続き)

実施例	R1 基	R2 基	R3 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
103			H <sup>+</sup>	2.6, 430	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-アセチルアミノ]-ペンタン酸(3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル)-アミド

10

【0159】

【化7】



20

## 実施例 104

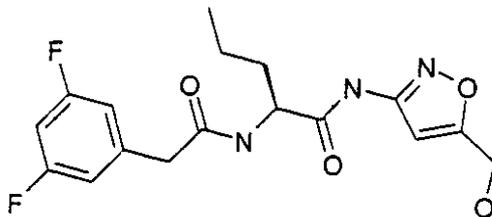
(3,5-ジフルオロ-フェニル)-酢酸 3-{2-[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-アセチルアミノ]-ペンタノイルアミノ}-イソオキサゾール-5-イルメチルエステル

表題化合物を、製造 24 で詳述される手順を使用して、中間体 82 を使用して製造した。粗製生成物を 120 g の Isco シリカゲルカラムを使用し、そして 20% ~ 50% の EtOAc / ヘキサンの勾配系で溶出し、そして 16 mm のフラクションを集めるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクション (101 ~ 131) を合わせ、そして減圧下で濃縮して所望の物質を青白色の破砕可能な泡沫として得た。(0.74 g, 2.0 mmol, 収率 45%) ; LC-MS 保持時間 2.7, 524 [M+1]。

30

【0160】

【化8】



40

## 実施例 105

2-[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸(5-ヒドロキシメチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド

実施例 104 (1.3 mmol) をメタノール/水の 2/1 溶液 3.0 mL に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.4 mmol) を加えた。反応系を室温で 18 時間攪拌した。粗製物質を次いで減圧下で濃縮した。残留オイルを 20 mL の EtOAc に溶解しそして 20 mL ずつ

50

の 1 N HCl 水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして濃縮して所望の生成物を無色結晶性固体として得た (0.3 g, 0.8 mmol, 収率 66%) ; LC-MS 保持時間 1.8, 368 [M+1]。

【0161】

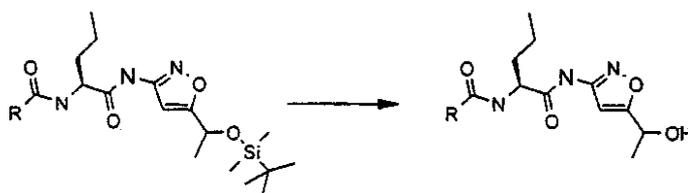
実施例 106 ~ 107

保護されたテンプレート (0.2 mmol) を 2.0 mL の無水 THF に溶解し、そして  $\text{N}_2$  下で 0 ° に冷却した。次いで TBAF の 1.0 M 溶液 (0.2 mmol) を滴下漏斗で滴下して加え、そして反応系を 2 時間撹拌した。次いでこの溶液を室温まで昇温し、そしてさらに 2 時間撹拌した。次いで反応系を 60 mL の  $\text{Et}_2\text{O}$  で希釈し、そして 20 mL の  $\text{H}_2\text{O}$ 、続いて 20 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。次いで粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望のアナログ (表 13) を得た。

10

【0162】

【表 28】



20

表 13

実施例	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
106		1.9, 382	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(1-ヒドロキシエチル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド
107		APCI: 362 [M+1]	2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチルアミノ)-ペンタン酸 [5-(1-ヒドロキシエチル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド

30

【0163】

中間体 70 ~ 72

メシラート (2.8 mmol) をジオキサソール /  $\text{EtOH}$  の 1 : 1 混合物 20 mL に  $\text{N}_2$  下室温で溶解した。塩基性アミノ基  $\text{R}_2$  (5.7 mmol) を加え、反応系をオイルバスで 60 ° に 16 時間加熱した。粗製反応系を 50 mL の  $\text{Et}_2\text{O}$  に溶解し、そして 50 mL の  $\text{H}_2\text{O}$ 、続いて 50 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して所望のアナログを (表 14) を得た。

40

【0164】

【表 2 9】

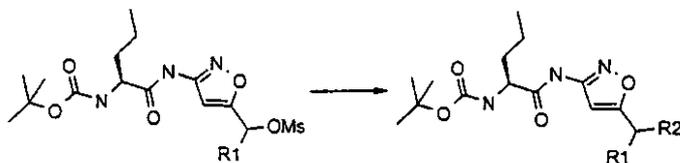


表 1 4

中間体	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
70	H		0.7, 367	[1-(5-ピロリジン-1-イルメチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
71	H		1.2, 383	[1-(5-モルホリン-4-イルメチル-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-ブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
72	H <sub>3</sub> C		1.8, 411	(1-{5-[1-(3-メチル-ブチルアミノ)]-エチル}-イソキサゾール-3-イルカルバモイル)-ブチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

