

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6800872号
(P6800872)

(45) 発行日 令和2年12月16日(2020.12.16)

(24) 登録日 令和2年11月27日 (2020.11.27)

(51) Int.Cl.	F 1
C 0 7 D 213/55	(2006.01)
A 6 1 P 1/16	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)

請求項の数 15 (全 159 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-545627 (P2017-545627)
(86) (22) 出願日	平成28年3月3日 (2016. 3. 3)
(65) 公表番号	特表2018-510852 (P2018-510852A)
(43) 公表日	平成30年4月19日 (2018. 4. 19)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/020731
(87) 國際公開番号	W02016/144702
(87) 國際公開日	平成28年9月15日 (2016. 9. 15)
審査請求日	平成31年2月21日 (2019. 2. 21)
(31) 優先権主張番号	62/129, 531
(32) 優先日	平成27年3月6日 (2015. 3. 6)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者 516079800
 フアーマケア、インク。
 アメリカ合衆国 92109 カリフォルニア州 サンディエゴ バンカー・ヒル・ストリート 3030 スイート 300

(74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博

(72) 発明者 ローボトム、マーティン ダブリュ。
 アメリカ合衆国 92127 カリフォルニア州 サンディエゴ レーガン・グレン 8389

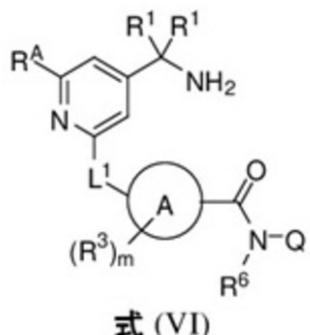
(72) 発明者 ハッチンソン、ジョン ハワード
 アメリカ合衆国 92103 カリフォルニア州 サンディエゴ ユーパス・ストリート 1262

(54) 【発明の名称】 リシリオキシダーゼ様2阻害剤とその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (V I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、
【化1】



式中、

R^1 はそれぞれ独立して H、D、または F であり、

R^Aは、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)OR⁵、CH₃、C 20

H_2F 、 CHF_2 、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

L^1 は存在しないか、 X^1 、 $X^1 - C_1 - C_6$ アルキレン、または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

X^1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-$ 、 $-NR^2C(=O)-$ 、または $-NR^2-$ であり、

R^2 は、 H 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、 H 、 D 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^2S(=O)_2R^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-OC(=O)R^4$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-OCO_2R^4$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^2C(=O)R^4$ 、 $-NR^2C(=O)OR^4$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

m は0、1、または2であり、

R^4 はそれぞれ独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから選択され、

R^5 はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換のアリール）、置換または非置換のヘテロアリール、および $-C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）から選択され、あるいは、同じN原子上の2つの R^5 が、それらが結合するN原子と一体となって、置換または非置換のN含有複素環を形成し、

環Aは単環式炭素環、二環式炭素環、または二環式複素環であり、

R^6 は H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、

Q は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換のアリール）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、 Q が置換される場合、 Q は1つ以上の R^8 で置換され、

あるいは、 Q と R^6 は、それらが結合するN原子と一体となって、環Bを形成し、環Bは置換または非置換のN含有複素環であり、環Bが置換される場合、環Bは1-3の R^8 で置換され、

R^8 はそれぞれ独立して、 D 、ハロゲン、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(=O)_2R^4$

10

20

30

40

50

、 $C(=O)R^4$ 、 $OC(=O)R^4$ 、 CO_2R^5 、 OCO_2R^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $OC(=O)N(R^5)_2$ 、-NHC(=O)R⁴、-NHC(=O)OR⁴、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素原子に結合する2つのR⁸基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環、あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成する、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

R^AはH、D、F、Cl、Br、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、C₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の单環式のヘテロアリールであり；

R¹はそれぞれHであり；

L¹は存在しないか、X¹、またはX¹-C₁-C₆アルキレンであり；

環Aは单環式のC₃-C₆炭素環、二環式のC₉-C₁₀炭素環、二環式のC₅-C₁₀複素環である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

L¹は存在しないか、-O-、または-OCH₂-、-C(=O)-、-C(=O)NHCH₂-、-NHC(=O)-、-NHC(=O)CH₂-であり；

環Aはフェニルであり；

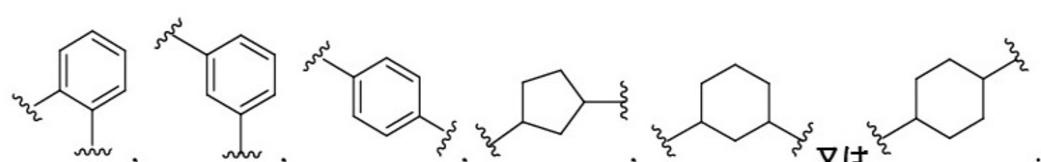
あるいは環Aは、ナフチル、インダニル、インデニル、またはテトラヒドロナフチルである二環式のC₉-C₁₀炭素環であり；

あるいは環Aは、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式のC₅-C₁₀複素環、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環である、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

環Aは

【化2】



である、請求項1または2のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

環Aは

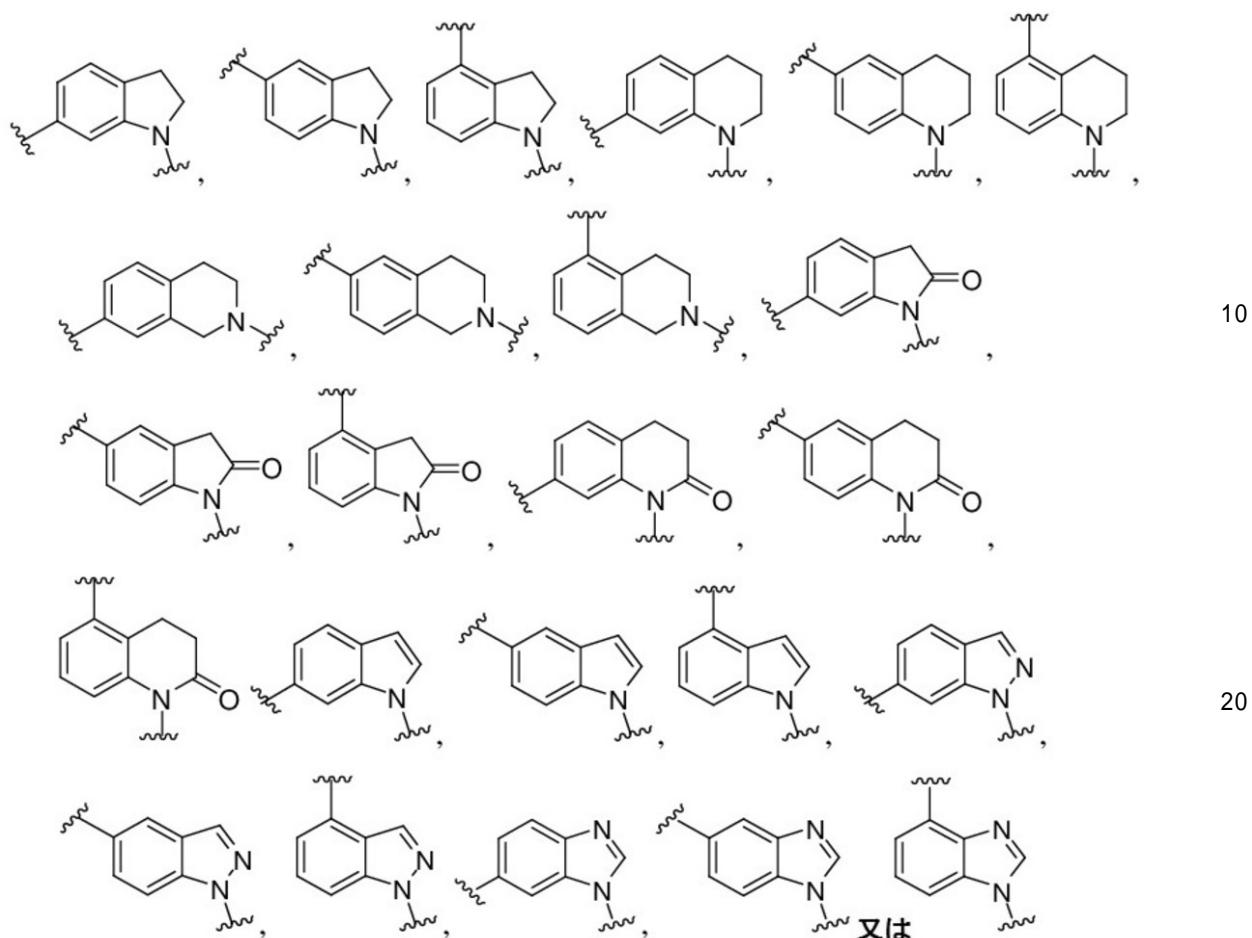
10

20

30

40

【化3】



である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

Qは置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-(置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル)、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-(置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル)、置換または非置換のフェニル、-C₁-C₂アルキレン-(置換または非置換のフェニル)、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-C₁-C₂アルキレン-(置換または非置換のヘテロアリール)であり、ここで、Qが置換される場合、Qは1つ以上のR⁸で置換され、あるいは、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の单環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される、請求項1-5のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって、環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の单環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで、環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される、請求項1-6のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

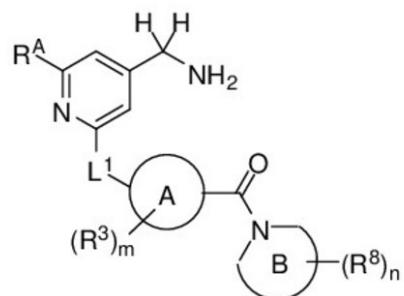
QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって、環Bを形成し、環Bは置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジノニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のピペラジノニル

、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換または非置換の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の 3 , 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キノリノニルであり、ここで、環 B が置換される場合、環 B は 1 - 3 の R⁸ で置換される、請求項 1 - 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

化合物は式 (VII) の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有し、

【化 4】



式 (VII)

10

式中、

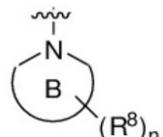
20

環 B は、単環式の N 含有複素環または二環式の N 含有複素環であり、

n は 0 、 1 、 2 、 または 3 である、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

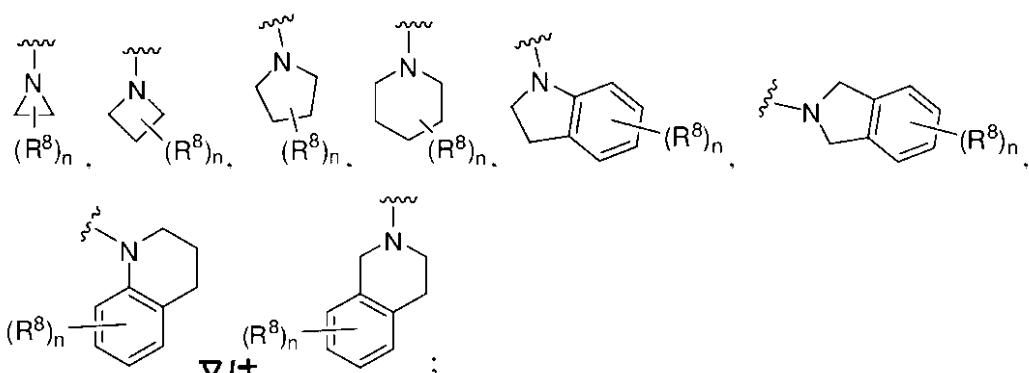
【化 5】



30

は

【化 6】



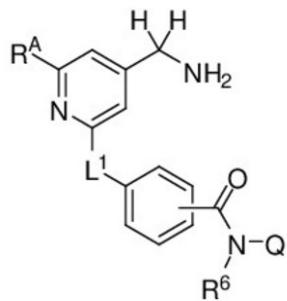
40

であり、n は 0 、 1 、 または 2 である、請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

化合物は式 (XI) の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有し、

【化7】



式(XIII)

式中、

L^1 は存在しないか、-O-、または-O-CH₂-である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド；

ラセミ体-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン；

4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド；

4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-ベンジルベンズアミド；

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド；

ラセミ体-(3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン；

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド；

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ベンズアミド；

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(6-クロロ-1H-インドール-4-イル)ベンズアミド；

4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド；

ラセミ体-4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン；

4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-フェニルベンズアミド；

4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-ベンジルベンズアミド；

3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド；

ラセミ体-(3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン；

3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-フェニルベンズアミド；

3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-ベンジルベンズアミド；

3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(3-メトキシフェニル)ベンズアミド；

10

20

30

40

50

3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - メトキシフェニル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - フルオロフェニル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - ブロモフェニル) ベンズアミド；
4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) 安息香酸メチルエステル；
3 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) 安息香酸エチルエステル；
 3 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) 安息香酸；
 4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) 安息香酸；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - ブロモベンジル) ベンズアミド；
4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸メチルエステル；
 4 - ((3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸；
 3 - ((3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸；
 (R) - 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (3 - フルオロ - 4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ベンジル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (3 - カルバムイミドイルベンジル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェネチルベンズアミド；
 (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) メタノン；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (ピラジン - 2 - イルメチル) ベンズアミド；
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - トリデシルベンズアミド；
50

3 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル) - N - フェニルベンズアミド；

(4 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ) - 1 H - インドール-1-イル) (フェニル)メタノン；または、

4 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ) - N - フェニル - 1 H - インドール-1-カルボキサミド；

である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 - 1 2 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。 10

【請求項 1 4】

哺乳動物の線維症の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 - 1 2 のいずれか 1 つの化合物の使用。

【請求項 1 5】

前記処置は、哺乳動物に対する前記化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物の投与を含む、請求項 1 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

<関連出願>

本出願は、2015年3月6日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 1 2 9 , 5 3 1 号の利益を主張するものであり、当該文献は全体として参照により本明細書に組み込まれる。 20

【0 0 0 2】

本明細書では、リシリオキシダーゼ様 2 (LOXL2) 阻害剤である化合物、そのような化合物を作る方法、そのような化合物を含む医薬組成物と薬物、および LOXL2 活性に関連する疾病、疾患、または障害の処置におけるそのような化合物を使用する方法が記載されている。

【背景技術】

【0 0 0 3】

リシリオキシダーゼ様 - 2 (LOXL2) は細胞外マトリックスタンパク質の架橋を触媒するアミンオキシターゼ酵素である。LOXL2 も、細胞の上皮間葉転換を媒介するような細胞内のプロセスにも関与する。LOXL2 シグナル伝達は例えば、纖維性の疾患と癌に関係している。 30

【発明の概要】

【0 0 0 4】

1 つの態様において、本明細書には、LOXL2 阻害剤とその使用が記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される LOXL2 阻害剤は、式 (I) の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0 0 0 5】

1 つの態様において、本明細書では、リシリオキシダーゼ様 - 2 (LOXL2) 活性の阻害または減少から利益を得る哺乳動物の疾患または疾病を処置する方法であって、必要としている哺乳動物に、置換されたピリジニルメチルアミン化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を投与する工程を含む、方法が記載されている。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は線維症または癌である。いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、リシリオキシダーゼ様 - 2 (LOXL2) 阻害剤である。いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミン化合物は置換されたピリジン-4-イルメチルアミン化合物である。 40

【0 0 0 6】

10

20

30

40

50

別の態様において、本明細書では、哺乳動物の線維症を処置する方法であって、必要としている哺乳動物に、置換されたピリジニルメチルアミン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を投与する工程を含む、方法が記載されている。いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症、肝線維症、腎線維症、心線維症、腹膜線維症、目の線維症、または皮膚の線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、リシリオキシダーゼ様 - 2 (LOX-L2) 阻害剤である。いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミン化合物は置換されたピリジン - 4 - イルメチルアミン化合物である。

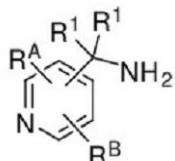
【0007】

10

いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式(I)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0008】

【化1】



式(I)

20

式中、

R¹ はそれぞれ独立して H、D、または F であり、

R^A は、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(O)=O₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)OR⁵、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、置換または非置換のC₂-C₆アルキル、C₁-C₆ジュウテ口アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

30

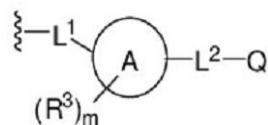
R^B は、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(O)=O₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)OR⁵、C₁-C₆アルキル、-CH₂F、-CHF₂、C₂-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテ口アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

40

あるいは、R^B は

【0009】

【化2】



であり、

L¹ は存在しないか、X¹、X¹-C₁-C₆アルキレン、またはC₁-C₆アルキレ

50

ンであり、

X^1 は - O - 、 - S - 、 - S (=O) - 、 - S (=O) ₂ - 、 - C (=O) - 、 - C (=O) O - 、 - C (=O) NR ² - 、 - NR ² C (=O) - 、 または - NR ² - であり、

R^2 は、 H、 置換または非置換の C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 または C_1 - C_6 ジュウテロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、 H、 D、 ハロゲン、 - CN、 - OR ⁵、 - SR ⁵、 - S (=O) R ⁴、 - S (=O) ₂ R ⁴、 - S (=O) ₂ N (R ⁵) ₂、 - NR ² S (=O) ₂ R ⁴、 - C (=O) R ⁴、 - OC (=O) R ⁴、 - CO ₂ R ⁵、 - OCO ₂ R ⁴、 - N (R ⁵) ₂、 - OC (=O) N (R ⁵) ₂、 - NR ² C (=O) R ⁴、 - NR ² C (=O) O R ⁴、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ジュウテロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 置換または非置換の C_3 - C_{10} シクロアルキル、 置換または非置換の C_2 - C_{10} ヘテロシクロアルキル、 置換または非置換のアリール、 あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、 10

m は 0、 1、 または 2 であり、

R^4 はそれぞれ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ジュウテロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 置換または非置換の C_3 - C_{10} シクロアルキル、 置換または非置換の C_2 - C_{10} ヘテロシクロアルキル、 置換または非置換のアリール、 および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

R^5 はそれぞれ独立して、 H、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 C_1 - C_6 ジュウテロアルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 置換または非置換の C_3 - C_{10} シクロアルキル、 置換または非置換の C_2 - C_{10} ヘテロシクロアルキル、 置換または非置換のアリール、 置換または非置換のヘテロアリール、 - C_1 - C_4 アルキレン - (置換または非置換の C_3 - C_8 シクロアルキル)、 置換または非置換の C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、 - C_1 - C_4 アルキレン - (置換または非置換の C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル)、 置換または非置換のアリール、 - C_1 - C_4 アルキレン - (置換または非置換のアリール)、 置換または非置換のヘテロアリール、 および - C_1 - C_4 アルキレン - (置換または非置換のヘテロアリール) から選択され、 あるいは、 同じ N 原子上の 2 つの R^5 が、 それらが結合する N 原子と一体となって、 置換または非置換の N 含有複素環を形成し、 20

環 A は単環式炭素環、 二環式炭素環、 単環式複素環、 または二環式複素環であり、

30

L^2 は存在しないか、 - X ² - 、 または - C_1 - C_6 アルキレン - X ² - であり、

X^2 は - O - 、 - S - 、 - S (=O) - 、 - S (=O) ₂ - 、 - S (=O) ₂ NR ⁶ - 、 - C (=O) - 、 - C (=O) O - 、 - C (=O) NR ⁶ - 、 - NR ⁶ C (=O) - 、 - NR ⁶ S (=O) ₂ - 、 または - NR ⁶ - であり、

R^6 は H、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 フルオロアルキル、 または C_1 - C_6 ジュウテロアルキルであり、

Q は H、 置換または非置換の C_1 - C_6 アルキル、 置換または非置換の C_1 - C_6 フルオロアルキル、 置換または非置換の C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 置換または非置換の C_3 - C_8 シクロアルキル、 - C_1 - C_4 アルキレン - (置換または非置換の C_3 - C_8 シクロアルキル)、 置換または非置換の C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル、 - C_1 - C_4 アルキレン - (置換または非置換の C_2 - C_8 ヘテロシクロアルキル)、 置換または非置換のアリール、 - C_1 - C_4 アルキレン - (置換または非置換のアリール)、 置換または非置換のヘテロアリール、 あるいは - C_1 - C_4 アルキレン - (置換または非置換のヘテロアリール) であり、 ここで、 Q が置換される場合、 Q は 1 つ以上の R^8 で置換され、 40

あるいは、 Q と R^6 は、 それらが結合する N 原子と一体となって、 環 B を形成し、 環 B は置換または非置換の N 含有複素環であり、 環 B が置換される場合、 環 B は 1 - 3 の R^8 で置換され、

R^8 はそれぞれ独立して、 D、 ハロゲン、 CN、 - OR ⁵、 - SR ⁵、 - S (=O) R ⁴、 - S (=O) ₂ R ⁴、 - S (=O) ₂ N (R ⁵) ₂、 NR ⁵ S (=O) ₂ R ⁴、 C (=O) R ⁴、 OC (=O) R ⁴、 CO ₂ R ⁵、 OCO ₂ R ⁴、 N (R ⁴) ₂、 OC (=O) 50

) N (R⁵)₂、 - N H C (= O) R⁴、 - N H C (= O) O R⁴、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ フルオロアルキル、 C₁ - C₆ ジュウテロアルキル、 C₁ - C₆ ヘテロアルキル、 置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、 置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、 置換または非置換のアリール、 あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素原子に結合する 2 つの R⁸ 基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環、あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成する。

【 0 0 1 0 】

あらゆる実施形態について、置換基は列挙される代替物のサブセットの中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R¹ はそれぞれ独立して H、D、または F である。他のいくつかの実施形態では、R¹ はそれぞれ独立して H または F である。他の実施形態では、R¹ はそれぞれ H である。いくつかの実施形態では、R¹ はそれぞれ D である。いくつかの実施形態では、R¹ はそれぞれ F である。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、R^A は H、D、F、C₁、Br、- CN、- OR⁵、- SR⁵、- S (= O) R⁴、- S (= O)₂ R⁴、- S (= O)₂ N (R⁵)₂、- NR² S (= O)₂ R⁴、- CO₂ R⁵、- N (R⁵)₂、- NR² C (= O) R⁴、C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^A は、H、D、F、C₁、Br、- CN、- OR⁵、- CO₂ R⁵、- N (R⁵)₂、- NR² C (= O) R⁴、- CH₃、- CH₂ CH₃、- CH (CH₃)₂、- C (CH₃)₃、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、置換または非置換の単環式の C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^A は H である。

【 0 0 1 2 】

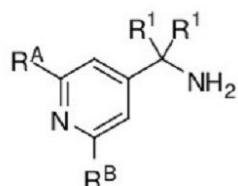
いくつかの実施形態では、R¹ は H である。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (II) の以下の構造を有する：

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



式 (II).

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、R^B は、H、D、F、C₁、Br、I、- CN、- OR⁵、- SR⁵、- S (= O) R⁴、- S (= O)₂ R⁴、- S (= O)₂ N (R⁵)₂、- NR² S (= O)₂ R⁴、- C (= O) R⁴、- OC (= O) R⁴、- CO₂ R⁵、- N (R⁵)₂、- NR² C (= O) R⁴、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ ジュウテロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換または非置換の単環式の C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、R^B は、H、D、F、C₁、- CN、- OR⁵、- SR⁵、

10

20

30

40

50

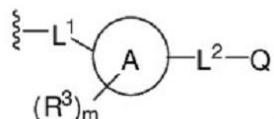
- N R ² S (= O) ₂ R ⁴、 - C O ₂ R ⁵、 - N (R ⁵) ₂、 - N R ² C (= O) R ⁴、 C ₁ - C ₆ アルキル、 C ₁ - C ₆ フルオロアルキル、 置換または非置換の C ₃ - C ₆ シクロアルキル、 置換または非置換の单環式の C ₂ - C ₆ ヘテロシクロアルキル、 置換または非置換のフェニル、 あるいは置換または非置換の单環式のヘテロアリールである。

【0017】

いくつかの実施形態では、あるいは R ^B は

【0018】

【化4】



10

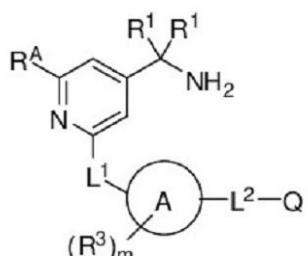
である。

【0019】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (III) の以下の構造を有する：

【0020】

【化5】



20

式 (III).

【0021】

いくつかの実施形態では、 R ¹ はそれぞれ H であり、 L ¹ は存在しないか、 X ¹ 、 または X ¹ - C ₁ - C ₆ アルキレンである。

【0022】

30

いくつかの実施形態では、 X ¹ は - O - である。

【0023】

いくつかの実施形態では、 L ¹ は存在しないか、 - O - 、 または - O C H ₂ 、 - C (= O) - 、 - C (= O) N H C H ₂ - 、 - N H C (= O) - 、 - N H C (= O) C H ₂ - である。

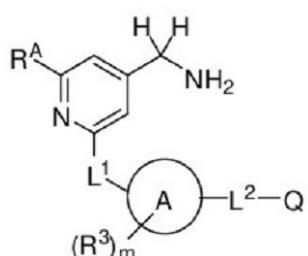
【0024】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (IV) の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有する：

【0025】

【化6】

40



式 (IV).

【0026】

50

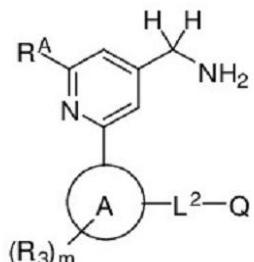
いくつかの実施形態では、 L^1 は - O - または - OCH₂ - である。

【0027】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (V) の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0028】

【化7】



式 (V).

【0029】

いくつかの実施形態では、環 A は単環式の C₃ - C₆ 炭素環、二環式の C₅ - C₁₂ 炭素環、単環式の C₁ - C₅ 複素環、二環式の C₅ - C₁₀ 複素環である。

【0030】

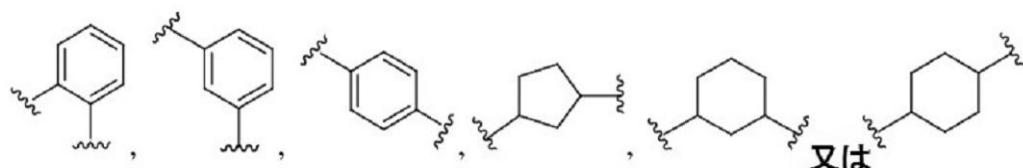
いくつかの実施形態では、環 A は単環式の C₃ - C₆ 炭素環、二環式の C₉ - C₁₀ 炭素環、単環式の C₁ - C₅ 複素環、二環式の C₆ - C₉ 複素環である。いくつかの実施形態では、環 A は単環式の C₃ - C₆ 炭素環である。いくつかの実施形態では、環 A はフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、環 A はフェニルである。

【0031】

いくつかの実施形態では、環 A は

【0032】

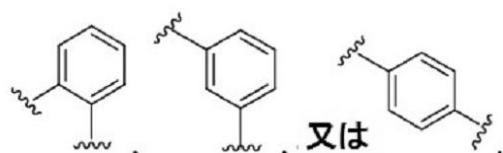
【化8】



である。いくつかの実施形態では、環 A は

【0033】

【化9】



である。

【0034】

いくつかの実施形態では、環 A は二環式の C₅ - C₁₂ 炭素環である。いくつかの実施形態では、環 A は、縮合した C₅ - C₁₂ 炭素環、架橋した C₅ - C₁₂ 炭素環、またはスピロ環 C₅ - C₁₂ 炭素環である、二環式の C₅ - C₁₂ 炭素環である。

【0035】

いくつかの実施形態では、環 A は二環式の C₉ - C₁₀ 炭素環である。いくつかの実施形態では、環 A はナフチル、インダニル、インデニル、またはテトラヒドロナフチルであ

10

20

30

40

50

る。

【0036】

いくつかの実施形態では、環Aは、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む単環式の複素環、0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む単環式の複素環、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環である。

【0037】

いくつかの実施形態では、環Aは、ピロリジニル、ピロリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、ジヒドロフラノニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、インドリニル、インドリノニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ブリニル、シンノリニル、フタラジニル、ブテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0038】

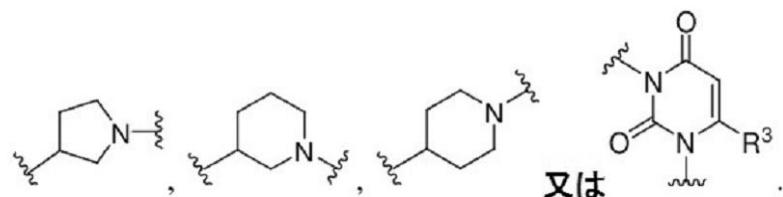
いくつかの実施形態では、環Aは、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、インドリノニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、またはベンズイミダゾリルである。

【0039】

いくつかの実施形態では、環Aは、

【0040】

【化10】



である。

【0041】

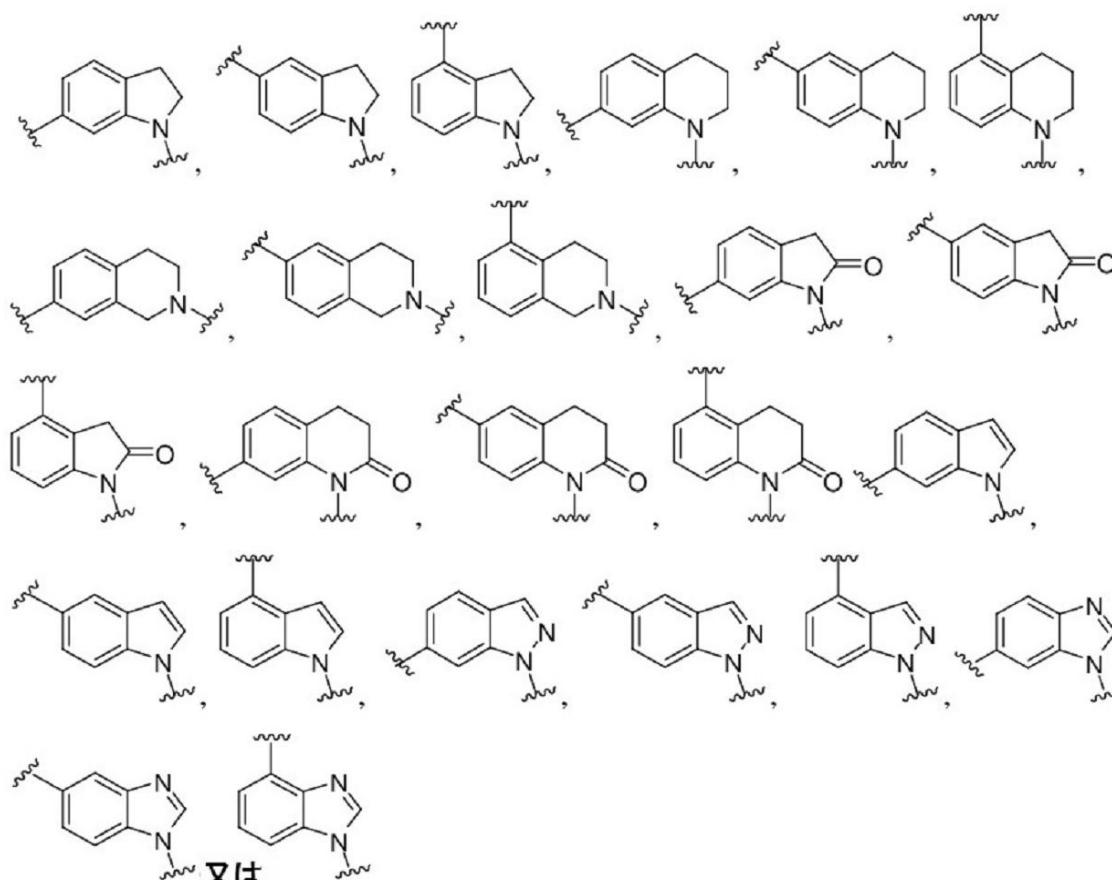
いくつかの実施形態では、環Aは、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式のC₅-C₁₀複素環、あるいは、縮合した二環式のC₅-C₁₀複素環、架橋した二環式のC₅-C₁₀複素環、またはスピロ二環式のC₅-C₁₀複素環である、0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環である。

【0042】

いくつかの実施形態では、環Aは、

【0043】

【化11】



である。

【0044】

いくつかの実施形態では、 L^2 は存在しないか、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6-$ 、または $-CH_2-C(=O)NR^6-$ である。

【0045】

いくつかの実施形態では、Q は H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 - C_2$ アルキレン-（置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 - C_2$ アルキレン-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_2$ アルキレン-（置換または非置換のフェニル）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_2$ アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、Q が置換される場合、Q は 1 つ以上の R^8 で置換され、あるいは、Q と R^6 は、それらが結合する N 原子と一体となって環 B を形成し、ここで、環 B は置換または非置換の单環式の N 含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式の N 含有複素環であり、ここで環 B が置換される場合、環 B は 1 - 3 の R^8 で置換される。

【0046】

いくつかの実施形態では、Q は置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 - C_2$ アルキレン-（置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 - C_2$ アルキレン-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_2$ アルキレン-（置換または非置換のフェニル）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_2$ アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、Q が置換される場合、Q は 1 つ以上の R^8 で置換され、あるいは、Q と R^6 は、それらが結合

40

50

するN原子と一体となって環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の单環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。

【0047】

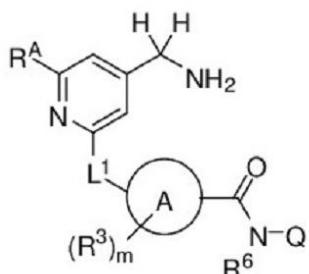
いくつかの実施形態では、L²は-C(=O)NR⁶-、または-CH₂-C(=O)NR⁶-であり、QはH、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキル、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル）、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のフェニル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のフェニル）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、Qが置換される場合、Qは1つ以上のR⁸で置換され、あるいは、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の单環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。
10

【0048】

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される化合物は、式(VI)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する：
20

【0049】

【化12】



式(VI).

【0050】

いくつかの実施形態では、-L²-Qは-C(=O)NR⁶-Qであり、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって、環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の单環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで、環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。
30

【0051】

いくつかの実施形態では、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって、環Bを形成し、環Bは置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジノニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換の1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニルであり、ここで、環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。
40

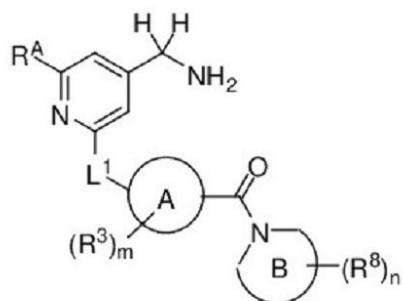
【0052】

いくつかの実施形態では、化合物は式(VII)の構造、またはその薬学的に許容可能
50

な塩を有し、

【0053】

【化13】



10

式(VII)

式中、

環Bは、単環式のN含有複素環または二環式のN含有複素環であり、
nは0、1、2、または3である。

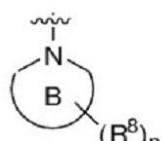
【0054】

いくつかの実施形態では、

【0055】

【化14】

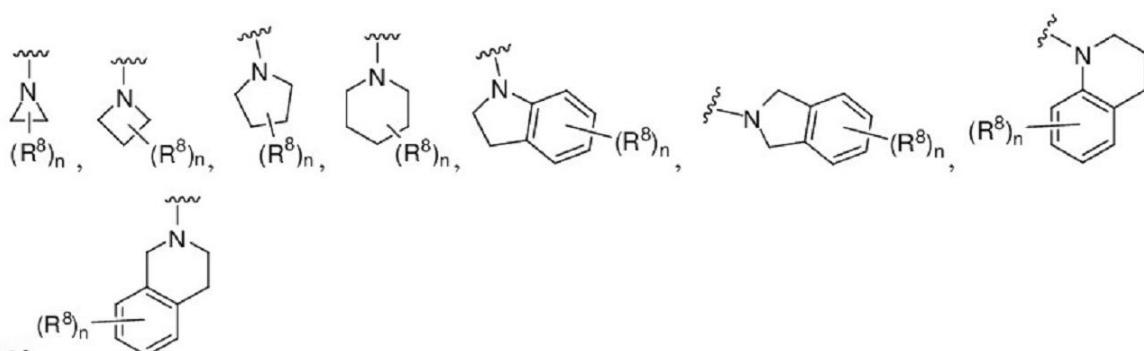
20



は

【0056】

【化15】



30

又は

であり、nは0、1、または2である。

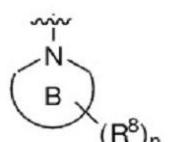
40

【0057】

いくつかの実施形態では、

【0058】

【化16】

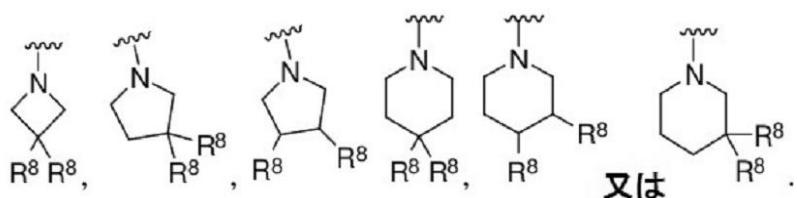


は

50

【0059】

【化17】



である。

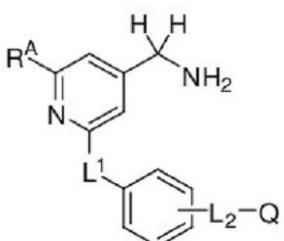
【0060】

10

いくつかの実施形態では、化合物は式(VIII)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有し、

【0061】

【化18】



20

式(VIII)

式中、

L^1 は存在しないか、-O-、または-O-CH₂-であり、

L^2 は存在しないか、-O-、-CH₂-O-、-C(=O)-、-C(=O)NR⁶-、-NR⁶-、または-CH₂-C(=O)NR⁶-である。

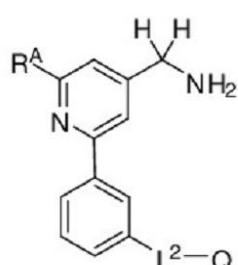
【0062】

いくつかの実施形態では、化合物は式(IX)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

30

【0063】

【化19】



40

式(IX).

【0064】

いくつかの実施形態では、 L^2 は存在しないか、-O-、-C(=O)NR⁶-、または-CH₂-C(=O)NR⁶-である。

【0065】

いくつかの実施形態では、化合物は式(X)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0066】

【化20】



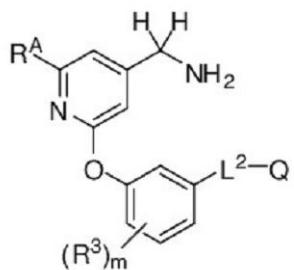
式(X).

【0067】

いくつかの実施形態では、化合物は式(XI)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0068】

【化21】



式(XI).

【0069】

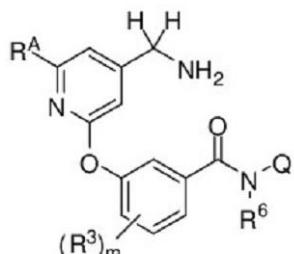
いくつかの実施形態では、L²は存在しないか、-O-、-C(=O)NR⁶-、または-CH₂-C(=O)NR⁶-である。

【0070】

いくつかの実施形態では、化合物は式(XII)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0071】

【化22】



式(XII).