20

【0165】

実施例 108 ~ 122

表 15 の化合物を、中間体 69 を使用して類似の手順に従って製造した。所望の生成物を shimadzu HPLC を使用して精製した。

30

【0166】

【表 3 0】

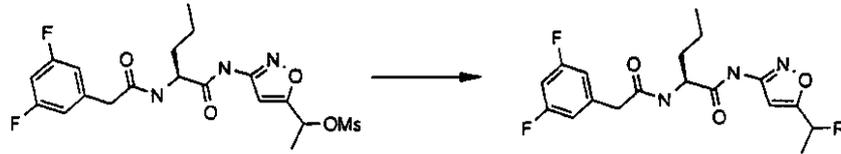


表 1 5

実施例	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
108		1.4, 436	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸[5-(1-ピロリジン-1-イル-エチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
109		1.3, 453	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸[5-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
110		1.3, 410	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸[5-(1-ジメチルアミノ-エチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
111		1.5, 464	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸[5-[1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-イソキサゾール-3-イル]-アミド
112		1.9, 485	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸[5-(1-フェネチルアミノ-エチル)-イソキサゾール-3-イル]-アミド
113		2.0, 527	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸[5-[1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-イソキサゾール-3-イル]-アミド
114		1.6, 550	4-[1-(3-{2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタノイルアミノ}-イソキサゾール-5-イル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸ジエチルアミド
115		0.8, 509	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸[5-[1-[(3-ジエチルアミノ-プロピル)-メチルアミノ]-エチル]-イソキサゾール-3-イル]-アミド

10

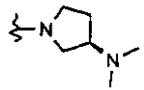
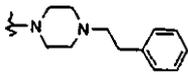
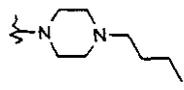
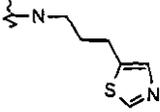
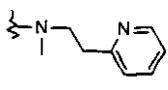
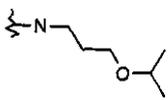
20

30

40

【表 3 1】

(表 1 5 続き)

実施例	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
116		1.3, 479	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[1-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
117		2.0, 555	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[1-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
118		1.8, 507	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[1-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
119		1.7, 438	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(1-tert-ブチルアミノエチル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド
120		2.4, 507	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[1-(3-チアゾール-5-イルプロピルアミノ)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
121		1.5, 501	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 (5-{1-[メチル(2-ピリジン-2-イル)エチル]-アミノ]-エチル}-イソオキサゾール-3-イル)-アミド
122		1.8, 482	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[1-(3-イソプロポキシプロピルアミノ)-エチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド

【0168】

実施例 123 ~ 132

表 1 6 の化合物を、中間体 1 1 3 をテンプレートとして使用して製造した。アナログを shimadzu HPLC を使用して精製して、所望の生成物 (表 1 6) を得た。

【0169】

10

20

30

40

【表 3 2】



表 1 6

実施例	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
123		1.3, 440	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[ (3-メトキシプロピルアミノ)-メチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
124		1.5, 468	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[ (3-イソプロポキシプロピルアミノ)-メチル]-イソオキサゾール-3-イル}-アミド
125		1.6, 528	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド
126		0.8, 494	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 (5-{ [(3-ジエチルアミノプロピル)-メチルアミノ]-メチル}-イソオキサゾール-3-イル)-アミド
127		1.3, 465	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド
128		1.3, 465	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド
129		1.2, 452	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド
130		1.6, 535	1-(3-{2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタノイルアミノ}-イソオキサゾール-5-イルメチル)-ピペリジン-4-カルボン酸 ジエチルアミド
131		1.0, 505	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 [5-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-アミド

10

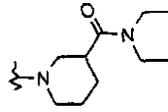
20

30

40

【表 3 3】

(表 1 6 続き)

実施例	R 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
132		1.2, 534	1-(3-{2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタノイルアミノ}-イソキサゾール-5-イルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸ジエチルアミド

10

【0171】

実施例 133 ~ 134

メシラートテンプレート (21.7 mmol) を、アルコール (0.2 M) に N<sub>2</sub> 下室温で溶解した。次いで反応系をオイルバスで 60 で 16 時間加熱した。次いで粗製反応系を 20 mL の EtOAc に溶解し、そして 20 mL の H<sub>2</sub>O、続いて 20 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。次いで粗製物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物 (表 1 7) を得た。