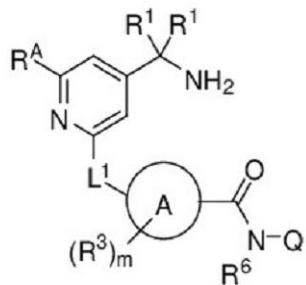
【0072】

1つの態様では、式(VI)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0073】

40

【化23】



式(VI)

10

式中、

 R^1 はそれぞれ独立してH、D、またはFであり、

R^A は、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)OR⁵、CH₃、CH₂F、CHF₂、置換または非置換のC₂-C₆アルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

L^1 は存在しないか、X¹、X¹-C₁-C₆アルキレン、またはC₁-C₆アルキレンであり、

X¹は-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR²-、-NR²C(=O)-、または-NR²-であり、

R^2 は、H、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、またはC₁-C₆ジュウテロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)O R⁴、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

m は0、1、または2であり、

R^4 はそれぞれ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

R^5 はそれぞれ独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、-C₁-C₄アルキレン-（置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル）、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₄アルキレン-（置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のアリール、-C₁-C₄アルキレン-（置換または非置換のアリール）、置換または非置換のヘテロアリール、および-C₁-C₄アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）から選択され、あるいは、同じN原子上の2つのR⁵が、それらが結合するN原子と一体となって、置換または非置換のN含有複素環を

40

50

形成し、

環 A は単環式炭素環、二環式炭素環、単環式複素環、または二環式複素環であり、

R^6 は H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、

Qは、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキル、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、-C₁-C₄アルキレン-（置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル）、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₄アルキレン-（置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のアリール、-C₁-C₄アルキレン-（置換または非置換のアリール）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-C₁-C₄アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、Qが置換される場合、Qは1つ以上のR⁸で置換され、

あるいは、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一緒にあって、環Bを形成し、環Bは置換または非置換のN含有複素環であり、環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換され、

R^8 はそれぞれ独立して、D、ハロゲン、CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、NR⁵S(=O)₂R⁴、C(=O)R⁴、OC(=O)R⁴、CO₂R⁵、OCO₂R⁴、N(R⁴)₂、OC(=O)N(R⁵)₂、-NHC(=O)R⁴、-NHC(=O)OR⁴、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素原子に結合する 2 つの R⁸ 基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環、あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成する。

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態では、R^AはH、D、F、C₁、Br、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、C₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、R^Aは、H、D、F、C1、Br、-CN、-OR⁵、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(C₂H₅)₂、-C(CH₃)₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、置換または非置換の单環式のC₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の单環式のヘテロアリールである。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、 R^A は H である。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、R¹はHである。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、 R^1 はそれぞれ H であり、 L^1 は存在しないか、 X^1 、または $X^1 - C_1 - C_6$ アルキレンである。

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、X¹は-0-である。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、 L^{-1} は存在しないか、-O-、または-OCH₂、-C(=

O) -、 - C (= O) NHCH₂ -、 - NHCO -、 - NHCOCH₂ -である。

【0081】

いくつかの実施形態では、L¹は-O-または-OCH₂-である。

【0082】

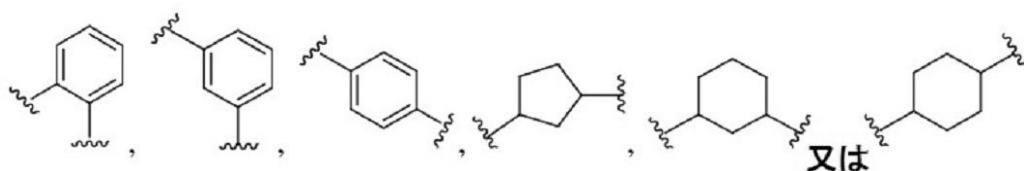
いくつかの実施形態では、環Aは単環式のC₃-C₆炭素環、二環式のC₉-C₁₀炭素環、単環式のC₁-C₅複素環、二環式のC₆-C₉複素環である。

【0083】

いくつかの実施形態では、環Aは単環式のC₃-C₆炭素環である。いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aは

【0084】

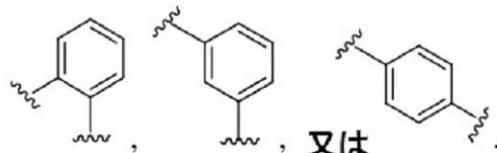
【化24】



である。いくつかの実施形態では、環Aは

【0085】

【化25】



である。

【0086】

いくつかの実施形態では、環Aは二環式のC₉-C₁₀炭素環である。いくつかの実施形態では、環Aはナフチル、インダニル、インデニル、またはテトラヒドロナフチルである。

【0087】

いくつかの実施形態では、環Aは、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む単環式の複素環、0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む単環式の複素環、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環である。

【0088】

いくつかの実施形態では、環Aは、ピロリジニル、ピロリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、ジヒドロフラノニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセバニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、インドリニル、インドリノニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル

10

20

30

40

50

、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラン、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ブリニル、シンノリニル、フタラジニル、ブテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【0089】

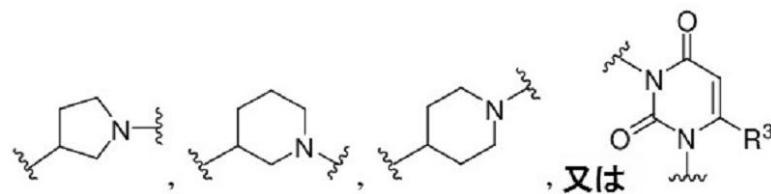
いくつかの実施形態では、環Aは、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、インドリノニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、またはベンズイミダゾリルである。 10

【0090】

いくつかの実施形態では、環Aは

【0091】

【化26】



20

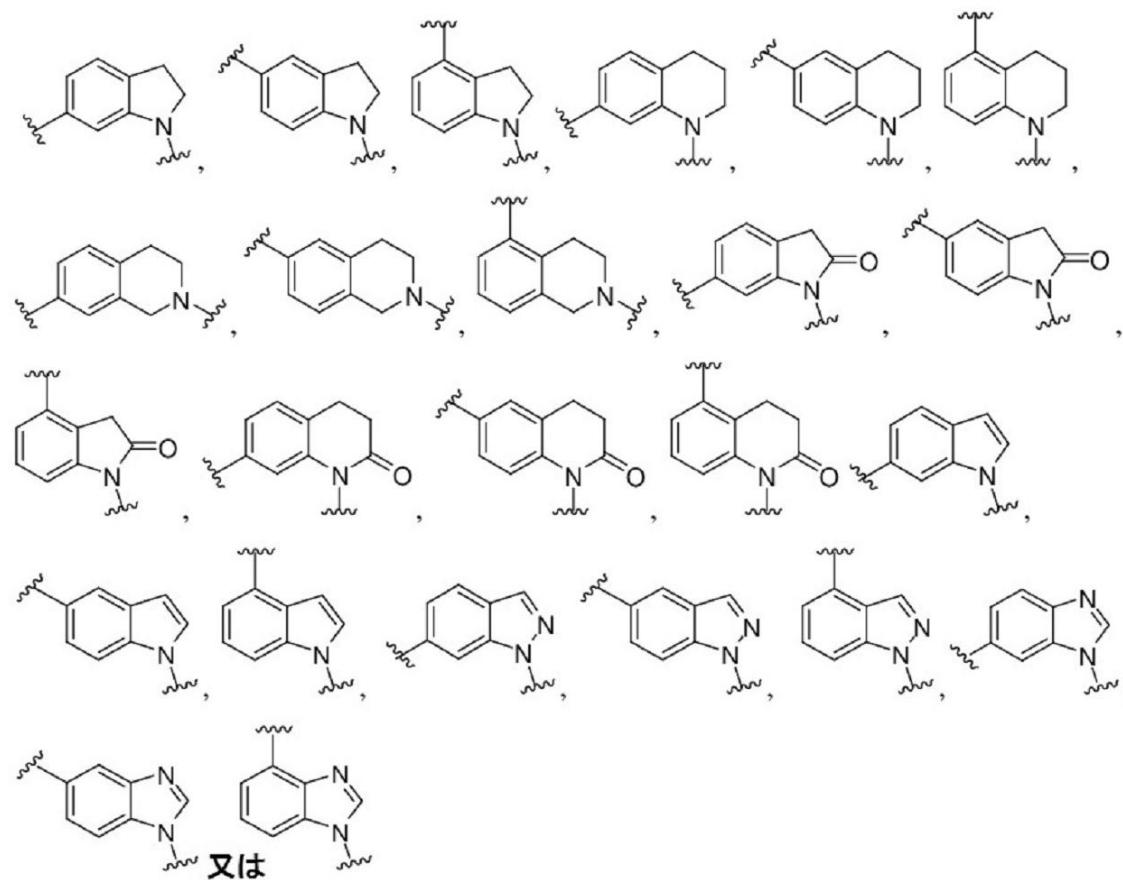
である。

【0092】

いくつかの実施形態では、環Aは

【0093】

【化27】



30

40

である。

【0094】

50

いくつかの実施形態では、Qは置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル）、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のフェニル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のフェニル）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、Qが置換される場合、Qは1つ以上のR⁸で置換され、あるいは、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の単環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。

10

【0095】

いくつかの実施形態では、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって、環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の単環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで、環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。

【0096】

いくつかの実施形態では、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって、環Bを形成し、環Bは置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジノニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のピペラジノニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換または非置換の1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニルであり、ここで、環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。

20

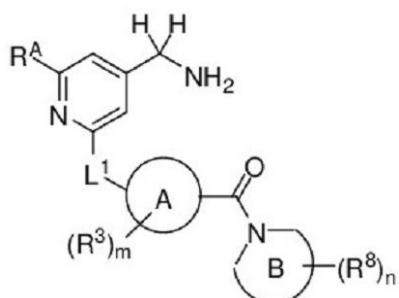
【0097】

いくつかの実施形態では、化合物は式(VII)の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有し、

【0098】

30

【化28】



式(VII)

40

式中、

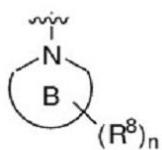
環Bは、単環式のN含有複素環または二環式のN含有複素環であり、
nは0、1、2、または3である。

【0099】

いくつかの実施形態では、

【0100】

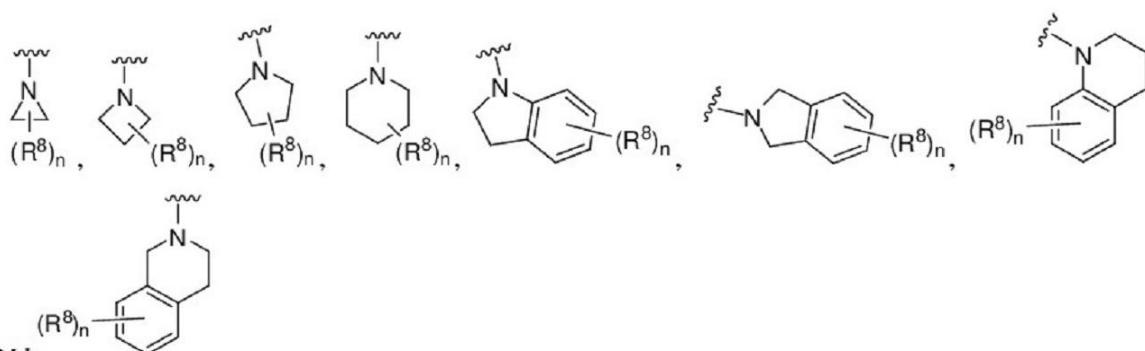
【化29】



は

【0101】

【化30】



10

又は

であり、nは0、1、または2である。

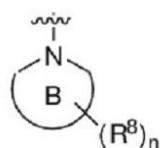
20

【0102】

いくつかの実施形態では、

【0103】

【化31】

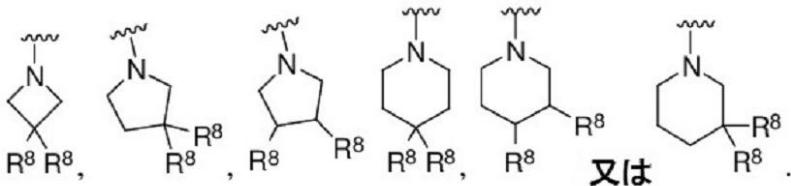


は

30

【0104】

【化32】



又は

である。

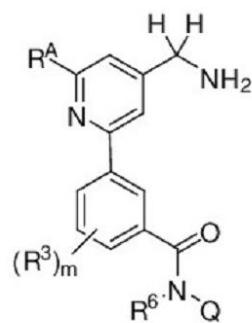
【0105】

40

いくつかの実施形態では、化合物は式(X)の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0106】

【化33】



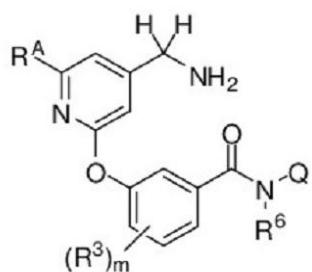
式(X).

【0107】

いくつかの実施形態では、化合物は式(XII)の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0108】

【化34】



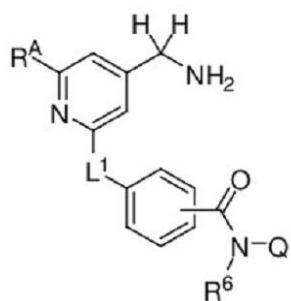
式(XII).

【0109】

いくつかの実施形態では、化合物は式(XIII)の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有し、

【0110】

【化35】



式(XIII)

式中、

L^1 は存在しないか、-O-、または-O-CH₂-である。

【0111】

様々な変数について上に記載された基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0112】

1つの態様において、本明細書では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が記載されている。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投

40

50

与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために処方される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は静脈内投与、皮下投与、または経口投与によって哺乳動物への投与のために処方される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投与によって哺乳動物への投与のために処方される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁剤、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、またはカプセルの形態をしている。

【 0 1 1 3 】

1つの態様では、本明細書では、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、本明細書に記載される疾患または疾病の任意の1つを処置するまたは予防する方法が記載されている。10

【 0 1 1 4 】

1つの態様では、本明細書では、治療上有効な量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の線維症の処置または予防のための方法が記載されている。他の実施形態では、線維症は L O X L 2 阻害剤を用いる処置に適している。いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症である。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、哺乳動物に第2の治療剤を投与する工程をさらに含む。20

【 0 1 1 5 】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が：(a) 哺乳動物に全身に投与され、および／または、(b) 哺乳動物に経口で投与され、および／または、(c) 哺乳動物に静脈内投与され、および／または、(d) 吸入によって投与され、および／または、(e) 経鼻投与によって投与され、あるいは、および／または、(f) 哺乳動物へ注入によって投与され、および／または、(g) 哺乳動物に局所的に投与され、および／または、(h) 点眼によって投与され、および／または、(i) 哺乳動物に直腸で投与され、および／または、(j) 哺乳動物に非全身的に、または局所的に投与される、さらなる実施形態がある。

【 0 1 1 6 】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態は、化合物が哺乳動物へ一日に一度投与されるか、または化合物が1日のスパンにわたって哺乳動物に複数回投与されるさらなる実施形態を含んでいる。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。30

【 0 1 1 7 】

疾患または疾病の処置に関する前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与に加えて、少なくとも1つの追加の薬剤の投与を含む、さらなる実施形態がある。様々な実施形態では、それぞれの薬剤は同時に含む任意の順に投与される。40

【 0 1 1 8 】

本明細書に開示された実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物はヒトに投与される。

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は経口で投与される。

【 0 1 2 1 】

包装材料と、包装材料内部の本明細書に記載される化合物、または、その薬学的に許容可能な塩と、化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に活性代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、あるいは薬学的に許容可能な溶媒和物が L O X 50

L 2 の活性の阻害、または L O X L 2 活性の阻害または減少から利益を得る疾患または疾病的 1 つ以上の症状の処置、予防、または改善のために使用されることを指示するラベルとを含む製品が提供される。

【 0 1 2 2 】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目標、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修飾が詳細な記載から当業者に明らかとなるため、詳細な記載と特定の実施例は特定の実施形態を示しつつも一例として与えられるものに過ぎないことが理解されよう。

【発明を実施するための形態】

【 0 1 2 3 】

リシリオキシダーゼ様 - 2 (L O X L 2) はリシリオキシダーゼ (L O X) ファミリーのメンバーであり、これは C u 2 + とリジンチロシルキノン (t y r o s y l q u i n o n e) (L T Q) 依存性のアミンオキシターゼを含む。このファミリーは 5 つの遺伝子を含む： 1 o x (L O X) 、 1 o x 1 1 (リシリオキシダーゼ様 - 1 、 L O X L 1) 、 L O X L 2 (L O X L 2) 、 1 o x 1 3 (リシリオキシダーゼ様 - 3 、 L O X L 3) 、および 1 o x 1 4 (リシリオキシダーゼ様 - 4 、 L O X L 4) 。 L O X ファミリーは、コラーゲンとエラスチン中のリジンとヒドロキシリシンの - アミノ基の酸化的脱アミノを触媒して、これらの分子の架橋を促すことで知られている。コラーゲンとエラスチンの架橋は細胞間マトリックスの抗張力の維持にとって必要不可欠である。

【 0 1 2 4 】

L O X L 2 は細胞間マトリックスのリモデリングにおけるその役割に加えて細胞内機能を有することが実証されている。L O X L 2 は、上皮間葉転換 (E M T) トランスデューサー (S n a i 1 1) の安定性と機能的な活性を促進することにより、 S n a i 1 1 を正に調節する。L O X L 2 は、接着斑キナーゼ (F A K) シグナル伝達経路の活性化に正に寄与し、接着斑複合体の組織化に関与する。L O X L 2 遺伝子のサイレンシングにより上皮細胞極性が再獲得され、乳腺細胞株の移動および侵襲能力が減少する。細胞接着と細胞極性の調節は細胞内の L O X L 2 によって媒介することが報告されている。L O X L 2 は、 S n a i 1 1 依存性のメカニズムと S n a i 1 1 から独立したメカニズムによって、密着結合と細胞極性の遺伝子と同様に、転写的に E - カドヘリンを抑制する。L O X L 2 は最近では染色質に関連付けられると説明されており、L O X L 2 の触媒性ドメインに依存する機能であるヒストン H 2 脱アミノに関与することが報告されている。

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は細胞内の L O X L 2 を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は細胞外の（分泌された）L O X L 2 を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は細胞外および細胞内の L O X L 2 を阻害する方法である。

【 0 1 2 6 】

線維症

L O X L 2 は、纖維形成プロセスに関与することが示されている。纖維形成プロセスは、コラーゲンのような細胞外マトリックス成分の過剰な沈着を含み、これは、不完全な臓器機能と臓器不全をもたらす身体的、生化学的、および生体力学的なマトリックス特性を変える。組織線維症も細胞形質転換と転移を直接的に促すことによって癌の進行に関係している。腫瘍は一般に正常組織より堅く、腫瘍の硬さは腫瘍の転移に影響を及ぼす。

【 0 1 2 7 】

過剰な L O X L 2 酵素活性は腫瘍の硬さの増大に関与している。高い L O X L 2 は、ウイルソン病や原発性胆汁性肝硬変に苦しむ患者の肝臓由来の線維症の病変にも関与している。さらに、L O X L 2 に特異的なモノクローナル抗体 A B 0 0 2 3 の投与は、線維症のモデルにおいて疾患を減少させるのに効果的であった。A B 0 0 2 3 は成長因子および架橋コラーゲンマトリックスと T G F ベータのシグナル伝達の産生を阻害することが示された。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 8 】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示された化合物で線維症を処置する方法で本明細書で開示される。

【 0 1 2 9 】

「線維症」は、本明細書で使用されるように、外傷、炎症、組織修復、免疫反応、細胞過形成、および腫瘍形成後に生じる細胞間マトリックス成分の蓄積を指す。

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態において、線維症を減少させるかまたは阻害するのに十分な量の、本明細書に開示される化合物に線維症の細胞または組織を接触させる工程を含む、組織中の線維症を減少させる方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、線維症は線維性疾患を含む。10

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症、肝線維症、腎線維症、心線維症、腹膜線維症、目の線維症、または皮膚の線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は肝線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は腎線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は心線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は腹膜線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は目の線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は皮膚の線維症を含む。

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態では、線維症を減らすこと、または纖維性の疾患の処置は、以下の1つ以上を減少させるか阻害することを含んでいる：細胞外マトリックスタンパク質の形成または沈着；前線維症性の細胞タイプの数（例えば、纖維芽細胞または免疫細胞の数）；線維症の病変内の細胞のコラーゲンまたはヒドロキシプロリンの含有物；纖維形成タンパク質の発現または活性；あるいは、炎症反応に関連する線維症の減少を含む。20

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は肺の線維症の疾患である。

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は肝臓の線維症の疾患である。

【 0 1 3 5 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は心臓の線維症の疾患である。30

【 0 1 3 6 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は腎臓の線維症の疾患である。

【 0 1 3 7 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は皮膚の線維症の疾患である。

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は目の線維症の疾患である。

【 0 1 3 9 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は胃腸管の線維症の疾患である。

【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は骨髄の線維症の疾患である。40

【 0 1 4 1 】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は特発性である。いくつかの実施形態では、纖維性の疾患は、疾患（例えば、感染症、炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性または癌の疾患、および/または、結合性疾患）；毒素；発作（例えば環境ハザード（例えばアスベスト、炭塵、多環式芳香族炭化水素）、たばこの煙、創傷）；医学的処置（例えば、外科的切開、化学療法、または放射線）、あるいはこれらの組み合わせに関連付けられる（例えば、これらに続発する）。

【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるL O X L 2 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物50

の線維症の処置または予防のための方法が本明細書で開示される。

【0143】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の肺機能を改善する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、哺乳動物は肺線維症を患っていると診断された。

【0144】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の特発性肺線維症を処置する方法が本明細書で開示される。

10

【0145】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増大した纖維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化を制御する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増大した纖維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化は、線維症を生じさせる。

【0146】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物中の強皮症の処置または予防のための方法が本明細書で開示される。

20

【0147】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、含む哺乳動物における望ましくないまたは異常な皮膚の肥厚を減らす方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、皮膚の肥厚は強皮症に関連付けられる。

【0148】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増大した纖維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化を制御する方法である。いくつかの実施形態では、真皮組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲンあるいは増大した纖維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化は、線維症を生じさせる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、線維症を患う哺乳動物の組織中のヒドロキシプロリン含有物を減少させる方法が本明細書に記載される。

30

【0149】

癌

LOXL2は、癌細胞の増殖、接着、運動、および浸潤に関連してシグナル伝達に関与することが示されている。具体的には、LOXL2は、腫瘍浸潤を促すために細胞の上皮間葉転換(EMT)を引き起こす。LOXL2はさらに腫瘍細胞の浸潤を増強する低酸素性の腫瘍環境下でアップレギュレートされる。LOXL2は低酸素性の腫瘍環境下で血管新生を促すことが示されている。

40

【0150】

LOXL2発現の増加は、結腸、食道腫瘍、口の扁平上皮細胞癌、喉頭の扁平上皮細胞癌、および頭頸部扁平上皮癌を抱える患者の予後不良に関係している。LOXL2は乳癌、結腸癌、胃癌、頭頸部癌、肺癌、および黑色腫に関与すると提唱されている。

【0151】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて癌を処置する方法が本明細書で開示される。

50

【0152】

用語「癌」は、本明細書で使用されるように、制御できない方法で増殖する、例によつては、転移する（拡散する）傾向のある細胞の成長異常を指す。癌のタイプとしては、限定されないが、 固形腫瘍（膀胱腫瘍、腸腫瘍、脳腫瘍、乳腫瘍、子宮内膜腫瘍、心臓腫瘍、腎臓腫瘍、肺腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、リンパ組織腫瘍（リンパ腫）、卵巣腫瘍、膵臓腫瘍、または他の内分泌器官（甲状腺）腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍（黒色腫または基底細胞癌）、または転移のあるまたは転移のない疾患の任意の段階の血液の腫瘍（白血病とリンパ腫など）が挙げられる。

【0153】

化合物

10

その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物、および薬学的に許容可能な溶媒和物を含む、本明細書に記載される化合物は、LOXL2阻害剤である。1つの態様において、本明細書では、LOXL2阻害剤とその使用について記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤は、式(I)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるリシリオキシダーゼ様-2(LOXL2)阻害剤は、リシリオキシダーゼ様-2(LOXL2)活性の阻害または減少から利益を得る哺乳動物の疾患または疾病の処置または予防で使用される。いくつかの実施形態では、疾患または疾病は線維症または癌である。いくつかの実施形態では、LOXL2阻害剤は、置換されたピリジニルメチルアミン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミン化合物は置換されたピリジン-4-イルメチルアミン化合物である。いくつかの実施形態では、置換されたピリジン-4-イルメチルアミン化合物は、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

20

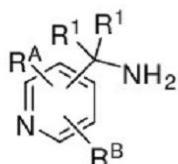
【0154】

いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式(I)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0155】

【化36】

30



式(I)

式中、

R¹はそれぞれ独立してH、D、またはFであり、

R^Aは、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(O)=O₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)OR⁵、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

40

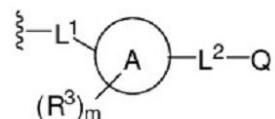
R^Bは、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(O)=O₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)OR⁵、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

50

テロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、あるいは、 R^B は

【0156】

【化37】



であり、

L^1 は存在しないか、 X^1 、 $X^1 - C_1 - C_6$ アルキレン、または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

X^1 は -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)2-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR2-、-NR2C(=O)-、または -NR2- であり、

R^2 は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-OR5、-SR5、-S(=O)R4、-S(=O)2R4、-S(=O)2N(R5)2、-NR2S(=O)2R4、-C(=O)R4、-OC(=O)R4、-CO2R5、-OCO2R4、-N(R5)2、-OC(=O)N(R5)2、-NR2C(=O)R4、-NR2C(=O)O R4、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

m は 0、1、または 2 であり、

R^4 はそれぞれ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

R^5 はそれぞれ独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、- $C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、- $C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のアリール、- $C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換のアリール）、置換または非置換のヘテロアリール、および - $C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）から選択され、あるいは、同じN原子上の2つの R^5 が、それらが結合するN原子と一体となって、置換または非置換のN含有複素環を形成し、

環Aは単環式炭素環、二環式炭素環、単環式複素環、または二環式複素環であり、

L^2 は存在しないか、- X^2 -、または - $C_1 - C_6$ アルキレン - X^2 - であり、

X^2 は -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)2-、-S(=O)2NR6-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR6-、-NR6C(=O)-、-NR6S(=O)2-、または -NR6- であり、

R^6 は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、

QはH、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、- $C_1 - C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_3 - C_8$ シク

10

20

40

50

ロアルキル)、置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁ - C₄アルキレン-(置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル)、置換または非置換のアリール、-C₁ - C₄アルキレン-(置換または非置換のアリール)、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-C₁ - C₄アルキレン-(置換または非置換のヘテロアリール)であり、ここで、Qが置換される場合、Qは1つ以上のR⁸で置換され、

あるいは、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって、環Bを形成し、環Bは置換または非置換のN含有複素環であり、環Bが置換される場合、環Bは1 - 3のR⁸で置換され、

R⁸はそれぞれ独立して、D、ハロゲン、CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、NR⁵S(=O)₂R⁴、C(=O)R⁴、OC(=O)R⁴、CO₂R⁵、OCO₂R⁴、N(R⁴)₂、OC(=O)N(R⁵)₂、-NHC(=O)R⁴、-NHC(=O)OR⁴、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆フルオロアルキル、C₁ - C₆ジュウテロアルキル、C₁ - C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃ - C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂ - C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素原子に結合する2つのR⁸基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環、あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成する。

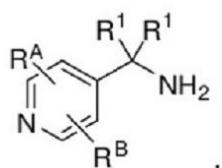
【0157】

20

任意のおよびすべての実施形態について、置換基は列挙される代替物の部分集合の中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R¹はそれぞれ独立してH、D、またはFである。他のいくつかの実施形態では、R¹はそれぞれ独立してHまたはFである。他の実施形態では、R¹はそれぞれHである。いくつかの実施形態では、R¹はそれぞれDである。いくつかの実施形態では、R¹はそれぞれFである。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は以下の構造を有する:

【0158】

【化38】



30

【0159】

いくつかの実施形態では、R^AはH、D、F、Cl、Br、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、C₁ - C₆アルキル、置換または非置換のC₃ - C₆シクロアルキル、置換または非置換のC₂ - C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^Aは、H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR⁵、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、置換または非置換の単環式のC₂ - C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^AはH、D、F、Cl、Br、-CN、-OR⁵、-CO₂R⁵、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^AはH、D、F、Cl、Br、-CN、-OR⁵、-CO₂R⁵、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、または-C(CH₃)₃である

40

50

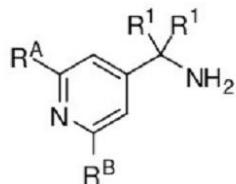
。いくつかの実施形態では、R^AはHである。

【0160】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は式(II)の以下の構造を有する：

【0161】

【化39】



10

式(II).

【0162】

いくつかの実施形態では、R^Bは、H、D、F、C1、Br、I、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換の单環式のC₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の单環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^Bは、H、D、F、C1、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR²S(=O)₂R⁴、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換の单環式のC₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の单環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^Bは、H、D、F、C1、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換の单環式のC₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の单環式のヘテロアリールである。

20

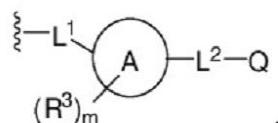
30

【0163】

いくつかの実施形態では、R^Bは

【0164】

【化40】



である。

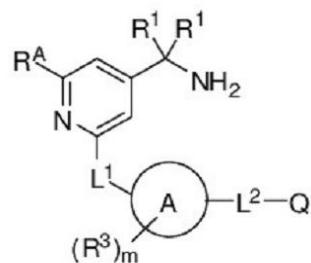
40

【0165】

いくつかの実施形態では、化合物は式(III)の以下の構造を有する：

【0166】

【化41】



式(III).

10

【0167】

いくつかの実施形態では、L¹は存在しないか、X¹、X¹-C₁-C₄アルキレン、またはC₁-C₄アルキレンである。いくつかの実施形態では、L¹は存在しないか、X¹、またはX¹-C₁-C₄アルキレンである。いくつかの実施形態では、L¹は存在しないか、またはX¹である。いくつかの実施形態では、L¹はX¹である。いくつかの実施形態では、L¹はX¹-C₁-C₄アルキレンである。

【0168】

いくつかの実施形態では、R¹はそれぞれHであり、L¹は存在しないか、X¹、またはX¹-C₁-C₆アルキレンである。

【0169】

20

いくつかの実施形態では、X¹は-O-である。

【0170】

いくつかの実施形態では、L¹は存在しないか、-O-、または-OCH₂、-C(=O)-、-C(=O)NHC₂H₅-、-NHC(=O)-、-NHC(=O)CH₂-である。

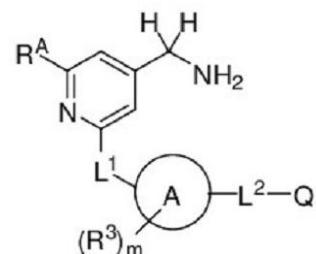
【0171】

いくつかの実施形態では、化合物は式(IV)の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0172】

30

【化42】



式(IV).

【0173】

40

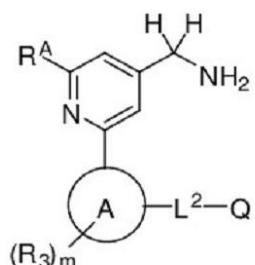
いくつかの実施形態では、L¹は-O-または-OCH₂-である。

【0174】

いくつかの実施形態では、化合物は式(V)の構造またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0175】

【化43】



式(V).

10

【0176】

いくつかの実施形態では、環Aは単環式のC₃-C₆炭素環、二環式のC₉-C₁₀炭素環、単環式のC₁-C₅複素環、二環式のC₆-C₉複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは単環式のC₃-C₆炭素環である。いくつかの実施形態では、環Aはフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、環Aはフェニルである。

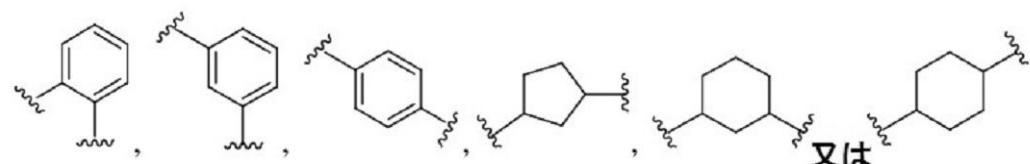
【0177】

いくつかの実施形態では、環Aは

【0178】

【化44】

20



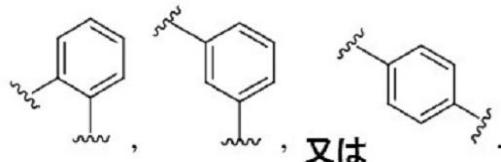
又は

である。いくつかの実施形態では、環Aは

【0179】

【化45】

30



又は

である。

【0180】

いくつかの実施形態では、環Aは二環式のC₉-C₁₀炭素環である。いくつかの実施形態では、環Aはナフチル、インダニル、インデニル、またはテトラヒドロナフチルである。

【0181】

いくつかの実施形態では、環Aは、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む単環式の複素環、0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む単環式の複素環、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環である。

40

【0182】

いくつかの実施形態では、環Aは、ピロリジニル、ピロリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、ジヒドロフラノニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼビニル、ジアゼビニル、チアゼビニル、1,2,3,6-テトラ

50

ヒドロピリジニル、インドリニル、インドリノニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ブリニル、シンノリニル、フタラジニル、ブテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

10

【0183】

いくつかの実施形態では、環 A は、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、インドリノニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、またはベンズイミダゾリルである。

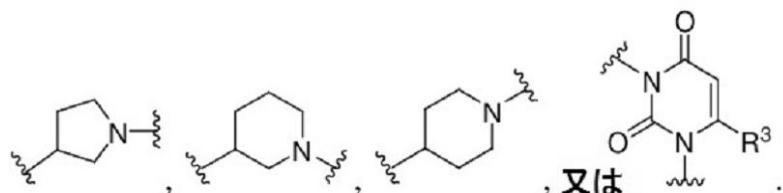
【0184】

いくつかの実施形態では、環 A は

【0185】

【化46】

20



である。

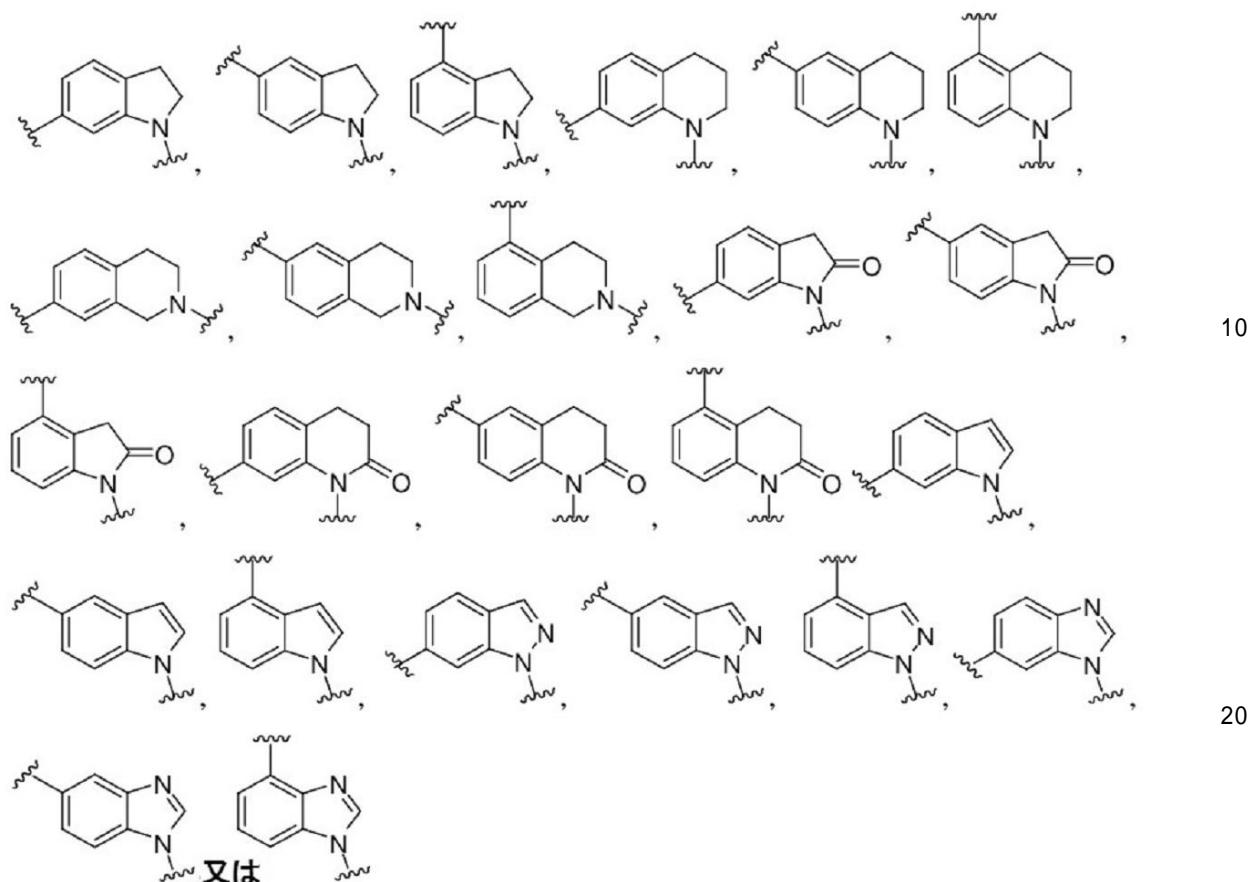
【0186】

いくつかの実施形態では、環 A は

【0187】

30

【化 4 7】



である。

〔 0 1 8 8 〕

いくつかの実施形態では、 L^2 は存在しないか、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6-$ 、または $-CH_2-C(=O)NR^6-$ である。

〔 0 1 8 9 〕

いくつかの実施形態では、QはH、置換または非置換のC₁ - C₆アルキル、置換または非置換のC₁ - C₆フルオロアルキル、置換または非置換のC₁ - C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃ - C₆シクロアルキル、-C₁ - C₂アルキレン-（置換または非置換のC₃ - C₆シクロアルキル）、置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁ - C₂アルキレン-（置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のフェニル、-C₁ - C₂アルキレン-（置換または非置換のフェニル）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-C₁ - C₂アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、Qが置換される場合、Qは1つ以上のR⁸で置換され、あるいは、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の単環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで環Bが置換される場合、環Bは1 - 3のR⁸で置換される。

【 0 1 9 0 】

いくつかの実施形態では、Qは置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル）、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のフェニル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のフェニル）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、Qが置換される場合、Qは1つ以上のR⁸で置換され、あるいは、QとR⁶は、それらが結合

するN原子と一体となって環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の单環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。

【0191】

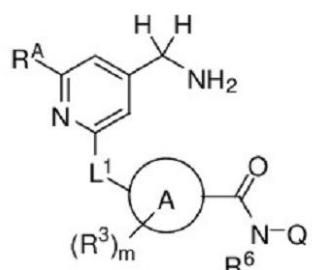
いくつかの実施形態では、L²は-C(=O)NR⁶-、または-CH₂-C(=O)NR⁶-であり、QはH、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキル、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル）、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のフェニル、-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のフェニル）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは-C₁-C₂アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、Qが置換される場合、Qは1つ以上のR⁸で置換され、あるいは、QとR⁶は、それらが結合するN原子と一体となって環Bを形成し、ここで、環Bは置換または非置換の单環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、ここで環Bが置換される場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。
10

【0192】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(VI)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有している。
20

【0193】

【化48】



式(VI).

幾つかの実施形態において、-L²-Qは-C(=O)NR⁶-Qであり；QとR⁶は、それらが結合されるN原子と一体となることで環Bを形成し、環Bは、置換又は非置換の单環式N含有複素環、又は置換又は非置換の二環式N含有複素環であり、環Bが置換されている場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。
30

【0194】

幾つかの実施形態において、QとR⁶は、それらが結合されるN原子と一体となることで環Bを形成し、環Bは、置換又は非置換のアジリジニル、置換又は非置換のアゼチジニル、置換又は非置換のピロリジニル、置換又は非置換のピロリジノニル、置換又は非置換のピペリジニル、置換又は非置換のピペリジノニル、置換又は非置換のモルホリニル、置換又は非置換のチオモルホリニル、置換又は非置換のピペラジニル、置換又は非置換のビペラジノニル、置換又は非置換のインドリニル、置換又は非置換のインドリノニル、置換又は非置換の1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、置換又は非置換1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、置換又は非置換の3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニルであり、環Bが置換されている場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。
40

【0195】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(VII)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有しており：

【0196】

10

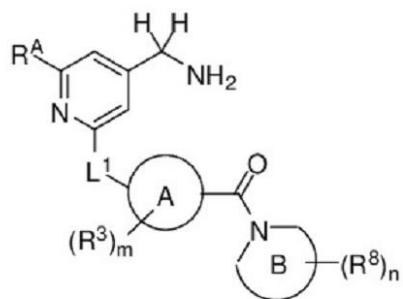
20

30

40

50

【化49】



10

式 (VII)

式中、

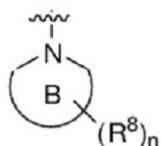
環 B は、単環式 N 含有複素環又は二環式 N 含有複素環であり；
n は 0、1、2、又は 3 である。

【0197】

幾つかの実施形態において、

【0198】

【化50】

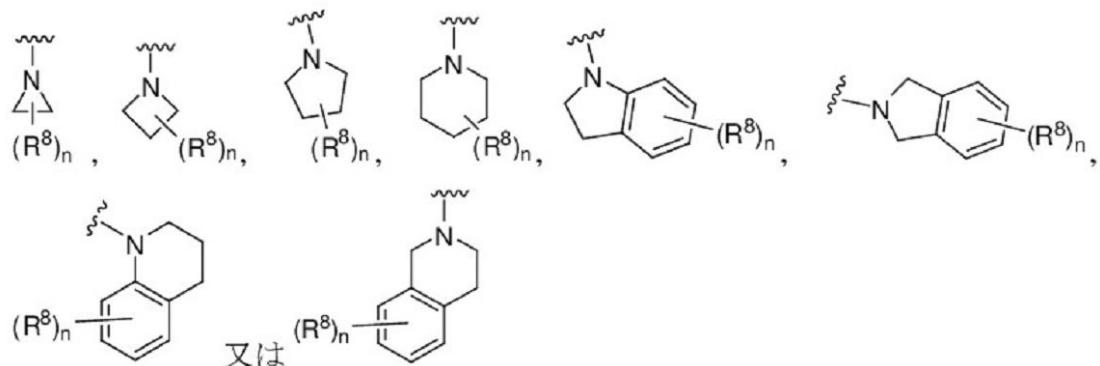


20

は

【0199】

【化51】



30

であり；

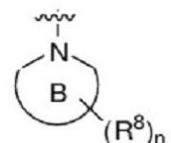
n は 0、1、又は 2 である。

【0200】

幾つかの実施形態において、

【0201】

【化52】



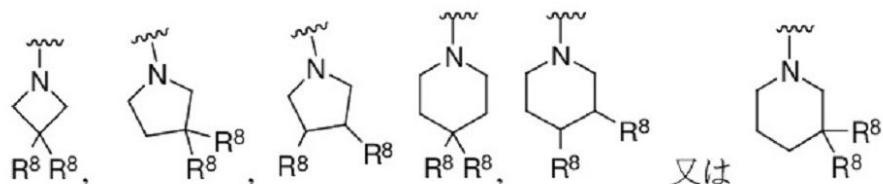
は

40

50

【0202】

【化53】



である。

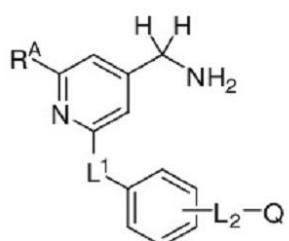
【0203】

10

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(VIII)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有しており：

【0204】

【化54】



20

式 (VIII)

式中、

L₁ は存在しないか、-O- 又は -O-CH₂- であり；

L₂ は存在しないか、-O-、-CH₂-O-、-C(=O)-、-C(=O)NR⁶-、-NR⁶-、又は -CH₂-C(=O)NR⁶- である。

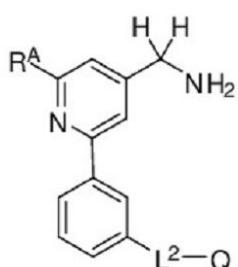
【0205】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(IX)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有している：

30

【0206】

【化55】



40

式 (IX).

【0207】

幾つかの実施形態において、L₂ は存在しないか、-O-、-C(=O)NR⁶-、又は -CH₂-C(=O)NR⁶- である。

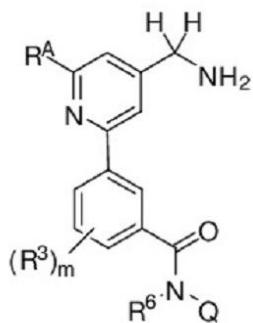
【0208】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(X)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有している：

【0209】

50

【化56】



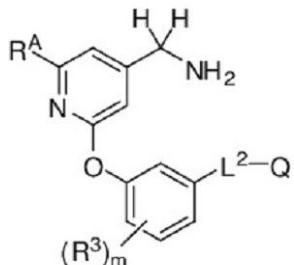
式(X).

【0210】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(XI)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有している：

【0211】

【化57】



式(XI).

【0212】

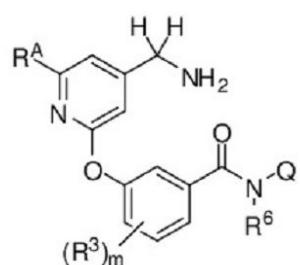
幾つかの実施形態において、L²は存在しないか、-O-、-C(=O)NR⁶-、又は-CH₂-C(=O)NR⁶-である。

【0213】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(XII)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有している：

【0214】

【化58】



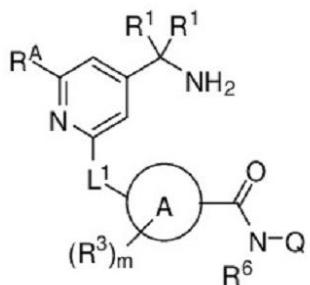
式(XII).

【0215】

1つの態様において、本明細書には、式(VI)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩が記載され：

【0216】

【化59】



10

式中、

各R¹は独立して、H、D、又はFであり；

R^Aは、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)OR⁵、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換又は非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

20

L₁は存在しないか、X₁、X₁-C₁-C₆アルキレン、又はC₁-C₆アルキレンであり；

X₁は、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR²-、-NR²C(=O)-、又は-NR²-であり；

R²は、H、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、又はC₁-C₆ジュウテロアルキルであり；

各R³は独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR²S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-NR²C(=O)OR⁴、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換又は非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

30

mは0、1、又は2であり；

各R⁴は独立して、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換又は非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択され；

40

各R⁵は独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換又は非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、-C₁-C₄アルキレン-(置換又は非置換のC₃-C₈シクロアルキル)、置換又は非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₄アルキレン-(置換又は非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル)、置換又は非置換のアリール、-C₁-C₄アルキレン-(置換又は非置換のアリール)、置換又は非置換のヘテロアリール、及び-C₁-C₄アルキレン-(置換又は非置換のヘテロアリール)から選択され；

又は、同じN原子上の2つのR⁵は、それらが結合されるN原子と一体となることで置換

50

又は非置換のN含有複素環を形成し；

環Aは、単環式炭素環、二環式炭素環、単環式複素環、又は二環式複素環であり；

R⁶は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、又はC₁-C₆ジュウテロアルキルであり；

Qは、置換又は非置換のC₁-C₆アルキル、置換又は非置換のC₁-C₆フルオロアルキル、置換又は非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換のC₃-C₈シクロアルキル、-C₁-C₄アルキレン-(置換又は非置換のC₃-C₈シクロアルキル)、置換又は非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-C₁-C₄アルキレン-(置換又は非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル)、置換又は非置換のアリール、-C₁-C₄アルキレン-(置換又は非置換型のアリール)、置換又は非置換のヘテロアリール、或いは-C₁-C₄アルキレン-(置換又は非置換のヘテロアリール)であり；

ここで、Qが置換されている場合、Qは1以上のR⁸で置換され；

又はQとR⁶は、それらが結合されるN原子と一体となることで環Bを形成し、環Bは、置換又は非置換のN含有複素環であり、環Bが置換されている場合、環Bは1-3のR⁸で置換され；

各R⁸は独立して、D、ハロゲン、CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、NR₅S(=O)₂R⁴、C(=O)R⁴、OC(=O)R⁴、CO₂R⁴、OCO₂R⁴、N(R⁴)₂、OC(=O)N(R⁵)₂、-NHC(=O)R⁴、-NHC(=O)OR⁴、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換又は非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換又は非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

又は、同じ炭素原子に結合される2つのR⁸基は、それらが結合される炭素原子と一体となることで、置換又は非置換の炭素環、或いは置換又は非置換の複素環のいずれかを形成する。

【0217】

幾つかの実施形態において、R^Aは、H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR₂S(=O)₂R⁴、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、C₁-C₆アルキル、置換又は非置換のC₃-C₆シクロアルキル、置換又は非置換のC₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のフェニル、又は置換又は非置換の単環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、R^Aは、H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR⁵、-CO₂R⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、置換又は非置換の単環式C₂-C₆ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のフェニル、或いは置換又は非置換の単環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、R^Aは、H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR⁵、-N(R⁵)₂、-NR²C(=O)R⁴、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、又は-C(CH₃)₃である。幾つかの実施形態において、R^AはHである。

【0218】

幾つかの実施形態において、R¹はHである。

【0219】

幾つかの実施形態において、各R¹はHである。L₁は存在しないか、X₁、又はX₁-C₁-C₆アルキレンである。

【0220】

幾つかの実施形態において、X₁は-O-である。

【0221】

幾つかの実施形態において、L₁は存在しないか、-O-、-O-CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)NHCH₂-、-NHC(=O)-、又は-NHC(=O)CH₂

10

20

30

40

50

- である。

【0222】

幾つかの実施形態において、 L_1 は - O - 、又は - O - CH₂ - である。

【0223】

幾つかの実施形態において、環 A は、単環式 C₃ - C₆ 炭素環、二環式 C₅ - C₁₂ 炭素環、単環式 C₁ - C₅ 複素環、二環式 C₅ - C₁₀ 複素環である。

【0224】

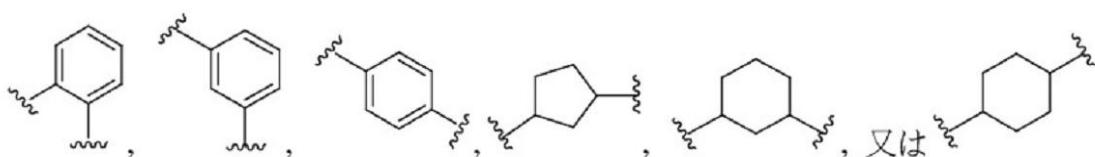
幾つかの実施形態において、環 A は、単環式 C₃ - C₆ 炭素環、二環式 C₉ - C₁₀ 炭素環、単環式の C₁ - C₅ 複素環、二環式 C₆ - C₉ 複素環である。

【0225】

幾つかの実施形態において、環 A は単環式 C₃ - C₆ 炭素環である。幾つかの実施形態において、環 A は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。幾つかの実施形態において、環 A はフェニルである。幾つかの実施形態において、環 A は

【0226】

【化60】



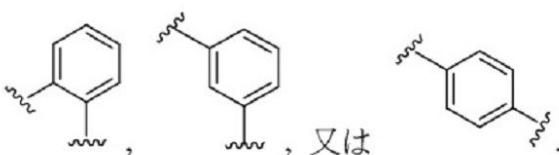
10

20

である。幾つかの実施形態において、環 A は

【0227】

【化61】



30

である。

【0228】

幾つかの実施形態において、環 A は二環式 C₅ - C₁₂ 炭素環である。幾つかの実施形態において、環 A は、縮合された C₅ - C₁₂ 炭素環、架橋された C₅ - C₁₂ 炭素環、又はスピロ環状 C₅ - C₁₂ 炭素環である、二環式 C₅ - C₁₂ 炭素環である。

【0229】

幾つかの実施形態において、環 A は二環式 C₉ - C₁₀ 炭素環である。幾つかの実施形態において、環 A は、ナフチル、インダニル、インデニル、又はテトラヒドロナフチルである。

40

【0230】

幾つかの実施形態において、環 A は、1 - 4 の N 原子及び 0 又は 1 つの O 又は S 原子を含有する単環式複素環、0 - 4 の N 原子及び 1 つの O 又は S 原子を含有する単環式複素環、1 - 4 の N 原子及び 0 又は 1 つの O 又は S 原子を含有する二環式複素環、又は 0 - 4 の N 原子及び 1 つの O 又是 S 的原子を含有する二環式複素環である。

【0231】

幾つかの実施形態において、環 A は、ピロリジニル、ピロリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、ジヒドロフラノニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ア

50

ジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、キセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、インドリニル、インドリノニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ブリニル、シンノリニル、フタラジニル、ブテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、又はアザインドリルである。

【0232】

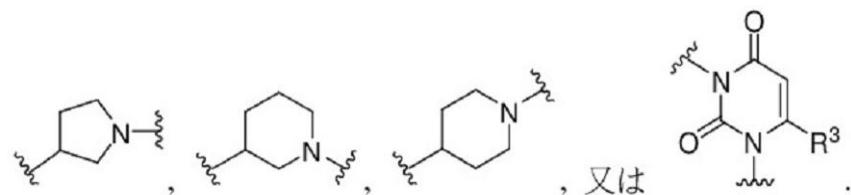
幾つかの実施形態において、環Aは、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、インドリノニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、又はベンズイミダゾリルである。

【0233】

幾つかの実施形態において、環Aは

【0234】

【化62】



である。

【0235】

幾つかの実施形態において、環Aは、縮合された二環式C₅-C₁₀複素環、架橋された二環式C₅-C₁₀複素環、或いはスピロ二環式C₅-C₁₀複素環である、1-4のN原子及び0又は1つのO又はS原子を含有する二環式C₅-C₁₀複素環、又は、0-4のN原子及び1つのO又はS原子を含有する二環式複素環である。

【0236】

幾つかの実施形態において、環Aは

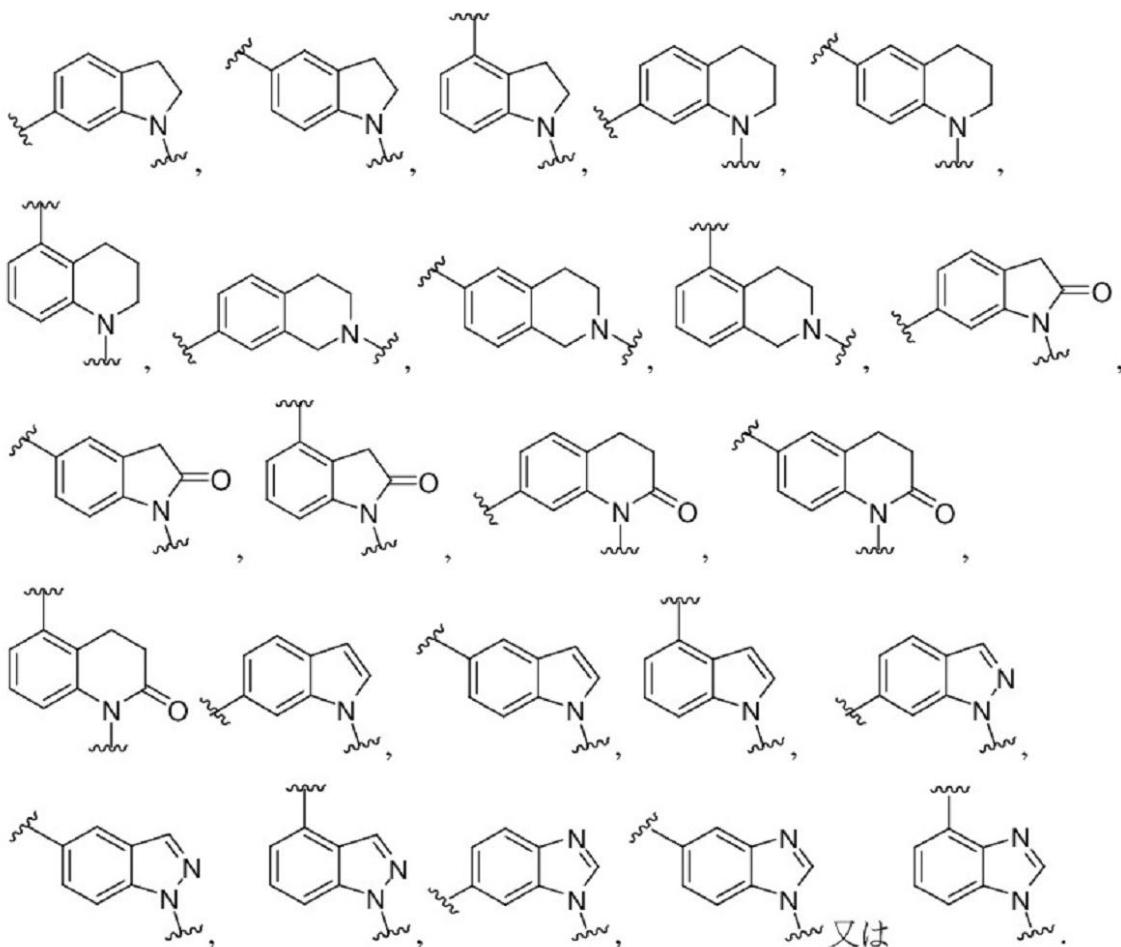
【0237】

10

20

30

【化 6 3】



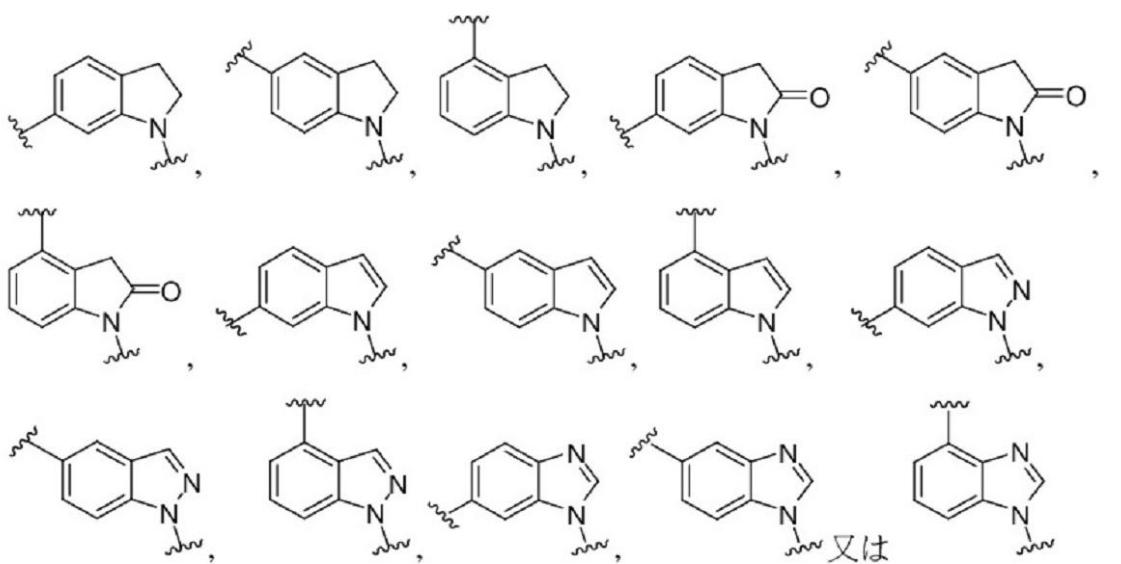
である。

【 0 2 3 8 】

幾つかの実施形態において、環 A は

【 0 2 3 9 】

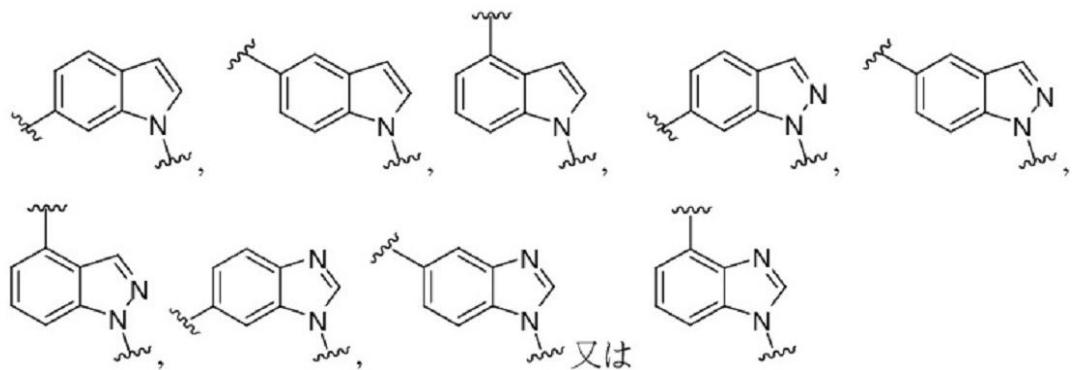
【化 6 4】



である。幾つかの実施形態において、環 A は

【 0 2 4 0 】

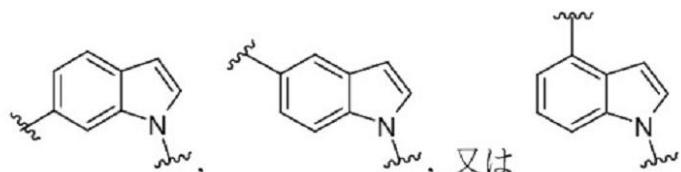
【化65】



である。幾つかの実施形態において、環Aは

【0241】

【化66】



である。

【0242】

幾つかの実施形態において、環Aは、1 - 4のN原子及び0又は1つのO又はS原子を含有する二環式複素環、或いは、0 - 4のN原子及び1つのO又はSの原子を含有する二環式複素環である。

【0243】

幾つかの実施形態において、環Aは、縮合された二環式C₅ - C₁₀ヘテロシクロアルキル、架橋された二環式C₅ - C₁₀ヘテロシクロアルキル、或いはスピロ二環式C₅ - C₁₀ヘテロシクロアルキルである、1 - 4のN原子及び0又は1つのO又はS原子を含有する二環式C₅ - C₁₀ヘテロシクロアルキル、又は、0 - 4のN原子及び1つのO又はS原子を含有する二環式複素環である。

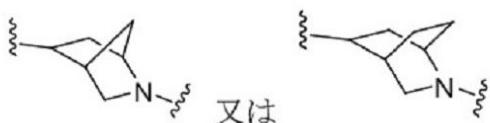
30

【0244】

幾つかの実施形態において、環Aは、

【0245】

【化67】



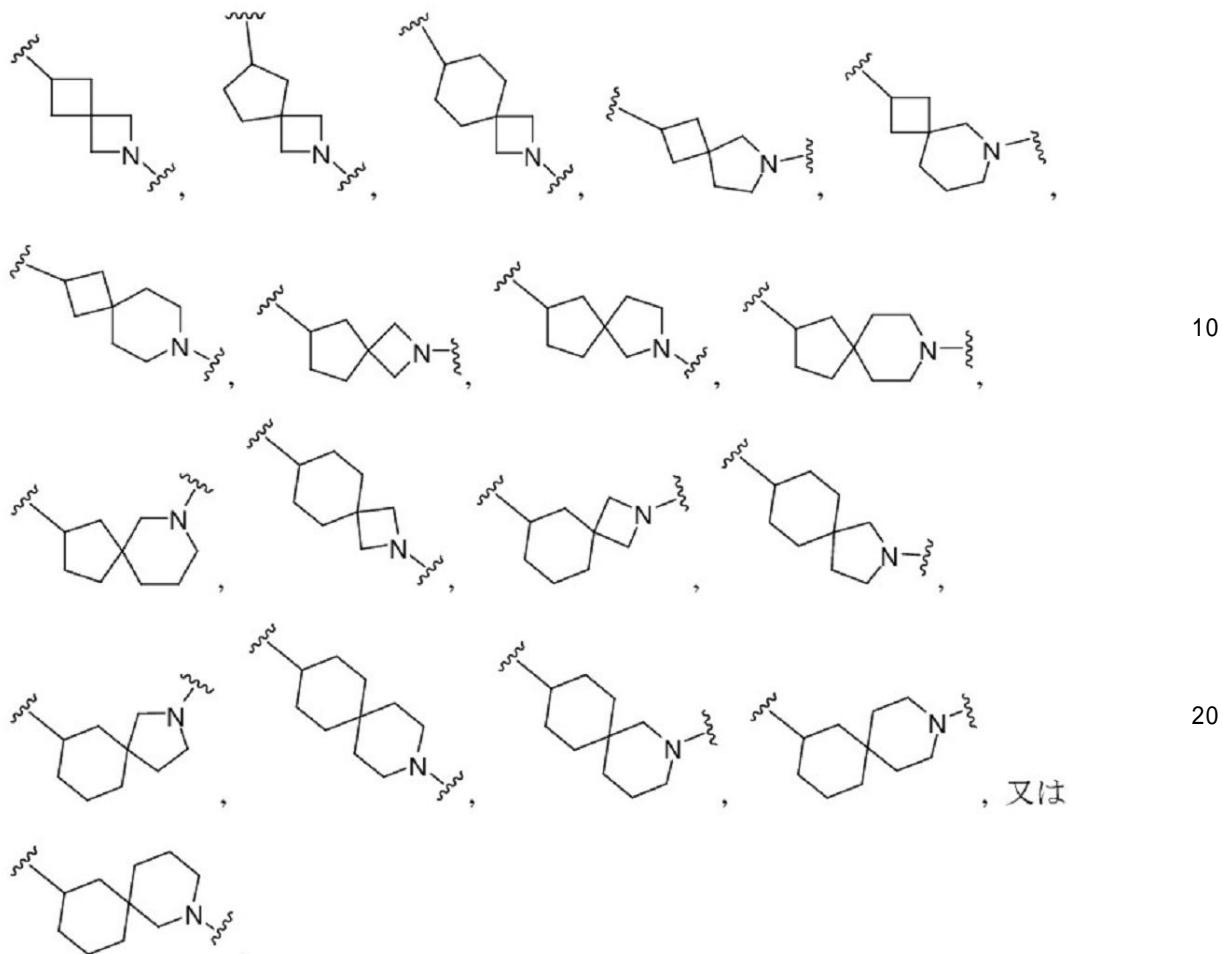
である、架橋された二環式C₅ - C₁₀ヘテロシクロアルキルである。

【0246】

幾つかの実施形態において、環Aは、

【0247】

【化 6 8】



である、スピロ二環式 C₅ - C₁₀ ヘテロシクロアルキルである。

【0248】

幾つかの実施形態において、Q は、置換又は非置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、-C₁ - C₂ アルキレン - (置換又は非置換の C₃ - C₆ シクロアルキル)、置換又は非置換の C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、-C₁ - C₂ アルキレン - (置換又は非置換の C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル)、置換又は非置換のフェニル、-C₁ - C₂ アルキレン - (置換又は非置換型のフェニル)、置換又は非置換のヘテロアリール、或いは-C₁ - C₂ アルキレン - (置換又は非置換のヘテロアリール) であり；ここで、Q が置換されている場合、Q は 1 以上の R⁸ で置換され；又は Q と R⁶ は、それらが結合される N 原子と一緒にすることで環 B を形成し、環 B は、置換又は非置換の単環式 N 含有複素環、又は置換又は非置換の二環式 N 含有複素環であり、環 B が置換されている場合、環 B は 1 - 3 の R⁸ で置換される。

【0249】

幾つかの実施形態において、Q と R⁶ は、それらが結合される N 原子と一緒にすることで環 B を形成し、環 B は、置換又は非置換の単環式 N 含有複素環、或いは置換又は非置換の二環式 N 含有複素環であり、環 B が置換されている場合、環 B は 1 - 3 の R⁸ で置換される。

【0250】

幾つかの実施形態において、Q と R⁶ は、それらが結合される N 原子と一緒にすることで環 B を形成し、環 B は、置換又は非置換のアジリジニル、置換又は非置換のアゼチジニル、置換又は非置換のピロリジニル、置換又は非置換のピロリジノニル、置換又は非置換のピペリジニル、置換又は非置換のピペリジノニル、置換又は非置換のモルホリニル、置換又は非置換のチオモルホリニル、置換又は非置換のピペラジニル、置換又は非置換のビ

40

50

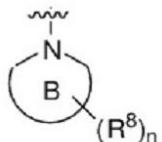
ペラジノニル、置換又は非置換のインドリニル、置換又は非置換のインドリノニル、置換又は非置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、置換又は非置換1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、置換又は非置換の3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニルであり、環Bが置換されている場合、環Bは1-3のR⁸で置換される。

【0251】

幾つかの実施形態において、-NR⁶Qは

【0252】

【化69】



10

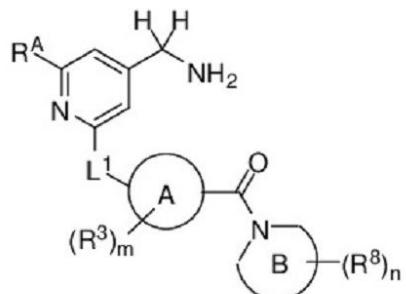
である。

【0253】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(VII)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有しており：

【0254】

【化70】



20

式(VII)

30

式中、

環Bは、単環式N含有複素環又は二環式N含有複素環であり；

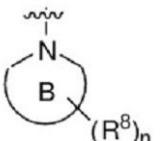
nは0、1、2、又は3である。

【0255】

幾つかの実施形態において、

【0256】

【化71】

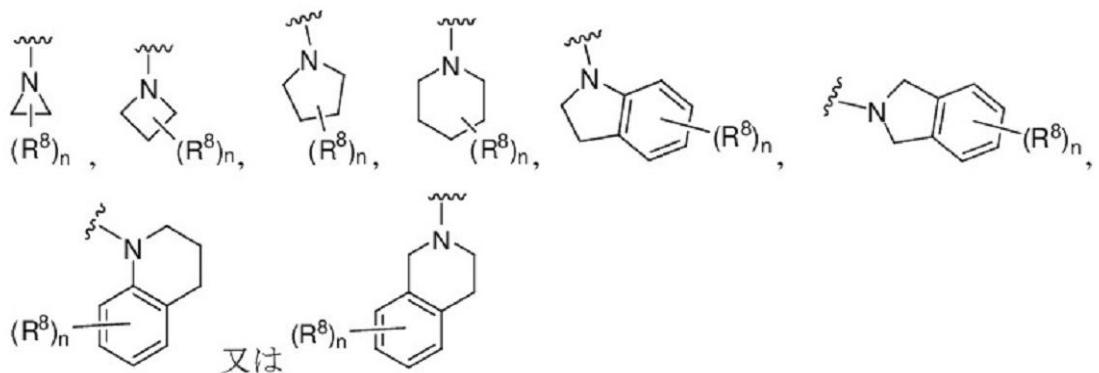


40

は

【0257】

【化72】



であり；

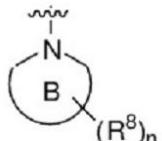
n は 0、1、又は 2 である。

【0258】

幾つかの実施形態において、

【0259】

【化73】

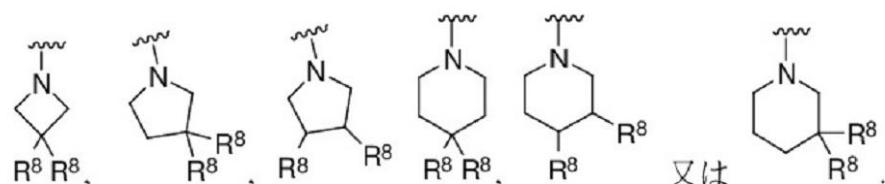


20

は

【0260】

【化74】



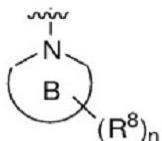
である。

【0261】

幾つかの実施形態において、

【0262】

【化75】

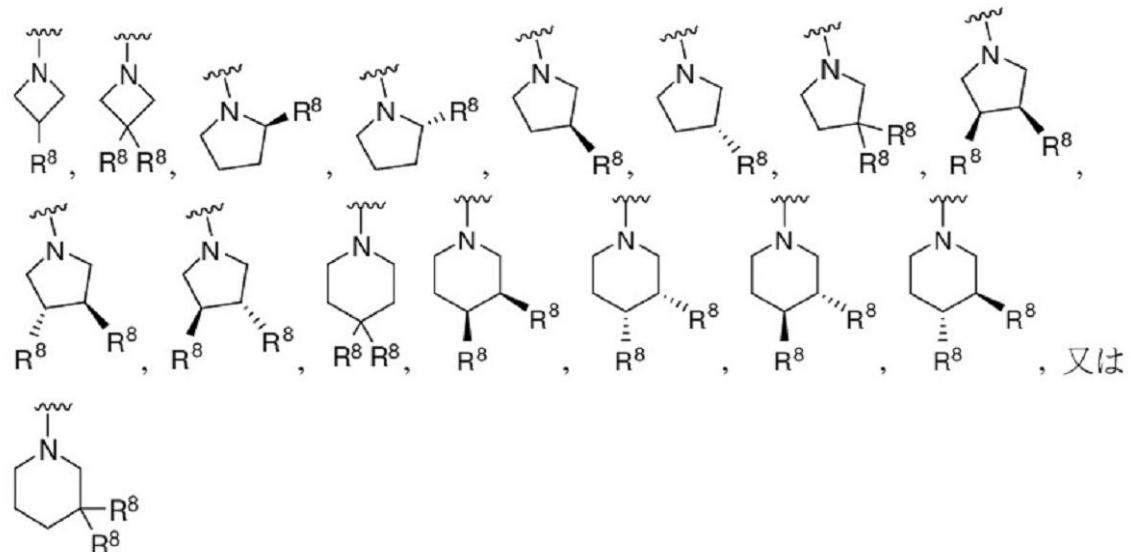


40

は

【0263】

【化76】

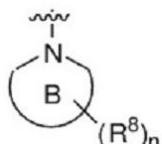


である。幾つかの実施形態において、

【0264】

【化77】

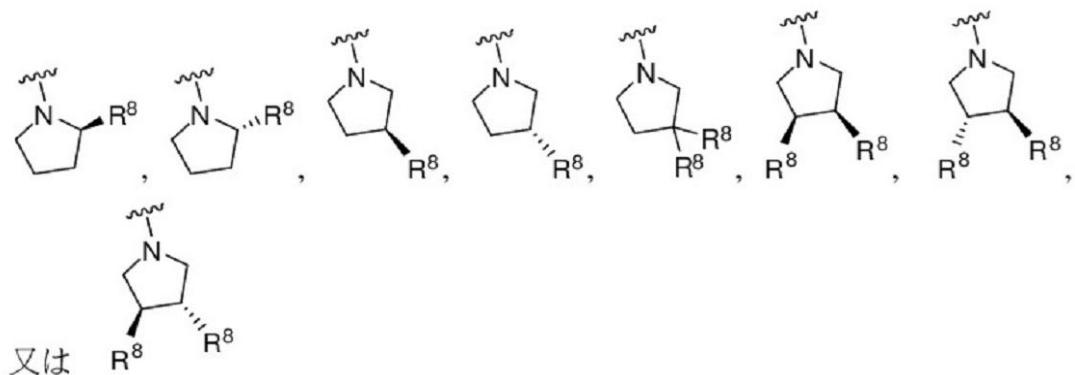
20



は

【0265】

【化78】

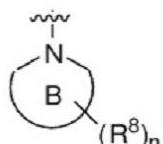


である。幾つかの実施形態において、

40

【0266】

【化79】

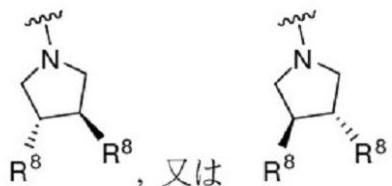


は

【0267】

50

【化 8 0】

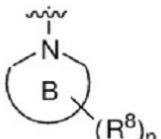


である。幾つかの実施形態において、

【0 2 6 8】

【化 8 1】

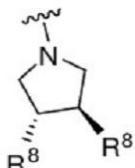
10



は

【0 2 6 9】

【化 8 2】

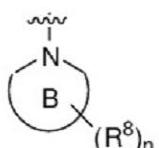


20

である。幾つかの実施形態において、

【0 2 7 0】

【化 8 3】

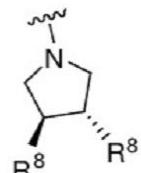


30

は

【0 2 7 1】

【化 8 4】



40

である。

【0 2 7 2】

幾つかの実施形態において、各 R⁸ は独立して、D、F、Cl、CN、-OH、-OC
H₃、-OCH₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)
₂N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、OC(=O)CH₃、-CO₂H、-CO₂C
H₃、-CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH(CH₃)₂、-CO₂C(CH₃)₃、-
NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CCH、-CF₃、-CH
₂CF₃、又は-OCH₂OHである。

【0 2 7 3】

50

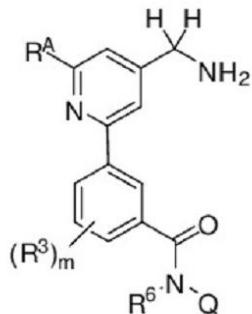
幾つかの実施形態において、同じ炭素原子に結合される 2 つの R⁸ 基は、それらが結合される炭素原子と一体となることで、置換又は非置換の単環式の 3 ~ 6 員の炭素環、或いは置換又は非置換の単環式の 3 ~ 6 員の複素環のいずれかを形成する。

【0274】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(X)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有している：

【0275】

【化85】



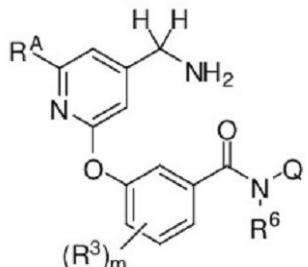
式(X).

【0276】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(XII)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有している：

【0277】

【化86】



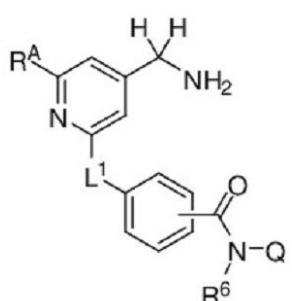
式(XII).

【0278】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、式(VIII)の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有しており：

【0279】

【化87】



式(XIII)

10

20

30

40

50

式中、

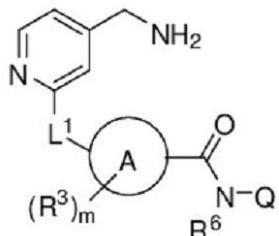
L_1 は存在しないか、 - O - 又は - O - C H₂ - である。

【0280】

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の構造を有している：

【0281】

【化88】



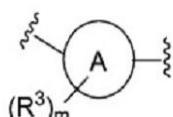
10

【0282】

幾つかの実施形態において、 - L_1 - は、表1に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、

【0283】

【化89】

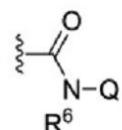


20

は、表1に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、

【0284】

【化90】



30

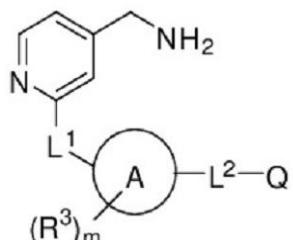
は、表1に記載されるようなものである。

【0285】

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の構造を有している：

【0286】

【化91】



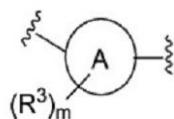
40

【0287】

幾つかの実施形態において、 - L_1 - は、表2に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、

【0288】

【化92】



は、表2に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、-L²-Qは、表2に記載されるようなものである。

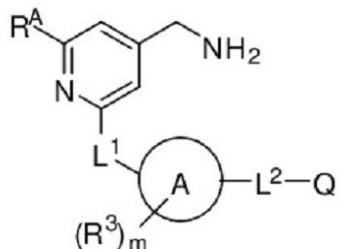
【0289】

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の構造を有している：

10

【0290】

【化93】



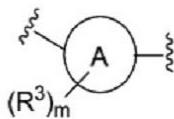
20

【0291】

幾つかの実施形態において、L₁は、表3に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、-L₁-は、表3に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、

【0292】

【化94】



30

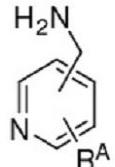
は、表3に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、-L²-Qは、表3に記載されるようなものである。

【0293】

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の構造を有している：

【0294】

【化95】



40

【0295】

幾つかの実施形態において、R^Aは本明細書に記載されるようなものである。幾つかの実施形態において、R^Aは、表4に記載されるようなものである。

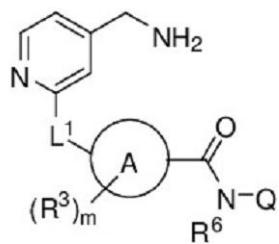
【0296】

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、表1に記載されるものを含むが、これらに限定されない：

【0297】

【表 1 - 1】

表 1



10

化合物の番号	-L ¹ -		
1-1	-		
1-2 (ラセミ体)	-		
1-3	-		
1-4	-		
1-5	-		
1-6 (ラセミ体)	-		
1-7	-		

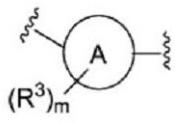
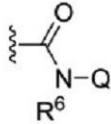
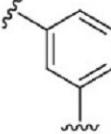
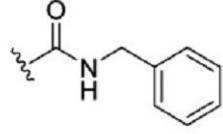
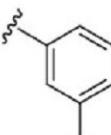
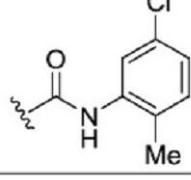
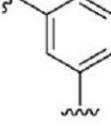
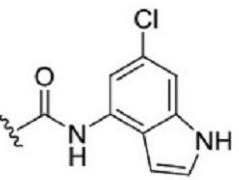
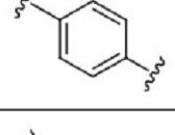
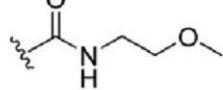
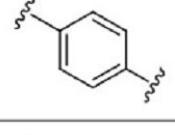
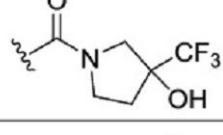
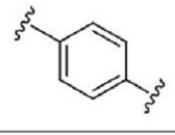
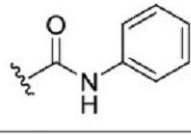
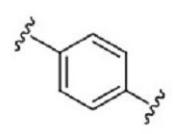
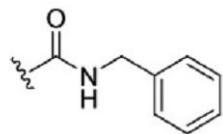
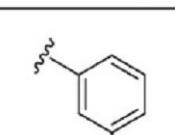
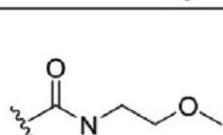
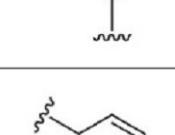
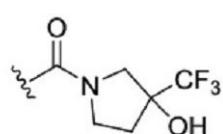
20

30

40

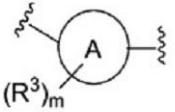
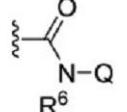
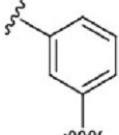
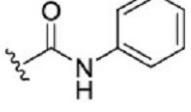
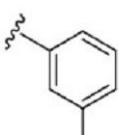
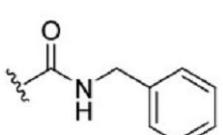
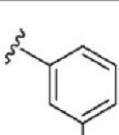
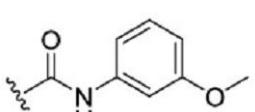
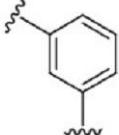
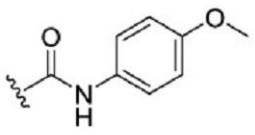
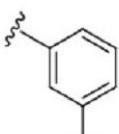
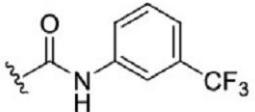
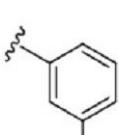
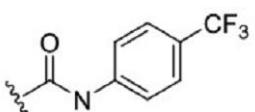
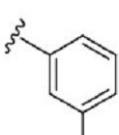
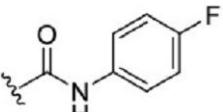
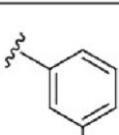
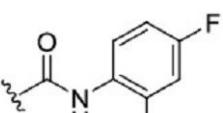
【 0 2 9 8 】

【表 1 - 2】

化合物の番号	-L ¹ -			
1-8	-			10
1-9	-			
1-10	-			20
1-11	O			
1-12 (ラセミ体)	O			30
1-13	O			
1-14	O			
1-15	O			40
1-16 (ラセミ体)	O			

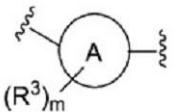
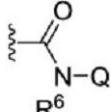
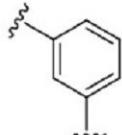
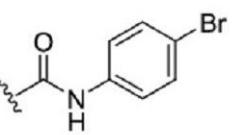
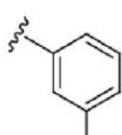
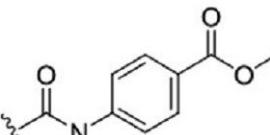
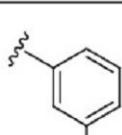
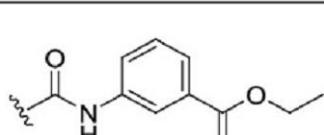
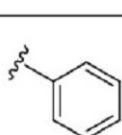
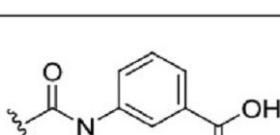
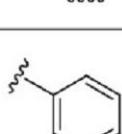
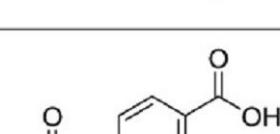
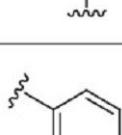
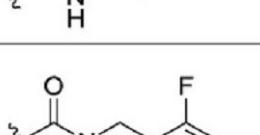
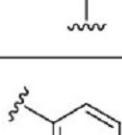
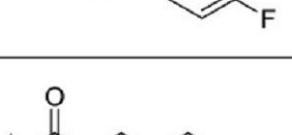
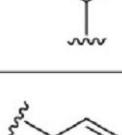
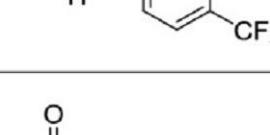
【0299】

【表 1 - 3】

化合物の番号	-L ¹ -			
1-17	O			10
1-18	O			
1-19	O			20
1-20	O			
1-21	O			30
1-22	O			
1-23	O			40
1-24	O			

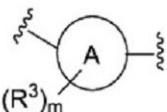
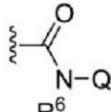
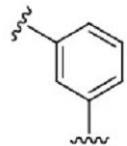
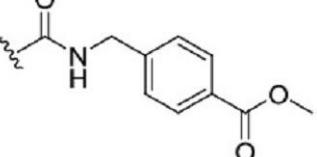
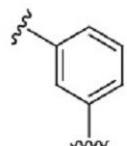
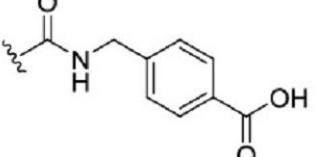
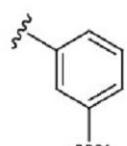
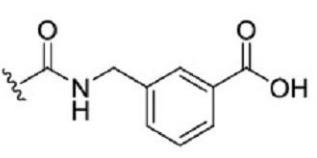
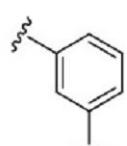
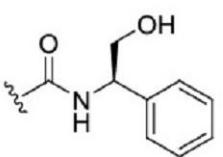
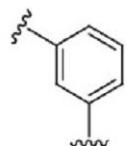
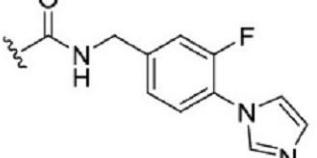
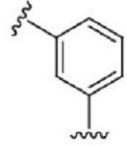
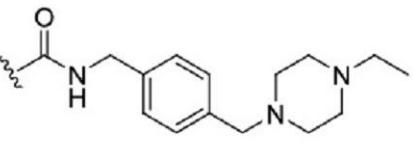
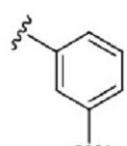
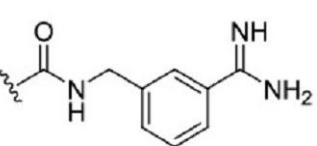
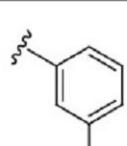
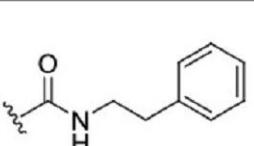
【0300】

【表 1 - 4】

化合物の番号	L^1			
1-25	O			10
1-26	O			
1-27	O			20
1-28	O			
1-29	O			30
1-30	O			
1-31	O			40
1-32	O			

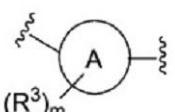
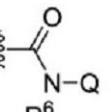
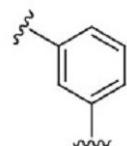
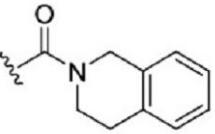
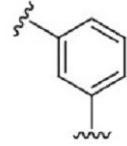
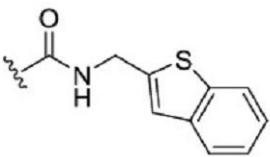
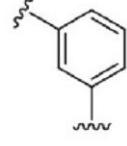
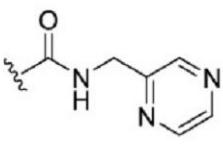
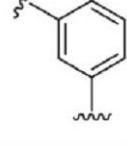
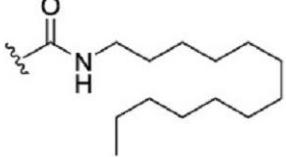
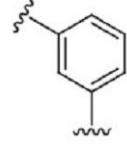
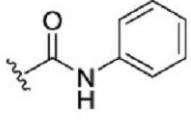
【0301】

【表 1 - 5】

化合物の番号	-L ¹ -			
1-33	O			10
1-34	O			
1-35	O			20
1-36	O			
1-37	O			30
1-38	O			
1-39	O			40
1-40	O			

【0302】

【表 1 - 6】

化合物の番号	-L ¹ -			
1-41	O			10
1-42	O			
1-43	O			20
1-44	O			
1-45	OCH ₂			30

【0303】

幾つかの実施形態において、本明細書には、以下のような化合物が記載される：

4 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - メトキシエチル)ベンズアミド（化合物1 - 1）；

ラセミ体 - (4 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)フェニル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン（化合物1 - 2）；

4 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - フェニルベンズアミド（化合物1 - 3）；

4 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - ベンジルベンズアミド（化合物1 - 4）；

3 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - メトキシエチル)ベンズアミド（化合物1 - 5）；

ラセミ体 - (3 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)フェニル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン（化合物1 - 6）；

3 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - フェニルベンズアミド（化合物1 - 7）；

3 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - ベンジルベンズアミド（化合物1 - 8）；

40

50

3 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) ベンズアミド (化合物 1 - 9) ;
 3 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - N - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 4 - イル) ベンズアミド (化合物 1 - 10) ;
 4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド (化合物 1 - 11) ;
 ラセミ体 - 4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン (化合物 1 - 12) ;
 4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズアミド (化合物 1 - 13) ;
 4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ベンジルベンズアミド (化合物 1 - 14) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド (化合物 1 - 15) ;
 ラセミ体 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン (化合物 1 - 16) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズアミド (化合物 1 - 17) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ベンジルベンズアミド (化合物 1 - 18) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (3 - メトキシフェニル) ベンズアミド (化合物 1 - 19) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - メトキシフェニル) ベンズアミド (化合物 1 - 20) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (化合物 1 - 21) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (化合物 1 - 22) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - フルオロフェニル) ベンズアミド (化合物 1 - 23) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ベンズアミド (化合物 1 - 24) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - プロモフェニル) ベンズアミド (化合物 1 - 25) ;
4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) 安息香酸メチルエステル (化合物 1 - 26) ;
3 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) 安息香酸エチルエステル (化合物 1 - 27) ;
3 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) 安息香酸 (化合物 1 - 28) ;
4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) 安息香酸 (化合物 1 - 29) ;
3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) ベンズアミド (化合物 1 - 30) ;
3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ベンズアミド (化合物 1 - 31) ;
3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - プロモベンジル) ベンズアミド (化合物 1 - 32) ;

20

30

40

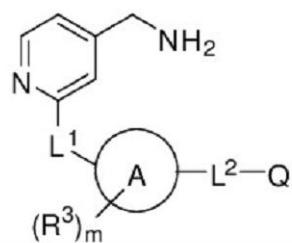
50

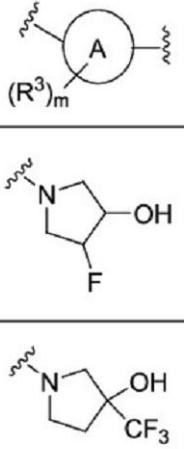
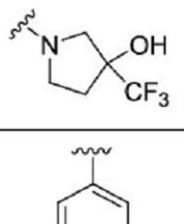
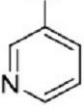
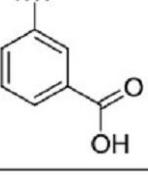
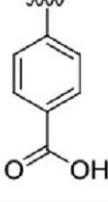
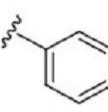
4 - ((3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メ
 チル) 安息香酸メチルエステル (化合物 1 - 3 3) ;
 4 - ((3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メ
 チル) 安息香酸 (化合物 1 - 3 4) ;
 3 - ((3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メ
 チル) 安息香酸 (化合物 1 - 3 5) ;
 (R) - 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 - ヒド
 ロキシ - 1 - フェニルエチル) ベンズアミド (化合物 1 - 3 6) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (3 - フルオロ - 4
 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジル) ベンズアミド (化合物 1 - 3 7) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - (4 - エチル
 ピペラジン - 1 - イル) ベンジル) ベンズアミド (化合物 1 - 3 8) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (3 - カルバムイミ
 ドイルベンジル) ベンズアミド (化合物 1 - 3 9) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェネチルベンズア
 ミド (化合物 1 - 4 0) ;
 (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) (3 , 4 - ジ
 ヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メタノン (化合物 1 - 4 1) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (ベンゾ [b] チオ
 フェン - 2 - イルメチル) ベンズアミド (化合物 1 - 4 2) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (ピラジン - 2 - イ
 ルメチル) ベンズアミド (化合物 1 - 4 3) ;
 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - トリデシルベンズア
 ミド (化合物 1 - 4 4) ;
 3 - (((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - N - フェニル
 ベンズアミド (化合物 1 - 4 5) ;
 或いはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【 0 3 0 4 】

【表 2 - 1】

表2



化合物の番号	$\text{-L}^1\text{-}$	$\text{(R}^3\text{)}_m$	$\text{-L}^2\text{-Q}$
2-1 (ラセミ体 トランス)	-		-
2-2 (ラセミ体)	-		-
2-3	-		-
2-4	-		-
2-5	-		-
2-6	-		-
2-7	O		-

10

20

30

40

【0305】

【表 2 - 2】

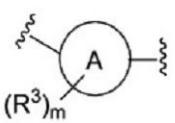
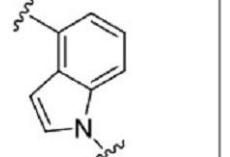
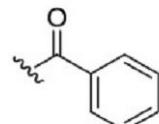
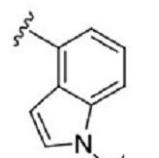
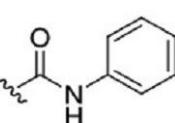
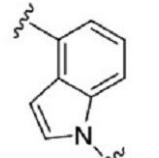
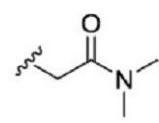
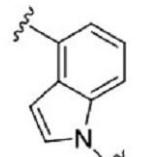
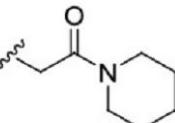
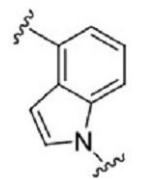
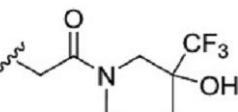
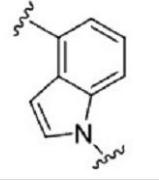
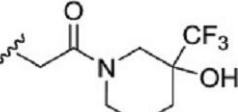
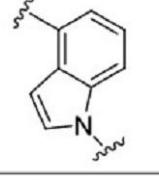
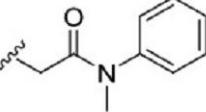
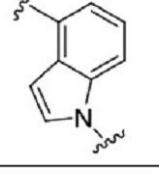
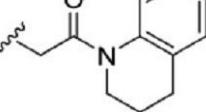
化合物の番号	-L ¹ -		-L ² -Q
2-8	O		
2-9	O		-
2-10	O		
2-11	O		
2-12	O		
2-13	O		
2-14	O		
2-15	O		

【0306】

【表 2 - 3】

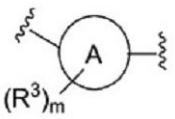
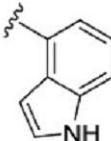
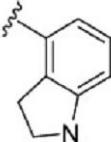
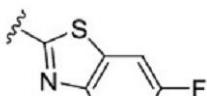
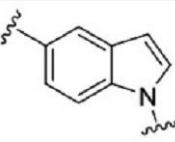
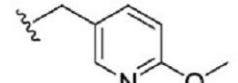
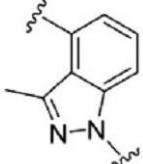
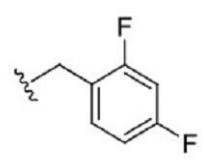
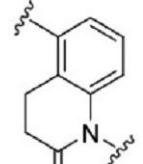
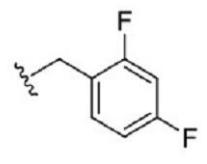
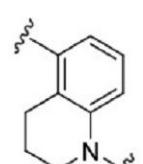
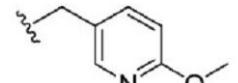
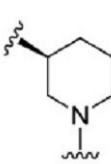
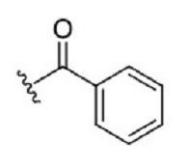
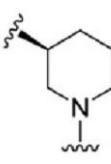
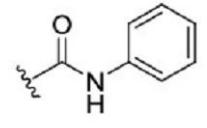
化合物の番号	$\cdot L^1 \cdot$	$(R^3)_m$	$\cdot L^2 \cdot Q$
2-16	O		
2-17	O		
2-18	O		
2-19	O		
2-20	O		
2-21	O		
2-22	O		
2-23	O		

【表 2 - 4】

化合物の番号	$-L^1-$		$-L^2-Q$	
2-24	O			10
2-25	O			
2-26	O			20
2-27	O			
2-28 (enant-1)	O			30
2-29 (enant-2)	O			
2-30	O			40
2-31	O			

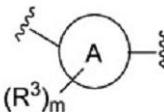
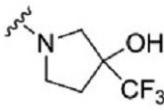
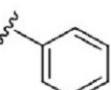
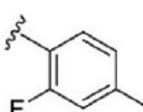
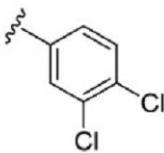
【0308】

【表 2 - 5】

化合物の番号	-L ¹ -		-L ² -Q	
2-32	O		-	10
2-33	O			
2-34	O			20
2-35	O			
2-36	O			30
2-37	O			
2-38	O			40
2-39	O			

【0309】

【表 2 - 6】

化合物の番号	-L ¹ -		-L ² -Q
2-40 (ラセミ体)	C(=O)		-
2-41	C(=O)NHCH ₂		-
2-42	NHC(=O)		-
2-43	NHC(=O)CH ₂		-

【0310】

幾つかの実施形態において、本明細書には、以下のような化合物が記載される：

ラセミ体 - トランス - (1 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - オール (化合物 2 - 1) ;

ラセミ体 - 1 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 3 - オール (化合物 2 - 2) ;

[2, 3' - ピピリジン] - 4 - イルメタンアミン (化合物 2 - 3) ;

(2 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン (化合物 2 - 4) ;

3 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)安息香酸 (化合物 2 - 5) ;

4 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)安息香酸 (化合物 2 - 6) ;

(2 - フェノキシピリジン - 4 - イル)メタンアミン (化合物 2 - 7) ;

(2 - (3 - フェノキシフェノキシ)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン (化合物 2 - 8) ;

4 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)安息香酸 (化合物 2 - 9) ;

(2 - ((1 - ベンジル - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン (化合物 2 - 10) ;

(2 - ((1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン (化合物 2 - 11) ;

(2 - ((1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン (化合物 2 - 12) ;

(2 - ((1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン (化合物 2 - 13) ;

(2 - ((1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン (化合物 2 - 14) ;

(2 - ((1 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - インドール - 4

10

20

30

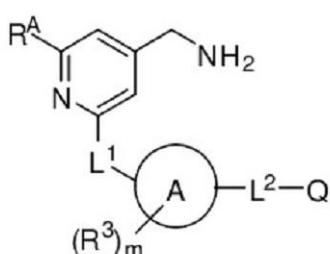
40

50

- イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 1 5) ;
 (2 - ((1 - (キノリン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ)
 ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 1 6) ;
 (2 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H -
 インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 1 7)
 ;
 (2 - ((1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリ
 ジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 1 8) ;
 (2 - ((1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 -
 イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 1 9) ;
 (2 - ((1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オ
 キシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 2 0) ;
 (2 - ((1 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール
 - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 2 1) ;
 (2 - ((1 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピ
 リジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 2 2) ;
 (2 - ((3 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 H - インドール - 4 - イル
) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 2 3) ;
 (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1
 - イル) (フェニル) メタノン (化合物 2 - 2 4) ;
 4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェニル - 1 H - イ
 ンドール - 1 - カルボキサミド (化合物 2 - 2 5) ;
 2 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール
 - 1 - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド (化合物 2 - 2 6) ;
 2 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール
 - 1 - イル) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン (化合物 2 - 2 7) ;
 (R) 又は (S) - 2 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ)
 - 1 H - インドール - 1 - イル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)
 ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (エナンチオマー - 1) (化合物 2 - 2 8) ;
 (R) 又は (S) - 2 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ)
 - 1 H - インドール - 1 - イル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)
 ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (エナンチオマー - 2) (化合物 2 - 2 9) ;
 2 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール
 - 1 - イル) - N - メチル - N - フェニルアセトアミド (化合物 2 - 3 0) ;
 2 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール
 - 1 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) エタノン (化合物
 2 - 3 1) ;
 (2 - ((1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 3 2) ;
 (2 - ((1 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) インドリン - 4 - イ
 ル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 3 3) ;
 (2 - ((1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 5
 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 3 4) ;
 (2 - ((1 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 4
 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン (化合物 2 - 3 5) ;
 5 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 - (2 , 4 - ジフルオ
 ロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (化合物 2 - 3 6) ;
 5 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 - ((6 - メトキシピ
 リジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (化合物 2
 - 3 7) ;

(S) - (3 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - イル) (フェニル)メタノン(化合物2 - 38)；
 (S) - 3 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド(化合物2 - 39)；
 ラセミ体 - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン(化合物2 - 40)；
 4 - (アミノメチル) - N - ベンジルピコリンアミド(化合物2 - 41)；
 N - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド(化合物2 - 42)；
 N - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル)アセトアミド(化合物2 - 43)；
 或いはそれらの薬学的に許容可能な塩。 10
 【0311】
 【表3】

表3



化合物の番号	R ^A	-L ¹ -		-L ² -Q
3-1		O		
3-2		O		
3-3		O		

【0312】

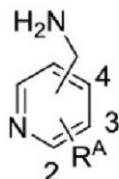
幾つかの実施形態において、本明細書には、以下のような化合物が記載される：
 4 - (アミノメチル) - N , N - ジメチル - 6 - (3 - フェノキシフェノキシ)ピリジン - 2 - アミン(化合物3 - 1)；
 4 - (アミノメチル) - N - (2 - メトキシエチル) - 6 - (3 - フェノキシフェノキシ)ピリジン - 2 - アミン(化合物3 - 2)； 50

(2-(4-フルオロフェニル)-6-(3-フェノキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン(化合物3-3)；
或いはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【0313】

【表4】

表4



化合物の番号	\mathbf{R}^A	場所
4-1	2-F	3
4-2	3-F	4
4-3	2-F	4
4-4	2-CF ₃	4
4-5	2-Cl	4
4-6	2-OBn	4
4-7	2-O- <i>c</i> -ヘキシル	4
4-8	2-(4-フルオロフェノキシ)	4
4-9	2-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)	4
4-10	2-(1-ピロリジノ)	4
4-11	2-(イミダゾール-1-イル)	4
4-12	2-(4-エチルピペラジン-1-イル)	4
4-13	2-((2-メトキシエチル)カルバモイル)	4
4-14	2-(3,3,3-トリフルオロプロパンアミド)	4

【0314】

幾つかの実施形態において、本明細書には、以下のような化合物が記載される：

2-フルオロ-3-(アミノメチル)ピリジン(化合物4-1)；

3-フルオロ-4-(アミノメチル)ピリジン(化合物4-2)；

10

20

30

40

50

2 - フルオロ - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 3) ;
 2 - トリフルオロメチル - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 4) ;
 2 - クロロ - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 5) ;
 2 - ベンジルオキシ - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 6) ;
 2 - シクロヘキシリオキシ - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 7) ;
 2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 8) ;
 2 - (2 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 9) ;
 2 - (1 - ピロリジノ) - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 10) ;
 2 - (イミダゾール - 1 - イル) - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 11) ;
 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (アミノメチル) ピリジン (化合物 4 - 12) ;
 4 - (アミノメチル) - N - (2 - メトキシエチル) ピコリンアミド (化合物 4 - 13) ;
 4 - (アミノメチル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピコリンアミド (化合物 4 - 14) ;
 或いはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【0315】

様々な変形について上述される基の任意の組み合わせが、本明細書で考慮される。本明細書を通じて、基とその置換基は、当業者によって選択されることで安定した部分と化合物を提供する。

10

【0316】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。同様に、同じタイプの活性を持つこのような化合物の活性代謝物は、本開示の範囲に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態のみでなく、非溶媒和形態でも存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書で開示されるものと考慮される。

20

【0317】

「薬学的に許容可能な」は、本明細書で使用されるように、化合物の生物活性又は特性を無効化せず、且つ総体的に無毒である、担体或いは希釈剤のような物質を指し、即ち、該物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、又は、この物質が含まれる組成物のどの成分とも有害に相互作用することなく、個体に投与される。

30

【0318】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、治療上活性な薬剤の形態を指し、これは、適切なアニオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のカチオン形態、又は、代替的な実施形態において、適切なカチオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のアニオン形態から成る。Hand book of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley - VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1 - 19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim / Zurich : Wiley - VCH / VHCA, 2002。医薬品の塩は一般に、非イオン性の種よりも胃液と腸液で可溶性が強く、且つ迅速に溶解可能であり、従って、固形剤形に役立つ。更に、その溶解度がしばしばpHに応じたものであるため、消化管の1つ又は別の部分における選択的な溶解が可能であり、こうした能力は遅延放出及び徐放の挙動の1つの態様として操作可能である。更に、塩形成分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生

40

50

体膜の通過を調節することができる。

【0319】

幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される化合物を酸と反応させることにより得られる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物（即ち、遊離塩基形態）は塩基性であり、有機酸又は無機酸と反応される。無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、及びメタリン酸を含むが、これらに限定されない。有機酸は、限定されないが、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエト酸；2 , 2 - ジクロロ酢酸；2 - ヒドロキシエタンスルホン酸；2 - オキソグルタル酸；4 - アセトアミド安息香酸；4 - アミノサリチル酸；酢酸；アジピン酸；アスコルビン酸（L）；アスパラギン酸（L）；ベンゼンスルホン酸；安息香酸；樟脑酸（+）；カンフル - 10 - スルホン酸（+）；カブリン酸（デカン酸）；カブロン酸（ヘキサン酸）；カブリル酸（オクタノン酸）；炭酸；桂皮酸；クエン酸；シクラミン酸；ドデシル硫酸；エタン - 1 , 2 - ニスルホン酸；エタンスルホン酸；ギ酸；フマル酸；ガラクトタル酸；ゲンチジン酸；グルコヘプトン酸（D）；グルコン酸（D）；グルクロン酸（D）；グルタミン酸；グルタル酸；グリセロリン酸；グリコール酸；馬尿酸；イソ酪酸；乳酸（DL）；ラクトビオン酸；ラウリン酸；マレイン酸；リンゴ酸（-L）；マロン酸；マンデル酸（DL）；メタンスルホン酸；フマル酸モノメチル、ナフタレン - 1 , 5 - ニスルホン酸；ナフタレン - 2 - スルホン酸；ニコチン酸；オレイン酸；シュウ酸；パルミチン酸；パモ酸；リン酸；プロピオン酸；ピログルタミン酸（-L）；サリチル酸；セバシン酸；ステアリン酸；コハク酸；硫酸；酒石酸（+L）；チオシアノ酸；トルエンスルホン酸（P）；及びウンデシレン酸を含む。10

【0320】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、塩化物塩、硫酸塩、臭化物塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩として調製される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、塩酸塩として調製される。

【0321】

幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される化合物を塩基と反応させることにより得られる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は酸性であり、塩基と共に反応される。そのような状況において、本明細書に記載される化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、又はアルミニウムのイオンと置き換えられる。場合によつては、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N - メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と調和する。他の場合において、本明細書に記載される化合物は、限定されないがアルギニンやリジンなどのアミノ酸を持つ塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物を持つ塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。幾つかの実施形態において、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N - メチルグルカミン塩、又はアンモニウム塩として調製される。幾つかの実施形態において、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩として調製される。30

【0322】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は、溶媒付加形態を含むことを理解されたい。幾つかの実施形態において、溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の何れかの溶媒を含み、且つ水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成される。水和物は溶媒が水である時に形成され、又は、アルコラートは溶媒がアルコールである時に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に都合よく調製又は形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態でも随意に存在し得る。40

【0323】

本明細書に記載される方法及び製剤は、本明細書に記載される化合物のN-オキシド(適切な場合)、結晶形態(多形体としても知られる)、又は薬学的に許容可能な塩、同様に、同じタイプの活性を持つこのような化合物の活性代謝物の使用を含む。

【0324】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の有機ラジカルの部位(例えば、アルキル基、芳香環)は、様々な代謝反応に敏感である。有機ラジカル上での適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を減らし、最小化し、又は除去する。特異的な実施形態において、代謝反応に対する芳香環の感受性を減少、最小化、又は除去するのに適切な置換基は、ほんの一例ではあるが、ハロゲン、重水素、アルキル基、ハロアルキル基、又はジュウテロアルキル基である。10

【0325】

別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体的に(例えば、放射性同位体を用いて)、又は、限定されないが発色団又は蛍光部分、生物発光標識、又は化学発行標識の使用を含む、他の手段により標識化される。

【0326】

本明細書に記載される化合物は、同位体的に標識化された化合物を含み、1以上の原子が、通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる、原子質量又は質量数を持つ原子と置き換えられるという事実が無ければ、前記化合物は、本明細書に提示される様々な式及び構造に列挙されたものと同じである。本化合物に組み込むことが出来る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、及び塩素の同位体であり、例えば、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cなどである。20 1つの態様において、本明細書に記載される同位体的に標識化された化合物、例えば、³Hや¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物及び/又は基質組織分布アッセイに役立つ。1つの態様において、重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボでの半減期の増加、又は必要投与量の減少といった、より大きな代謝的安定性から生じる特定の治療上の利点をもたらす。

【0327】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1以上の立体中心を備えており、各立体中心は、R又はSの配置の何れかに独立して存在する。本明細書に提示される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、アトロブ异性体、及びエピマーの形態、同様にそれらの適切な混合物全てを含む。本明細書に提供される化合物及び方法は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン(E)、及びツザメン(Z)異性体、同様にそれらの適切な混合物を全て含む。30

【0328】

個々の立体異性体は、所望される場合、立体選択的合成及び/又はキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離などの方法により得られる。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分解剤と反応させて一対のジアステレオ異性体の化合物/塩を形成し、ジアステレオマーを分離し、及び、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、化合物の個々の立体異性体として調製される。幾つかの実施形態において、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を用いて行われる。別の実施形態において、ジアステレオマーは、溶解度の差異に基づき分離/分解技術によって分離される。他の実施形態において、立体異性体の分離は、クロマトグラフィー、又はジアステレオマー塩の形成により、及び、再結晶、又はクロマトグラフィー、或いはそれらの任意の組み合わせにより実行される。文献「Jean Jacques, Andre Coll et, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc, 1981」を参照。幾つかの実施形態において、立体異性体は立体選択的合成により得られる。40

【0329】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビポで親薬物へと変換される薬剤を表す。幾つかの状況において、プロドラッグは、親薬物よりも容易に投与しやすいため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であるが、親薬物はそうではない。プロドラッグは輸送体のための基質でもよい。更に又は代替的に、プロドラッグはまた、親薬物以上に改善された医薬組成物の溶解度を有する。幾つかの実施形態において、プロドラッグの設計は、有効な水溶性を増加させる。プロドラッグの限定されない例は、本明細書に記載される化合物であり、これは、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後代謝的に加水分解されることで活性部分をもたらす。プロドラッグの更なる例は、ペプチドが代謝されることで活性部分を明らかにする、酸基に結合された短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）である。特定の実施形態において、インビポでの投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、又は治療上活性な形態へと化学的に変換される。特定の実施形態において、プロドラッグは、1以上の工程又はプロセスによって、化合物の生物学的、薬学的、又は治療上活性な形態へと酵素的に代謝される。

【0330】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、限定されないが、エステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの四級誘導体、N-マンニッヒ塩基、シップ塩基、アミノ酸接合体、リン酸エステル、及びスルホン酸エステルを含む。例えば、各々が引用により本明細書に組み込まれる、*Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and *Method in Enzymology*, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krøsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; 及びBundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38を参照。幾つかの実施形態において、本明細書に開示された化合物におけるヒドロキシル基は、プロドラッグを形成するために使用され、ここで、ヒドロキシル基は、アシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどに組み込まれる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示された化合物におけるヒドロキシル基は、カルボン酸基をもたらすためにヒドロキシルが後にインビポで代謝されるプロドラッグである。幾つかの実施形態において、カルボキシル基が、エステル又はアミド（即ちプロドラッグ）をもたらすために使用され、これは後にインビポで代謝されることでカルボン酸基をもたらす。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、アルキルエステルのプロドラッグとして調製される。

【0331】

本明細書に明記されるように、プロドラッグがインビポで代謝されることで本明細書に記載される化合物をもたらす、本明細書に記載される化合物のプロドラッグの形態は、請求の範囲内に含まれる。場合によっては、本明細書に記載される化合物の一部は、別の派生的又は活性な化合物のためのプロドラッグである。

【0332】

追加の又は更なる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、必要とする生物体への投与後に代謝され、それにより、所望の治療効果を含む所望の効果をもたらすために、後に使用される代謝物質を生成する。

【0333】

本明細書に開示される化合物の「代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の

誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」は、本明細書で使用されるように、有機体によって特定の物質が変化するプロセス（加水分解反応、及び酵素により触媒された反応などを含むが、これらに限定されない）の全体を指す。従って、酵素は化合物に対して特異的な構造上の変化を生成し得る。例えば、チトクローム P 450 は、様々な酸化反応及び還元反応を触媒する一方で、ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、及び遊離スルフヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。本明細書に開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与及び宿主から採取した組織サンプルの解析により、又は肝細胞を用いた化合物のインビトロでのインキュベーション及び得られた化合物の分析のいずれかにより、随意に特定される。

【0334】

<化合物の合成>

本明細書に記載される式（I）の化合物は、標準的な合成技術を使用して、又は当該技術分野で知られている方法を本明細書中に記載されている方法と併用して合成される。

【0335】

特に指示がない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術、及び薬理学の従来の方法が使用される。

【0336】

化合物は、例えば「March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc」に記載されるものなど、通常の標準有機化学技術を使用して調製される。溶媒、反応温度、反応時間の変化、及び様々な化学試薬や他の反応条件などの本明細書に記載される合成形質転換の代替的な反応条件が用いられることがある。出発物質は市販の供給源から入手可能であるか、又は容易に調製される。

【0337】

ピリジンは、周知の有名な合成経路を用いて調製され（Allais et al. Chem. Rev., 2014, 114, p 10829 - 10868 及び引用文献を参照）、これらは更に、様々な方法を用いて官能化されることで 2 - 置換ピリジンをもたらす。幾つかの実施形態において、2 - クロロピリジンは、適切な塩素化試薬を使用してピリジンを直接塩素化することで得られる。幾つかの実施形態において、塩素化試薬は Cl₂ である。幾つかの実施形態において、2 - クロロピリジンは、POCl₃ による 2 - ヒドロキシピリジンの処理により調製される。他の実施形態において、2 - クロロピリジンは、適切な塩素化試薬によるピリジン - N - オキシドの塩素化によって調製される。幾つかの実施形態において、塩素化試薬は POCl₃、ホスゲン、又はトリホスゲンである。2 - アミノピリジンは、様々な方法によって調製される。幾つかの実施形態において、2 - アミノピリジンは、ザンドマイヤー反応を使用して 2 - ハロピリジンに変換される。他の実施形態において、2 - アミノピリジンは、t - ブチルアミン / Ts₂O による処理、その後のインサイツの脱保護を介する、対応する N - オキシドの反応から調製される（Yin et al., J. Org. Chem., 2007, 72, p 4554 - 4557、及び引用文献を参照）。

【0338】

幾つかの実施形態において、一般構造 1 - 2 を持つ式（I）の O 結合化合物が、模式図 1 に示されるように調製される。

【0339】

10

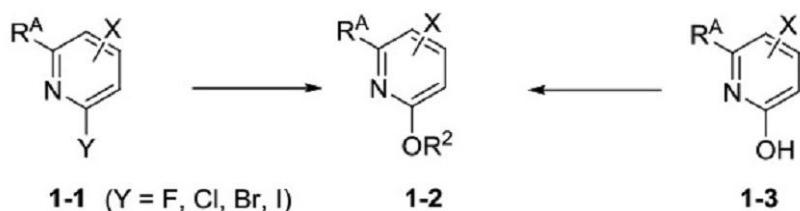
20

30

40

【化96】

模式図1



10

【0340】

幾つかの実施形態において、4 - 置換 - 2 - ハロピリジン 1 - 1 を、適切な極性溶媒を用いて強塩基の存在下で適切に置換されたアルコール R²OH で処理することにより、1 - 2 を得る。幾つかの実施形態において、強塩基は KOtBu である。幾つかの実施形態において、極性溶媒は DMF である。幾つかの実施形態において、R² がアリール又はヘテロアリールである場合、適切でより穏やかな塩基を利用してもよい。幾つかの実施形態において、より穏やかな塩基は Cs₂CO₃ である。他の実施形態において、1 - 2 は、2 - ヒドロキシピリジン(2 - ピリドン) 1 - 3 から調製される。幾つかの実施形態において、O - アルキル化を、適切な有機溶媒において適切な塩基及びアルキル化剤により行い、1 - 2 を得る。幾つかの実施形態において、適切な塩基は Ag₂CO₃ である。他の実施形態において、適切なアルキル化剤は R₂-Br 又は R₂-I である。他の実施形態において、Mitsunobu 条件が、同じ形質転換を達成するために使用される。両方の場合において、N - アルキル化生成物も得られる場合もある。

20

【0341】

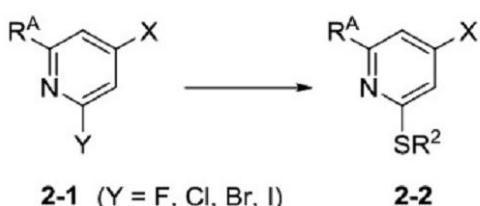
幾つかの実施形態において、2 - チオアルキルピリジン / 2 - チアアリールピリジンが、模式図2に示されるように調製される。

【0342】

【化97】

模式図2

30



【0343】

幾つかの実施形態において、2 - チオアルキルピリジン / 2 - チオアリールピリジン 2 - 2 (硫黄結合を含む式(I)の化合物)は、適切な溶媒における、適切なチオール R²SH 及び適切な塩基による、対応する 2 - ハロピリジン 2 - 1 の処理により調製される。幾つかの実施形態において、適切な塩基は Cs₂CO₃ である。幾つかの実施形態において、適切な溶媒は DMF である。

40

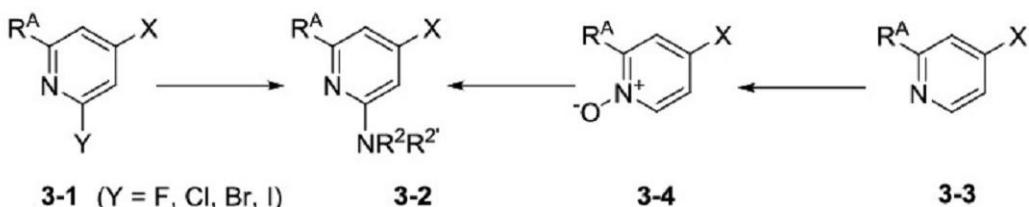
【0344】

幾つかの実施形態において、アミン連結基 (Y = N R² R²') が存在する式(I)の化合物は、模式図3に従って合成される。

【0345】

【化98】

模式図3



10

【0346】

幾つかの実施形態において、適切な有機溶媒においてアミン $\text{NHR}^2\text{R}'^2$ と適切な塩基を用いた 2 - ハロピリジン 3 - 1 の求核置換は、3 - 2 をもたらす。幾つかの実施形態において、熱と圧力が反応を促進する。幾つかの実施形態において、適切な塩基は KOtBu である。幾つかの実施形態において、適切な有機溶媒は DMF である。幾つかの実施形態において、パラジウム又は銅触媒も使用される。幾つかの実施形態において、一般構造 3 - 3 のピリジンは、適切な酸化剤を使用して N-オキシド (3 - 4) に酸化される。幾つかの実施形態において、適切な酸化剤は mCPBA である。幾つかの実施形態において、溶媒中のプロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBrOP) と適切な有機塩基の存在下でのアミン $\text{NHR}^2\text{R}'^2$ による N-オキシド の処理は 20 3 - 2 をもたらす (*Londregan Org. Lett.*, 2010, 12, p 5254 - 5257 を参照)。幾つかの実施形態において、適切な有機塩基は iPrEt_2N である。幾つかの実施形態において、適切な溶媒は CH_2Cl_2 である。

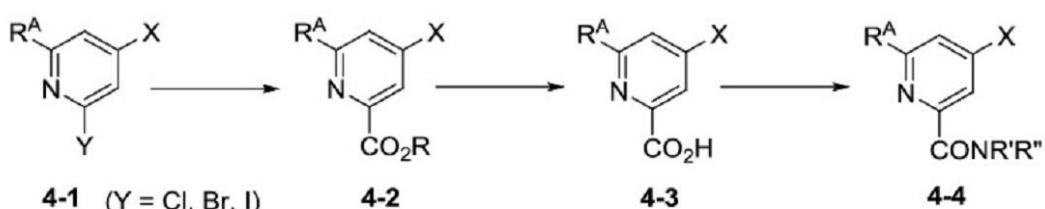
【0347】

幾つかの実施形態において、アミド結合を含む式(I)の化合物 (4 - 4) が、模式図 4 に示されるように調製される。

【0348】

【化99】

模式図4



30

【0349】

幾つかの実施形態において、2 - ハロピリジン 4 - 1 を、適切な有機溶媒において適切なパラジウム触媒と適切な塩基の存在下で CO により処理することで、エステル 4 - 2 を得る。幾つかの実施形態において、パラジウム触媒は $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ である。幾つかの実施形態において、塩基は NaOAc である。幾つかの実施形態において、有機溶媒は MeOH である。幾つかの実施形態において、適切な有機溶媒を含む水性 LiOH を使用してエステルを加水分解することで、酸 4 - 3 を得る。幾つかの実施形態において、有機溶媒は MeOH 又は THF である。幾つかの実施形態において、適切に置換されたアミン $\text{HNR}'\text{R}''$ との標準のペプチド結合反応条件を使用して、アミド 4 - 4 を得る。

【0350】

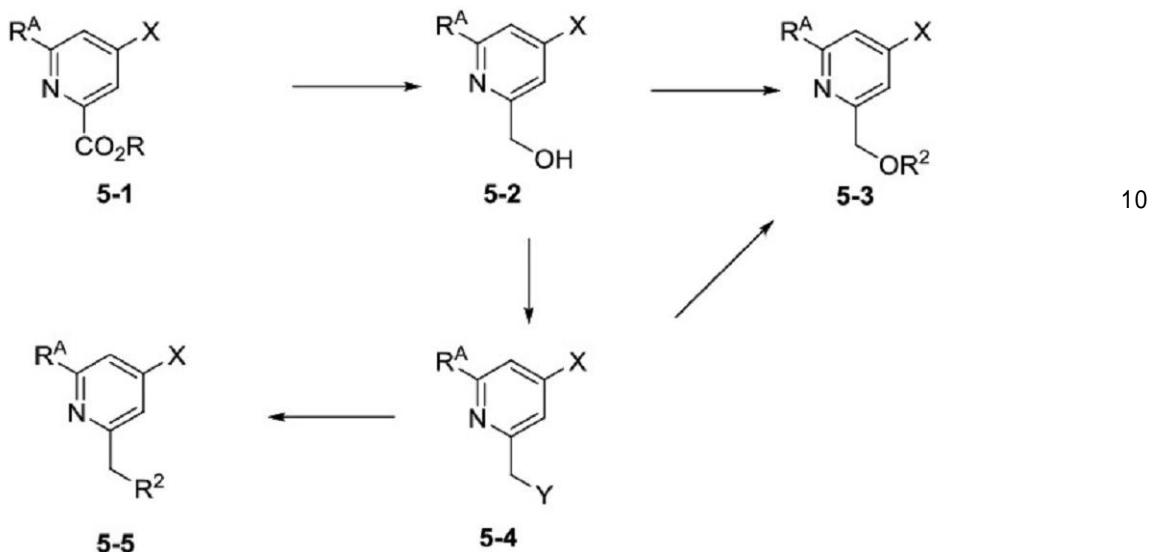
幾つかの実施形態において、メチレンオキシ又はメチレン結合を含む式(I)の化合物が、模式図 5 に示されるように調製される。

40

50

【0351】
【化100】

模式図 5



幾つかの実施形態において、エステル 5 - 1 は、適切な溶媒において適切な還元剤を使用してアルコール 5 - 2 に還元される。幾つかの実施形態において、適切な還元剤は NaBH_4 である。幾つかの実施形態において、適切な溶媒は MeOH である。幾つかの実施形態において、アルコール 5 - 2 は、Mitsunobu 反応プロトコルを使用してエステル 5 - 3 に変換される。幾つかの実施形態において、アルコール 5 - 2 は、適切なハロゲン化試薬を使用してハロゲン化した 5 - 4 に変換される。幾つかの実施形態において、5 - 4 において $Y = \text{Br}$ である。幾つかの実施形態において、ハロゲン化試薬は TPP 又は CBr_4 である。幾つかの実施形態において、アルコール又はフェノールによる 5 - 4 上での脱離基の置換は、上述のように 5 - 3 をもたらす。他の実施形態において、化合物 5 - 4 を、適切な塩基と適切な溶媒の存在下で他の求核基と反応させることで、メチレン結合化合物 5 - 5 を得る。幾つかの実施形態において、塩基は NaH である。幾つかの実施形態において、適切な溶媒は THF である。

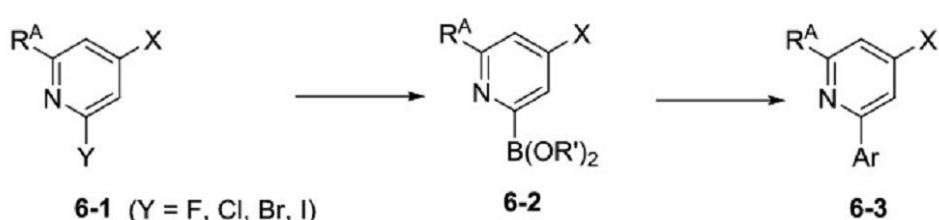
【0352】

幾つかの実施形態において、アリール（又はヘテロアリール）置換基への結合を含む式（I）の化合物は、模式図 6 に記載されるように調製される。

【0353】

【化101】

模式図 6



【0354】

幾つかの実施形態において、一般構造 6 - 1 の 2 - ハロピリジン化合物は、Liu et al., ARKIVOC, 2013, (i) p 135 - 153 に記載されるものなど、標準方法を用いて対応する 2 - ボロン酸又は 2 - ボロン酸エステル誘導体 6 - 2

50

に変換される。幾つかの実施形態において、適切な溶媒において適切な塩基の存在下でパラジウム触媒を使用する、6-2及び適切に置換されたアリール（又はヘテロアリール）臭化物又はヨウ素を利用するSuzuki反応は、化合物6-3をもたらす。幾つかの実施形態において、パラジウム触媒はPd(OAc)₂又はPd(PPh₃)₄である。他の実施形態において、適切な塩基はK₂CO₃である。他の実施形態において、溶媒はDMFである。他の実施形態において、化合物6-1を、Suzuki反応の標準条件を用いてアリール（又はヘテロアリール）ボロン酸／エステルと結合させることで、直接6-3を得る。

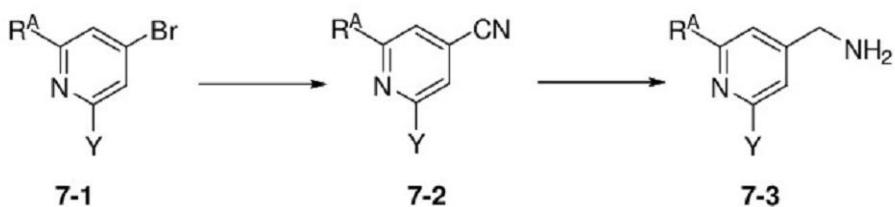
【0355】

4-アミノメチルピリジンは様々な方法で調製される。幾つかの実施形態において、4-アミノメチルピリジンは、模式図7に概説されるように調製される。 10

【0356】

【化102】

模式図7



【0357】

幾つかの実施形態において、4-ブロモ-2-ピコリン酸エステル誘導体7-1は、適切なパラジウム触媒の存在下でZn(CN)₂により4-シアノアナログ7-2に変換される。幾つかの実施形態において、適切なパラジウム触媒はPd(PPh₃)₄である。幾つかの実施形態において、適切な還元剤によるニトリルの還元は、メチルアミン7-3をもたらす。幾つかの実施形態において、還元剤はCoCl₂及びNaBH₄である。幾つかの実施形態において、NaBH₄の代わりにNaBD₄を使用することで、ジュウテロメチルアミンの調製が可能になる。 30

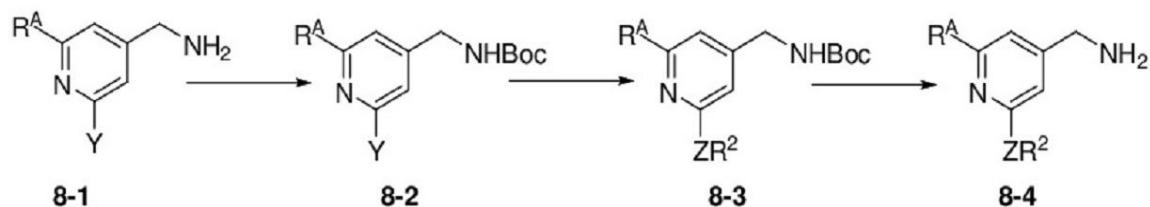
【0358】

幾つかの実施形態において、4-アミノメチル置換基を含むピリジン化合物が、模式図8に示されるように調製される。

【0359】

【化103】

模式図8



【0360】

幾つかの実施形態において、適切に官能化した4-アミノメチルピリジン8-1をBOC₂Oにより処理することで、8-2を得る。幾つかの実施形態において、8-2を、本明細書に記載される手順を使用して8-3に形質転換することで、適切な置換基-ZR²を設置する。幾つかの実施形態において、TFA又はHClによるアミンの脱保護は、対 50

応する塩として 8 - 4 をもたらす。

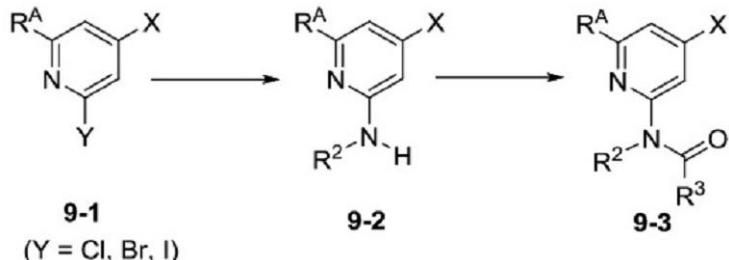
【0361】

幾つかの実施形態において、アミド結合を含む式（I）の化合物（9 - 3）が、模式図 9 に示されるように調製される。

【0362】

【化104】

模式図 9



【0363】

幾つかの実施形態において、2 - ハロピリジン 9 - 1 を、適切な塩基の存在下で、及び有機溶媒中でアミン NH_2R^2 により処理することで、9 - 2 を得る。幾つかの実施形態において、適切な塩基は KOtBu である。幾つかの実施形態において、適切な有機溶媒は DMF である。幾つかの実施形態において、適切に置換されたカルボン酸 $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$ との標準のペプチド結合反応条件は、アミド 9 - 3 をもたらす。

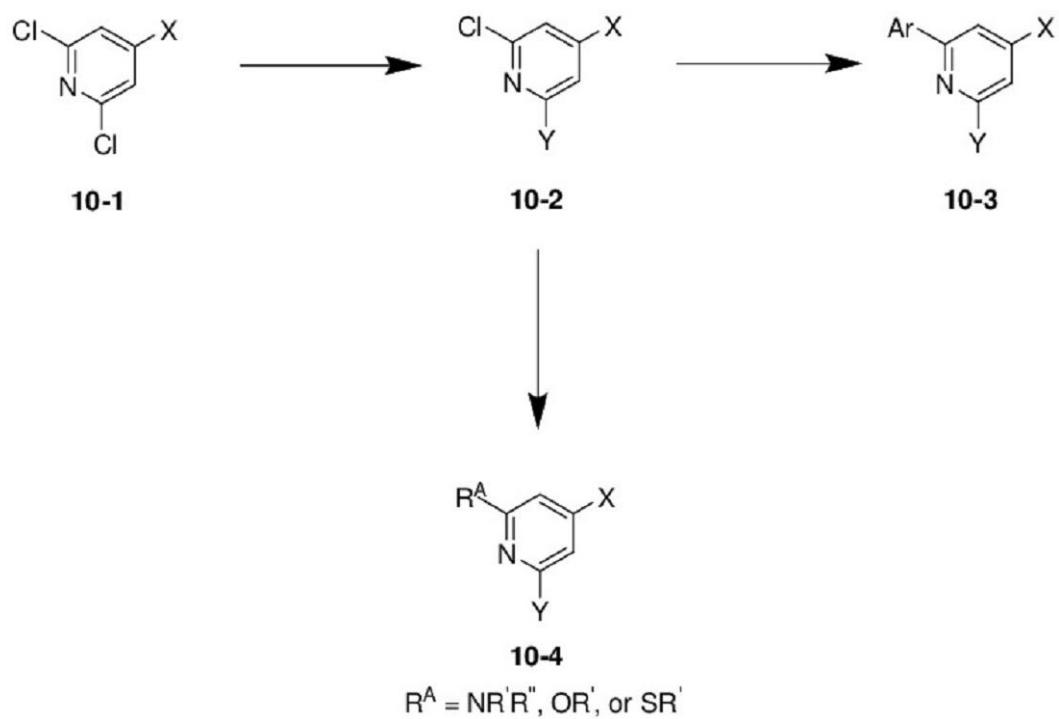
【0364】

2 , 6 - 二置換ピリジンは様々な方法で調製される。幾つかの実施形態において、2 , 6 - 二置換ピリジンは、模式図 10 に示されるように調製される。

【0365】

【化105】

模式図 10



【0366】

幾つかの実施形態において、2, 6 - ジクロロピリジン 10 - 1 は、本明細書に記載される手順を使用して、及び利用される試薬の量を注意深く調節することにより、適切に官能化されたクロロピリジン 10 - 2 に変換される。幾つかの実施形態において、Suzuki 反応の標準条件を用いてアリール（又はヘテロアリール）ボロン酸 / エステルと 10 - 2 を反応させることで、10 - 3 を得る。幾つかの実施形態において、10 - 2 は、本明細書に記載される手順を使用して、適切に官能化されたピリジン 10 - 4 に変換される。

【0367】

幾つかの実施形態において、R^A は、模式図 1 - 10 の何れか 1 つに示されるように、水素である。

10

【0368】

幾つかの実施形態において、化合物は、実施例に記載されるように調製される。

【0369】

<特定の専門用語>

特に明言されない限り、本出願に使用される以下の用語は、以下に与えられる定義を持つ。用語「含んでいる（including）」の使用は、「含む（include）」、「含む（includes）」、及び「含まれる（included）」といった他の形態と同じく、制限はない。本明細書に使用されるセクションの見出しあは、構成上の目的のためのみのものであり、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。

【0370】

20

本明細書で使用されるように、C₁ - C_x は、C₁ - C₂、C₁ - C₃ . . . C₁ - C_x を含む。ほんの一例として、「C₁ - C₄」として指定された基は、その部分に 1 から 4 の炭素原子があることを示す（即ち、基は、1 つの炭素原子、2 つの炭素原子、3 つの炭素原子、又は 4 つの炭素原子を含有する）。故に、ほんの一例として、「C₁ - C₄ アルキル」は、アルキル基に 1 から 4 の炭素原子があることを示す（即ち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、及び t - ブチルから選択される）。

【0371】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分枝鎖又は直鎖である。幾つかの実施形態において、「アルキル」基は、1 から 10 の炭素原子、即ち C₁ - C₁₀ アルキルを有する。「1 から 10」などの数の範囲は、本明細書で出てくる時は常に、所定の範囲内の各整数を指す；例えば、「1 から 10 の炭素原子」は、アルキル基が、1 つの炭素原子、2 つの炭素原子、3 つの炭素原子など、最大で 10 の炭素原子までから成ることを意味するが、本定義は更に、数の範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含するものである。幾つかの実施形態において、アルキルは C₁ - C₆ アルキルである。1 つの態様において、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、又は t - ブチルである。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、又はヘキシルが挙げられる。

30

【0372】

「アルキレン」基は、二価アルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基の何れかが、アルキルからの第 2 の水素原子の除去によりアルキレンであってもよい。幾つかの実施形態において、アルキレンは C₁ - C₆ アルキレンである。他の実施形態において、アルキレンは C₁ - C₄ アルキレンである。典型的なアルキレン基は、限定されないが、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-などを含む。

40

【0373】

「ジュウテロアルキル」は、アルキルの 1 以上の水素原子が重水素と置き換えるア

50

ルキル基を指す。

【0374】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在するアルキル基の一種を指す。1つの実施形態において、アルケニル基は、式 $-C(R)=CR^2$ を有し、Rはアルケニル基の残りの部分を指し、それは同じことあれば、異なることもある。幾つかの実施形態において、RはH又はアルキルである。アルケニル基の非限定的な例としては、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2=CHCH_3$ 、及び $-CH_2CH=CH_2$ が挙げられる。

【0375】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在するアルキル基の一種を指す。1つの実施形態において、アルケニル基は式 $-CC-R$ を有し、Rはアルキニル基の残りの部分を指す。幾つかの実施形態において、RはH又はアルキルである。アルキニル基の非限定的な例としては、 $-CCH$ 、 $-CCCH_3$ 、 $-CCCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CCH$ が挙げられる。

【0376】

「アルコキシ」基は、(アルキル)O-基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【0377】

用語「アルキルアミン」は、 $-N(\text{アルキル})_xH_y$ 基を指し、ここでxは0であり、yは2であり、或いはxは1であり、yは1であり、又は、xは2であり、yは0である。

【0378】

用語「芳香族」は、 $4n+2$ の電子を含む非局在化した-電子系を有する平面環を指し、ここで、nは整数である。用語「芳香族」は、炭素環式アリール(「アリール」、例えば、フェニル)と複素環式アリール(又は「ヘテロアリール」或いは「複素環式芳香族」)基(例えばピリジン)の両方を含んでいる。この用語は単環式又は縮合環の多環式(つまり、隣接する炭素原子の対を共有する環)基を含んでいる。

【0379】

用語「炭素環式」又は「炭素環」は、環の骨格を形成する原子が全て炭素原子である環、又は環系を表す。故に、該用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1つの原子を含有している「複素環式」環又は「複素環」と、炭素環式とを区別している。幾つかの実施形態において、二環式炭素環の2つの環の少なくとも1つは、芳香族である。幾つかの実施形態において、二環式炭素環の両方の環は、芳香族である。幾つかの実施形態において、二環式炭素環は、縮合され、架橋され、又はスピロ環状である。

【0380】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を表す。1つの態様において、アリールは、フェニル又はナフチルである。幾つかの実施形態において、アリールはフェニルである。幾つかの実施形態において、アリールは C_6-C_{10} アリールである。構造によっては、アリール基はモノラジカル又はジラジカル(つまり、アリーレン基)である。

【0381】

用語「シクロアルキル」は、単環式又は多環式の脂肪族、非芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子(即ち、骨格原子)の各々は炭素原子である。幾つかの実施形態において、シクロアルキルは、スピロ環状化合物又は架橋化合物である。幾つかの実施形態において、シクロアルキルは、随意に芳香環で縮合され、結合点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3~10の環状原子を有する基を含む。幾つかの実施形態において、シクロアルキル基は、シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシリ、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニル、及びビシクロ(bicyclic)[1.1.1]ペンチルから選択される。幾つかの実施形態において、シクロアルキルは

10

20

30

40

50

、C₃ - C₆ シクロアルキルである。

【0382】

用語「ハロ」、又は代替的に、「ハロゲン」、或いは「ハライド」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。幾つかの実施形態において、ハロはフルオロ、クロロ、又はブロモである。

【0383】

用語「フルオロアルキル」は、1以上の水素原子がフッ素原子により置換されるアルキルを表す。1つの態様において、フルオロアルキルはC₁ - C₆ フルオロアルキルである。

【0384】

用語「ヘテロアルキル」は、1以上のアルキルの骨格原子が炭素以外の原子、例えば酸素、窒素（例えば、-NH-、-N（アルキル）-）、硫黄、又はそれらの組み合わせから選択されるアルキル基を表す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに結合される。1つの態様において、ヘテロアルキルはC₁ - C₆ ヘテロアルキルである。

【0385】

用語「複素環」又は「複素環式」は、環に1~4個のヘテロ原子を含む複素芳香環（ヘテロアリールとしても知られている）及びヘテロシクロアルキル環（ヘテロ脂環式基としても知られている）を表し、環内の各々のヘテロ原子はO、S、及びNから選択され、各々のヘテロ脂環式基は、任意の環が2つの隣接するO又はS原子を含まない条件で、環系に3~10個までの原子を備える。非芳香族複素環基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に3から10の原子を有する環を含み、芳香族複素環基は、その環系に5から10の原子を有する環を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合した環系を含む。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサンル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン（pyrrolin）-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサンル、1,3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、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-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル（onyl）、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1,3-ジオニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1,3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、及びキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、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、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、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、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、ブテリジニル、ブリニル、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、ベンゾチオフェニル、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、及びフロピリジニルである。前述の基は、可能であれば、C結合される（又はC連結される）か、或いはN結合される。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル（N結合された）又はピロール-3-イル（C結合された）を含む。更に、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イル又はイミダゾール-3-イル（両方ともN結合された）或いはイミダゾール-2-イル、イミダ

10

20

30

40

50

ゾール - 4 - イル、又はイミダゾール - 5 - イル(全てC結合された)を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合した環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン - 2 - オンなどの、1又は2つのオキソ(=O)部分で随意に置換される。幾つかの実施形態において、二環式の複素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。幾つかの実施形態において、二環式の複素環の両方の環は芳香族である。幾つかの実施形態において、二環式の炭素環は、縮合され、架橋され、又はスピロ環状である。

【0386】

用語「ヘテロアリール」、又は代替的に、「複素芳香族」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1以上の環状ヘテロ原子を含むアリール基を指す。ヘテロアリール基の実例となる例は、単環式のヘテロアリールと二環式のヘテロアリールを含む。単環式のヘテロアリールは、ピリジニル、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、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、及びフラザニルを含む。単環式のヘテロアリールは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、及びブテリジンを含む。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは環に0-4のN原子を含有する。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは環に1-4のN原子を含有する。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは環に0-4のN原子、0-1のO原子、及び0-1のS原子を含有する。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは環に1-4のN原子、0-1のO原子、及び0-1のS原子を含有する。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールはC₁-C₉ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、単環式のヘテロアリールはC₁-C₅ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、単環式のヘテロアリールは5-員又は6-員のヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、二環式のヘテロアリールはC₆-C₉ヘテロアリールである。

【0387】

「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロ脂環式」基は、窒素、酸素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を少なくとも一つ含むシクロアルキル基を表す。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルはアリール又はヘテロアリールで縮合される。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、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、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピロリジン-2,5-ジチオニル、ピロリジン-2,5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、又はチアゾリジン-2-オニルである。ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、单糖類、二糖類、及び少糖類を含む、炭水化物の環状形態も全て含んでいる。1つの態様において、ヘテロシクロアルキルはC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。別の態様において、ヘテロシクロアルキルはC₄-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは環に0-2のN原子を含有する。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは環に0-2のN原子、0-2のO原子、及び0-1のS原子を含有する。

【0388】

用語「単結合(bond)」又は「单結合(single bond)」は、単結合により連結された原子がより大きな部分構造の一部であると考えられる時に、2つの原子又は2つの部分間の化学結合を指す。1つの態様において、本明細書に記載の基が単結合の場合、参照された基は存在せず、それにより単結合は、残存する確認された基の間で形成されることが可能となる。

【0389】

用語「部分」は、分子の特定のセグメント又は官能基を表す。化学部分は大抵、分子に埋め込まれた、又は分子に付加された化学実体(chemical entities)

10

20

30

40

50

と認識される。

【0390】

用語「隨意に置換された」又は「置換された」は、参照された基が、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=O)₂N(アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、及びアリールスルホンから個々に且つ独立して選択される1つ以上の追加の基で隨意に置換されることを意味する。他の幾つかの実施形態において、隨意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂NH(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂N(C₁-C₄アルキル)₂、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄ヘテロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄フルオロアルコキシ、-SC₁-C₄アルキル、-S(=O)C₁-C₄アルキル、及び-S(=O)₂C₁-C₄アルキルから独立して選択される。幾つかの実施形態において、隨意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、及び-OCF₃から独立して選択される。幾つかの実施形態において、置換された基は、前述の基の1つ又は2つで置換される。幾つかの実施形態において、脂肪族炭素原子(非環式又は環式)上の隨意の置換基は、オキソ(=O)を含む。
10
20

【0391】

本明細書で使用されるように、製剤、組成物、又は成分に関して、用語「許容可能な」は、処置を受ける被験体の全般的な健康に対し、持続的な有害な効果を及ぼさないことを意味する。

【0392】

用語「調節する」は、本明細書で使用されるように、標的の活性を変化させるために標的と直接的又は間接的に相互作用することを意味し、標的の活性の変化は、ほんの一例ではあるが、標的の活性の増強、標的の活性の阻害、標的の活性の制限、又は標的の活性の拡張を含む。
30

【0393】

用語「モジュレータ」は、本明細書で使用されるように、標的と直接的又は間接的に相互作用する分子を表す。相互作用は、アゴニスト、半アゴニスト、逆アゴニスト、又はアンタゴニスト、ディグレーダー、又はそれらの組み合わせの相互作用を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、モジュレータはアンタゴニストである。幾つかの実施形態において、モジュレータはディグレーダーである。

【0394】

用語「投与する(administer)」、「投与すること(administering)」、「投与(administration)」などは、本明細書で使用されるように、生物作用の所望部位への化合物又は組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入(静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、又は点滴を含む)、局所投与、及び直腸投与を含む。
40

当業者は、本明細書に記載される化合物及び方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物及び組成物は、経口投与される。

【0395】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者への選択された治療剤の投与を包含することを意味し、同じ又は異なる投与経路、若しくは、同じ又は異なる投与時間で薬剤が投与される処置レジメンを含むことが意図されている。

【0396】

用語「有効な量」又は「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置される疾患又は疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与される薬剤又は化合物の十分な量を表す。結果は、疾患の徴候、症状、又は原因の減少及び／又は緩和、或いは生体系の他の所望の変化を含む。例えば、治療用途に「有効な量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々のケースでの適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して随意に決定される。10

【0397】

用語「増強する（enhance）」又は「増強すること（enhancing）」は、本明細書で使用されるように、効力又は持続時間の何れかにおいて、所望の効果を増加又は延長することを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力又は持続時間の何れかで、系に対する他の治療薬の効果を増加又は延長する能力を指す。「増強させるのに有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【0398】

用語「医薬配合物」は、本明細書で使用されるように、1より多くの有効成分の混合又は組み合わせから結果として生じる生成物を意味し、有効成分の固定配合と非固定配合の両方を含む。用語「固定配合」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び助剤が共に、单一の実体又は用量の形態で患者へと同時投与されることを意味する。用語「非固定配合」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び助剤が、特異的に時間制限に介入することなく、同時に、同時発生的に、又は連続して、別々の実体として患者に投与されることを意味し、こうした投与は、患者の身体に有効レベルの2つの化合物を提供する。後者はカクテル療法、例えば、3以上の有効成分の投与にも当てはまる。20

【0399】

用語「キット」及び「製品」は、同義語として用いられる。30

【0400】

用語「被験体」又は「患者」は哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバーを含んでいる：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、及び他の類人猿並びにサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、及びネコなどの飼育動物；ラット、マウス及びモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。1つの態様において、哺乳動物はヒトである。

【0401】

用語「処置する（treat）」、「処置すること（treating）」、及び「処置（treatment）」は、本明細書で使用されるように、予防的及び／又は治療的に何れかで、疾患又は疾病的少なくとも1つの症状を軽減、減少、又は改善すること、更なる症状を予防すること、疾患又は疾病を阻害すること、例えば、疾患又は疾病的進行を停止すること、疾患又は疾病を緩和すること、疾患又は疾病を退行させること、疾患又は疾病により生じる状態を緩和すること、或いは疾患又は疾病的症状を止めることを含む。40

【0402】

<医薬組成物>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物へと製剤される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば：T h50

e Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980;及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)で見ることができ、これらの文献は、開示のために引用することで本明細書に組み込まれる。
10

【0403】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、単独で、或いは、医薬組成物中で薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤と組み合わせて投与される。本明細書に記載される化合物及び組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。このような方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃、又は十二指腸の栄養管、肛門坐剤、及び直腸浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髓内、筋肉内、骨内、腹腔内、脊髄腔内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外、及び皮下を含む、注射又は注入）、吸入、経皮的、口腔粘膜、舌下腺、バッカル、及び局所（上皮、経皮、浣腸、点眼剤、点耳剤、鼻腔内、膣内）投与を介する送達を含むが、最も適切な経路は、例えばレシピエントの疾病及び障害に依存し得る。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物は、例えば、手術中の局所注入、クリーム剤又は軟膏剤などの局所適用、注射、カテーテル、或いは移植によって、処置を必要としている領域へと局所的に投与され得る。投与は病変組織又は臓器の部位での直接注射によるものでもあり得る。
20

【0404】

幾つかの実施形態において、経口投与に適している医薬組成物は、各々が予め定めた量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤、又は錠剤などの個別のユニットとして；粉末又は顆粒として；水性液又は非水性液中の溶液又は懸濁液として；或いは、水中油型エマルション又は油中水型エマルションとして提供される。幾つかの実施形態において、有効成分は、巨塊剤（bolus）、舐剤、又はペースト剤として提供される。
30

【0405】

経口で使用され得る医薬組成物は、錠剤、ゼラチン製の押し出し型カプセル、同様にゼラチン製の柔らかい密封されたカプセル、及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤を含む。錠剤は、随意に1つ以上の副成分とともに、圧縮又は成形によって作られてもよい。圧縮錠剤は、随意に結合剤、不活性希釈剤、潤滑剤、表面活性剤、又は分散剤と混合して、粉末又は顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械で圧縮することによって調製され得る。成型錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作られ得る。幾つかの実施形態において、錠剤はコーティングされるか又はスコア化され、及び製剤されることで、その中の有効成分の遅延放出又は制御放出をもたらす。経口投与のための全ての製剤は、こうした投与に適した量でなければならない。押し出し型のカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又は滑石或いはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及び随意に安定化剤と組み合わせて活性成分を含むことができる。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解又は懸濁され得る。幾つかの実施形態において、安定剤が加えられる。糖衣錠コアは適切なコーティングと共に提供される。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは随意に、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適切な有機溶媒又
40
50

は溶媒混合液を含有し得る。染料又は色素は、識別のために、又は活性化合物の投与量の様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤又はドラゼーコーティングに加えられ得る。

【 0 4 0 6 】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、例えばボーラス注入又は連続注入といった注入による非経口投与のために製剤される。注入のための製剤は、追加の保存剤とともに、単位剤形で、例えば、アンプル又は複数回投与用容器で提供されてもよい。組成物は、油性又は水性のビヒクリル中で懸濁液、溶液、又はエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤、及び／又は分散剤などの調合剤を含有し得る。組成物は、単位投与用又は複数回投与用の容器、例えば密封したアンプル及びバイアル中で提供されてもよく、使用の直前に、粉末形態で、或いは無菌の液体担体、例えば、生理食塩水又は発熱性物質除去蒸留水の添加のみを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時の注射液及び懸濁液は、以前に記載された種類の無菌の粉末、顆粒、及び錠剤から調製されてよい。10

【 0 4 0 7 】

非経口投与のための医薬組成物は、活性化合物の水性及び非水性（油性）滅菌注射液を含み、これは、抗酸化剤、バッファー、静菌剤、及び、製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする溶質；及び、懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性の無菌の懸濁液を含む。適切な親油性の溶媒又はビヒクリルは、ゴマ油などの脂肪油、又はオレイン酸エチル或いはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、又はリポソームを含む。水性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなどの懸濁剤の粘度を増加させる物質を含んでもよい。隨意に、懸濁剤は、高濃縮溶液の調製を可能にするために、適切な安定剤、又は、化合物の溶解度を増加させる薬剤も含んでもよい。20

【 0 4 0 8 】

医薬組成物はデポ製剤としても製剤され得る。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって（例えば皮下又は筋肉内）或いは筋肉内注射によって投与されてもよい。故に、例えば、化合物は、適切な高分子材料又は疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）或いはイオン交換樹脂で、又は難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤されてもよい。

【 0 4 0 9 】

パッカル投与又は舌下投与のために、組成物は、従来の方法で処方される錠剤、ロゼンジ、ペースル剤、又はゲル剤の形態を取ってもよい。そのような組成物は、スクロース及びアカシア又はトラガントなどの香味をつけた（f l a v o r e d）主成分中の有効成分を含み得る。30

【 0 4 1 0 】

医薬組成物はまた、例えば、ココアバター、ポリエチレンギリコール、又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤又は保持浣腸剤などの直腸組成物において製剤され得る。

【 0 4 1 1 】

医薬組成物は、局所投与、即ち非全身投与され得る。これは、外部の表皮又は頸腔への本発明の化合物の投与、及びそのような化合物の耳、目、及び鼻への滴下を含み、その結果、化合物は、血流に著しく侵入することはない。対照的に、全身投与とは、経口、静脈内、腹腔内、及び筋肉内の投与を指す。40

【 0 4 1 2 】

局所投与に適した医薬組成物は、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、又はペースト剤などの、皮膚を介した炎症部位への浸透に適した液体又は半液状製剤、及び、目、耳、又は鼻への投与に適した液滴を含む。有効成分は、局所投与のために製剤の0.001重量%から10重量% w / w、例えば、1重量%から2重量%を含み得る。

【 0 4 1 3 】

50

吸入による投与のための医薬組成物は、空気吸入器、噴霧器加圧パック (nebulizer pressurized pack)、又はエアロゾル噴霧を送達する他の都合の良い手段により、都合良く送達される。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切な気体などの、適切な噴霧剤 (propellant) を含み得る。加圧したエアロゾルの場合、投与量単位は、測定した量を送達するためのバルブを提供することにより決定されてもよい。代替的に、吸入又は通気による投与のために、製剤は、乾燥粉末組成物、例えば、化合物の粉末混合物、及びラクトース又はデンプンなどの適切な粉末基剤の形態をとってもよい。粉末組成物は、粉末が吸入器又は注入器を用いて投与され得る単位剤形、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン、又はプリスターパックで提供されてもよい。

10

【0414】

特に上記で言及した成分に加えて、本明細書に記載される化合物及び組成物が、問題の製剤の種類を考慮する当該技術分野における従来の他の薬剤を含み、例えば、経口投与に適したもののは香料を含み得ることを、理解されたい。

【0415】

<投薬の方法及び処置レジメン>

1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩は、LOXL2活性の阻害又は低減から利益を得る、哺乳動物における疾患又は疾病的処置のための薬物の調製に使用される。そのような処置を必要としている哺乳動物の、本明細書に記載される疾患又は疾病のいずれかを処置するための方法は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、又は薬学的に許容可能な溶媒和物を、治療上有効な量で哺乳動物に投与する工程を含む。

20

【0416】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、予防的及び/又は治療的処置のために投与される。特定の治療用途では、組成物は、疾患又は疾病的症状の少なくとも1つを治癒する又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、既に疾患又は疾病に苦しんでいる患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患又は疾病的重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、及び薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増及び/又は投与量決定の臨床試験を含む方法によって随意に決定される。

30

【0417】

予防用途において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害、又は疾病的影響を受け易く、又は他にその危険に曝されている患者に投与される。このような量は、「予防に有効な量又は投与量」であると定義される。この用途において、正確な量は、患者の健康状態、体重などにも依存する。患者に使用される際、この使用に有効な量は、疾患、障害、又は疾病的重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態及び薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。1つの態様において、予防処置は、疾患又は疾病的症状の再発を防ぐために、処置されている疾患の少なくとも1つの症状を以前に経験し、現在寛解期にある哺乳動物に、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を投与する工程を含む。

40

【0418】

患者の疾病が改善されない特定の実施形態において、患者の疾患又は疾病的症状を改善、或いは他に制御又は制限するために、医師の裁量により化合物の投与は、慢性的に、つまり、患者の生存時間全体を含む長時間にわたって、投与される。

【0419】

患者の状態が改善する特定の実施形態において、投与される薬物の投与量は、一時的に減少するか、又は一定時間にわたり一時的に停止させられる（即ち休薬期間）。特定の実施形態において、休薬期間の長さは2日から1年の間であり、ほんの一例として、2日、

50

3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、又は28日より多くを含む。休薬期間中の用量減少は10% - 100%であり、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、及び100%を含む。

【0420】

一旦患者の疾病的改善が生じると、必要ならば維持量が投与される。続いて、特異的な実施形態において、投与の用量又は頻度、或いはその両方は、症状に応じて、疾患、障害又は疾病的改善が保持されるレベルまで減少される。しかしながら、特定の実施形態において、患者は、症状の再発時に長期間にわたって間欠処置を必要とする。

10

【0421】

このような量に相当する与えられた薬剤の量は、特定の化合物、処置を必要とする被験体又は宿主の疾患状態及びその重症度、アイデンティティ（例えば体重、性別）などの要因次第で変動するが、それにもかかわらず、例えば投与される特定の薬剤、投与経路、処置される疾病、及び処置される被験体又は宿主を含む、症例を取り囲む特定の環境に従つて定められ得る。

【0422】

しかし通常、成人の処置に利用される投与量は、典型的に1日当たり0.01mg - 5000mgである。1つの態様において、成人のヒトの処置に利用される投与量は、1日当たり約1mgから約1000mgである。1つの実施形態において、所望の投与量は、単回投与で、或いは、同時に又は適切な間隔で投与される分割量で、例えば、1日当たり2、3、4回又はそれ以上のサブ用量として、好適に提供される。

20

【0423】

1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩に適切な1日の用量は、体重1kgにつき約0.01から約50mg/kgである。幾つかの実施形態において、剤形中の有効成分の毎日の投与量は、個々の処置レジメンに関する多くの变数に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるか又は高くなる。様々な実施形態において、毎日の投与量及び単位用量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患又は疾病、投与の様式、個々の被験体の必要条件、処置されている疾患又は疾病的重症度、及び開業医の判断を含む、多くの变数に依存して変更される。

30

【0424】

そのような治療レジメンの毒性及び治療効力は、限定されないがLD₅₀及びED₅₀の決定を含む、細胞培養物又は実験動物における標準の医薬的手順によって決定される。毒性と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これはLD₅₀とED₅₀との間の比率として表される。特定の実施形態において、細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための治療上有効な毎日の投与量範囲及び/又は治療上有効な単位用量の製剤で使用される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の毎日の用量は、最小限の毒性を持つED₅₀を含む血中濃度の範囲内にある。特定の実施形態において、毎日の投与量範囲及び/又は単位用量は、使用される剤形及び利用される投与経路に依存して、この範囲内で変動する。

40

【0425】

前述の態様の何れかにおいて、更なる実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の有効な量は、(a) 哺乳動物に全身に投与される、及び/又は(b) 哺乳動物に経口投与される、及び/又は(c) 哺乳動物に静脈内投与される、及び/又は(d) 哺乳動物に注入によって投与される、及び/又は(e) 哺乳動物に局所的に投与される、及び/又は(f) 哺乳動物に非全身的又は局所的に投与される。

【0426】

前述の態様の何れかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含む更なる実施形態が提供され、該実施形態において、(i) 化合物は1日1回投与され；又は、(ii) 化合 物

50

が 1 日のスパンにわたって哺乳動物に複数回投与される。

【 0 4 2 7 】

前述の態様の何れかにおいて、化合物の有効な量の複数回投与を含む更なる実施形態が提供され、該実施形態において、(i) 化合物は単回投与量として連続的又は断続的に投与され；(i i) 複数回投与の間隔が 6 時間ごとであり；(i i i) 化合物が 8 時間ごとに哺乳動物に投与され；(i v) 化合物が 12 時間ごとに哺乳動物に投与され；(v) 化合物が 24 時間ごとに哺乳動物に投与される。更なる又は代替的な実施形態において、前記方法は休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、又は投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。

10

1 つの実施形態において、休薬期間の長さは 2 日から 1 年まで変動する。

【 0 4 2 8 】

特定の例において、1 以上の他の治療剤と組み合わせて、少なくとも 1 つの本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を投与することが、適切である。特定の実施形態において、医薬組成物は更に 1 つ以上の抗癌剤を含む。

【 0 4 2 9 】

1 つの実施形態において、本明細書に記載される化合物の 1 つの治療効果は、アジュバントの投与により増強される（即ち、それ自体によりアジュバントは最小限の治療的效果を備えるが、別の治療薬剤と併用すると、患者にとっての総合的な治療効果が増強される）。或いは、幾つかの実施形態において、患者が受ける利益は、本明細書に記載される化合物の 1 つを、同様に治療効果を有する別の薬剤（治療レジメンも含む）と共に投与することによって増加される。

20

【 0 4 3 0 】

1 つの特異的な実施形態において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩は、第 2 の治療剤と同時投与され、ここで、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び第 2 の治療剤は、処置される疾患、障害、又は疾病的異なる態様を調節し、それにより、何れかの治療剤単独の投与よりも大きな総合的な利益をもたらす。

【 0 4 3 1 】

あらゆる場合において、処置される疾患、障害、又は疾病に関わらず、患者が受ける総合的な効果は、2 つの治療剤の添加でもよく、又は、患者は相乗的効果を受ける場合もある。

30

【 0 4 3 2 】

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物の様々な治療上有効な用量は、本明細書に開示される化合物が、付加的な治療上有効な薬物やアジュバントなどの、1 以上の添加剤と併用して投与される時、医薬組成物の製剤及び / 又は処置レジメンにおいて利用される。併用処置レジメンで使用される薬物及び他の薬剤の治療上有効な用量は、有効成分自体に対して上に明記されたものと同様の手段によって随意に決定される。更に、本明細書に記載される予防 / 処置の方法は、規則正しい (metronomic) 投薬の使用を包含し、つまり、毒性の副作用を最小限に抑えるために、より頻繁且つ少ない投与量を提供する。幾つかの実施形態において、併用処置レジメンは、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の投与が、本明細書に記載される第 2 の薬剤での処置の前に、その最中、或いはその後に始められ、第 2 の薬剤による処置の間又は第 2 の薬剤による処置の終了後のあらゆる時点まで継続する、処置レジメンを包含する。併用処置レジメンは、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び組み合わせて使用されている第 2 の薬剤が、同時に又は異なる時間に、及び / 又は処置期間の増減する間隔で投与される処置を含む。併用処置は更に、患者の臨床管理を援助するために様々な時点で開始及び停止される定期的処置も含む。

40

【 0 4 3 3 】

緩和が求められる疾病を処置、予防、又は寛解するための投与レジメンは、様々な要因

50

(例えは、被験体が患う疾患、障害、又は疾病；被験体の年齢、体重、性別、食事、及び病状)に従って修正される。従って、幾つかの例において、実際に利用される投与レジメンは、本明細書で明記される投与レジメンとは異なり、及び幾つかの実施形態においては、該投与レジメンから逸脱している。

【0434】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与された化合物の用量は、利用される同時薬物 (co-drug) の種類、利用される特定の薬物、処置される疾患又は疾病などに依存して、変動する。付加的な実施形態において、1以上の他の治療剤と同時投与されると、本明細書で提供される化合物は、1以上の他の治療剤と同時に、又は連続して投与される。

10

【0435】

併用療法において、多数の治療剤(その1つは、本明細書中に記載される化合物の1つである)は、任意の順で、又は同時に投与される。投与が同時である場合、多数の治療剤は、ほんの一例ではあるが、単一の統一形態で、又は多数の形態で(例えは、単一の丸剤として、又は二つの別個の丸剤として)提供される。

【0436】

本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同様に併用治療薬は、疾患又は疾病的発症前、最中、又は後に投与され、化合物を含有する組成物の投与のタイミングは変動する。従って、1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、予防薬として使用され、疾患又は疾病的発症を防ぐために、疾病又は疾患を進行させる傾向のある被験体に連続的に投与される。別の実施形態において、化合物及び組成物は、症状の発症の間、又は発症後可能な限り早急に、被験体に投与される。特異的な実施形態において、本明細書に記載される化合物は、疾患又は疾病的発症が検出又は疑われた後、実施可能な限り早急に、及び疾患の処置が必要とされる時間にわたり、投与される。幾つかの実施形態において、処置に必要な時間の長さは変動し、処置の長さはそれぞれの被験体の特定の必要性に合うよう調節される。例えは、特異的な実施形態において、本明細書に記載される化合物又は該化合物を含む製剤は、少なくとも2週間、約1ヶ月から約5年までの間、投与される。

20

【0437】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩は、化学療法、ホルモン遮断療法、放射線療法、モノクローナル抗体、又はそれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

30

【0438】

化学療法は、抗癌剤の使用を含む。

【0439】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩は、1以上の抗癌剤と組み合わせて投与又は製剤される。

【実施例】

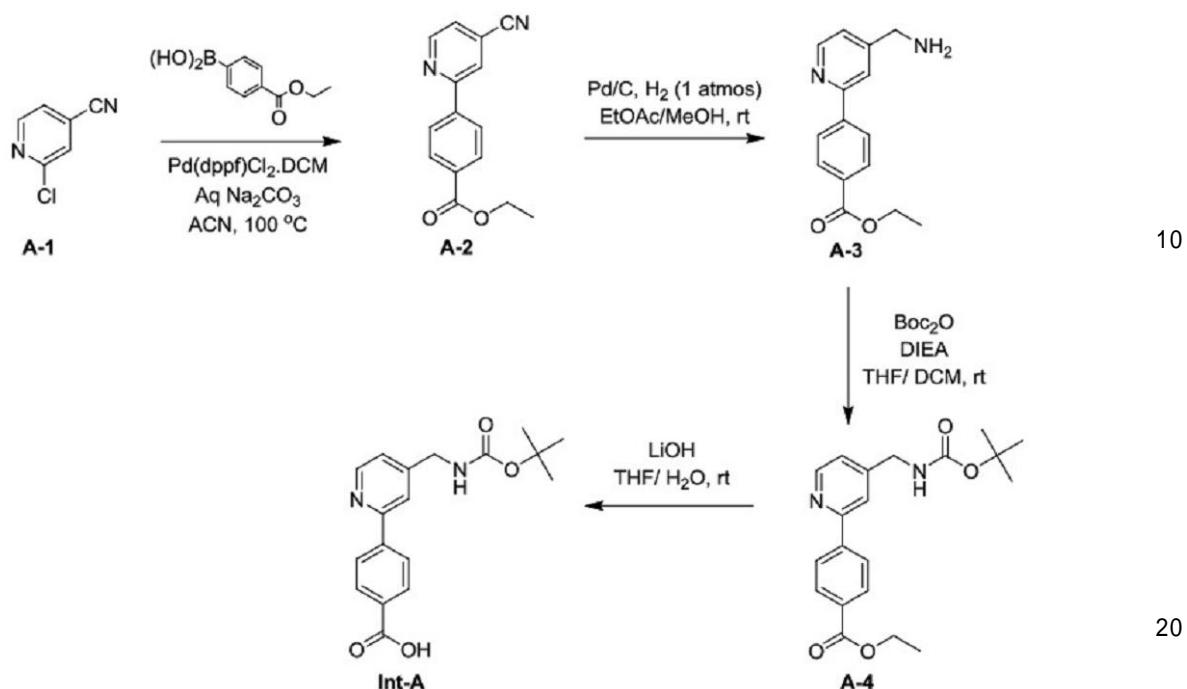
【0440】

以下の実施例は、例示目的のためのみに提供され、本明細書で提供される請求項の範囲を制限するものではない。

40

【0441】

【化106】

Int-Aの合成

【0442】

<工程1：エチル4-(4-シアノピリジン-2-イル)安息香酸塩(A-2)>
 2-クロロ-4-ピリジンカルボニトリルA-1(1.0g、7.22mmol)、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸(1.68g、8.66mmol)、水性の2M Na_2CO_3 (4mL、8.0mmol)、及びMeCN(12mL)の攪拌溶液を、RTで10分間、窒素を流してバージした。混合物に、Pd(dppf)Cl₂·DCM(264mg、0.36mmol)を加えた。混合物を密封し、100で45分間加熱した。RTに冷却後、混合物をMeCN(50mL)で希釈し、得られた固体を濾過によって集め、乾燥して、白色固体物(1.43g、79%)として化合物A-2を得て、これは更なる精製を必要としなかった。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.94(m, 1H), 8.58(s, 1H), 8.28-8.31(m, 2H), 8.06-8.10(m, 2H), 7.88(m, 1H), 4.30-4.40(m, 2H), 1.25-1.40(m, 3H); LCMS Mass: 253.0(M⁺+1)。

【0443】

<工程2：エチル4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)安息香酸塩(A-3)>

ニトリルA-2(1.43g、5.67mmol)、10wt%のPd/C(0.28mmol、5mol%)、及びEtOAc:MeOH(1:1、100mL)の混合物を、RTで16時間、H₂ガス(1気圧)の下で攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトを追加のMeOH(100mL)で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮して、油(1.14g、79%)として化合物A-3を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.58(m, 1H), 8.21-8.24(m, 2H), 8.02-8.06(m, 3H), 7.36(m, 1H), 4.25-4.35(m, 2H), 4.11(br s, 2H), 3.15(s, 2H), 1.25-1.40(m, 3H); LCMS Mass: 257.0(M⁺+1)。

【0444】

30

40

50

<工程3：エチル4-(4-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)安息香酸塩(A-4)>

R TでTHF:DCM(2:1、30mL)の混合物中のアミンA-3(1.14g、4.45mmol)の搅拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.46g、6.67mmol)とDIPEA(1.44g、11.13mmol)を加えた。混合物をR Tで15分間搅拌した。混合物を、DCM(100mL)と水性の0.5M HCl(50mL)とに区分した。有機質層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル；ヘキサン中の0-70%のEtOAc)、固体物(1.42g、78%)として化合物A-4を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.62(m, 1H), 8.17-8.20(m, 2H), 8.05-8.08(m, 2H), 7.89(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.25(m, 1H), 4.20-4.40(m, 2H), 4.15-4.30(m, 2H), 1.26-1.40(m, 12H); LCMS Mass: 357.0(M⁺⁺1)。

【0445】

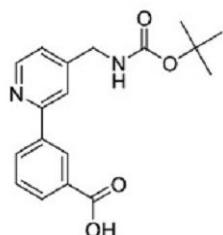
<工程4：4-(4-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)安息香酸(Int-A)>

R TでTHF(17mL)中のエステルA-4(805mg、2.26mmol)の搅拌溶液に、水性の2M LiOH(12mL、24mmol)を加え、混合物をR Tで72時間搅拌した。混合物を0℃に冷却し、水性の2M HClで中和して、次いで水性の飽和クエン酸を用いてpH3-4まで酸性化した。混合物をEtOAc(60mL)と水(20mL)に分けた。有機質層を分離し、水性の層をEtOAc(30mL)で再抽出した。組み合わせた有機質層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体物(741mg、100%)としてInt-Aを得て、これは更なる精製を必要としなかった。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.61(m, 1H), 8.10-8.16(m, 2H), 8.00-8.06(m, 2H), 7.87(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.22(m, 1H), 4.20-4.25(m, 2H), 1.41(s, 9H); LCMS Mass: 329.0(M⁺⁺1)。

【0446】

【化107】

Int-Bの合成



Int-B

【0447】

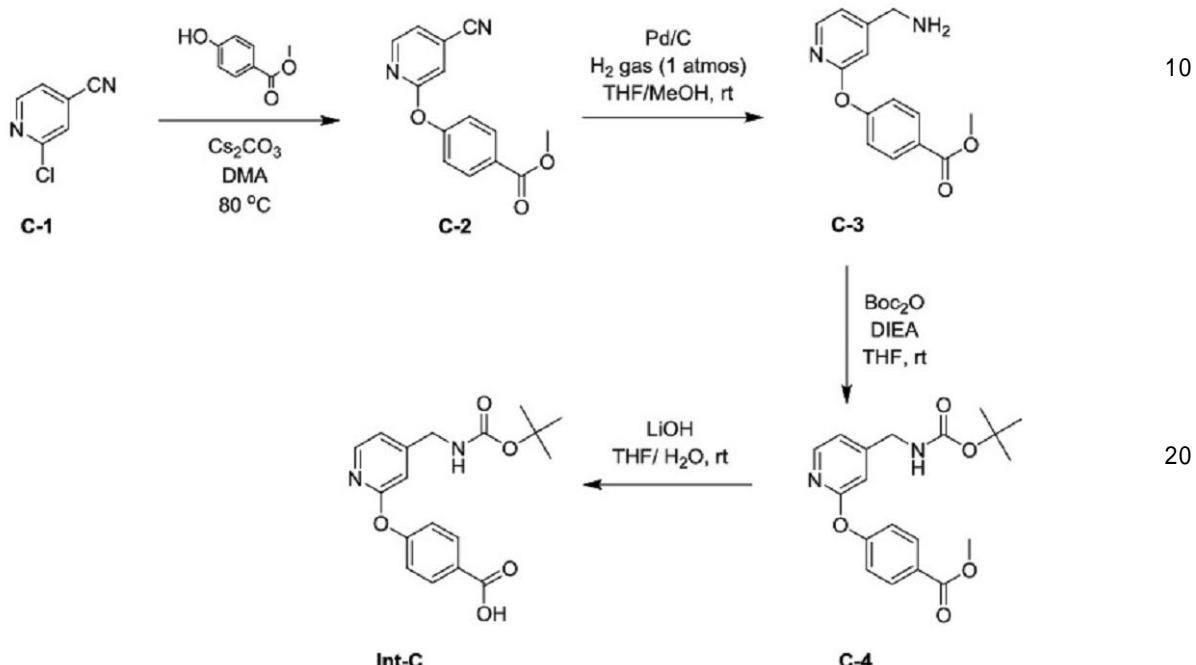
3-(4-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)安息香酸(Int-B)

工程1において3-メトキカルボニルフェニルボロン酸ピナコールエステルを使用する、Int-Aについて記載された手順を使用して、表題化合物(Int-B)を調製した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：12.99(s, 1H), 8.59-8.62(m, 2H), 8.28(m, 1H), 7.99(m, 1H), 7.56(m, 1H), 4.20-4.25(m, 2H), 1.41(s, 9H); LCMS Mass: 329.0(M⁺⁺1)。

(m, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 4.22 - 4.24 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H);
LCMS Mass: 329.0 ($M^+ + 1$)。

【0448】

【化108】

Int-C の合成

【0449】

<工程1：メチル4-((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸塩(C-2)>

DMA(10ml)中の2-クロロ-4-ピリジンカルボニトリルC-1(1.0g、7.22mmol)とメチル4-ヒドロキシベンゾアート(1.10g、7.22mmol)の溶液に、 Cs_2CO_3 (3.53g、10.83mmol)を加えた。反応混合物を80で1時間加熱した。RTに冷却後、混合物を、水(200mL)とEtOAc(100mL)に分割した。有機質層を分離し、水層をEtOAc(1×100ml)で再抽出した。組み合わせた有機質層を乾燥し(MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製し(シリカゲル；ヘキサン中の0-60%のEtOAcで溶出する)、固体物(1.07g、58%)として化合物C-2を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO-d₆)：8.39 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H); LCMS Mass: 255.0 ($M^+ + 1$)。

【0450】

<工程2：メチル4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸塩(C-3)>

化合物A-3について記載された手順を使用して(Int-Aの工程2を参照)、メチル4-((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸塩(C-2)から表題化合物(C-3)(1.09g、100%)を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz、DMSO-d₆)：8.08 (m, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 2H), 7.15 - 7.22 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); LCMS Mass: 259.0 (M^+)

+ 1)。

【 0 4 5 1 】

<工程3：メチル4 - ((4 - (((tert - プトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)安息香酸塩(C - 4)>

化合物A - 4について記載された手順を使用して(Int - Aの合成の工程3を参照)、メチル4 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)安息香酸塩(C - 3)から表題化合物(C - 4)(1.01g、67%)を調製した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) : 8.10(m, 1H), 7.96 - 8.00(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.19 - 7.22(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.89(m, 1H), 4.15 - 4.18(m, 2H), 3.84(s, 3H), 1.37(s, 9H); LCMS Mass: 359.0(M⁺ + 1)。 10

【 0 4 5 2 】

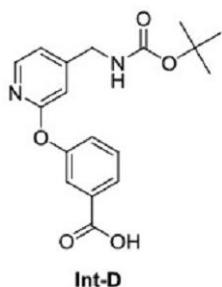
<工程4：4 - ((4 - (((tert - プトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)安息香酸(Int - C)>

化合物Int - Aについて記載された手順を使用して(Int - Aの工程4を参照)、メチル4 - ((4 - (((tert - プトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)安息香酸塩(C - 4)から表題化合物(Int - C)(800mg、83%)を調製した。LCMS Mass: 345.0(M⁺ + 1)。 20

【 0 4 5 3 】

【化109】

Int-Dの合成



30

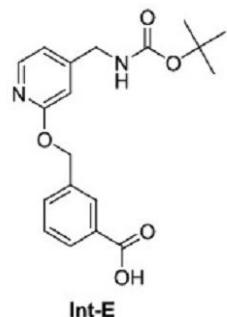
【 0 4 5 4 】

3 - ((4 - (((tert - プトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)安息香酸(Int - D)

工程1においてメチル3 - ヒドロキシベンゾアートを使用する、Int - Cについて記載された手順を使用して、表題化合物(Int - D)を調製した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) : 12.99(s, 1H), 8.06(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.50 - 7.60(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.00(m, 1H), 6.86(m, 1H), 4.15 - 4.17(m, 2H), 1.37(s, 9H); LCMS Mass: 345.0(M⁺ + 1)。 40

【 0 4 5 5 】

【化110】

Int-E の合成

【0456】

3 - (((4 - (((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) 安息香酸 (Int - E)

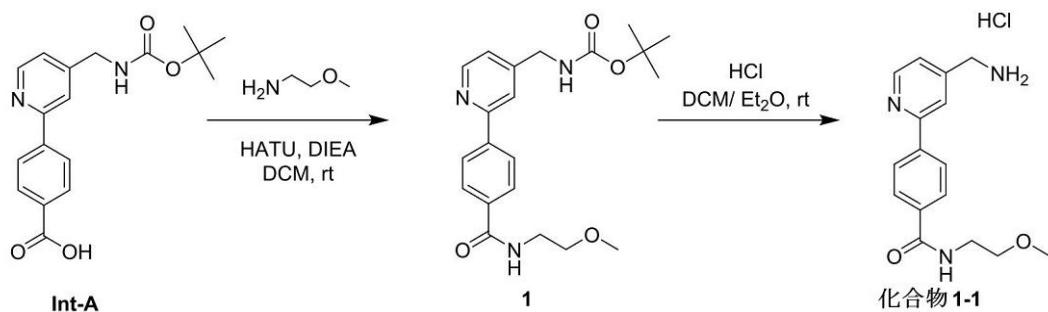
工程 1 において 3 - (ヒドロキシメチル) - 安息香酸メチルエステルを使用する、 Int - C について記載された手順を使用して、表題化合物 (Int - E) を調製した。
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 3 . 0 0 (b r s , 1 H) , 8 . 0 6 (m , 1 H) , 7 . 9 8 (m , 1 H) , 7 . 8 6 (m , 1 H) , 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 6 . 8 5 (m , 1 H) , 6 . 7 0 (m , 1 H) , 5 . 4 0 (s , 2 H) , 4 . 0 8 - 4 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) ; L C M S M a s s : 3 5 9 . 0 (M ⁺ + 1) 。

【0457】

実施例 1 : 4 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 1 - 1)

【0458】

【化111】



【0459】

工程 1 : t e r t - ブチル ((2 - (4 - ((2 - メトキシエチル) カルバモイル) フェニル) ピリジン - 4 - イル) メチルカルバミン酸塩 (1)

D C M (2 m L) 中の I n t - A (8 0 m g , 0 . 2 4 4 m m o l) の攪拌溶液に、 H A T U (1 3 9 m g , 0 . 3 6 4 m m o l) を加え、混合物を 1 0 分間室温で攪拌した。 2 - メトキシエチルアミン (2 7 m g , 0 . 3 6 5 m m o l) および D I E A (1 1 0 m g , 0 . 8 5 4 m m o l) を加え、混合物を 2 0 時間室温で攪拌した。 D C M を減圧下で蒸発させ、残りの反応混合物を、水 (2 0 m L) と E t O A c (2 0 m L) との間で分割した。有機質層を、分離し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、その後、減圧下で濃縮した。粗製残留物を精製し (シリカゲル；ヘキサン中の 0 - 1 0 0 % の E t O A c で溶出) 、白色固体 (9 4 m g , 1 0 0 %) として化合物 1 を得た。
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 5 8 - 8 . 6 3 (m , 2 H) , 8 . 1 0 - 8 . 1 5 (m , 2 H) , 7 . 9 4 - 7 . 9 8 (m , 2 H) , 7 . 8 7 (m , 1 H) ,

50

7.54 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.19 - 4.24 (m, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); LCMS質量: 386.0 ($M^+ + 1$)。

【0460】

工程2: 4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-1)

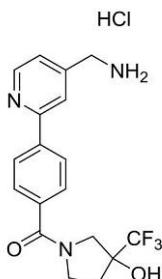
室温でのDCM(2mL)中のアミド1(94mg、0.244mmol)の搅拌混合物に、Et₂O(2.0mL、4.0mmol)中の2MのHClを加えた。混合物を18時間室温で搅拌した。混合物を減圧下で濃縮し、白色固体として表題化合物1-1(73mg、94%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.6 10
3 - 8.75 (br m, 5H), 8.27 (m, 1H), 8.15 - 8.21 (m, 2H), 7.97 - 8.02 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 4H), 3.26 (s, 3H); LCMS質量: 286.0 ($M^+ + 1$)。

【0461】

実施例2: ラセミ体-(4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン塩酸塩(化合物1-2)

【0462】

【化112】



(ラセミ体)
化合物1-2

【0463】

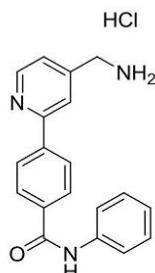
表題化合物(1-2)を、工程1のラセミ体-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-オール塩酸塩を使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 366.0 ($M^+ + 1$)。

【0464】

実施例3: 4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド塩酸塩(化合物1-3)

【0465】

【化113】



化合物1-3

【0466】

表題化合物(1-3)を、工程1のアニリンを使用して、実施例1のための手順を用い

10

20

30

40

50

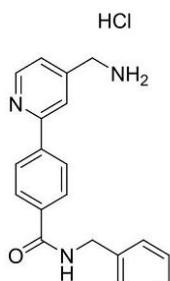
て調製した。L C M S 質量：304.0 ($M^+ + 1$)。

【0467】

実施例4：4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-ベンジルベンズアミド塩酸塩(化合物1-4)

【0468】

【化114】



化合物1-4

【0469】

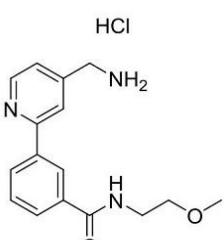
表題化合物(1-4)を、工程1のベンジルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：318.0 ($M^+ + 1$)。

【0470】

実施例5：3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-5)

【0471】

【化115】



化合物1-5

【0472】

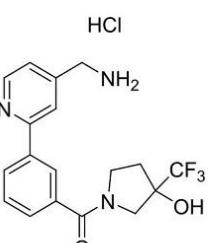
表題化合物(1-5)を、工程1のInt-Bを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：286.0 ($M^+ + 1$)。

【0473】

実施例6：ラセミ体-(3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン塩酸塩(化合物1-6)

【0474】

【化116】



(ラセミ体)
化合物1-6

【0475】

10

20

30

40

50

表題化合物(1-6)を、工程1のInt-Bおよびラセミ体-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-オール塩酸塩を使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 366.0 ($M^+ + 1$)。

【0476】

実施例7: 3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド塩酸塩(化合物1-7)

【0477】

【化117】



10

【0478】

表題化合物(1-7)を、工程1のInt-Bおよびアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 304.0 ($M^+ + 1$)。

【0479】

20

実施例8: 3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-ベンジルベンズアミド塩酸塩(化合物1-8)

【0480】

【化118】



30

【0481】

表題化合物(1-8)を、工程1のInt-Bおよびベンジルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 318.0 ($M^+ + 1$)。

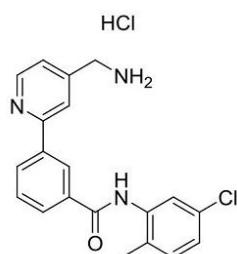
【0482】

実施例9: 3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-9)

【0483】

【化119】

40



【0484】

表題化合物(1-9)を、工程1のInt-Bおよび5-クロロ-2-メチルアニリン

50

を使用して、実施例 1 のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：352.0 (M⁺ + 1)。

【0485】

実施例 10：3 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - N - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 4 - イル) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 1 - 10)

【0486】

【化 120】



【0487】

表題化合物 (1 - 10) を、工程 1 の Int - B および 6 - クロロ - 1 H - インドール - 4 - アミンを使用して、実施例 1 のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：377.0 (M⁺ + 1)。

20

【0488】

実施例 11：4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 1 - 11)

【0489】

【化 121】



【0490】

表題化合物 (1 - 11) を、工程 1 の Int - C を使用して、実施例 1 のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：302.0 (M⁺ + 1)。

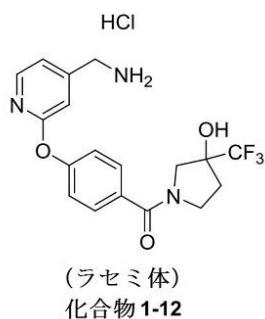
【0491】

実施例 12：ラセミ体 - 4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン塩酸塩 (化合物 1 - 12)

40

【0492】

【化 1 2 2】



[0 4 9 3]

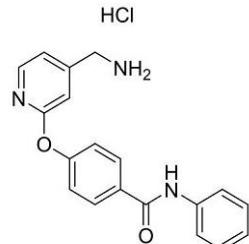
表題化合物（1-12）を、工程1のInt-Cおよびラセミ体-3-（トリフルオロメチル）ピロリジン-3-オール塩酸塩を使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量：382.0 ($M^+ + 1$)。

[0 4 9 4]

実施例 13：4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-フェニルベンズアミド塩酸塩（化合物 1-13）

[0 4 9 5]

【化 1 2 3】



化合物 1-13

[0 4 9 6]

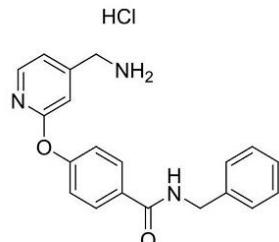
表題化合物（1-13）を、工程1のInt-Cおよびアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量：320.0 ($M^{++} + 1$)。

【 0 4 9 7 】

実施例 14 : 4 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - ベンジルベンズアミド塩酸塩(化合物 1 - 14)

【 0 4 9 8 】

【化 1 2 4】



化合物 1-14

[0 4 9 9]

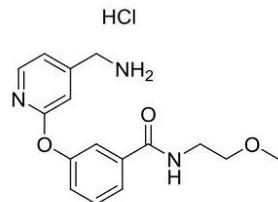
表題化合物(1-14)を、工程1のInt-Cおよびベンジルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 334.0 ($M^+ + 1$)。

[0 5 0 0]

実施例 15 : 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 1 - 15)

[0 5 0 1]

【化125】



化合物1-15

【0502】

10

表題化合物(1-15)を、工程1のInt-Dを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 302.0 ($M^+ + 1$)。

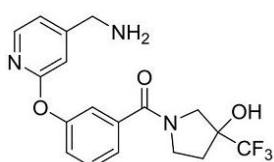
【0503】

実施例16：ラセミ体 - (3 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン塩酸塩(化合物1-16)

【0504】

【化126】

HCl



(ラセミ体)

化合物1-16

【0505】

20

表題化合物(1-16)を、工程1のInt-Dおよびラセミ体 - 3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 3 - オール塩酸塩を使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 382.0 ($M^+ + 1$)。

30

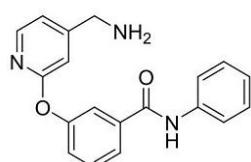
【0506】

実施例17：3 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - フェニルベンズアミド塩酸塩(化合物1-17)

【0507】

【化127】

HCl



化合物1-17

【0508】

40

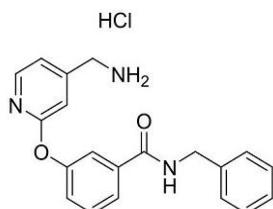
表題化合物(1-17)を、工程1のInt-Dおよびアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 320.0 ($M^+ + 1$)。

【0509】

実施例18：3 - ((4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - ベンジルベンズアミド塩酸塩(化合物1-18)

【0510】

【化128】



化合物1-18

【0511】

10

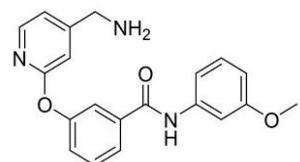
表題化合物(1-18)を、工程1のInt-Dおよびベンジルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 334.0 ($M^+ + 1$)。

【0512】

実施例19: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(3-メトキシフェニル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-19)

【0513】

【化129】



化合物1-19

【0514】

20

表題化合物(1-19)を、工程1のInt-Dおよび3-メトキシアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 350.0 ($M^+ + 1$)。

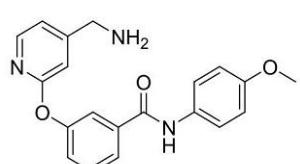
【0515】

実施例20: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-20)

30

【0516】

【化130】



化合物1-20

40

【0517】

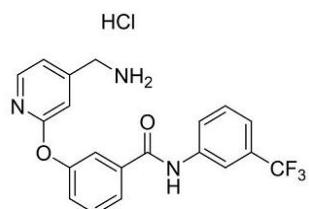
表題化合物(1-20)を、工程1のInt-Dおよび4-メトキシアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 350.0 ($M^+ + 1$)。

【0518】

実施例21: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-21)

【0519】

【化131】



化合物1-21

【0520】

10

表題化合物(1-21)を、工程1のInt-Dおよび3-(トリフルオロメチル)アニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 388.0 ($M^+ + 1$)。

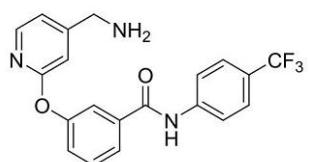
【0521】

実施例22: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-22)

【0522】

【化132】

HCl



化合物1-22

【0523】

20

表題化合物(1-22)を、工程1のInt-Dおよび4-(トリフルオロメチル)アニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 388.0 ($M^+ + 1$)。

【0524】

30

実施例23: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-フルオロフェニル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-23)

【0525】

【化133】

HCl



化合物1-23

40

【0526】

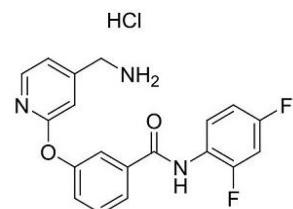
表題化合物(1-23)を、工程1のInt-Dおよび4-フルオロアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 338.0 ($M^+ + 1$)。

【0527】

実施例24: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-24)

【0528】

【化134】



化合物1-24

【0529】

10

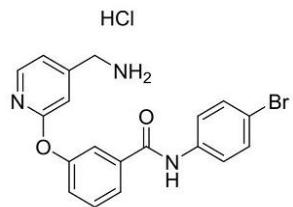
表題化合物（1-24）を、工程1のInt-Dおよび2,4-ジフルオロアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量：356.0 ($M^+ + 1$)。

【0530】

実施例25：3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-ブロモフェニル)ベンズアミド塩酸塩（化合物1-25）

【0531】

【化135】



化合物1-25

【0532】

20

表題化合物（1-25）を、工程1のInt-Dおよび4-ブロモアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量：398.0および400.0 ($M^+ + 1$) (Br同位体パターン)。

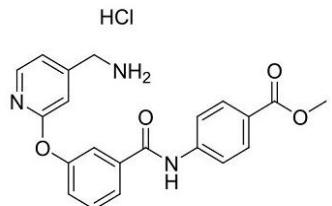
30

【0533】

実施例26：4-((3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸メチルエステル塩酸塩（化合物1-26）

【0534】

【化136】



化合物1-26

【0535】

40

表題化合物（1-26）を、工程1のInt-Dおよびメチル-4-アミノ安息香酸塩を使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量：378.0 ($M^+ + 1$)。

【0536】

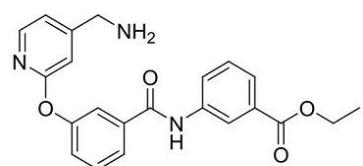
実施例27：3-((3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸エチルエ斯特ル塩酸塩（化合物1-27）

50

【0537】

【化137】

HCl



化合物1-27

【0538】

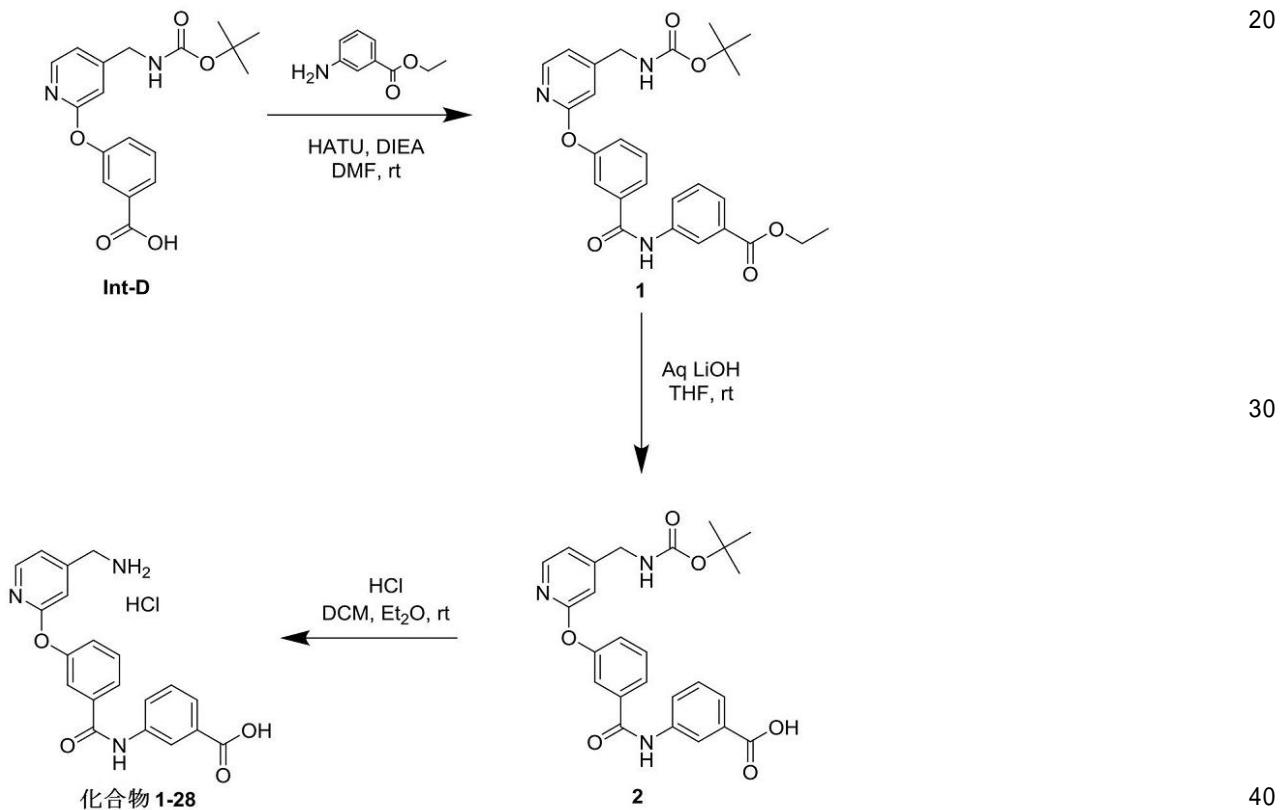
表題化合物(1-27)を、工程1のInt-Dおよびエチル-3-アミノ安息香酸塩を使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 392.0 ($M^+ + 1$)。

【0539】

実施例28: 3-(3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸塩(化合物1-28)

【0540】

【化138】



【0541】

工程1: エチル3-(3-(4-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸塩(1)

DMF(4mL)中のInt-D(200mg, 0.58mmol)の攪拌溶液に、HATU(442mg, 1.16mmol)を加え、混合物を20分間室温で攪拌した。エチル-3-アミノ安息香酸塩(144mg, 0.87mmol)およびDIEA(224mg, 1.74mmol)を加え、混合物を20時間室温で攪拌した。反応混合物を、水(15mL)およびブライン(1mL)で希釈し、混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。組み合わせた有機質層を、乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、その後、減圧下

10

20

30

40

50

で濃縮した。粗製残留物を精製し(シリカゲル；ヘキサン中の0-80%のEtOAcで溶出)、黄色の油(155mg、54%)として化合物1を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)：10.46(s, 1H), 8.40(m, 1H), 8.03-8.10(m, 2H), 7.85(m, 1H), 7.67-7.76(m, 2H), 7.46-7.62(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.02(m, 1H), 6.87(m, 1H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.14-4.20(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.30-1.37(m, 3H); LCMS質量: 514.0(M⁺+Na)。

【0542】

工程2: 3-(3-((4-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸(2) 10

室温でのTHF(1.5mL)中のエステル1(111mg、0.226mmol)の搅拌溶液に、水性の2M LiOH(1.5mL、3.0mmol)を加え、混合物を16時間室温で搅拌した。混合物を、水(4mL)で希釈し、その後、水性の飽和したクエン酸を使用して、pH3-4まで酸性化した。混合物をEtOAc(2×30mL)で抽出し、組み合わせた有機質層を、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残留物を精製し(シリカゲル；ヘキサン中の0-100%のEtOAcで溶出)、白色固体物(69mg、68%)として化合物2を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)：12.99(s, 1H), 10.43(s, 1H), 8.39(m, 1H), 8.00-8.10(m, 2H), 7.85(m, 1H), 7.74(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.42-7.62(m, 3H), 7.35(m, 1H), 7.02(m, 1H), 6.87(m, 1H), 4.15-4.25(m, 2H), 1.38(s, 9H); LCMS質量: 486.0(M⁺+Na)。

【0543】

工程3: 3-(3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸塩酸塩(化合物1-28)

表題化合物(1-28)を、実施例1、工程2に記載される手順を使用して、3-(3-((4-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸(2)(48mg、89%)から得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)：10.49(s, 1H), 8.56(br s, 3H), 8.40(m, 1H), 8.19(m, 1H), 8.04(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.56-7.73(m, 3H), 7.46(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 4.09-4.16(m, 2H); LCMS質量: 364.0(M⁺+1)。

【0544】

実施例29: 4-(3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸塩酸塩(化合物1-29)

【0545】

【化139】

HCl



化合物1-29

【0546】

表題化合物(1-29)を、工程1のメチル-4-アミノ安息香酸塩を使用して、実施 50

例 28 のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：364.0 ($M^+ + 1$)。

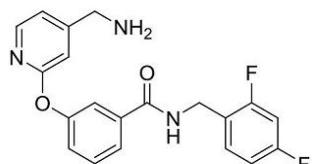
【0547】

実施例 30：3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)ベンズアミド塩酸塩(化合物 1-30)

【0548】

【化140】

HCl



化合物 1-30

10

【0549】

表題化合物(1-30)を、工程1のInt-Dおよび2,4-ジフルオロベンジルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：370.0 ($M^+ + 1$)。

【0550】

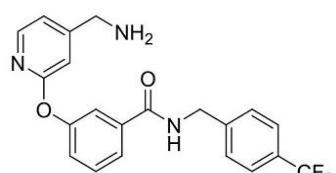
実施例 31：3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド塩酸塩(化合物 1-31)

20

【0551】

【化141】

HCl



化合物 1-31

30

【0552】

表題化合物(1-31)を、工程1のInt-Dおよび4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：402.0 ($M^+ + 1$)。

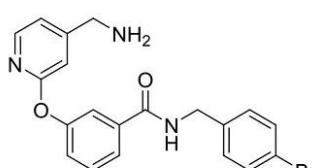
【0553】

実施例 32：3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-プロモベンジル)ベンズアミド塩酸塩(化合物 1-32)

【0554】

【化142】

HCl



化合物 1-32

40

【0555】

表題化合物(1-32)を、工程1のInt-Dおよび4-プロモベンジルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。L C M S 質量：412.0 および 41

50

4 . 0 ($M^+ + 1$) (Br 同位体パターン)。

【 0 5 5 6 】

実施例 3 3 : 4 - ((3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸メチルエステル塩酸塩 (化合物 1 - 3 3)

【 0 5 5 7 】

【 化 1 4 3 】

HCl



10

【 0 5 5 8 】

表題化合物 (1 - 3 3) を、工程 1 の Int - D およびメチル - 4 - (アミノメチル) 安息香酸塩塩酸塩を使用して、実施例 1 のための手順を用いて調製した。 L C M S 質量 : 3 9 2 . 0 ($M^+ + 1$) 。

【 0 5 5 9 】

実施例 3 4 : 4 - ((3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩酸塩 (化合物 1 - 3 4)

20

【 0 5 6 0 】

【 化 1 4 4 】

HCl



30

【 0 5 6 1 】

表題化合物 (1 - 3 4) を、工程 1 のメチル - 4 - (アミノメチル) 安息香酸塩を使用して、実施例 2 8 の手順を用いて調製した。 L C M S 質量 : 3 7 8 . 0 ($M^+ + 1$) 。

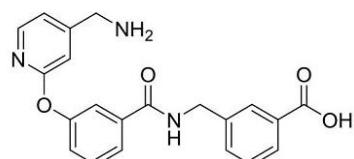
【 0 5 6 2 】

実施例 3 5 : 3 - ((3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンズアミド) メチル) 安息香酸塩酸塩 (化合物 1 - 3 5)

【 0 5 6 3 】

【 化 1 4 5 】

HCl



40

化合物 1-35

【 0 5 6 4 】

表題化合物 (1 - 3 5) を、工程 1 のメチル - 3 - (アミノメチル) 安息香酸塩を使用して、実施例 2 8 の手順を用いて調製した。 1H NMR (3 0 0 M H z, D M S O - d₆) : 9 . 2 3 (m , 1 H) , 8 . 5 9 (b r s , 3 H) , 8 . 1 7 (m ,

50

1 H) , 7.88 (m, 1 H) , 7.75 - 7.83 (m, 2 H) , 7.61
 (m, 1 H) , 7.50 - 7.58 (m, 2 H) , 7.43 (m, 1 H) , 7
 .31 (m, 1 H) , 7.22 - 7.28 (m, 2 H) , 4.47 - 4.52
 (m, 2 H) , 4.05 - 4.15 (m, 2 H) ; LCMS 質量 : 378.0 (M⁺ + 1)。

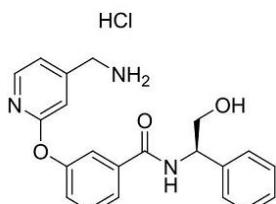
【0565】

実施例 36 : (R)-3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ベンズアミド塩酸塩(化合物 1-36)

【0566】

【化146】

10



化合物 1-36

【0567】

表題化合物(1-36)を、工程1のInt-Dおよび(R)-(-)-2-フェニルグリシノールを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS 質量 : 364.0 (M⁺ + 1)。

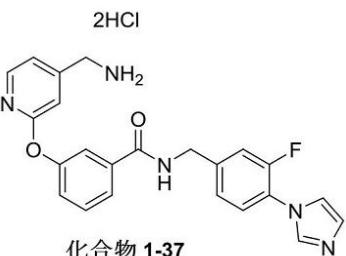
20

【0568】

実施例 37 : 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)ベンズアミド二塩酸塩(化合物 1-37)

【0569】

【化147】



化合物 1-37

30

【0570】

表題化合物(1-37)を、工程1のInt-Dおよび[3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]メチルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 9.58 (s, 1 H) , 9.41 (m, 1 H) , 8.69 (br s, 3 H) , 8.12 - 8.17 (m, 2 H) , 7.93 (m, 1 H) , 7.26 - 7.81 (m, 2 H) , 7.64 (m, 1 H) , 7.50 - 7.56 (m, 2 H) , 7.40 (m, 1 H) , 7.25 - 7.33 (m, 3 H) , 4.52 - 4.54 (m, 2 H) , 4.07 - 4.13 (m, 2 H) ; LCMS 質量 : 418.0 (M⁺ + 1)。

40

【0571】

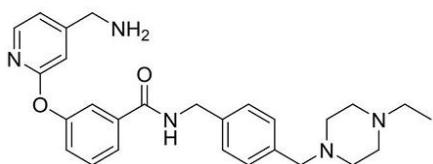
実施例 38 : 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンジル)ベンズアミド二塩酸塩(化合物 1-38)

【0572】

50

【化148】

2HCl



化合物1-38

【0573】

表題化合物(1-38)を、工程1のInt-Dおよび4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)ベンジルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 9.23 (m, 1H), 8.58 (br s, 3H), 8.16 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 4H), 7.22 - 7.39 (m, 5H), 4.46 - 4.48 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 2H), 3.05 - 3.70 (m, 10H), 1.19 - 1.24 (m, 3H); LCMS質量: 460.0 (M⁺ + 1)。

【0574】

実施例39: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(3-カルバムイミドイルベンジル)ベンズアミド二塩酸塩(化合物1-39)

【0575】

【化149】

2HCl



化合物1-39

【0576】

表題化合物(1-39)を、工程1のInt-Dおよび3-アミノメチルベンズアミジン二塩酸塩を使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 9.35 (m, 1H), 8.78 (br s, 3H), 8.49 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.70 - 7.82 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 3H), 4.49 - 4.51 (m, 2H), 4.05 - 4.15 (m, 2H); LCMS質量: 376.0 (M⁺ + 1)。

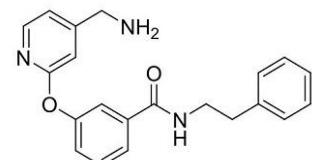
【0577】

実施例40: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-フェニルベンズアミド二塩酸塩(化合物1-40)

【0578】

【化150】

HCl



化合物1-40

10

20

30

40

50

【0579】

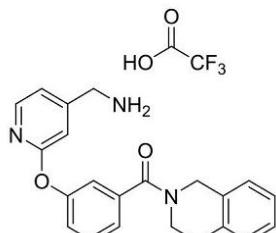
表題化合物(1-40)を、工程1のInt-Dおよび2-フェネチルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量：348.0(M⁺+1)。

【0580】

実施例41：(3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノントリフルオロ酢酸塩(化合物1-41)

【0581】

【化151】



化合物1-41

10

【0582】

表題化合物(1-41)を、工程1のInt-Dおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量：360.0(M⁺+1)。

20

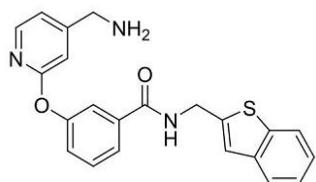
【0583】

実施例42：3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-42)

【0584】

【化152】

HCl



化合物1-42

30

【0585】

表題化合物(1-42)を、工程1のInt-Dおよび1-ベンゾチオフェン-2-イルメチルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量：390.0(M⁺+1)。

【0586】

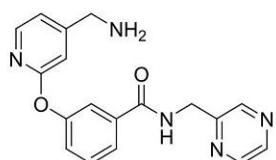
実施例43：3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-43)

40

【0587】

【化153】

HCl



化合物1-43

【0588】

50

表題化合物(1-43)を、工程1のInt-Dおよび2-(アミノメチル)ピラジンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 336.0 ($M^+ + 1$)。

【0589】

実施例44: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-トリデシルベンズアミド塩酸塩(化合物1-44)

【0590】

【化154】



化合物1-44

【0591】

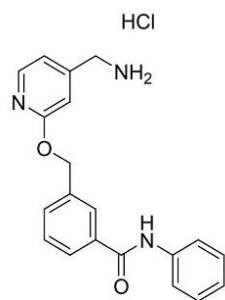
表題化合物(1-44)を、工程1のInt-Dおよびトリデシルアミンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 426.0 ($M^+ + 1$)。

【0592】

実施例45: 3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル-N-フェニルベンズアミド塩酸塩(化合物1-45)

【0593】

【化155】



化合物1-45

【0594】

表題化合物(1-45)を、工程1のInt-Eおよびアニリンを使用して、実施例1のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 334.0 ($M^+ + 1$)。

【0595】

実施例46: (2-((1-ベンジル-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-10)

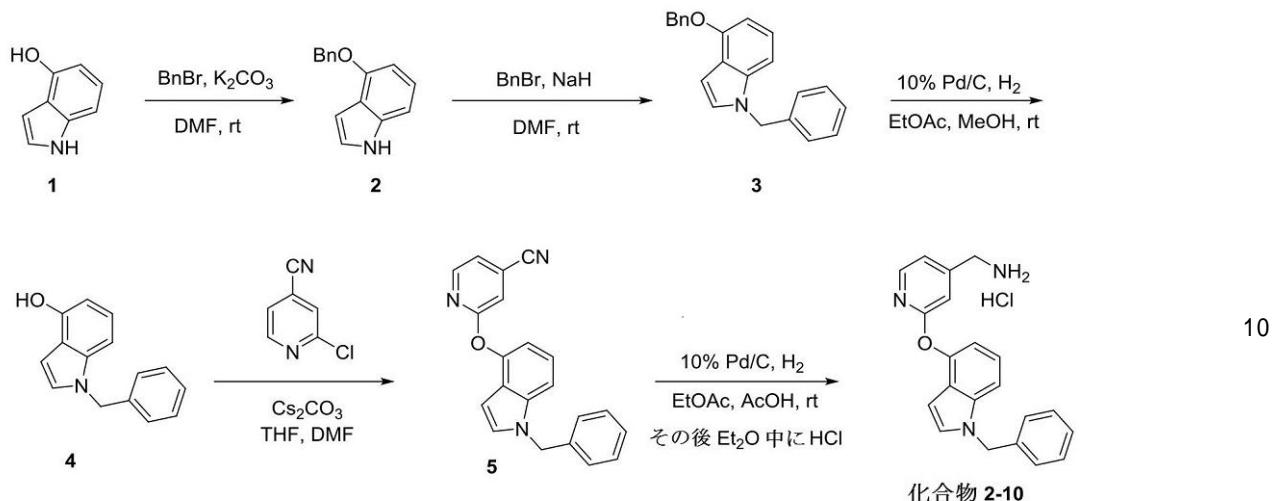
【0596】

40

30

10

【化156】



【0597】

工程1：4 - (ベンジルオキシ) - 1H - インドール(2)

室温でのDMF(17mL)中の1H - インドール - 4 - オール1(3.2g、12.9mmol)の攪拌溶液に、臭化ベンジル(2.43g、14.2mmol)およびK₂CO₃(5.35g、38.7mmol)を加えた。反応混合物を、1.5時間室温で攪拌した。臭化ベンジル(0.40g、2.33mmol)を加え、混合物を30分間室温で攪拌した。混合物を、水(200mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル；0-60%のEtOAc/ヘキサンで溶出)し、琥珀油(2.88g、100%)として化合物2を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)：11.08(s, 1H), 7.20-7.55(m, 5H), 6.93-7.10(m, 3H), 6.58(m, 1H), 6.48(m, 1H), 5.19(s, 2H)。

【0598】

工程2：1 - ベンジル - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - インドール(3)

室温でのDMF(2mL)中の化合物2(250mg、1.12mmol)の攪拌溶液に、NaH(鉱油中の60%の分散液56mg、1.40mmol)を加えた。混合物を、15分間室温で攪拌し、0℃に冷却した。DMF(0.7mL)中の臭化ベンジル(210mg、1.23mmol)の溶液を加え、混合物を、室温に暖め、2時間攪拌した。混合物を、減圧下で濃縮し、その後、水(50mL)とEtOAc(25mL)との間で分割した。有機質層を、分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル；0-60%のEtOAc/ヘキサンで溶出)し、白色固体物(302mg、86%)として化合物3を得た。LCMS質量：314.0(M⁺+1)。

【0599】

工程3：1 - ベンジル - 1H - インドール - 4 - オール(4)

EtOAc(10mL)およびMeOH(7mL)中の化合物3(302mg、0.96mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気下で10%のPd/C(10%wt%、5mol%)を加えた。反応混合物を、取り出し(evacuated)、4時間室温でH₂雰囲気(バルーン)下において攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドに通して濾過し、EtOAc(10mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を精製し(シリカゲル；0-100%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、白色固体物(214mg、100%)として化合物4を得た。LCMS質量：224.0(M⁺+1)。

【0600】

工程4：2 - ((1 - ベンジル - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)イソニコチノニ

10

20

30

40

50

トリル(5)

室温での THF : DMF (1 : 1, 3 mL) 中の 2 - クロロピリジン - 4 - カルボニトリル (29 mg, 0.210 mmol) および化合物 4 (50 mg, 0.210 mmol) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (205 mg, 0.63 mmol) を加えた。混合物を4時間60で攪拌した。追加の 2 - クロロピリジン - 4 - カルボニトリル (10 mg, 0.07 mmol) を加え、混合物を60時間40で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を精製し(シリカゲル; 0 - 100% の EtOAc / ヘキサンで溶出)、オレンジ油 (52 mg, 73%) として化合物 5 を得た。LCMS 質量: 326.0 (M⁺ + 1)。

【0601】

工程 5: (2 - ((1 - ベンジル - 1H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン塩酸塩(化合物 2 - 10)

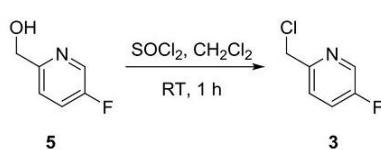
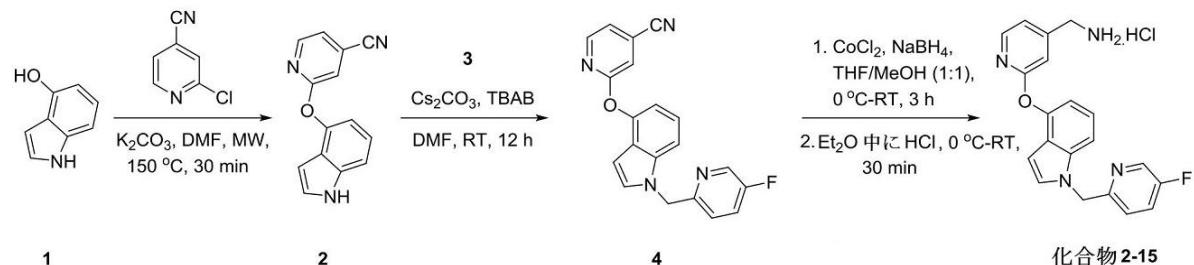
EtOAc (1.5 mL) および HOAc (1 mL) の混合物中の化合物 5 (52 mg, 0.160 mmol) の攪拌溶液に、10% の Pd / C (10% wt%, 5 mol%) を加えた。反応混合物を、取り出し、3.5 時間室温で H₂ 雰囲気(バルーン) 下において攪拌した。追加の 10% の Pd / C (10% wt%, 5 mol%) を加え、混合物を、さらに 1.5 時間 H₂ 雰囲気(バルーン) 下で攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドに通して濾過し、EtOAc (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を HPLC (Waters X Terra (登録商標) Prep MS C - 18 OB D, 5 μM 50 × 100 m のカラム; 20 分にわたって、0.1% の TFA を含有している 10 - 90% の ACN / H₂O で溶出) によって精製し、トリフルオロ酢酸塩として (2 - ((1 - ベンジル - 1H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミンを得た。この塩を、水と EtOAc の混合物中に溶解し、水性の飽和した NaHCO₃ で塩基化した。混合物を EtOAc で抽出し、有機質層を、分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を THF (1 mL) 中に溶解し、これにエーテル (1 mL) 中の 2 M の HCl を加えた。混合物を 30 分間室温で攪拌した。減圧下での濃縮によって、淡黄色固体 (29 mg, 50%) として化合物 2 - 10 を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.32 (br s, 3H), 8.10 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.15 - 7.38 (m, 8H), 7.09 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.06 (s, 2H); LCMS 質量: 330.0 (M⁺ + 1)。

【0602】

実施例 47: (2 - ((1 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 1H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン塩酸塩(化合物 2 - 15)

【0603】

【化157】



【0604】

工程1：2 - ((1H - インドール - 4 - イル)オキシ)イソニコチノニトリル(2)

DMF(10mL)中の1H - インドール - 4 - オール1(1g、7.52mmol)の攪拌溶液に、2 - クロロイソニコチノニトリル(0.52g、3.76mmol)およびK₂CO₃(1.5g、11.28mmol)を加えた。反応混合物を、30分間150でマイクロ波シンセサイザーを用いて加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、水(40mL)で希釈し、その後、Et₂O(2×60mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残留物を精製し(シリカゲル；20%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の固体物(250mg、14%)として化合物2を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：11.30(br s, 1H), 8.32(dd, J = 5.1, 0.7Hz, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.53(dd, J = 5.1, 1.3Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.11(t, J = 7.9Hz, 1H), 6.79(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.08-6.05(m, 1H); LCMS質量：235.9(M⁺+1)。

【0605】

工程2：2 - (クロロメチル) - 5 - フルオロピリジン(3)

不活性雰囲気下における室温でのCH₂Cl₂(40mL)中の(5 - フルオロピリジン - 2 - イル)メタノール5(500mg、3.94mmol)の攪拌溶液に、SOC1₂(0.43mL、5.9mmol)を滴下で加え、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を、飽和したNaHCO₃(40mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(2×50mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮し、薄茶色の粘性液として化合物3(620mg)を得た。この物質を精製なしで使用した。

【0606】

工程3：2 - ((1 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)イソニコチノニトリル(4)

不活性雰囲気下における室温でのDMF(5mL)中の化合物2(100mg、0.42mmol)の攪拌溶液に、2 - (クロロメチル) - 5 - フルオロピリジン3(92mg、0.64mmol)、Cs₂CO₃(276mg、0.85mmol)およびnBu₄NBr(触媒)を加えた。混合物を12時間室温で攪拌した。反応混合物を、水(20mL)でクエンチし、EtOAc(2×30mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(15mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル；10%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、オフホワイト固体物(110mg、75%)として化合物4を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)：8.53(d, J = 2.9Hz, 1H), 8.30(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.69(td, J = 8.7, 2.9Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.54(dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.45(d, J = 2.9Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.7, 4.3Hz, 1H), 7.12(t, J = 8.0Hz, 1H), 6.82(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.15(d, J = 2.6Hz, 1H), 5.52(s, 2H); LCMS質量：345.0(M⁺+1)。

【0607】

工程4：(2 - ((1 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2 - 15)

0でのTHF / MeOH(1:1、10mL)中の化合物4(110mg、0.32mmol)の攪拌溶液に、CoCl₂(82mg、0.64mmol)およびNaBH₄(121mg、3.2mmol)を少しづつ加えた。混合物を、室温に暖め、3時間攪拌

した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、残留物を EtOAc (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機質層を、分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、望ましいアミンを得た。

【0608】

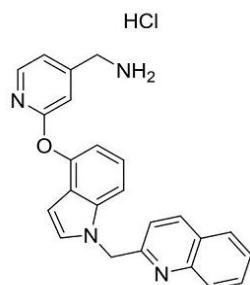
このアミンに、0 ℃ で Et₂O (10 mL) 中の 2 M の HCl を加え、混合物を 30 分間攪拌した。減圧下での濃縮と、続く Et₂O (2 × 5 mL) での粉碎によって、オフホワイト固体 (33 mg、27%) として化合物 2-15 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 8.54 - 8.42 (m, 4H), 8.10 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.32 (br d, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.09 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.09 - 4.06 (m, 2H); LCMS 質量: 349.0 (M⁺⁺ + 1)。

【0609】

実施例 48：(2-((1-(キノリン-2-イルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 2-16)

【0610】

【化158】



化合物 2-16

20

30

【0611】

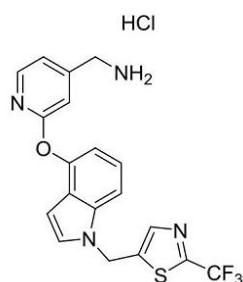
表題化合物 (2-16) を、工程 3 の 2-(ブロモメチル)キノリンを使用して、実施例 47 のための手順を用いて調製した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 8.58 (br s, 2H), 8.46 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (br d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.02 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.40 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H); LCMS 質量: 381.0 (M⁺⁺ + 1)。

【0612】

実施例 49：(2-((1-((2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 2-17)

【0613】

【化159】



化合物 2-17

10

【0614】

表題化合物(2-17)を、工程3の5-(プロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール(調製に関してはU.S.5324837 A1、1994を参照)を使用して、実施例47のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 405.0 ($M^+ + 1$)。

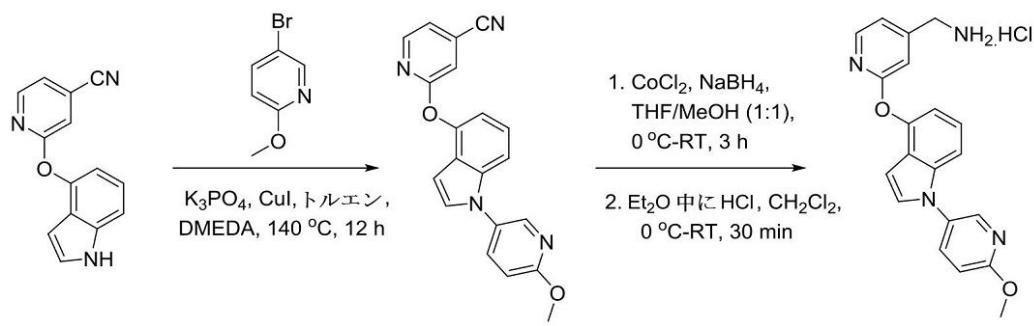
【0615】

実施例50:(2-((1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-20)

【0616】

【化160】

20



1

2

化合物 2-20

30

【0617】

工程1: 2-((1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリル(2)

トルエン(5mL)中の(実施例47、工程1からの)2-((1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリル1(100mg、0.42mmol)の溶液を、30分間室温でアルゴン下において脱気した。混合物に、5-ブロモ-2-メトキシピリジン(88mg、0.47mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(15mg、0.17mmol)、リン酸カリウム(225mg、1.1mmol)およびCuI(8mg、0.04mmol)を加えた。混合物を、密閉し、12時間140で加熱した。反応混合物を、EtOAc(30mL)で希釈し、セライトのパッドに通して濾過し、残留物をEtOAc(10mL)で洗浄した。濾液を、部分的に減圧下で濃縮し、水(10mL)で洗浄し、濾過して、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル; 10%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄緑色の固体物(130mg、89%)として化合物2を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): δ = 8.37-8.32(m, 2H), 7.71(dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.33-7.26(m, 2H), 7.25-7.17(m, 3H), 6.98-6.90(m, 2H), 6.43(d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.02(s, 3H); LCMS質量: 343.0 ($M^+ + 1$)。

40

【0618】

工程2:(2-((1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-

50

イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-20)

0でのTHF/MeOH(1:1、8mL)中の化合物2(130mg、0.38mol)の攪拌溶液に、CoCl₂(98mg、0.76mmol)およびNaBH₄(144mg、3.8mmol)を少しづつ加えた。混合物を、室温に暖め、3時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、残留物をCH₂Cl₂(20mL)中の10%のMeOHで洗浄した。濾液を、ブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂/n-ペンタン(2×5mL)での粉碎によって精製して、望ましいアミンを得た。

【0619】

CH₂Cl₂(2mL)中のこのアミンに、0でEt₂O(3mL)中の2MのHC1を加え、30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得た固体物をEt₂O/n-ペンタン(2×5mL)で粉碎し、薄緑色の固体物(80mg、49%)として化合物2-20を得た。

【0620】

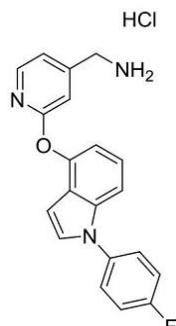
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：8.68(br s, 2H), 8.42(d, J = 2.3Hz, 3H), 8.14(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.55(d, J = 3.2Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 3H), 7.23-7.18(m, 1H), 7.05(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.88(dd, J = 7.6, 0.7Hz, 1H), 6.32(dd, J = 3.3, 0.7Hz, 1H), 4.11(q, J = 5.8Hz, 2H), 3.94(s, 3H); LCMS質量: 347.1(M⁺+1)。

【0621】

実施例51：(2-((1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-18)

【0622】

【化161】



化合物2-18

【0623】

表題化合物(2-18)を、工程1の1-ブロモ-4-フルオロベンゼンを使用して、実施例50のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 334.4(M⁺+1)。

【0624】

実施例52：(2-((1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-19)

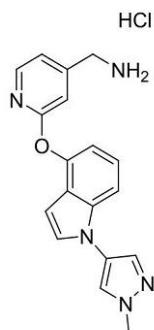
【0625】

10

30

40

【化162】



化合物 2-19

10

【0626】

表題化合物(2-19)を、工程1の4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾールを使用して、実施例50のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 320.3 ($M^+ + 1$)。

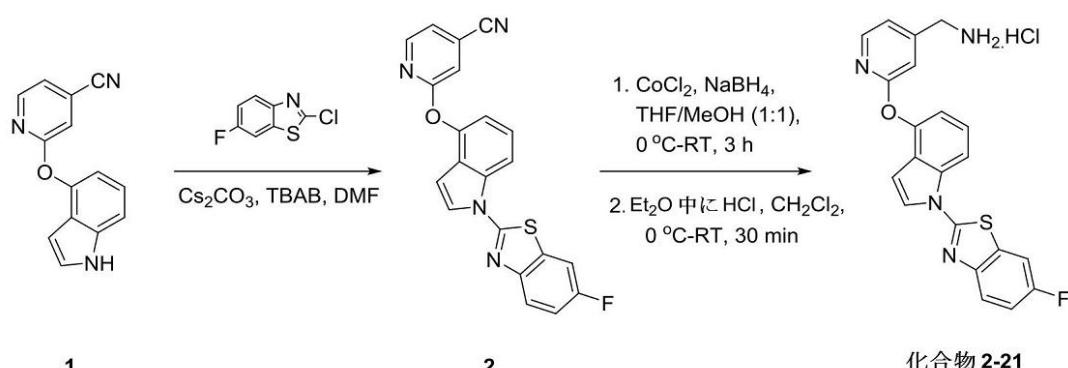
【0627】

実施例53:(2-((1-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-21)

【0628】

20

【化163】



30

【0629】

工程1: 2-((1-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリル(2)

(実施例47、工程1からの) 2-((1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリル1(100mg、0.42mmol)、2-クロロ-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール(117mg、0.63mmol)、nBu4NBr(5mol%)、Cs2CO3(293mg、0.9mmol)、およびDMF(5mL)の混合物を、16時間室温で攪拌した。混合物を、水とEtOAcとの間で分割した。有機質層を、分離し、乾燥し(Na2SO4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製して(シリカゲル; EtOAc/ヘキサンで溶出)、化合物2(125mg、77%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl3): 8.49(m, 1H), 8.33(m, 1H), 7.90(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.21-7.25(m, 3H), 7.09(m, 1H), 6.56(m, 1H); LCMS質量: 387.0 ($M^+ + 1$)。

40

【0630】

工程2:(2-((1-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-21)

表題化合物(2-21)(13mg、9%)を、実施例50、工程2に記載される手順

50

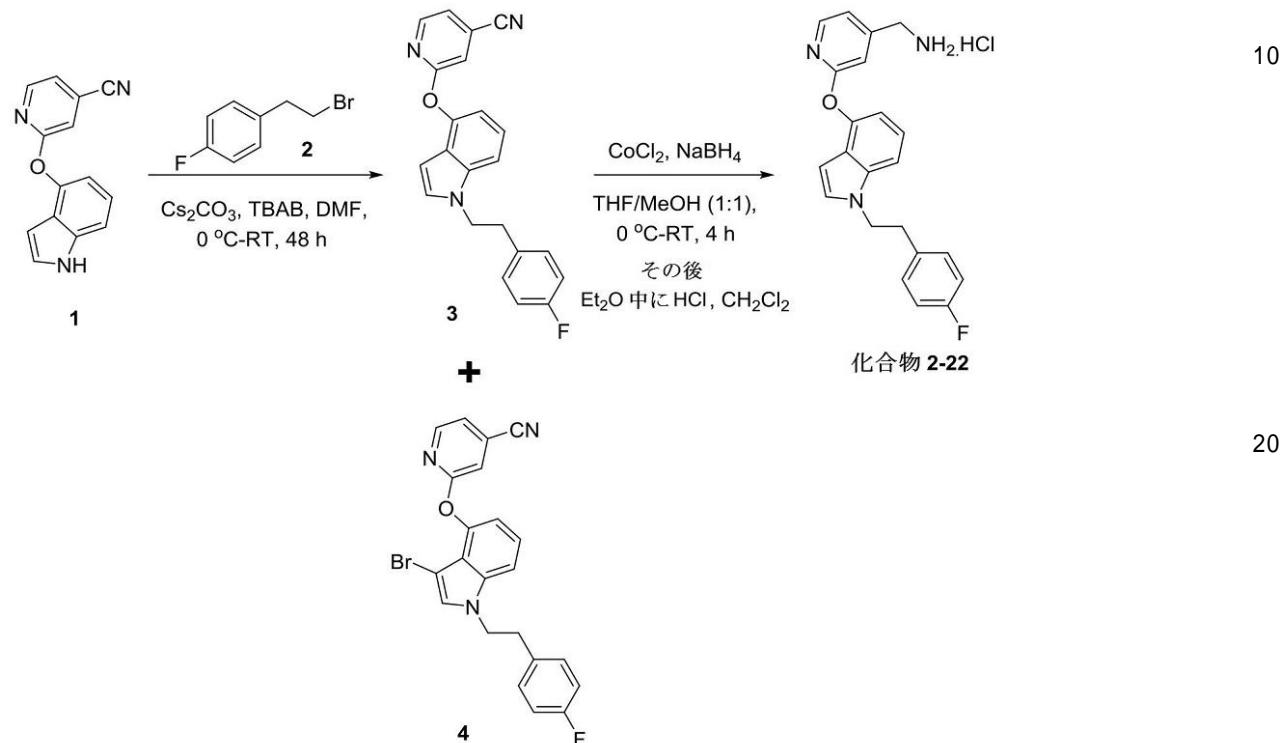
を使用して、2 - ((1 - (6 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)イソニコチノニトリル2から調製した。L C M S 質量：391.0 ($M^+ + 1$)。

【0631】

実施例54：(2 - ((1 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2 - 22)

【0632】

【化164】



【0633】

工程1：2 - ((1 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)イソニコチノニトリル(3)および2 - ((3 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)イソニコチノニトリル(4)

0 での D M F (5 mL) 中の(実施例47、工程1からの)2 - ((1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)イソニコチノニトリル1 (150 mg、0.64 mmol) の攪拌溶液に、1 - (2 - ブロモエチル) - 4 - フルオロベンゼン2 (194 mg、0.96 mmol)、Cs₂CO₃ (416 mg、1.28 mmol) およびnBu₄NBr (10 mg、0.03 mmol) を加えた。混合物を、室温に暖め、48時間攪拌した。反応混合物を、水(20 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(15 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製し、薄黄色の油として化合物3 (70 mg、30%) および化合物4 (70 mg、25%) の両方を得た。

【0634】

化合物3に対する分析データ：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.34 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 7.03 - 6.88 (m, 5H), 6.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H); L C M S 質量：358.0 ($M^+ + 1$)。

【0635】

化合物4の分析データ：¹H NMR (500 MHz、CDCl₃)：8.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 7.06 - 6.90 (m, 6H), 4.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H)；LCMS質量：438.0 (M⁺ + 2)。

【0636】

工程2：(2-((1-(4-フルオロフェネチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-22)

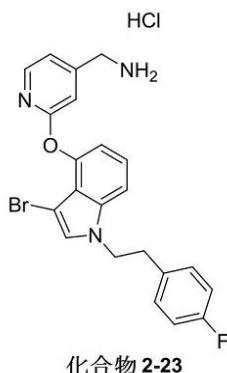
表題化合物(2-22)(100 mg)を、実施例50、工程2に記載される手順を使用して、2-((1-(4-フルオロフェネチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリル3から調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：8.45 (br s, 2H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 4H), 7.17 - 7.05 (m, 4H), 6.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.09 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H)；LCMS質量：362.6 (M⁺ + 1)。

【0637】

実施例55：(2-((3-プロモ-1-(4-フルオロフェネチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-23)

【0638】

【化165】



化合物2-23

【0639】

表題化合物(2-23)を、実施例50、工程2に記載される手順を使用して、2-((3-プロモ-1-(4-フルオロフェネチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリル(実施例54、工程1からの化合物4)から調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)：8.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 3H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H)；LCMS質量：441.4 (M⁺ + 1)。

【0640】

実施例56：2-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩(化合物2-26)

【0641】

【化166】



【0642】

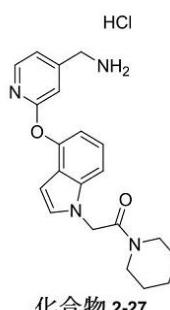
表題化合物(2-26)を、工程3の2-ブロモ-N,N-ジメチルアセトアミドを使用して、実施例47のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 325.1 ($M^+ + 1$)。

【0643】

実施例57: 2-(4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタノン塩酸塩(化合物2-27)

【0644】

【化167】



【0645】

表題化合物(2-27)を、工程3の1-(ブロモアセチル)ピペリジンを使用して、実施例47のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 365.0 ($M^+ + 1$)。

【0646】

実施例58および59:(R)または(S)-2-(4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)エタノ-1-オン塩酸塩(エナンチオマー-1)(化合物2-28)、および(R)または(S)-2-(4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)エタノ-1-オン塩酸塩(エナンチオマー-2)(化合物2-29)

【0647】

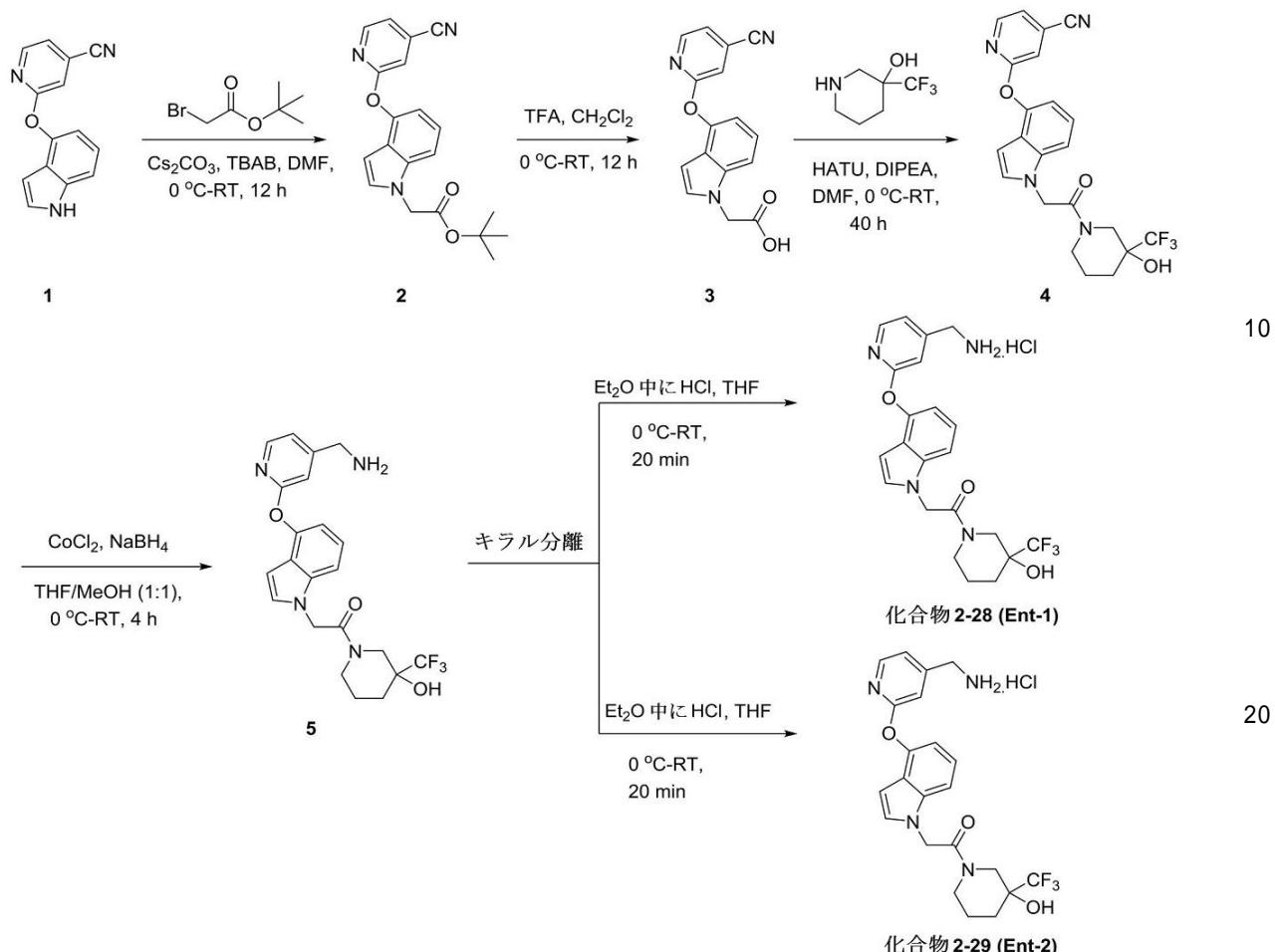
10

20

30

40

【化168】



【0648】

工程1 : t e r t - ブチル 2 - ((4 - ((4 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸塩 (2)

0 での D M F (2 . 5 m L) 中の (実施例 47 、 工程 1 からの) 2 - ((1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) イソニコチノニトリル 1 (1 0 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の攪拌溶液に、 t e r t - ブチル 2 - プロモ酢酸 (0 . 0 9 m L 、 0 . 6 4 m m o l) 、 C s 2 C O 3 (2 7 6 m g 、 0 . 8 5 m m o l) および n B u 4 N B r (7 m g 、 0 . 0 2 m m o l) を加えた。混合物を、室温に暖め、12時間攪拌した。反応混合物を、水 (2 0 m L) でクエンチし、 E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (1 5 m L) で洗浄し、乾燥し (N a 2 S O 4) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル ; 1 5 % の E t O A c / ヘキサンで溶出) 、無色の粘着性固体 (1 4 0 m g 、 9 5 %) として化合物 2 を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 C D C l 3) : 8 . 3 4 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 1 1 - 7 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 9 2 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 6 . 2 9 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 7 6 (s , 2 H) , 1 . 4 6 (s , 9 H) ; L C M S 質量 : 3 5 0 . 0 (M + + 1) 。

【0649】

工程2 : 2 - ((4 - ((4 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸 (3)

0 での C H 2 C l 2 (4 m L) 中の化合物 2 (1 4 0 m g 、 0 . 4 m m o l) の攪拌溶液に、 T F A (0 . 8 m L) を加えた。混合物を、室温に暖め、12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、水 (2 0 m L) で希釈し、 E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (1 5 m L) で洗浄し、乾燥

し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、 $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-ペンタン}$ ($2 \times 5 \text{ mL}$)での粉碎によって精製し、オフホワイト固体 (120 mg 、 99%)として化合物3を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$) : 12.98 (br s, 1H), 8.31 (dd, $J = 5.1, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 5.1, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.09 (dd, $J = 3.2, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.02 (s, 2H); LCMS質量: 293.9 ($M^+ + 1$)。

【0650】

10

工程3：ラセミ体-2-((1-(2-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリル(4)

0 での DMF (10 mL) 中の化合物3 (120 mg 、 0.41 mmol) の攪拌溶液に、HATU (310 mg 、 0.82 mmol) および DIDEA (0.14 mL 、 0.82 mmol) を加えた。混合物を、室温に暖め、20分間攪拌した。DMF (2 mL) 中のラセミ体-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-オール (83 mg 、 0.49 mmol) の溶液を加え、混合物を16時間室温で攪拌した。追加の DIDEA (0.28 mL 、 1.63 mmol) を加え、攪拌を24時間継続した。反応混合物を、水 (25 mL) でクエンチし、 EtOAc ($2 \times 30 \text{ mL}$) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル; $15-30\%$ の $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ で溶出)、茶色の固体 (80 mg 、 44%) として化合物4を得た。LCMS質量: 445.0 ($M^+ + 1$)。

【0651】

工程4：ラセミ体-2-((4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)エタノ-1-オン(5)

0 での THF / MeOH ($1:1, 6 \text{ mL}$) 中の化合物4 (80 mg 、 0.18 mmol) の攪拌溶液に、 CoCl_2 (46 mg 、 0.36 mmol) および NaBH_4 (68 mg 、 1.8 mmol) を少しずつ加えた。混合物を、室温に暖め、4時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、残留物を 10% の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL) で洗浄した。濾液を、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を $n\text{-ペンタン}$ での粉碎によって精製して、化合物5 (35 mg)を得た。LCMS質量: 449.0 ($M^+ + 1$)。

【0652】

工程5：(R)または(S)-2-((4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)エタノ-1-オン塩酸塩(エナンチオマー-1)(化合物2-28)、および(R)または(S)-2-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)エタノ-1-オン塩酸塩(エナンチオマー-2)(化合物2-29)

30

ラセミ体-2-((4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)エタノ-1-オン(5)を、キラルHPLC (Chiral pak-I B、 $250 \times 20 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$; 移動相(A) $n\text{-ヘキサン}$ 中に 0.1% の DEA (B) EtOH (A:B、 $65:35$) ; 流量: 18.0 mL/min) によって分離して、個々の遊離アミンエナンチオマーを得た。

【0653】

50

最初に溶出するエナンチオマー (8 mg) を T H F (2 mL) 中に溶解し、これに 0 で E t₂O (3 mL) 中の 2 M の H C l を加え、混合物を 20 分間攪拌した。得た固体物を、濾過によって集め、真空下で乾燥し、白色固体物 (7.5 mg、87%) として化合物 2 - 28 (エナンチオマー 1)を得た。¹H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : 8.35 (br s, 3H), 8.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.25 - 3.23 (m, 1H) 10, 3.05 (br d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.58 - 1.55 (m, 1H); L C M S 質量: 449.5 (M⁺ + 1); キラルH P L C : R_t = 13.56 分 (98.69%); (Chiral pak - I B、250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0.1% の D E A (B) C H₂C l₂ : C H₃O H (50 : 50) (A : B、70 : 30); 流量: 1.0 mL/min)。

【0654】

2番目に溶出するエナンチオマー (10 mg) を、上に記載されるように処理し、白色固体物 (8.9 mg、82%) として化合物 2 - 29 (エナンチオマー 2)を得た。¹H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : 8.47 (br s, 3H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 6.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.41 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.05 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 1H); L C M S 質量: 449.5 (M⁺ + 1); キラルH P L C : R_t = 14.74 分 (99.58%); (Chiral pak - I B、250 × 4.6 mm、5 μm; 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0.1% の D E A (B) C H₂C l₂ : C H₃O H (50 : 50) (A : B、70 : 30); 流量: 1.0 mL/min)。 20 30

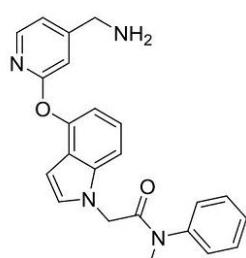
【0655】

実施例 60 : 2 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - メチル - N - フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物 2 - 30)

【0656】

【化169】

HCl



化合物 2-30

【0657】

表題化合物 (2 - 30) を、工程 3 の 2 - プロモ - N - メチル - N - フェニルアセトア 50

ミドを使用して、実施例 4 7 のための手順を用いて調製した。LCMS 質量：387.5 (M⁺ + 1)。

【0658】

実施例 6 1 : 2 - ((4 - ((アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) エタノン塩酸塩 (化合物 2 - 31)

【0659】

【化 170】



【0660】

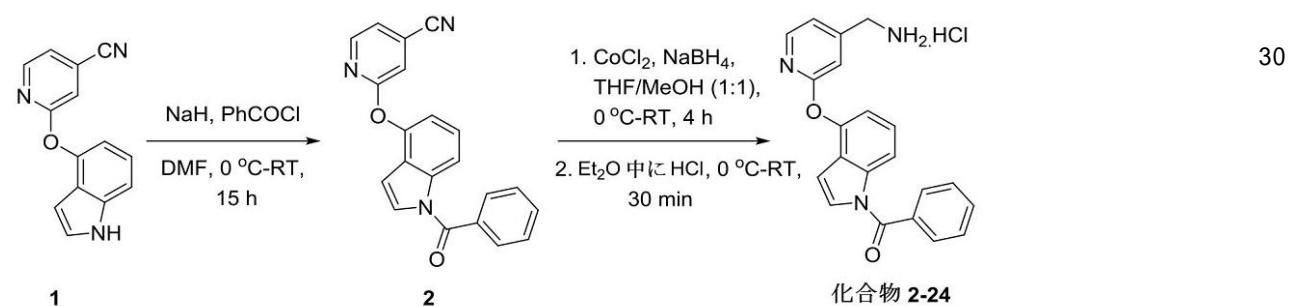
表題化合物 (2 - 31) を、工程 3 の (WO 2003 / 087057 A1 に記載されているように調製した) 1 - (プロモアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリンを使用して、実施例 4 7 のための手順を用いて調製した。LCMS 質量：413.2 (M⁺ + 1)。

【0661】

実施例 6 2 : (4 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) (フェニル) メタノン塩酸塩 (化合物 2 - 24)

【0662】

【化 171】



【0663】

工程 1 : 2 - ((1 - ベンゾイル - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) イソニコチノニトリル (2)

0 での D M F (5 m L) 中の (実施例 4 7 、工程 1 からの) 2 - ((1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) イソニコチノニトリル 1100 m g 、 0 . 42 m m o l) の攪拌溶液に、 N a H (鉛油中に 60 % の 26 m g 、 0 . 64 m m o l) を加えた。混合物を、室温に暖め、 3 時間攪拌した。混合物を、 0 に冷却し、その後、塩化ベンゾイル (0 . 05 m L 、 0 . 47 m m o l) を加えた。混合物を、室温に暖め、 12 時間攪拌した。反応混合物を、氷冷水 (20 m L) でクエンチし、 E t O A c (2 × 30 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (15 m L) で洗浄し、乾燥し (N a 2 S O 4) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル ; 10 % の E t O A c / ヘキサンで溶出) 、薄黄色の固体 (85 m g 、 59 %) として化合物 2 を得た。 ¹ H N M R (500 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 31 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H)

40

50

, 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 3H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H); LCMS 質量: 340.0 ($M^+ + 1$)。

【0664】

工程2: (4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)(フェニル)メタノン塩酸塩(化合物2-24)

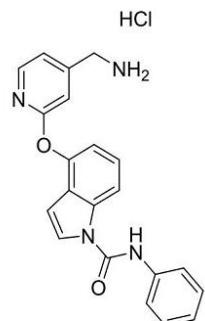
表題化合物(2-24)(32mg、28%)を、実施例50、工程2に記載される手順を使用して、2-((1-ベンゾイル-1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリル(2)から調製した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): 8.26 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.46 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H); LCMS 質量: 344.4 ($M^+ + 1$)。

【0665】

実施例63: 4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-フェニル-1H-インドール-1-カルボキサミド塩酸塩(化合物2-25)

【0666】

【化172】



化合物 2-25

【0667】

表題化合物(2-25)を、工程1のイソシアヌ酸フェニルを使用して、実施例62のための手順を用いて調製した。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆): 1.18 (s, 1H), 8.50 (s, 3H), 8.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 2H); LCMS 質量: 359.3 ($M^+ + 1$)。

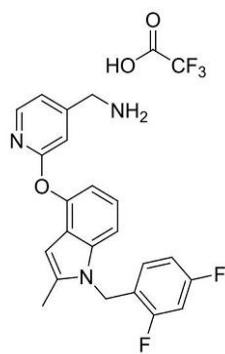
。

【0668】

実施例64: (2-((1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩(化合物2-11)

【0669】

【化173】



10

化合物2-11

【0670】

表題化合物(2-11)を、工程1の2-メチル-1H-インドール-4-オール、および工程2の2,4-ジフルオロベンジルプロミドを使用して、実施例46のための手順を用いて調製した。表題化合物の遊離塩基形態を、分取HPLC(Waters X Terra Prep MS C-18 OBD、5 μM 50 × 100mのカラム；20分にわたって、0.1%のTFAを含有している10-90%のACN/H₂Oで溶出)によって精製して、TFA塩を得た。LCMS質量：380.0(M⁺+1)。

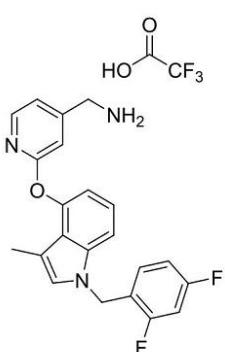
【0671】

20

実施例65：(2-((1-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-メチル-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩(化合物2-12)

【0672】

【化174】



30

化合物2-12

【0673】

表題化合物(2-12)を、工程1の3-メチル-1H-インドール-4-オール、および工程2の2,4-ジフルオロベンジルプロミドを使用して、実施例46のための手順を用いて調製した。表題化合物の遊離塩基形態を、分取HPLC(Waters X Terra Prep MS C-18 OBD、5 μM 50 × 100mのカラム；20分にわたって、0.1%のTFAを含有している10-90%のACN/H₂Oで溶出)によって精製して、TFA塩を得た。LCMS質量：380.0(M⁺+1)。

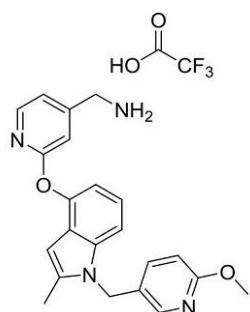
40

【0674】

実施例66：(2-((1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩(化合物2-13)

【0675】

【化175】



10

化合物 2-13

【0676】

表題化合物(2-13)を、工程1の2-メチル-1H-インドール-4-オール、および工程2の5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジンを使用して、実施例46のための手順を用いて調製した。表題化合物の遊離塩基形態を、分取HPLC(Waters X Terra(登録商標)Prep MS C-18 OBD、 $5\mu M\ 50\times 100m$ のカラム；20分にわたって、0.1%のTFAを含有している10-90%のACN/H₂Oで溶出)によって精製して、TFA塩を得た。LCMS質量：375.0(M⁺+1)。

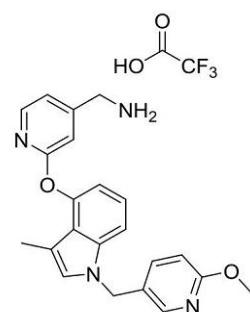
20

【0677】

実施例67：(2-((1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩(化合物2-14)

【0678】

【化176】



30

化合物 2-14

【0679】

表題化合物(2-14)を、工程1の3-メチル-1H-インドール-4-オール、および工程2の5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジンを使用して、実施例46のための手順を用いて調製した。表題化合物の遊離塩基形態を、分取HPLC(Waters X Terra(登録商標)Prep MS C-18 OBD、 $5\mu M\ 50\times 100m$ のカラム；20分にわたって、0.1%のTFAを含有している10-90%のACN/H₂Oで溶出)によって精製して、TFA塩を得た。LCMS質量：375.0(M⁺+1)。

40

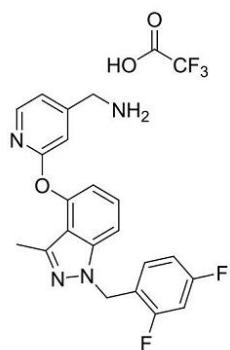
【0680】

実施例68：(2-((1-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩(化合物2-35)

【0681】

50

【化177】



10

化合物2-35

【0682】

表題化合物(2-35)を、工程1の3-メチル-1H-インダゾール-4-オール、および工程2の2,4-ジフルオロベンジルプロミドを使用して、実施例46のための手順を用いて調製した。表題化合物の遊離塩基形態を、分取HPLC(Waters XTerra (登録商標) Prep MS C-18 OBD、5 μM 50 × 100 mのカラム; 20分にわたって、0.1%のTFAを含有している10-90%のACN/H₂Oで溶出)によって精製して、TFA塩を得た。LCMS質量: 381.0 (M⁺ + 1)。

【0683】

20

実施例69: 5-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1-((2,4-ジフルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩(化合物2-36))

【0684】

【化178】



30

化合物2-36

【0685】

表題化合物(2-36)を、工程1の5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、および工程2の2,4-ジフルオロベンジルプロミドを使用して、実施例46のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 396.0 (M⁺ + 1)。

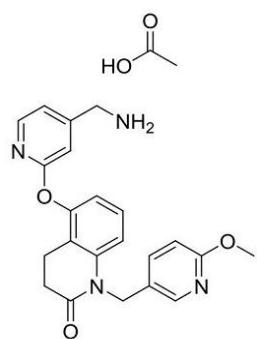
【0686】

40

実施例70: 5-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン酢酸塩(化合物2-37))

【0687】

【化179】



10

化合物2-37

【0688】

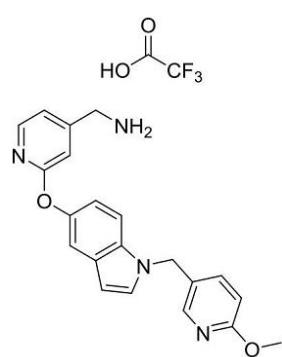
表題化合物(2-37)を、工程1の5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、および工程2の5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジンを使用して、実施例46のための手順を用いて調製した。工程5において、EtOAcでの粉碎による直接の精製によって、酢酸塩を得た。LCMS質量: 391.0 ($M^+ + 1$)。

【0689】

実施例71:(2-((1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩(化合物2-34) 20

【0690】

【化180】



30

化合物2-34

【0691】

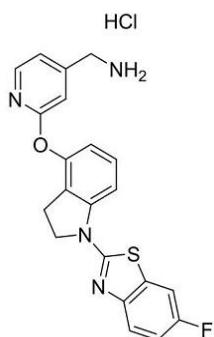
表題化合物(2-34)を、工程1の5-ヒドロキシ-1H-インドール、および工程2で5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジンを使用して、実施例46のための手順を用いて調製した。表題化合物の遊離塩基形態を、分取HPLC(Waters X Terra Prepa MS C-18 OBD、5 μM 50 x 100 mmのカラム; 20分にわたって、0.1%のTFAを含有している10-90%のACN/H₂Oで溶出)によって精製して、TFA塩を得た。LCMS質量: 361.0 ($M^+ + 1$)。 40

【0692】

実施例72:(2-((1-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)インドリン-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-33)

【0693】

【化181】



10

化合物2-33

【0694】

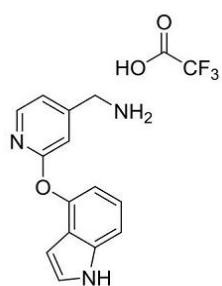
表題化合物(2-33)(31mg、25%)を、実施例50、工程2に記載される手順を使用して、(実施例53、工程1からの)2-((1-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリルから調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：8.45(br s, 3H), 8.20(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.18-7.20(m, 3H), 6.78(m, 1H), 4.10-4.21(m, 4H), 3.01-3.10(m, 2H); LCMS質量: 393.4(M⁺+1)。

【0695】

実施例73：(2-((1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタノアミントリフルオロ酢酸塩(化合物2-32)

【0696】

【化182】



30

化合物2-32

【0697】

表題化合物(2-32)を、A-3の合成のために記載される手順を使用して、(実施例47、工程1からの)2-((1H-インドール-4-イル)オキシ)イソニコチノニトリルから調製した(Int-A、工程2の合成を参照)。表題化合物の遊離塩基形態を、分取HPLC(Waters X Terra(登録商標) Prep MS C-18 OB D、5μM 50×100mのカラム; 20分にわたって、0.1%のTFAを含有している10-90%のACN/H₂Oで溶出)によって精製して、TFA塩を得た。LCMS質量: 240.4(M⁺+1)。

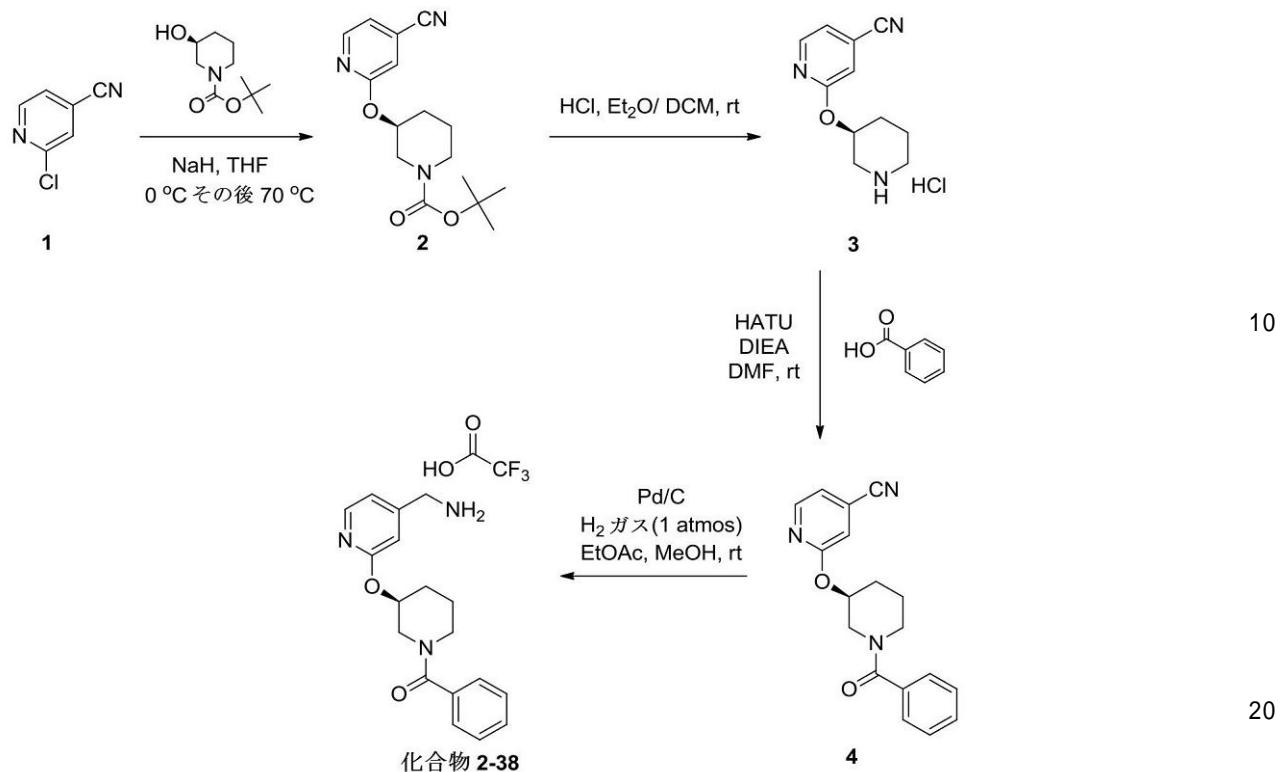
40

【0698】

実施例74：(S)-(3-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)(フェニル)メタノントリフルオロ酢酸塩(化合物2-38)

【0699】

【化183】



【0700】

工程1：(S)-tert-ブチル3-((4-シアノピリジン-2-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸塩(2)

0 °C の THF (25 mL) 中の (S)-1-boc-3-ヒドロキシピペリジン (1 g、4.97 mmol) の攪拌溶液に、NaH (鉛油中に 60 % の分散液 203 mg、5.07 mmol) を加えた。混合物を 10 分間 0 °C で攪拌した。2-クロロ-4-ピリジンカルボニトリル (1) (688 mg、4.97 mmol) を加え、混合物を、室温に暖め、1.5 時間攪拌した。その後、混合物を 19 時間 70 °C で加熱した。混合物を、室温に冷却し、水 (25 mL)、ブライン (25 mL) および水性の飽和した NH₄Cl 溶液 (25 mL) で希釈した。混合物を、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層を、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル；0-40 % の EtOAc / ヘキサンで溶出)、無色の油 (875 mg、58 %) として化合物 2 を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.39 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (br s, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.75 (br m, 1H), 3.20 (br m, 1H), 1.60 - 2.00 (br m, 2H), 1.20 - 1.50 (br m, 4H), 1.10 (br s, 9H); LCMS 質量 : 204.0 (M⁺ + 2 - Boc)。

【0701】

工程2：(S)-2-(ピペリジン-3-イルオキシ)イソニコチノニトリル塩酸塩(3)

表題化合物 (3) (688 mg、100 %) を、実施例1、工程2に記載される手順を使用して、化合物 2 から調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 9.50 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95 - 3.10 (m, 2H), 1.65 - 2.00 (m, 4H); LCMS 質量 : 204.0 (M⁺ + 1)。

【0702】

10

20

30

40

50

工程 3 : (S) - 2 - ((1 - ベンゾイルピペリジン - 3 - イル) オキシ) イソニコチノニトリル (4)

D M F (3 mL) 中の安息香酸 (51 mg、0.417 mmol) の攪拌溶液に、H A T U (317 mg、0.834 mmol) を加え、混合物を20分間室温で攪拌した。混合物に、化合物3 (100 mg、0.417 mmol) およびD I E A (161 mg、1.25 mmol) を加え、混合物を16時間室温で攪拌した。混合物を、水(20 mL)、ブライン(20 mL)、および水性の2MのH C l (5 mL) で希釈した。混合物をE t O A c (4 × 10 mL) で抽出し、組み合わせた有機質層を、乾燥し(M g S O 4)、濾過し、その後、減圧下で濃縮した。粗製残留物を精製し(シリカゲル；ヘキサン中の0 - 60%のE t O A c で溶出)、油(64 mg、50%)として化合物4を得た。L C M S 質量：308.0 (M⁺ + 1)。

【0703】

工程4 : (S) - (3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) (フェニル) メタノントリフルオロ酢酸塩 (化合物2 - 38)

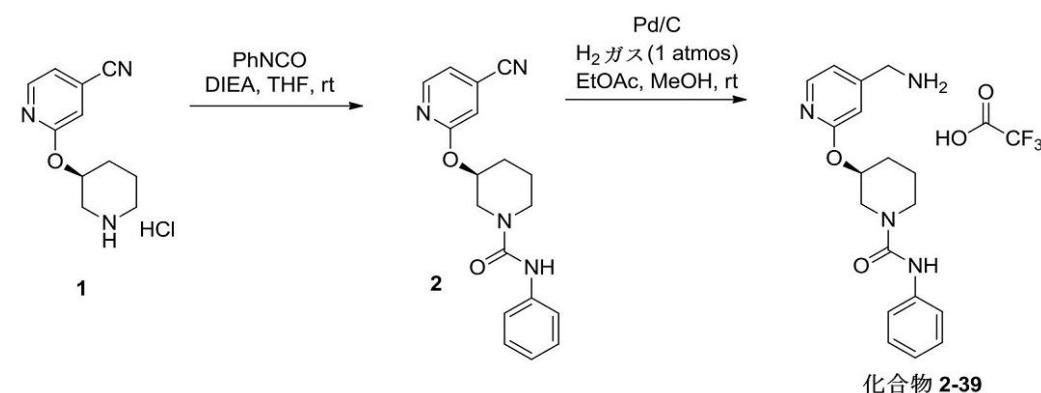
表題化合物(2 - 38)を、A - 3の合成のために記載される手順を使用して、化合物4から調製した(I nt - A、工程2の合成を参照)。表題化合物の遊離塩基形態を、分取H P L C (W a t e r s X T e r r a (登録商標) P r e p M S C - 1 8 O B D、5 μM 50 × 100 mのカラム；20分にわたって、0.1%のT F Aを含有している10 - 90%のA C N / H₂Oで溶出)によって精製して、T F A 塩を得た。L C M S 質量：312.0 (M⁺ + 1)。

【0704】

実施例75 : (S) - 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物2 - 39)

【0705】

【化184】



【0706】

工程1 : (S) - 3 - ((4 - シアノピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド (2)

イソシアニ酸フェニル(149 mg、1.25 mmol)、D I E A (324 mg、2.5 mmol)、およびT H F (5 mL) の混合物を、10分間室温で攪拌した。(実施例74、工程2からの)(S) - 2 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ) イソニコチノニトリル塩酸塩(200 mg、0.834 mmol)を加え、混合物を15分間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を精製し(シリカゲル；ヘキサン中の0 - 50%のE t O A c で溶出)、無色の油(180 mg、67%)として化合物2を得た。¹ H N M R (300 MHz、D M S O - d₆) : 8.35 - 8.45 (m, 2 H), 7.10 - 7.50 (m, 6 H), 6.90 (m, 1 H), 5.06 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.40 - 3.60 (m, 3 H), 1.45 - 2.10 (m, 4 H); L C M S 質量：323.0 (M⁺ + 1)。

【0707】

10

20

30

40

50

工程 2 : (S) - 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フエニルピペリジン - 1 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物 2 - 39)

表題化合物 (2 - 39) を、 A - 3 の合成のために記載される手順を使用して、 化合物 2 から調製した (Int - A 、 工程 2 の合成を参照) 。 表題化合物の遊離塩基形態を、 分取 HPLC (Waters X Terra (登録商標) Prep MS C - 18 OBD 、 5 μM 50 × 100m のカラム ; 20 分にわたって、 0.1% の TFA を含有している 10 - 90% の ACN / H₂O で溶出) によって精製して、 TFA 塩を得た。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.47 (m, 1H), 8.22 (br s, 3H), 8.17 (m, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.82 - 6.92 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.35 - 3.55 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.50 - 1.80 (m, 3H); LCMS 質量 : 327.0 (M⁺ + 1) 。

【 0708 】

実施例 76 : 3 - ((4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) 安息香酸塩酸塩 (化合物 2 - 5)

【 0709 】

【 化 185 】



化合物 2-5

【 0710 】

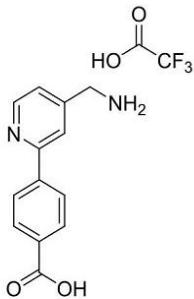
表題化合物 (2 - 5) を、 実施例 1 、 工程 2 に記載される手順を使用して、 Int - B から直接調製した。 LCMS 質量 : 229.0 (M⁺ + 1) 。

【 0711 】

実施例 77 : 4 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) 安息香酸トリフルオロ酢酸塩 (化合物 2 - 6)

【 0712 】

【 化 186 】



化合物 2-6

【 0713 】

表題化合物 (2 - 6) を、 実施例 1 、 工程 2 に記載される手順を使用して、 Int - A から直接調製した。 表題化合物の塩酸塩形態を、 分取 HPLC (Waters X Terra (登録商標) Prep MS C - 18 OBD 、 5 μM 50 × 100m のカラム ; 20 分にわたって、 0.1% の TFA を含有している 10 - 90% の ACN / H₂O で溶出) によって精製して、 TFA 塩を得た。 LCMS 質量 : 327.0 (M⁺ + 1) 。

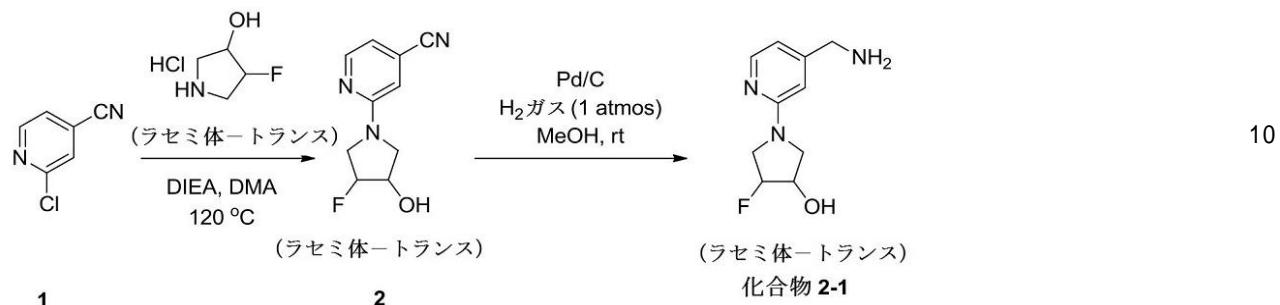
) によって精製して、TFA 塩を得た。LCMS 質量 : 229.0 ($M^+ + 1$)。

【0714】

実施例 78：ラセミ体 - トランス - (1 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - オール (化合物 2 - 1)

【0715】

【化187】



【0716】

工程 1：ラセミ体 - トランス - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル (2)

2 - クロロ - 4 - ピリジンカルボニトリル (1) (250 mg, 1.804 mmol) 、 D I E A (466 mg, 3.61 mmol) 、 ラセミ体 - トランス - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシピロリジン塩酸塩 (306 mg, 2.16 mmol) 、 および D M A (4 mL) の攪拌混合物を、4 時間 120 で加熱した。混合物を、室温に冷却し、その後、水 (50 mL) と E t O A c (30 mL)との間で分割した。有機質層を、分離し、乾燥し ($MgSO_4$) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル ; ヘキサン中の 0 - 100% の E t O A c で溶出) 、 固形物として化合物 2 - 1 を得た。¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.25 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.40 - 3.70 (m, 3H) ; LCMS 質量 : 208.0 ($M^+ + 1$)。

【0717】

工程 2：ラセミ体 - トランス - (1 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - オール (化合物 2 - 1)

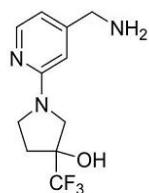
ニトリル (2) 、 10 wt % の P d / C (5 mol %) および M e O H (20 mL) の混合物を、16 時間室温で H₂ ガス (バルーン) 下において攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトを M e O H (20 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル ; ヘキサン中の 0 - 100% の E t O A c で溶出し、その後 D C M 中の 0 - 20% の M e O H で溶出) 、 固形物 (61 mg) として化合物 2 - 1 を得た。¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.94 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.38 - 3.70 (m, 7H) ; LCMS 質量 : 212.0 ($M^+ + 1$)。

【0718】

実施例 79：ラセミ体 - 1 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - オール (化合物 2 - 2)

【0719】

【化188】

(ラセミ体)
化合物2-2

【0720】

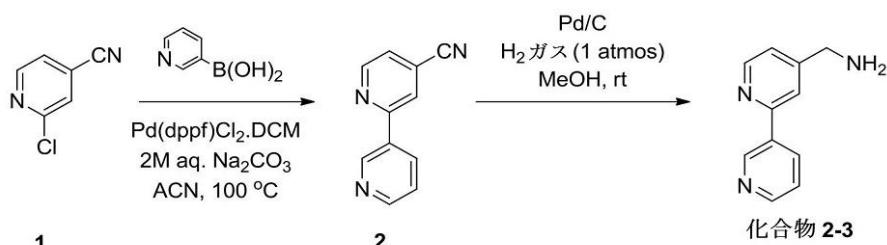
表題化合物(2-2)を、工程1のラセミ体-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-オールを使用して、実施例78に記載される手順を用いて調製した。LCMS質量: 262.0 ($M^+ + 1$)。

【0721】

実施例80: [2',3'-ビピリジン]-4-イルメタンアミン(化合物2-3)

【0722】

【化189】



【0723】

工程1: [2',3'-ビピリジン]-4-カルボニトリル(2)

2-クロロ-4-ピリジンカルボニトリル(1)(250mg、1.804mmol)、ピリジン-3-ボロン酸(332mg、2.71mmol)、水性の2MのNa₂CO₃(1mL、2.0mmol)およびMeCN(3mL)の攪拌溶液を、室温で10分間N₂を流してバージした。混合物に、Pd(dppf)Cl₂-DCM(66mg、0.09mmol)を加えた。混合物を、密閉し、1時間100°で加熱した。室温に冷却した後に、混合物を、水(25mL)とEtOAc(25mL)との間で分割した。有機質層を、分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、その後減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル；ヘキサン中の0-100%のEtOAcで溶出)、白色固体(243mg、75%)として化合物2を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 9.31(m, 1H), 8.94(m, 1H), 8.68(m, 1H), 8.58(m, 1H), 8.48(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.55(m, 1H); LCMS質量: 182.0 ($M^+ + 1$)。

【0724】

工程2: [2',3'-ビピリジン]-4-イルメタンアミン(化合物2-3)

表題化合物(2-3)を、実施例78、工程2に記載される手順を使用して、化合物2から調製した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 9.25(m, 1H), 8.56-8.70(m, 2H), 8.41(m, 1H), 8.01(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.36(m, 1H), 3.78(s, 2H), 2.05(br s, 2H); LCMS質量: 186.0 ($M^+ + 1$)。

【0725】

実施例81: (2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メタンアミン(化合物2-4)

【0726】

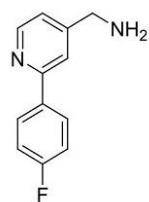
10

20

30

40

【化190】



【0727】

表題化合物(2-4)を、工程1の4-フルオロフェニルボロン酸を使用して、実施例 10
80に記載される手順を用いて調製した。LCMS質量：203.0 ($M^+ + 1$)。

【0728】

実施例82：4-((4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸塩酸
塩(化合物2-9)

【0729】

【化191】



化合物 2-9

【0730】

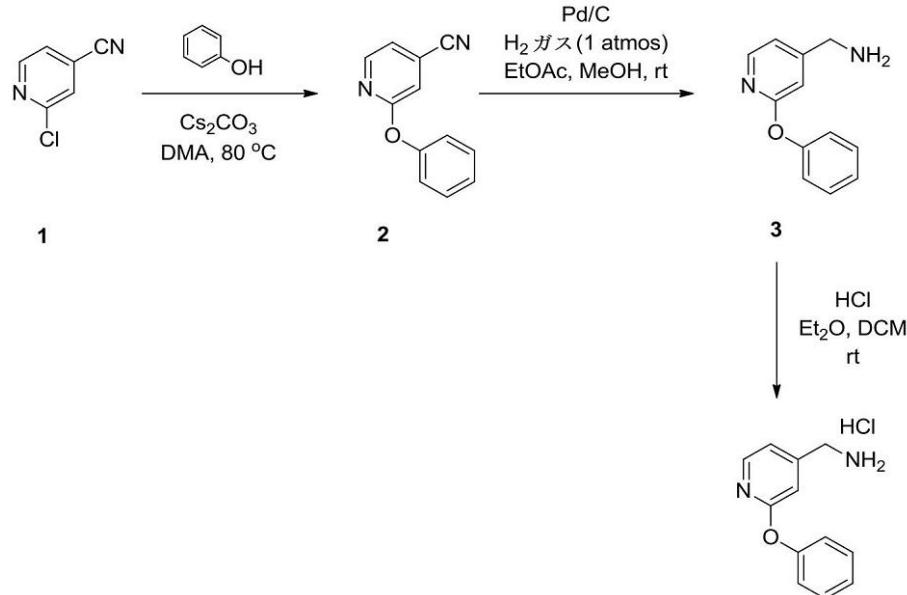
表題化合物(2-9)を、実施例1、工程2に記載される手順を使用して、Int-C
から直接調製した。LCMS質量：245.0 ($M^+ + 1$)。

【0731】

実施例83：(2-フェノキシピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物2-7)
)

【0732】

【化192】



化合物 2-7

【0733】

10

20

30

40

50

工程 1 : 2 - フエノキシイソニコチノニトリル (2)

フェノール (679 mg、7.22 mmol)、Cs₂CO₃ (3.53 g、10.83 mmol)、およびDMA (10 mL) の混合物を、30分間室温で攪拌した。2-クロロ-4-ピリジンカルボニトリル (1) (1.0 g、7.22 mmol) を加え、混合物を20時間80℃で加熱した。混合物を、室温に冷却し、水 (100 mL)、ブライン (15 mL)、および水性の2MのHCl (15 mL) で希釈した。混合物をEtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、組み合わせた有機質層を、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、その後減圧下で濃縮し、白色固体物 (1.34 g、95%) として化合物2を得た。これは更なる精製を必要としなかった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.35 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 2H); LCMS質量: 197.0 (M⁺ + 1)。

【0734】

工程2 : (2-フェノキシピリジン-4-イル)メタンアミン (3)

表題化合物 (3) (231 mg、91%) を、A-3の合成のために記載される手順を使用して、化合物2 (250 mg、1.27 mmol) から調製した (Int-A、工程2の合成を参照)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.02 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 2H), 6.99 - 7.21 (m, 5H), 3.71 - 3.73 (m, 2H)。

【0735】

工程3 : (2-フェノキシピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩 (化合物2-7)

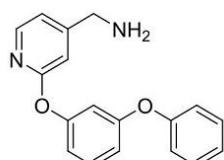
室温でのDCM (2 mL) 中の (2-フェノキシピリジン-4-イル)メタンアミン (3) (213 mg、1.15 mmol) の攪拌溶液に、Et₂O (2 mL、4.0 mmol) 中の2MのHClを加え、混合物を15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、白色固体物 (272 mg、100%) として化合物2-7を得た。LCMS質量: 201.0 (M⁺ + 1)。

【0736】

実施例84 : (2-(3-フェノキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン (化合物2-8)

【0737】

【化193】



化合物2-8

【0738】

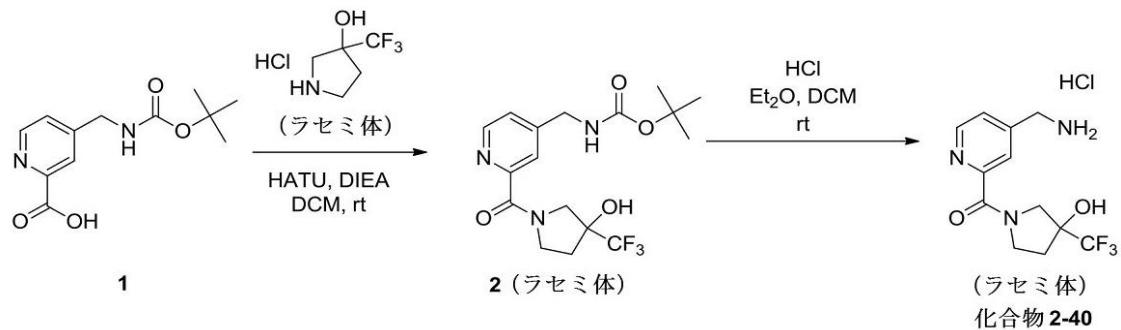
表題化合物 (2-8) を、工程1の3-フェノキシフェノールを使用して、実施例83、工程1および2のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 293.0 (M⁺ + 1)。

【0739】

実施例85 : ラセミ体 - (4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル) (3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン塩酸塩 (化合物2-40)

【0740】

【化194】



【0741】

工程1：ラセミ体 tert - ブチル((2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 4 - イル) メチル) カルバミン酸塩 (2) 表題化合物 (2) (30 mg、 26 %) を、実施例1、工程1の手順を使用して、4 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ) メチル] ピリジン - 2 - カルボン酸 (1) およびラセミ体 - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - オール塩酸塩から調製した。LCMS質量： 390.0 (M⁺ + 1)。

【0742】

工程2：ラセミ体 - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン塩酸塩 (化合物2 - 40) 表題化合物 (2 - 40) を、実施例1、工程2に記載される手順を使用して、化合物2から調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.65 (m, 1 H), 8.58 (br s, 3 H), 7.94 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 2 H), 3.60 - 4.00 (m, 4 H), 2.00 - 2.20 (m, 2 H); LCMS質量： 290.0 (M⁺ + 1)。

【0743】

実施例86：4 - (アミノメチル) - N - ベンジルピコリンアミド (化合物2 - 41)

【0744】

【化195】



化合物2-41

【0745】

表題化合物 (2 - 41) を、工程1のベンジルアミンを使用して、実施例85のための手順を用いて調製した。LCMS質量： 242.0 (M⁺ + 1)。

【0746】

実施例87：N - (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物2 - 42)

【0747】

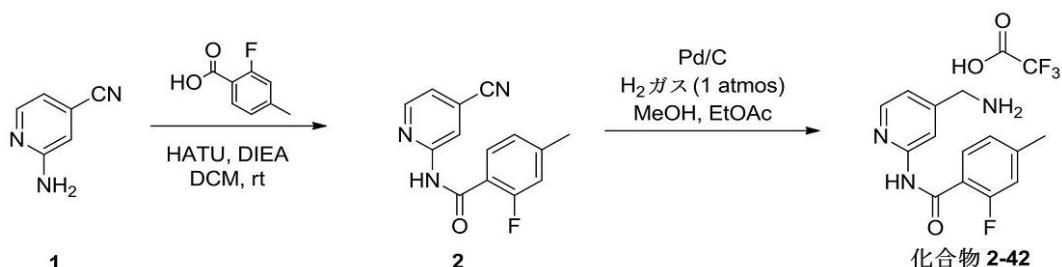
10

20

30

40

【化196】



【0748】

10

工程1：N - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド(2)

D C M (2 m L) 中の 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸 (1 6 8 m g 、 1 . 0 9 m m o l) の攪拌溶液に、 H A T U (4 7 9 m g 、 1 . 2 6 m m o l) を加え、混合物を 1 0 分間室温で攪拌した。 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (1) (1 0 0 m g 、 0 . 8 3 9 m m o l) および D I E A (3 2 5 m g 、 2 . 5 1 m m o l) を加え、混合物を 2 0 時間室温で攪拌した。 D C M を減圧下で蒸発させ、残りの反応混合物を、水 (2 0 m L) と E t O A c (2 0 m L) との間で分割した。有機質層を、分離し、乾燥し (N a 2 S O 4) 、濾過し、その後減圧下で濃縮した。粗製残留物を精製し (シリカゲル ; ヘキサン中の 0 - 1 0 0 % の E t O A c で溶出) 、白色固体物 (4 0 m g 、 1 9 %) として化合物 2 を得た。 L C M S 質量 : 2 5 6 . 0 (M + + 1) 。

20

【0749】

工程2：N - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミドトリフルオロ酢酸塩(化合物2-42)

化合物2 (4 0 m g 、 0 . 1 5 7 m m o l) 、 C (0 . 0 0 7 8 m m o l 、 5 m o l %) 上の 1 0 w t % の P d 、 および E t O A c : M e O H (1 : 1 、 1 5 m L) の混合物を、3時間室温で H 2 ガス (バルーン) 下において攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトを M e O H (1 5 m L) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 H P L C (Waters X T e r r a (登録商標) P r e p M S C - 1 8 O B D 、 5 μ M 5 0 × 1 0 0 m のカラム ; 2 0 分にわたって、 0 . 1 % の T F A を含有している 1 0 - 9 0 % の A C N / H 2 O で溶出) によって精製し、固体物 (1 0 m g 、 2 5 %) として化合物 2 - 4 2 を得た。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 M e O H - d 4) : 8 . 4 0 - 8 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 7 5 (m , 1 H) , 7 . 0 0 - 7 . 3 0 (m , 3 H) , 4 . 2 0 (s , 2 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) ; L C M S 質量 : 2 6 0 . 0 (M + + 1) 。

30

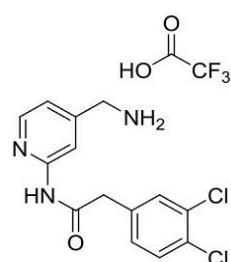
【0750】

実施例 8 8 : N - (4 - (アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル)アセトアミドトリフルオロ酢酸塩(化合物2-43)

【0751】

【化197】

40



化合物 2-43

【0752】

50

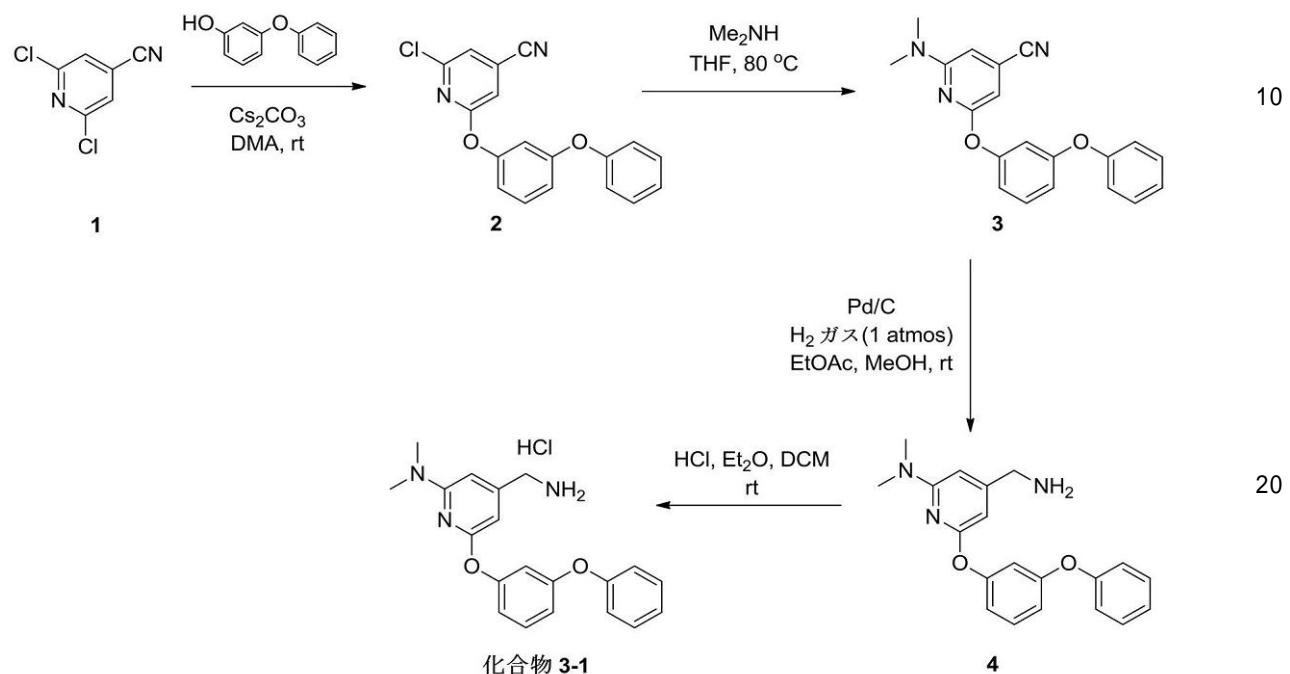
表題化合物(2-43)を、工程1の3,4-ジクロロフェニル酢酸を使用して、実施例87のための手順を用いて調製した。LCMS質量: 310.0 ($M^+ + 1$)。

【0753】

実施例89: 4-(アミノメチル)-N,N-ジメチル-6-(3-フェノキシフェノキシ)ピリジン-2-アミン塩酸塩(化合物3-1)

【0754】

【化198】



【0755】

工程1: 2-クロロ-6-(3-フェノキシフェノキシ)イソニコチノニトリル(2)
2,6-ジクロロイソニコチノニトリル(1)(500mg、2.89mmol)、
 Cs_2CO_3 (1.41g、4.34mmol)、3-フェノキシフェノール(538mg
、2.89mmol)、およびDMA(10mL)の混合物を、16時間室温で攪拌した。
反応混合物を、水(100mL)、ブライン(10mL)、および水性の2MのHCl
(3mL)で希釈した。混合物をEtOAc(4×20mL)で抽出し、組み合わせた有
機質層を、乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、その後減圧下で濃縮し、琥珀油(894mg
、96%)として化合物2を得た。これは更なる精製を必要としなかった。LCMS質量
: 323.0 ($M^+ + 1$)。

【0756】

工程2: 2-(ジメチルアミノ)-6-(3-フェノキシフェノキシ)イソニコチノニト
リル(3)

THF(4mL(8.0mmol))中の化合物2(108mg、0.335mmol)
および2Mのジメチルアミン溶液の攪拌混合物を、密閉し、3.5時間80°で加熱し
た。混合物を減圧下で濃縮し、黄色の油(112mg、100%)として化合物3を得た。
これは更なる精製を必要としなかった。 1H NMR(300MHz, DMSO-d₆)
: 7.35-7.43(m, 3H), 7.14(m, 1H), 7.00-
7.06(m, 2H), 6.85-6.95(m, 2H), 6.70-6.80
(m, 2H), 6.45(m, 1H), 2.88(s, 6H); LCMS質量
: 332.0 ($M^+ + 1$)。

【0757】

工程3: 4-(アミノメチル)-N,N-ジメチル-6-(3-フェノキシフェノキシ)
ピリジン-2-アミン(4)

化合物3(108mg、0.326mmol)、C(0.0163mmol、5mol

50

%) 上の 10 wt % の Pd、および EtOAc : MeOH (1 : 1、1.0 mL) の混合物を、3 時間室温で H₂ ガス (バルーン) 下において攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトを MeOH (5 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル；ヘキサン中の 0 - 100% の EtOAc で溶出し、その後 DCM 中の 0 - 10% の MeOH で溶出)、白色固体 (23 mg、21%) として化合物 4 を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.36 - 7.41 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.02 - 7.05 (m, 2H), 6.80 - 6.89 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.88 (s, 6H); LCMS 質量 : 336.0 (M⁺ + 1)。

【0758】

工程 4 : 4 - (アミノメチル) - N, N - デミチル - 6 - (3 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 2 - アミン塩酸塩 (化合物 3 - 1)

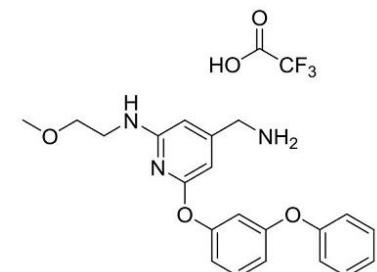
室温での THF (2 mL) と DCM (0.5 mL) の混合物における 4 - (アミノメチル) - N, N - デミチル - 6 - (3 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 2 - アミン (4) (18 mg、0.0537 mmol) の攪拌溶液に、1,4 - ジオキサン (0.20 mL、0.8 mmol) 中の 4 M の HCl を加えた。10 分間攪拌した後に、混合物を減圧下で濃縮し、黄色の固体 (4 mg、20%) として化合物 3 - 1 を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.50 (br s, 3H), 7.36 - 7.41 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.02 - 7.05 (m, 2H), 6.80 - 6.89 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 2H), 2.88 (s, 6H); LCMS 質量 : 336.0 (M⁺ + 1)。

【0759】

実施例 90 : 4 - (アミノメチル) - N - (2 - メトキシエチル) - 6 - (3 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩 (化合物 3 - 2)

【0760】

【化199】



化合物 3-2

【0761】

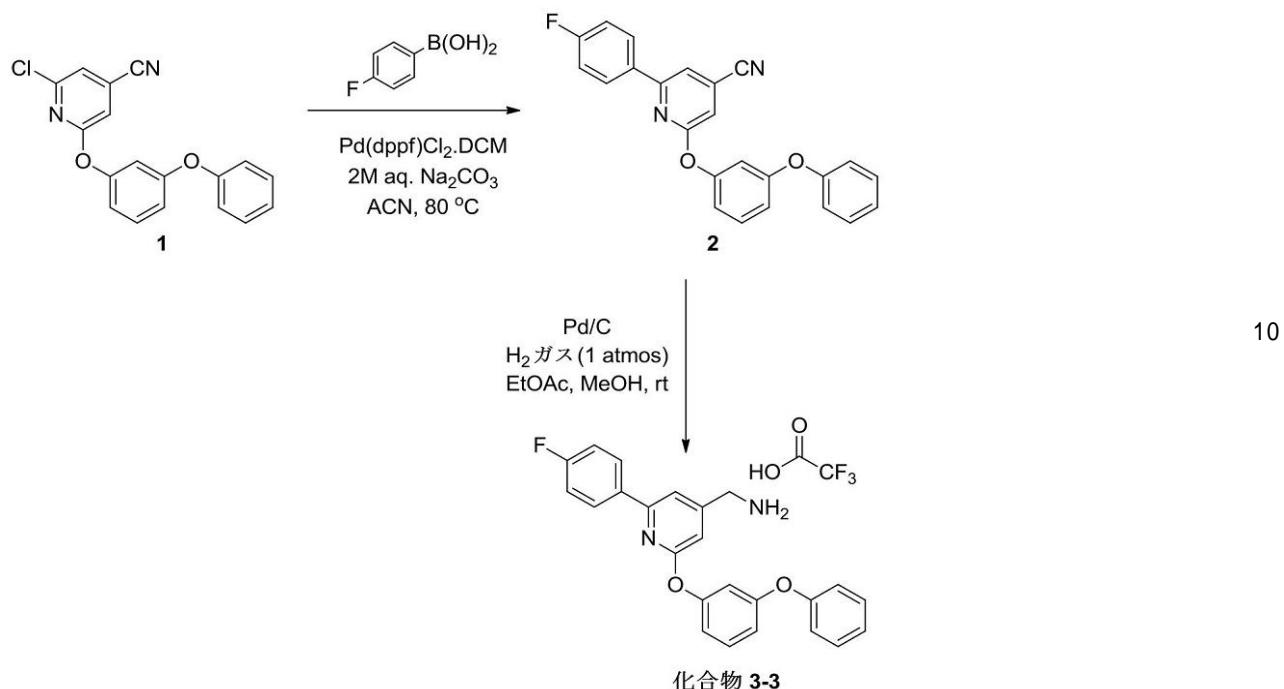
表題化合物 (3 - 2) を、工程 2 の 2 - メトキシエチルアミン (5 当量) および Et₃N (5 当量) を使用して、実施 89、工程 1 から 3 の手順を用いて調製した。表題化合物の遊離塩基形態を、分取 HPLC (Waters X Terra (登録商標) Prep MS C - 18 OBD、5 μM 50 × 100 m のカラム; 20 分にわたって、0.1% の TFA を含有している 10 - 90% の ACN / H₂O で溶出) によって精製して、TFA 塩を得た。LCMS 質量 : 366.0 (M⁺ + 1)。

【0762】

実施例 91 : (2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミントリフルオロ酢酸塩 (化合物 3 - 3)

【0763】

【化200】



【0764】

20

工程1：2-(4-フルオロフェニル)-6-(3-フェノキシフェノキシ)イソニコチノニトリル(2)

(実施例89、工程1からの)2-クロロ-6-(3-フェノキシフェノキシ)イソニコチノニトリル(1)(100mg、0.310mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(65mg、0.465mmol)、水性の2MのNa₂CO₃(0.5mL、1.0mmol)およびMeCN(1.5mL)の攪拌溶液を、室温で10分間窒素を流してバージした。混合物に、Pd(dppf)Cl₂·DCM(11mg、0.015mmol)を加えた。混合物を、密閉し、45分間80°で加熱した。室温に冷却した後に、混合物を、水(25mL)とEtOAc(25mL)との間で分割した。有機質層を、分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、その後減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル；ヘキサン中の0-20%のEtOAcで溶出)、無色の油(47mg、39%)として化合物2を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.21(m, 1H), 7.95-8.00(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.28-7.38(m, 4H), 7.00-7.15(m, 4H), 6.88-6.98(m, 2H); LCMS質量: 383.0(M⁺+1)。

30

【0765】

30

工程2：(2-(4-フルオロフェニル)-6-(3-フェノキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩(化合物3-3)

表題化合物(3-3)(21mg、44%)を、実施例89、工程3のための手順を使用して、化合物2から調製した。表題化合物の遊離塩基形態を、分取HPLC(Waters X Terra(登録商標)Prep MS C-18 OBD、5μM 50×100mのカラム；20分にわたって、0.1%のTFAを含有している10-90%のACN/H₂Oで溶出)によって精製して、TFA塩を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)：8.32(br s, 3H), 7.86-7.94(m, 2H), 7.81(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.28-7.38(m, 4H), 6.88-7.16(m, 6H), 6.80(m, 1H), 4.10-4.20(m, 2H); LCMS質量: 387.0(M⁺+1)。

40

【0766】

実施例92：4-(アミノメチル)-N-(2-メトキシエチル)ピコリンアミド塩酸塩

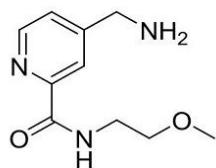
50

(化合物 4 - 13)

【0767】

【化201】

HCl



化合物 4-13

10

【0768】

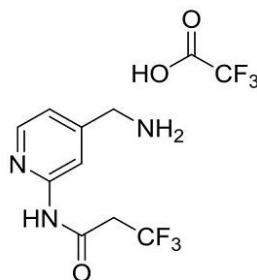
表題化合物(4-13)を、工程1の2-メトキシエタンアミンを使用して、実施例85のための手順を用いて調製した。LCMS質量：210.0 ($M^+ + 1$)。

【0769】

実施例93：4-(アミノメチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピコリンアミドトリフルオロ酢酸塩(化合物4-14)

【0770】

【化202】



化合物 4-14

20

【0771】

表題化合物(4-14)を、工程1の3,3,3-トリフルオロプロパン酸を使用して、実施87のための手順を用いて調製した。LCMS質量：234.0 ($M^+ + 1$)。

30

【0772】

実施例A-1：非経口医薬組成物

注射(静脈内、皮下)による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される1-1000mgの化合物の水溶性塩、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、滅菌水中に溶解し、その後、0.9%の無菌食塩水10mLと混合する。適切な緩衝液を、随意の酸または塩基とともに加え、pHを調節する。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

【0773】

実施例A-2：経口溶液

40

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される十分な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、(随意の可溶化剤、随意の緩衝液、および矫味賦形剤(taste masking excipients)とともに)水に加え、20mg/mLの溶液を提供する。

【0774】

実施例A-3：経口錠剤

本明細書に記載される20-50重量%の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、20-50重量%の微結晶性セルロース、1-10重量%の低置換のヒドロキシプロピルセルロース、および1-10重量%のステアリン酸マグネシウム、あるいは他の適切な賦形剤を混合することによって、錠剤を調製する。直接圧縮によって錠剤を調製する。圧縮

50

錠剤の全重量を、100 - 500 mgで維持する。

【0775】

実施例A-4：経口カプセル

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される10 - 500 mgの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、デンブンまたは他の適切な粉末ブレンドと混合する。混合物を、経口投与に適した、硬ゼラチンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

【0776】

別の実施形態では、本明細書に記載される10 - 500 mgの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ4のカプセル、またはサイズ1のカプセル（ヒプロメロースまたは硬ゼラチン）に入れ、カプセルを密閉する。

【0777】

実施例A-5：局所ゲル組成物

医薬用の局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソブロピルミリストートおよび精製したアルコールU S Pと混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適した、チューブなどの容器に組み込む。

【0778】

実施例B-1：ヒトL O X L 2アミンオキシダーゼ活性アッセイ

ヒトL O X L 2を安定して発現するC H O細胞からの10 - 20 X濃縮した調整培地を使用して、L O X L 2アミンオキシダーゼ活性を、A m p l e x R e d 蛍光を測定することによって評価する。アミンオキシダーゼ活性を分析するために、10 μ Lの濃縮した調整培地を、37 ℃で2時間、D M S O中の2 μ Lの試験化合物および73 μ Lのアッセイ緩衝液（A s s a y B u f f e r）（50 mMのホウ酸塩緩衝液、p H 8）でインキュベートする。2時間のインキュベーション後、アッセイ緩衝液中に希釈した10 mMの1,5-ジアミノペンタン（D A P）5 μ lおよび10 μ lのA m p l e x R e d M i x（8.5 μ lのアッセイ緩衝液 + 10 mMのA m p l e x R e d 0.5 μ l + 500 U / m lのホースラディッシュペルオキシダーゼ1 μ l）を加え、プレートを混合し、すぐに蛍光測定のためにF l e x S t a i o n上に置く。蛍光を、励起 = 544 および発光 = 590 で、1時間2分ごとに速度論様式（k i n e t i c m o d e）で読み取る。アミンオキシダーゼ活性を、曲線の直線部分の勾配から計算する。

【0779】

10

20

30

【表5-1】

表5

化合物番号	IC ₅₀
1-1	A
1-2	A
1-3	A
1-4	A
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	A
1-9	A
1-10	A
1-11	B
1-12	A
1-13	A
1-14	A
1-15	A
1-16	A
1-17	A
1-18	A
1-19	A
1-20	A
1-21	A
1-22	A
1-23	A
1-24	A
1-25	A
1-26	A
1-27	A
1-28	A
1-29	A
1-30	A
1-31	A
1-32	A
1-33	A
1-34	A
1-35	A
1-36	A
1-37	A
1-38	A

【表 5 - 2】

1-39	A
1-40	A
1-41	A
1-42	A
1-43	A
1-44	A
1-45	A
2-1	C
2-2	C
2-3	A
2-4	A
2-5	B
2-6	B
2-7	B
2-8	A
2-9	B
2-10	A
2-11	A
2-12	A
2-13	A
2-14	A
2-15	A
2-16	A
2-17	A
2-18	A
2-19	A
2-20	A
2-21	A
2-22	A
2-23	A
2-24	A
2-25	A
2-26	A
2-27	A
2-28	A
2-29	B
2-30	A
2-31	A
2-32	A

【表5-3】

2-33	A	
2-34		
2-35	A	
2-36	A	
2-37	A	
2-38	A	
2-39	A	10
2-40	A	
2-41	A	
2-42	B	
2-43	B	
3-1	C	
3-2	B	
3-3	B	
4-1	C	20
4-2	B	
4-3	B	
4-4	A	
4-5	A	
4-6	C	
4-7	A	
4-8	A	
4-9	A	30
4-10	C	
4-11	A	
4-12	C	
4-13	A	
4-14	B	

Aは<0. 3 μMであり；Bは0. 3 μMから1. 0 μMであり；

Cは>1. 0 μMである

【0782】

実施例B-2：LOXL2ヒト血液アミンオキシダーゼ活性アッセイ

ヒト全血に関するヒトLOXL2のアミンオキシダーゼ活性を、Amplex Redアッセイを使用して測定する。ヒトの、組み換えヒトLOXL2 (Sino Biologicals, Beijing, Chinaから購入した)を、ヘパリンバキュテナーチューブ (heparin vacutainer tubes)に収集されたヒト血液に加える。簡潔には、DMSO中の0.5-2 μgの組み換えのヒトLOXL2 (水中で再構成した)および2 μlの試験化合物を、192 μlの血液に加え、混合し、2時間37度インキュベートした。2時間のインキュベーション後、血液を、室温で15分間2000×gで遠心分離にかけて、血漿を分離する。50 μlの血漿を除去し、40 mMのD 40

A P 2 5 μ l (水中に希釈した) および 2 5 μ l の A m p l e x R e d M i x (5 0 m M のホウ酸塩緩衝液 2 3 . 5 μ l 、 pH 8 + 1 0 m M の A m p l e x R e d 0 . 5 μ l + 5 0 0 U / m l のホースラディッシュペルオキシダーゼ 1 μ l) と混合する。サンプルを混合し、すぐに蛍光測定のために F l e x S t a i n o n 上に置く。蛍光を、励起 = 5 4 4 および発光 = 5 9 0 で、1時間2分ごとに速度論様式で読み取る。アミンオキシダーゼ活性を、曲線の直線部分の勾配から計算する。

【 0 7 8 3 】

実施例 B - 3 : 肺線維症のマウス中咽頭のブレオマイシンモデル

中咽頭滴下によってブレオマイシン (0 . 1 - 4 U / k g) を投与することによって、肺線維症を C 5 7 B 1 / 6 雄マウスにおいて誘発する。ブレオマイシン滴下の前 (予防的投薬) またはブレオマイシン滴下の 7 - 1 4 日後 (治療的投薬) に、マウスを、ビヒクルまたは試験化合物で (1 日 ~ 1 時間) 、経口、腹腔内、静脈内または皮下に前処置する。
 投薬の経路および頻度は、マウスにおける L O X L 2 阻害剤に関する前に判定された薬物動態学的特性に基づく。ブレオマイシン滴下後に、動物を、屠殺前に 1 4 - 2 8 日間体重減少および臨床的症状のために毎日モニタリングする。動物を、研究終了時に安樂死させ、計量し、血液 (血漿の分離用) および気管支肺胞洗浄液を、続く分析のために収集し、凍結させる。肺を、除去し、計量し、その後、 1 0 % のホルマリンの滴下によって膨張または固定し、組織学的検査のために調製するか、またはヒドロキシプロリンアッセイを使用してコラーゲン決定のため 1 m l の P B S 中で均質化する。組織学的検査に関して、線維症の指標および判定された肺線維性および炎症性の損傷の肺の A s h c r o f t スコアとして架橋コラーゲンを測定するために、肺切片を、マッソントリクロームまたはピクロシリウスレッド (P i c r o - S i r i u s r e d) の染色で染色する。さらに、 - 平滑筋アクチンなどの線維性タンパク質の免疫組織化学的検査を記録することができる。
 肺ヒドロキシプロリン含有量について、 0 . 5 m l の肺ホモジネートを除去して、 1 2 N の H C 1 0 . 5 m l に加え、サンプルを一晩 1 2 0 ° で加熱する。酸加水分解後に、 2 5 - 1 0 0 μ l の上清を、乾燥し、 2 5 μ l の水中に再懸濁し、 0 . 5 m l のクロラミン T 溶液 (6 . 5 m l の d d H₂O 中の 1 4 0 m g のクロラミン T + 1 m l の n - プロパノール + 1 M の酢酸ナトリウム 2 . 5 m l) の付加および 2 0 分間の室温でのインキュベーションによって、ヒドロキシプロリン含有量を判定する。インキュベーション後に、 0 . 5 m l の E r l i c h の溶液 (7 m l の n - プロパノール中の 1 . 4 8 g の 4 - (ジメチルアミノ (ベンズアルデヒド) + 6 0 % の過塩素酸 2 . 8 8 m l および 0 . 1 2 m l の d d H₂O) を加え、 5 5 0 n m で吸光度を読み取る前に 1 5 分間 6 5 ° でインキュベートする。各皮膚生検におけるヒドロキシプロリンの濃度を、ヒドロキシプロリン (S i g m a から購入した) の標準曲線から判定する。

【 0 7 8 4 】

実施例 B - 4 : 皮膚および肺の線維症のマウスの皮下ブレオマイシンモデル

雌 C 5 7 B 1 / 6 マウスにおいてブレオマイシンを皮下注射によってマウスの背中上の 2箇所の部位に投与する (5 0 μ g のブレオマイシン / 部位) ことによって、皮膚および肺の線維症を誘発する。イソフルランを用いて動物に麻酔をかけ、皮膚および肺の線維症を誘発するために、ブレオマイシン (1 0 0 μ l 、または P B S 対照) を、 2 8 日間毎日同じ部位に注射する。ブレオマイシン注射の前 (予防的投薬) またはブレオマイシン注射の 7 - 1 4 日後 (治療的投薬) に、マウスを、ビヒクルまたは試験化合物で (1 日 ~ 1 時間) 、経口、腹腔内、静脈内または皮下に前処置する。動物を、研究終了時に安樂死させ、計量し、血液 (血漿の分離用) および気管支肺胞洗浄液を、続く分析のために収集し、凍結させる。ヒドロキシプロリンアッセイを使用するコラーゲン含有量の判定のために、肺を除去し、計量し、その後 P B S 中で均質化するか、あるいは 1 0 % のホルマリンの滴下によって膨張または固定し、トリクローム染色またはピクロシリウスレッド染色による組織学的検査のために調製した。6 m m の皮膚パンチ生検 (A c u d e r m) を使用して、各注射部位から皮膚生検を得る。1つのパンチ生検を、カセット中でスポンジで挟み、ホルマリンに入れ、 H & E 染色、トリクローム染色及び / 又はピクロシリウスレッド染色

による組織学的検査のために調製する。もう1つのパンチ生検を、0.5mlのPBSに入れ、上質な(fine)ハサミを使用して細かく刻む。その後、12NのHCl 500μlを加え、サンプルを一晩120℃で加熱する。酸加水分解後に、25-100μlの上清を、乾燥し、25μlの水中に再懸濁し、0.5mlのクロラミンT溶液(6.5mlのddH₂O中の140mgのクロラミンT + 1mlのn-プロパノール + 1Mの酢酸ナトリウム2.5ml)の付加および20分間の室温でのインキュベーションによって、ヒドロキシプロリン含有量を判定する。インキュベーション後に、0.5mlのErlichの溶液(7mlのn-プロパノール中の1.48gの4-(ジメチルアミノ(ベンズアルデヒド)+60%の過塩素酸2.88mlおよび0.12mlのddH₂O)を加え、550nmで吸光度を読み取る前に15分間65℃でインキュベートする。各皮膚生検におけるヒドロキシプロリンの濃度を、ヒドロキシプロリン(Sigmaから購入した)の標準曲線から判定する。10

【0785】

実施例B-5：

肝臓線維症のラット/マウスのCC1₄モデル

マウス(Balb/cまたはC57Bl/6)において、漸増用量プロトコルを使用して、4-8週間毎週2回、トウモロコシ油中に希釈したCC1₄(0.5-2ml/kg体重)を腹腔内投与することによって、あるいは毎週2-3回経口投与することによって、肝臓線維症を誘発する(Popov et al. 2011 Gastroenterology; 140(5): 1642-1652)。ラットにおいて、6-12週間毎週2回、腹腔内投与(1-2.5ml/kg)または油(鉛油、オリーブ油またはトウモロコシ油)中の経口投与によって、肝臓線維症を誘発する。最初のCC1₄投薬の1日から1時間前(予防的投薬)または最初のCC1₄投薬の1-4週間後(治療的投薬)に、LOXL2阻害剤を、経口、腹腔内、静脈内または皮下に送達する。研究の終わりに、イソフルラン下で胸腔を開けることによってマウスを屠殺し、血液を心臓穿刺によってEDTAバキュテナーチューブへと抜き、肝臓を採取する。肝臓の一部を、続くH&E染色およびピクロシリウスレッド染色による炎症および線維症の組織病理学的分析のために、10%の中性緩衝ホルマリン中に固定する。総コラーゲン含有量のヒドロキシプロリン分析のために、残りの組織を-80℃で急速凍結する。20

【0786】

実施例B-6：胆汁線維症のマウスマдр2ノックアウトモデル

8週齢から12週間の間の架橋線維症/早期肝硬変を有するBALB/c.Mдр2-/マウスマodelにおいて、肝臓病が進行する(Ikenaga et al. 2015 Am J Pathology, 185: 325-334)。LOXL2阻害剤を、誕生後6週目に開始して6週間、毎日1回、BALB/c.Mдр2-/マウスに経口、腹腔内、静脈内または皮下に送達する。研究の終わりに、正確な気化器を介してイソフルラン(1.5%v/v)を用いてマウスに麻酔をかける。開腹術後、高忠実度の圧力カテーテルを門脈に挿入し、5分間圧力信号を測定することによって、門脈圧を直接測定する。肝臓(ALT、ASTM、ALP、およびビリルビン)および腎臓(クレアチニン)の生化学的分析のために、血清を収集する。肝臓の一部を、続くH&E染色およびピクロシリウスレッド染色による炎症、壊死および線維症の組織病理学的分析のために、10%の中性緩衝ホルマリン中に固定する。コラーゲン含有量を、ヒドロキシプロリン分析を使用して肝臓組織の一部から判定する。40

【0787】

実施例B-7：腎臓線維症のマウスマлортモデル

糸球体基底膜のコラーゲンの遺伝子、コラーゲンIV-a3/a4/a5の1つにおける変異を有するマウスは、腎臓線維症の進行を伴って糸球体機能の欠損を有する。これらのマウスは、腎機能障害を進行させ、変異が存在する株バックグラウンドに依存する特定のタイミングで腎不全により時期尚早に死亡する。SV129バックグラウンド上のC014A3欠損マウスに、予防的(およそ2-3週齢)または治療的(およそ4-6週齢)50

のいずれかで、L O X L 2 阻害剤を経口で投与する。マウスを予め決められた時間（7 - 9 週齢）に屠殺するか、あるいは体重の > 15 % を失うまで（その後 1 - 3 日で死亡する）継続的に投薬する。明確に死亡させられた場合、マウスを P B S で経心的に灌流し、1 つの腎臓を腎動脈でクランプし（c l a m p e d）し、もう1つの腎臓を糸球体の磁気分離のために D y n a b e a d s で灌流する。もう1つの腎臓を半分にして、腎皮質の小さなサンプルを、透過電子顕微鏡（T E M）解析のために固定し、腎皮質の第2のサンプルを、R N A 分離に使用する。二分された腎臓のもう半分を、免疫組織化学的分析のために O C T に埋め込む。糸球体および腎皮質からの R N A を、M M P - 1 0 、M M P - 1 2 、I L 6 、M C P - 1 、T G F - b 1 、C T G F 、M M P - 2 、および M M P - 9 を含む、対象の遺伝子に対するリアルタイム R T - P C R によって分析する。免疫組織化学的分析は、コラーゲン1、C D 4 5 、フィブロネクチン、平滑筋アクチン、W T - 1 、およびインテグリンアルファ8 / ラミニン 5 に対する染色を含む。コラーゲン1染色を、線維症のスコアリングのために盲検的に分析し、フィブロネクチン染色を、糸球体硬化症のスコアリングのために盲検的に分析する。すべての研究に関して、アルブミン尿を毎週評価し、血中尿素窒素（B U N）を組織収集時に評価する。
10

【 0 7 8 8 】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみであり、当業者に提示される様々な変更または変化は、本出願の精神および範囲および添付の特許請求の範囲内に含まれることとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)
C 0 7 D	213/56	(2006.01)
C 0 7 D	401/10	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)
C 0 7 D	213/64	(2006.01)
C 0 7 D	409/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
C 0 7 D	401/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
C 0 7 D	417/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/4436	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)
C 0 7 D	401/04	(2006.01)
C 0 7 D	213/75	(2006.01)
C 0 7 D	213/74	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)
		A 6 1 P 17/00
		A 6 1 P 27/02
		A 6 1 P 43/00 1 0 1
		A 6 1 P 43/00 1 0 5
		A 6 1 P 35/00
		A 6 1 K 31/4418
		C 0 7 D 213/56
		C 0 7 D 401/10
		C 0 7 D 213/64
		C 0 7 D 409/12
		C 0 7 D 401/14
		C 0 7 D 417/14
		A 6 1 K 31/4545
		A 6 1 K 31/4439
		A 6 1 K 31/444
		A 6 1 K 31/4436
		A 6 1 K 31/444
		A 6 1 K 31/496
		A 6 1 K 31/4725
		A 6 1 K 31/4725
		C 0 7 D 401/04
		C 0 7 D 213/75
		C 0 7 D 213/74
		A 6 1 K 9/20
		A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 K 9/20
		A 6 1 K 9/48
		A 6 1 K 9/08
		A 6 1 K 9/10
		A 6 1 K 9/06
		A 6 1 K 9/107

(72)発明者 ロナーガン , デイビッド

アメリカ合衆国 9 2 0 7 8 カリフォルニア州 サンマルコス ブラック・ウォルナット・ドライブ 1512

審査官 東 裕子

(56)参考文献 國際公開第2 0 0 3 / 0 1 3 5 2 3 (WO , A 1)

特表2 0 1 8 - 5 1 2 3 8 1 (J P , A)

特表2 0 1 8 - 5 1 9 2 9 2 (J P , A)

Database REGISTRY , 2 0 1 4 年 , RN 1543664-24-9 , Retrieved from STN international [online] ; retrieved on 23 December 2019

Database REGISTRY , 2 0 1 4 年 , RN 1544074-67-0 , Retrieved from STN international [online] ; retrieved on 23 December 2019

Database REGISTRY , 2 0 1 4 年 , RN 1543836-80-1 , Retrieved from STN international [online]

ne] ;retrieved on 23 December 2019
Database REGISTRY , 2014年 , RN 1543432-15-0 , Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 23 December 2019
Database REGISTRY , 2013年 , RN 1493615-64-7 , Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 23 December 2019
Database REGISTRY , 2013年 , RN 1470575-43-9 , Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 23 December 2019
Database REGISTRY , 2011年 , RN 1270718-02-9 , Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 23 December 2019
Database REGISTRY , 2011年 , RN 1270700-69-0 , Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 23 December 2019
Database REGISTRY , 2011年 , RN 1270589-17-7 , Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 23 December 2019
Database REGISTRY , 2009年 , RN 1156824-90-6 , Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 23 December 2019

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07D
C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)