20

【0172】

【表 3 4】

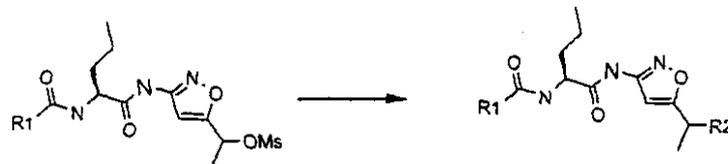
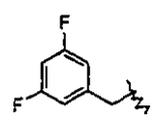
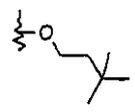
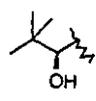
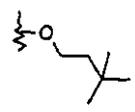


表 1 7

実施例	R1 基	R2 基	LC-MS (保持時間, M+1)	IUPAC 名
133			3.0, 467	2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-アセチルアミノ]-ペンタン酸 {5-[1-(3,3-ジメチルブトキシ)-エチル]-イソキサゾール-3-イル}-アミド
134			2.8, 427	2-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリルアミノ)-ペンタン酸 {5-[1-(3,3-ジメチルブトキシ)-エチル]-イソキサゾール-3-イル}-アミド

30

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/IB2004/001478
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/12 C07D413/12 C07D413/06 C07D261/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/014095 A (DESPEYROUX PIERRE ; SANOFI SYNTHELABO (FR); FREHEL DANIEL (FR); PRUSS) 20 February 2003 (2003-02-20) the whole document	1-27
A	WO 00/24392 A (ITO AKIRA ; KOJIMA SHINICHI (JP); SUMITOMO PHARMA (JP); TOYODA TOMOHIR) 4 May 2000 (2000-05-04) the whole document	1-27
A	WO 92/21360 A (MERCK & CO INC) 10 December 1992 (1992-12-10) page 37, cpd. 5dd	1
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
° Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*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
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*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
*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)		*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.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 13 August 2004	Date of mailing of the international search report 26/08/2004	
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 Von Daacke, A	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/IB2004/001478

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZINNES, HAROLD ET AL: "Isoxicam and related 4-hydroxy-N-isoxazolyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide, 1,1-dioxides. Potent nonsteroidal antiinflammatory agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 25(1), 12-18 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1982, XP002292360 page 14, cpds 11a,b	1
P,A	WO 2004/033434 A (CHEN YUHPYNG L ; LIRAS SPIROS (US); PFIZER PROD INC (US); ROSATI ROBER) 22 April 2004 (2004-04-22) the whole document	1-27
P,A	WO 2004/033439 A (CORMAN MICHAEL LEON ; PFIZER PROD INC (US); CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 22 April 2004 (2004-04-22) the whole document	1-27
P,A	WO 03/064396 A (PLEISS MIKE A ; THORSETT GENE (US); ELAN PHARM INC (US); GUINN ASHLEY) 7 August 2003 (2003-08-07) the whole document	1-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2004/001478

**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 25 and 27 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/IB2004/001478

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03014095	A	20-02-2003	FR 2840899 A1	19-12-2003
			EP 1417189 A1	12-05-2004
			WO 03014095 A1	20-02-2003
WO 0024392	A	04-05-2000	AU 6229699 A	15-05-2000
			WO 0024392 A1	04-05-2000
WO 9221360	A	10-12-1992	CA 2102890 A1	29-11-1992
			EP 0586537 A1	16-03-1994
			JP 6508135 T	14-09-1994
			WO 9221360 A1	10-12-1992
			US 5932551 A	03-08-1999
WO 2004033434	A	22-04-2004	WO 2004033434 A1	22-04-2004
			US 2004142997 A1	22-07-2004
WO 2004033439	A	22-04-2004	WO 2004033439 A1	22-04-2004
			NL 1024499 A1	13-04-2004
			US 2004152747 A1	05-08-2004
WO 03064396	A	07-08-2003	WO 03064396 A1	07-08-2003
			US 2004006085 A1	08-01-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/496	
<b>A 6 1 K 31/427 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/427	
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/454 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/454	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/5377	

(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, IT, LU, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 レイ・ツァン

アメリカ合衆国コネティカット州 0 6 3 4 0 - 5 1 4 6 . グロトン . イースタンポイントロード .  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA08 FB11 FC01  
4C063 AA01 BB02 BB09 CC51 CC62 DD03 DD10 DD12 DD51 EE01  
4C086 AA01 AA03 BC67 BC82 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA36