

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6215212号
(P6215212)

(45) 発行日 平成29年10月18日 (2017.10.18)

(24) 登録日 平成29年9月29日 (2017.9.29)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 205/04 (2006.01)

C O 7 D 205/04

C O 7 D 211/58 (2006.01)

C O 7 D 211/58 C S P

C O 7 D 211/26 (2006.01)

C O 7 D 211/26

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 309/04 (2006.01)

C O 7 D 309/04

請求項の数 40 (全 176 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-536286 (P2014-536286)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月22日 (2012.10.22)
 (65) 公表番号 特表2014-532619 (P2014-532619A)
 (43) 公表日 平成26年12月8日 (2014.12.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/070898
 (87) 国際公開番号 W02013/057320
 (87) 国際公開日 平成25年4月25日 (2013.4.25)
 審査請求日 平成27年10月21日 (2015.10.21)
 (31) 優先権主張番号 11382325.6
 (32) 優先日 平成23年10月20日 (2011.10.20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 11382331.4
 (32) 優先日 平成23年10月27日 (2011.10.27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512076092
 オリゾン・ジェノミックス・ソシエタッド
 ・アノニマ
 ORYZON GENOMICS S. A
 .
 スペイン、エー08940バルセロナ、コ
 ルネリャ・デ・リョブレガト、カリエ／サ
 ント・フェラン74番
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

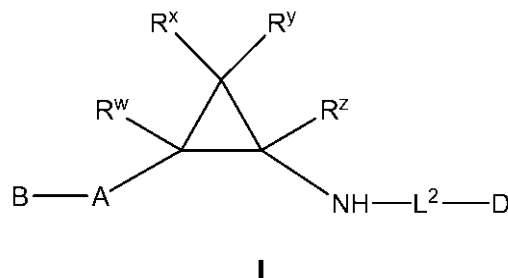
(54) 【発明の名称】 LSD 1 阻害剤としての (ヘテロ) アリールシクロプロピルアミン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

Aは、1個以上のR¹で任意に置換されたフェニルであり；Bは、H、R¹または-L¹-Eであり；Eは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、1個以上のR²で任意に置換され；L¹は、結合、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄アルキル)-、C₁₋₄アルキレンまたはヘテロC₁₋₄アルキレンであり、ここでヘテロC₁₋₄アルキレンとはO、NまたはSから選択されるヘテロ原子に結

20

合した直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレン、または該アルキレンの1個以上の炭素原子がO、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられた直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレンであって、該窒素および/または硫黄原子は存在する場合、任意で酸化され、または窒素原子は存在する場合、任意で四級化されていてもよく；

L^2 は結合であって、

Dは、少なくとも1つの複素環を含む7～15員飽和多環式環系であって、該多環式環系は1～2個のN原子を含み、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、任意に酸化されてCO基を形成し、

Dは、任意に1個以上の R^3 で置換されていて、

各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、カルボシクリル、C-アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各 R^2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各 R^3 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；そして、

各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は、独立して、水素であり、

かつ上記において、アミドは $-C(=O)NRR'$ または $-N(R)C(=O)R'$ 、

C-アミドは $-C(=O)NRR'$ 、

スルフィニルは $-S(=O)(R)$ 、

スルホニルは $-S(=O)_2R$ 、

スルホンアミドはN-スルホンアミドまたはS-スルホンアミド、

N-スルホンアミドは $RS(=O)_2N(R')$ 、

S-スルホンアミドは、 $-S(=O)_2NRR'$

アシルは $-C(=O)R''$ 、

カルボキシは $-C(=O)OH$ 、

O-カルボキシは $-RC(=O)O-$ 、

C-カルボキシは $-C(=O)OR$ 、

カルバメートは $-NR-COOR'$ または $-OCO-NRR'$ 、

ウレアは $-N(R)C(=O)N(R)(R'')$

(Rおよび R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、 R'' はアルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。)をそれぞれ意味する。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項2】

がんの治療または予防における使用のための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

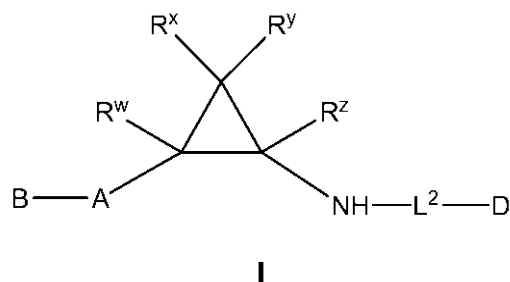
神経疾患の治療または予防における使用のための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

ウイルス感染症または潜伏後のウイルス再活性化の治療または予防における使用のための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

式 I :
【化 2】



10

[式中、

Aは、1個以上の R^1 で任意に置換されたフェニルであり、；

Bは、H、 R^1 または $-L^1-E$ であり；

Eは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、1個以上の R^2 で任意に置換されており；

L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{アルキル})-$ 、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンであり、ここでヘテロ C_{1-4} アルキレンとはO、NまたはSから選択されるヘテロ原子に結合した直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレン、または該アルキレンの1個以上の炭素原子がO、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられた直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレンであって、該窒素および/または硫黄原子は存在する場合、任意で酸化され、または窒素原子は存在する場合、任意で四級化されていてもよく；

20

L^2 は結合であって、

Dは、少なくとも1つの複素環を含む7～15員飽和多環式環系であって、該多環式環系は1～2個のN原子を含み、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、任意に酸化されてCO基を形成し、

Dは、任意に1個以上の R^3 で置換されていて、

各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、カルボシクリル、C-アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

30

各 R^2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各 R^3 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；そして、

40

各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は、水素であり、

かつ上記において、アミドは $-C(=O)NRR'$ または $-N(R)C(=O)R'$ 、

C-アミドは $-C(=O)NRR'$ 、

スルフィニルは $-S(=O)(R)$ 、

スルホニルは $-S(=O)_2R$ 、

スルホンアミドはN-スルホンアミドまたはS-スルホンアミド、

N-スルホンアミドは $RS(=O)_2N(R')$ 、

S-スルホンアミドは、 $-S(=O)_2NRR'$

アシルは $-C(=O)R'$ 、

カルボキシは $-C(=O)OH$ 、

50

O-カルボキシは-RC(=O)O-、

C-カルボキシは-C(=O)OR、

カルバメートは-NR-COOR'または-OCO-NRR'、

ウレアは-N(R)C(=O)N(R)(R'')

(RおよびR'はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、R''はアルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。)をそれぞれ意味する。]

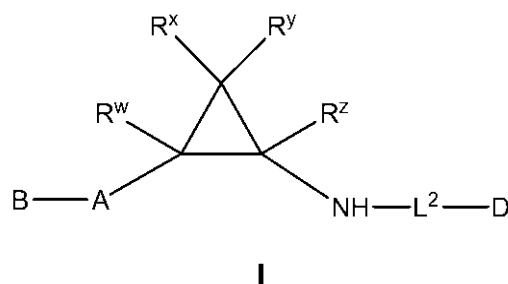
で表されるが、ただし、

8-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン；およびN-(2-フェニルシクロプロピル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；を除く化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

式I：

【化3】



[式中、

Aは、1個以上のR¹で任意に置換されたフェニルであり、；

Bは、H、R¹または-L¹-Eであり；

Eは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、1個以上のR²で任意に置換されており；

L¹は、結合、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄アルキル)-、C₁₋₄アルキレンまたはヘテロC₁₋₄アルキレンであり、ここでヘテロC₁₋₄アルキレンとはO、NまたはSから選択されるヘテロ原子に結合した直線状または分枝状のC₁₋₄アルキレン、または該アルキレンの1個以上の炭素原子がO、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられた直線状または分枝状のC₁₋₄アルキレンであって、該窒素および/または硫黄原子は存在する場合、任意で酸化され、または窒素原子は存在する場合、任意で四級化されていてもよく；

L²は結合であって、

Dは、少なくとも1つの複素環を含む7～15員飽和多環式環系であって、該多環式環系は1～2個のN原子を含み、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、任意に酸化されてCO基を形成し、

Dは、任意に1個以上のR³で置換されていて、

各R¹は、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、カルボシクリル、C-アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各R²は、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各R³は、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ

、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；そして、

各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は、水素であり、

かつ上記において、アミドは $-C(=O)NRR'$ または $-N(R)C(=O)R'$ 、

C-アミドは $-C(=O)NRR'$ 、

スルフィニルは $-S(=O)(R)$ 、

スルホニルは $-S(=O)_2R$ 、

スルホンアミドはN-スルホンアミドまたはS-スルホンアミド、

N-スルホンアミドは $RS(=O)_2N(R')$ -、

S-スルホンアミドは、 $-S(=O)_2NRR'$

アシルは $-C(=O)R''$ 、

カルボキシは $-C(=O)OH$ 、

O-カルボキシは $-RC(=O)O-$ 、

C-カルボキシは $-C(=O)OR$ 、

カルバメートは $-NR-COOR'$ または $-OCO-NRR'$ 、

ウレアは $-N(R)C(=O)N(R)(R'')$

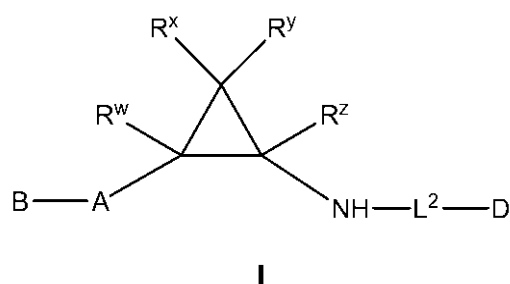
(R および R' はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、 R'' はアルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。)をそれぞれ意味する。]

で表され、ここで、該シクロプロピル部分上の置換基-A-Bおよび-NH- L^2 -Dはトランス配置である該化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項7】

式I：

【化4】



[式中、

Aは、1個以上の R^1 で任意に置換されたフェニルであり、；

Bは、H、 R^1 または $-L^1-E$ であり；

Eは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、1個以上の R^2 で任意に置換されており；

L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル)-、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンであり、ここでヘテロ C_{1-4} アルキレンとはO、NまたはSから選択されるヘテロ原子に結合した直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレン、または該アルキレンの1個以上の炭素原子がO、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられた直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレンであって、該窒素および/または硫黄原子は存在する場合、任意で酸化され、または窒素原子は存在する場合、任意で四級化されていてもよく；

L^2 は結合であって、

Dは、少なくとも1つの複素環を含む7～15員飽和多環式環系であって、該多環式環系は1～2個のN原子を含み、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、任意に酸化されてCO基を形成し、

Dは、任意に1個以上のR³で置換されていて、

各R¹は、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、カルボシクリル、C-アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各R²は、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各R³は、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；そして、

各R^w、R^x、R^yおよびR^zは、水素であり、

かつ、該式Iの化合物は光学活性な立体異性体であって

かつ上記において、アミドは-C(=O)NRR'または-N(R)C(=O)R'、

C-アミドは-C(=O)NRR'、

スルフィニルは-S(=O)(R)、

スルホニルは-S(=O)₂R、

スルホンアミドはN-スルホンアミドまたはS-スルホンアミド、

N-スルホンアミドはRS(=O)₂N(R')-、

S-スルホンアミドは、-S(=O)₂NRR'、

アシルは-C(=O)R''、

カルボキシは-C(=O)OH、

O-カルボキシは-RC(=O)O-、

C-カルボキシは-C(=O)OR、

カルバメートは-NR-COOR'または-OCO-NRR'、

ウレアは-N(R)C(=O)N(R)(R'')

(RおよびR'はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、R''はアルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。)をそれぞれ意味する。]

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項8】

Dが、少なくとも1つの複素環を含む7～15員飽和多環式環系であって、該多環式環系は1個のN原子を含み、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、任意に酸化されてCO基を形成し、

Dは、任意に1個以上のR³で置換されていて、

請求項5から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

Dが式(a)、(b)、(c)および(d)：

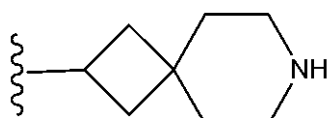
10

20

30

40

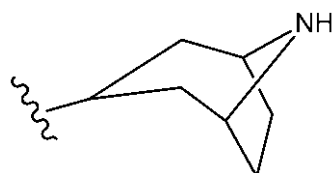
【化 5】



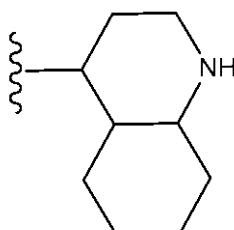
(a)



(b)



(c)



(d)

の群から選択される7～15員飽和多環式環系であり、
ここで、Dは、1個以上の R^3 で任意に置換されている、
請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

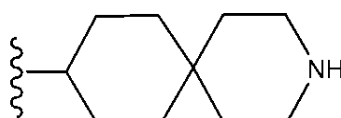
【請求項 1 0】

Dが式(a)、(b)および(c)

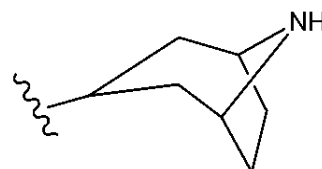
【化 6】



(a)



(b)



(c)

の群から選択される7～15員飽和多環式環系であり、
ここで、Dは、1個以上の R^3 で任意に置換されている、
請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

Bが水素である、請求項 5 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

Bが $-L^1-E$ であり；そして、 L^1 が結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、こ
こで、該 $-CH_2-NH-$ および $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合していて、
該 $-CH_2-NH-$ および $-CH_2-O-$ 基に含まれる $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している、請求項 5 か
ら 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

各 R^1 が、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C -アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル
、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシ
ル、カルバメート、またはウレアから選択される、請求項 5 から 1 2 のいずれか一項に記
載の化合物。

【請求項 1 4】

各 R^1 が、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または
 C_{3-6} シクロアルキルから選択される、請求項 5 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

Eが1個以上の R^2 で任意に置換されたフェニルである、請求項 5 から 1 0 および 1 2 から
1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

10

20

30

40

50

各R²が、独立して、C₁₋₈アルキル、シクリル、ヒドロキシル、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、N-スルホンアミドおよびC₁₋₈アルコキシから選択される、請求項5から10および12から15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

該シクロプロピル部分上の置換基-A-Bおよび-NH-L²-Dがトランス配置である、請求項5から16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

該化合物が、

N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン；
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン；
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)デカヒドロキノリン-4-アミン；
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン；
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン；および
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン；
 から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項19】

該化合物が、

N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン；
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン；
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)デカヒドロキノリン-4-アミン；
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン；
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン；および
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン；
 から選択される化合物またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項6記載の化合物。

20

【請求項20】

該化合物が、

N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン；
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン；
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン；
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン；
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン；
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン；
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン；
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン；
 から選択される化合物またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項7記載の化合物。

30

【請求項21】

該化合物が、N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミンである、請求項5から7のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項22】

該化合物が光学活性な立体異性体である、請求項5から17または19から21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

該化合物が、N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミンである、請求項5から7のいずれか一項に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項24】

医薬の製造のための、請求項5から17および19から23のいずれか1項に記載の化合物の使用。

50

【請求項 25】

がんの治療または予防のための医薬の製造のための、請求項 5 から 17 および 19 から 23 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 26】

神経疾患の治療または予防のための医薬の製造のための、請求項 5 から 17 および 19 から 23 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 27】

ウイルス感染症または潜伏後のウイルス再活性化の治療または予防のための医薬の製造のための、請求項 5 から 17 および 19 から 23 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 28】

式 I の化合物において、

D が、少なくとも 1 つの複素環を含む 7 ～ 15 員飽和多環式環系であって、該多環式環系は 1 個の N 原子を含み、

ここで、D は、式 I の化合物の残部に環内 C 原子を介して結合しており、

D 中の 1 個以上の環内 C 原子は、任意に酸化されて CO 基を形成し、

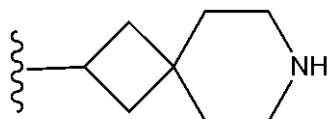
D は、任意に 1 個以上の R³ で置換されている、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

式 I の化合物において、

D が式 (a)、(b)、(c) および (d) :

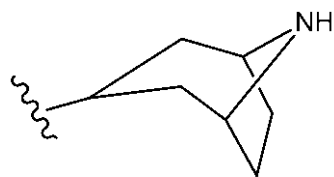
【化 7】



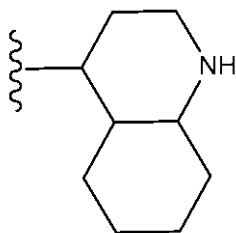
(a)



(b)



(c)



(d)

の群から選択される 7 ～ 15 員飽和多環式環系であり、

ここで、D は、1 個以上の R³ で任意に置換されている、

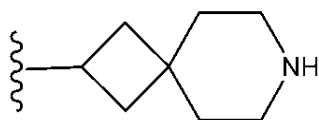
請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

式 I の化合物において、

D が式 (a)、(b) および (c) :

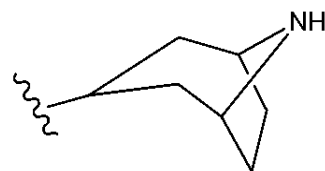
【化 8】



(a)



(b)



(c)

の群から選択される 7 ～ 15 員飽和多環式環系であり、

10

20

30

40

50

ここで、Dは、1個以上のR³で任意に置換されている、
請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

式 I の化合物において、

Bが水素である、請求項 1 から 4 および 2 8 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

式 I の化合物において、

Bが-L¹-Eであり；そして、L¹が結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-および-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合している、該-CH₂-NH-および-CH₂-O-基に含まれる-CH₂-基を介して環Eに結合している、請求項 1 から 4 および 2 8 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 3】

式 I の化合物において、

各R¹が、独立して、C₁₋₈アルキル、C-アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される、請求項 1 から 4 および 2 8 から 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

式 I の化合物において、

各R¹が、独立して、ハロ、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはC₃₋₆シクロアルキルから選択される、請求項 1 から 4 および 2 8 から 3 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3 5】

式 I の化合物において、

Eが1個以上のR²で任意に置換されたフェニルである、請求項 1 から 4 および 2 8 から 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

式 I の化合物において、

各R²が、独立して、C₁₋₈アルキル、シクリル、ヒドロキシル、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、N-スルホンアミドおよびC₁₋₈アルコキシから選択される、請求項 1 から 4 および 2 8 から 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3 7】

式 I の化合物において、

該シクロプロピル部分上の置換基-A-Bおよび-NH-L²-Dがトランス配置である、請求項 1 から 4 および 2 8 から 3 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

該化合物が、N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 3 9】

該化合物が光学活性な立体異性体である、請求項 1 から 4、1 8 および 2 8 から 3 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

該化合物が、N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

本発明は、(ヘテロ)アリアルシクロプロピルアミン化合物、とりわけ本明細書に記載され定義される式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物、より具体的には式IおよびIaの化合物、ならびに療法におけるそれらの使用(例えば、がん、神経疾患、またはウイルス感染症の治療または予防における使用を含む)に関する。

【背景技術】

【0002】

正常組織と比べた場合の患部組織における異常な遺伝子発現は、多くのヒト疾患の共通の特徴である。このことはがんおよび多くの神経疾患にも当てはまり、それは遺伝子発現パターンの変化により特徴付けられる。遺伝子発現パターンは細胞内において多重的に制御される。遺伝子発現の制御はDNAの修飾によって起こり得る:DNAのプロモーターのメチル化は遺伝子発現の抑制に関連している。DNAメチル化のいくつかの阻害剤が臨床用途として認可されている(画期的新薬であるビダーザ(商標)が含まれる)。別の類の修飾はヒストンに關与しており、それにより、真核細胞において通常はDNAが結合している(囲むように巻き付いている)タンパク質骨格が形成される。ヒストンはDNAの構築において重要な役割を担っており、該ヒストンの周りのDNAの巻き付きおよび巻き付きの解除を制御することは、遺伝子発現の制御において重要である-巻き付いたDNAは典型的には遺伝子転写に利用できない。多くのヒストン修飾(ヒストンアセチル化、ヒストンリジンメチル化、ヒストンアルギニンメチル化、ヒストンユビキチン化(ubiquitylation)およびヒストンSUMO化を含む)が見い出されており、その多くは細胞の転写機構による関連DNAへのアクセス可能性を修飾する。これらのヒストン修飾(mark)は、転写および抑制に關与する様々なタンパク質複合体をリクルートする役目を果たす。ますます多くの研究によって、ヒストン修飾の様々な組み合わせが細胞型特異的様式で遺伝子発現を制御する方法を示す複雑な実態が描かれており、この概念をとらえる新しい用語:ヒストンコードが作られている。

【0003】

原型的なヒストン修飾はヒストンアセチル化である。ヒストンアセチルトランスフェラーゼおよびヒストンデアセチラーゼは、典型的にはヒストン修飾の読みとりおよび修飾に關与する他のタンパク質を含む多タンパク質複合体の一部であるけれども、このヒストン修飾の修飾に關与する触媒機構である。これらのタンパク質複合体の成分は、典型的には細胞型特異的であり、典型的には転写制御因子、転写抑制因子、転写コリプレッサー、遺伝子発現修飾に關する受容体(例えば、エストロゲンまたはアンドロゲン受容体)を含む。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、クロマチンのヒストンアセチル化プロファイルを変化させる。従って、ボリノスタット(SAHA)、トリコスタチンA(TSA)、およびその他多くのようなヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、様々なin vitroおよびin vivo動物モデルにおいて遺伝子発現を変化させることが示されている。臨床的には、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、がん形成(cancer setting)における活性が実証されており、腫瘍学的徴候ならびに神経学的症状および他の疾患について研究されている。

【0004】

遺伝子発現の制御に關与する別の修飾は、ヒストンメチル化(リジンおよびアルギニンメチル化を含む)である。近年、ヒストンリジンのメチル化状態は遺伝子発現の動的制御において重要であることが示されている。

【0005】

ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼおよびヒストンリジンデメチラーゼとして知られる酵素のグループは、ヒストンリジン修飾に關与している。近年、ある特定のヒストンリジンデメチラーゼ酵素(リジン特異的デメチラーゼ-1(LSD1)と称される)がこの重大なヒストン修飾に關与することが明らかとなった(非特許文献1)。LSD1は、ポリアミンオキシダーゼおよびモノアミンオキシダーゼと、かなりの程度の構造的類似性およびアミノ酸同一性/相同性を有し、その全て(すなわち、MAO-A、MAO-BおよびLSD1)は、窒素-水素結合および/または窒素-炭素結合の酸化を触媒するフラビン依存性アミンオキシダーゼである。LSD1は、がん、神経疾患および他の症状を治療するための新しい薬物の開発のた

めの興味深い標的として認識されている。

【0006】

シクロプロピルアミン含有化合物は、多くの医学的に重要な標的（モノアミンオキシダーゼA(MAO-A;またはMAOA)、モノアミンオキシダーゼB(MAO-B;またはMAOB)、およびリジン特異的デメチラーゼ-1(LSD1)のようなアミンオキシダーゼを含む)を阻害することが知られている。トラニルシプロミン(2-フェニルシクロプロピルアミンとしても知られる)(Parinate(登録商標)の活性成分であって、シクロプロピルアミンの最もよく知られた例の1つである)は、これらの酵素の全てを阻害することが知られている。MAO-A阻害は望ましくない副作用を引き起こしうるので、MAO-A阻害活性を欠くかまたは十分に低減されたMAO-A阻害活性を有するとともに、強力なLSD1阻害活性を示すシクロプロピルアミン誘導体を同定することが望ましいであろう。

10

【0007】

がんおよび神経変性といった症状に対する適切な治療がないという観点から、疾患調節薬物、ならびに新規標的を阻害することによって作用する薬物が、切実に必要とされている。従って、LSD1阻害剤(とりわけLSD1を選択的に阻害するもの)の開発が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Shi et al. (2004) Cell 119:941

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、化合物の同定、ならびに疾患の治療または予防におけるそれらの使用に関する。本発明は、(ヘテロ)アリールシクロプロピルアミン化合物(本明細書において記載および定義される式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物、とりわけ、化合物I、IaおよびIa-1を含む)を提供する。本発明は、とりわけ、式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物(とりわけ、式I、IaおよびIa-1の化合物)、式I、Ia、Ia-1、IbもしくはIcの化合物(とりわけ、式I、IaもしくはIa-1の化合物)および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物、ならびに疾患の治療のためのそれらの使用を提供する。該式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物のある1つの使用は、がんの治療または予防のためである。該式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物の別の使用は、LSD1を阻害するためである。従って、本発明は、ヒト疾患の治療または予防における使用のための、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(とりわけ、式I、IaまたはIa-1の化合物)に関する。さらに、本発明は、がんの治療または予防における使用のための、式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物(とりわけ、式I、IaまたはIa-1の化合物)に関する。さらに、本発明は、神経疾患の治療または予防における使用のための、式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物(とりわけ、式I、IaまたはIa-1の化合物)に関する。さらに、本発明は、ウイルス感染症の治療または予防における使用のための、式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物(とりわけ、式I、IaまたはIa-1の化合物)に関する。

30

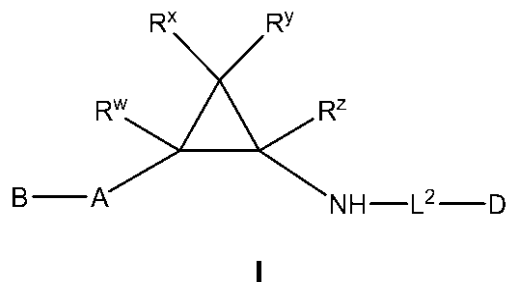
【課題を解決するための手段】

【0010】

40

従って、本発明は、式Iの化合物を提供し、具体的には、薬物としての使用のための式I:

【化 1】



10

〔式中、

Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；

Bは、H、 R^1 または $-L^1-E$ であり；

Eは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており；

L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{アルキル})-$ 、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンであり；

L^2 は結合であって、Dは、

(i) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

20

(ii) 少なくとも1つの飽和複素環を含む7～15員多環式環系（ここで、該多環式環系はN、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合は、適宜酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている）

から選択される環状基であるか、あるいは、

30

L^2 は C_{1-4} アルキレンであって、Dは、

(iii) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv) 少なくとも1つの複素環を含む7～15員多環式飽和環系（ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(iii)または(iv)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

40

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている）

から選択される環状基であり；

各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル(cyclyl)、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各 R^2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

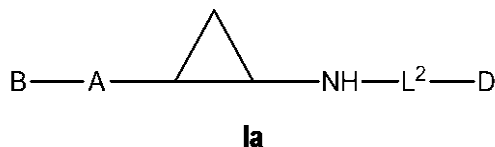
50

各 R^3 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、*O*-カルボキシ、*C*-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され;そして、各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択される]の化合物に関する。

【0011】

別の実施態様において、本発明は、 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z が、各々水素である式Iの化合物、すなわち、式Ia:

【化2】



[式中、

Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており;

Bは、H、 R^1 または $-L^1-E$ であり;

Eは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており;

L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル)-、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンであり;

L^2 は結合であって、Dは、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系はN、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iaの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)

から選択される環状基であるか、あるいは、

L^2 は C_{1-4} アルキレンであって、Dは、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系(ここで、該多環式飽和環系はN、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(iii)または(iv)は、式Iaの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)

から選択される環状基であり;

各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシ

10

20

30

40

50

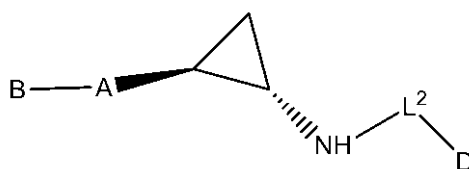
ル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；
 各 R^2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；そして、
 各 R^3 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択される]
 の化合物を提供し、とりわけ、薬物としての使用のための式Iaの化合物に関する。

10

【0012】

別の実施態様において、本発明は、シクロプロピル部分-A-Bおよび-NH- L^2 -Dの置換基がトランス配置である、上記に定義される式Iaの化合物、すなわち、式Ia-1:

【化3】

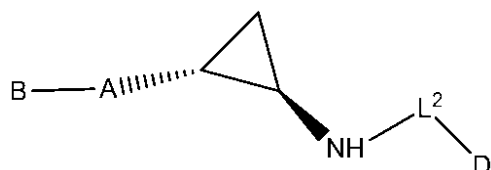


Ia-1

20

(式中、A、B、D、E、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 および R^3 を含む式Ia-1の基および変数は、式Iaの化合物に関して上記に定義される通りである)の化合物を提供する。式Ia-1の化合物についての上記の化学的表現は、該シクロプロピル環上の2つのキラル中心の絶対立体化学を示すことを意図するものではなく、それらの相対立体化学(それはトランスである)のみを示すことを意図する。従って、式Ia-1の化合物は、同様に、

【化4】



30

として表され得る。それ故に、式Ia-1の化合物は、個々の光学活性なトランス異性体ならびにそれらのいずれの混合物に関する。

【0013】

別の実施態様において、本発明は、各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z が、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択されるが、ただし、 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z のうちの少なくとも1つは水素ではない上記の式Iの化合物(以下の式Ibの化合物と見なされる)を提供する。より好ましい実施態様において、 R^w はハロまたは C_{1-4} アルキル、好ましくはフルオロまたはメチルから選択され、各 R^x 、 R^y および R^z は、水素である。 R^w がハロまたは C_{1-4} アルキル、好ましくはフルオロまたはメチルから選択され、各 R^x 、 R^y および R^z が水素である式Iの化合物は、以下の式Icの化合物と見なされる。

40

【0014】

また、式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物の全ての異性体(全ての立体異性体およびそれらの混合物を含む)が、本発明の範囲内に含まれる。式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物の全ての塩および全ての溶媒和物、好ましくは医薬的に許容される塩および溶媒和物もまた、本発明の範囲内に包含される。さらに、いずれの該化合物の全ての物理学的形態(アモルファスおよび結晶形態を含む)もまた、本発明の範囲内に包含される。式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物に関するいずれの言及は、他に指示のない限り、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(各々)、いずれのその異性体(いずれのその立体異性体またはい

50

ずれのそれらの混合物を含む)、いずれのその塩(いずれの医薬的に許容されるその塩を含む)、いずれのその溶媒和物(いずれの医薬的に許容されるその溶媒和物を含む)、およびいずれのその物理的形態を意味すると解釈されるべきである。

【0015】

式Iaの化合物(式Ia-1の化合物も含む)が、本発明によるとりわけ好ましい化合物である。本発明の最も好ましい化合物は、式Ia-1の化合物である。

【0016】

本明細書に記載のいずれの化学的描画(chemical drawing)または化学式は、本発明の化合物の非標識形態ならびに同位体で標識された形態を意味することを意図する。同位体で標識された化合物は、1個以上の原子が選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書に記載の式により表される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体(例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、および ^{125}I 、各々)が挙げられる。そのような同位体で標識された化合物は、代謝研究(^{14}C を用いることが好ましい)、反応速度研究(例えば、 ^2H または ^3H を用いる)、検出またはイメージング技術[例えば、陽電子放出断層撮影(PET)または単一光子放射断層撮影(SPECT)](薬物または基質の組織分布アッセイを含む)、あるいは、患者の放射線治療において有用である。とりわけ、 ^{18}F または ^{11}C で標識された化合物が、PETまたはSPECT研究において特に好ましいものでありうる。さらに、より重い同位体(例えば、重水素(すなわち、 ^2H))での置換は、より良好な代謝安定性により得られるある特定の治療上の利点(例えば、in vivo半減期の増大または必要用量の低減)をもたらしうる。本発明の化合物の重水素化形態、すなわち、1個以上の水素原子が重水素で置き換えられている上記の式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物が特に好ましい。同位体で標識された本発明の化合物は、概して、スキームまたは以下に記載の実施例および製造に開示される方法を、非同位体標識試薬を容易に利用可能な同位体標識試薬で置き換えて行うことにより、製造され得る。非標識形態に加えて、全ての式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物の全ての同位体で標識された形態が本発明の範囲内に含まれる。

【0017】

式I、Ia、IbまたはIcの化合物において、シクロプロピル部分の置換基-A-Bおよび-NH-L²-Dは、好ましくは、トランス配置である。

【0018】

式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物は、LSD1の強力な阻害剤であることから、LSD1に関連するいずれの疾患の治療または予防に有用であり得る。

【0019】

従って、本発明は、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。例えば本発明の組成物に用いるための、式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物の好ましい実施態様は、これ以降においてより詳細に定義および記載される。

【0020】

別の態様において、本発明は、疾患の治療または予防方法であって、治療または予防が必要な患者(好ましくは、ヒト)に該疾患の治療または予防に有効な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIc(上記に記載されているか、または以下に記載のその実施態様に定義されている)の化合物を投与することを含む、該方法を提供する。一実施態様において、該疾患はLSD1に関連する疾患である。

【0021】

関連する態様において、本発明は、薬物として用いるための式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記に記載されているか、または以下に記載のその実施態様に定義されている)を提供する。より具体的な実施態様において、本発明は、LSD1に関連する疾患の治療または予防において用いるための式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物を提供する。

【0022】

さらに別の態様において、本発明は、治療が必要な患者に、LSD1活性を阻害するのに十分な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物を投与することを含む、LSD1活性を阻害する方法を提供する。好ましくは、該患者はヒトである。関連する態様において、本発明は、LSD1阻害剤としての使用のための、本明細書に定義される式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物を提供する。本明細書における使用のための式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の好ましい実施態様は、以下でより詳細に記載される通りである。

【0023】

別の態様において、本発明は、がんの治療または予防方法であって、該がんを治療または予防するのに十分な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記で定義されるか、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を、該治療または
10
予防が必要な患者(好ましくは、ヒト)に投与することを含む、該方法を提供する。関連する態様において、本発明は、がん(ここで、該がんは、乳がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、悪性脳腫瘍(brain cancer)、皮膚がん、血液のがん(例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ性血病(CLL)、急性リンパ性血病(ALL)、または細胞血病を含む))、リンパ腫または骨髄腫から選択される)の治療または予防方法であって、該治療または
20
予防が必要な患者(好ましくは、ヒト)に、該がんを治療または予防するのに十分な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記で定義されるか、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を投与することを含む、該方法を提供する。
さらに特定の態様において、該がんは、前立腺がん、悪性脳腫瘍、結腸直腸がん、肺がん、乳がん、皮膚がん、または血液のがんから選択される。1つの特定の態様において、該がんは前立腺がんである。1つの特定の態様において、該がんは肺がんである。1つの特定の態様において、該がんは悪性脳腫瘍である。1つの特定の態様において、該がんは血液のがん(例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ性血病(CLL)、急性リンパ性血病(ALL)、またはヘアリー細胞白血病を含む))である。1つの特定の態様において、該がんは乳がんである。1つの特定の態様において、該がんは結腸直腸がんである。1つの特定の態様において、該がんはリンパ腫である。1つの特定の態様において、該がんは骨髄腫である。
好ましい実施態様において、該方法は、がんを治療または予防するのに十分な治療上有効な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物を投与することを含む。好ましい態様において、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の治療上有効な量は、LSD1を阻害するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストンメチル化レベルを調節するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストン-3 リジン-4 メチル化レベルを調節するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストン-3 リジン-9 メチル化レベルを調節するのに十分な量である。本発明は、がんの治療および予防の療法に関するものであるが、がんの治療が特に好ましい。

【0024】

関連する態様において、本発明は、がんの治療または予防における使用のための、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記で定義されるか、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を提供する。別の関連する態様において、本発明は、がんの治療または予防における使用のための式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物を提供し、ここで、該がんは、乳がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、悪性脳腫瘍、皮膚がん、血液のがん(例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ性血病(CLL)、急性リンパ性血病(ALL)、またはヘアリー細胞白血病を含む))、リンパ腫または骨髄腫から選
40
択される。より具体的な態様において、該がんは、前立腺がん、悪性脳腫瘍、結腸直腸がん、肺がん、乳がん、皮膚がん、または血液のがんから選択される。1つの特定の態様において、該がんは前立腺がんである。1つの特定の態様において、該がんは肺がんである。1つの特定の態様において、該がんは悪性脳腫瘍である。1つの特定の態様において、該
50

がんは血液のがん(例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ性血病(CLL)、急性リンパ性血病(ALL)、またはヘアリー細胞白血病を含む))である。1つの特定の態様において、該がんは乳がんである。1つの特定の態様において、該がんは結腸直腸がんである。1つの特定の態様において、該がんはリンパ腫である。1つの特定の態様において、該がんは骨髄腫である。好ましい実施態様において、該がんを治療または予防するのに十分な治療上有効な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物が投与される。好ましい態様において、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の治療上有効な量は、LSD1を阻害するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストンメチル化レベルを調節するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストン-3 リジン-4 メチル化レベルを調節するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストン-3 リジン-9 メチル化レベルを調節するのに十分な量である。

10

【0025】

別の態様において、本発明は、神経疾患(例えば、神経変性疾患)の治療または予防方法であって、該治療または予防が必要な患者に、該神経疾患を治療または予防するのに十分な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を投与することを含む、該方法を提供する。関連する態様において、本発明は、神経疾患(ここで、該神経疾患は、うつ病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体型認知症、または前頭側頭型認知症、とりわけ、うつ病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、またはレビー小体型認知症から選択される)の治療または予防方法であって、該治療または予防が必要な患者(好ましくは、ヒト)に、該神経疾患を治療または予防するのに十分な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記で定義されるか、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を投与することを含む該方法を提供する。好ましい実施態様において、該方法は、該神経疾患を治療または予防するのに十分な治療上有効な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物を投与することを含む。好ましい態様において、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の治療上有効な量は、LSD1を阻害するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストンメチル化レベルを調節するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストン-3 リジン-4 メチル化レベルを調節するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストン-3 リジン-9 メチル化レベルを調節するのに十分な量である。

20

30

【0026】

別の関連する態様において、本発明は、神経疾患(例えば、神経変性疾患)の治療または予防における使用のための式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を提供する。一実施態様において、該神経疾患は、うつ病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体型認知症または前頭側頭型認知症、とりわけ、うつ病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病またはレビー小体型認知症から選択される。好ましい実施態様において、該神経疾患を治療または予防するのに十分な治療上有効な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物が投与される。好ましい態様において、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の治療上有効な量は、LSD1を阻害するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストンメチル化レベルを調節するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストン-3 リジン-4 メチル化レベルを調節するのに十分な量である。別の好ましい態様において、該治療上有効な量は、ヒストン-3 リジン-9 メチル化レベルを調節するのに十分な量である。

40

【0027】

別の態様において、本発明は、ウイルス感染症の治療または予防方法であって、該治療または予防が必要な患者(好ましくは、ヒト)に、該ウイルス感染症を治療または予防する

50

のに十分な量の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を投与することを含む、該方法を提供する。関連する態様において、本発明はまた、ウイルス感染症の治療または予防における使用のための式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を提供する。1つの具体的な実施態様において、該ウイルス感染症はヘルペスウイルス感染症である。より具体的な実施態様において、該ヘルペスウイルス感染症は、HSV-1、HSV-2もしくはエプスタイン・バーウイルスから選択されるヘルペスウイルスに起因および/または関連している。別の実施態様において、該ウイルス感染症は、HIVに起因および/または関連している。別の実施態様において、該ウイルス感染症は、ヘパドナウイルス(すなわち、ヘパドナウイルス科のウイルス)、とりわけB型肝炎ウイルス(HBV)に起因および/または関連している。別の実施態様において、該ウイルス感染症は、フラビウイルス(すなわち、フラビウイルス科のウイルス)、とりわけC型肝炎ウイルス(HCV)、黄熱病ウイルス、ウエストナイルウイルス、デングウイルスまたは日本脳炎ウイルス(より好ましくは、HCV)に起因および/または関連している。さらに具体的な実施態様において、本発明は、潜伏後のウイルス再活性化を治療または予防するための方法であって、個体(individual)(好ましくは、ヒト)に式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を投与することを含む該方法を提供する。従って、本発明はまた、潜伏後のウイルス再活性化の治療または予防における使用のための式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)を提供する。具体的な実施態様において、再活性化しているウイルスはヘルペスウイルスである。より具体的な実施態様において、再活性化しているヘルペスウイルスは、HSV-1、HSV-2、またはエプスタイン・バーウイルスから選択される。さらに具体的な実施態様において、再活性化しているウイルスはHSVである。さらなる具体的な実施態様において、再活性化しているウイルスはHIVである。

【0028】

さらに別の態様において、本発明は、がんの治療または予防のための薬物の製造における、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)の使用を提供する。好ましい実施態様において、該がんは、乳がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、悪性脳腫瘍、皮膚がん、血液のがん(例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ性血病(CLL)、急性リンパ性血病(ALL)、またはヘアリー細胞白血病を含む))、リンパ腫または骨髄腫から選択される。

【0029】

さらに別の態様において、本発明は、神経疾患(例えば、神経変性疾患)の治療または予防のための薬物の製造における、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)の使用を提供する。好ましい実施態様において、該神経疾患は、うつ病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体型認知症、または前頭側頭型認知症、とりわけ、うつ病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、またはレビー小体型認知症から選択される。

【0030】

さらに別の態様において、本発明は、ウイルス感染症の治療または予防のための薬物の製造における、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)の使用を提供する。好ましい実施態様において、該ウイルス感染症は、ヘルペスウイルス感染症(例えば、HSV-1、HSV-2、またはエプスタイン・バーウイルスから選択されるヘルペスウイルスに起因および/または関連するヘルペスウイルス感染症)、あるいはHIVに起因および/または関連するウイルス感染症である。別の好ましい実施態様において、該ウイルス感染症は、ヘパドナウイルス、とりわけB型肝炎ウイルス(HBV)に起因および/または関連している。別の実施態様において、該

ウイルス感染症は、フラビウイルス、とりわけC型肝炎ウイルス(HCV)、黄熱病ウイルス、ウエストナイルウイルス、デングウイルスまたは日本脳炎ウイルス(より好ましくは、HCV)に起因および/または関連している。

【0031】

さらに別の態様において、本発明は、潜伏後のウイルス再活性化の治療または予防のための薬物の製造における、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(上記、または本明細書中のより詳細に記載された実施態様において定義される)の使用を提供する。好ましい実施態様において、再活性化しているウイルスはヘルペスウイルス(例えば、HSV-1、HSV-2、またはエプスタイン・バーウイルス)、HSV、またはHIVである。

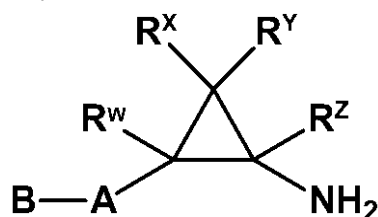
【0032】

さらに別の態様において、本発明は、LSD1の選択的阻害剤である化合物を同定するための方法であって、本明細書に記載の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物を選択または提供すること、ならびに該化合物のLSD1ならびにMAO-Aおよび/またはMAO-Bを阻害する能力を決定することを含み、ここで、MAO-Aおよび/またはMAO-Bよりも良好にLSD1を阻害する化合物をLSD1選択的阻害剤として同定する該方法を提供する。LSD1阻害剤であるこの態様の化合物を用いて、疾患、とりわけヒト疾患を治療することができる。

【0033】

別の態様において、本発明は、式II

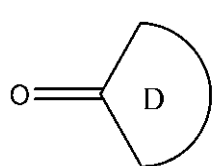
【化5】



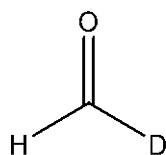
II

(式中、A、B、R^W、R^X、R^Y、R^Zは、式Iの化合物に関する上記の意味を有する)の化合物を還元剤の存在下において、式IIIa、IIIbまたはIIIc

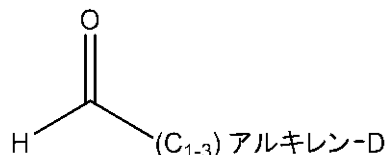
【化6】



IIIa



IIIb



IIIc

(式中、Dは式Iの化合物に関する上記の意味を有し、D中に存在するいずれのアミノ基は、適宜、保護基で保護されている)

の化合物と反応させた後、存在するいずれの保護基を除去することを含む、式Iの化合物またはその塩の製造のためのプロセスを提供する。該還元剤は、例えば、水素化ホウ素(例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリド)であってよい。

【0034】

他に記載のない限り、本明細書中に用いられる全ての専門用語および科学用語は、この発明が関連する分野の当業者によって一般的に理解されているもの同一の意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験において用いることができるけれども、適切な方法および材料を以下に記載する。一致しない場合、本願明細書(定義を含む)に従う。加えて、材料、方法および実施例は一例にすぎず、制限するものではない。

【 0 0 3 5 】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【 0 0 3 6 】

(本発明の詳細な説明)

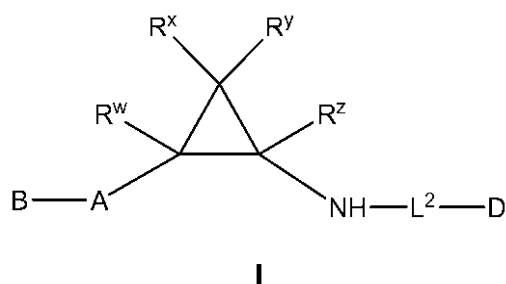
本発明は、化合物の同定、ならびに疾患の治療および予防におけるそれらの使用に関する。本発明は、式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物、式I、Ia、Ia-1、IbもしくはIcの化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物、ならびに疾患を治療するためのそれらの使用を提供する。式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物のある1つの使用は、がんを治療するためである。

10

【 0 0 3 7 】

本発明は、式Iの化合物を提供し、とりわけ、薬物としての使用のための式Iの化合物に関する。

【化7】



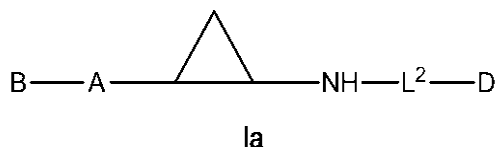
20

【 0 0 3 8 】

式Iの化合物において、各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は、独立して、水素、八または C_{1-4} アルキルから選択される。一実施態様において、各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は、独立して、水素、フルオロまたは C_{1-4} アルキル、好ましくは、水素、フルオロまたはメチルから選択される。別の実施態様において、各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は、独立して、水素またはフルオロから選択される。別の実施態様において、 R^w はフルオロであって、各 R^x 、 R^y および R^z は、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択され;好ましくは、 R^w はフルオロであって、各 R^x 、 R^y および R^z は水素である。別の実施態様において、 R^z はフルオロであって、各 R^w 、 R^x および R^y は、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択され;好ましくは、 R^z はフルオロであって、各 R^w 、 R^x および R^y は水素である。別の実施態様において、 R^w および R^z はフルオロであって、各 R^x および R^y は、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択され;好ましくは、 R^w および R^z はフルオロであって、各 R^x および R^y は水素である。好ましい実施態様において、 R^w は水素、ハロまたは C_{1-4} アルキル、好ましくは、水素、フルオロまたはメチルから選択されていて、各 R^x 、 R^y および R^z は水素である。より好ましい実施態様において、各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は水素である。各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z が水素である式Iの化合物は以下の通り示され得る式Iaの化合物である。

30

【化8】



40

【 0 0 3 9 】

別の実施態様において、各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z が、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択されるが、ただし、 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z のうちの少なくとも1つは水素ではない式Iの化合物は、式Ibの化合物である。より好ましい実施態様において、 R^w はハロまたは C_{1-4} アルキル、好ましくは、フルオロまたはメチルから選択されていて、各 R^x 、 R^y

50

および R^z は水素である。 R^w がハロまたは C_{1-4} アルキル、好ましくはフルオロまたはメチルから選択されていて、各 R^x 、 R^y および R^z が水素である式Iの化合物は、式Icの化合物である。好ましくは、式Icの化合物において、 R^w はメチルである。

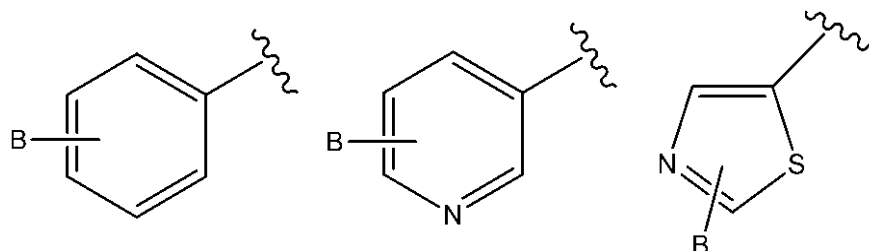
【0040】

本発明はまた、上記で定義される式Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物、とりわけ、薬物としての使用のための式Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物に関する。

【0041】

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物において、該基Aはアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。一実施態様において、Aは、1個以上の R^1 で適宜置換されたアリール(好ましくは、フェニルまたはナフチル)である。具体的な実施態様において、Aは、1個以上の R^1 で適宜置換されたフェニルである。別の具体的な実施態様において、Aは、1個以上の R^1 で適宜置換されたナフチル(好ましくは、2-ナフチル)である。別の実施態様において、Aは、1個以上の R^1 で適宜置換されたヘテロアリールである。より具体的な実施態様において、Aは、1個以上の R^1 で適宜置換された単環式ヘテロアリールである。好ましい実施態様において、Aはフェニル、ナフチルまたは単環式ヘテロアリールであり、ここで、該フェニル、該ナフチルまたは該単環式ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。好ましくは、Aは単環式アリール(すなわち、フェニル)または単環式ヘテロアリールであり、ここで、該単環式アリールまたは該単環式ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。より好ましくは、Aはフェニル、ピリジル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、またはチアゾリルであり、ここで、A(すなわち、該フェニル、該ピリジル、該チオフェニル、該ピロリル、該フラニル、または該チアゾリル)は、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。さらに好ましくは、Aはフェニル、ピリジルまたはチアゾリルであり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。さらに好ましくは、以下：

【化9】



に示す通り、Aはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリルであり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。一実施態様において、Aは、フェニルまたはピリジル、好ましくはフェニルまたは3-ピリジルである。別の実施態様において、Aはフェニルである。別の実施態様において、Aは、ピリジル、好ましくは3-ピリジルである。別の実施態様において、Aは、チアゾリル、好ましくは5-チアゾリルである。一実施態様において、Aは、0、1または2個の置換基 R^1 を有する。さらなる実施態様において、Aは、0または1個の置換基 R^1 を有する。さらなる実施態様において、Aは、0個の置換基 R^1 を有する。さらなる実施態様において、Aは、1または2個の置換基 R^1 を有する。さらなる実施態様において、Aは、1個の置換基 R^1 を有する。Aが0、1または2個の置換基 R^1 を有する前述の実施態様において、置換基 R^1 の総数は定義されている(Bが R^1 であってよい可能性を含む)。従って、Aが0個の置換基 R^1 を有する場合、Bは R^1 でない。

【0042】

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物において、Bは、水素、 R^1 または $-L^1-E$ である。一実施態様において、Bは $-L^1-E$ である。別の実施態様において、Bは水素または R^1 である。さらなる実施態様において、Bは水素である。別の実施態様において、Bは R^1 である。

【0043】

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物において、Eはアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されてい

る。一実施態様において、Eは、1個以上の R^2 で適宜置換されたアリール基(例えば、フェニル、ナフチルまたはアントラセニル)である。別の実施態様において、Eは、1個以上の R^2 で適宜置換されたヘテロアリール基(例えば、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イミダゾリルまたはベンゾイミダゾリル)である。別の実施態様において、Eは、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリル、インドリル、インダゾリル、イミダゾリルまたはベンゾイミダゾリルであり、ここで、該ピリジニル、該チオフェニル、該ピロリル、該フラニル、該チアゾリル、該オキサゾリル、該イソオキサゾリル、該オキサジアゾリル、該チアジアゾリル、該トリアジニル、該ピリダジニル、該ピラジニル、該ピリミジニル、該キノリル、該インドリル、該インダゾリル、該イミダゾリルまたは該ベンゾイミダゾリルは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている。好ましくは、Eは単環式アリール(すなわち、フェニル)または単環式ヘテロアリールであり、ここで、該単環式アリールまたは該単環式ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている。1つの好ましい実施態様において、Eはフェニルまたはピリジニルであり、ここで、該フェニルまたは該ピリジニルは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている。一実施態様において、Eは、0、1、2または3個の置換基 R^2 を有する。別の実施態様において、Eは、0、1または2個の置換基 R^2 を有する。別の実施態様において、Eは、0または1個の置換基 R^2 を有する。別の実施態様において、Eは0個の置換基 R^2 を有する。別の実施態様において、Eは1個の置換基 R^2 を有する。好ましくは、Eは1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルである。一実施態様において、Eは、1、2または3個の R^2 で適宜置換されたフェニルである。別の実施態様において、Eは、1または2個の R^2 で適宜置換されたフェニルである。さらなる実施態様において、Eは、1個の R^2 で適宜置換されたフェニルである。別の実施態様において、Eはフェニルである。別の実施態様において、Eは、1、2または3個、好ましくは1または2個の R^2 で置換されたフェニルである。別の好ましい実施態様において、Eは、1個以上(好ましくは、1、2または3個)の R^2 で適宜置換されたヘテロアリール、好ましくは単環式ヘテロアリールである。一実施態様において、Eは、ヘテロアリール、好ましくは単環式ヘテロアリールである。別の実施態様において、Eは、1、2または3個、好ましくは1または2個の R^2 で置換されたヘテロアリール(好ましくは、単環式ヘテロアリール)である。

【0044】

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物において、 L^1 は、結合、-O-、-NH-、-N(C_{1-4} アルキル)-、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンである。好ましくは、該ヘテロ C_{1-4} アルキレンは、-(CH_2) $_x$ -NH-、または-(CH_2) $_x$ -O-であり、ここで、xは1、2、3または4であり；さらに好ましくは、該-(CH_2) $_x$ -NH-または-(CH_2) $_x$ -O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、また、-(CH_2) $_x$ -基を介して環Eに結合している。より好ましくは、該ヘテロ C_{1-4} アルキレンは-CH₂-NH-または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-および-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、また、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

【0045】

一実施態様において、 L^1 は、結合、-O-、-NH-、-N(C_{1-4} アルキル)-、-CH₂-、CH₂-CH₂-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-である。別の実施態様において、 L^1 は、結合、-O-、-NH-、-N(C_{1-4} アルキル)-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-である。別の実施態様において、 L^1 は、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-である。別の実施態様において、 L^1 は、結合、-O-、-NH-、または-CH₂-NH-である。別の実施態様において、 L^1 は、結合または-CH₂-O-である。別の実施態様において、 L^1 は、-NH-または-CH₂-NH-である。さらなる実施態様において、 L^1 は結合である。別の実施態様において、 L^1 は-O-、-NH-、-N(C_{1-4} アルキル)-、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンであり；好ましくは、 L^1 は、-O-、-NH-、-N(C_{1-4} アルキル)-、-CH₂-、CH₂-CH₂-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり；より好ましくは、 L^1 は

、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄アルキル)-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり；さらに好ましくは、L¹は、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり；そして、特に好ましくは、L¹は、-CH₂-O-である。別の実施態様において、L¹は、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄アルキル)-、C₁₋₄アルキレン、-(CH₂)_x-NH-、-SO₂NH-または-SO₂N(CH₃)-であり、ここで、xは、1、2、3、または4であり；好ましくは、L¹は、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄アルキル)-、C₁₋₄アルキレン、または-CH₂-NH-であり、より好ましくは、L¹は、-O-、-NH-または-CH₂-NH-である。好ましくは、全てのこれらの実施態様において、該-(CH₂)_x-NH-、-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、また、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

【0046】

一実施態様において、Bは、-L¹-Eであり；Eは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上のR²で置換されており；そして、L¹は、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、基-CH₂-NH-および-CH₂-O-は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、また、-CH₂-基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは、-L¹-Eであり；Eは、フェニル、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリル、インドリル、インダゾリル、イミダゾリルまたはベンゾイミダゾリルであり、ここで、該フェニル、該ピリジニル、該チオフェニル、該ピロリル、該フラニル、該チアゾリル、該オキサゾリル、該イソオキサゾリル、該オキサジアゾリル、該チアジアゾリル、該トリアジニル、該ピリダジニル、該ピラジニル、該ピリミジニル、該キノリル、該インドリル、該インダゾリル、該イミダゾリルまたは該ベンゾイミダゾリルは、適宜、1個以上のR²で置換されており；L¹は、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、基-CH₂-NH-および-CH₂-O-は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、また、-CH₂-基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eは、1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであり；L¹は、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該基-CH₂-NH-および-CH₂-O-は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、また、該-CH₂-基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eはアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上のR²で置換されており；そして、L¹は、結合または-CH₂-O-であり、ここで、基-CH₂-O-はO原子を介して環Aに結合しており、また、-CH₂-基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eは1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであり；そして、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、基-CH₂-O-はO原子を介して環Aに結合しており、また、-CH₂-基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eはアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上のR²で置換されており；そして、L¹は結合である。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eはアリール、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリル、インドリル、インダゾリル、イミダゾリルまたはベンゾイミダゾリルであり、ここで、該アリール、該ピリジニル、該チオフェニル、該ピロリル、該フラニル、該チアゾリル、該オキサゾリル、該イソオキサゾリル、該オキサジアゾリル、該チアジアゾリル、該トリアジニル、該ピリダジニル、該ピラジニル、該ピリミジニル、該キノリル、該インドリル、該インダゾリル、該イミダゾリルまたは該ベンゾイミダゾリルは、適宜、1個以上のR²で置換されており；そして、L¹は結合である。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eはアリールであり、ここで、該アリールは、適宜、1個以上のR²で置換されており；そして、L¹は結合である。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eは、1個以上のR²で置換されたフェニルであり；そして、L¹は結合である。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eは、1個以上のR²で適宜置換されたピリジニルであり；そして、L¹は結合である。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eはアリールまたはヘテロアリールであり；そして、L¹は結合である。別の実施態様において、Bは-L¹-Eであり；Eはアリ

10

20

30

40

50

ールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており;そして、 L^1 は $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ はO原子を介して環Aに結合しており、また、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは $-\text{L}^1-\text{E}$ であり;Eはヘテロアリール(好ましくは、単環式ヘテロアリール、より好ましくは、ピリジニル)であり、ここで、該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており;そして、 L^1 は $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ はO原子を介して環Aに結合しており、また、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは $-\text{L}^1-\text{E}$ であり;Eは、1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであり;そして、 L^1 は $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ はO原子を介して環Aに結合しており、また、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは $-\text{L}^1-\text{E}$ であり;Eは、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており;そして、 L^1 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-$ 、 C_{1-4} アルキレン、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ であり、ここで、 x は、1、2、3または4であり、好ましくは、 L^1 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-$ 、 C_{1-4} アルキレン、または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、より好ましくは、 L^1 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ はN原子を介して環Aに結合しており、また、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している。別の実施態様において、Bは $-\text{L}^1-\text{E}$ であり;Eはアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており;そして、 L^1 は $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ はN原子を介して環Aに結合しており、また、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している。

【0047】

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物において、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択される。環A上の置換基として2個以上の R^1 が存在する場合、それらは同一であることも異なることもできる。一実施態様において、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の実施態様において、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の実施態様において、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

【0048】

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物において、各 R^2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択される。環E上の置換基として2個以上の R^2 が存在する場合、それらは同一であることも異なることもできる。一実施態様において、各 R^2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、シクリル、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミドまたは C_{1-8} アルコキシから選択される。別の実施態様において、各 R^2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、シクリル、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} ア

ルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、N-スルホンアミドまたはC₁₋₈アルコキシから選択される。別の実施態様において、各R²は、独立して、ヒドロキシル、ハロ(例えばフルオロまたはクロロ)、ハロC₁₋₈アルキル(例えばトリフルオロメチル)またはスルホンアミド(好ましくはN-スルホンアミド)から選択される。別の実施態様において、各R²は、独立して、ヒドロキシル、ハロ、ハロC₁₋₈アルキルまたはN-スルホンアミドから選択される。別の実施態様において、各R²は、独立して、ヒドロキシル、ハロ、ハロC₁₋₈アルキルまたは-NR'SO₂R(ここで、RおよびR'は、本明細書中の以下に記載に定義される通りであり;好ましくは、R'はHであってRはC₁₋₈アルキル(例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル)であるか、あるいは、R'はHであってRは適宜置換されたフェニルである)から選択される。別の実施態様において、各R²は、独立して、ヒドロキシル、ハロまたはハロC₁₋₈アルキルから選択される。別の実施態様において、各R²は、独立して、ヒドロキシル、ハロまたはハロC₁₋₄アルキルから選択される。別の実施態様において、各R²は、独立して、ヒドロキシル、クロロ、フルオロまたはトリフルオロメチルから選択される。さらなる実施態様において、環EはR²で置換されており、該R²は、N-スルホンアミド、すなわち、-NR'SO₂R(ここで、RおよびR'は、本明細書中の以下に定義される通りであり;好ましくは、R'はHであってRはC₁₋₈アルキル(例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル)であるか、あるいは、R'はHであってRは適宜置換されたフェニルである)である。

【0049】

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物において、L²およびDは、以下の意味を有する：L²は結合であって、Dは、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式I(すなわち、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIc、各々)の化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基であるか、あるいは、

L²はC₁₋₄アルキレンであって、Dは、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系(ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(iii)または(iv)は、式I(すなわち、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIc、各々)の化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基である。

【0050】

一実施態様において、L²は結合であって、Dは、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の残部に環内

C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基である。

従って、Dは単環式環(基i)または多環式環(基ii)であることができる。本明細書で用いる「多環式環系」は、2つ以上の環、好ましくは2つ(すなわち、二環式)または3つ(すなわち、三環式)の環を含む環系を意味し、その環は、縮合環、架橋環、またはスピロ環、あるいはいずれのそれらの組み合わせであることができる。従って、三環式環には、例えば、3つ縮合した環、または一緒に縮合した2つの環(そのうちの1つがスピロ二環式環である)が含まれる。本明細書で用いる縮合環は、2つの環が、両方の環に共通の2個の隣接する環内原子を介して互いに結合していることを意味する。本明細書で用いる架橋環は、環が、該環のいずれか2つの隣接していない炭素または窒素原子と一緒に結合しているリンカー基-(C(R^a)₂)_p- (ここで、pは1または2であって、各R^aは、独立して、水素またはC₁₋₄アルキルである)を含むことを意味する。本明細書で用いるスピロ環は、両方の環に共通の単一の炭素原子を介して一緒に結合した2つの環を意味する。

環Dは、環状基(i)の場合には、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含むことができるか、あるいは、環状基(ii)の場合には、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含むことができる。一実施態様において、Dは、環状基(i)の場合には、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含むことができるか、あるいは、環状基(ii)の場合には、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含むことができ、ここで、環Dは少なくとも1個のN原子を含む。別の実施態様において、環状基(i)は、N、OまたはSから選択される1個のヘテロ原子を含む。別の実施態様において、環状基(i)は、1個のN原子を含む。別の実施態様において、環状基(ii)は、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む。別の実施態様において、環状基(ii)は、1または2個のN原子を含む。

上記の環状基(ii)は、少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系を言う。従って、環状基(ii)の一部を形成する1つの環は飽和複素環でなくてはならず、一方で、他の環は、飽和、部分飽和または芳香族炭素環もしくは複素環であることができる。多環式環基(ii)において、芳香環に縮合している飽和複素環は、たとえ両方の環に共通の(すなわち、飽和複素環および芳香環に共通の)2個の隣接する環内原子が二重結合により結合しているとしても、依然として飽和複素環と見なされることが理解される。従って、該環状基(ii)はまた、例えば、芳香族炭素環もしくは複素環に縮合している飽和複素環であってもよい。一実施態様において、環状基(ii)は飽和多環式環系である(すなわち、環状基(ii)を形成する全ての環が飽和している)。

D(すなわち、基(i)または(ii))は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合している。環状基(ii)の場合、Dを式Iの化合物の残部に結合させている該C原子は、該環のいずれか中であることができ、従って、該飽和複素環または環状基(ii)の一部を形成するいずれの他の環中であることができる。

D(すなわち、環状基(i)または(ii))は、適宜、1個以上のR³(同一でも異なっていることもできる)で置換されていてよく、環状基(i)または環状基(ii)の環のいずれかの、いずれの利用可能な炭素または窒素原子に位置していてよい。一実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環内C原子上に位置している。別の実施態様において、DはいずれのR³でも置換されていない。

【0051】

一実施態様において、L²は結合であって、Dは、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式環系

は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)
 (ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部(すなわち、各々、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の残部)に環内C原子を介して結合しており、
 該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
 該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
 該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)
 から選択される環状基である。

【0052】

別の実施態様において、L²は結合であって、Dは、

10

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、少なくとも1個のN原子を含み、
 該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
 該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
 該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
 該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されているで置換されている)
 から選択される環状基である。

20

【0053】

別の実施態様において、L²は結合であって、Dは、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含む)、

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、少なくとも1個のN原子を含み、
 該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
 該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
 該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
 該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)
 から選択される環状基である。

30

【0054】

別の実施態様において、L²は結合であって、Dは、

(i)1または2個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は1~2個のN原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
 該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、
 該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)
 から選択される環状基である。

40

【0055】

別の実施態様において、L²は結合であって、Dは、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式環系は、

50

N、OまたはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含む)、
(ここで、該環状基(i)または(ii)は、少なくとも1個のN原子を含み、
該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立
して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)
から選択される環状基である。

【0056】

別の実施態様において、L²は結合であって、Dは、
(i)1または2個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、
(ii)少なくとも1つの複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式環系は1
~2個のN原子を含む)
(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合して
おり、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そ
して、
該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)
から選択される環状基である。

【0057】

別の実施態様において、L²は結合であって、Dは、
(i)1個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、
(ii)少なくとも1つの複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式環系は、
1個のN原子を含む)
(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合して
おり、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そ
して、
該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)
から選択される環状基である。

【0058】

別の実施態様において、L²は結合であって、Dは、
(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽
和複素環、あるいは、
(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式環系
は、N、OまたはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含む)
(ここで、該環状基(i)または(ii)は、少なくとも1個のN原子を含み、
該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立
して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている(ここで、該置換基R³は
、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している))
から選択される環状基である。

【0059】

別の実施態様において、L²は結合であって、DはN、OまたはSから独立して選択される1
または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂

10

20

30

40

50

基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【0060】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、DはOまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

10

【0061】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、DはN、OまたはSから選択される1個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
環D中の1個のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【0062】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、DはN、OまたはSから選択される1個のヘテロ原子を含む6員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
環D中の1個のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

20

【0063】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは1個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして
環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

30

【0064】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、Dはピペリジニルであり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【0065】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、Dはピペリジニルであり、
ここで、該ピペリジニルは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、
該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

40

【0066】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、Dはピペリジニルであり、
ここで、該ピペリジニルは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、
該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている（ここで、該置換基 R^3 は、存在する場合、該ピペリジン環のC原子上に位置している）。

【0067】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは1個以上の R^3 で適宜置換された4-ピペリ

50

ジニルである。

【 0 0 6 8 】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは1個以上の R^3 で適宜置換された4-ピペリジニルである（ここで、該置換基 R^3 は、存在する場合、該ピペリジン環のC原子上に位置している）。

【 0 0 6 9 】

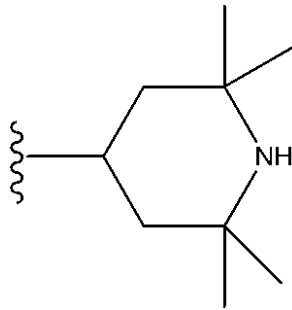
具体的な実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは4-ピペリジニルである。

【 0 0 7 0 】

別の具体的な実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは以下の式：

【化 1 0 】

10



の基である。

【 0 0 7 1 】

20

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは少なくとも1つの飽和複素環を含む7～15員多環式環系（ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【 0 0 7 2 】

別の実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは少なくとも1つの複素環を含む7～15員飽和多環式環系（ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）であり、

30

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【 0 0 7 3 】

好ましい実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは少なくとも1つの複素環を含む7～15員飽和多環式環系（ここで、該多環式環系は1または2個のN原子を含む）であり、

40

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

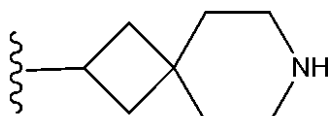
D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【 0 0 7 4 】

具体的な実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは式(a)、(b)、(c)および(d)：

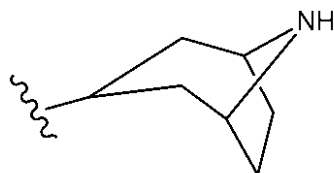
【化 1 1】



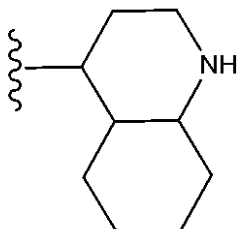
(a)



(b)



(c)



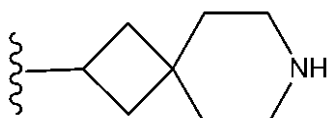
(d)

の群から選択される7～15員飽和多環式環系であり、
ここで、Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。該置換基 R^3 は、存在する場合、いずれの利用可能な位置（N原子上を含む）に位置し得る。

【0075】

別の具体的な実施態様において、 L^2 は結合であって、Dは式(a)、(b)および(c)：

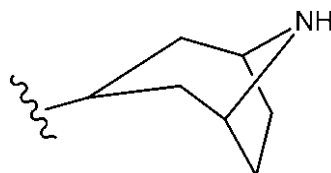
【化 1 2】



(a)



(b)



(c)

の群から選択される7～15員飽和多環式環系であり、
ここで、Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。該置換基 R^3 は、存在する場合、いずれの利用可能な位置（N原子上を含む）に位置し得る。

【0076】

さらなる実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン（好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ ）であって、Dは、

(iii) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv) 少なくとも1つの複素環を含む7～15員多環式飽和環系（ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）、

（ここで、該環状基(iii)または(iv)は、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている）から選択される環状基である。

従って、Dは、単環式飽和環（基iii）または多環式飽和環（基iv）であり得る。本明細書で用いる「多環式飽和環系」は、2つ以上の飽和環、好ましくは2つ（すなわち、二環式）または3つ（すなわち、三環式）の飽和環を含む環系を意味し、その環は、縮合環、架橋環またはスピロ環、あるいはそれらの組み合わせであり得る。従って、三環式環には、例えば、3

10

20

30

40

50

つ縮合した環、または一緒に縮合した2つの環（そのうちの1つがスピロ二環式環である）が含まれる。本明細書で用いる縮合環は、2つの環が互いに両方の環に共通の2個の環内原子を介して結合していることを意味する。本明細書で用いる架橋環は、環が該環のいずれの2つの非隣接炭素原子または窒素原子と一緒に結合しているリンカー基- $(C(R^a)_2)_p$ -を含むことを意味し、ここで、 p は1または2であって、各 R^a は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルである。本明細書で用いるスピロ環は、両方の環に共通の単一の炭素原子を介して一緒に結合した環を意味する。

環Dは、環状基(iii)の場合は、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含み得るか、あるいは、環状基(iv)の場合は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含み得る。一実施態様において、Dは、環状基(iii)の場合は、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含むか、あるいは、環状基(iv)の場合は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含み、ここで、環Dは少なくとも1個のN原子を含む。別の実施態様において、環状基(iii)は、N、OまたはSから選択される1個のヘテロ原子を含む。別の実施態様において、環状基(iv)は1個のN原子を含む。別の実施態様において、環状基(iii)は、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む。別の実施態様において、環状基(iv)は1または2個のN原子を含む。

上記の環状基(iv)は、少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系を言う。従って、環状基(iv)の一部を形成する1つの環は飽和複素環でなくてはならないが、他の環は飽和炭素環または複素環であることができる。

D(すなわち、基(iii)または(iv))は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合している。環状基(iv)の場合、Dを式Iの化合物に結合させているC原子は、該環のいずれか中であることができ、従って、飽和複素環あるいは環状基(iv)の一部を形成しているいずれの他の(炭素環または複素環)飽和環中であることができる。

D(すなわち、環状基(iii)または(iv))は、適宜、1個以上の R^3 (同一または異なることができ、環状基(iii)の、または環状基(iv)の環のうちのいずれかの、いずれの利用可能な炭素または窒素原子に位置していてもよい)で置換されていてよい。一実施態様において、置換基 R^3 は、存在する場合、環内C原子上に位置している。別の実施態様において、Dは、いずれの R^3 で置換されていない。

【0077】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系(ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(iii)または(iv)は少なくとも1個のN原子を含み、

該環状基(iii)または(iv)は、式Iの化合物の残部(すなわち、各々、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の残部)に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基または SO_2 基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)から選択される環状基である。

【0078】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む)7~15員多環式飽和環系(ここで、多環式飽和環系

は、N、OまたはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含む)
 (ここで、該環状基(iii)または(iv)は少なくとも1個のN原子を含み、
 該環状基(iii)または(iv)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合し、
 該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
 該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
 該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)
 から選択される環状基である。

【0079】

L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-また h
 -CH₂CH₂-)であって、Dは、

(iii)1または2個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系(ここで、多環式飽和環系は1~2個のN原子を含む)

(ここで、該環状基(iii)または(iv)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基である。

【0080】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、Dは、

(iii)1個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系(ここで、該多環式飽和環系は1個の原子を含む)

(ここで、該環状基(iii)または(iv)は式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基である。

【0081】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、Dは、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(iii)または(iv)は少なくとも1個のN原子を含み、

該環状基(iii)または(iv)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている(ここで、該置換基R³は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している)

から選択される環状基である。

【0082】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、DはN、OまたはSから独立して選択される1

10

20

30

40

50

または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている。

【0083】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、DはOまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている。

10

【0084】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、DはN、OまたはSから選択される1個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
環D中の1個のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されており、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている。

20

【0085】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、DはN、OまたはSから選択される1個のヘテロ原子を含む6員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
環D中の1個のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されており、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている。

30

【0086】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、Dは1個のN原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている。

40

【0087】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、Dはピペリジニルであり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている。

【0088】

別の実施態様において、L²はC₁₋₄アルキレン(好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレンであり、より好ましくは-CH₂-または-CH₂CH₂-)であって、Dはピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペ

50

リジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【0089】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dはピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 (該置換基 R^3 は、存在する場合、該ピペリジン環のC原子上に位置している)で置換されている。

【0090】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは1個以上の R^3 で適宜置換された4-ピペリジニルである。

10

【0091】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは1個以上の R^3 で適宜置換された4-ピペリジニルであり、ここで、該置換基 R^3 は、存在する場合、該ピペリジン環のC原子上に位置している。

【0092】

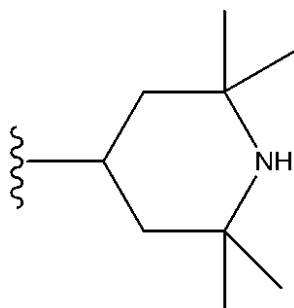
具体的な実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは4-ピペリジニルである。

【0093】

20

別の具体的な実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは以下の式:

【化13】



30

の基である。

【0094】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dはアゼチジニルであり、ここで、該アゼチジニルは式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該アゼチジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【0095】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは1個以上の R^3 で適宜置換された3-アゼチジニルである。

40

【0096】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系(ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

50

Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

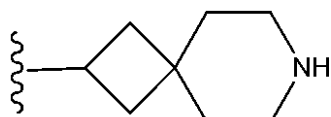
【0097】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは少なくとも1つの複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式飽和環系は1または2個のN原子を含む)であり、ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。

【0098】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは式(a)、(b)、(c)および(d):

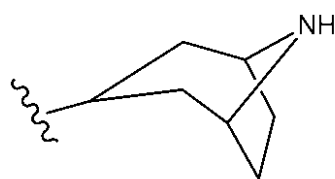
【化14】



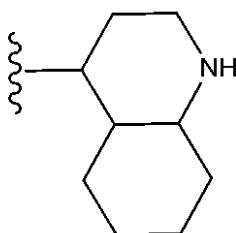
(a)



(b)



(c)



(d)

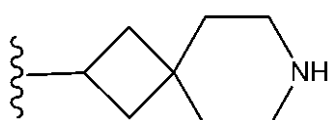
の群から選択される7~15員飽和多環式環系であり、

ここで、Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。該置換基 R^3 は、存在する場合、いずれの利用可能な位置(N原子を含む)に位置し得る。

【0099】

別の実施態様において、 L^2 は C_{1-4} アルキレン(好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$)であって、Dは、式(a)、(b)および(c):

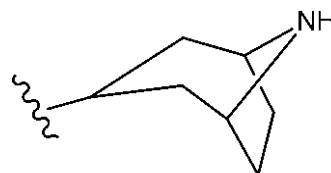
【化15】



(a)



(b)



(c)

の群から選択される7~15員飽和多環式環系であり、

ここで、Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている。該置換基 R^3 は、存在する場合、いずれの利用可能な位置(N原子を含む)に位置し得る。

【0100】

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物において、各 R^3 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択される。一実施態様において、各 R^3 は、独立して、 C_{1-8}

10

20

30

40

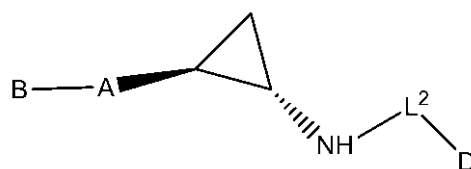
50

アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択される。別の実施態様において、各R³は、独立して、C₁₋₈アルキル、ハロ、C₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。別の実施態様において、各R³は、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0101】

式I、Ia、IbまたはIcの化合物における該シクロプロピル部分の置換基-A-Bおよび-NH-L²-Dは、好ましくは、トランス配置である。従って、一実施態様において、本発明は、該基-A-Bおよび-NH-L²-Dはトランス配置である式Iの化合物(Ia、IbまたはIcの化合物を含む)を提供する。好ましい実施態様において、本発明は、該基-A-Bおよび-NH-L²-Dがトランス配置である式Iaの化合物を提供し、それは、式Ia-1:

【化16】



Ia-1

[式中、式Ia-1の基および変数(A、B、D、E、L¹、L²、R¹、R²およびR³を含む)は、式IおよびIaの化合物に関して、ならびに上記の式IおよびIaの化合物についての様々な好ましい実施態様において記載された通りである] の化合物である。式Ia-1の化合物についての上記の化学的表現は、該シクロプロピル環上の2つのキラル中心の絶対立体化学を示すことを意図するものではなく、それらの相対立体化学(それはトランスである)のみを示すことを意図する。従って、それ故に、式Ia-1の化合物は、個々の光学活性なトランス異性体ならびにトランス異性体の混合物に関する。

【0102】

一実施態様において、本発明は、各R^w、R^x、R^yおよびR^zが、独立して、水素、フルオロまたはC₁₋₄アルキル、好ましくは、水素、フルオロまたはメチルから選択される、式Iの化合物を提供する。

【0103】

別の実施態様において、本発明は、各R^w、R^x、R^yおよびR^zが、独立して、水素またはフルオロから選択される、式Iの化合物を提供する。

【0104】

別の実施態様において、本発明は、R^wがフルオロであって、各R^x、R^yおよびR^zが、独立して、水素、ハロまたはC₁₋₄アルキルから選択され;好ましくは、R^wがフルオロであって、各R^x、R^yおよびR^zが水素である、式Iの化合物を提供する。

【0105】

別の実施態様において、本発明は、R^zがフルオロであって、各R^w、R^xおよびR^yが、独立して、水素、ハロまたはC₁₋₄アルキルから選択され;好ましくは、R^zがフルオロであって、各R^w、R^xおよびR^yが水素である、式Iの化合物を提供する。

【0106】

別の実施態様において、本発明は、R^wおよびR^zはフルオロであって、各R^xおよびR^yが、独立して、水素、ハロまたはC₁₋₄アルキルから選択され;好ましくは、R^wおよびR^zがフルオロであって、各R^xおよびR^yが水素である、式Iの化合物を提供する。

【0107】

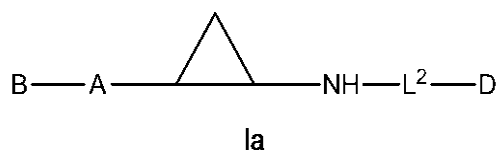
好ましい実施態様において、本発明は、R^wが水素、ハロまたはC₁₋₄アルキル、好ましくは水素、フルオロまたはメチルから選択され、各R^x、R^yおよびR^zが水素である、式Iの化

合物を提供する。

【0108】

より好ましい実施態様において、本発明は、各 R^W 、 R^X 、 R^Y および R^Z が水素である、式Iの化合物、すなわち、式Ia:

【化17】



10

の化合物を提供する。

【0109】

別の実施態様において、本発明は、各 R^W 、 R^X 、 R^Y および R^Z が、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択されるが、ただし、少なくとも1つは水素ではない式Iの化合物、すなわち、式Ibの化合物を提供する。

【0110】

別の実施態様において、本発明は、 R^W が、ハロまたは C_{1-4} アルキル、好ましくはフルオロまたはメチルから選択され、各 R^X 、 R^Y および R^Z が水素である、式Iの化合物、すなわち、式Icの化合物を提供する。好ましくは、式Icの化合物において、 R^W はメチルである。

【0111】

20

別の実施態様において、本発明は、 L^2 が結合または直線状の C_{1-4} アルキレンである（好ましくは、 L^2 は結合または直線状の C_{1-2} アルキレンである）、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは、式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1の化合物、そして最も好ましくは、式Ia-1の化合物）を提供する。

【0112】

別の実施態様において、本発明は、 L^2 が結合である、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。

【0113】

別の実施態様において、本発明は、 L^2 が C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンである、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。

30

【0114】

別の実施態様において、本発明は、 L^2 が CH_2 である、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。

【0115】

別の実施態様において、本発明は、 L^2 が CH_2CH_2 である、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。

40

【0116】

別の実施態様において、本発明は、 L^2 が結合であり；そして、Dが、

(i) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii) 少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系（ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合して

50

おり、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基である、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0117】

10

別の実施態様において、本発明は、

L²が結合であり;そして、

Dが、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、少なくとも1個のN原子を含み、

該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環上基である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該R³は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0118】

20

別の実施態様において、本発明は、

L²が結合であり;そして、

Dが、

(i)1または2個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環、ならびに

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は1~2個のN原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0119】

40

別の実施態様において、本発明は、

L²が結合であり;そして、

Dが、

(i)1または2個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

50

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式環系は1~2個のN原子を含む)

[ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている]

から選択される環上基である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0120】

別の実施態様において、本発明は、

L²が結合であり;そして、

Dが、N、OまたはSから独立して選択される、1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0121】

別の実施態様において、本発明は、

L²が結合であり;そして、

Dが、1個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0122】

別の実施態様において、本発明は、

L²が結合であり;そして、

Dがピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、

ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【 0 1 2 3 】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が結合であり;そして、

Dが、少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている、

10

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【 0 1 2 4 】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が結合であり;そして、

Dが、少なくとも1つの複素環を含む7~15員飽和多環式環系(ここで、該多環式環系は1または2個のN原子を含む)であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている、

20

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

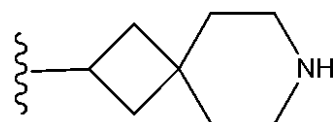
【 0 1 2 5 】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が結合であり;そして、

Dが式(a)、(b)、(c)および(d)

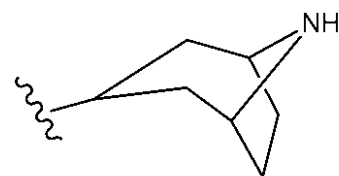
【化18】



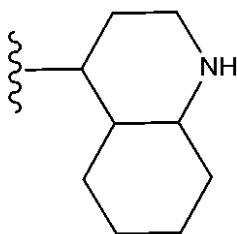
(a)



(b)



(c)



(d)

30

40

の群から選択される7~15員飽和多環式環系(ここで、Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている)である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【 0 1 2 6 】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、C₁₋₄アルキレン、好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは直線状のC₁₋₂アルキレンであり;そして、

50

Dが、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7～15員多環式飽和環系（ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(iii)または(iv)は少なくとも1個のN原子を含み、

該環状基(iii)または(iv)は該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている）

から選択される環状基である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環状基(iii)または(iv)の環内C原子上に位置している。

【0127】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、C₁₋₄アルキレン、好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは直線状のC₁₋₂アルキレンであり；そして、

Dが、

(iii)1または2個のN原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7～15員多環式飽和環系（ここで、該多環式飽和環系は1～2個のN原子を含む）

（ここで、該環状基(iii)または(iv)は該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている）

から選択される環状基である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環状基(iii)または(iv)の環内C原子上に位置している。

【0128】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、C₁₋₄アルキレン、好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは直線状のC₁₋₂アルキレンであり；そして、

Dが、N、OまたはSから独立して選択される1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む、3～7員単環式飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0129】

別の実施態様において、本発明は、
L²が、C₁₋₄アルキレン、好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは直線状のC₁₋₂アルキレンであり；そして、
Dが、1個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、
環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されている、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

10

【0130】

別の実施態様において、本発明は、
L²が、C₁₋₄アルキレン、好ましくは直線状のC₁₋₄アルキレン、より好ましくは直線状のC₁₋₂アルキレンであり；そして、
Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、
ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、
該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されている、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

20

【0131】

別の実施態様において、本発明は、
L²がCH₂であり；そして、
Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、
ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、
該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されている、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIc(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

30

【0132】

別の実施態様において、本発明は、
L²が、CH₂CH₂であり；そして、
Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、
ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、
該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されている、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

40

50

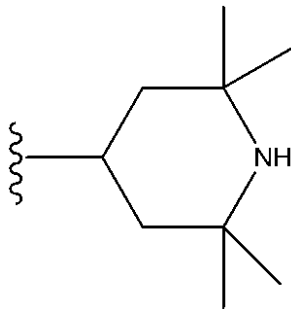
【0133】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；そして、
 D が、4-ピペリジニルである、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0134】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；そして、
 D が、式：

【化19】



の基である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0135】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；そして、
 D が、アゼチジニル(ここで、該アゼチジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該アゼチジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)で

ある、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0136】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；そして、
 D が、1個以上の R^3 で適宜置換された3-アゼチジニルである、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0137】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；そして、
 D が、少なくとも1つの複素環を含む7～15員多環式飽和環系(ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む)であり、
 ここで、 D は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
 D 中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
 D 中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0138】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；そして、
 Dが、少なくとも1つの複素環を含む7～15員飽和多環式環系(ここで、該多環式飽和環系は1または2個のN原子を含む)であり、

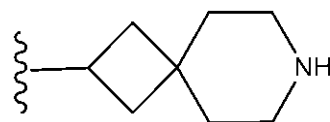
ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
 D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、そして、

Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0139】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレン；そして、
 Dが、式(a)、(b)、(c)および(d)、好ましくは式(a)、(b)および(c)：

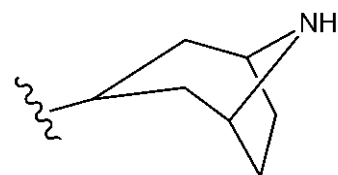
【化20】



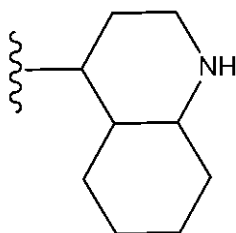
(a)



(b)



(c)



(d)

の群から選択される7～15員飽和多環式環系であり、ここで、Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0140】

別の実施態様において、本発明は、Aが、フェニル、ナフチルまたは単環式ヘテロアリアルであり、ここで、該フェニル、ナフチルまたは単環式ヘテロアリアルは、適宜、1個以上(例えば、1または2個)の R^1 で置換されている、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。より好ましい実施態様において、Aは、フェニル、ナフチル、ピリジル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、またはチアゾリルであり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。より好ましくは、Aは、フェニル、ナフチル、ピリジルまたはチアゾリルであり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。さらに好ましくは、Aは、フェニル、2-ナフチル、3-ピリジルまたは5-チアゾリルであり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。一実施態様において、

Aは1個以上の R^1 で適宜置換されたフェニルである。別の実施態様において、Aは、1個以上の R^1 で適宜置換されたナフチル（好ましくは2-ナフチル）である。別の実施態様において、Aは、1個以上の R^1 で適宜置換されたピリジル（好ましくは3-ピリジル）である。別の実施態様において、Aは、1個以上の R^1 で適宜置換されたチアゾリル（好ましくは5-チアゾリル）である。

【0141】

別の実施態様において、本発明は、Aがフェニルまたは単環式ヘテロアリールであり、ここで、該フェニルまたは該単環式ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。より好ましい実施態様において、Aはフェニル、ピリジル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、またはチアゾリルであり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。より好ましくは、Aはフェニル、ピリジルまたはチアゾリルであり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている。一実施態様において、Aはフェニルである。別の実施態様において、Aは単環式ヘテロアリールである。別の実施態様において、Aはピリジル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、またはチアゾリルである。別の実施態様において、Aは3-ピリジルである。別の実施態様において、Aは5-チアゾリルである。

10

【0142】

別の実施態様において、本発明は、Aが、1個以上の R^1 で適宜置換されたフェニルである、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。

20

【0143】

別の実施態様において、本発明は、Aが、1個以上の R^1 で適宜置換されたナフチル（例えば、2-ナフチル）である、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。

【0144】

別の実施態様において、本発明は、Aが、1個以上の R^1 で適宜置換されたヘテロアリールである、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。好ましくは、Aは1個以上の R^1 で適宜置換された単環式ヘテロアリールである。

30

【0145】

別の実施態様において、本発明は、Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリール（好ましくは、フェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル）であり、ここで、Aは適宜、1個以上の R^1 で置換されており；

Bが、水素、 R^1 または $-L^1-E$ であり；

Eが、1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであり；そして、

L^1 が、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している、

40

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）を提供する。より具体的実施態様において、 L^1 は結合または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-O-$ 基は、O原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。

【0146】

別の実施態様において、本発明は、Aが、アリールまたはヘテロアリール（ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている）であり；そして、Bが、水素または R^1 である、

50

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する
上記の実施態様において、好ましくは、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

10

【0147】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、フェニル、ナフチルまたは単環式ヘテロアリール(ここで、該フェニル、該ナフチルまたは該単環式ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されている)であり;そして、
Bが、水素または R^1 である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。
上記の実施態様において、好ましくは、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 が、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

20

【0148】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリールであり、ここで、該フェニルまたは該単環式ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており;そして、
Bが、水素または R^1 である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。
上記の実施態様において、好ましくは、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

30

40

【0149】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールが、適宜、1個以上の R^1 で置換されており;そして、
Bが、水素または R^1 である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。
上記の実施態様において、好ましくは、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンア

50

ミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

【0150】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、単環式ヘテロアリールであって、該単環式ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており;そして、

10

Bが、水素または R^1 である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

20

【0151】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、フェニル、ピリジルまたはチアゾリル(好ましくは、フェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており;そして、
Bが、水素または R^1 である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

30

【0152】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、1個以上の R^1 で適宜置換されたフェニルであり;そして、
Bが、水素または R^1 である、

40

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

50

【0153】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、ナフチルであり、ここで、該ナフチルは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、
Bが、水素または R^1 である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。
上記の実施態様において、好ましくは、各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、カルバメート、またはウレアから選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えば、メトキシ)または C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)から選択される。別の好ましい実施態様において、各 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルから選択される。

10

【0154】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、フェニル、ナフチルまたは単環式ヘテロアリールであり；そして、
Bが、水素である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

20

【0155】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、フェニル、ピリジルまたはチアゾリル(好ましくは、フェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり；そして、
Bが、水素である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0156】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、フェニルであり；そして、
Bが、水素である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

30

【0157】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、ナフチル、好ましくは2-ナフチルであり；そして、
Bが、水素である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIc(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

40

【0158】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、ヘテロアリール、好ましくは単環式ヘテロアリールであり；そして、
Bが、水素である、
式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0159】

別の実施態様において、本発明は、
Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、そしてより好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで

50

、該フェニルまたは該単環式ヘテロアリールは、適宜、1個以上のR¹で置換されており;そして、

Bが、-L¹-Eである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、L¹は、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであり、そして、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O- (ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している)である。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であって、該-CH₂-O-基はO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

【0160】

別の実施態様において、本発明は、

Aが、フェニルまたはピリジル(好ましくは、フェニルまたは3-ピリジル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上のR¹で置換されており;そして、

Bが、-L¹-Eである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは、1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであって、L¹は、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O- (ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している)である。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-O-基は、O原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

【0161】

別の実施態様において、本発明は、

Aが、フェニルであり;そして、

Bが、-L¹-Eである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、環Aに、各々、NまたはO原子を介して結合し、-CH₂-基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであって、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O- (ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している)である。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-O-基は、O原子を介して環Aに結合し、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

【0162】

別の実施態様において、本発明は、

Aが3-ピリジルであり;そして、

Bが-L¹-Eである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合

しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであって、 L^1 が結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}_2-\text{O}-$ （ここで、該 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基は、環Aに、各々NまたはO原子を介して結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している）である。好ましくは、 L^1 は結合または $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$ （ここで、該 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基は、O原子を介して環Aに結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している）である。

【0163】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-\text{L}^1-\text{E}$ であり；

L^1 が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-$ 、 C_{1-4} アルキレン、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ であり、ここで、該xは、1、2、3または4であり；好ましくは、 L^1 が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-$ 、 C_{1-4} アルキレン、または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、より好ましくは、 L^1 が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり；そして、

Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0164】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-\text{L}^1-\text{E}$ であり；

L^1 が、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-$ は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合しており；そして、

Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0165】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-\text{L}^1-\text{E}$ であり；

L^1 が、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-$ は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合しており；そして、

Eが、1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0166】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-\text{L}^1-\text{E}$ であり；

L^1 が、結合または $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ は、O原子を介して環Aに結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合しており；そして、

Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0167】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-\text{L}^1-\text{E}$ であり；

L^1 が、結合であり；そして、

Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリール

ルは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0168】

別の実施態様において、本発明は、
 Bが、 $-L^1-E$ であり；
 L^1 が、結合であり；そして、
 Eが、アリール、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリル、インドリル、インダゾリル、イミダゾリルまたはベンゾイミダゾリルであり、ここで、該アリール、該ピリジニル、該チオフェニル、該ピロリル、該フラニル、該チアゾリル、該オキサゾリル、該イソオキサゾリル、該オキサジアゾリル、該チアジアゾリル、該トリアジニル、該ピリダジニル、該ピラジニル、該ピリミジニル、該キノリル、該インドリル、該インダゾリル、該イミダゾリルまたは該ベンゾイミダゾリルは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0169】

別の実施態様において、本発明は、
 Bが、 $-L^1-E$ であり；
 L^1 が、結合であり；そして、
 Eが、アリール(好ましくはフェニル)であり、ここで、該アリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0170】

別の実施態様において、本発明は、
 Bが、 $-L^1-E$ であり；
 L^1 が、結合であり；そして、
 Eが、1個以上の R^2 で適宜置換されたピリジニルである、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0171】

別の実施態様において、本発明は、
 Bが、 $-L^1-E$ であり；
 L^1 が、結合であり；そして、
 Eが、アリールまたはヘテロアリールである、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0172】

別の実施態様において、本発明は、
 Bが、 $-L^1-E$ であり；
 L^1 が、結合であり；
 Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており；そして、
 各 R^2 が、独立して、ヒドロキシル、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキルまたはN-スルホンアミドから選択される、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0173】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-L^1-E$ であり；

L^1 が、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ は、O原子を介して環Aに結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合しており；そして、

Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0174】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-L^1-E$ であり；

L^1 が、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ はO原子を介して環Aに結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合しており；そして、

Eが、ヘテロアリール(好ましくは、単環式ヘテロアリール、より好ましくはピリジニル)であり、ここで、該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0175】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-L^1-E$ であり；

L^1 が、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ は、O原子を介して環Aに結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合しており；そして、

Eが、1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0176】

別の実施態様において、本発明は、

Bが、 $-L^1-E$ であり；

L^1 が、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、ここで、該基 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ は、N原子を介して環Aに結合しており、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合しており；そして、

Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されている、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0177】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、結合であり；

Dが、

(i) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii) 少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)

から選択される環状基であり；

Aが、フェニル、ピリジルまたはチアゾリル(好ましくは、フェニル、3-ピリジルまたは5-

10

20

30

40

50

チアゾリル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；
Bが、水素、 R^1 または $-L^1-E$ であり；
Eが、1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであり；そして、
 L^1 が、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。好ましくは、 L^1 は結合または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-O-$ 基は、O原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。

10

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0178】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、結合であり；
Dが、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

20

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基または SO_2 基を形成し、そして、
該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)
から選択される環状基であり；

Aが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、

Bが、水素または R^1 である、

30

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

【0179】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、結合であり；
Dが、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

40

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基または SO_2 基を形成し、そして、
該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)
から選択される環状基であり；

Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくは、フェニル、ピリジルまたはチアゾリル、そしてより好ましくは、フェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、

50

Bが、水素または R^1 である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0180】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、結合であり；

Dが、

(i) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii) 少なくとも1つの飽和複素環を含む7～15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)

から選択される環状基であり；

Aが、1個以上の R^1 で適宜置換されたフェニルであり；そして、

Bが、水素または R^1 である。

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0181】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、結合であり；

Dが、

(i) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii) 少なくとも1つの飽和複素環を含む7～15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)

から選択される環状基であり；

Aが、個以上の R^1 で適宜置換されたナフチルであり；そして、

Bが、水素または R^1 である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0182】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、結合であり；

10

20

30

40

50

Dが、

(i) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii) 少なくとも1つの飽和複素環を含む7～15員多環式環系（ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている）

から選択される環状基であり；

Aが、フェニルであり；そして、

Bが、水素である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0183】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり；

Dが、

(i) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、そして、

(ii) 少なくとも1つの飽和複素環を含む7～15員多環式環系（ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている）

から選択される環状基であり；

Aが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上のR¹で置換されており；そして、

Bが、-L¹-Eである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであって、L¹が結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-O-基は、O原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0184】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり;

Dが、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基であり;

Aが、フェニルまたはピリジル(好ましくは、フェニルまたは3-ピリジル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上のR¹で置換されており;そして、

Bが、-L¹-Eである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであり、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH- または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-O-基は、O原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環状基(i)または(ii)の環内C原子上に位置している。

【0185】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり;

Dが、N、OもしくはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子、好ましくはN、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子、より好ましくは1個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されており;

Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上のR¹で置換されており;

Bが、水素、R¹または-L¹-Eであり;

Eが、1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであり;そして、

L¹が、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-O-基はO原子を介して環Aに結合して

おり、 $-\text{CH}_2-$ 基を介して環Eに結合している。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0186】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、結合であり；

Dが、N、OもしくはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子、好ましくはN、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子、より好ましくは1個のN原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、

10

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基または SO_2 基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；

Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、

Bが、水素または R^1 である、

20

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0187】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、結合であり；

Dが、N、OもしくはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子、好ましくはN、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子、より好ましくは1個のN原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、

30

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基または SO_2 基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；

Aが、1個以上の R^1 で適宜置換されたフェニルであり；そして、

Bが、水素または R^1 である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

40

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0188】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、結合であり；

Dが、N、OもしくはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子、好ましくはN、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子、より好ましくは1個のN原子を含む3～7員単環式

50

飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、1個以上のR¹で適宜置換されたナフチルであり；そして、

Bが、水素またはR¹である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

10

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0189】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり；

Dが、N、OもしくはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子、好ましくはN、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子、より好ましくは1個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、

20

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、フェニルであり；そして、

Bが、水素である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

30

【0190】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり；

Dが、N、OもしくはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子、好ましくはN、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子、より好ましくは1個のN原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、

40

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、フェニルまたはピリジル(好ましくはフェニルまたは3-ピリジル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上のR¹で置換されており；そして、

Bが、-L¹-Eである、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-

50

O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであって、L¹は結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-O-基はO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

上記の実施態様のより具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

10

【0191】

別の実施態様において、本発明は、
L²が、結合であり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上のR¹で置換されており；

20

Bが、水素、R¹または-L¹-Eであり；

Eが、1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであり；そして、

L¹が、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-CH₂-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-O-基はO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

30

【0192】

別の実施態様において、本発明は、
L²が、結合であり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上のR¹で置換されており；そして、

40

Bが、水素またはR¹である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0193】

50

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、1個以上のR¹で適宜置換されたフェニルであり；そして、

Bが、水素またはR¹である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

10

【0194】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、1個以上のR¹で適宜置換されたナフチルであり；そして、

Bが、水素またはR¹である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

20

【0195】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aがフェニルであり；そして、

Bが水素である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、C₁₋₄アルキル、ハロ、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

30

40

【0196】

別の実施態様において、本発明は、

L²が、結合であり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上のR³で置換されている；

Aが、ナフチルであり；そして、

Bが、水素である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好

50

ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0197】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、結合であり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1

10

個以上の R^3 で置換されており；
Aが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、

Bが、 $-L^1-E$ である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、 L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであって、 L^1 は結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。好ましくは、 L^1 は結合または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-O-$ 基はO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。

20

上記の実施態様のより具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0198】

別の実施態様において、本発明は、

30

L^2 が、結合であり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されている；

Aが、フェニルまたはピリジル(好ましくはフェニルまたは3-ピリジル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、

Bが、 $-L^1-E$ である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、 L^1 は結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であって、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであって、 L^1 は結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。好ましくは、 L^1 は結合または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-O-$ 基はO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。

40

上記の実施態様のより具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはア

50

ミドから選択される。

【 0 1 9 9 】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；

Dが、N、OまたはSから独立して選択される、1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であって、Aは、適宜、1個以上のR¹で置換されており；

Bが、水素、R¹または-L¹-Eであり；

Eが、1個以上のR²で適宜置換されたフェニルであり；

L¹は、結合、-O-、-NH-、-CH₂-NH-、または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-NH-または-C(H₂)-O-基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。好ましくは、L¹は結合または-CH₂-O-であり、ここで、該-CH₂-O-基はO原子を介して環Aに結合しており、-CH₂-基を介して環Eに結合している。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【 0 2 0 0 】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；

Dが、N、OまたはSから独立して選択される、1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上のR³で置換されており；

Aが、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上のR¹で置換されており；そして、

Bが、水素またはR¹である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基R³は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各R³は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【 0 2 0 1 】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；
 D が、N、OまたはSから独立して選択される、1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、
 ここで、 D は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
 環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
 環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
 環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；
 A が、1個以上の R^1 で適宜置換されたフェニルであり；そして、
 B が、水素または R^1 である、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。
 より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

10

【0202】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；
 D が、N、OまたはSから独立して選択される、1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、
 ここで、 D は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
 環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
 環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
 環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；
 A が、1個以上の R^1 で適宜置換されたナフチルであり；そして、
 B が、水素または R^1 である、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。
 より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

20

30

【0203】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；
 D が、N、OまたはSから独立して選択される、1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環であり、
 ここで、 D は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、
 環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
 環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、
 環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；
 A が、フェニルであり；そして、
 B が、水素である、
 式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好

40

50

ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0204】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；

Dが、N、OまたはSから独立して選択される、1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして

環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；

Aが、ナフチルであり；そして、

Bが、水素である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0205】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；

Dが、N、OまたはSから独立して選択される、1または2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環であり、

ここで、Dは、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

環D中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

環D中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

環Dは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；

Aが、フェニルまたはピリジル(好ましくはフェニルまたは3-ピリジル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、

Bが、 $-L^1-E$ である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、 L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであり、そして、 L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。好ましくは、 L^1 は結合または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-O-$ 基はO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。

上記の実施態様のより具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場

合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0206】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；
 D が、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；
 A が、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、 A は、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；
 B が、水素、 R^1 または $-L^1-E$ であり；
 E が、1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであり；
 L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、 N または O 原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。好ましくは、 L^1 は結合または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-O-$ 基は O 原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0207】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；
 D が、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；
 A が、フェニルまたは単環式ヘテロアリール(好ましくはフェニル、ピリジルまたはチアゾリル、より好ましくはフェニル、3-ピリジルまたは5-チアゾリル)であり、ここで、 A は、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、
 B が、水素または R^1 である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0208】

別の実施態様において、本発明は、
 L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；
 D が、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；
 A が、1個以上の R^1 で適宜置換されたフェニルであり；そして、

Bが、水素または R^1 である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0209】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；

Aが、1個以上の R^1 で適宜置換されたナフチルであり；そして、

Bが、水素または R^1 である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0210】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；

Aが、フェニルであり；そして、

Bが、水素である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0211】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；

Aが、ナフチル；そして、

Bが、水素である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

より具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} ア

10

20

30

40

50

ルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0212】

別の実施態様において、本発明は、

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン、好ましくは直線状の C_{1-4} アルキレン、より好ましくは直線状の C_{1-2} アルキレンであり；

Dが、ピペリジニル、好ましくは4-ピペリジニルであり、ここで、該ピペリジニルは該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、そして、該ピペリジニルは、適宜、1個以上の R^3 で置換されており；

Aが、フェニルまたはピリジル(好ましくはフェニルまたは3-ピリジル)であり、ここで、Aは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；そして、

Bが、 $-L^1-E$ である、

式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供する。

上記の実施態様において、好ましくは、 L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。より具体的な実施態様において、Eは1個以上の R^2 で適宜置換されたフェニルであり、そして、 L^1 は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-O-$ 基は、各々、NまたはO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。好ましくは、 L^1 は結合または $-CH_2-O-$ であり、ここで、該 $-CH_2-O-$ 基はO原子を介して環Aに結合しており、 $-CH_2-$ 基を介して環Eに結合している。

上記の実施態様のより具体的な実施態様において、該置換基 R^3 は、存在する場合、環Dの環内C原子上に位置している。さらに具体的な実施態様において、各 R^3 は、存在する場合、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、またはアミドから選択される。

【0213】

さらなる実施態様において、本発明は、

N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン；

N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン；

N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン；

N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン；

(トランス)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン；

(トランス)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン；

N-((トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン；

(トランス)-2-フェニル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン；

(トランス)-2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン；

N-((トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン；

N-((トランス)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン；

N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン；

(トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン；

(トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン；

；

(トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン；

(トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン；

- (トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)アゼパン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)デカヒドロキノリン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-3-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2S)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2R)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 (1S,2R)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]

- 4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン;
 N-(2-(o-トリル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-メチル-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(6-メトキシ-4'-((トランス)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタンスルホンアミド;
 N-(4'-((トランス)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-スルホンアミド;
 1-(メチルスルホニル)-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-(4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン;
 4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド;
 N-((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
 2,2,6,6-テトラメチル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-メチル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-イソプロピル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン;
 4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
 N-((トランス)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2S)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2R)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-メチル-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;

N-((トランス)-2-(*o*-トリル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 (トランス)-2-フェニル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)
 シクロプロパンアミン;
 (トランス)-N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-フェニルシクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパ
 ンアミン;
 (トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロ
 パンアミン;
 (トランス)-2-(4-(1*H*-ピラゾール-5-イル)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シク
 ロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(ナフタレン-2-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン
 ;
 2-メチル-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-メチル-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)
 シクロプロパンアミン;
 から選択される式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の
 化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)、なら
 びに、その塩および溶媒和物(その医薬的に許容される塩および溶媒和物も含む)を提供す
 る。

【0214】

さらに、本発明は、以下の、 L^2 が結合である式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ま
 しくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ま
 しくは式Ia-1の化合物):

N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1*S*,2*R*)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1*R*,2*S*)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピ
 ル)テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル
)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル
)ピペリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル
)ピロリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル
)アゼチジン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;

- N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)アゼパン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)デカヒドロキノリン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-3-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2S)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2R)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン;
 N-(2-(o-トリル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(2-メチル-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-(6-メトキシ-4'-((トランス)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタンスルホンアミド;
 N-(4'-((トランス)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-スルホンアミド;
 1-(メチルスルホニル)-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-(4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン;
 4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド;
 N-((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
 2,2,6,6-テトラメチル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-メチル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-イソプロピル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン;
 4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
 N-((トランス)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2S)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2R)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((トランス)-2-メチル-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;

N-((トランス)-2-(*o*-トリル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
N-((トランス)-2-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
N-((トランス)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
N-((トランス)-2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;ならびに、その塩および溶媒和物(医薬的に許容される塩および溶媒和物も含む)を提供する。

【0215】

本発明は、さらに、以下の、 L^2 が C_{1-4} アルキレンである式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物):

- (トランス)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン; 10
(トランス)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-2-フェニル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン; 20
(トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
(トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン; 30
(1S,2R)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
(1R,2S)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
(1S,2R)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
(1R,2S)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
(1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
(1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
(1S,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
(1R,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
(1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン; 40
(1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
(1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
(1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
(1S,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
(1R,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
(1S,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン; 50

(1R,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-フェニル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(4-(2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-フェニルシクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(ナフタレン-2-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 2-メチル-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-メチル-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)シクロプロパンアミン;ならびに、その塩および溶媒和物(医薬的に許容される塩および溶媒和物も含む)を提供する。

【 0 2 1 6 】

さらなる実施態様において、本発明は、

N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 (S)-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 (R)-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 (S)-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 (R)-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-3-アミン;
 (S)-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 (R)-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 (S)-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 (R)-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミン;
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン;
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン;

- N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン;
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン;
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン;
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン;
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2S)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2R)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピ
 ペリジン-4-アミン; 10
 N-((1R,2S)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピ
 ペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン;
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン;
 N-(6-メトキシ-4'-((1R,2S)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフ
 ェニル]-3-イル)メタンスルホンアミド;
 N-(6-メトキシ-4'-((1S,2R)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフ
 ェニル]-3-イル)メタンスルホンアミド;
 N-(4'-((1R,2S)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イ
 ル)プロパン-2-スルホンアミド; 20
 N-(4'-((1S,2R)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イ
 ル)プロパン-2-スルホンアミド;
 1-(4-(((1R,2S)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタ
 ノン;
 1-(4-(((1S,2R)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタ
 ノン;
 4-(((1R,2S)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミ
 ド;
 4-(((1S,2R)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミ 30
 ド;
 N-((1R,2S)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
 2,2,6,6-テトラメチル-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 2,2,6,6-テトラメチル-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-メチル-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-メチル-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-イソプロピル-N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 1-イソプロピル-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)-1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン; 40
 N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン;
 4-(((1R,2S)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン
 1,1-ジオキシド;
 4-(((1S,2R)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン
 1,1-ジオキシド;
 N-((1S,2S)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2R)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(o-トリル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン; 50

N-((1S,2R)-2-(o-トリル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1R,2S)-2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 N-((1S,2R)-2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン;
 から選択される式Iの化合物、ならびに、その塩および溶媒和物(医薬的に許容される塩および溶媒和物も含む)を提供する。

【 0 2 1 7 】

10

本発明は、

(1S,2R)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-フェニル-N-((S)-ピロリジン-3-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-フェニル-N-((R)-ピロリジン-3-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-フェニル-N-((S)-ピロリジン-3-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-フェニル-N-((R)-ピロリジン-3-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-フェニルシクロプロパンアミン;

20

30

40

50

(1S,2R)-N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-フェニルシクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(ナフタレン-2-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1S,2R)-2-(ナフタレン-2-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン;
 (1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)シクロプロパンアミン;または、
 (1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)シクロプロパンアミン;
 から選択される式Iの化合物、ならびに、その塩および溶媒和物(医薬的に許容される塩および溶媒和物も含む)をさらに提供する。

10

20

【0218】

本発明は、また、上記の化合物のいずれか1つまたはいずれのサブグループに関する。同様に、本発明は、上記の化合物のいずれかの医薬的に許容される塩、好ましくは塩酸塩(例えば、一塩酸塩、二塩酸塩、または適切な場合は三塩酸塩、など)に関する。

【0219】

式I、IaまたはIa-1の化合物は、好ましくは、1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミンまたはその塩もしくは溶媒和物ではない。従って、本明細書に記載の実施態様の全てにおいて、薬物としての使用、ならびに、がん、神経疾患またはウイルス感染症の治療または予防における使用のための式I、IaまたはIa-1の化合物は、好ましくは、1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミンまたはその塩もしくは溶媒和物ではない。

30

【0220】

本発明の組成物および方法における使用のための式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物の好ましい実施態様は、本明細書中の上記に記載の通りである。

【0221】

本発明は、また、本明細書の上記に定義および記載される式I、IaまたはIa-1の化合物を提供し、それには、本明細書に記載の式I、IaまたはIa-1の好ましい実施態様のいずれかに記載される化合物も含まれるが、ただし、以下の化合物は除く:

1-(1-メチルエチル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピロリジンアミン;
 4-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジンアミン;
 1-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸エチルエステル;
 1-[4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジニル]-エタノン;
 ヘキサヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-アゼピン-2-オン;
 1-シクロプロピル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-プロピル-2,5-ピロリジンジオン;
 1-(1-メチルエチル)-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;

40

50

- 1-(1-メチルプロピル)-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 1,2,5-トリメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 3-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド;
 4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキサミド;
 3-ヒドロキシ-4-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド;
 テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-ピラン-4-カルボン酸;
 4-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-(2-プロピル-1-イル)-4-ピペリジンアミン;
 1-エチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン; 10
 1-エチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 4-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-4-ピペリジンアミン;
 3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 テトラヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-3-チオフェンカルボン酸;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-チオピラン-4-アミン 1-オキシド;
 1-(1-メチルエチル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 1-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 テトラヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-チオピラン-3-カルボン酸;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-ピラン-4-アミン; 20
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンアミン;
 テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-3-フラノール;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-チオピラン-4-アミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-チオフェンアミン;
 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 3-メトキシ-N-[[5-[[4-[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ]-1-ピペリジニル]スルホニル]-2-チエニル]メチル]-ベンズアミド;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン;
 8-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン; 30
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン;
 6-クロロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン;
 8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン;
 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン;
 5-アミノ-1,3-ジヒドロ-6-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾピラン-4-アミン;
 6-ブromo-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾピラン-4-アミン;
 2,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-6-ベンゾフラノール; 40
 2,3-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-アミン 1,1-ジオキシド;
 2,3-ジヒドロ-N6-(2-フェニルシクロプロピル)-1,4-ベンゾジオキシシン-6,7-ジアミン;
 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1H-2-ベンゾチオピラン-4-アミン;
 7-ブromo-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 1,3-ジヒドロ-1-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 1,3-ジヒドロ-7-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 6-ブromo-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 5-ブromo-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 7-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン; 50

6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 4-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 4-ブromo-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 5-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 1,3-ジヒドロ-5-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 6-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 3-クロロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-アミン;
 8-メトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 8-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 8-エトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 8-フルオロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 8-クロロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 5-エチル-5,10-ジヒドロ-3,7,8,10-テトラメチル-4a-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-ベンゾ[g]プテリジン-2,4(3H,4aH)-ジオン;
 1-エチル-a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンメタンアミン;
 1-エチル-a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-3-ピペリジンメタンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-ピラン-2-メタンアミン;
 オクタヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1H-インドール-2-メタンアミン;
 a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-4-ピペリジンメタンアミン;
 3-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピペリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 a,1-ジメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンメタンアミン;
 4-メトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピロリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-プロピル-3-ピロリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-モルホリンメタンアミン;
 4-エチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 4-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 a,1-ジメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-ピラン-4-メタンアミン;
 3-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピロリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピロリジンメタンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-フランメタンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-フランメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンエタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピロリジンエタンアミン;
 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピペリジンエタンアミン;および、
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンプロパンアミン。

【 0 2 2 2 】

従って、本発明は、

Aが、アリールまたはヘテロアリールであって、該該アリールまたはヘテロアリールは、

10

20

30

40

50

適宜、1個以上の R^1 で置換されており；

Bが、H、 R^1 または $-L^1-E$ であり；

Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており；

L^1 が、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)-$ 、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンであり；

L^2 が結合であって、Dが、

(i) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii) 少なくとも1つの飽和複素環を含む7～15員多環式環系（ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている）

から選択される環状基であるか、あるいは、

L^2 が C_{1-4} アルキレンであって、Dが、

(iii) N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv) 少なくとも1つの複素環を含む7～15員多環式飽和環系（ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(iii)または(iv)は該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている）

から選択される環状基であり；

各 R^1 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各 R^2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各 R^3 は、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；そして、

各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z は、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択される、式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物に関するが；

ただし、以下の化合物は除く：

1-(1-メチルエチル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピロリジンアミン；

4-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド；

N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジンアミン；

1-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン；

10

20

30

40

50

- 4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸エチルエステル;
 1-[4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジニル]-エタノン;
 ヘキサヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-アゼピン-2-オン;
 1-シクロプロピル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-プロピル-2,5-ピロリジンジオン;
 1-(1-メチルエチル)-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 1-(1-メチルプロピル)-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 1,2,5-トリメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 3-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド;
 4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキサミド; 10
 3-ヒドロキシ-4-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド;
 テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-ピラン-4-カルボン酸;
 4-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-(2-プロピン-1-イル)-4-ピペリジンアミン;
 1-エチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 1-エチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 4-((2-フェニルシクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-4-ピペリジンアミン;
 3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン; 20
 テトラヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-3-チオフェンカルボン酸;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-チオピラン-4-アミン 1-オキシド;
 1-(1-メチルエチル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 1-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2,5-ピロリジンジオン;
 テトラヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-チオピラン-3-カルボン酸;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-ピラン-4-アミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンアミン;
 テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-3-フラノール;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-チオピラン-4-アミン; 30
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-チオフェンアミン;
 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンアミン;
 3-メトキシ-N-[[5-[[4-[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ]-1-ピペリジニル]スルホニル]-2-チエニル]メチル]-ベンズアミド;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン;
 8-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン;
 6-クロロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン;
 8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン; 40
 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン;
 5-アミノ-1,3-ジヒドロ-6-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾピラン-4-アミン;
 6-プロモ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-1-ベンゾピラン-4-アミン;
 2,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-6-ベンゾフラノール;
 2,3-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-アミン 1,1-ジオキシド;
 2,3-ジヒドロ-N6-(2-フェニルシクロプロピル)-1,4-ベンゾジオキシシン-6,7-ジアミン; 50

- 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1H-2-ベンゾチオピラン-4-アミン;
 7-プロモ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 1,3-ジヒドロ-1-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 1,3-ジヒドロ-7-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 6-プロモ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 5-プロモ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン; 10
 7-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 4-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 4-プロモ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン; 20
 5-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 1,3-ジヒドロ-5-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 6-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-2H-インドール-2-オン;
 3-クロロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-アミン; 30
 8-メトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 8-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 8-エトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 8-フルオロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 8-クロロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン;
 5-エチル-5,10-ジヒドロ-3,7,8,10-テトラメチル-4a-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-ベンゾ[g]プテリジン-2,4(3H,4aH)-ジオン;
 1-エチル-a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンメタンアミン;
 1-エチル-a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン; 40
 a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-3-ピペリジンメタンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-ピラン-2-メタンアミン;
 オクタヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1H-インドール-2-メタンアミン;
 a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-4-ピペリジンメタンアミン;
 3-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピペリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 a,1-ジメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンメタンアミン;
 4-メトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピロリジンメタンアミン; 50

N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-プロピル-3-ピロリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-モルホリンメタンアミン;
 4-エチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 4-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 a,1-ジメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンメタンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2H-ピラン-4-メタンアミン;
 3-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピロリジンメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピロリジンメタンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-フランメタンアミン;
 テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-フランメタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-4-ピペリジンエタンアミン;
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピロリジンエタンアミン;
 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-ピペリジンエタンアミン;および、
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-ピペリジンプロパンアミン。

【0223】

従って、本発明は、本明細書の上記に定義および記載される式I、IaまたはIa-1の化合物に関するものであり、それには、式I、IaまたはIa-1の好ましい実施態様のいずれかに記載の化合物もまた含まれるが、ただし、以下の化合物は除く:

3-ピロリジンアミン, 1-(1-メチルエチル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 2H-チオピラン-4-カルボン酸, テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-, 1,1-ジオキシド;
 4-ピペリジンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-;
 4-ピペリジンアミン, 1-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 1-ピペリジンカルボン酸, 4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-, エチル エステル;
 エタノン, 1-[4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジニル]-;
 2H-アゼピン-2-オン, ヘキサヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 2,5-ピロリジンジオン, 1-シクロプロピル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 2,5-ピロリジンジオン, 3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-1-プロピル-;
 2,5-ピロリジンジオン, 1-(1-メチルエチル)-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 2,5-ピロリジンジオン, 1-(1-メチルプロピル)-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 4-ピペリジンアミン, 1,2,5-トリメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 3-チオフエンアミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-, 1,1-ジオキシド;
 1-ピペリジンカルボキサミド, 4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 チオフエン-3-オール, テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-, 1,1-ジオキシド;
 2H-ピラン-4-カルボン酸, テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 2H-チオピラン-4-アミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-, 1,1-ジオキシド;
 4-ピペリジンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-(2-プロピン-1-イル)-;
 4-ピペリジンアミン, 1-エチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 2,5-ピロリジンジオン, 1-エチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 2H-チオピラン-4-カルボン酸, テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 4-ピペリジンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-;
 2,5-ピロリジンジオン, 3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 3-チオフエンカルボン酸, テトラヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 2H-チオピラン-4-アミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-, 1-オキシド;
 4-ピペリジンアミン, 1-(1-メチルエチル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 2,5-ピロリジンジオン, 1-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;

10

20

30

40

50

2H-チオピラン-3-カルボン酸, テトラヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 2H-ピラン-4-アミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 3-ピペリジンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 3-フラノール, テトラヒドロ-4-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 4-ピペリジンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 2H-チオピラン-4-アミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 3-チオフエンアミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 4-ピペリジンアミン, 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 ベンズアミド, 3-メトキシ-N-[[5-[[4-[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ]-1-
 ピペリジニル]スルホニル]-2-チエニル]メチル]-;
 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン, 8-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン, 6-クロロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピ
 ル)-;
 2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン, 8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロ
 ピル)-;
 2H-1-ベンゾチオピラン-4-アミン, 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 2H-インドール-2-オン, 5-アミノ-1,3-ジヒドロ-6-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-1-ベンゾピラン-4-アミン, 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 2H-1-ベンゾピラン-4-アミン, 6-ブromo-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

 -ベンゾフラノール, 2,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 ベンゾ[b]チオフエン-3-アミン, 2,3-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-, 1,1-ジ
 オキシド;
 1,4-ベンゾジオキシシ-6,7-ジアミン, 2,3-ジヒドロ-N6-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 1H-2-ベンゾチオピラン-4-アミン, 3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;
 2H-インドール-2-オン, 7-ブromo-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 1,3-ジヒドロ-1-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 1,3-ジヒドロ-7-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 6-ブromo-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 5-ブromo-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 7-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミ
 ノ]-;
 2H-インドール-2-オン, 1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;
 2H-インドール-2-オン, 4-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 4-ブromo-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 5-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]
 -;
 2H-インドール-2-オン, 1,3-ジヒドロ-5-メチル-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]

10

20

30

40

50

-;

2H-インドール-2-オン, 5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;

2H-インドール-2-オン, 6-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;

-;

2H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-アミン, 3-クロロ-3,4-ジヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン, 8-メトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン, 8-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン, 8-エトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン, 8-フルオロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

5H-ピリミド[5,4-b]インドール-4-アミン, 8-クロロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

ベンゾ[g]プテリジン-2,4(3H,4aH)-ジオン, 5-エチル-5,10-ジヒドロ-3,7,8,10-テトラメチル-4a-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-;

3-ピペリジンメタンアミン, 1-エチル-a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

4-ピペリジンメタンアミン, 1-エチル-a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

3-ピペリジンメタンアミン, a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-;

2H-ピラン-2-メタンアミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

1H-インドール-2-メタンアミン, オクタヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

4-ピペリジンメタンアミン, a-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-プロピル-;

3-ピペリジンメタンアミン, 3-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

2-ピペリジンメタンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

4-ピペリジンメタンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

3-ピペリジンメタンアミン, a,1-ジメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

3-ピペリジンメタンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

2-ピロリジンメタンアミン, 4-メトキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

3-ピロリジンメタンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-3-プロピル-;

2-モルホリンメタンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

4-ピペリジンメタンアミン, 4-エチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

4-ピペリジンメタンアミン, 4-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

4-ピペリジンメタンアミン, a,1-ジメチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

4-ピペリジンメタンアミン, 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

2H-ピラン-4-メタンアミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

3-ピロリジンメタンアミン, 3-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

2-ピロリジンメタンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

3-フランメタンアミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

2-フランメタンアミン, テトラヒドロ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

4-ピペリジンエタンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

2-ピロリジンエタンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-;

2-ピペリジンエタンアミン, 1-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-;および、

3-ピペリジンプロパンアミン, N-(2-フェニルシクロプロピル)-。

【 0 2 2 4 】

本発明は、さらに、本明細書の上記に定義および記載される式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供し、それには、本明細書に記載の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの好ましい実施態様のうちのいずれかに記載される化合物が含まれ、こ

10

20

30

40

50

ここで、(i)Aは1個以上の R^1 で適宜置換されたアリールであって、Bは $-L^1-E$ であるか、あるいは(ii)Aは1個以上の R^1 で適宜置換されたヘテロアリールであって、BはH、 R^1 または $-L^1-E$ である。

【0225】

従って、本発明は、

Aが1個以上の R^1 で適宜置換されたアリールであって、Bが $-L^1-E$ であるか、あるいは、Aが1個以上の R^1 で適宜置換されたヘテロアリールであって、BがH、 R^1 または $-L^1-E$ であり；Eがアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で適宜置換されており；

L^1 が結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)-$ 、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンであり；

L^2 が結合であって、Dが、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7～15員多環式環系（ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている）

から選択される環状基であるか、あるいは、

L^2 が C_{1-4} アルキレンであって、Dが、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3～7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7～15員多環式飽和環系（ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む）

（ここで、該環状基(iii)または(iv)は該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上の R^3 で適宜置換されている）

から選択される環状基であり；

各 R^1 が、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各 R^2 が、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；

各 R^3 が、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；そして、

各 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z が、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択される、式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0226】

10

20

30

40

50

本発明は、さらに、本明細書の上記に定義および記載される式I、Ia、IbまたはIcの化合物(好ましくは式IまたはIaの化合物、より好ましくは式Iaの化合物)を提供し、それには、本明細書に記載の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの好ましい実施態様(シクロプロピル部分上の置換基-A-Bおよび-NH-L²-Dがトランス配置である)のうちのいずれかにおいて定義される化合物も含まれる。これらの化合物について、化合物 5-エチル-5,10-ジヒドロ-3,7,8,10-テトラメチル-4a-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-ベンゾ[g]プテリジン-2,4(3H,4aH)-ジオンは除かれることが好ましい。

【 0 2 2 7 】

従って、本発明は、

Aが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、適宜、1個以上のR¹で置換されており;

10

Bが、H、R¹または-L¹-Eであり;

Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上のR²で置換されており;

L¹が、結合、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄アルキル)-、C₁₋₄アルキレンまたはヘテロC₁₋₄アルキレンであり;

L²が結合であって、Dが、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

20

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基であるか、あるいは、

L²がC₁₋₄アルキレンであって、Dが、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

30

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系(ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(iii)または(iv)は該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基であり;

40

各R¹が、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され;

各R²が、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され;

各R³が、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シア

50

ノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、 C_{1-8} アルコキシ、アシル、カルボキシ、 O -カルボキシ、 C -カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され；
各 R^W 、 R^X 、 R^Y および R^Z が、独立して、水素、ハロまたは C_{1-4} アルキルから選択される、
式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物を提供し；

ここで、シクロプロピル部分上の置換基-A-Bおよび-NH- L^2 -Dはトランス配置であり、さらには、化合物 5-エチル-5,10-ジヒドロ-3,7,8,10-テトラメチル-4a-[(2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-ベンゾ[g]プテリジン-2,4(3H,4aH)-ジオンは除かれることが好ましい。

【0228】

従って、シクロプロピル部分上の置換基-A-Bおよび-NH- L^2 -Dがトランス配置である式I、IaおよびIa-1の化合物について、化合物 5-エチル-5,10-ジヒドロ-3,7,8,10-テトラメチル-4a-[(トランス-2-フェニルシクロプロピル)アミノ]-ベンゾ[g]プテリジン-2,4(3H,4aH)-ジオンは除かれることが好ましい。

【0229】

本発明は、また、本明細書の上記に定義および記載される式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を提供し、それには、本明細書に記載の式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの好ましい実施態様において定義される化合物(ここで、該式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物は、適宜、光学活性な立体異性体である)も含まれる。

【0230】

従って、本発明は、
Aが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^1 で置換されており；
Bが、H、 R^1 または $-L^1-E$ であり；
Eが、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたは該ヘテロアリールは、適宜、1個以上の R^2 で置換されており；
 L^1 が、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル)-、 C_{1-4} アルキレンまたはヘテロ C_{1-4} アルキレンであり；
 L^2 が結合であって、Dが、

(i)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(ii)少なくとも1つの飽和複素環を含む7~15員多環式環系(ここで、該多環式環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(i)または(ii)は、式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(i)または(ii)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(i)または(ii)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(i)または(ii)は、適宜、1個以上の R^3 で置換されている)

から選択される環状基であるか、あるいは、

L^2 が C_{1-4} アルキレンであって、Dが、

(iii)N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む3~7員単環式飽和複素環、あるいは、

(iv)少なくとも1つの複素環を含む7~15員多環式飽和環系(ここで、該多環式飽和環系は、N、OまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む)

(ここで、該環状基(iii)または(iv)は該式Iの化合物の残部に環内C原子を介して結合しており、

該環状基(iii)または(iv)中の1個以上の環内C原子は、適宜、酸化されてCO基を形成し、
該環状基(iii)または(iv)中の1個以上のS原子は、存在する場合、適宜、酸化されて、独立して、SO基またはSO₂基を形成し、そして、

該環状基(iii)または(iv)は、適宜、1個以上のR³で置換されている)

から選択される環状基であり;

各R¹が、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され;

各R²が、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され;

各R³が、独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、シクリル、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ニトロ、ハロ、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、シアノ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、C₁₋₈アルコキシ、アシル、カルボキシル、O-カルボキシ、C-カルボキシ、カルバメートまたはウレアから選択され;そして、

各R^w、R^x、R^yおよびR^zが、独立して、水素、ハロまたはC₁₋₄アルキルから選択される、式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物を提供し、

ここで、該式Iの化合物は光学活性な立体異性体である。

【0231】

本発明は、シクロプロピルアミノ誘導体である化合物に関するものである。シクロプロピルイミノ化合物は含まれない。従って、例えば、(S,Z)-N-(2,3-ジクロロフェニル)-3-オキソ-1-(((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)イミノ)テトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7(3H)-カルボキサミド、(S,Z)-tert-ブチル 3-オキソ-1-(((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)イミノ)テトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7(3H)-カルボキシレートまたは3H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン、ヘキサヒドロ-1-[[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]イミノ]-, (8aS)-といった化合物は、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の定義に含まれない。

【0232】

さらなる態様において、本発明は、LSD1の選択的阻害剤である化合物の同定方法であって、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物(好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物)を選択するかまたは提供すること、ならびにアッセイ(例えば以降でより詳細に記載するもの)を用いて該化合物のLSD1ならびにMAO-Aおよび/またはMAO-Bを阻害する能力を決定することを含む、該方法を提供し、ここで、MAO-Aおよび/またはMAO-Bより大きい程度までLSD1を阻害する化合物をLSD1選択的阻害剤として同定する。LSD1選択的阻害剤は、MAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するIC₅₀値よりも低いLSD1に対するIC₅₀値を有する。好ましくは、LSD1に対するIC₅₀値は、MAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するものよりも2倍低い。この実施態様の一態様において、該LSD1 IC₅₀値は、MAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するIC₅₀値より少なくとも5倍低い。この実施態様の一態様において、該LSD1 IC₅₀値は、MAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するIC₅₀値より少なくとも10倍低い。好ましくは、選択的LSD1阻害剤は、MAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するIC₅₀値よりも>50倍、好ましくは>100倍低いLSD1に対するIC₅₀値を示す。

【0233】

不斉中心が、本明細書に記載の式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物に存在する。本発明は、式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物の全ての個々の立体化学的異性体(ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマー、ならびにd-異性体およびl-異性体((+)-異性体および(-)-異性体))を含む)、およびそれらのいずれの混合物(完全もしくは部分的に平衡化された混合物を含む)を包含することが理解されるべきである。本発明の化合物の個々の立体異性体は、実施例にも示される通り、市販のキラル出発物質からか、または立体異性体の混合物からの分離により、合成的に製造され得る。エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物の分離方法は当業者には周知である。例えば、ジアステレオマーの

混合物は、従来の分離技法（例えば、再結晶化またはクロマトグラフィー）によって分離され得る。エナンチオマー生成物の混合物は、ジアステレオマーの混合物への変換とその後の再結晶化もしくはクロマトグラフ法（キラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離）、またはいずれの他の適切な当分野で公知のキラル分割方法を用いた分離によって、分離され得る。特定の立体化学の出発化合物は、市販されているか、あるいは当分野で公知の技法によって製造されて分割され得る。

【0234】

加えて、本明細書に記載の化合物は幾何異性体として存在してもよい。本発明は、全ての、シス、トランス、シン、アンチ、反対側（entgegen）（E）、および同じ側（zusammen）（Z）異性体、ならびにそれらの混合物を含む。

10

【0235】

さらに、化合物は互変異性体として存在してもよく；全ての互変異性体が本発明により提供される。

【0236】

本発明の化合物は、1個以上の塩基性窒素原子を含むので、有機酸または無機酸との塩を形成しうる。本発明の化合物はまた、1個以上の酸性プロトンを含むので、それらは塩基との塩も形成しうる。用いられ得る塩のタイプに制限はないが、ただし、治療目的で用いる場合にはこれらは医薬的に許容される。本発明の化合物の塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間に得られ得るか、あるいは、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物を、従来の方法において対応する塩を得るのに十分な量の望ましい酸もしくは塩基で処理することにより得られ得る。式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の全ての塩（医薬的に許容される塩を含む）が本発明の範囲内に含まれる。一実施態様において、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物は、塩の形態で提供される。より好ましい実施態様において、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物は、医薬的に許容される塩の形態で提供される。一実施態様において、そのような医薬的に許容される塩は、塩酸塩、例えば、一塩酸塩、二塩酸塩、または三塩酸塩である。

20

【0237】

加えて、本明細書に記載の化合物は、医薬的に許容される溶媒（例えば、水、エタノールなど）との非溶媒和ならびに溶媒和形態で存在し得る。水との溶媒和形態は水和物として知られる。一般に、該溶媒和形態は該非溶媒和形態と同等と見なされる。従って、本発明は、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（またはそのいずれの塩）の非溶媒和および溶媒和形態に関する。

30

【0238】

式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物は、異なる物理的形態、すなわち、アモルファスおよび結晶形態で存在してもよい。さらに、本発明の化合物は2つ以上の形態で結晶化する能力（結晶多形として知られる特徴）を有してもよい。多形は、当分野で周知の様々な物理的性質（例えば、X線回折パターン、融点または溶解性）によって区別され得る。本発明の化合物の全ての物理的形態（その全ての多形体（多形としても知られる）を含む）が、本発明の範囲内に含まれる。

【0239】

本発明は、さらに、全ての非標識および同位体で標識された形態の式I、Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物を包含する。一実施態様において、本発明は、重水素化形態の式I、IaおよびIa-1の化合物に関する。

40

【0240】

本発明は、また、本明細書に記載および定義される式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物（好ましくは式I、Ia、またはIa-1の化合物、より好ましくは式IaまたはIa-1、そして最も好ましくは式Ia-1の化合物）に関するものであり、ここで、シクロプロピル部分上の該置換基-A-Bおよび-NH-L²-Dはトランス配置であり、さらに、該化合物は光学活性である。本明細書で用いる用語「光学活性」は、化合物の偏光面を回転させる能力を言う。

【0241】

50

別の態様において、本発明は、本明細書に記載および定義される式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の実質的に純粋で光学活性な立体異性体（ここで、シクロプロピル部分上の該置換基-A-Bおよび-NH-L²-Dはトランス配置である）、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、ならびに薬物としてのその使用に関する。本明細書で用いる「実質的に純粋な」は、90モル%以上の目的の立体異性体および10モル%以下のいずれの他の立体異性体が存在すること、好ましくは、95モル%以上の目的の立体異性体および5モル-%以下のいずれの他の立体異性体が存在すること、より好ましくは、98モル%以上の目的の立体異性体および2モル%以下のいずれの他の立体異性体が存在すること、さらに好ましくは、99モル%以上の目的の立体異性体および1モル%以下のいずれの他の立体異性体が存在すること、そしてさらに好ましくは、99.5モル%以上の目的の立体異性体および0.5モル%以下のいずれの他の立体異性体が存在することを意味する。本明細書に記載および定義され、シクロプロピル部分上の該置換基-A-Bおよび-NH-L²-Dがトランス配置である、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物の実質的に純粋で光学活性な立体異性体は、疾患または障害（とりわけ、がん、神経疾患、またはウイルス感染症）の治療または予防に有用である。

【発明を実施するための形態】

【0242】

定義:

本明細書中のいずれの定義は、複合構造の基を表すためにいずれの他の定義と組み合わせられて用いられてもよい。慣例により、いずれのそのような定義の後続の要素は親部分に結合するものである。

【0243】

本明細書で用いる用語「アシル」とは、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはいずれの他の部分に結合したカルボニルを言い、ここで、該カルボニルに結合した原子は炭素である。好ましくは、該用語「アシル」とは式-C(=O)Rⁿの基を言い、ここで、Rⁿはアルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを表す。「アセチル」基とは、-C(=O)CH₃基を言う。「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」基とは、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアルキル基を言う。そのような基の例としては、限定はされないが、メチルカルボニルまたはエチルカルボニルが挙げられる。アシル基の例としては、限定はされないが、ホルミル、アルカノイルまたはアロイルが挙げられる。

【0244】

本明細書で用いる用語「アルケニル」は、1個以上の二重結合を有し、2~20個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素基を言う。C₂₋₈アルケニルは、2~8個の炭素原子を有するアルケニル基である。

【0245】

本明細書で用いる用語「アルコキシ」とは、アルキルエーテル基(すなわち、式アルキル-O-の基)を言い、ここで、該用語アルキルは以下に定義される通りである。適切なアルキルエーテル基の例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、またはn-ペントキシが挙げられる。該用語C_{1-z}アルコキシとは、該アルキル部分が1~z個の炭素原子を有するアルコキシ基を言う;例えば、C₁₋₈アルコキシは、該アルキル部分がC₁₋₈アルキルであるアルコキシ基である(すなわち、式C₁₋₈アルキル-O-の基)。

【0246】

本明細書で用いる用語「アルキル」とは、1~20個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキル基を言う。C_{1-z}アルキルは1~z個の炭素原子を有するアルキルである;従って、C₁₋₈アルキルは1~8個の炭素原子を有し、C₁₋₄アルキルは1~4個の炭素原子を有し、C₁₋₂アルキルは1~2個の炭素原子を有する。アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオ-ペンチル、iso-アミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、またはノニルが挙げられる。

【0247】

本明細書で用いる用語「 C_{1-4} アルキレン」とは、2つの位置で結合した C_{1-4} アルキル基、すなわち、アルカンジイル基を言う。例としては、限定はされないが、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンが挙げられる。従って、該用語「 C_{1-4} アルキレン」とは、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレン基を言う。「直線状の C_{1-4} アルキレン」とは、1~4個の炭素原子を有する直鎖アルキレン基、すなわち、 $-(CH_2)_y$ -基（式中、 y は1、2、3または4である）を言う。

【0248】

本明細書で用いる用語「アルキニル」とは、1個以上の三重結合を有し、2~20個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素基を言う。 C_{2-8} アルキニルは2~8個の炭素原子を有する。アルキニル基の例としては、限定はされないが、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、3-メチルブチン-1-イル、またはヘキシン-2-イルが挙げられる。

10

【0249】

本明細書で用いる用語「アミド」とは、以下に記載のように、カルボニル基(例えば、 $-C(=O)NRR'$)またはその逆である($-N(R)C(=O)R'$)を介して親分子部分に結合したアミノ基を言う。「アミド」は、本明細書に定義される「C-アミド」および「N-アミド」を包含する。RおよびR'は、本明細書に定義される通りである。

【0250】

本明細書で用いる用語「C-アミド」とは、 $-C(=O)NRR'$ 基（RおよびR'は本明細書で定義される通りである）を言う。

20

【0251】

本明細書で用いる用語「N-アミド」とは、 $-N(R)C(=O)R'$ 基（RおよびR'は本明細書で定義される通りである）を言う。

【0252】

本明細書で用いる用語「アミノ」とは-NRR'を言い、ここで、RおよびR'は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される。加えて、RおよびR'は、結合してヘテロシクリルを形成してもよい。「アミノ」基の例としては、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)および $-N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)が挙げられるが、それに限定されない。

30

【0253】

本明細書で用いる用語「アリール」とは、環内原子が全て炭素である、1つの環、または一緒に縮合した2もしくは3つの環を含む炭素環式芳香族系を言う。該用語「アリール」基としては、限定はされないが、フェニル、ナフチル、またはアントラセニルといった基が挙げられる。該用語「単環式アリール」とは、フェニルを言う。

【0254】

本明細書で用いる用語「アリールオキシ」とは、オキシ($-O-$)を介して親分子部分に結合したアリール基を言う。

【0255】

本明細書で用いる用語「カルバメート」とは、本明細書に定義されるO-カルバミルまたはN-カルバミル基を言う。N-カルバミル基とは、 $-NR-COOR'$ （式中、RおよびR'は本明細書に定義される通りである）を言う。O-カルバミル基とは、 $-OCO-NRR'$ （式中、RおよびR'は本明細書に定義される通りである）を言う。

40

【0256】

本明細書で用いる用語「カルボニル」は、単独の場合、ホルミル $-C(=O)H$ を含み、結合される場合、 $-C(=O)-$ 基である。

【0257】

本明細書で用いる用語「カルボキシル」または「カルボキシ」とは、 $-C(=O)OH$ または対応する「カルボキシレート」アニオン（例えば、カルボン酸塩である）を言う。

【0258】

50

「O-カルボキシ」基とは、 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 基（式中、Rは本明細書に定義される通りである）を言う。

【0259】

「C-カルボキシ」基とは、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 基（式中、Rは本明細書に定義される通りである）を言う。

【0260】

本明細書で用いる用語「シアノ」とは、 $-\text{CN}$ を言う。

【0261】

本明細書で用いる用語「カルボシクリル」とは、飽和または部分飽和の単環式または縮合二環式もしくは三環式基を言い、ここで、該環系の環内原子は全て炭素であり、各環部分は3～12個の炭素原子の環員を含む。「カルボシクリル」はカルボシクリル環系に縮合したベンゾを包含する。カルボシクリルのある基は、5～7個の炭素原子を有する。カルボシクリル基の例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、またはアダマンチルが挙げられる。

10

【0262】

本明細書で用いる用語「シクロアルキル」とは、飽和単環式、二環式、または三環式基を言い、ここで、該環系の環内原子は全て炭素であり、各環部分は3～12個の炭素原子の環員を含む。 C_{3-6} シクロアルキルは3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。シクロアルキル基の例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはアダマンチルが挙げられる。

20

【0263】

本明細書で用いる用語「シクリル」とは、本明細書に定義されるアリール、ヘテロシクリル、またはカルボシクリル基を言う。

【0264】

本明細書で用いる用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を言う。

【0265】

本明細書で用いる用語「ハロアルコキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に結合したハロアルキル基(下記に定義される)を言う。ハロ C_{1-8} アルコキシ基とは、ハロアルコキシ基を言い、ここで、該ハロアルキル部分は1～8個のC原子を有する。ハロアルコキシ基の例としては、限定はされないが、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、または3-クロロプロポキシが挙げられる。

30

【0266】

本明細書で用いる用語「ハロアルキル」とは、上記の意味を有するアルキル基を言い、ここで、1個以上の水素はハロゲンで置き換えられている。ハロ C_{1-8} アルキル基とは、ハロアルキル基を言い、ここで、該アルキル部分は1～8個のC原子を有する。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、ポリハロアルキル基が含まれる。1つの例として、モノハロアルキル基は、該基内にヨード、プロモ、クロロまたはフルオロ原子を有している。ジハロまたはポリハロアルキル基は、2個以上の同一のハロ原子、または異なるハロ基の組み合わせを有している。ハロアルキル基の例としては、限定はされないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルまたはジクロロプロピルが挙げられる。

40

【0267】

本明細書で用いる用語「ヘテロアルキル」とは、直線状または分枝状のアルキル鎖を言い、ここで、該アルキル鎖を形成する1、2、または3個の炭素は、各々、O、N、およびSからなる群から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられており、該窒素および/また

50

は硫黄ヘテロ原子(存在する場合)は、適宜、酸化されていてよく、該窒素ヘテロ原子(存在する場合)は、適宜、四級化されていてよい。該ヘテロ原子O、NおよびSは、例えば、該ヘテロアルキル基の末端または内側のポジションに位置していてよい(すなわち、該ヘテロアルキルは該ヘテロ原子または炭素原子を介して分子の残部に結合していてよい)。最大2個のヘテロ原子が連続していてよい(例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ など)。従って、「ヘテロアルキル」基のさらなる例は、直線状または分枝状のアルキル基であり、その中で、2個の連続した炭素原子は各々、ヘテロ原子SおよびNで置き換えられていてよく、該硫黄ヘテロ原子はさらに酸化されており、その結果、例えば、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}(\text{アルキル})$ または $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{アルキル})(\text{アルキル})$ などの部分が得られる。

【0268】

本明細書で用いる用語「ヘテロ C_{1-4} アルキレン」とは、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子に結合した直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレン基(すなわち、直線状または分枝状の C_{1-4} アルカンジイル基)を言い、また、アルキレン基の炭素原子のうちの1個以上(例えば、1、2(存在する場合)または3(存在する場合))は、O、NまたはSから独立して選択されるヘテロ原子により各々置き換えられている直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレン基を言う。該窒素および/または硫黄ヘテロ原子(存在する場合)は、任意に酸化されていてよく、該窒素ヘテロ原子(存在する場合)は、任意に四級化されていてよい。ヘテロ原子O、NおよびSは、該ヘテロ C_{1-4} アルキレン基の末端および/または内側のポジションに位置していてよい。水素原子の存在は各炭素原子を置き換えているヘテロ原子の原子価に依存しうることが理解されるであろう。例えば、 $-\text{CH}_2-$ 基中の炭素原子がOまたはSで置き換えられている場合、得られる基は、各々、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であろう。一方で、該炭素原子がNで置き換えられている場合、 $-\text{N}(\text{H})-$ であろう。同様に、基 $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 中の中心の炭素原子がNで置き換えられている場合、得られる基は $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ であろう。「ヘテロ C_{1-4} アルキレン」基の例は、直線状または分枝状の C_{1-4} アルキレン基であり、その中で、2個の連続した炭素原子は、各々、ヘテロ原子SおよびNで置き換えられており、該硫黄ヘテロ原子はさらに酸化されており、その結果、例えば、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$ または $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ などの部分が得られる。

【0269】

本明細書で用いる用語「ヘテロアリール」とは、5~6員不飽和単環式環、または縮合二環式もしくは三環式環系を言い、その中で、該環は芳香族であり、少なくとも1つの環はO、S、およびNからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む。好ましいヘテロアリール基は5~6員単環式または9~10員二環式ヘテロアリール基である。ヘテロアリール基の例としては、限定はされないが、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、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、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、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、ベンゾイミダゾリル、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、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジニル、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、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、またはフロピリジニルが挙げられる。

【0270】

本明細書で用いる用語「ヘテロシクリル」または「複素環(“heterocycle”または“heterocyclic ring”)」は、各々、環員として少なくとも1個のヘテロ原子を含む、飽和、部分不飽和、または完全不飽和の単環式、二環式、または三環式の複素環基を言い、ここで、該少なくとも1個のヘテロ原子の各々は、独立して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択され、該窒素または硫黄原子は酸化されていてよい(例えば、 $-\text{N}=\text{O}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2-$)。加えて、ヘテロシクリルの炭素原子のうちの1、2、または3個は、適宜、酸化されていてよい(例えば、オキソ基または $=\text{O}$ が得られるように)。ヘテロシクリルのある基は、環員として1~4個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクリルの別の基は、環

10

20

30

40

50

員として1~2個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクリルのある基は、各環中に3~8個の環員を有する。ヘテロシクリルのさらに別の基は、各環中に3~7個の環員を有する。ヘテロシクリルのさらに別の基は、各環中に5~6個の環員を有する。「ヘテロシクリル」は、カルボシクリルまたはベンゾ環系に縮合したヘテロシクリル基を包含することを意図する。ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、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、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、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、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、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、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、またはイミダゾリジニルが挙げられる。ヘテロシクリルであるヘテロアリールの例としては、限定はされないが、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、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、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、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、ベンゾイミダゾリル、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、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、またはフロピリジニルが挙げられる。

【0271】

本明細書で用いる用語「ヘテロシクロアルキル」とは、完全に不飽和でない（例えば、ヘテロシクロアルキルの環系の1個以上が芳香族でない）ヘテロシクリル基を言う。ヘテロシクロアルキルの例としては、ピペラジニル、モルホリニル、ピペリジニル、またはピロリジニルが挙げられる。

【0272】

本明細書で用いる用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」とは、-OHを言う。

【0273】

本明細書で用いる用語「低級」は、他に具体的に定義されない場合、1~6個の炭素原子を含むことを意味する。

【0274】

本明細書で用いる用語「ニトロ」とは、-NO₂を言う。

【0275】

本明細書で環に関して用いる用語「飽和した」は、該環がいずれの不飽和も含まないことを意味する。

【0276】

本明細書で用いる用語「スルホネート」、「スルホン酸」および「スルホン基の(sulfonic)」とは、-SO₃H基を言い、スルホン酸としてのそのアニオンは塩形成において用いられる。

【0277】

本明細書で用いる用語「スルフィニル」とは、-S(=O)(R) (Rは本明細書に定義される通りである)を言う。

【0278】

本明細書で用いる用語「スルホニル」とは、-S(=O)₂R (Rは本明細書に定義される通りである)を言う。

【0279】

本明細書で用いる用語「スルホンアミド」とは、本明細書に定義されるN-スルホンアミドまたはS-スルホンアミド基を言う。

【0280】

本明細書で用いる用語「N-スルホンアミド」とは、 $RS(=O)_2N(R')$ -基（RおよびR'は本明細書に定義される通りである）を言う。例となる限定されないN-スルホンアミド基は、 $-NHSO_2$ アルキル、例えば、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHSO_2CH_2CH_3$ または $-NHSO_2$ （イソプロピル）、ならびに、 $-NHSO_2$ （適宜置換されたアリール）、例えば、 $-NHSO_2$ フェニル、 $-NHSO_2$ -(2-シアノフェニル)、 $-NHSO_2$ -(3-シアノフェニル)、 $-NHSO_2$ -(4-シアノフェニル)、 $-NHSO_2$ -(2-アミノフェニル)、 $-NHSO_2$ -(3-アミノフェニル)または $-NHSO_2$ -(4-アミノフェニル)である。

【0281】

本明細書で用いる用語「S-スルホンアミド」とは、 $-S(=O)_2NRR'$ 基（RおよびR'は本明細書に定義される通りである）を言う。

10

【0282】

本明細書で用いる用語「ウレア（urea）」とは、 $-N(R)C(=O)N(R)(R')$ 基（RおよびR'は本明細書に定義される通りである）を言う。

【0283】

単独で出現して数の指定がない用語Rまたは用語R'は、他に定義されない限り、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される部分を言う。

【0284】

R基が数の指定をされているかいないかに関わらず、全てのR基（R、R'および R^z （ここで $z=(1, 2, 3, \dots, z)$ ）を含む）、全ての置換基、および全ての用語は、群からの選択に関して、他の全てから独立していると理解されるべきである。いずれの変数、置換基、または用語（例えば、アリール、複素環、Rなど）が式または一般構造中に2回以上出現する場合、その定義は、各々、他の全てから独立している。当業者であれば、ある特定の基が、親分子に結合してよい、あるいは記載の通りどちらかの端からの元素の鎖中のポジションを占めていてよいことをさらに認識するであろう。従って、ほんの一例として、非対称の基（例えば、 $-C(=O)N(R)-$ ）は、炭素または窒素のいずれかにて親部分に結合してよい。

20

【0285】

本明細書で用いる用語「適宜置換された」とは、先行する（“preceding”または“antecedent”）基が置換されていても無置換であってもよいことを意味する。置換されている場合であって他に特別の定めのない限り、「適宜置換された」基の置換基には、制限されることなく、以下の基または具体的に指定された一連の基から独立して選択される、単独または組み合わせられた、1個以上の置換基が含まれうる：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、ヘテロアリール、ピリジル、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級ペルハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、 N_3 、SH、 SCH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、カルバメート、およびウレア。該2個の置換基は結合して、縮合した5-、6-、または7員の炭素環または複素環（0~3個のヘテロ原子を含む）を形成してもよい（例えば、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成する）。適宜置換された基は、無置換（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、完全置換（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）、一置換（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）、または完全置換と一置換の間での置換（例えば、 $-CH_2CF_3$ ）であってよい。置換基が置換について限定なしに列挙される場合、置換および無置換形態の両方が包含される。置換基が「置換された」と限定される場合、とりわけ該置換形態を意図する。加えて、特定の部分に対する異なる任意の置換基が必要に応じて記載されてもよく；これらの場合、任意の置換は定義の通りであり、「適宜、~で置換された」というフレーズの直後でありうる。1つの具体的な定義において、任意の置換基は、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキ

30

40

50

ル、ハロアルコキシ、 $-N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH(\text{シクロアルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-S(=O)_2(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、またはテトラゾリルから選択される。

【0286】

本明細書で用いる用語「任意の置換基」は、対応する置換基が存在していてもいなくてもよいことを意味する。従って、1、2または3個の任意の置換基を有する化合物は、無置換であっても、1、2または3個の置換基で置換されていてもよい。

【0287】

本明細書で用いる用語「疾患を治療すること」とは、該疾患の進行を遅らせるかまたは好転させることを言う。疾患を治療することには、該疾患の症状を治療することおよび/または症状を減少させることが含まれる。

【0288】

本明細書で用いる用語「疾患を予防すること」とは、疾患またはその症状の発症を遅延させることを言う。疾患または障害を予防することには、該疾患またはその症状の発症を阻止することが含まれ得る。

【0289】

本明細書で用いる用語「用量単位」とは、物理的に別個の単位、例えば、ヒト患者に対する単一の用量として適切なカプセル剤または錠剤を言う。各単位は、目的の治療効果が得られる望ましい薬物動態プロファイルをもたらすことが見いだされたかまたはそう考えられている、予め決められた量の式Iの化合物を含む。該用量は、式Iの化合物、ならびに少なくとも1つの医薬的に許容される担体、塩、賦形剤、またはそれらの組み合わせを含む。

【0290】

本明細書で用いる用語「対象」または「患者」または「個体」（例えば、治療または予防が必要な対象）は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、齧歯類（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科動物（murine）（例えば、マウス）、イヌ科動物（例えば、イヌ）、ネコ科動物（例えば、ネコ）、ウマ科動物（例えば、ウマ）、霊長類、真猿類（例えば、サル（monkey）または類人猿）、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）、類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、またはヒトであってよい。用語「真核生物」、「動物」、「哺乳動物」などの意味は、当分野において周知であり、例えば、Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag)から推定され得る。本発明においては、とりわけ、経済学的、農学的または科学的に重要な動物を治療することを想定する。科学的に重要な生物としては、限定はされないが、マウス、ラット、およびウサギが挙げられる。下等生物、例えば、ショウジョウバエ（キイロショウジョウバエなど）および線形動物（カエノラブディティス・エレガンス（*Caenorhabditis elegans*）など）もまた、科学的アプローチにおいて用いられうる。農学的に重要な動物の非限定的な例は、ヒツジ、ウシおよびブタであり、一方で、例えば、ネコおよびイヌは経済的に重要な動物とみなされうる。好ましくは、該対象/患者/個体は哺乳動物であり；より好ましくは、該対象/患者/個体はヒトまたはヒト以外の哺乳動物（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、サル、類人猿、マーモセット、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル、ヒツジ、ウシ、またはブタなど）であり；さらに好ましくは、該対象/患者/個体はヒトである。

【0291】

本明細書で用いる用語「用量（“dose”または“dosage”）」とは、個体が1回に摂取するかまたは投与される活性成分の量を言う。例えば、40 mgの用量の式Iの化合物は、1日2回の投与レジメンの場合、個体が40 mgの式Iの化合物を1日2回（例えば、午前中に40 mgおよび晩に40 mg）摂取することを言う。40 mgの用量の式Iの化合物は、2以上の用量単位（例えば、錠剤形態で2つの20 mgの用量単位の式Iの化合物、またはカプセル剤形態で2

10

20

30

40

50

つの20 mgの用量単位の式Iの化合物)に分割され得る。

【0292】

本明細書で用いる用語「治療上有効な量」(例えば、本発明の化合物の治療上有効な量)とは、対象において目的の生物学的効果(例えば、治療効果)を得るのに十分な量と言う。従って、化合物の治療上有効な量は、疾患または障害に罹患しているかまたは罹患しやすい対象に投与した場合に、疾患もしくは障害の治療もしくは予防、および/または疾患もしくは障害の発症もしくは進行の遅延、および/または疾患もしくは障害の1つ以上の症状の軽減に十分である量であってよい。

【0293】

本明細書で用いる「医薬的に許容されるプロドラッグ」は、生理的条件下においてまたは加溶媒分解によって、特定の化合物またはそのような化合物の医薬的に許容される塩に変換されうる化合物である。

【0294】

本明細書で用いる「医薬的に許容される塩」は、特定の化合物の遊離酸および遊離塩基の生物学的有効性を保持して、生物学的にまたはそれ以外でも望ましくないものでない塩を意味することを意図する。本発明で用いるための化合物は、十分に酸性か、十分に塩基性か、または両方の官能基を有してよく、従って、多くの無機または有機塩基ならびに無機および有機酸のいずれかと反応して、医薬的に許容される塩を形成する。医薬的に許容される塩の例としては、本発明の化合物と鉱酸もしくは有機酸との反応により製造される塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、硫化物、ヨウ化物、硝酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4 ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、マンデル酸塩、ビルビン酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、またはサリチル酸塩が挙げられる。本発明の化合物が酸性部分を有する場合、その適切な医薬的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩;アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩;ならびに、適切な有機リガンド(organic ligand)(例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、リジン、アルギニン、N-メチルグルカミン、プロカインなど)と形成される塩が挙げられうる。医薬的に許容される塩は当分野で周知である。

【0295】

本明細書で用いる「医薬的に許容される担体」または「医薬的に許容される賦形剤」とは、非-API(APIとは医薬品有効成分を言う)物質(例えば、医薬品の製剤化において用いられる、崩壊剤、結合剤、充填剤および滑沢剤)を言う。それらは、一般的に、確立された政府標準規格(米国食品医薬品局および欧州医薬品庁により公布されているものを含む)に準じて、ヒトへの投与において安全である。医薬的に許容される担体または賦形剤は、当業者に周知である。

【0296】

本明細書で用いられる化学的描画において、例えば、上記の特定のD環についての描画において、波線は化合物の残部への結合点を表す。

【0297】

当業者によって理解される通り、置換基のリスト中のある特定の変数は、反復的(同一

10

20

30

40

50

の置換基について異なる名称)、該リスト中の他の用語に包括的、および/または、他の用語と内容において部分的に重複である。本発明の化合物において、当業者は、置換基が多くのポジションを介して分子の残部に結合してもよいことを認識し、また、該好ましいポジションについては実施例において説明する。

【0298】

本発明の化合物は、予期せぬほど強力で選択的なLSD1の阻害剤である。「オフターゲット」の阻害を回避することにより、不必要または望ましくない副作用(MAO-Aに関連するチーズ効果など)を回避することができる。従って、本発明の化合物は、LSD1に関連するいずれの疾患または障害の治療または予防に有用である。該疾患または障害には、とりわけ、がん、神経疾患およびウイルス感染症が含まれる。

10

【0299】

好ましくは、式Iの化合物(式Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物を含む)ならびにいずれのその塩および溶媒和物は、がんの治療または予防のため、最も好ましくは、がんの治療において用いられる。本発明の化合物を用いて治療(または予防)されうるがんとしては、限定はされないが:

白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ性血病(CLL)、急性リンパ性血病(ALL)、またはヘアリー細胞白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、およびリンパ腫(例えば、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫))といった血液、骨髄およびリンパ節のがんを含む血液学的ながん(Hematologic cancer)(本明細書において血液のがん(blood cancer)とも称される);

20

乳がん、(浸潤性の腺管がん、非浸潤性(in situ)腺管がん、小葉がんならびに腺管および小葉がんの混合を含む);

肺がん、例えば、気管支原性肺がん(例えば、扁平細胞がん、未分化小細胞がん、未分化大細胞がん、腺がん)、肺胞(細気管支)がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫(chondromatous hamartoma)、および中皮腫;

消化管がん、例えば、食道(例えば、有棘細胞がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(例えば、カルシノーマ、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(例えば、導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ)、小腸(例えば、腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、および大腸(例えば、腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫);

30

泌尿生殖器がん、例えば、腎臓(例えば、腺がん、ウィルムス腫瘍(腎芽細胞腫)、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(例えば、有棘細胞がん、移行上皮がん、腺がん)、前立腺(例えば、腺がん、肉腫)、および精巣(例えば、精上皮腫、テラトーマ、胚性がん腫、テラトカルシノーマ、絨毛がん、肉腫、間質細胞腫(interstitial cell carcinoma)、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫);

肝臓がん、例えば、ヘパトーマ(肝細胞がん)、胆管細胞がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、および血管腫;

骨がん、例えば、骨肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性骸骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫;

40

神経系のがん、例えば、頭蓋(例えば、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(例えば、髄膜腫、骨髄肉腫、神経膠腫症)、脳(例えば、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性の腫瘍)、脊髄の神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、および肉腫;

婦人科のがん、例えば、子宮(例えば、子宮内膜がん)、子宮頸部(例えば、子宮頸がん、前腫瘍状態の(pre-tumor)子宮頸部異形成)、卵巣(例えば、卵巣がん(漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類のがん)、顆粒膜-莢膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性テラトーマ)、外陰部(例えば、有棘細胞がん、上皮内がん、腺

50

がん、線維肉腫、黒色腫)、腔(例えば、明細胞がん、有棘細胞がん、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫))、および卵管(がん);
心臓のがん、例えば、肉腫(例えば、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫およびテラトーマ;
皮膚がん、例えば、悪性黒色腫、基底細胞がん、有棘細胞がん、およびカボジ肉腫;ならびに、
副腎がん、例えば、神経芽腫、
といったがんが挙げられる。

【0300】

従って、一実施態様において、本発明の化合物は、がんの治療または予防、とりわけ、がんの治療のために用いられ、ここで、該がんは、血液のがん、白血病、リンパ腫、乳がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、悪性脳腫瘍(brain cancer)、神経芽腫、膀胱がん、肝臓がん、肉腫、骨髄腫または皮膚がんから選択される。別の実施態様において、本発明の化合物は、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ性血病(CLL)、急性リンパ性血病(ALL)、またはヘアリー細胞白血病)、リンパ腫および骨髄腫を含む血液のがん(血液学的ながんとしても知られる)、前立腺がん、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、悪性脳腫瘍または皮膚がんの治療または予防のため(とりわけ、治療のため)に用いられる。好ましい実施態様において、式Iの化合物(式Ia、Ia-1、IbおよびIcの化合物を含む)は、血液のがん 10
の治療のために用いられる。より好ましくは、式Iの化合物(式Ia、Ia-1、IbおよびIcの 20
化合物を含む)は、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性リンパ性血病(CLL)、急性リンパ性血病(ALL)、およびヘアリー細胞白血病を含む白血病の治療のために用いられる。

【0301】

典型的には、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物は、全体重に基づいて1日当たり約0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 約100 mg/kg の量で有効であり得る。活性成分を、一度に投与してもよい、あるいは、いくつかの小用量に分割して、所定の時間間隔にて投与してもよい。各投与に適切な用量単位は、例えば、約1 μg ~ 約2000 mg 、好ましくは約5 μg ~ 約1000 mg であり得る。さらに好ましくは、投与する活性成分の量は、1日当たり約5 μg ~ 約100 mg である。これらの用量は、特定の化合物の薬物動態パラメータおよび他のADME特性ならびに特定の疾患状態における該化合物の有効性に依存するであろう。 30

【0302】

上記の用量範囲はほんの一例であり、本発明の範囲を制限するものではないことが理解されるべきである。当業者には明らかであるように、各活性化合物についての治療上有効な量は、限定はされないが、用いる化合物の活性、該活性化合物の患者体内における安定性、軽減すべき症状の重症度、治療する患者の全体重、投与経路、体による該活性化合物の吸収、分布、および排出の容易さ、治療する患者の年齢および感受性などを含む因子によって変化し得る。投与量は、該様々な因子が経時的に変化するのに伴って調整され得る。

【0303】

本発明の化合物は、療法での使用のためにそれ自体を直接投与されうることが可能であるが、典型的には、医薬組成物(医薬品有効成分としての該化合物を1個以上の医薬的に許容される賦形剤もしくは担体と一緒に含む)の形態で投与される。

【0304】

本発明の化合物は、所望の目的を達成するいずれの方法によって投与されうる。例としては、経口、非経口、静脈内、皮下または局所的経路による投与が挙げられる。

【0305】

経口デリバリーのために、該活性化合物を、医薬的に許容される担体、例えば、結合剤(例えば、ゼラチン、セルロース、トラガントガム)、賦形剤(例えば、デンプン、ラクトース)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素)、崩壊剤(例えば、ア 50

ルギン酸、プリモジェル (Primogel)、およびコーンスターチ)、ならびに甘味剤または香味剤(例えば、グルコース、スクロース、サッカリン、サリチル酸メチル、およびペパーミント)を含む製剤中に組み込むことができる。該製剤は、封入ゼラチンカプセル剤または圧縮錠剤の形態で、経口的に送達され得る。カプセル剤および錠剤は、いずれの従来の技法で製造され得る。また、該カプセル剤および錠剤を当分野で公知の様々なコーティングによりコートして、該カプセル剤および錠剤の香味、食味、色、および形状を改変することができる。加えて、液体担体(例えば、脂肪油)をカプセル剤中に含むことができる。

【0306】

適切な経口製剤は、また、懸濁剤、シロップ剤、チューインガム剤、ウエハー剤 (wafer)、エリキシル剤などの形態であることができる。必要に応じて、特殊な形態の香味、食味、色、および形状を改変するために従来の剤を含むこともできる。加えて、嚥下できない患者における便利な経腸栄養管による投与のために、該活性化合物を、許容される親油性の植物油ビヒクル(例えば、オリーブ油、コーン油およびペニバナ油)中に溶解させることができる。

【0307】

該活性化合物は、また、液剤または懸濁剤の形態で、あるいは凍結乾燥形態のカプセル剤を使用前に液剤または懸濁剤形態へ変換させて、非経口的に投与され得る。該製剤において、希釈剤または医薬的に許容される担体(例えば、無菌の水および生理食塩水バッファー)が用いられ得る。他の従来の溶媒、pHバッファー、安定剤、抗菌剤、界面活性剤、および抗酸化剤は全て、含まれ得る。例えば、有用な成分として、塩化ナトリウムバッファー、酢酸バッファー、クエン酸バッファーもしくはリン酸バッファー、グリセリン、ブドウ糖、固定油、メチルパラベン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、硫酸水素ナトリウム、ベンジルアルコール、アスコルビン酸、などが挙げられる。非経口製剤は、いずれの従来の容器(例えば、バイアルおよびアンプル)中で保存され得る。

【0308】

局所投与の経路としては、経鼻、頬側、粘膜、直腸、または膣投与が挙げられる。局所投与のために、該活性化合物は、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、粉末剤、ペースト剤、スプレー剤、懸濁剤、滴剤およびエアロゾル剤に製剤化され得る。従って、1つ以上の増粘剤、湿潤剤、および安定剤を該製剤中に含むことができる。該剤の例としては、限定はされないが、ポリエチレングリコール、ソルビトール、キサンタンガム、ワセリン、蜜蝋、または鉱油、ラノリン、スクアレン、などが挙げられる。局所投与のある特殊な形態は経皮パッチにより投与される。経皮パッチの製造方法は、例えば、Brownら(1988) Ann. Rev. Med. 39:221-229に開示されており、それは引用により本明細書に援用される。

【0309】

活性化合物の持続放出のための皮下埋め込み(subcutaneous implantation)もまた、適切な投与経路であってよい。これは、いずれの適切な製剤の活性化合物を皮下腔(例えば、前腹壁の真下)に埋め込むための外科的手技を必要とする。例えば、Wilsonら(1984) J. Clin. Psych. 45:242-247を参照。該活性化合物の持続放出のために、ハイドロゲルを担体として用いることができる。ハイドロゲルは、一般に、当分野で公知である。それらは典型的には、高分子量の生体適合性ポリマーをネットワーク中に架橋させることによって製造され、水中で膨張してゲル状物質を形成する。好ましくは、ハイドロゲルは、生分解性または生体吸収性である。本発明の目的において、ポリエチレングリコール、コラーゲン、またはポリ(グリコール酸-co-L-乳酸)製のハイドロゲルが有用でありうる。例えば、Phillipsら(1984) J. Pharmaceut. Sci., 73: 1718-1720.を参照。

【0310】

また、該活性化合物は、水溶性非免疫原性非ペプチド製高分子量ポリマーと複合して、ポリマー複合体を形成することができる。例えば、活性化合物はポリエチレングリコールに共有結合して複合体を形成している。典型的には、そのような複合体は、溶解性および

安定性の向上、ならびに毒性および免疫原性の低下を示す。従って、患者に投与される場合、該複合体中の活性化合物は、体内でのより長い半減期を有し、そしてより良好な有効性を示す。一般に、Burnham (1994) Am. J. Hosp. Pharm. 15:210-218を参照。ペグ化タンパク質は、一般に、タンパク質補充療法において、ならびに他の療法での使用のために用いられる。例えば、ペグ化インターフェロン(PEG-イントロンA(登録商標))はB型肝炎の治療のために臨床的に用いられる。ペグ化アデノシンデアミナーゼ(アダジェン(登録商標))は重傷複合免疫不全症(SCIDS)を治療するために用いられる。ペグ化L-アスパラギナーゼ(オンキャスパー(ONCAPSPAR)(登録商標))は急性リンパ性血病(ALL)を治療するために用いられる。該ポリマーと該活性化合物間の共有結合が好ましく、および/または、該ポリマーそれ自体が生理的条件下において加水分解で分解可能である。「プロドラッグ」として知られるそのような複合体は、体内に活性化合物を容易に放出することができる。また、活性化合物の制御放出は、活性成分を当分野で一般に知られるマイクロカプセル、ナノカプセル、またはハイドロゲル中に組み込むことによって達成され得る。本発明の化合物の他の医薬的に許容されるプロドラッグとしては、限定はされないが、エステル、カーボネート、チオカーボネート、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの第四級誘導体、N-マンニツヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸複合体、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが挙げられる。

【0311】

また、リポソームは本発明の活性化合物の担体として用いられ得る。リポソームは、様々な脂質(例えば、コレステロール、リン脂質、脂肪酸および、それらの誘導体)製のミセルである。様々な改変脂質(modified lipid)もまた用いられ得る。リポソームは、該活性化合物の毒性を低下させること、およびその安定性を増大させることができる。活性成分を含むリポソーム懸濁液を製造する方法は、当分野において一般的に公知である。例えば、米国特許第4,522,811号; Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976)を参照。

【0312】

また、該活性化合物を別の活性な薬物と組み合わせて投与することもでき、そのことは同一の症状を相乗的に治療または予防するか、あるいは、該他の活性な薬物が本発明の活性化合物の効果に干渉しないかまたは悪影響を与えない限り、治療する患者の別の疾患もしくはは症状に有効である。そのような他の活性な薬物としては、限定はされないが、抗炎症薬、抗ウイルス薬、抗生物質、抗真菌薬、抗血栓薬、心血管治療薬、コレステロール低下薬、抗がん剤、抗高血圧症薬(hypertension drug)などが挙げられる。

【0313】

組み合わせ療法は、本発明の化合物および1つ以上のさらなる活性な薬物を含む単一の医薬剤形の投与、ならびに別個の医薬剤形中の本発明の化合物および各さらなる活性な薬物の投与を含む。別個で投与する場合、該投与は、同時、連続的または別々であることができ、本発明の化合物およびさらなる治療薬を、同じ投与経路かまたは異なる投与経路を介して投与することができる(例えば、1つの化合物を経口で投与し、他を静脈内投与することができる)。

【0314】

具体的には、式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物をがんの治療または予防に用いる場合、該化合物を、化学療法または放射線療法を含むがんの治療または予防において有用であることが知られている1つ以上のさらなる薬物と組み合わせて、投与することができる。

【0315】

典型的には、本発明の化合物との組み合わせ療法において、本発明の化合物により治療または予防されるがんに対して活性を有するいずれの抗悪性腫瘍薬を用いてもよい。本発明の化合物および方法と組み合わせて用いることができる抗悪性腫瘍薬の例としては、一般的に、および必要に応じて、アルキル化剤、代謝拮抗薬、エピポドフィロトキシン(epidophyllotoxin)、抗悪性腫瘍酵素(antineoplastic enzyme)、トポイソメラーゼ阻害

10

20

30

40

50

剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、白金配位錯体、生体応答修飾物質および増殖抑制物質、ホルモン/抗ホルモン治療薬および造血成長因子が挙げられる。抗悪性腫瘍薬の類の例としては、アントラサイクリン、ビンカ系薬物 (vinca drug)、マイトマイシン、ブレオマイシン、細胞傷害性ヌクレオシド (cytotoxic nucleoside)、エポチロン、デイスコデルモリド、プテリジン、ジイネン (diynene) およびポドフィロトキシンが挙げられる。それらの類の特に有用なメンバーとしては、例えば、カルミノマイシン、ダウノルビシン、アミノプテリン、メトトレキサート、メトプテリン、ジクロロメトトレキサート、マイトマイシンC、ポルフィロマイシン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド、ポドフィロトキシンまたはポドフィロトキシン誘導体 (例えば、エトポシド、エトポシドリン酸塩またはテニポシド)、メルファラン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ロイロシジン (leurosidine)、ビンデシン、ロイロシン、パクリタキセルなどが挙げられる。他の有用な抗悪性腫瘍薬としては、エストラムスチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ブレオマイシン、ゲムシチジン (gemcitabine)、イホスファミド (ifosamide)、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテバ、シタラビン、エダトレキサート (idatrexate)、トリメトレキサート、ダカルバジン、L-アスパラギナーゼ、カンプトテシン、CPT-11、トポテカン、シトシンアラビノシド (ara-C)、ピカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール (pyridobenzoindole) 誘導体、インターフェロンおよびインターロイキンが挙げられる。

【0316】

従って、本発明による式I、Ia、Ia-1、IbまたはIcの化合物をがんの治療または予防に用いることができ、ここで、該化合物は1つ以上の抗悪性腫瘍薬と組み合わせて投与される。組み合わせ療法において投与される抗悪性腫瘍薬は、必要に応じて：腫瘍血管新生阻害剤 (例えば、プロテアーゼ阻害剤、上皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤、または血管内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤)；細胞傷害性薬物 (例えば、代謝拮抗薬 (例えば、プリンおよびピリミジンアナログの代謝拮抗薬))；有糸分裂阻害薬 (例えば、微小管安定化剤または抗有糸分裂性アルカロイド (antimitotic alkaloid))；白金配位錯体；抗腫瘍抗生物質；アルキル化剤 (例えば、ナイトロジェンマスタードまたはニトロソウレア)；内分泌の薬物 (endocrine agent) (例えば、副腎皮質ステロイド、アンドロゲン、抗アンドロゲン、エストロゲン、抗エストロゲン、アロマターゼ阻害剤、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト、またはソマトスタチンアナログ)；または、過剰発現しており、および/またはそれ以外に腫瘍細胞で誤制御されている特定の代謝経路に関与している酵素または受容体を標的とする化合物 (例えば、ATPおよびGTPホスホジエステラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤 (例えば、セリン、トレオニンおよびチロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、エーベルソンプロテインチロシンキナーゼ)) および様々な増殖因子、それらの受容体およびそのキナーゼ阻害剤 (例えば、上皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤、血管内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤、線維芽細胞増殖因子阻害剤、インスリン様増殖因子受容体阻害剤および血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤))；ペプチダーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例えば、シクロオキシゲナーゼ-1またはシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤)；トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、トポイソメラーゼI阻害剤またはトポイソメラーゼII阻害剤)；あるいは、レチノイド剤 (retinoid agent) から選択されうる。

【0317】

本発明の化合物と組み合わせて抗悪性腫瘍薬として用いられ得るアルキル化剤は、例えば、ナイトロジェンマスタード (例えば、シクロホスファミド、メクロレタミン (クロルメチン)、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、ベンダムスチン、またはトロホスファミド)、ニトロソウレア (例えば、カルムスチン、ストレプトゾシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、プレドニムスチン、ラニムスチン、またはセムスチン)、アルキルスルホネート (例えば、ブスルファン、マンノスルファン、またはトレオスルファン)、アジリジン (例えば、ヘキサメチルメラミン (アルトレタミン)、トリエチレンメラミン、チオテバ (N,N'-トリエチレンチオホスホルアミド)、カルボコン、

またはトリアジコン)、ヒドラジン(例えば、プロカルバジン)、トリアゼン(例えば、ダカルバジン)、またはイミダゾテトラジン(例えば、テモゾロミド)であってよい。

【0318】

本発明の化合物と組み合わせて抗悪性腫瘍薬として用いられ得る白金配位錯体は、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、または四硝酸トリプラチン(triplatin tetranitrate)であってよい。

【0319】

本発明の化合物と組み合わせて抗悪性腫瘍薬として用いられ得る細胞傷害性薬物は、例えば、葉酸アナログ代謝拮抗薬(例えば、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、またはラルチトレキセド)、プリンアナログ代謝拮抗薬(例えば、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、6-メルカプトプリン(そのプロドラッグ形態であるアザチオプリンを含む)、ペントスタチン、または6-チオグアニン)、およびピリミジンアナログ代謝拮抗薬(例えば、シタラビン、デシタビン、アザシチジン、5-フルオロウラシル(そのプロドラッグ形態であるカペシタビンおよびテガフルを含む)、フロクスウリジン、ゲムシタビン、エノシタビン、またはサパシタビン)を含む代謝拮抗薬であってよい。

【0320】

本発明の化合物と組み合わせて抗悪性腫瘍薬として用いられ得る有糸分裂阻害剤は、例えば、タキサン(例えば、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル/タキソール、またはテセタキセル)、ビンカルアルカロイド(例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビンデシン、ビンゾリジン、またはビノレルビン)、エポチロン(例えば、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エポチロンE、またはエポチロンF)、またはエポチロンBアナログ(例えば、イクサベピロン/アザエポチロンB)であってよい。

【0321】

本発明の化合物と組み合わせて抗悪性腫瘍薬として用いられ得る抗腫瘍抗生物質は、例えば、アントラサイクリン(例えば、アクラルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、またはゾルビシン)、アントラセンジオン(例えば、ミトキサントロン、またはピクサントロン)、またはストレプトマイセスから単離された抗腫瘍抗生物質(例えば、アクチノマイシン(アクチノマイシンDを含む)、プレオマイシン、マイトマイシン(マイトマイシンCを含む)、またはブリカマイシン)であってよい。

【0322】

本発明の化合物と組み合わせて抗悪性腫瘍薬として用いられ得るチロシンキナーゼ阻害剤は、例えば、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、またはバンデタニブであってよい。

【0323】

本発明の化合物と組み合わせて抗悪性腫瘍薬として用いられ得るトポイソメラーゼ阻害剤は、例えば、トポイソメラーゼI阻害剤(例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ベロテカン、ルピテカン、またはラメラリンD)、またはトポイソメラーゼII阻害剤(例えば、アムサクリン、エトポシド、エトポシドリン酸塩、テニポシド、またはドキソルビシン)であってよい。

【0324】

さらなる抗悪性腫瘍薬を、本発明の化合物と組み合わせて用いてもよい。該抗悪性腫瘍薬としては、生物学的分子または化学的分子、例えば、TNF-関連アポトーシス誘発リガンド(TRAIL)、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロール(fluoxymesterol)、ラロキシフェン、ジエチルスチルベストロール、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、アミノグルテチミド、アナストロゾール、テトラゾール、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH アナログ、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール、プレドニゾン、ミフェプリストン、アムサクリン、ベキサロテン、エストラムス

10

20

30

40

50

チン、イロフルベン、トラベクテジン、セツキシマブ、パニツムマブ、トシツモマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、アルボシジブ、セリシクリブ、アミノレプリン酸、アミノレプリン酸メチル、エファプロキシラル、ポルフィマーナトリウム、タラボルフィン、テモボルフィン、ベルテボルフィン、アナグレリド、亜ヒ酸、アトラセンタン、ボルテゾミブ、カルモフル、セレコキシブ、デメコルシン、エレスクロモール、エルサミトルシン、エトグルシド、ロニダミン、ルカントン、マソプロコール、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメルセン、オマセタキシン、シチマジーンセラデノベック (sitimagene, ceradenovec)、テガフル、テストラクトン、チアゾフリン、ティピファニブ、およびポリノスタットが挙げられうる。

【0325】

レチノイド剤の例としては、ビタミンAの全ての天然、リコンビナント、および合成誘導体または模倣体、例えば、パルミチン酸レチニル、レチノイル-β-グルクロニド(ビタミンA1-β-グルクロニド)、レチニルリン酸(ビタミンA1リン酸)、レチニルエステル、4-オキシレチノール、4-オキシレチンアルデヒド、3-デヒドロレチノール(ビタミンA2)、11-シス-レチナール(11-シス-レチンアルデヒド、11-シスまたはネオ b ビタミンA1アルデヒド)、5,6-エポキシレチノール(5,6-エポキシビタミンA1アルコール)、アンヒドロレチノール(アンヒドロビタミンA1)および4-ケトレチノール (ketoretinol) (4-ケト-ビタミンA1アルコール)、オール-トランスレチノイン酸(ATRA;トレチノイン;ビタミンA酸;3,7-ジメチル-9-(2,6,6,-トリメチル-1-シクロヘキセン (cyclohexen) -1-イル)-2,4,6,8-ノナテトラエン酸[CAS No. 302-79-4])、オール-トランスレチノイン酸(例えば、ATRA-IV)の脂質製剤、9-シス レチノイン酸(9-シス-RA;アリトレチノイン;パンレチン (商標) ;LG D1057)、13-シス レチノイン酸(イソトレチノイン)、(E)-4-[2-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]-安息香酸、3-メチル-(E)-4-[2-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]-安息香酸、フェンレチニド(N-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミド;4-HPR)、エトレチナート((オール (all) -E)-9-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエン酸エチルエステル;テジソン (Tegison))、アシトレチン((オール-E)-9-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニル)-3,7-ジメチル-2,4,6,8-ノナテトラエン酸;Ro 10-1670;ソリアタン (Soriatane) ;ネオチガソン)、タザロテン(エチル 6-[2-(4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)-エチニル]ニコチネート;タゾラック;アベージ (Avage) ;ゾラック)、トコレチナート(9-シス-トレチノイン;トコフェリル)、アダパレン(6-[3-(1-アダマンチル)-4-メトキシフェニル]-2-ナフトエ酸;ディフェリン)、モトレチニド(トリメチルメトキシフェニル-N-エチル レチンアミド;タスマデルム)、レチンアルデヒド(レチナール)、CD437(6-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-ナフトレン、カルボン酸;AHPN)、CD2325、ST1926([E-3-(4'-ヒドロキシ-3'-アダマンチルピフェニル-4-イル)アクリル酸)、ST1878(メチル 2-[3-[2-[3-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-2-オキシエトキシ)フェノキシ]エトキシ]フェノキシ]イソブチレート)、ST2307、ST1898、ST2306、ST2474、MM11453、MM002(3-Cl-AHPC)、MX2870-1、MX3350-1、MX84、およびMX90-1、ドコサヘキサエン酸(DHA)、フィタン酸(3,7,11,15-テトラメチル ヘキサデカン酸)、MS6682(メトプレネ酸)、LG 100268(LG268)、LG100324、SR11203([2-(4-cカルボキシフェニル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1,3-ジチアン)、SR11217(4-(2-メチル-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)プロペニル)安息香酸)、SR11234、SR11236(2-(4-カルボキシフェニル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1,3-ジオキサン)、SR11246、AGN194204、9-シス-RAの誘導体(例えば、LGD1069(3-メチル TTNEB;ベキサロテン;タルグレチン (登録商標) ;4-[1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチル-2-ナフタレニル)エチニル]安息香酸))が挙げられる。

【0326】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の例としては、限定されることなく、MS-275(SNDX-275;エンチノスタット)、FK228(FR901228;デブシペプチド;ロミデブシン)、CI-994(アセチル

10

20

30

40

50

ジナリン;タセジナリン)、アピシジン(シクロ[(2S)-2-アミノ-8-オキソデカノイル-1-メトキシ-L-トリプトフィル-L-イソロイシル-(2R)-2-ピペリジンカルボニル])、A-161906(7-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]-ヘプタノヒドロキサム酸)、スクリプタイド(6-(1,3-ジオキソ-1H,3H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)-ヘキササン酸ヒドロキシアミド)、PXD-101(ベリノスタット)、CHAP(環状のヒドロキサム酸含有ペプチド)、LAQ-824(ダシノスタット)、BML-EI319(デブデシン)、03139(オキサムフラチン)、NSC 696085(ピロキサミド)、MW2796;MW2996、T2580(トラボキシニンA)、AN-9(ピバネックス(Pivanex))、W222305(トリブチリン)トリコスタチンA、トリコスタチンC、酪酸、バルプロ酸(VPA)、スベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA;ポリノスタット)、m-カルボキシケイ皮酸ビスヒドロキサミド(CBHA)、サリチルビスヒドロキサム酸(S607;SHA;SHAM);スベロイルビスヒドロキサム酸(SBHA);アゼラインビスヒドロキサム酸(ABHA);アゼライン-1-ヒドロキサメート-9-アニリド(AAHA);3CI-UCHA(6-(3-クロロフェニルウレイド)カブロンヒドロキサム酸);ならびに、酪酸ナトリウム、4-フェニルブチレート、フェニルアセテート、バレレート、イソバレレート、ブチルアミド、イソブチルアミド、3-プロモプロピオネート、およびバルプロエートが挙げられる。

【0327】

がんに関与するがんまたは腫瘍マーカー/因子/サイトカインに対する、抗体、抗体フラグメント、抗体コンストラクト(例えば、一本鎖コンストラクト)、および/または修飾抗体(CDR-移植抗体、ヒト化抗体、「完全ヒト化」抗体などのような)のような生物学的薬物もまた、本発明の化合物との併用療法的アプローチにおいて用いられ得る。生物学的分子の例は、アレムツズマブ、アボリズマブ、アゼリズマブ(aselizumab)、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブ・メルタンシン(bivatuzumab mertansine)、カンツズマブ・メルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴル、シドフシツズマブ(cidfusituzumab)、シドツズマブ(cidtuzumab)、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、イノツズマブ・オゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、パキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ(resyvizumab)、リツキシマブ、ロベリズマブ、ロリズマブ(rolizumab)、シブロツズマブ(sibrotuzumab)、シプリズマブ、ソントツズマブ(sontuzumab)、タカツズマブ・テトラキセタン(tacatuzumab tetraxetan)、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツツマブ(tucotuzumab)・セルモロイキン、ツクシツズマブ(tucusituzumab)、ウマビズマブ(umavizumab)、ウルトキサズマブ、およびビジリズマブである。

【0328】

他の生物学的薬物としては、限定はされないが、免疫調節タンパク質、例えば、サイトカイン(例えば、インターロイキン-2(IL-2, アルデスロイキン)、エボエチンアルファ;EP0)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF;フィルグラスチム)、および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF;サルグラモスチム)、およびインターフェロン(例えば、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、およびインターフェロン- γ)、カルメット・ゲラン桿菌、レバミソール、およびオクトレオチド、エンドスタチン、腫瘍抑制遺伝子(例えば、DPC4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1、およびBRCA2)、ならびに、がんワクチン(例えば、腫瘍関連抗原(例えば、ガングリオシド(GM2)、前立腺特異抗原(PSA)、 α -フェトプロテイン(AFP)、がん胎児抗原(CEA)(結腸がんおよび他の腺がん、例えば、乳がん、肺がん、胃がん、および膵臓がんから製造)、メラノーマ関連抗原(MART-1、gap100、MAGE 1,3チロシナーゼ)、パピローマウイルスE6およびE7フラグメント、自己腫瘍細胞および同種腫瘍細胞の全細胞または一部/溶解物)が挙げられる。

【0329】

10

20

30

40

50

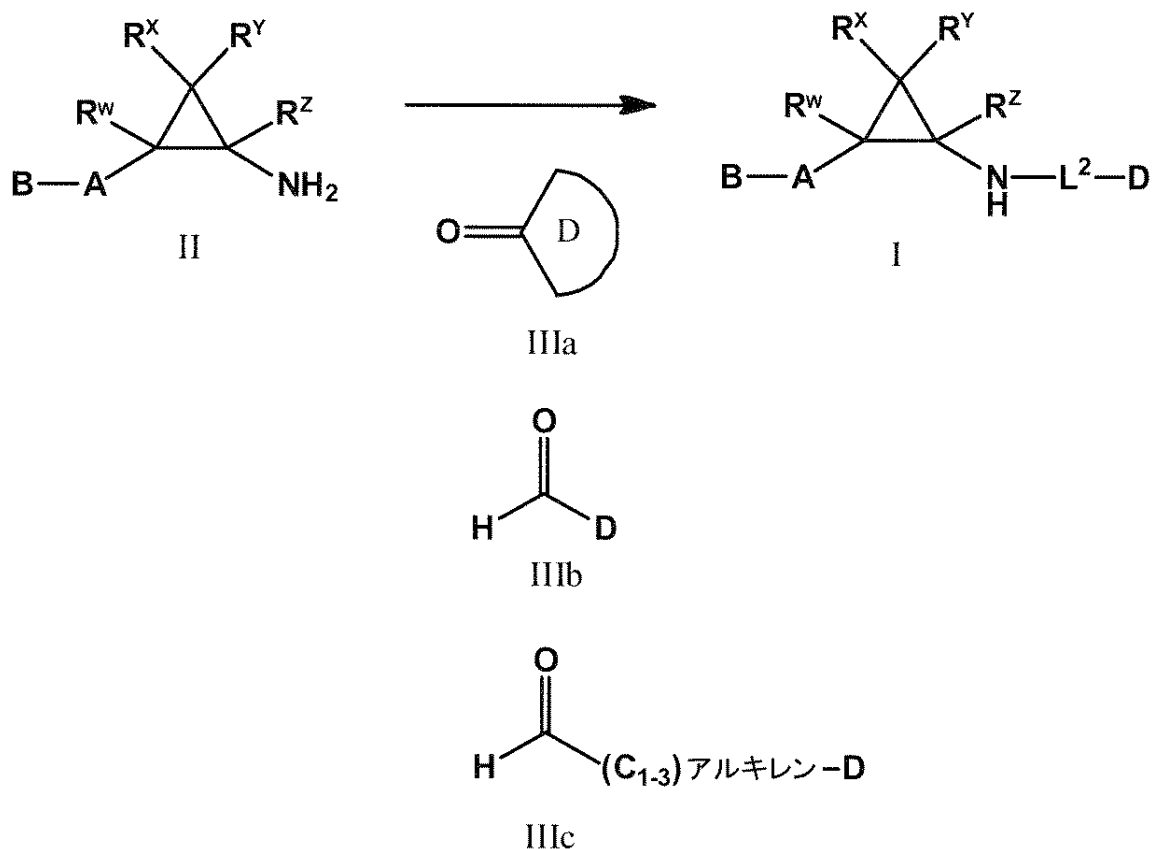
一般的な合成経路の説明

式Iの化合物は、以下に記載の一般的な経路に従って、あるいは同様に、合成され得る。他に記載のない限り、以下に記載の方法において、各合成中間体および式Iの化合物中の異なる置換基の意味は、式Iの化合物の化合物に関して上記された意味である。また、当業者により知られている他の経路ならびに他の反応体および中間体を用いて、式Iの化合物を得ることができる。以下に記載の反応スキームは、本発明の実施例を示すためだけのものであって、決して本発明を制限するものではない。以下に記載のプロセスのいくつかにおいて、反応性もしくは不安定な基を通常のプロtection基で保護することが必要であるか望ましいものでありうる。これらの保護基の性質、およびそれらの導入と除去の方法の両方とも、当分野で周知である(例えば、Greene TW and Wuts PGM "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", 4th edition, Wiley, 2006を参照)。保護基が存在する場合は常に、その後の脱保護工程(上記の文献に記載の方法のような当分野で周知の標準的な条件下において実施され得る)が必要とされるであろう。

【0330】

一般に、式Iの化合物は、スキーム1に示される通り、式IIIaのケトンまたは式IIIbもしくはIIIcのアルデヒドを用いた式IIのシクロプロピルアミノ誘導体の還元的アルキル化により製造され得る:

【化21】



スキーム1

(ここで、A、B、D、 R^W 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z および L^2 は、式Iの化合物に関して上記された意味を有する。)

【0331】

該還元的アルキル化は、当分野で周知の還元的アルキル化に関する標準的な条件下において実施され得る。例えば、適切な条件設定は、還元剤(例えば、水素化ホウ素(例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドまたは水素化ホウ素ナトリウム))を用いて、適切な溶媒(例えば、ジクロロエタンまたはメタノール)中で、適宜、酸(例えば、酢酸)

の存在下において、IIを、IIIa、IIIbまたはIIIcと反応させることである。該反応を行うために、IIまたはIIIa、IIIbもしくはIIIcのいずれかに存在しうるいずれかの他のアミノ基を通常のアミノ-保護基を用いて保護していずれの副反応も防ぐことが必要であり;よって、該アミノ保護基が存在する場合、式Iの化合物を得るためには、その後の脱保護工程が必要とされうる。いずれの適切なアミノ-保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル(Boc)基など)を用いてもよい。Bocを用いる場合、脱保護は、標準的な条件下、例えば、酸性条件下(有機溶媒(例えば、ジエチルエーテルもしくは1,4-ジオキサン)中のHCl、またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸(TFA)を用いる)下において、行われ得る。合成の最後の工程でHClを用いる場合、式Iの化合物は塩酸塩として得られる。同様に、TFAを用いる場合、該化合物はトリフルオロ酢酸塩として得られうる。

10

【0332】

式IIのシクロプロピルアミノ誘導体、式IIIaのケトンおよび式IIIbもしくはIIIcのアルデヒドは、市販されているか、あるいは文献に記載の方法に従って製造され得る。

【0333】

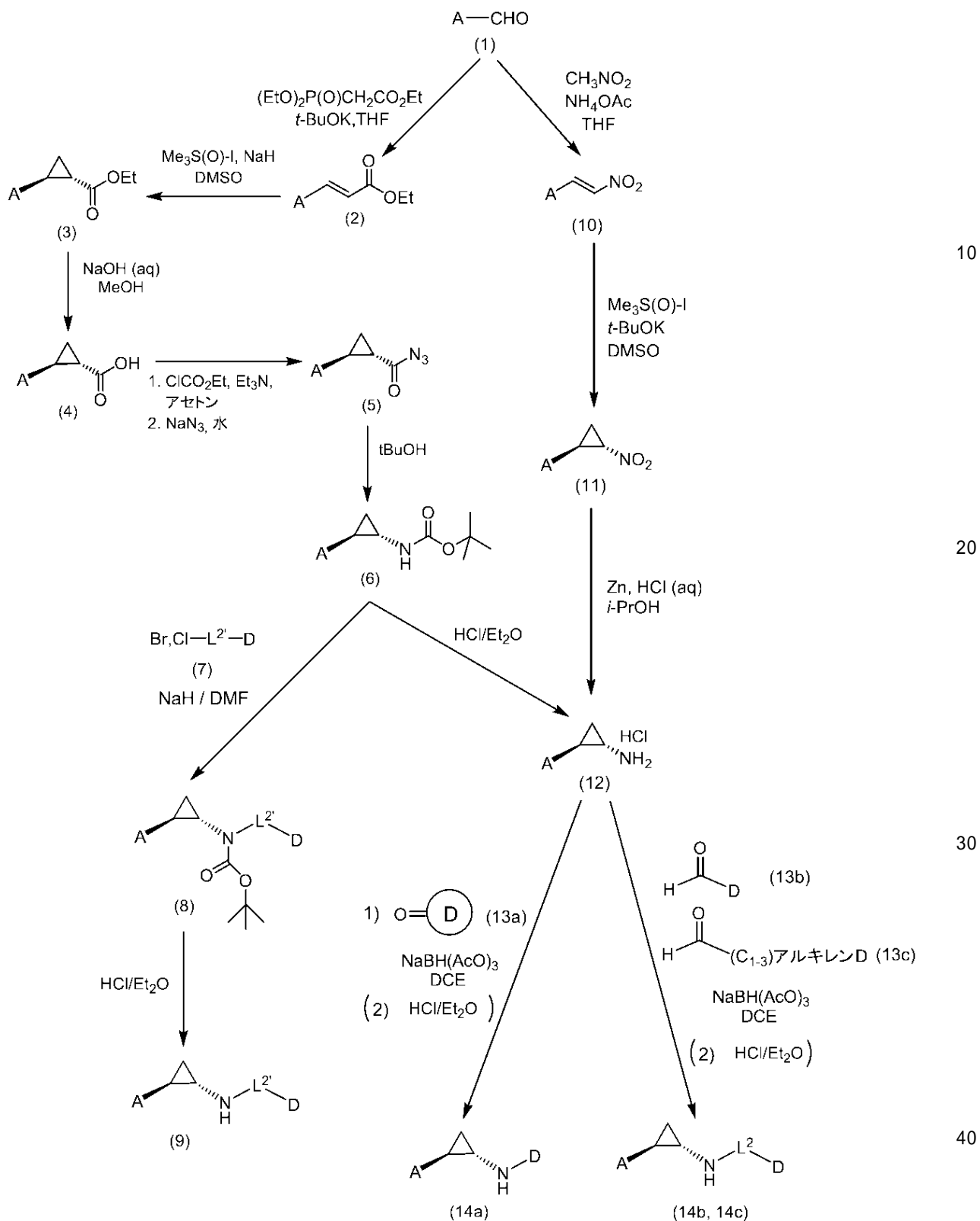
式Iの化合物を得るためのより詳細な方法を以下に説明する。

【0334】

式Iの化合物(式中、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$)は、例えば、スキーム2に記載の一般的な経路により合成され得る。この経路は、特に、 $B=H$ または R^1 である化合物に適している(対応するアルデヒド(1)が市販されているかまたは容易に得られるため)。以下のスキーム2においては、図式のために、「B」を省略している。

20

【化 2 2】



スキーム2: DCE(ジクロロエタン), DMF(N,N-ジメチルホルムアミド), DMSO(ジメチルスルホキシド), THF(テトラヒドロフラン). aq =水溶液.

【 0 3 3 5】

式(1)のアルデヒドを、適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中でホスホノ酢酸トリエチルおよび塩基(好ましくはカリウム *tert*-ブトキシド)を用いてホーナー・ワズワース・エモンズ反応で処理して式(2)のエチルアクリレート誘導体を得て、次いで、それを、溶媒としてジメチルスルホキシド中で、トリメチルスルホソニウムヨージドおよ

10

20

30

40

50

び水素化ナトリウムを用いてシクロプロパン化反応で処理して、式(3)の(トランス)-エチル シクロプロパンカルボキシレート誘導体(トランス((1S, 2R)および(1R, 2S))ラセミ体混合物として得られる)を得る。対応する式(4)の(トランス)-シクロプロパンカルボン酸誘導体の加水分解は、塩基性条件(例えばNaOHを用いる)下において適切な溶媒(例えば、MeOH)中で行われ得る。その後、化合物(4)を、まずアセトン中でクロロギ酸エチルおよびトリエチルアミンと反応させ、次いで水中でアジ化ナトリウムと反応させることによって、式(5)の(トランス)-シクロプロパンカルボニルアジド誘導体を得る。tert-ブタノールと反応させることによって、式(6)のtert-ブチル (トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を得られる。適切な溶媒(例えば、DMF)中で塩基性条件(例えば、NaHを用いる)下において、式(7)のアルキルハライドを用いてアルキル化させることにより、式(8)のtert-ブチル (トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を得られる。酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M / ジエチルエーテルを用いるか、または、HCl / 1,4-ジオキサンを用いる)下において、Boc-基の脱保護を行うことによって、式(9)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体(式Iの化合物、特に、BがHまたはR¹である式Iaの化合物に相当する)が得られる。

10

【0336】

別法として、式(12)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体は、溶媒としてテトラヒドロフランを用いて式(1)のアルデヒドをニトロメタンおよび酢酸アンモニウムと反応させて式(10)のニトロスチレンを得て、その後、トリメチルスルホキソニウムヨージドおよびカリウム tert-ブトキシドを用いたシクロプロパン化反応によって式(11)のトランスニトロシクロプロピル誘導体(トランス((1S, 2R), (1R, 2S))ラセミ体混合物として得られる)を得て、最後に亜鉛 / 塩酸を用いて反応させることによって、合成され得る。

20

【0337】

適切な溶媒(例えば、ジクロロエタンまたはメタノール)中での標準的な条件(例えば、還元剤としてナトリウムトリアセトキシボロヒドリドまたは水素化ホウ素ナトリウムを用いる)下における、式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドを用いた式(12)の誘導体の還元的アルキル化により、各々、式(14a)、(14b)または(14c)の(トランス)-シクロプロピルアミノ誘導体(式Iの化合物、特に、R^w、R^x、R^yおよびR^z=Hである式Iaの化合物に相当する)が得られる。保護されたアミノ基(例えば、Boc-保護されたアミン(Boc:tert-ブチルオキシカルボニル))を含む式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドの場合、各々、化合物(14a)、(14b)または(14c)を得るためには、さらなる脱保護反応工程が必要とされ、それは、酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M / ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl / 1,4-ジオキサンを用いる)下において行われ得る。

30

【0338】

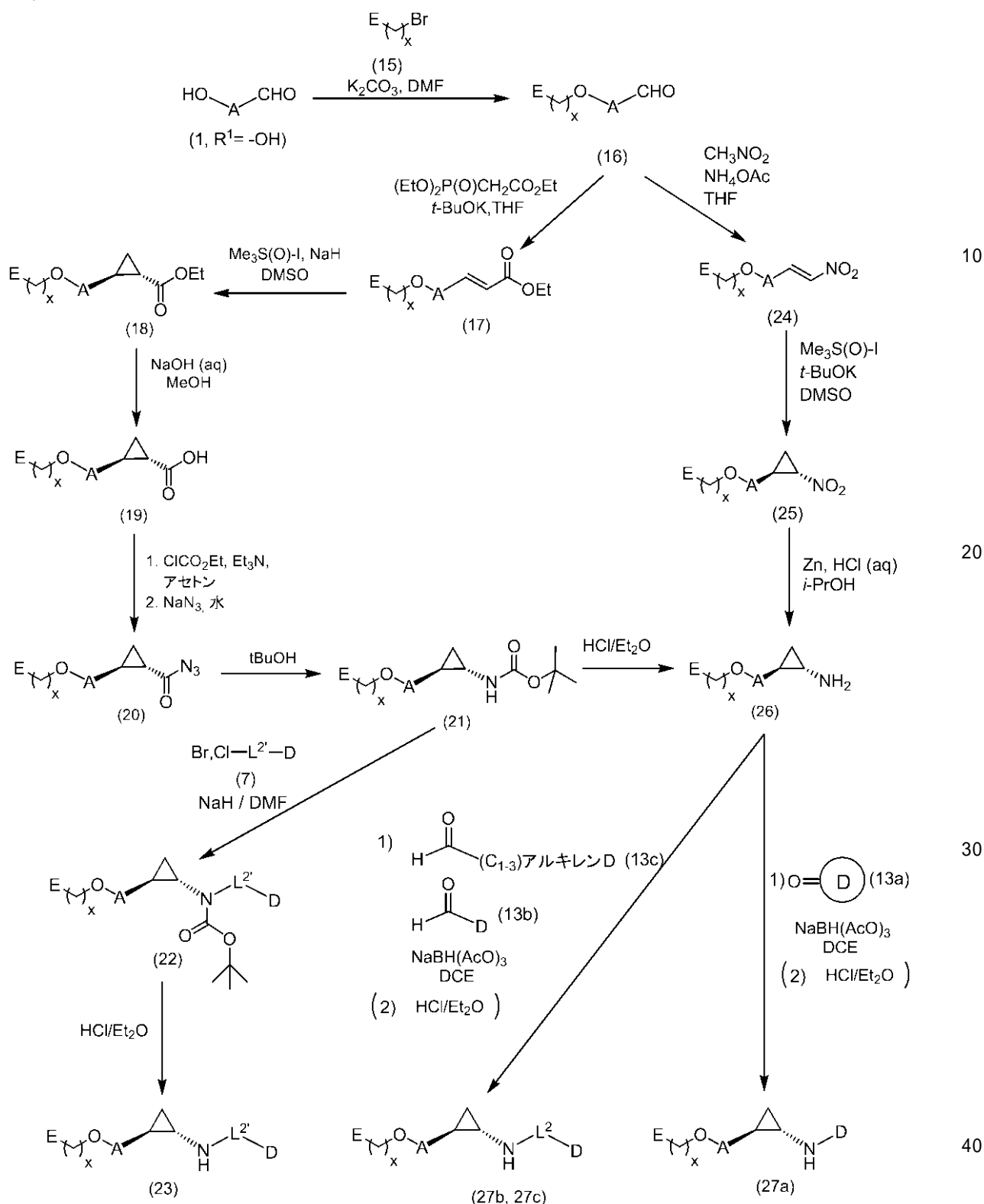
式(1)のアルデヒド、式(7)のアルキルハライド、式(13a)のケトン、ならびに式(13b)および(13c)のアルデヒドは、市販されているか、あるいは容易に入手可能な出発物質から開始する周知の合成方法を用いて製造され得る。

【0339】

B=-L¹-Eであって、R^w、R^x、R^yおよびR^z=Hであって、L¹=-(CH₂)_x-O-(式中、xは前述の通りである)である式Iの化合物は、例えば、スキーム3に記載の一般的な経路によって合成され得る。

40

【化23】



スキーム3: DCE(ジクロロエタン), DMF(N,N-ジメチルホルムアミド), DMSO(ジメチルスルホキシド), THF(テトラヒドロフラン)

【0340】

適切な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中で、式(15)のプロモ誘導体(他のハロ誘導体もまた用いられ得る)および塩基(好ましくは炭酸カリウム)を用いて、式1(式中、 $\text{R}^1 = -\text{OH}$)のアルデヒドをアルキル化させることにより、式(16)のアルデヒド誘導体を得られる。これらをスキーム2に記載されたものと同じの条件下においてホーナー・ワズワース・エモンズ反応で処理して式(17)のエチルアクリレート誘導体を得て、次いでス

キーム2に記載されたものと同じの条件下においてシクロプロパン化反応で処理して式(18)の(トランス)-エチル シクロプロパンカルボキシレート誘導体を得る。スキーム2において化合物(3)から化合物(6)への変換について記載されたものと同じの条件に従って、化合物(18)を式(21)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体に変換させる。その後、適切な溶媒(例えば、DMF)中で塩基性条件(例えば、NaHを用いる)下において式(7)のアルキルハライドを用いてアルキル化させて、式(22)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を得る。適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中での酸性条件(例えば、HCl 2M/ジエチルエーテルを用いる)下におけるBoc-基の脱保護によって、式(23)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体(式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$ であって、 $L^1=-(CH_2)_x-O-$ である)の化合物に相当する)が得られる。

10

【0341】

別法として、式(26)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体は、式(16)のアルデヒドを式(24)のニトロスチレンに変換させた後、シクロプロパン化によって化合物(25)を得て、そして、スキーム2において化合物(10)および(11)を介した化合物(1)から化合物(12)への変換について記載されたものと同じの条件下において、ニトロ基を還元することによって、合成され得る。

【0342】

式(26)の誘導体を、スキーム1または2に記載された条件下において、式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドを用いて還元的アルキル化させて、各々、化合物(27a)、(27b)または(27c)(式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$ であって、そして $L^1=-(CH_2)_x-O-$ である)の化合物に相当する)を得る。保護されたアミノ基(例えば、Boc-保護アミン(Boc:tert-ブトキシカルボニル))を含む式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドの場合、各々、化合物(27a)、(27b)または(27c)を得るためにさらなる脱保護反応工程が必要とされ、それは、酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M/ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl/1,4-ジオキサンを用いる)下において実施され得る。

20

【0343】

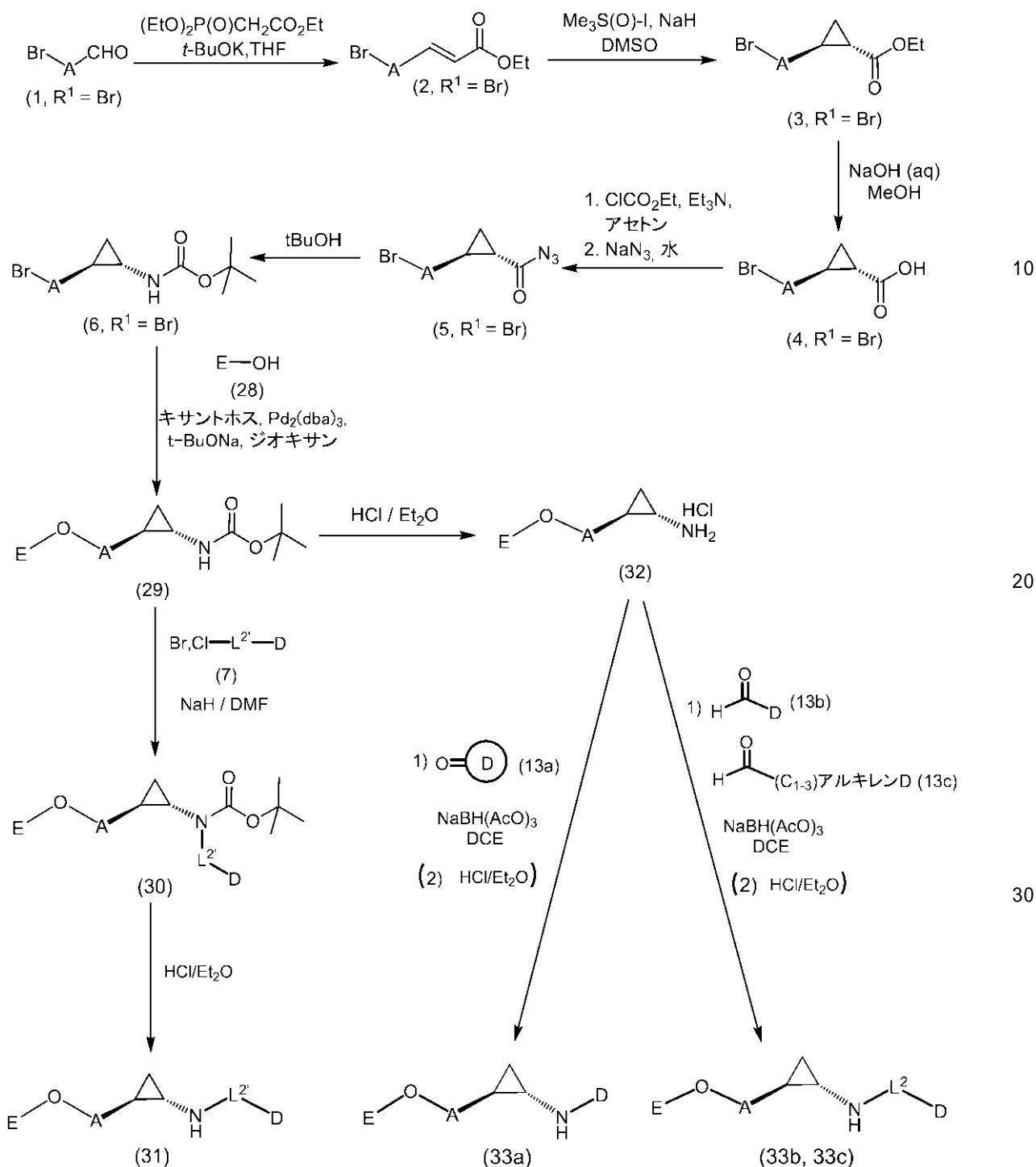
式(1)(式中、 $R^1=-OH$)のアルデヒド、式(15)のプロモ誘導体、ならびに式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドは、市販されているか、あるいは、容易に入手可能な出発物質から出発する周知の合成方法を用いて製造され得る。

30

【0344】

式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$ であって、そして $L^1=-O-$ である)の化合物は、例えば、スキーム4に記載の一般的な経路によって合成され得る。

【化 2 4】



スキーム4: DCE(ジクロロエタン), DMF(N,N-ジメチルホルムアミド), DMSO(ジメチルスルホキシド), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)), THF(テトラヒドロフラン), キサントホス(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン).

【 0 3 4 5 】

式(1)(式中、 $R^1 = \text{Br}$)のアルデヒドを、スキーム2に記載の条件下においてホーナー・ワズワース・エモンズ反応で処理して式(2)(式中、 $R^1 = \text{Br}$)のエチルアクリレート誘導体を得て、次いでそれを、スキーム2において化合物(2)から(3)への変換について記載されたものと同じの条件下においてシクロプロパン化反応で処理し、式(3)(式中、 $R^1 = \text{Br}$)の(トランス)-エチルシクロプロパンカルボキシレート誘導体を得る。式(3)(式中、 $R^1 = \text{Br}$)の化合物を、対応する式(4)(式中、 $R^1 = \text{Br}$)の(トランス)-シクロプロパンカルボン酸誘導体に

変換させ、次いでそれを、スキーム2に記載されたものと同じの条件に従って、式(5)(式中、 $R^1=Br$)の(トランス)-シクロプロパンカルボニルアジド誘導体に変換させた後、式(6)(式中、 $R^1=Br$)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体に変換させる。化合物(6)(式中、 $R^1=Br$)を、適切な溶媒(例えば、ジオキサン)中で、パラジウム触媒(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、キサントホスおよび塩基(例えば、ナトリウムtert-ブトキシド)を用いて、式(28)のヒドロキシ-誘導体と反応させることにより、式(29)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を得る。適切な溶媒(例えば、DMF)中で塩基性条件(例えば、NaHを用いる)下において、式(7)のアルキルハライドでアルキル化させて、式(30)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を得る。酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M / ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl / 1,4-ジオキサンを用いる)下におけるBoc-基の脱保護によって、式(31)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体(式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$ であって、 L^1 は0である)の化合物に相当する)を得る。

10

【0346】

別法として、酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M / ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl / 1,4-ジオキサンを用いる)下における式(29)の誘導体のBoc-基の脱保護によって、式(32)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体を得る。スキーム1または2に記載の条件下における、式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドを用いた還元的アルキル化によって、各々、式(33a)、(33b)または(33c)の(トランス)-シクロプロピルアミノ誘導体(式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$ であって、そして L^1 は0である)の化合物に相当する)を得る。保護されたアミノ基(例えば、Boc-保護アミン(Boc:tert-ブトキシカルボニル))を含む式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドの場合、各々、化合物(33a)、(33b)または(33c)を得るためにさらなる脱保護反応工程が必要とされ、それは、酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M / ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl / 1,4-ジオキサンを用いる)下において実施され得る。

20

【0347】

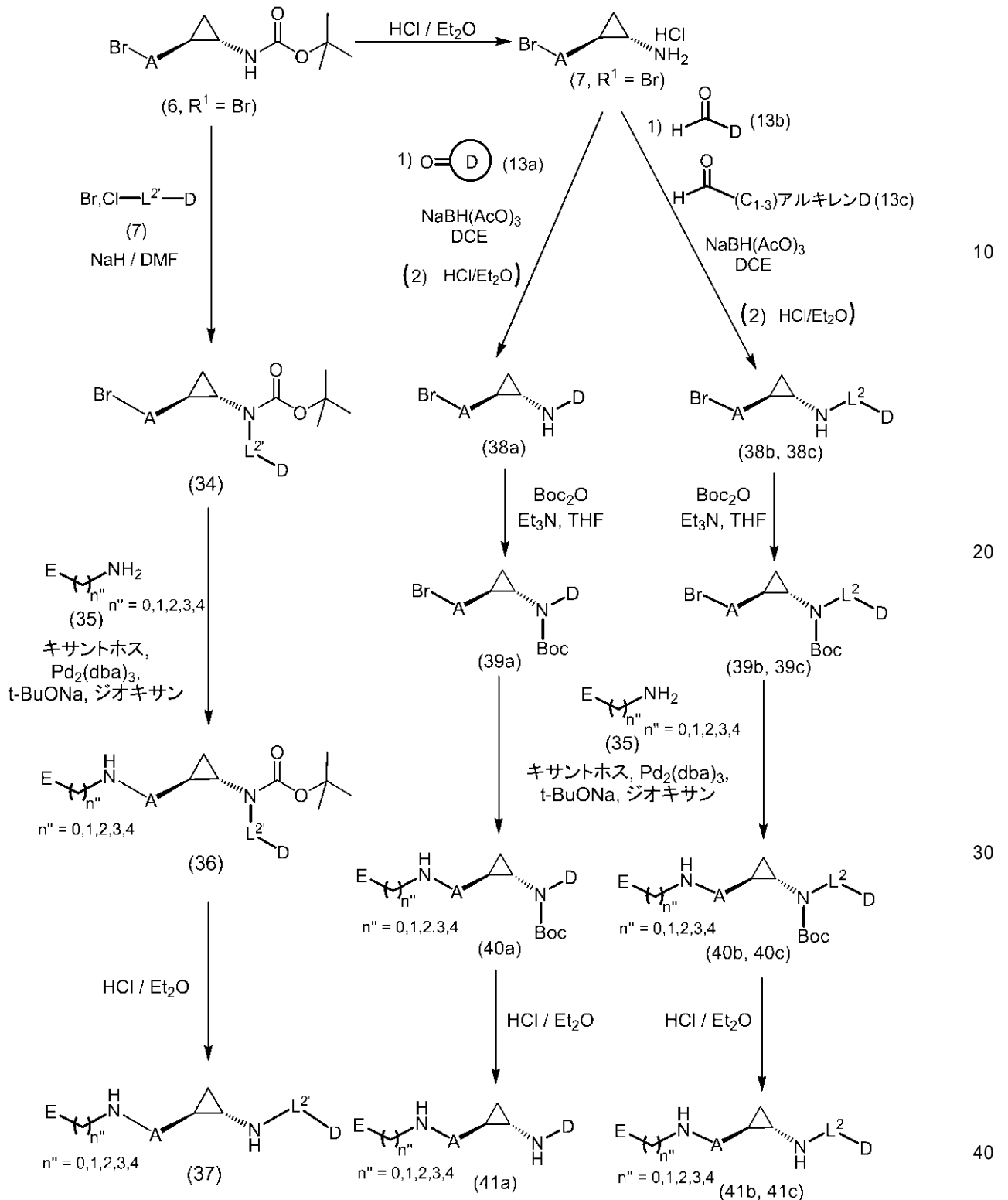
式(1)(式中、 $R^1=Br$)のアルデヒド、式(28)のヒドロキシ-誘導体ならびに式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドは、市販されているか、あるいは、容易に入手可能な出発物質から出発する周知の合成方法を用いて製造され得る。

30

【0348】

式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$ であって、そして $L^1=-NH-$ または $-(CH_2)_x-NH-$ である)の化合物は、例えば、スキーム5に記載の一般的な経路によって合成され得る。

【化25】



スキーム5: Boc_2O (ジ-tert-ブチルジカーボネート), DCE(ジクロロエタン), DMF(N,N-ジメチルホルムアミド), DMSO(ジメチルスルホキシド), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)), THF(テトラヒドロフラン), キサントホス(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン).

【0349】

スキーム4に記載されたものと同一の方法に従って得た式(6)(式中、 $R^1 = \text{Br}$)のTert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を、適切な溶媒(例えば、DMF)中での塩基性条件(例えば、NaHを用いる)下における式(7)のアルキルハライドを用いたアル

キル化によって式(34)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体に変換して、式(34)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体を得て、次いでそれを、適切な溶媒(例えば、ジオキサン)中で、パラジウム触媒(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、キサントホスおよび塩基(例えば、ナトリウムtert-ブトキシド)を用いて、式(35)のアミノ-誘導体と反応させて、式(36)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を得た。酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M/ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl/1,4-ジオキサンを用いる)下における化合物(36)のBoc-基の脱保護によって、式(37)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体(式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$ であって、そして $L^1=-NH-$ または $-(CH_2)_x-NH-$ である)の化合物に相当する)を得る。

10

【0350】

別法として、スキーム4に記載されたものと同じの方法に従って得た式(6)(式中、 $R^1=Br$)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を、酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M/ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl/1,4-ジオキサンを用いる)下におけるBoc-基の脱保護によって、式(12)(式中、 $R^1=Br$)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体に変換させる。スキーム1に記載の条件下における式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドを用いた化合物(12)($R^1=Br$)の還元的アルキル化によって、各々、式(38a)、(38b)または(38c)の(トランス)-シクロプロピルアミノ誘導体を得る。その後、適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中で塩基性条件(例えば、トリエチルアミンを用いる)下において、ジ-t-ブチルジカーボネートと反応させることによって、各々、式(39a)、(39b)または(39c)のBoc-脱保護誘導体を得る。適切な溶媒(例えば、ジオキサン)中で、パラジウム触媒(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、キサントホスおよび塩基(例えば、ナトリウムtert-ブトキシド)を用いて、式(35)のアミノ-誘導体と反応させて、各々、式(40a)、(40b)または(40c)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を得る。酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、ジエチルエーテル)中でHCl 2M/ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl/1,4-ジオキサンを用いる)下におけるBoc-基の脱保護によって、各々、式(41a)、(41b)または(41c)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体(式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y および $R^z=H$ であって、そして $L^1=-NH-$ または $-(CH_2)_x-NH-$ である)の化合物に相当する)を得る。

20

30

【0351】

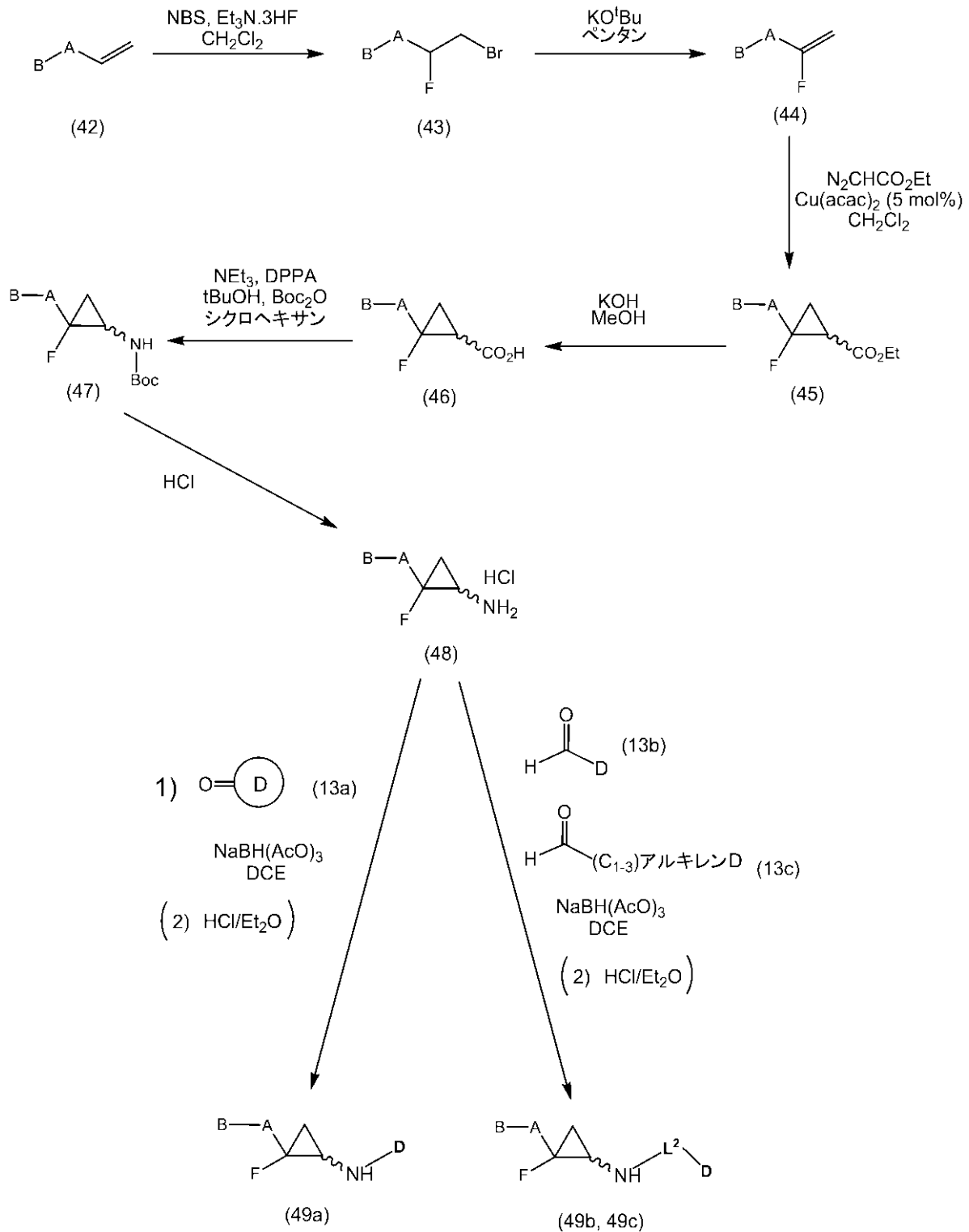
式(1)(式中、 $R^1=Br$)のアルデヒド、式(35)のアミノ-誘導体ならびに式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドは、市販されているか、あるいは、容易に入手可能な出発物質から出発する周知の合成方法を用いて製造され得る。

【0352】

式I(式中、 $R^w=F$)の化合物は、例えば、スキーム6に記載の一般的な経路によって合成され得る。この方法は、シクロプロピル環にてトランス-もしくはシス-配置のいずれかを有する化合物(すなわち、ここで、該B-A-および-NH-D基はトランスもしくはシス配置である)またはそれらの混合物を得るために有用である。その理由は、用いるシクロプロパン化反応によってシス/トランス異性体(スキーム6中において波線により示される)の混合物が得られ、それを、そのまま用いてシス/トランス混合物として本発明の化合物を得ることができるか、あるいは、必要に応じて分割して、合成の最後に目的のシスまたはトランス生成物を得ることができるからである。

40

【化 2 6】



スキーム6: Boc₂O(ジ-tert-ブチルジカーボネート), DCE(ジクロロエタン), DPPA(ジフェニルホスホリルアジド), Cu(acac)₂(銅(II)アセチルアセトネート), NBS(N-ブロモスクシンイミド)

【0353】

適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中でのN-ブロモスクシンイミドおよびトリエチルアミン三フッ素化水素酸塩を用いた式(42)の誘導体のプロモフッ素化によって、式(43)のフルオロ-誘導体を得る。適切な溶媒(例えば、ペンタン)中での塩基(例えば、カリウム tert-ブトキシド)を用いた脱離反応によって、式(44)のフルオロ-誘導体を得る。適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中でのジアゾ酢酸エチルおよび銅(II)アセチルア

セトネート（触媒として）を用いたシクロプロパン化によって、式(45)のシス-およびトランス-誘導体の1:1混合物を得る。その後、該ジアステレオマーを、クロマトグラフ的にか、またはけん化（塩基性条件（例えば、NaOHを用いる）下において適切な溶媒（例えば、MeOH）中で実施される）後の対応する式(46)のカルボン酸の再結晶化によってのいずれかで、分割することができる。式(47)のBoc-保護シクロプロピルアミンへのクルチウス分解（Curtius degradation）を、適切な溶媒（例えば、tert-ブタノール）中で塩基（例えば、トリエチルアミン、ジフェニルホスホリルアジドおよびジ-tert-ブチルジカーボネート）を用いることにより、実施することができる。酸性条件（例えば、適切な溶媒（例えば、ジエチルエーテル）中でHCl 2M / ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl / 1,4-ジオキサンを用いる）下におけるBoc-基の脱保護によって、式(48)のシクロプロパンアミン誘導体を得る。適切な溶媒（例えば、ジクロロエタン）中での標準的な条件（例えば、還元剤としてナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用いる）下における、式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドを用いた式(48)の誘導体の還元的アルキル化によって、各々、式(49a)、(49b)または(49c)の(トランス)-シクロプロピルアミノ誘導体（式I（式中、 $R^W=F$ ）の化合物に相当する）を得る。保護アミノ基（例えば、Boc-保護アミン（Boc: tert-ブチルオキシカルボニル））を含む式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドの場合、各々、化合物(49a)、(49b)または(49c)を得るためにさらなる脱保護反応工程が必要であり、それは、酸性条件（例えば、適切な溶媒（例えば、ジエチルエーテル）中でHCl 2M / ジエチルエーテルを用いるか、またはHCl / 1,4-ジオキサンを用いる）下において実施され得る。

10

20

【0354】

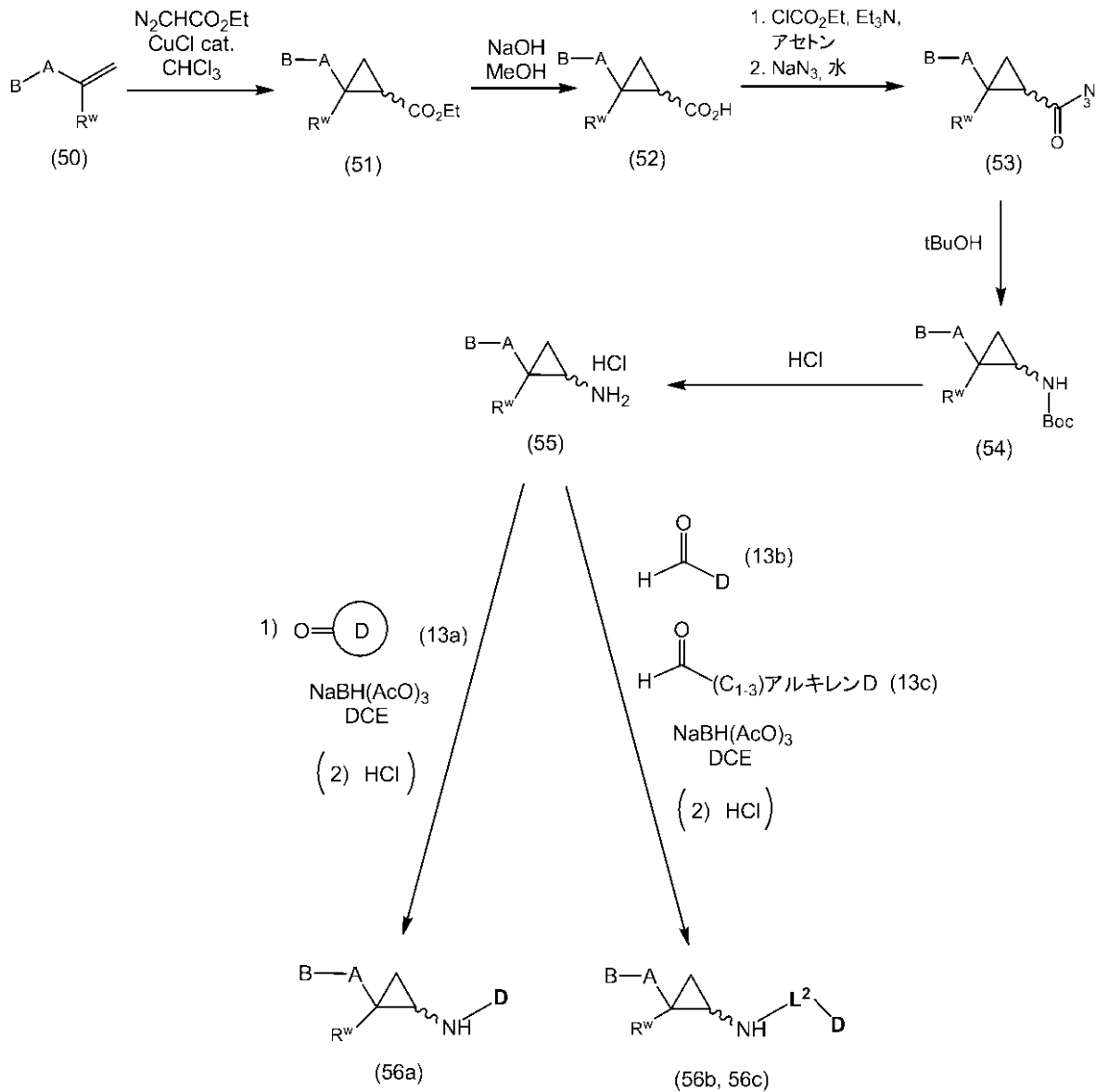
式(42)の化合物ならびに式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドは、市販されているか、あるいは、容易に入手可能な出発物質から出発する周知の合成方法を用いて製造され得る。

【0355】

式I（式中、 R^W はH、フルオロまたは C_{1-4} アルキルであって、 R^X 、 R^Y 、 $R^Z=H$ である）の化合物は、例えば、以下のスキーム7に記載の一般的な経路によって合成され得る。この方法は、用いるシクロプロパン化反応によってシス/トランス異性体（スキーム7中において波線により示される）の混合物（本発明の目的のシスまたはトランス化合物を得るために分割され得る）が得られるので、シクロプロピル環にてトランス-もしくはシス-配置のいずれかを有する化合物（ここで、 R^W は水素ではない）（すなわち、ここで、該B-A-および-NH-D基はトランスもしくはシス配置である）、ならびにシス配置を有する式I（式中、 R^W 、 R^X 、 R^Y 、 $R^Z=H$ ）の化合物（すなわち、式Iaの化合物）を得るために有用である。

30

【化 2 7】



スキーム7: DCE(ジクロロエタン)

【 0 3 5 6】

式(50)の誘導体を、適切な溶媒(例えば、クロロホルム)中で、ジアゾ酢酸エチルおよび塩化銅(I)(触媒として)を用いてシクロプロパン化で処理して、式(51)のシス-およびトランス-誘導体の1:1の混合物を得る。別法として、スキーム6に記載の銅触媒を用いることができる。その後、該ジアステレオマーを、クロマトグラフ的にか、またはけん化(塩基性条件(例えば、NaOHを用いる)下において適切な溶媒(例えば、MeOH)中で実施される)後の対応する式(52)のカルボン酸の再結晶化によってのいずれかで、分割することができる。式(54)のBoc-保護シクロプロピルアミンへのクルチウス分解は、まずは適切な溶媒(例えば、アセトン)中でクロロギ酸エチルおよび塩基(例えば、トリエチルアミン)を用い、その後、水中でアジ化ナトリウムと反応させることによって式(53)のシクロプロパンカルボニルアジド誘導体を得ることにより、実施され得る。tert-ブタノールとの反応によって、式(54)のBoc-保護シクロプロピルアミンを得る。酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中でHCl/1,4-ジオキサンを用いるか、またはHCl/Et₂O(溶媒としてEt₂Oを使用)を用いる)下におけるBoc-基の脱保護によって、式(55)のシクロプロパンアミン誘導体を得る。スキーム2に記載されたものと同一の条件下における式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドを用いた還元的アルキル化によって、本発明のシクロプロピルアミノ誘導体(上記のスキームにおいて式(56a)、(56b)また

は(56c)の化合物として示される)(式I(式中、 R^w はH、フルオロまたは C_{1-4} アルキルであって、 R^x 、 R^y 、 $R^z=H$ である)の化合物に相当する)を得る。式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドが保護アミノ基(例えば、Boc-保護アミン(Boc: tert-ブトキシカルボニル))を含む場合、化合物(56a)、(56b)または(56c)を得るためにさらなる脱保護反応工程が必要であり、それは、酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中でHCl/1,4-ジオキサンを用いるか、HCl/Et₂O(溶媒としてEt₂Oを使用)を用いる)下において実施され得る。

【0357】

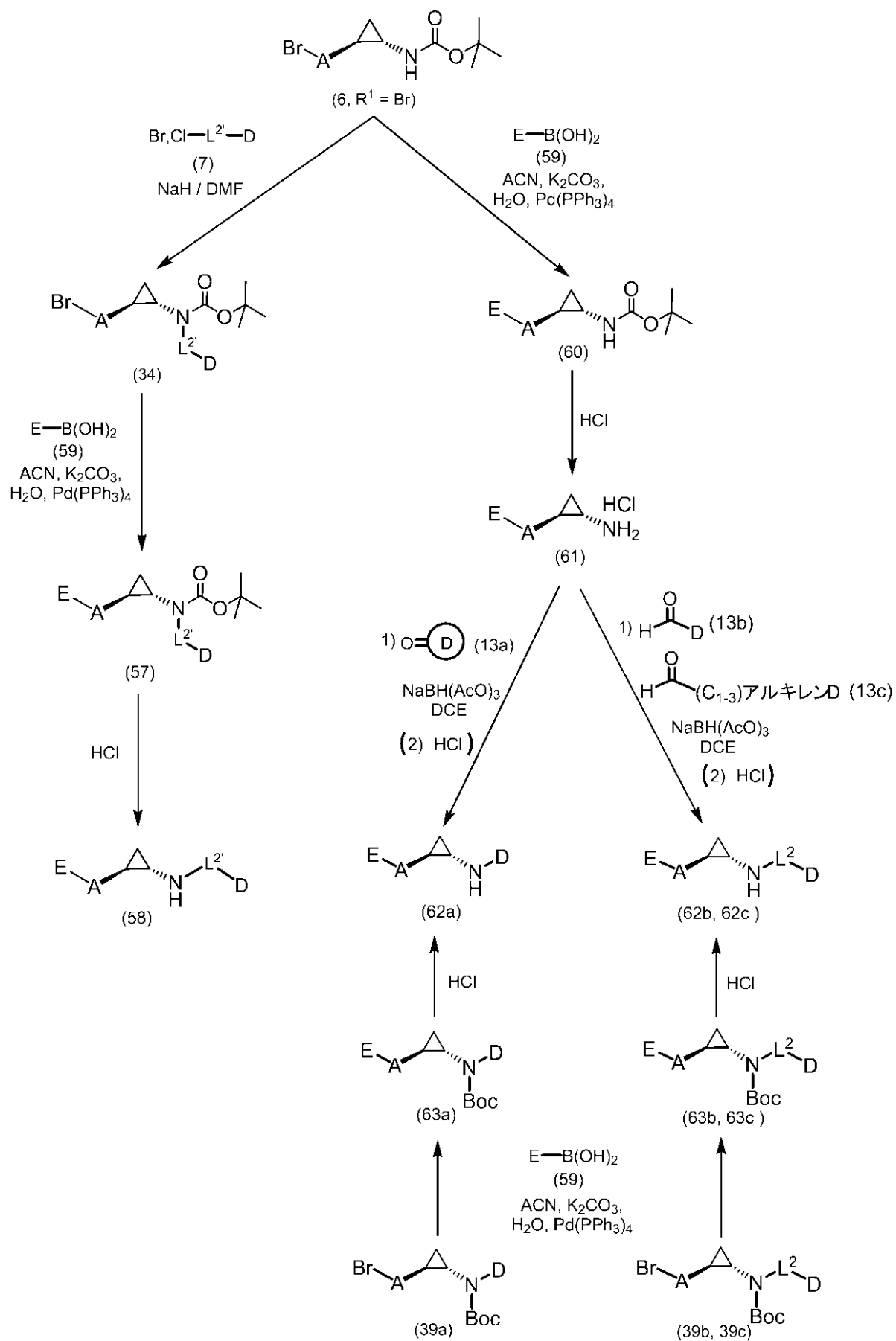
式(50)の化合物、式(13a)のケトンならびに式(13b)または(13c)のアルデヒドは、市販されているか、あるいは、容易に入手可能な出発物質から出発する周知の合成方法を用いて製造され得る。

10

【0358】

式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y 、 $R^z=H$ であって、そして $L^1=結合である$)の化合物は、例えば、スキーム8に記載の一般的な経路によって合成され得る。

【化 2 8】



スキーム8: ACN(アセトニトリル), DCE(ジクロロエタン), DMF(N,N-ジメチルホルムアミド), DMSO(ジメチルスルホキシド).

【0359】

スキーム4に記載されたものと同一の方法に従って得た式(6)(式中、 $R^1=Br$)のTert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を、適切な溶媒(例えば、アセトニトリルおよび水)、塩基(例えば、炭酸カリウム)、およびパラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0))を用いて、ボロン酸または式(59)のエステル誘導体と反応させることによって、式(60)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体に変換させる。酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中でHCl/1,4-ジオキサンを用いるか、またはHCl/Et₂O(溶媒としてEt₂Oを使用)を用いる)下におけるBoc-基の脱保護によって、式(61)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体を得る。スキーム2に記載されたものと同一の条件下における式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドでの還元的アルキル化によって、式(62a)、(62b)または(62c)の(トランス)-シクロプロピルアミノ誘導体(式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y 、 $R^z=H$ であって、そして $L^1=結合である$)の化合物に相当する)を得る。式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドが保護アミノ基(例えば、Boc-保護アミン(Boc: tert-ブトキシカルボニル))を含む場合、化合物(62a)、(62b)または(62c)を得るためにはさらなる脱保護反応工程が必要とされるであろう。該脱保護は、酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中でHCl/1,4-ジオキサンを用いるか、またはHCl/Et₂O(溶媒としてEt₂O使用)を用いる)下において実施され得る。

10

【0360】

別法として、式(62a)、(62b)または(62c)の(トランス)-シクロプロピルアミノ誘導体は、適切な溶媒(例えば、アセトニトリルおよび水)、塩基(例えば、炭酸カリウム)、およびパラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0))を用いて、式(39a)、(39b)または(39c)のBoc-保護誘導体をボロン酸または式(59)のエステル誘導体と反応させて式(63a)、(63b)または(63c)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体を得ることによって、合成され得る。酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中でHCl/1,4-ジオキサンを用いるか、またはHCl/Et₂O(溶媒としてEt₂O使用)を用いる)下におけるBoc-基の脱保護によって、式(62a)、(62b)または(62c)の(トランス)-シクロプロピルアミノ誘導体(式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y 、 $R^z=H$ であって、そして、 $L^1=結合である$)の化合物に相当する)を得る。

20

【0361】

別法として、適切な溶媒(例えば、DMF)中での塩基性条件(例えば、NaHを用いる)下における、式(7)のアルキルハライドを用いた式(6)(式中、 $R^1=Br$)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体のアルキル化によって、式(34)のtert-ブチル(トランス)-シクロプロピルカルバメート誘導体を得る。適切な溶媒(例えば、アセトニトリルおよび水)、塩基(例えば、炭酸カリウム)およびパラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0))を用いて、ボロン酸または式(59)のエステル誘導体と反応させることによって、式(57)の化合物を得る。酸性条件(例えば、適切な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中でHCl/1,4-ジオキサンを用いるか、またはHCl/Et₂O(溶媒としてEt₂O使用)を用いる)下におけるBoc-基の脱保護によって、式(58)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体(これもまた、式I(式中、 $B=-L^1-E$ であって、 R^w 、 R^x 、 R^y 、 $R^z=H$ であって、そして $L^1=結合である$)の化合物に相当する)を得る。

30

40

【0362】

式(1)のアルデヒド、ボロン酸または式(59)のエステル誘導体ならびに式(13a)のケトンまたは式(13b)もしくは(13c)のアルデヒドは、市販されているか、あるいは、容易に入手可能な出発物質から出発する周知の合成方法を用いて製造され得る。

【0363】

さらに、いくつかの本発明の化合物は、標準的な実験条件下において有機合成における周知の反応を用いて、1つまたは数個の工程において式Iの化合物に存在する官能基の適切な相互変換を行うことにより、他の式Iの化合物から得られる。該変換は、 R^1 、 R^2 および/ R^3 において実施され得て、それには、例えば、アルキル化剤との処理による第一級

50

もしくは第二級アミンの置換またはアルコールの置換、アミンのアミド、スルホンアミド、カルバメートまたはウレアへの変換、アリールハライドとジボラン、ボロン酸もしくはエステルとのパラジウム-触媒クロスカップリング、またはアリールハライドとアミンとのパラジウム-触媒クロスカップリングなどが含まれる。該相互変換反応は、式Iの化合物、ならびに上記スキームに記載のいずれの適切な合成中間体において実施され得る。

【0364】

式Iの化合物の塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間に得られるか、あるいは、従来の方法で式Iの化合物を十分な量の望ましい酸(または塩基)で処理して塩を得ることによって製造され得る。

【0365】

上記スキーム2~5において、記載の条件下における該シクロプロパン化反応によって、常に、化合物(3)、(11)、(18)および(25)のトランス-異性体の反応混合物が得られる。そのようにして得られたトランス-ラセミ体混合物を用いて該合成手順を続ける場合、対応する式Iの化合物はトランス-異性体の混合物として得られる。同様に、スキーム6および7において、記載の条件下におけるシクロプロパン化反応によって、化合物(45)および(51)のシス/トランス異性体混合物が得られる。該異性体混合物を用いて該合成手順を続ける場合、対応する式Iの化合物はシス/トランス異性体の混合物として得られる。本明細書で用いられるシスおよびトランスとは、シクロプロピル環上における基-NH-L²-Dに対する基-A-Bの配置を言う。

【0366】

本発明の化合物の製造方法が立体異性体の混合物をもたらす場合、式Iの化合物の個々の立体異性体は、立体異性体の混合物として得られた式Iの化合物から、周知の方法(例えば、光学活性な酸との塩形成とその後の分別結晶および有機塩基の再生によるか、またはキラルプレパラティブクロマトグラフィーによるジアステレオマー対の形成)を用いて分離することによって、得られる。別法としては、上記の合成方法の様々な段階で、いずれの公知のキラル分離(chiral resolution)方法を用いて、光学的に純粋なまたはエナンチオマーリッチな合成中間体(そのままその後の工程で用いることができる)を得ることが可能である。好ましくは、該キラル分離は式(12)、(26)、(32)、(48)、(55)および(61)のトランス-シクロプロピルアミンにおいて実施される。分離はまた、該方法の他の段階にて(例えば式(45)の化合物において)実施され得る。トランスシクロプロピルアミン(12)、(26)、(32)、(48)、(55)および(61)のエナンチオマーを得るための適切な方法には、溶媒中で(とりわけ、キラル再結晶化剤の塩およびトランス-置換シクロプロピルアミンの結晶化に十分な条件下において)、トランス-置換シクロプロピルアミンをキラル再結晶化剤と接触させること;ならびに、キラル再結晶化剤とトランス-置換シクロプロピルアミンの結晶化した塩を単離することによりトランス N-置換シクロプロピルアミンのエナンチオマーを製造することが含まれる。適切なキラル再結晶化剤は、S(+)-マンデル酸、D(-)-酒石酸、L(+)-酒石酸、L(-)-ジ-p-トルオイル酒石酸、またはR(-)-マンデル酸である。適切な溶媒は、テトラヒドロフラン、エタノールまたはそれらとH₂Oの混合物である。

【0367】

あるいは、当業者であれば、キラルクロマトグラフィーを用いることによって光学的に純粋なまたはエナンチオマーリッチな最終化合物(または合成中間体)を得ることが可能である。

【実施例】

【0368】

他に記載のない限り、本明細書の全ての実施例の化合物において、立体化学的配置は、描かれた構造がより具体的に配置を示しうる場合でも、各化合物について示された化学名により定義される。そうではあるが、本発明は、本明細書に記載および定義された化合物の全ての立体異性体に関する。従って、本発明は、化学名により定義される実施例中に記載の化合物、ならびにそれに加えて、また、対応する各々描かれた構造に示される絶対配置を有する化合物を包含する。

以下の略語を用いる：

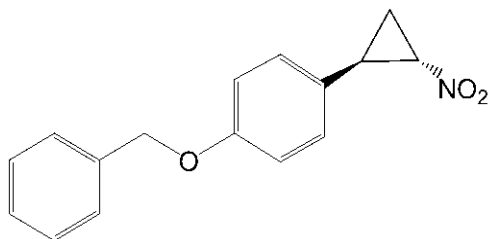
ACN: アセトニトリル, AcOH: 酢酸, aq: 水性または水溶液, Boc: *tert*-ブチルオキシカルボニル, (Boc)₂O: ジ-*tert*-ブチルジカーボネート, brm: ブロードの多重線, brs: ブロードの1重線, Cu(acac)₂: 銅(II)アセチルアセトネート, d: 2重線, DCE: 1,2-ジクロロエタン, DCM: ジクロロメタン, DMF: *N,N*-ジメチルホルムアミド, DMSO: ジメチルスルホキシド, DPPA: ジフェニルホスホリルアジド, Et₂O: ジエチルエーテル, EtOAc: 酢酸エチル, HPLC: 高速液体クロマトグラフィー, m: 多重線, MEM: メトキシメチルエーテル, MeOH: メタノール, NBS: *N*-ブロモスクシンイミド, NMR: 核磁気共鳴, Pd₂(dba)₃: トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0), Pet ether: 石油エーテル, q: 4重線, R_f: 保持係数 (retention factor), RT: 室温, s: 1重線, sat.: 飽和, t: 3重線, TEA: トリエチルアミン, THF: テトラヒドロフラン, TLC: 薄層クロマトグラフィー, vbrs: 非常にブロードの1重線, キサントホス: 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン.

10

【0369】

中間体A: 1-(ベンジルオキシ)-4-[(トランス)-2-ニトロシクロプロピル]ベンゼン

【化29】



20

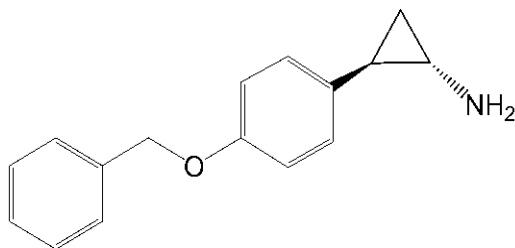
トリメチルスルホキシニウムヨード(0.62 g, 2.82 mmol)を、*t*-BuOK(0.32 g, 2.82 mmol) / 乾燥DMSO(5 mL)溶液に一度に加えた。10分後、1-(ベンジルオキシ)-4-[(*E*)-2-ニトロビニル]ベンゼン(0.60 g, 2.35 mmol) / DMSO(5 mL)溶液を、カニューレを介して移し、該混合液を室温で6時間撹拌した。該反応液を水(10 mL)に注ぎ入れ、Et₂O(3x10 mL)で抽出し、有機層を食塩水(2x15 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒の除去後、残ったオレンジ色の油状物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.16 gの1-(ベンジルオキシ)-4-[(トランス)-2-ニトロシクロプロピル]ベンゼンを得た[R_f=0.5(20%EtOAc/ヘキサン), 白色の固形物, 26%収率]。

30

【0370】

中間体B: トランス-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]シクロプロパンアミン

【化30】



40

Zn粉末(1.97 g, 30 mmol)を、*i*-PrOH(25 mL)およびHCl(11 mLの水溶液 2.7 N, 30 mmol)中の1-(ベンジルオキシ)-4-[(トランス)-2-ニトロシクロプロピル]ベンゼン(中間体A, 0.81 g, 3.0 mmol)の激しく撹拌した溶液に、30分間かけて少しずつ加えた。17時間後、該混合液をセライトのパッドによって濾過し、10 mLのメタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、10 mLの水を加え、CH₂Cl₂(3x15 mL)で洗浄した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒の除去後、該粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(10% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、0.50 gの(トランス)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]シクロプロパンアミンを得た[R_f=0.2(10%MeOH/CH₂Cl₂), 白色の固形物, 70%収率]。

¹H-NMR(MeOH, 250 MHz,): 7.45-7.27 (m, 5H, ArH); 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH);

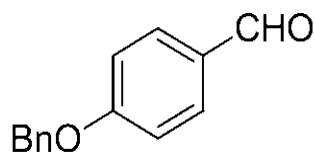
50

6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH); 5.03 (s, 2H, CH_2); 2.41-2.34 (m, 1H, CH); 1.86-1.76 (m, 1H, CH); 0.98-0.85 (m, 2H, CH_2).

【0371】

中間体C: 4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド

【化31】

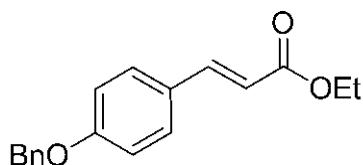


炭酸カリウム(678 g, 4.91 mol)を、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(200 g, 1.63 mol) / DMF(2 L)溶液に加え、その後、ベンジルブロミド(214 mL, 1.80 mol)を0 で加え、18時間攪拌した。完了後、該反応混合液を氷水(3 L)に注ぎ入れ、固形物を濾過し、乾燥させて、4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(230 g, 66%)を得た。

【0372】

中間体D: (E)-エチル 3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)アクリレート

【化32】

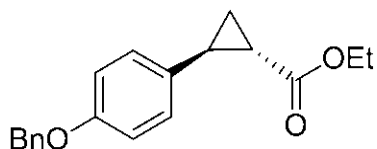


ホスホノ酢酸トリエチル(259 mL, 1.3 mol)をカリウム-tert-ブトキシド(145 g, 1.29 mol) / 乾燥THF(2 L)溶液に-5 にてゆっくりと滴下し、30-45分間攪拌した。次いで、4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(中間体C, 230 g, 1.08 mol) / 乾燥THF(1.5 L)溶液を-10 にて15分間かけてゆっくりと滴下し、30分間攪拌した。完了後、該反応混合液を氷水(1 L)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 1.5 L)で抽出した。有機抽出物を合わせて、飽和 NaHCO_3 溶液(1 L)、水(1 L)、食塩水(1 L)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、エバポレートしてクルードな(E)-エチル 3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)アクリレート(290 g, 95%)を得た。該粗製物をさらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0373】

中間体E: (トランス)-エチル 2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート

【化33】



トリメチルスルホキソニウムヨード(224 g, 1.02 mol)をNaH(40.8 g, 1.02 mol) / 乾燥DMSO(2 L)懸濁液に室温にて20分間かけて少しずつ加え、澄明な溶液が得られるまで1時間攪拌した。(E)-エチル 3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)アクリレート(中間体D, 240 g, 0.85 mol) / 乾燥DMSO(2 L)溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。完了後、該反応混合液を氷水(2 L)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 1 L)で抽出した。有機抽出物を合わせて、氷水(1 L)、食塩水(1 L)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-エチル 2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(142 g, 58.6%)をオフホワイト色の固形物として得た。該粗製物をさらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0374】

中間体F: (トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

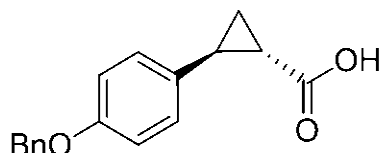
10

20

30

40

【化 3 4】



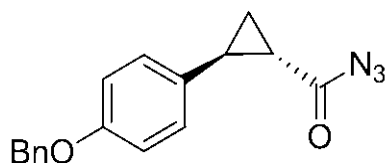
4N NaOH溶液(4 L)を(トランス)-エチル 2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(中間体E, 250 g, 0.844 mol) / メタノール(1.2 L)溶液に0 にて加え、室温で4時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を水(1 L)で希釈し、4 N HCl溶液で酸性化し、EtOAc(2 x 2 L)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水(1 L)、食塩水(1 L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(190 g, 84%)をオフホワイト色の固形物として得た。該粗製物をさらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

10

【 0 3 7 5】

中間体G: (トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニルアジド

【化 3 5】



20

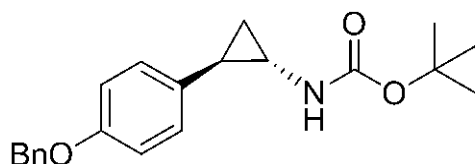
クロロギ酸エチル(143 mL, 1.48 mol)を、アセトン(2.8 L)中の(トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(中間体F, 190 g, 0.70 mol)、トリエチルアミン(229 mL, 1.63 mol)の溶液に-20 にて加え、1時間撹拌した後、NaN₃(138 g, 2.1 mol) / 水(200 mL)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣をEtOAc(2 L)に溶解させ、水(2 L)、食塩水(1 L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニルアジド(178 g, 85.9%)を得た。

【 0 3 7 6】

中間体H: Tert-ブチル ((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)カルバメート

30

【化 3 6】



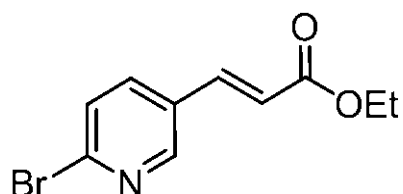
(トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニルアジド(中間体G, 178 g, 0.64 mol) / tert-ブタノール(2.6 L)溶液を、90 で16時間加熱した。完了後、溶媒をエバポレートし、粗残渣を、カラムクロマトグラフィー((SiO₂) EtOAc:Petエーテル(4:96)を使用)により精製し、tert-ブチル ((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)カルバメート(78 g, 37.8%)をオフホワイト色の固形物として得た。

40

【 0 3 7 7】

中間体I: (E)-エチル 3-(6-プロモピリジン-3-イル)アクリレート

【化 3 7】

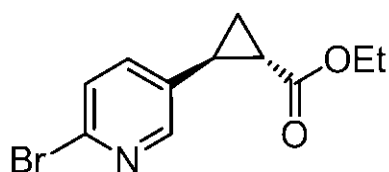


ホスホノ酢酸トリエチル(26.6g, 118.8 mmol)を、乾燥THF(200 mL)中のカリウム-tert-ブトキシド(14.5g, 129.6 mmol)の混合液に-5℃にてゆっくりと滴下し、20分間撹拌した後、6-ブロモピリジン-3-カルボキシアルデヒド(20 g, 108 mmol) / 乾燥THF(100 mL)溶液を-5℃にてゆっくりと滴下し、30分間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水(350 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 300 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、飽和NaHCO₃溶液(250 mL)、水(250 mL)および食塩水(250 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(E)-エチル 3-(6-ブロモピリジン-3-イル)アクリレート(20 g, 72.9%)を茶色の液状物として得た。これを、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0 3 7 8】

中間体J: (トランス)-エチル-2-(6-ブロモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキシレート

【化 3 8】

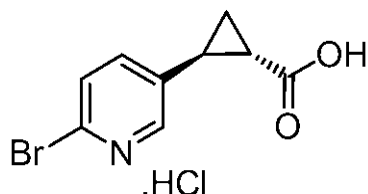


トリメチルスルホキソニウムヨージド(20.8g, 94.7 mmol)を、乾燥DMSO(400 mL)中の水素化ナトリウム(4g, 170.6 mmol)の懸濁液に室温にて少しずつ加え、澄明な溶液が得られるまで1時間撹拌した。(E)-エチル 3-(6-ブロモピリジン-3-イル)アクリレート(中間体I, 20 g, 78.7 mmol) / 乾燥DMSO(20 mL)溶液を加え、4時間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水(700 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 350 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水(250 mL)、食塩水(250 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-エチル-2-(6-ブロモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキシレート(10g, 47%)を茶色の液状物として得た。

【0 3 7 9】

中間体K: (トランス)-2-(6-ブロモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩

【化 3 9】

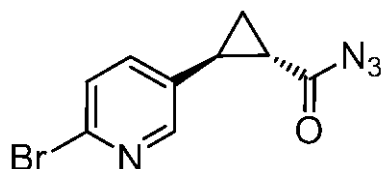


NaOH 4N溶液(60 mL)を(トランス)-エチル-2-(6-ブロモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキシレート(中間体J, 10 g, 37.1 mmol) / メタノール(100 mL)溶液に加え、該反応混合液を室温で4時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を氷水(250 mL)で希釈し、4 N HCl溶液で酸性化し、水層をEtOAc(2 x 350 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水(250 mL)、食塩水(250 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-2-(6-ブロモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩(5g, 55.8%)を薄茶色の固形物として得た。

【0 3 8 0】

中間体L: (トランス)-2-(6-ブロモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボニルアジド

【化 4 0】



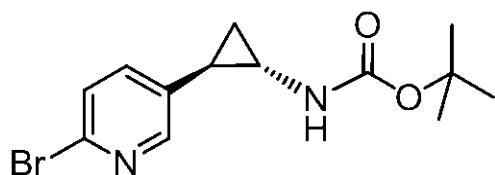
クロロギ酸エチル(5.8 mL, 62 mmol)を、アセトン(100 mL)中の(トランス)-2-(6-ブ
モピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸塩酸塩(中間体K, 5 g, 20.7 mmol)およびE
t₃N(14.2 mL, 103.7 mmol)の溶液に-5 にて加えた後、反応混合液を-5 で1時間攪拌し
、次いで、NaN₃(2.7g, 41.4 mmol)/水(10 mL)溶液を加え、室温で30分間攪拌した。完了
後、溶媒を減圧下でエバポレートした。粗残渣を酢酸エチル(200 mL)に溶解させ、水(80
mL)、食塩水(80 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(ト
ランス)-2-(6-ブモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボニルアジド(2.5 g, 45.5%)
を茶色の粘着性の液状物として得た。

10

【0381】

中間体M: tert-ブチル (トランス)-2-(6-ブモピリジン-3-イル)シクロプロピルカルバ
メート

【化 4 1】



20

(トランス)-2-(6-ブモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボニルアジド(中間体L,
2.5 g, 9.36 mmol)/tert-ブタノール(80 mL)溶液を、90 で16時間加熱した。完了後、
溶媒を減圧下でエバポレートし、残渣を水(100 mL)に溶解させ、EtOAc(2 x 100 mL)で抽
出した。有機抽出物を合わせて、水(100 mL)、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾
燥させ、濾過し、エバポレートした。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO
₂) (EtOAc:ヘキサン(2:8)で溶出)により精製して、tert-ブチル (トランス)-2-(6-ブ
モピリジン-3-イル)シクロプロピルカルバメート(1.1g, 37.5%)を薄黄色の固形物として
得た。

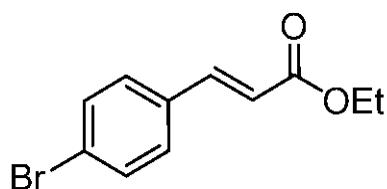
30

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 1.16 (q, 1H), 1.23 (quin, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.01 (m, 1
H), 2.69 (m, 1H), 4.88 (br, 1H), 7.36 (s, 2H), 8.20 (s, 1H).

【0382】

中間体N: (E)-エチル 3-(4-ブモフェニル)アクリレート

【化 4 2】



40

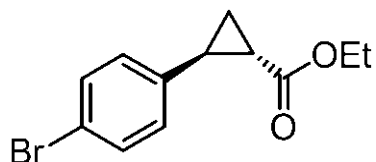
ホスホノ酢酸トリエチル(13.1 g, 0.0589 mol)の溶液を、カリウム-tert-ブトキシド(6
.59 g, 0.0589 mol)/乾燥THF(150 mL)溶液に-5 にてゆっくりと加え(滴下)、同じ温度
で30-45分間攪拌し、次いで、4-ブモベンズアルデヒド(10 g, 0.054 mol)/乾燥THF(50
mL)溶液を-5 にて15分間かけてゆっくりと滴下し、該反応混合液を同じ温度で30分間攪
拌した。反応の完了(TLCにより)後、該反応混合液を氷水(300 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2
x 200 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、飽和NaHCO₃溶液(200 mL)、水(200 mL)、
食塩水(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、クルード
な(E)-エチル 3-(4-ブモフェニル)アクリレート(10 g, 72%)を淡緑色の液状物として得
た。これを、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

50

【 0 3 8 3 】

中間体O: (トランス)-エチル 2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキシレート

【 化 4 3 】



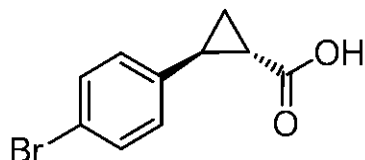
トリメチルスルホキソニウムヨージド(5.19 g, 0.0236 mol)を、乾燥DMSO(80 mL)中の水素化ナトリウム(0.44 g, 0.0236 mol)の懸濁液に、室温にて20分間かけて少しずつゆっくりと加え、澄明な溶液が得られるまで1時間撹拌した。次いで、(E)-エチル 3-(4-ブロモフェニル)アクリレート(中間体N, 5 g, 0.01968) / 乾燥DMSO(20 mL)溶液をゆっくりと滴下し、室温で30分間撹拌した。反応の完了(TLCにより確認)後、該反応混合液を氷水(200 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 150 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、氷水(2 x 150 mL)、食塩水(150 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-エチル 2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキシレート(4 g, 75.9%)を緑色の液状物として得た。該粗製物をさらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

10

【 0 3 8 4 】

中間体P: (トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸

【 化 4 4 】



NaOH 4N(20 mL)を、(トランス)-エチル 2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキシレート(中間体O, 4 g, 0.0149 mol) / メタノール(40 mL)溶液に加え、室温で2時間撹拌した。反応の完了(TLCにより確認)後、溶媒をエバポレートし、残渣を水(50 mL)で希釈し、HCl 4 N 溶液で酸性化し、生じた固形物を濾過し、乾燥させて、(トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸(2.59 g, 72%)を白色の固形物として得た。

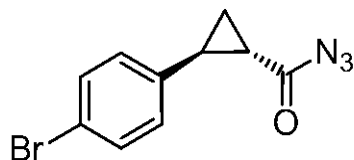
20

30

【 0 3 8 5 】

中間体Q: (トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボニルアジド

【 化 4 5 】



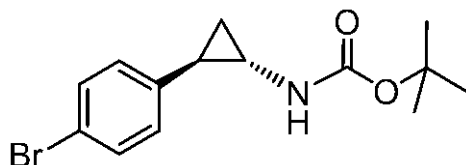
クロロギ酸エチル(1.9 mL)を、アセトン(60 mL)中の(トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボン酸(中間体P, 4 g, 0.0165 mol)およびEt₃N(2.51 mL, 0.0199 mol)の溶液に-20 にて加え、同じ温度で1時間撹拌し、次いで、NaN₃(1.3 g, 0.0199 mol) / 水(5 mL)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。反応の完了(TLCにより確認)後、溶媒をエバポレートし、粗残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、水(40 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして(トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボニルアジド(4 g)を得た。粗残渣を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

40

【 0 3 8 6 】

中間体R: tert-ブチル (トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピルカルバメート

【化 4 6】



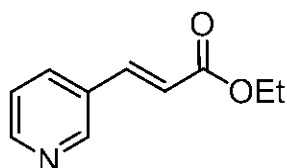
(トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボニルアジド(中間体Q, 4 g) / tert-ブタノール(40 mL)溶液を、90 °Cで16時間加熱した。反応の完了(TLCにより確認)後、溶媒をエバポレートし、残渣を水(50 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂) (EtOAc:石油エーテル(2:98)で溶出)により精製して、tert-ブチル (トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピルカルバメート(2.5 g, 48% 全2工程で)を白色の固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) : 1.07-1.19 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); 2.05-1.94 (m, 1H); 2.72-2.62 (m, 1H); 4.85 (br, 1H,); 7.09-6.96 (m, 2H); 7.44-7.33 (m, 2H).

【0387】

中間体S: (E)-エチル 3-(ピリジン-3-イル)アクリレート

【化 4 7】

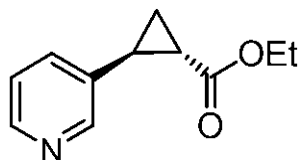


ホスホノ酢酸トリエチル(66.75 mL, 336.44 mmol)の溶液をカリウム-tert-ブトキシド(37.7 g, 280.37 mmol) / 乾燥THF(300 mL)溶液に-5 °Cにて10分間かけて滴下し、0 °Cで30分間攪拌した。次いで、ニコチンアルデヒド(30 g, 280.37 mmol) / 乾燥THF(50 mL)溶液を0 °Cで15分間かけて滴下し、室温で2時間攪拌した。完了後、該反応混合液を氷水(150 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 300 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、飽和NaHCO₃溶液(200 mL)、水(200 mL)、食塩水(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、粗液状物の(E)-エチル 3-(ピリジン-3-イル)アクリレート(42 g, 84.67%)を得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0388】

中間体T: (トランス)-エチル 2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキシレート

【化 4 8】

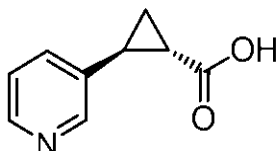


トリメチルスルホニウムヨード(14.90 g, 67.76 mmol)を、乾燥DMSO(100 mL)中のNaH(2.71 g, 67.76 mmol)の懸濁液に室温にて20分間かけて少しずつ加え、澄明な溶液が得られるまで1時間攪拌した。(E)-エチル 3-(ピリジン-3-イル)アクリレート(中間体S, 10 g, 56.47 mmol) / 乾燥DMSO(50 mL)溶液を滴下し、室温で20分間攪拌した。完了後、該反応混合液を氷水(200 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 200 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、氷水(150 mL)、食塩水(150 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-エチル 2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキシレート(4 g, 37.07%)を淡い茶色の液状物として得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0389】

中間体U: (トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸

【化 4 9】



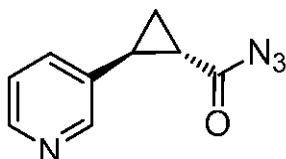
NaOHの溶液(7.116 g / 45 mLのH₂O, 177.92 mmol)を(トランス)-エチル 2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキシレート(中間体T, 17 g, 88.96 mmol) / メタノール(170 mL)溶液に0 にて加え、室温で16時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を水(50 mL)で希釈し、酢酸で中和し、EtOAc(4 x 100 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(100 mL)、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸(9 g, 62.06%)をオフホワイト色の固形物として得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

10

【 0 3 9 0】

中間体V: (トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボニルアジド

【化 5 0】



20

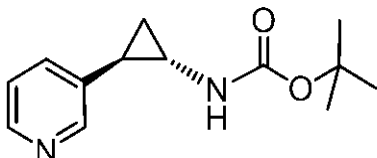
クロロギ酸エチル(6.89 mL, 71.15 mmol)を、アセトン(90 mL)中の(トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸(中間体U, 9 g, 55.194 mmol)およびトリエチルアミン(11.03 mL, 82.79 mmol)の溶液に-20 にて加え、1時間撹拌し、次いで、NaN₃(5.38 g, 82.79 mmol) / 水(25 mL)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣をEtOAc(100 mL)に溶解させ、水(2 x 50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボニルアジド(8.4 g, 81%)を得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【 0 3 9 1】

30

中間体W: tert-ブチル ((トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)カルバメート

【化 5 1】



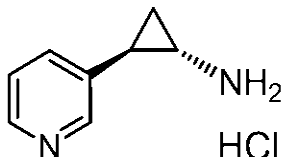
(トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボニルアジド(中間体V, 8.4 g, 4.66 mmol) / tert-ブタノール(85 mL)溶液を、90 で16時間加熱した。完了後、溶媒をエバポレートし、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂) (EtOAc:石油エーテル(25:75)を使用)により精製して、tert-ブチル (トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピルカルバメート(3.9 g, 37.32%)を無色の液状物として得た。

40

【 0 3 9 2】

中間体X: (トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン塩酸塩

【化 5 2】



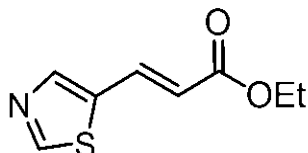
50

HCl / ジオキサン (10 mL) を、tert-ブチル (トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピルカルバメート (中間体W, 2 g, 8.541 mmol) / 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液に0 にて加え、室温で12時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を、ジエチルエーテル (20 mL)、次いでヘキサン (20 mL) でトリチュレートして、(トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン塩酸塩 (1.2 g, 82.7%) を得た。

【0393】

中間体Y: (E)-エチル 3-(チアゾール-5-イル)アクリレート

【化53】



10

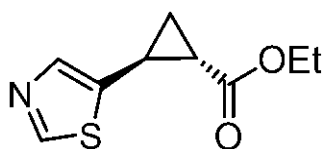
ホスホノ酢酸トリエチル (11.88 g, 53.03 mmol) の溶液をカリウム-tert-ブトキシド (5.94 g, 53.03 mmol) / 乾燥THF (100 mL) 溶液に-5 にて滴下し、30分間撹拌した。チアゾール-5-カルバルデヒド (5 g, 44.19 mmol) / 乾燥THF (25 mL) 溶液を-5 にて15分間かけて滴下し、30分間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水 (150 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。抽出物を合わせて、飽和NaHCO₃ 溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、クルードな (E)-エチル 3-(チアゾール-5-イル)アクリレート (10 g, 82.3%) を白色の固形物として得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

20

【0394】

中間体Z: (トランス)-エチル 2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボキシレート

【化54】



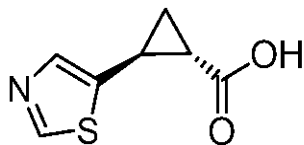
トリメチルスルホキシウムヨード (14.40 g, 65.49 mmol) を、乾燥DMSO (200 mL) 中のNaH (2.61 g, 108.75 mmol) の懸濁液に室温にて20分間かけて少しずつ加え、澄明な溶液が得られるまで1時間撹拌した。次いで、(E)-エチル 3-(チアゾール-5-イル)アクリレート (中間体Y, 10 g, 54.57 mmol) / 乾燥DMSO (50 mL) 溶液を滴下し、室温で30分間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて、水 (2 x 50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、トランス-エチル 2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボキシレート (8 g, 61.9%) を赤みがかった茶色の液状物として得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

30

【0395】

中間体AA: (トランス)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸

【化55】



4N NaOH 溶液 (40 mL) を、トランス-エチル 2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボキシレート (中間体Z, 8 g, 40.55 mmol) / メタノール (80 mL) 溶液に加え、室温で4時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を水 (50 mL) で希釈し、酢酸で酸性化し、EtOAc (2 x 75 mL) で抽出した。抽出物を合わせて、水 (50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、トランス-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (4 g, 58.30%) を得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに

40

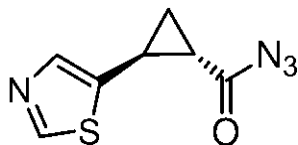
50

次の工程に用いた。

【0396】

中間体AB: (トランス)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボニルアジド

【化56】

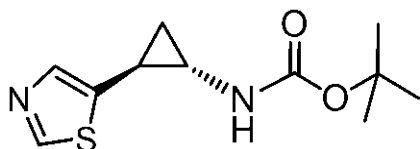


クロロギ酸エチル(3.34 g, 30.76 mmol)を、アセトン(40 mL)中のトランス-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(中間体AA, 4 g, 26.3 mmol)およびトリエチルアミン(3.62 g, 35.50 mmol)の溶液に-20 にて加え、同じ温度で1時間撹拌した。次いで、NaN₃(2.84 g, 47.33 mmol) / 水(10 mL)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、粗残渣をEtOAc(100 mL)に溶解させ、水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、トランス-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボニルアジド(3 g, 58.7%)を茶色の液状物として得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0397】

中間体AC: tert-ブチル ((トランス)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)カルバメート

【化57】

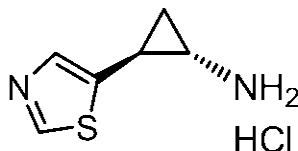


トランス-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンカルボニルアジド(中間体AB, 3 g, 15.44 mmol) / tert-ブタノール(60 mL)溶液を、90 で16時間加熱した。完了後、溶媒をエバポレートし、次いで、残渣を水(50 mL)に溶解させ、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂) (EtOAc:石油エーテル(20:80)を使用)により精製して、tert-ブチル トランス-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバメート(1.1 g, 29.64%)を淡黄色の液状物として得た。

【0398】

中間体AD: (トランス)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン塩酸塩

【化58】



HCl / ジオキサン(10 mL)を、tert-ブチル トランス-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバメート(中間体AC, 1.1 g, 45.83 mmol) / ジオキサン(10 mL)溶液に15 にて加え、室温で3時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣をEtOAcでトリチュレートして、トランス-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン塩酸塩(600 mg, 74.8%)を淡黄色の固形物として得た。

【0399】

中間体AE: tert-ブチル ((トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)カルバメート

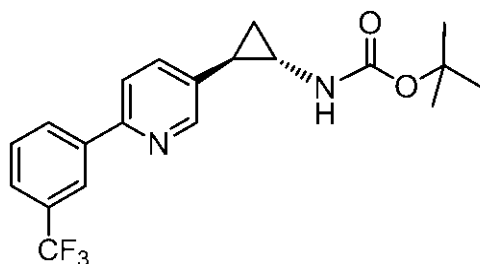
10

20

30

40

【化59】



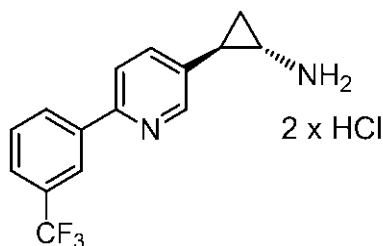
CH₃CN:H₂O(4:1)(10 mL)中のtert-ブチル (トランス)-2-(6-プロモピリジン-3-イル)シクロプロピルカルバメート(中間体M, 100 mg, 0.32 mmol)、炭酸カリウム(132 mg, 0.96 mmol)および3-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸(72 mg, 0.38 mmol)の溶液を、30分間脱気した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(37mg, 0.032 mmol)を加え、10分間脱気し、該反応混合液を還流温度で2時間加熱した。完了後、該反応混合液を氷水(100 mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(5 x 40 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(70 mL)、食塩水(70 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂) (EtOAc:石油エーテル(1:9)を使用)により精製して、tert-ブチル (トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルカルバメート(70 mg, 58.3%)を白色の固形物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 2.10 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 4.86 (br, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (t, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). MS (M+H): 379.1.

【0400】

中間体AF: (トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン二塩酸塩

【化60】



HCl / ジエチルエーテル(5 mL)を、tert-ブチル (トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルカルバメート(中間体AE, 70 mg, 0.185 mmol) / ジエチルエーテル(10 mL)溶液に、0 °Cにて10分間かけてゆっくりと滴下した後、2時間攪拌した。完了後、該反応混合液を不活性雰囲気下において濾過し、ヘキサン(10 mL)、EtOAc(5 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、(トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン二塩酸塩(50 mg, 86.2%)を淡黄色の粉末として得た。

¹H-NMR (D₂O) (ppm): 1.52 (q, 1H), 1.63 (quin, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.61 (s, 1H). MS (M+H): 279.1.

【0401】

中間体AG: tert-ブチル ((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート

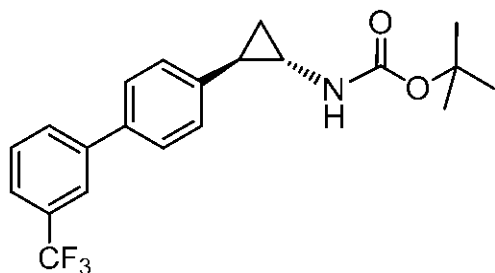
10

20

30

40

【化 6 1】

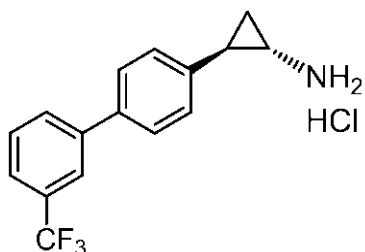


アセトニトリル:水(4:1)中のtert-ブチル ((トランス)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピルカルバメート(中間体R, 1 g, 3.2 mmol)、炭酸カリウム(1.31 g, 9.6 mmol)および3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(0.73 g, 3.8 mmol)の溶液を、30分間脱気した。次いで、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(36 mg, 0.032 mmol)を加え、再び10分間脱気し、該反応混合液を還流温度で5時間加熱した。完了後、該反応混合液を氷水(50 mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(70 mL)、食塩水(70 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、濾過し、エバポレートした。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂) (EtOAc:石油エーテル(2:8)を使用)により精製して、tert-ブチル ((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート(0.8 g, 66%)を白色の固形物として得た。

【0 4 0 2】

中間体AH: ((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン塩酸塩

【化 6 2】



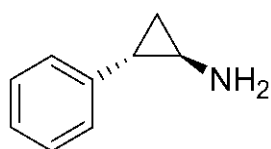
HCl / ジエチルエーテル(3 mL)を、tert-ブチル ((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート(中間体AG, 200 mg, 0.53 mmol) / ジエチルエーテル(5 mL)溶液に10 にて10分間かけてゆっくりと滴下した後、4時間攪拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣をヘキサン(5 mL)、ジエチルエーテル(5 mL)でトリチュレートして、減圧下で乾燥させて、(トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン塩酸塩(140 mg, 77.8%)を白色の固形物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1.27 (q, 1H), 1.46 (quin, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.96 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.61 (br, 2H). MS (M+H): 278.3

【0 4 0 3】

中間体AI: (1R, 2S)-2-フェニルシクロプロパンアミン

【化 6 3】



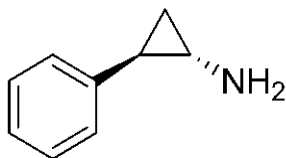
L(+)-酒石酸(15.7 g, 0.105 mmol)を、(トランス)-2-フェニルシクロプロパンアミン(14 g, 0.105 mol) / EtOH(150 mL)溶液に0 にて加え、室温で1時間攪拌した。完了後、固形物を濾過し、乾燥させて、酒石酸塩(28 g, 94.2%)を得た。該塩をイソプロパノール:水(3

:1) (260 mL) に溶解させ、70 °C で2時間撹拌した。澄明な溶液を、室温まで冷却した。分離した固形物を濾過により集め、水(100 mL)に溶解させ、NaHCO₃溶液で塩基性化し、EtOAc(2 x 150 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(150 mL)、食塩水(150 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロパンアミン(4.7 g, 67.1%)を得た。

【0404】

中間体AJ: (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパンアミン

【化64】



10

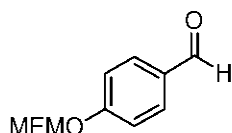
D(-)酒石酸(6.7 g, 45.1 mmol)を、(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパンアミン(中間体AIを得るための反応物の粗製物)(6 g, 45.1 mmol) / EtOH(60 mL)溶液に0 °Cにて加え、室温で1時間撹拌した。完了後、固形物を濾過し、乾燥させて、酒石酸塩(12 g, 94.4%)を得た。該塩を、イソプロパノール:水(3:1)(120 mL)に溶解させ、70 °Cで2時間撹拌した。澄明な溶液を室温まで冷却した。分離した固形物を濾過により集め、水(75 mL)に溶解させ、NaHCO₃溶液で塩基性化し、EtOAc(2 x 75 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(100 mL)、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパンアミン(3 g, 50%)を得た。

20

【0405】

中間体AK: 4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド

【化65】



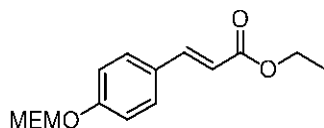
4-ヒドロキシベンズアルデヒド(50 g, 409 mmol) / THF(50 mL)を、THF(750 mL)中の水素化ナトリウム(19.6 g, 817 mmol)の懸濁液に0 °Cにて30分間かけてゆっくりと滴下し、15分間撹拌した後、1-(クロロメトキシ)-2-メトキシエタン(MEMクロリド, 61.10 g, 490 mmol)を0 °Cにて加えた。該反応混合液を室温で30分間撹拌し、完了後、氷水(500 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 750 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、氷水(500 mL)、食塩水(500 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(52 g, 60%)を淡黄色の液状物として得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程で用いた。

30

【0406】

中間体AL: (E)-エチル 3-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)アクリレート

【化66】



40

ホスホノ酢酸トリエチル(66.53 g, 296.8 mmol)をカリウム-tert-ブトキシド(33.3 g, 296.8 mmol) / 乾燥THF(500 mL)溶液に-5 °Cにて加え、同じ温度で30-45分間撹拌した。次いで、4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド(中間体AK, 52 g, 247 mmol) / 乾燥THF(100 mL)溶液を-5 °Cにて15分間かけて滴下し、同じ温度で30分間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水(600 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 600 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)、水(300 mL)、食塩水(300 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、クルードな(E)-エチル 3-(4-((2-メトキシエトキシ

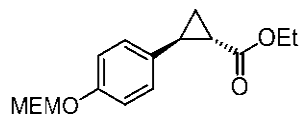
50

)メトキシ)フェニル)アクリレート(58 g, 83%)を濃い粘稠性の液状物として得た。該粗生成物を、さらなる精製は行わずに次の工程で用いた。

【0407】

中間体AM: (トランス)-エチル 2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート

【化67】

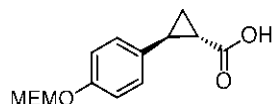


トリメチルスルホキソニウムヨード(53.7 g, 244 mmol)を、乾燥DMSO(143 mL)中の水素化ナトリウム(9.58 g, 399 mmol)の懸濁液に20分間かけて少しずつ加え、澄明な溶液が得られるまで室温で1時間撹拌した。(E)-エチル 3-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)アクリレート(中間体AL, 58 g (2 x 29 g), 207 mmol) / 乾燥DMSO(20 mL)溶液を滴下し、室温で30分間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水(500 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 500 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、氷水(2 x 250 mL)、食塩水(250 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(トランス)-エチル 2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(35 g, 57%)を茶色の液状物として得た。該粗生成物を、さらなる精製は行わずに次の工程で用いた。

【0408】

中間体AN: (トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸

【化68】

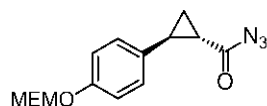


4N NaOH溶液(175 mL)を、(トランス)-エチル 2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(中間体AM, 35 g, 118.9 mmol) / メタノール(350 mL)溶液に加え、室温で6時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を水(150 mL)に溶解させ、4N HClで酸性化し、EtOAc(2 x 400 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、氷水(200 mL)、食塩水(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(30 g, 95%)を茶色の濃い粘稠性の液状物として得た。該粗生成物を、さらなる精製は行わずに次の工程で用いた。

【0409】

中間体AO: (トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニルアジド

【化69】



クロロギ酸エチル(14.73 g, 135.73 mmol)を、アセトン(300 mL)中の(トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(中間体AN, 30 g, 112.6 mmol)およびTEA(23.14 mL, 168.9 mmol)の溶液に-20 にて加え、同じ温度で1時間撹拌した。次いで、NaN₃(14.64 g, 225.2 mmol) / 水(15 mL)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、粗残渣を酢酸エチル(2 x 300 mL)に溶解させ、水(200 mL)、食塩水(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニルアジド(30.5 g, 93%)を得た。該粗生成物を、さらなる精製は行わずに次の工程で用いた。

【0410】

中間体AP: Tert-ブチル ((トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シ

10

20

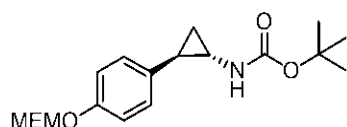
30

40

50

クロプロピル)カルバメート

【化 7 0】

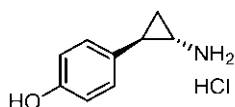


(トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンカルボニルアジド(中間体A0, 30.5 g, 104.7 mmol) / *tert*-ブタノール(305 mL)溶液を、90 °Cで16時間加熱した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を水(300 mL)に溶解させ、EtOAc(2 x 300 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(200 mL)、食塩水(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂, EtOAc/石油エーテル 1:9)により精製して、*tert*-ブチル ((トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)カルバメート(25 g, 71%)を白色の固形物として得た。

【0 4 1 1】

中間体AQ: 4-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)フェノール塩酸塩

【化 7 1】

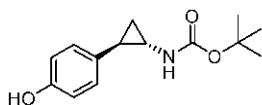


HCl / 1,4-ジオキサン(125 mL)を、*tert*-ブチル ((トランス)-2-(4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロピル)カルバメート(中間体AP, 25 mg, 74.18 mmol) / 1,4-ジオキサン(250 mL)溶液に10 °Cにて加え、室温で16時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、固体の残渣をEt₂Oでトリチュレートし、濾過して取り、乾燥させて、4-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)フェノール塩酸塩(13 g, 95%)を茶色の固形物として得た。

【0 4 1 2】

中間体AR: *Tert*-ブチル ((トランス)-2-(4-ヒドロキシフェニル)シクロプロピル)カルバメート

【化 7 2】

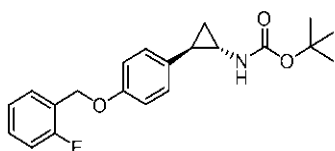


K₂CO₃(20.36 g, 147.56 mmol)および(Boc)₂O(16.8 mL, 70.27 mmol)を、1,4-ジオキサン(78 mL)および水(195 mL)中の4-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)フェノール塩酸塩(中間体AQ, 13 g, 70.27 mmol)の溶液に加え、室温で16時間撹拌した。完了後、該反応混合液を水(300 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 200 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(75 mL)、食塩水(75 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂, EtOAc/石油エーテル 3:7)により精製して、*tert*-ブチル ((トランス)-2-(4-ヒドロキシフェニル)シクロプロピル)カルバメート(14 g, 80%)を茶色の濃い粘稠性の液状物として得た。

【0 4 1 3】

中間体AS: *Tert*-ブチル ((トランス)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)シクロプロピル)カルバメート

【化 7 3】



2-フルオロベンジルブロミド(5.83 mL, 48.13 mmol)を、乾燥DMF(100 mL)中の*tert*-ブ

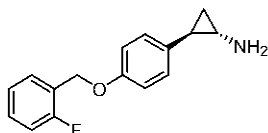
チル ((トランス)-2-(4-ヒドロキシフェニル)シクロプロピル)カルバメート(中間体AR, 10.0 g, 40.11 mmol)および K_2CO_3 (11.07 g, 80.22 mmol)の溶液に0 にて加え、室温で18時間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水(350 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 200 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(2 x 100 mL)、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。粗製物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2) (EtOAc:石油エーテル(1:3)を使用)により精製して、tert-ブチル ((トランス)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)シクロプロピル)カルバメート(7.3 g, 51.01%)をオフホワイト色の固形物として得た。

【0414】

中間体AT: (トランス)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)シクロプロパンアミン

10

【化74】



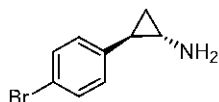
HCl / 1,4-ジオキサン(50 mL)を、tert-ブチル ((トランス)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)シクロプロピル)カルバメート(中間体AS, 7.3 g, 20.16 mmol) / 1,4-ジオキサン(100 mL)溶液に0 にて滴下し、室温で12時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を水に溶解させ、 $NaHCO_3$ で塩基性化し、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、(トランス)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)シクロプロパンアミン(4.3 g, 81.90%)をオフホワイト色の固形物として得た。

20

【0415】

中間体AU: (トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンアミン

【化75】



tert-ブチル トランス-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピルカルバメート(中間体R, 10 g, 32.05 mmol) / 1,4-ジオキサン(100 mL)溶液に、10 にて、HCl / ジオキサン(50 mL)を加え、室温で20時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を氷水に溶解させ、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で塩基性化し、EtOAc(2 x 100 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンアミン(6.2 g, 91.5%)を得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程で用いた。

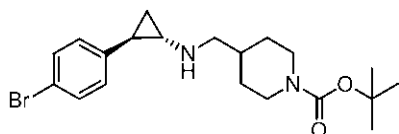
30

【0416】

中間体AV: (Tert-ブチル 4-((((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化76】

40



Tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(602 mg, 2.83 mmol)およびAcOH(169.8 mg, 2.83 mmol)を、トランス 2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンアミン(中間体AU, 600 mg, 2.83 mmol) / DCE(12 mL)溶液に加え、5分間撹拌した。次いで、該反応混合液を、0 まで冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.07 g, 5.09 mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水に注ぎ入れ、DCM(2 x 50 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾

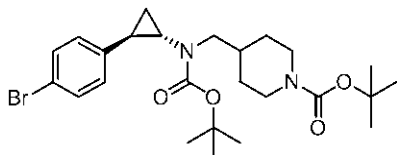
50

燥させ、濾過し、エバポレートした。該粗製物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2) (EtOAc:石油エーテル(2:8)を使用)により精製して、tert-ブチル 4-((((トランス)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(630 mg, 54.45%)を粘着性の液状物として得た。

【0417】

中間体AW: (Tert-ブチル 4-((((トランス)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化77】



10

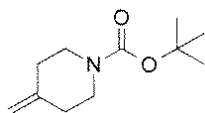
NaOH(246 mg, 6.17 mmol)および Boc_2O (839 mg, 3.85 mmol)を、tert-ブチル 4-((((トランス)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体AV, 630 mg, 1.54 mmol) / 1,4-ジオキサン(13 mL)溶液に加え、室温で16時間攪拌した。完了後、該反応混合液を水に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。該粗製物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2) (EtOAc:石油エーテル(1:9)を使用)により精製して、(Tert-ブチル 4-((((トランス)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(600 mg, 76.53%)を粘着性の液状物として得た。

20

【0418】

中間体AX: Tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート

【化78】



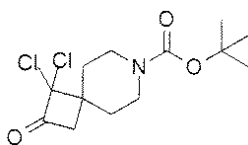
30

t-BuOK(4.2 g, 37.63 mmol)を、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(12.5 g, 35.13 mmol) / 乾燥 Et_2O (40 mL)溶液に0 にて少しずつ加え、0 で30分間攪拌した。ついで、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(5 g, 25.09 mmol) / 乾燥 Et_2O (25 mL)溶液を加え、室温で16時間攪拌した。完了後、該反応混合液を飽和 NH_4Cl 溶液(25 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(30 mL)、食塩水(30 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2) (EtOAc:石油エーテル(5:95)使用)により精製して、tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート(3.8 g, 76.76%)を白色の固形物として得た。

【0419】

中間体AY: Tert-ブチル 1,1-ジクロロ-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

【化79】



40

Zn-Cu対(15.6 g, 121.74 mmol)をtert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート(中間体AX, 2 g, 10.14 mmol) / ジエチルエーテル(20 mL)溶液に加え、次いで、トリ

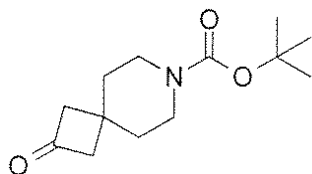
50

クロロアセチルクロリド(10.14 g, 55.77 mmol) / ジメトキシエタン(10 mL)を室温にて加え、16時間撹拌した。完了後、該反応混合液をNaHCO₃溶液に注ぎ入れ、セライトによって濾過し、EtOAc(2 x 30 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、tert-ブチル 1,1-ジクロロ-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(3 g 粗製物, 96%)を得た。該粗製物を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0420】

中間体AZ: Tert-ブチル 2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

【化80】



10

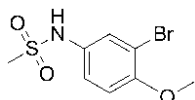
亜鉛粉末(4.5 g, 1.5当量)を、飽和NH₄Cl(1.81 g, 34.20 mmol / メタノール 30 ml)中のtert-ブチル 1,1-ジクロロ-2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(中間体AY, 3 g, 9.77 mmol)の溶液に、室温にて少しずつ加え、4時間撹拌した。完了後、該反応混合液をセライトのパッドにより濾過し、溶媒をエバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂) (溶出液としてEtOAc:石油エーテル(10:90)使用)により精製して、tert-ブチル 2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(750 mg, 32.18%)を白色の固形物として得た。

20

【0421】

中間体BA: N-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド

【化81】



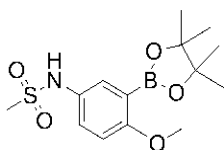
メタンスルホニルクロリド(55.82 mL, 0.494 mmol)を、3-ブロモ-4-メトキシアニリン(100 mg, 0.494 mmol) / ピリジン(1 mL)溶液に0 にて加え、室温で2時間撹拌した。完了後、反応混合液を氷水(10 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 15 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(3 x 10 mL)、食塩水(15 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂) (EtOAc:ヘキサン(3:7)を使用)により精製して、N-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド(137 mg, 99.2%)を白色の固形物として得た。

30

【0422】

中間体BB: N-(4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド

【化82】



40

ジオキサン(5.5 mL)中のN-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド(中間体BA, 136 mg, 0.485 mmol)、ビスピナコールジボラン(147 mg, 0.582 mmol)およびKOAc(87.3 mg, 0.89 mmol)の溶液を、30分間脱気した後、PdCl₂(dppf)₂(17.7 mg, 0.020 mmol)を加え、該反応混合液を100 で3時間加熱した。完了後、該反応混合液を水(10 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 15 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(10 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂) (EtOAc:石油エーテル(1:9)を使用)により精製して、N-(4-メトキシ-3-(

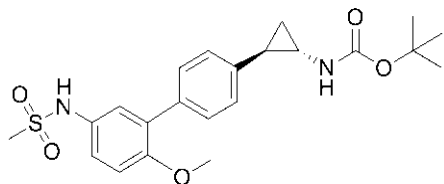
50

4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (100 mg, 63.2%)を白色の固形物として得た。

【0423】

中間体BC: *Tert*-ブチル ((トランス)-2-(2'-メトキシ-5'-(メチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート

【化83】



10

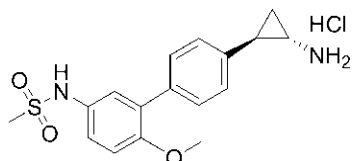
K_2CO_3 (246 mg, 1.923 mmol)を、ACN:水(8:2)(10 mL)中の*tert*-ブチル (トランス)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピルカルバメート(中間体R, 200 mg, 0.641 mmol)およびN-(4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(251 mg, 0.769 mmol)の溶液に加えた。該反応混合液をアルゴンで20分間脱気した後、該反応混合液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (37 mg, 0.032 mmol)を加え、90 にて4時間還流加熱した。完了後、反応混合液を氷水(15 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 20 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水(15 mL)、食塩水(15 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下でエバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2) (EtOAc:ヘキサン(20:80)を使用)により精製して、*tert*-ブチル ((トランス)-2-(2'-メトキシ-5'-(メチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート(80 mg, 28.9%)をオフホワイト色の固形物として得た。

20

【0424】

中間体BD: N-(4'-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)-6-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタンスルホンアミド塩酸塩

【化84】



30

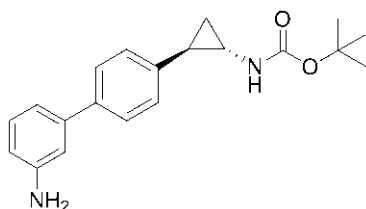
HCl / 1,4-ジオキサン(0.8 ml)を、*tert*-ブチル ((トランス)-2-(2'-メトキシ-5'-(メチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート(中間体BC, 80 mg, 0.185 mmol) / 1,4-ジオキサン(1.6 mL)溶液に0 にて加え、室温で6時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、残渣を、ジエチルエーテル(5 mL)、次いで*n*-ヘキサン(5 mL)でトリチュレートして、N-(4'-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)-6-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタンスルホンアミド塩酸塩(55 mg, 80.8%)を黄色の固形物として得た。

【0425】

40

中間体BE: *Tert*-ブチル ((トランス)-2-(3'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート

【化85】



K_2CO_3 (331 mg, 2.403 mmol)を、ACN:水(8:2 mL)中の*tert*-ブチル (トランス)-2-(4-ブ

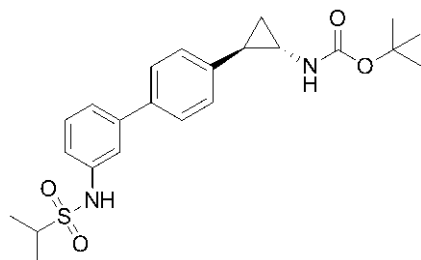
50

ロモフェニル)シクロプロピルカルバメート(中間体R, 250 mg, 0.801 mmol)および3-アミノフェニルボロン酸(130.7 mg, 0.961 mmol)の溶液に加え、該反応混合液をアルゴンで20分間脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(Pd(PPh₃)₄)(9.2 mg, 0.008 mmol)を該反応混合液に加え、90 にて4時間還流加熱した。完了後、反応混合液を氷水(15 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 20 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(15 mL)、食塩水(15 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂)(EtOAc:ヘキサン(3:7)を使用)により精製して、tert-ブチル ((トランス)-2-(3'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート(100 mg, 38.6%)を薄黄色の固形物として得た。

【0426】

中間体BF: Tert-ブチル ((トランス)-2-(3'-(1-メチルエチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート

【化86】

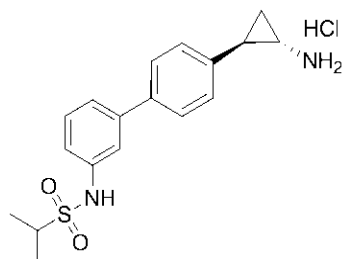


プロパン-2-スルホニルクロリド(43.9 mg, 0.308 mmol)を、tert-ブチル ((トランス)-2-(3'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート(中間体BE, 100 mg, 0.308 mmol) / ピリジン(1 mL)溶液に0 似て加え、室温で4時間撹拌した。完了後、該反応混合液を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。抽出物を合わせて、水、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂)(EtOAc:石油エーテル(3:7)を使用)により精製して、tert-ブチル ((トランス)-2-(3'-(1-メチルエチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート(100 mg, 75.75%)を薄茶色の固形物として得た。

【0427】

中間体BG: N-(4'-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-スルホンアミド塩酸塩

【化87】



HCl / 1,4-ジオキサン(0.5 mL)を、tert-ブチル ((トランス)-2-(3'-(1-メチルエチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート(中間体BF, 100 mg, 0.232 mmol) / 1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に加え、室温で16時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートした。固体の残渣をEt₂Oでトリチュレートし、乾燥させて、N-(4'-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-スルホンアミド塩酸塩(60 mg, 70.58%)を淡黄色の粉末として得た。

【0428】

実施例1: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩

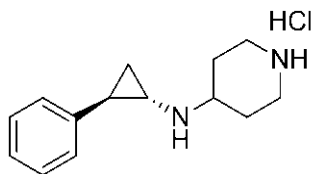
10

20

30

40

【化 8 8】



工程1:

Tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(890 mg, 4.511 mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.2 g, 11.25 mmol)を、トランス-2-フェニルシクロプロパンアミン(500 mg, 3.75 mmol) / DCE(10 mL) 溶液に0 にて加え、室温で16時間 10
 攪拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、粗残渣を水(25 mL)に溶解させ、EtOAc(2 x 25 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、NaHCO₃、水(25 mL)、食塩水(25 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。該粗製物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂) MeOH:CHCl₃(2:98)を使用)により精製して、tert-ブチル 4-(((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(350 mg, 25.4%)を得た。

工程2:

HCl / ジオキサンを、tert-ブチル 4-(((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(150 mg, 0.0473 mol) / 1,4 ジオキサン溶液に10 にて滴 20
 下し、室温で16時間攪拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、固形物をEt₂Oでトリチュレートし、乾燥させて、N-(トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩(80 mg, 84.3%)をオフホワイト色の固形物として得た。

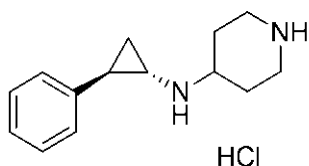
¹HNMR (400 MHz, DMSO D₆) : 9.95 (brs, 2H), 9.09 (brs, 1H), 8.88 (brs, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.40-3.36 (m, 3H), 2.95-2.91 (m, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.23 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H); Mass (M+H): 217.3

実施例1は、ラセミ体を表す(シクロプロピル環について2つの異なる配座の組み合わせであった) ((1R,2Sおよび1S,2R)。これら異性体の各々の合成は以下の通り実施された。

【0 4 2 9】

実施例2: N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩 30

【化 8 9】



工程1:

Tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(1.49 g, 7.51 mmol)、酢酸(450 mg 7.51 mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(856 mg, 22.53 mmol)を、(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパンアミン(中間体AJ, 1 g, 7.51 mmol) / DCE(20 mL) 溶 40
 液に0 にて加え、室温で3時間攪拌した。完了後、溶媒をエバポレートし、粗残渣を水(50 mL)に溶解させ、NaHCO₃で処理し、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(50 mL)、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。該粗製物を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂を使用) (EtOAc:石油エーテル(3:7)で溶出)により精製して、tert-ブチル 4-((1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.2 g, 52%)を得た。

工程2:

HCl / 1,4 ジオキサン(10 mL)を、tert-ブチル 4-((1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.2 g, 3.78 mmol) / ジオキサン(12 mL)溶液に1 5
 5 にて加え、室温で16時間攪拌した。完了後、溶媒をエバポレートした。固体の残渣をE 50

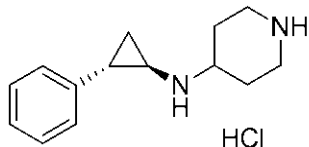
t₂Oでトリチュレートし、乾燥させて、N-((1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩(750 mg, 91.4%)をオフホワイト色の固形物として得た。

¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) : 9.86 (brs, 2H), 9.09 (brs, 1H), 8.80 (brs, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.40-3.36 (m, 3H), 2.96-2.91 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.22 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.87 (brs, 2H), 1.55 (brs, 1H), 1.31-1.29 (m, 1H); Mass (M+H): 217.21; [α]_D^{27.6}: +72.11 (C=0.5% / DMSO)

【0430】

実施例3: N-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩

【化90】



この化合物は、実施例2に記載されたものと同じ方法(ただし、工程1において中間体AIを使用)に従って、合成され、735 mg(89%)をオフホワイト色の固形物として得た。

¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) : 9.91 (brs, 2H), 9.03 (brs, 1H), 8.84 (brs, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.40-3.36 (m, 3H), 2.94-2.88 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.23 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 1H); Mass (M+H): 217.21; [α]_D^{27.4}: -63.82 (C=0.5% / DMSO).

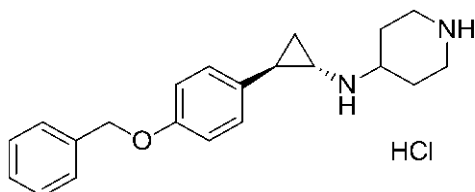
【0431】

以下の化合物は、実施例1に記載の方法に従って、対応する中間体を用いることによって合成され得る。該工程2は、還元的アルキル化(工程1)において用いた中間体がBoc(tert-ブチルオキシカルボニル)保護基を含む場合に実施されたのみであった。

【0432】

実施例4: N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩

【化91】

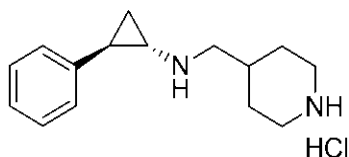


¹HNMR (400 MHz, DMSO D₆) : : 9.80 (brs, 2H), 8.97 (brs, 1H), 8.81 (brs, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 3H), 2.50 brs, 1H), 2.23-2.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.49 (brs, 1H), 1.25-1.20 (m, 1H); Mass (M+H): 323.4

【0433】

実施例5: (トランス)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩

【化92】



¹HNMR (400 MHz, DMSO D₆) : 9.56 (brs, 2H), 8.91 (brs, 1H), 8.73 (brs, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 3.27 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.00-2.83 (m, 5H), 2.59 (brs, 1H), 2.05 (brs, 1H), 1.96 (d, J = 11 Hz, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.46-

10

20

30

40

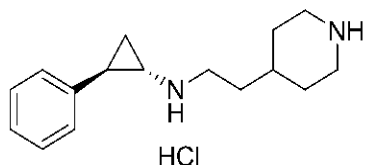
50

1.37 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H); Mass (M+H): 231.27

【 0 4 3 4 】

実施例6: (トランス)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン塩酸塩

【化 9 3】



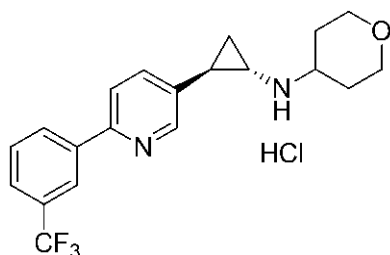
10

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.39-7.31 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 3H), 2.57-2.46 (m, 1H), 1.98 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 3H); Mass: (M+H): 244.9.

【 0 4 3 5 】

実施例7: N-((トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン塩酸塩

【化 9 4】



20

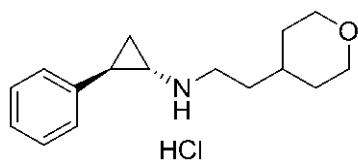
¹HNMR (400 MHz, DMSO D₆) : 8.66 (brs, 1H), 8.66 (brs, 1H), 8.41 (brs, 1H), 8-38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.72-7.82 (m, 3H), 3.93 (d, J = 11 Hz, 1H), 3.469-3.46 (m, 1H), 3.32 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 3H); 1.49-1.46 (m, 1H); Mass (M+H): 363.1

【 0 4 3 6 】

30

実施例8: (トランス)-2-フェニル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン塩酸塩

【化 9 5】



工程1:

NaH(108 mg, 2.69 mmol)を、tert-ブチル ((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)カルバメート(300 mg, 1.28 mmol) / 乾燥DMF(12 mL)溶液に加え、室温で4時間攪拌した後、4-(2-プロモエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(281 mg, 1.41 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。完了後、該反応混合液をエバポレートした後、CH₂Cl₂(25 mL)で希釈し、飽和NH₄Cl溶液で洗浄した。有機層を食塩水(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂) (ヘキサン:メチル tert-ブチルエーテル(60:40)を使用)により精製して、tert-ブチル ((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)カルバメート(314 mg, 71.2%)を無色の油状物として得た。

40

工程2:

HCl / ジエチルエーテル(5 mL)を、tert-ブチル ((トランス)-2-フェニルシクロプロピル

50

ル)(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)カルバメート(314 g, 0.91 mmol) / ジエチルエーテル(6 mL)溶液に加え、室温で16時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートした。固体の残渣をEt₂Oでトリチュレートし、乾燥させて、(トランス)-2-フェニル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン塩酸塩(151 mg, 41.8%)をオフホワイト色の固形物として得た。

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.92 (dm, J = 4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 4 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.52 (brs, 1H), 1.74-1.60 (m, 5 H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 3H); Mass: (M+H): 246.3.

【0437】

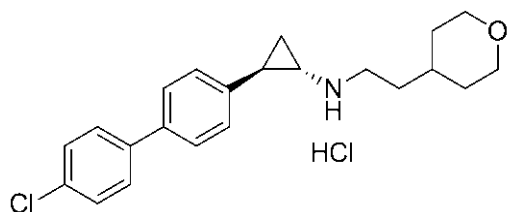
10

以下の化合物は、実施例8に記載の方法に従って、対応する中間体を用いることによって合成され得る。

【0438】

実施例9: (トランス)-2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン塩酸塩

【化96】



20

¹HNMR (400 MHz, DMSO D₆) : 9.2-9.3 (brs, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.25 (m, J = 11 Hz, 2H), 3.08 (brs, 2H), 2.99 (brs, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.61-1.57 (m, 6H), 1.33-1.30 (m, 1H), 1.12-1.19 (m, 1H); Mass: (M+H): 356.3.

【0439】

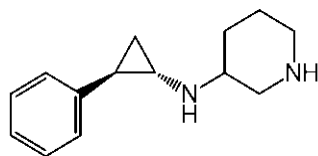
以下の化合物は、実施例1に記載の方法に従って、対応する適切な中間体または市販の試薬を用いることによって、合成され得る。工程2は、還元的アルキル化(工程1)で用いた中間体がBoc(tert-ブチルオキシカルボニル)保護基を含む場合に実施されたのみであった。

30

【0440】

実施例10: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-3-アミン

【化97】



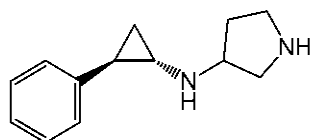
¹HNMR (400 MHz, D₂O) : 7.52 (brs, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.30 (brs, 2H), 3.89-3.81 (brm, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.21 (brs, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.61 (brs, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.93-1.78 (brm, 2H), 1.60 (brs, 2H); Mass (M+H): 217.28. この化合物は塩酸塩として得られた。

40

【0441】

実施例11: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミン

【化98】



50

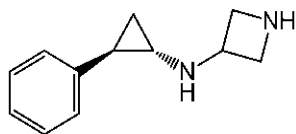
^1H NMR (400 MHz, D_2O) : 7.57-7.46 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.73-3.51 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.68 (brs, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.63 (brs, 1H), 1.57 (brs, 1H); Mass (M+H): 203.2.

この化合物は塩酸塩として得られた。

【0442】

実施例12: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)アゼチジン-3-アミン

【化99】



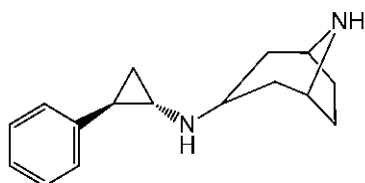
10

^1H NMR (400 MHz, D_2O) : 7.57-7.46 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.55 (brs, 4H), 3.01 (brs, 1H), 2.60 (brs, 1H), 1.63 (brs, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H); Mass (M+H): 189.20. この化合物は塩酸塩として得られた。

【0443】

実施例13: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン

【化100】



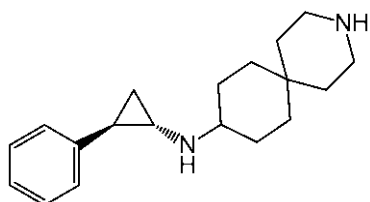
20

^1H NMR (400 MHz, D_2O) : 7.55-7.44 (brm, 3H), 7.37-7.34 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.76 (brs, 3H), 2.45-2.34 (brm, 4H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.78 (brs, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H); Mass (M+H): 243.30. この化合物は塩酸塩として得られた。

【0444】

実施例14: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-アミン

【化101】



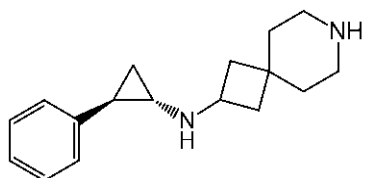
30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 9.37 (brs, 2H), 8.53 (brs, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 3.18 (brs, 1H), 3.02 (brs, 5H), 2.92 (brs, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 7H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 2H); Mass (M+H): 285.32. この化合物は塩酸塩として得られた。

【0445】

実施例15: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

【化102】



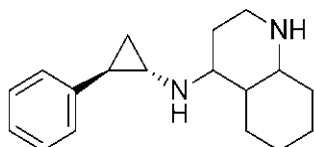
50

¹HNMR (400 MHz, D₂O) : 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 4H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.57-2.43 (m, 3H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.42 (brs, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H); Mass (M+H): 257.32. この化合物は塩酸塩として得られた。

【0446】

実施例16: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)デカヒドロキノリン-4-アミン

【化103】



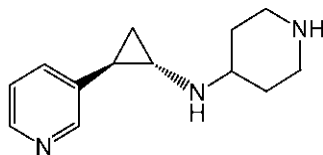
10

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.24-10.01 (m, 1H), 9.40-9.02 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 3.81-3.58 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.98-2.74 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.18-1.92 (m, 3H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.48-1.30 (m, 3H), 1.28-1.18 (m, 2H); Mass (M+H): 271.31. この化合物は塩酸塩として得られた。

【0447】

実施例17: N-((トランス)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化104】



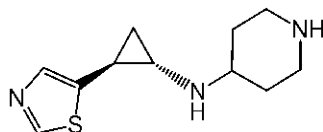
20

¹HNMR (300 MHz, D₂O) : 8.78-8.62 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.03-1.65 (m, 4H); Mass(M+H): 218.00. この化合物は塩酸塩として得られた。

【0448】

実施例18: N-((トランス)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化105】



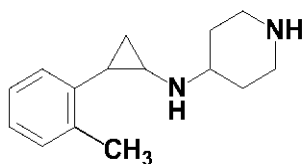
30

¹HNMR (400 MHz, D₂O) : 9.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.19-3.04 (brm, 3H), 2.83 (brs, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.97-1.85 (brm, 2H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H); Mass (M+H): 224.21. この化合物は塩酸塩として得られた。

【0449】

実施例19: N-(2-(o-トリル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化106】



40

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.13 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.57 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.80 (q, J = 6.8 Hz, 1H); Mass (M+H): 231.3. この化合物は塩酸

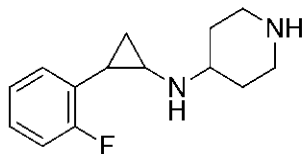
50

塩として得られた。

【 0 4 5 0 】

実施例20: N-(2-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【 化 1 0 7 】

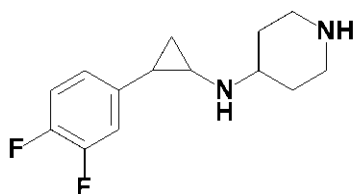


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.04 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.32 (s, 1H); Mass (M+H): 235.3. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 5 1 】

実施例21: N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【 化 1 0 8 】

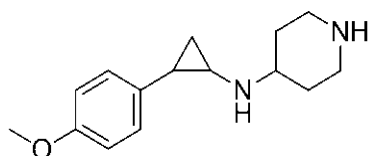


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 9.41 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 2H), 7.06 (brs, 1H), 3.36 (brs, 3H), 2.93 (brs, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.14 (brs, 2H), 1.70 (brs, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.33 (s, 1H); Mass (M+H): 253.19. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 5 2 】

実施例22: N-(2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【 化 1 0 9 】

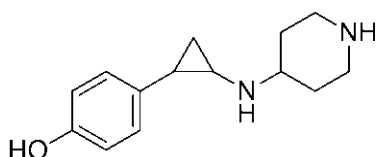


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 9.83 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.38 (brs, 1H), 2.93-2.85 (m, 3H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.87 (brs, 2H), 1.50 (s, 1H), 1.24-1.21 (m, 1H); Mass (M+H): 247.28. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 5 3 】

実施例23: 4-(2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)フェノール

【 化 1 1 0 】

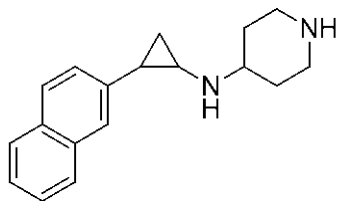


^1H NMR (400 MHz, D_2O) : 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.50-1.38 (brm, 2H); Mass (M+H): 233.19. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 5 4 】

実施例24: N-(2-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【 化 1 1 1 】

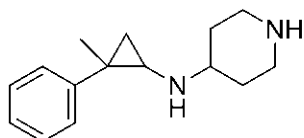


¹HNMR (400 MHz, D₂O) : 7.94-7.88 (m, 3H), 7.72 (s, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 3H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H); Mass (M+H): 267.22. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 5 5 】

実施例25: N-(2-メチル-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【 化 1 1 2 】

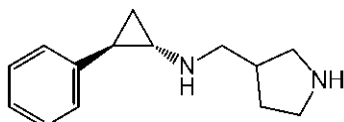


¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.97 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.97 (brs, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.34-1.31 (m, 1H); Mass (M+H): 231.3. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 5 6 】

実施例26: (トランス)-2-フェニル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)シクロプロパンアミン

【 化 1 1 3 】

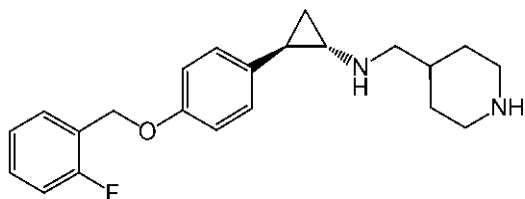


¹HNMR (400 MHz, D₂O) : 7.46-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.51-3.23 (brm, 4H), 3.07-3.02 (brm, 2H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.57 (brs, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.58 (brs, 1H), 1.47-1.41 (brm, 1H); Mass (M+H): 217.3. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 5 7 】

実施例27: (トランス)-2-(4-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

【 化 1 1 4 】



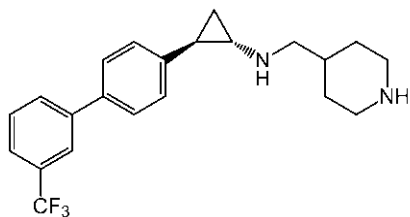
¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) : 9.37 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.25 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.52 (s, 1H), 1.41-1.32 (s, 2H), 1.22-1.18 (s, 1H); Mass (M+H): 416.18. この化合物は塩酸

塩として得られた。

【 0 4 5 8 】

実施例28: (トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン

【化 1 1 5】



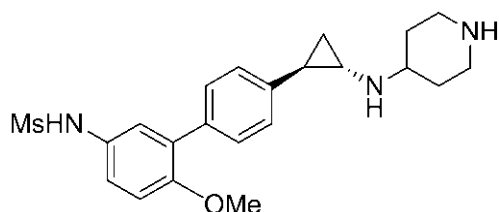
10

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) : 9.52-9.23 (brm, 3H), 8.78 (brs, 2H), 8.45 (brs, 2H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 4H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.3 (brs, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 3H), 1.6 (brs, 1H), 1.42-1.25 (m, 3H); Mass ($M+H$): 375.30. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 5 9 】

実施例29: N-(6-メトキシ-4'-((トランス)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタンスルホンアミド

【化 1 1 6】



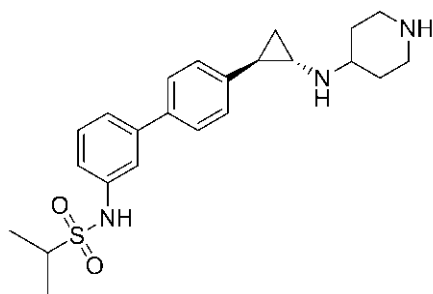
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) : 10.01 (s, 2H), 9.48 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.08 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (brs, 1H), 3.08-2.95 (m, 6H), 2.82 (s, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.97 (s, 2H); Mass ($M+H$): 416.18. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 6 0 】

実施例30: N-(4'-((トランス)-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-スルホンアミド

【化 1 1 7】



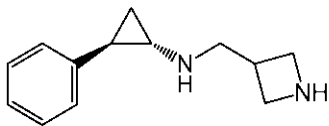
40

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) : 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.39-1.29 (2s, 6H); Mass ($M+H$): 414.22. この化合物は塩酸塩として得られた。

【 0 4 6 1 】

実施例31: (トランス)-N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-フェニルシクロプロパンアミン

【化 1 1 8】



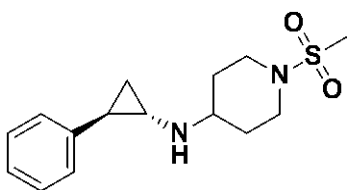
^1H NMR (400 MHz, D_2O) : 7.48-7.41 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.28 (brs, 2H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.55 (brs, 1H), 1.46-1.40 (brm, 1H); Mass (M+H): 203.17. 工程2(Boc-脱保護)はTFA/ジクロロメタンを用いて実施され、該化合物はトリフルオロ酢酸塩として得られた。

10

【0 4 6 2】

実施例32: 1-(メチルスルホニル)-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 1 9】



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.28-7.23 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H); Mass (M+H): 295.12.

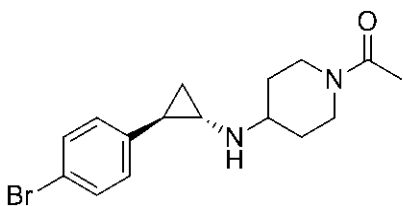
20

この化合物は遊離アミンとして得られた。

【0 4 6 3】

実施例33: 1-(4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン

【化 1 2 0】



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.96 (brs, 2H), 1.76-1.71 (m, 3H), 1.21-0.95 (m, 4H); Mass (M+H): 337.05. この化合物は遊離アミンとして得られた。

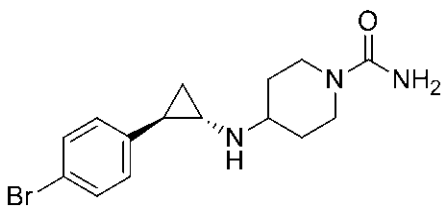
30

【0 4 6 4】

実施例34: 4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド

40

【化 1 2 1】



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 3.77 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 4H), 2.32-2.18 (m, 1H),

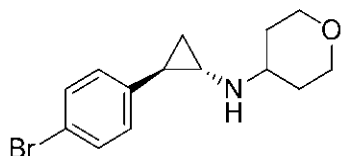
50

1.77-1.67 (m, 3H), 1.14-1.12 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H); Mass (M+H): 337.99. この化合物は遊離アミンとして得られた。

【 0 4 6 5 】

実施例35: N-((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

【 化 1 2 2 】



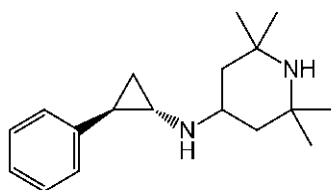
10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.96 (dm, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 1H); Mass (M+H): 296.10. この化合物は遊離アミンとして得られた。

【 0 4 6 6 】

実施例36: 2,2,6,6-テトラメチル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【 化 1 2 3 】



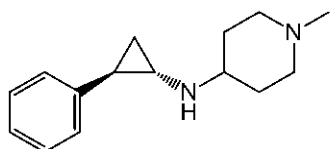
20

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.70 (vbrs, 1H), 7.70 (vbrs, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.92-1.79 (brm, 3H), 1.33-1.14 (brm, 13H), 0.98-0.94 (s, 2H); Mass (M+H): 273.30. この化合物は遊離アミンとして得られた。工程1(還元的アルキル化)で、用いた試薬は2,2,6,6-テトラメチルテトラメチル-4-オンであった。

【 0 4 6 7 】

実施例37: 1-メチル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【 化 1 2 4 】



30

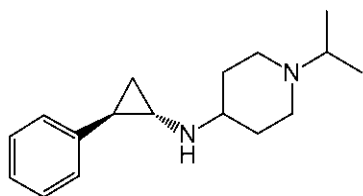
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 10.60 (brs, 1H), 9.98 (brs, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 3.56-3.38 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.57 (brs, 1H), 2.28 (brs, 2H), 2.05 (brs, 2H), 1.58 (brs, 1H), 1.28 (m, 1H); Mass (M+H): 231.22. 工程1(還元的アルキル化)の後、該化合物をHCl / 1,4-ジオキサンで処理して対応する塩酸塩を得た。

40

【 0 4 6 8 】

実施例38: 1-イソプロピル-N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 2 5】



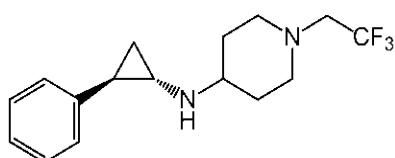
^1H NMR (400 MHz, D_2O) : 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.35(m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 3.75-3.57 (brm, 4H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.58-2.51 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.36 (2s, 6H); Mass (M+H): 259.30. 工程1(還元的アルキル化)の後、該化合物をHCl / 1,4-ジオキサンで処理して対応する塩酸塩を得た。

10

【 0 4 6 9】

実施例39: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 2 6】



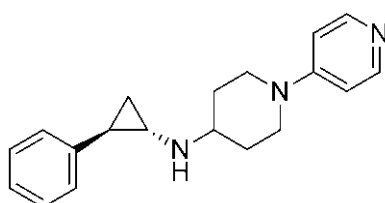
^1H NMR (400 MHz, D_2O) : 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.35(m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.05-3.96 (brm, 2H), 3.82-3.68 (brm, 3H), 3.23 (brs, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.61 (brs, 1H), 2.51 (brs, 2H), 2.10 (brs, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H); Mass (M+H): 299.30. 工程1(還元的アルキル化)の後、該化合物をHCl / 1,4-ジオキサンで処理して対応する塩酸塩を得た。

20

【 0 4 7 0】

実施例40: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 2 7】



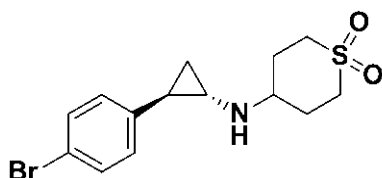
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 9.71 (brs, 2H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.62 (brs, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H); Mass (M+H): 294.3. 工程1(還元的アルキル化)の後、該化合物をHCl / 1,4-ジオキサンで処理して対応する塩酸塩を得た。

30

【 0 4 7 1】

実施例41: 4-(((トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド

【化 1 2 8】



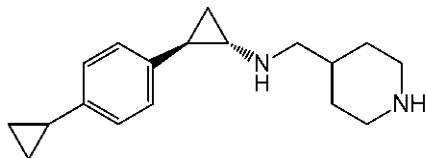
50

¹HNMR (400 MHz, D₂O) : 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 5.53-2.48 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.58-1.41 (m, 2H); Mass (M+H): 344.05. 工程1(還元的アルキル化)の後、該化合物をHCl / 1,4-ジオキサンで処理して対応する塩酸塩を得た。

【0472】

実施例42: (トランス)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

【化129】



10

工程1:

ACN:H₂O(4:1)(10 mL)中のtert-ブチル 4-(((トランス)-2-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体AW, 500 mg, 0.98 mmol)、シクロプロピルボロン酸(101 mg, 1.17 mmol)およびK₂CO₃(405 mg, 2.94 mmol)の溶液を、30分間脱気した後、Pd(PPh₃)₄(56 mg, 0.049 mmol)を加え、16時間還流加熱した。完了後、該反応混合液を水に注ぎ入れ、EtOAc(2 x 25 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、水(25 mL)、食塩水(25 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。該粗製物を、プレパラティブHPLCにより精製して、tert-ブチル 4-(((tert-ブトキシカルボニル)((トランス)-2-(4-シクロプロピルフェニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(120 mg)を白色の固形物として得た。

20

工程2:

HCl / 1,4-ジオキサン(1 mL)を、tert-ブチル 4-(((tert-ブトキシカルボニル)((トランス)-2-(4-シクロプロピルフェニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(120 mg, 0.23 mmol) / 1,4-ジオキサン(2 mL)溶液に10 にて加え、室温で16時間撹拌した。完了後、溶媒をエバポレートした。固形物をEt₂Oでトリチュレートし、乾燥させて、(トランス)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミンを塩酸塩として得た(80 mg)(白色の固形物)。

30

¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) : 9.49 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.89-2.80 (m, 3 H), 2.08-1.82 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.18-1.22 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 2H), 0.75-0.62 (m, 2H); Mass (M+H): 271.29.

【0473】

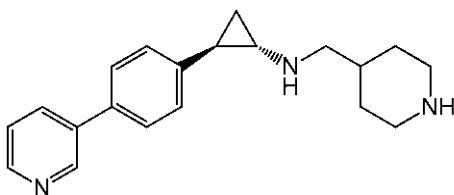
以下の化合物は、実施例42に記載の方法に従って、対応する中間体または市販の試薬を用いることによって、製造され得る。

【0474】

実施例43: (トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロパンアミン

40

【化130】



¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) : 9.16 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.82-8.80 (m, 2H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3

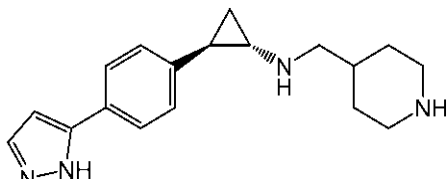
50

.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.23-3.01 (m, 5H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.08 (brd, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.62-1.43 (m, 1H); Mass (M+H): 308.24. この化合物は塩酸塩として得られた。

【0475】

実施例44: (トランス)-2-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

【化131】



10

^1H NMR (400 MHz, D_2O) : 7.71 (brs, 3H), 7.23 (brs, 2H), 6.69 (brs, 1H), 3.44 (brs, 2H), 3.16 (brs, 1H), 2.96 (brs, 3H), 2.52 (brs, 1H), 2.28-2.05 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 4H); Mass (M+H): 297.25. この化合物は塩酸塩として得られた。

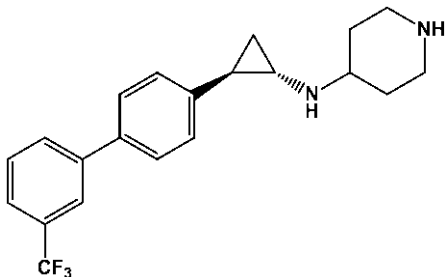
【0476】

以下の化合物は、一般的な合成経路の説明の項に記載の一般的な方法（スキーム1、2、3、4、5、6、7および8ならびに上記の実施例に記載の方法を含む）に従って製造され得る。

【0477】

実施例45: N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

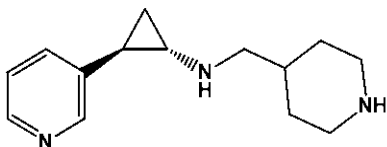
【化132】



30

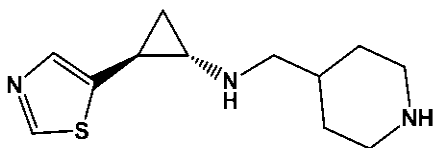
実施例46: (トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン

【化133】



実施例47: (トランス)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン

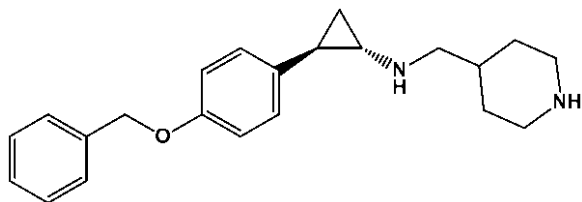
【化134】



40

実施例48: (トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

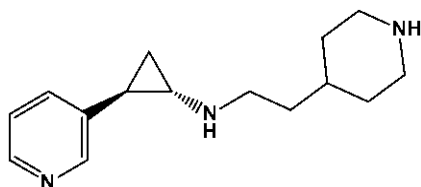
【化 1 3 5】



実施例49: (トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン

【化 1 3 6】

10

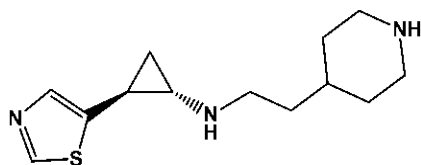


【0 4 7 8】

実施例50: (トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン

【化 1 3 7】

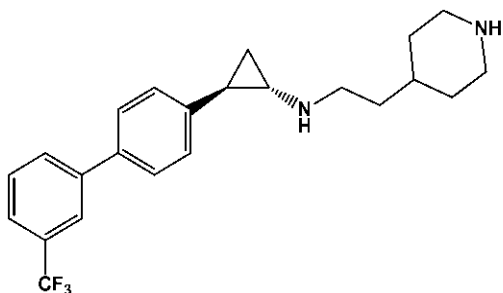
20



実施例51: (トランス)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン

【化 1 3 8】

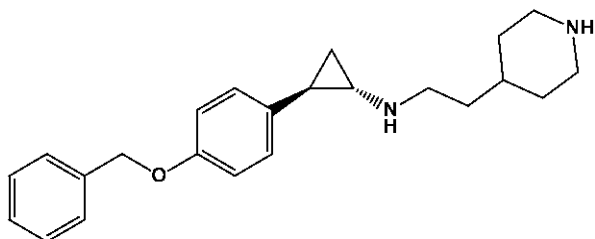
30



実施例52: (トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン

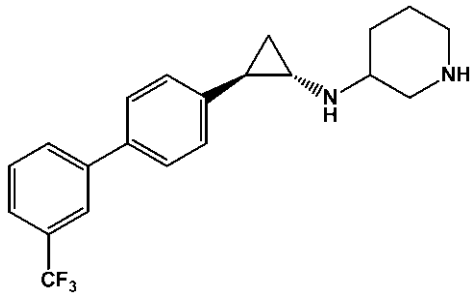
【化 1 3 9】

40



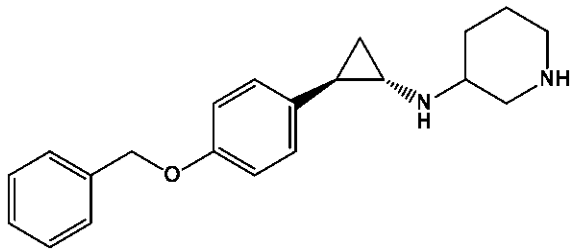
実施例53: N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-3-アミン

【化 1 4 0】



実施例54: N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-3-アミン 10

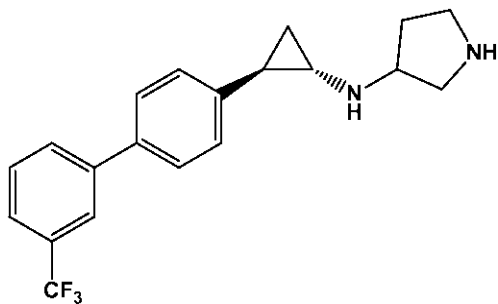
【化 1 4 1】



【0 4 7 9】

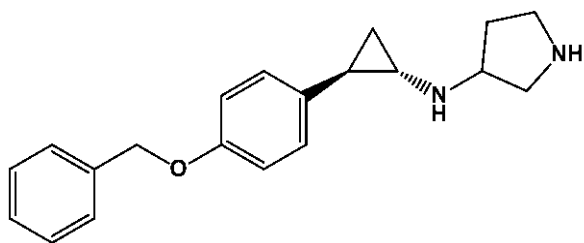
実施例55: N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピロリジン-3-アミン 20

【化 1 4 2】



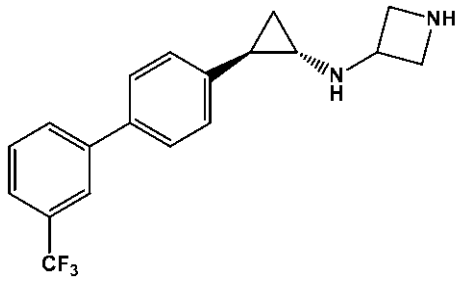
実施例56: N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピロリジン-3-アミン 30

【化 1 4 3】



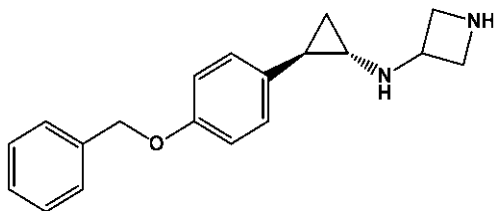
実施例57: N-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン 40

【化 1 4 4】



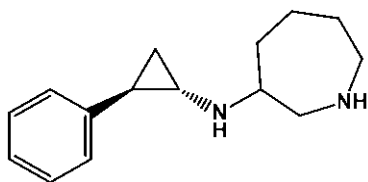
実施例58: N-((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)アゼチジン-3-アミン 10

【化 1 4 5】



実施例59: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)アゼパン-3-アミン

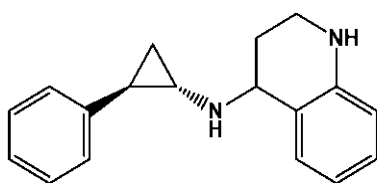
【化 1 4 6】



【0 4 8 0】

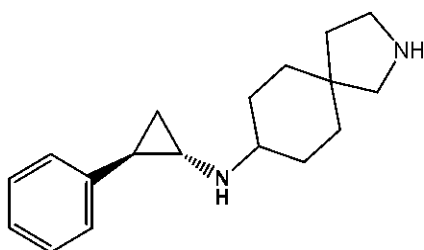
実施例61: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン

【化 1 4 7】



実施例62: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン

【化 1 4 8】



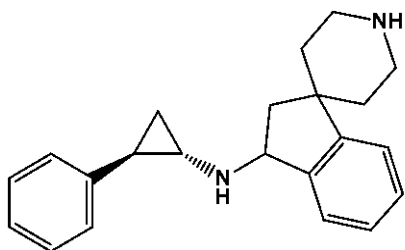
実施例63: N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-3-アミン

20

30

40

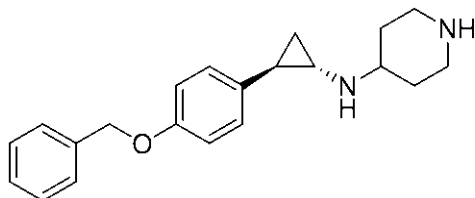
【化 1 4 9】



実施例64: N-((1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

10

【化 1 5 0】

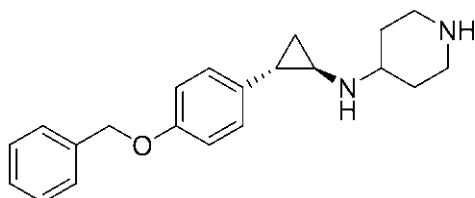


【0 4 8 1】

実施例65: N-((1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

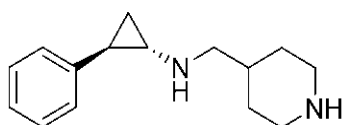
20

【化 1 5 2】



実施例66: (1S,2R)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

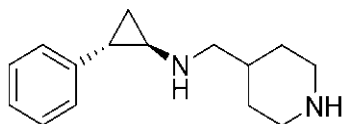
【化 1 5 3】



30

実施例67: (1R,2S)-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

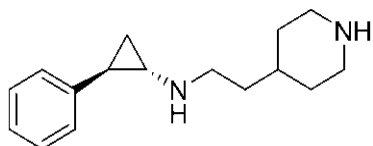
【化 1 5 4】



実施例68: (1S,2R)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン

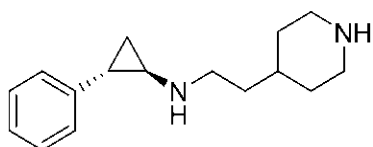
40

【化 1 5 5】



実施例69: (1R,2S)-2-フェニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン

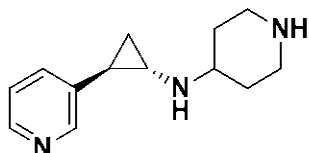
【化 1 5 6】



【 0 4 8 2】

実施例70: N-((1S,2R)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

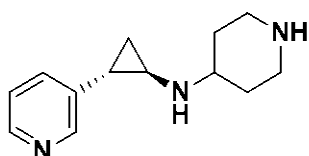
【化 1 5 7】



10

実施例71: N-((1R,2S)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

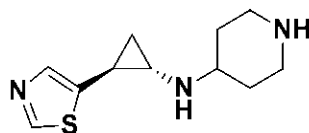
【化 1 5 8】



20

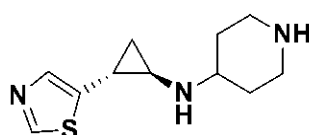
実施例72: N-((1S,2S)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 5 9】



実施例73: N-((1R,2R)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

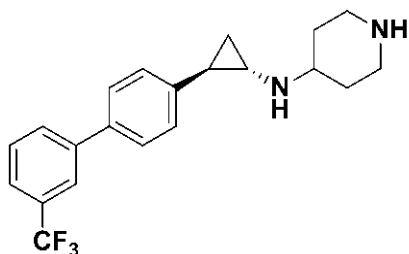
【化 1 6 0】



30

実施例74: N-((1S,2R)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 6 1】

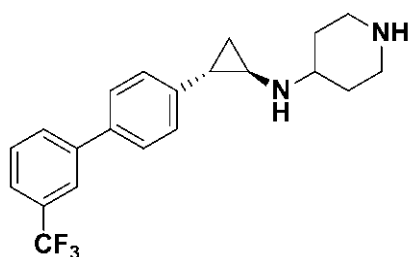


40

【 0 4 8 3】

実施例75: N-((1R,2S)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

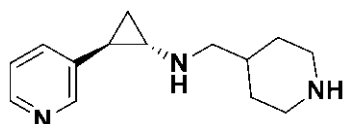
【化 1 6 2】



実施例76: (1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン

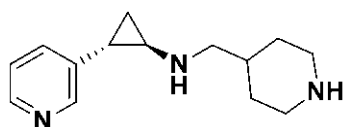
10

【化 1 6 3】



実施例77: (1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン

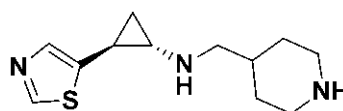
【化 1 6 4】



20

実施例78: (1S,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン

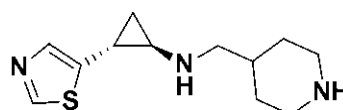
【化 1 6 5】



実施例79: (1R,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン

30

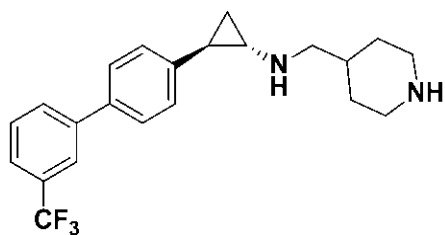
【化 1 6 6】



【0 4 8 4】

実施例80: (1S,2R)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン

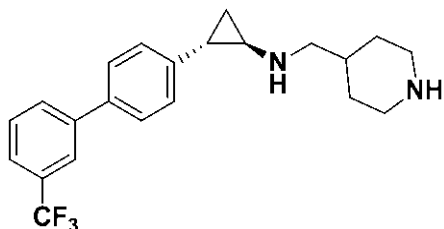
【化 1 6 7】



40

実施例81: (1R,2S)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン

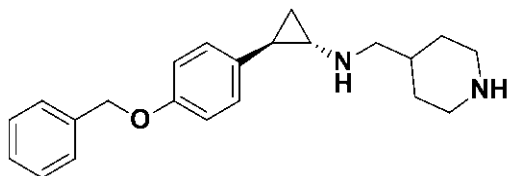
【化 1 6 8】



実施例82: (1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

10

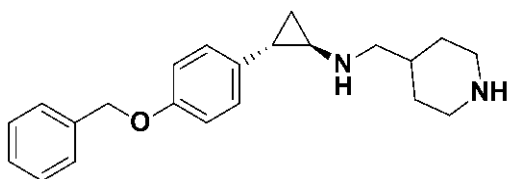
【化 1 6 9】



実施例83: (1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

【化 1 7 0】

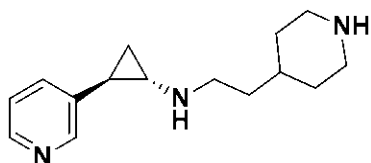
20



実施例84: (1S,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン

【化 1 7 1】

30

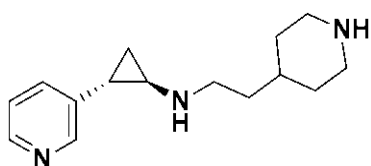


【 0 4 8 5】

実施例85: (1R,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(ピリジン-3-イル)シクロプロパンアミン

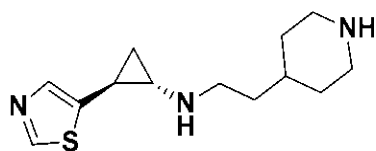
【化 1 7 2】

40



実施例86: (1S,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン

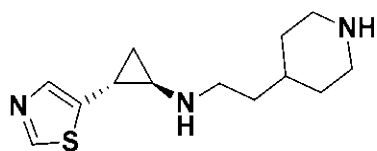
【化 1 7 3】



実施例87: (1R,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(チアゾール-5-イル)シクロプロパンアミン

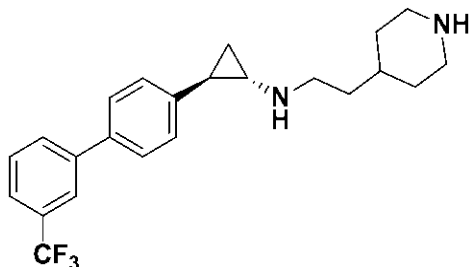
50

【化 1 7 4】



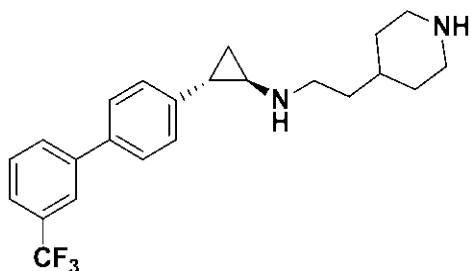
実施例88: (1S,2R)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン

【化 1 7 5】



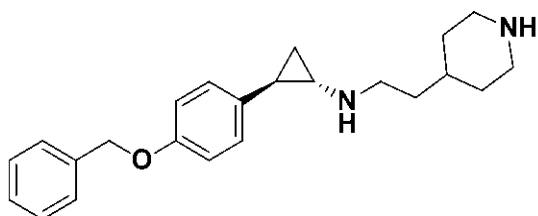
実施例89: (1R,2S)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンアミン

【化 1 7 6】



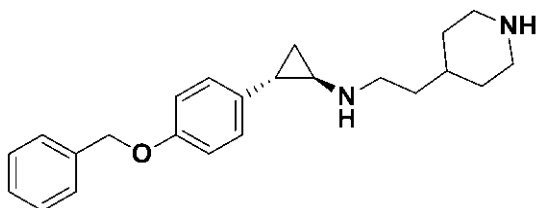
実施例90: (1S,2R)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン

【化 1 7 7】



実施例91: (1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)シクロプロパンアミン

【化 1 7 8】



実施例92: N-((トランス)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

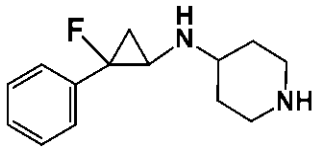
10

20

30

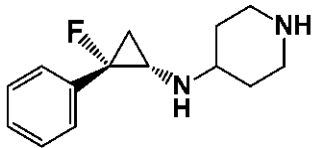
40

【化 1 7 9】



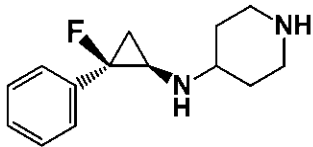
実施例93: N-((1S,2S)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 8 0】



実施例94: N-((1R,2R)-2-フルオロ-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

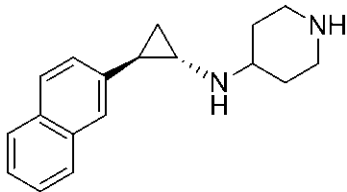
【化 1 8 1】



【 0 4 8 7】

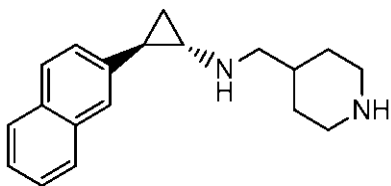
実施例95: N-((トランス)-2-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 8 2】



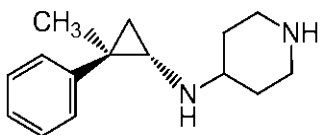
実施例96: (トランス)-2-(ナフタレン-2-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

【化 1 8 3】



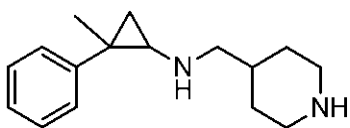
実施例97: N-((トランス)-2-メチル-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 8 4】



実施例98: 2-メチル-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

【化 1 8 5】



実施例99: (トランス)-2-メチル-2-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)シクロプロパンアミン

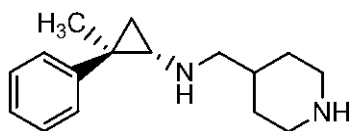
10

20

30

40

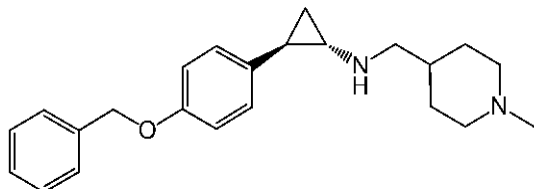
【化 1 8 6】



【 0 4 8 8】

実施例100: (トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)シクロプロパンアミン

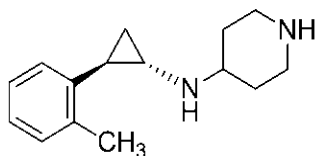
【化 1 8 7】



10

実施例101: N-((トランス)-2-(o-トリル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

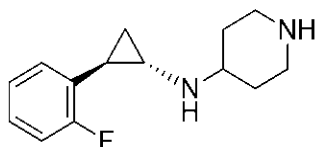
【化 1 8 8】



20

実施例102: N-((トランス)-2-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

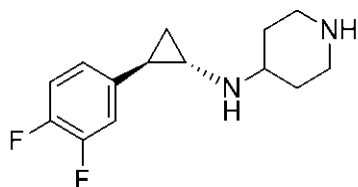
【化 1 8 9】



実施例103: N-((トランス)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

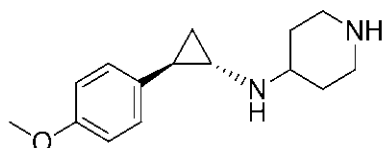
30

【化 1 9 0】



実施例104: N-((トランス)-2-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)ピペリジン-4-アミン

【化 1 9 1】



40

【 0 4 8 9】

実施例105: 生物学的アッセイ-LSD1の阻害

本発明の化合物は、それらのLSD1を阻害する能力について試験され得る。本発明の化合物のLSD1を阻害する能力は、以下の通り試験され得る。ヒトリコンビナントLSD1タンパク質は、BPS Bioscience Inc (カタログ参照番号 50100: ヒトリコンビナントLSD1, GenBank受託番号 NM_015013, アミノ酸158~末端でN-末端にGSTタグを含む, MW: 103 kDa)から

50

購入した。LSD1酵素活性および/または出願人らの興味のもたれる阻害剤によるその阻害率をモニタリングするために、ジ-メチル化H3-K4ペプチド(Anaspec)を基質として選んだ。該デメチラーゼ活性を、好気性条件下において、Amplex (登録商標) Redペルオキシド/ペルオキシダーゼアッセイキット(Invitrogen)を用いて、触媒プロセスの過程で生じたH₂O₂の放出を測定することにより、推定した。

【0490】

簡単に説明すると、代表的な試験化合物の少なくとも8個の3倍連続希釈物(例えば、0~75 μM, 阻害剤の強度に応じて)の非存在下および/または存在下において、一定量のLSD1を氷上で15分間インキュベートした。トラニルシプロミン(Biomol International)を阻害についての対照として用いた。実験中、阻害剤の各濃度を2回ずつ試験した。該阻害剤と相互作用する酵素を除去した後、K_Mのジ-メチル化H3-K4ペプチドを各反応物に加え、37で遮光して30分間実験を続けた。該酵素反応は、50 mM リン酸ナトリウム, pH 7.4 バッファー中で実施された。インキュベーションの最後に、メーカー(Invitrogen)の推奨に従ってAmplex (登録商標) Red試薬および西洋ワサビペルオキシダーゼ(HPR)溶液を該反応物に加え、さらに5分間、室温で遮光してインキュベートを続けた。1 μM H₂O₂溶液をキット効率の対照として用いた。アッセイにおけるH₂O₂の存在に起因したAmplex (登録商標) Red試薬からレゾルフィンへの変換を、マイクロプレートリーダー(Infinite 200, Tecan)を用いて蛍光(励起 540 nm, 発光 590 nm)によりモニタリングした。任意のユニットを用いて、阻害剤の非存在下および/または存在下において生じたH₂O₂の濃度を測定した。

【0491】

LSD1の最大デメチラーゼ活性は阻害剤の非存在下において得られ、それをLSD1の非存在下におけるバックグラウンド蛍光で補正した。各阻害剤のIC₅₀値を、GraphPad Prismソフトウェアを用いて算出した。

【0492】

下記表1に記載の結果は、いくつかの実施例化合物についてのLSD1阻害研究の結果を示す。表2に、このアッセイで試験した全ての実施例のIC₅₀値を示す。パルネート(トラニルシプロミン;すなわち、2-トランスフェニルシクロプロピルアミン)は、35 ± 10マイクロモルのIC₅₀値を有することが分かった。該研究によって、本発明の化合物は予期せぬほど強力なLSD1阻害を有することが示された。

【0493】

実施例106: 生物学的アッセイ-本発明の化合物のLSD1に対する選択性を決定するためのモノアミンオキシダーゼアッセイ

ヒトリコンピナントモノアミンオキシダーゼタンパク質MAO-AおよびMAO-Bを、Sigma Aldrichから購入した。MAOは、第一級、第二級、および第三級アミンの酸化的脱アミノを触媒する。MAO酵素活性および/または興味のもたれる阻害剤によるそれらの阻害率をモニタリングするために、蛍光ベース(阻害剤)-スクリーニングアッセイをセッティングした。3-(2-アミノフェニル)-3-オキソプロパンアミン(キヌラアミンジヒドロプロミド, Sigma Aldrich) (非蛍光性の化合物)を基質として選択した。キヌラアミンは、MAO-AおよびMAO-B活性の両方に対する非特異的基質である。MAO活性による酸化的脱アミノを経ている間に、キヌラアミンは4-ヒドロキシキノリン(4-HQ) (結果として生じる蛍光性生成物)に変換される。

【0494】

モノアミンオキシダーゼ活性を、キヌラアミンから4-ヒドロキシキノリンへの変換を測定することにより推定した。アッセイは、96ウェルの黒色プレート, クリアボトム(Corning)において、最終量100 μLで実施された。アッセイバッファーは、100 mM HEPES, pH 7.5であった。各実験は、同一実験ごとに2回重複して行われた。

【0495】

簡単に説明すると、各々少なくとも8つの3倍連続希釈物の非存在下および/または存在下において、一定量のMAO(MAO-Aについては0.25 μg, MAO-Bについては0.5 μg)を、反応バッファー中において氷上で15分間インキュベートした。クロルジリンおよびデプレニル

10

20

30

40

50

(Sigma Aldrich)を、各々、MAO-AおよびMAO-Bの特異的阻害についての対照として用いた。

【 0 4 9 6 】

該阻害剤と相互作用する酵素を遊離させた後、 K_M のキヌラアミンを、MAO-BおよびMAO-Aアッセイ各々についての各反応物に加え、37℃で遮光して1時間、実験を続けた。基質の酸化的脱アミノを、50 μ LのNaOH 2Nを加えることによって停止させた。キヌラアミンから4-ヒドロキシキノリンへの変換を、マイクロプレートリーダー(Infinite 200, Tecan)を用いて蛍光(励起 320 nm, 発光 360 nm)によりモニタリングした。任意のユニットを用いて、阻害剤の非存在下および/または存在下において生じた蛍光のレベルを測定した。

【 0 4 9 7 】

最大酸化的脱アミノ活性は、阻害剤の非存在下においてキヌラアミン脱アミノ化から形成された4-ヒドロキシキノリンの量を測定することによって得られ、それをMAO酵素の非存在下におけるバックグラウンド蛍光で補正した。各阻害剤のIC50値を、GraphPad Prismソフトウェアを用いて算出した。

【 0 4 9 8 】

実施例105および106の生物学的アッセイ本発明の化合物で得られた結果を以下に示す。

【表 1】

実施例 No.	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	I	I	V
2	I	I	IV
3	I	I	V
4	II	III	V
5	I	II	V
6	II	II	V
7	II	III	IV
8	II	II	III
9	II	III	IV

表1: MAO-A、MAO-B、およびLSD1阻害研究からのデータの概要

表1に記載のKi値の範囲は、MAO-A、MAO-BおよびLSD1についてのものである: I = 100 μ M以上; II = 10 μ M~100 μ M; III = 1 μ M~10 μ M; IV = 0.1 μ M~1 μ M; V = 0.001~0.1 μ M。該用語Ki値は、本明細書において、IC50値(すなわち、対応する標的(MAO-A、MAO-B、またはLSD1)の最大阻害の半分(50%)に必要な濃度)を示す意味で用いられる。

【 0 4 9 9 】

概して実施例の化合物は、LSD1に対するIC50値が、MAO-AおよびMAO-Bと比べてとりわけ低いことが分かった。実施例の化合物のうちのいくつかにおいて、LSD1に対するIC50値は0.1 μ M以下であった。

【 0 5 0 0 】

実施例105(LSD1阻害)および106(MAO-AおよびB阻害)のアッセイで試験した場合に実施例に記載の化合物について得られた特定のIC50値を、下記表2に示す:

【表 2】

実施例 no.	MAO-A (IC50 - μ M)	MAO-B (IC50 - μ M)	LSD1 (IC50 - μ M)
1	>100	>100	0.056
2	>100	>100	0.491
3	>100	>100	0.042
4	39.86	3.18	0.019
5	>100	35.37	0.022
6	38.32	10.12	0.038
7	33.45	0.70	0.111
8	>100	>100	2.18
9	14.61	5.60	0.296
10	>100	26.47	0.119
11	37.70	46.78	0.908
12	23.75	>100	1.942
13	>100	>100	0.069
14	>100	54.33	0.071
15	>100	\approx 100	0.048
16	>100	>100	0.139
17	>100	>100	0.107
18	>100	>100	0.081
19	>100	>100	0.105
20	>100	>100	0.038
21	>100	\approx 100	0.127
22	\approx 100	\approx 100	0.111
23	>100	>100	\approx 100
24	\approx 50	15.05	0.047
25	\approx 100	>100	0.097
26	>100	20.79	0.035

10

20

30

40

50

【表 3】

27	3.58	5.01	0.008
28	11.57	1.02	0.084
29	≈100	≈100	0.023
30	>100	>100	0.111
31	>100	25.50	0.042
32	>100	>100	1.677
33	≈50	≈50	0.212
34	34.12	32.40	0.104
35	45.41	18.69	0.549
36	>100	>100	0.068
37	>100	>100	0.153
38	>100	>100	0.108
39	>100	>100	4.499
40	>100	35.96	0.188
41	>50	16.93	0.177
42	≈100	3.79	0.037
43	43.10	≈100	0.032
44	≈100	>100	0.072

上記表中のデータが示す通り、本発明の化合物は非常に強力なLSD1阻害剤であり、多くの場合において100 nM以下もしくはさらには50 nM以下のIC50値である。加えて、該化合物はMAO-AおよびMAO-Bに対する高い選択性を示し、LSD1についてのIC50値は、概して、MAO-AおよびMAO-Bについての対応するIC50値よりも強力（100倍）である。

【0501】

実施例107：細胞アッセイ-THP-1白血病細胞の分化の誘導

急性骨髄性白血病(AML)は、急速に分裂する成熟停止状態の白血病細胞の存在によって特徴付けられる。最終分化が誘導されると、AML細胞は増殖能力を失い、そして最終的には直接的な細胞毒性効果を必要とせずに死滅する。

THP-1細胞におけるCD11bの膜発現の誘導を分析することにより、出願人らは、LSD1阻害剤のMLL-AF9 AML細胞株の最終的な単球分化を誘導する能力を評価する。

【0502】

該アッセイは以下の通り実施した：

THP-1細胞は、1978年に再発した急性単核球性白血病の1歳の男児の末梢血液から樹立され

た。それらは、MLL-MLLT3(MLL-AF9)融合遺伝子をもたらしt(9;11)(p21;q23)を保有する。この細胞株は、適切な刺激での処理により単球分化を起こし得る。THP-1を、DSMZ GmbH(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)から購入し、10%ウシ胎仔血清を含むRPMI 1640培地において培養した。

【0503】

このアッセイにおいて、150,000個のTHP-1細胞を、6-ウェルの組織培養プレートの1 mlの完全培地中に播種した。該化合物の連続希釈物をDMSO中に調製した後、完全培地中にさらに希釈して、細胞を曝露させる予定の最終濃度の2倍の濃度の溶液を得た。これら2x濃縮溶液のうちの1mlを該細胞に添加した。DMSO最終含量を全てのウェルにおいて同じにしなければならず、また、高いDMSO濃度はTHP-1細胞の分化を誘導し得るので、0.1% v/v以下(通常は0.01-0.02% v/v)に維持しなければならない。

10

【0504】

細胞を、化合物の存在下において、5%CO₂雰囲気中で37℃にて96時間、維持した。この処理の後、細胞を集め、PBSバッファーで2回洗浄し、V底96ウェルプレートに入れた。各処理サンプルを2つに分けた。1つをフィコエリトリン標識抗CD11b抗体(クローンICRF44はeBioscienceから購入)で染色し、およびその他を関連するフィコエリトリン標識アイソタイプである対照抗体で染色した(マウスIgG1, eBiosciencesから購入)。サンプルを、遮光して4℃で30-60分間インキュベートし、1%ウシ胎仔血清を含むPBSバッファー中で3回洗浄した。

20

【0505】

サンプルを、青色レーザー(488nm)を備えたフローサイトメーターにおいて分析した。発光蛍光が検出され、575/30nmフィルターを用いて定量化した。単球分化の指標としてCD11b陽性細胞の割合を、アイソタイプ対照染色細胞と比較して、決定した。EC50値を、非線形回帰分析により算出した。

【0506】

この試験において本発明の化合物で得られた結果を下記表3に示す。

【表4】

実施例 No	EC50 (nM)
1	2.1
3	0.8
4	1.9
5	7.4
15	2.1

30

これらの結果によって、本発明の化合物は白血病THP-1細胞の分化の誘導において非常に強力な活性(低いナノモル濃度の範囲のEC50値を有する)を示すことが示され、よってこれらの化合物がとりわけ白血病の治療または予防に有用であることが示される。

40

【0507】

LSD1の以前の報告においてLSD1は細胞の増殖および成長に関与していることが見いだされた。いくつかの研究はLSD1をがんの治療標的として関連づけている。Huangら((2007) PNAS 104:8023-8028)は、LSD1のポリアミン阻害剤が、がん細胞(特に結腸直腸がん(Huang et al. Clin Cancer Res. (2009) Dec 1;15(23):7217-28. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934284))において異常に発現抑制されている遺伝子の再発現を中程度に引き起こすことを見いだした。Scoumanneら((2007) J. Biol. Chem. May 25;282(21):15471-5)は、LSD1における欠損が、G2/Mにおける部分的な細胞周期停止を引き起こすこと、ならびにDNA損

50

傷によって引き起こされる増殖抑制に対して細胞を感受性にさせることを見いだした。Kahlら((2006) Cancer Res. 66(23):11341-7.)は、LSD1発現が前立腺がんの悪性度と相関していることを見いだした。Metzgerら((2005) Nature, 437 (7057), 436-439)は、siRNAおよびパーズリンによるLSD1調節が、アンドロゲン受容体(AR)を制御し、ARが関与するがん(例えば、前立腺がん、精巣がん、および悪性脳腫瘍)における治療可能性を有しうたことを報告した。Leeら((2006) Chem. Biol. 13:563-567)は、トラニルシプロミンがいくつかのがん細胞株においてEgr-1遺伝子発現を抑制解除することを報告した。多くの文献において、Egr-1は腫瘍抑制遺伝子であるという多数の証拠が蓄積されつつある(例えば、Calogero et al. (2004) Cancer Cell International 4:1 (EGR-1の4:1の外因性発現は原発性がん細胞株における増殖停止および最終的な細胞死をもたらすことを報告した); Luce et al. (2006) Cancer Research 66 (13), 6708-6713 (Egr-1の持続性発現は抗血管新生効果をもたらし、いくつかのモデルにおいて腫瘍増殖を阻害することを示している); Ferraro et al. ((2005) J. Clin. Oncol. Mar 20;23(9):1921-6) (Egr-1が、再発のリスクがより高い肺がん患者において下方制御され、治療に対してより高い抵抗力を有しうたことを報告した)を参照)。従って、LSD1の阻害によってEgr-1発現の増大させることはいくつかのがんに対する治療的アプローチである。また、最近の研究によって、LSD1は悪性脳腫瘍にも関連づけられている(Schulte et al. (2009) Cancer Res. Mar 1;69(5):2065-71)。他の研究によって、LSD1は、乳がん(Lim et al. Carcinogenesis, (2010), 31(3): 512-20, Epub 2009 Dec 30. [Epub ahead of print] PMID: 20042638)、肺、膀胱および結腸直腸がん(Hayami et al (2011), Int J Cancer, 128(3): 574-86, PMID:20333681)ならびに白血病(Binda et al (2010), J Am Chem Soc, 132(19): 6827-33, PMID:20415477)と関連づけられている。

【0508】

従って、多くの証拠によってLSD1が多くのがんに関連づけられており、それはLSD1ががんの治療標的であることを示唆している。本願の発明者らは、LSD1が治療標的として関連づけられている疾患(例えば、がん)を治療するために用いることができるLSD1阻害剤の類を見いだした。従って、本発明の(ヘテロ)アリーールシクロプロピルアミン化合物は、そのような疾患を治療するために用いられ得る。

【0509】

また、最近の研究によって、LSD1はウイルスの感染および再活性化と関連づけられている。とりわけ、LSD1薬理的阻害剤(例えば、バルネート)およびLSD1のsiRNAノックダウンによって、ウイルスの感染力の低下が引き起こされ、潜伏後の再活性化の低減がもたらされたことが示された(Liang et al. (2009) Nat. Med. 15(11):1312-1317)。従って、本発明の化合物はウイルス感染症の治療または予防に用いられ得ると考えられる。さらに、本発明の化合物は潜伏後のウイルス再活性化を治療または予防し得ると考えられる。

【0510】

従って、理論に縛られることなく、本発明者らは、予期せぬほどの効力およびLSD1(腫瘍学および他の疾患における生物学的に関連する標的)に対する選択性を有する新しい類のシクロプロパンアミン-ベースのLSD1阻害剤を同定した。

【0511】

本明細書に記載のあらゆる刊行物および特許出願は、あたかも個々の刊行物または特許出願が引用により援用されるように明確かつ個々に示されるように、引用により同程度の範囲まで本明細書に援用される。刊行物および特許出願の単なる言及は、必ずしもそれらが本願に対する先行技術であることを認めるものではない。

【0512】

前述の発明は、明確な理解のために説明および実施例によって詳細に記載されているが、特定の変更および改変は添付の特許請求の範囲内で実施されうることが明らかである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 211/56	(2006.01)	C 0 7 D 211/56
C 0 7 D 207/14	(2006.01)	C 0 7 D 207/14
C 0 7 D 451/04	(2006.01)	C 0 7 D 451/04
C 0 7 D 221/20	(2006.01)	C 0 7 D 221/20
C 0 7 D 215/42	(2006.01)	C 0 7 D 215/42
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 207/09	(2006.01)	C 0 7 D 207/09
C 0 7 D 309/14	(2006.01)	C 0 7 D 309/14
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 335/02	(2006.01)	C 0 7 D 335/02
C 0 7 D 223/12	(2006.01)	C 0 7 D 223/12
C 0 7 D 209/54	(2006.01)	C 0 7 D 209/54
A 6 1 K 31/4468	(2006.01)	A 6 1 K 31/4468
A 6 1 K 31/4465	(2006.01)	A 6 1 K 31/4465
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351
A 6 1 K 31/4462	(2006.01)	A 6 1 K 31/4462
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/438
A 6 1 K 31/4706	(2006.01)	A 6 1 K 31/4706
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/382	(2006.01)	A 6 1 K 31/382
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/403
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/20
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14

B

(31)優先権主張番号 61/558,367

(32)優先日 平成23年11月10日(2011.11.10)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 61/558,365

(32)優先日 平成23年11月10日(2011.11.10)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 アルベルト・オルテガ・ムニョス

スペイン、エ - 0 8 9 4 0 コルネリヤ・デ・リョブレガト、カリエ / サント・フェラン 7 4 番、オリゾン・ジェノミックス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 マテウ・コリン・トール・フィフェ

スペイン、エ - 0 8 9 4 0 コルネリヤ・デ・リョブレガト、カリエ / サント・フェラン 7 4 番、オリゾン・ジェノミックス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 マルク・マルティネル・ペデモンテ

スペイン、エ - 0 8 9 4 0 コルネリヤ・デ・リョブレガト、カリエ / サント・フェラン 7 4 番、オリゾン・ジェノミックス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 マリア・デ・ロス・アンヘレス・エスティアルテ・マルティネス

スペイン、エ - 0 8 9 4 0 コルネリヤ・デ・リョブレガト、カリエ / サント・フェラン 7 4 番、オリゾン・ジェノミックス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 ヌリア・バルス・ビダル

スペイン、エ - 0 8 9 4 0 コルネリヤ・デ・リョブレガト、カリエ / サント・フェラン 7 4 番、オリゾン・ジェノミックス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 ギド・クルス

スペイン、エ - 0 8 9 4 0 コルネリヤ・デ・リョブレガト、カリエ / サント・フェラン 7 4 番、オリゾン・ジェノミックス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 フリオ・セサル・カストロ・パロミノ・ラリア

スペイン、エ - 0 8 9 4 0 コルネリヤ・デ・リョブレガト、カリエ / サント・フェラン 7 4 番、オリゾン・ジェノミックス・ソシエダッド・アノニマ

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 0 2 2 0 4 7 (WO , A 1)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 3 5 8 7 3 (WO , A 1)

特開昭 5 7 - 1 8 8 5 9 0 (JP , A)

特表 2 0 0 7 - 5 0 5 0 8 8 (JP , A)

特開 2 0 0 4 - 1 2 6 5 6 6 (JP , A)

国際公開第 2 0 1 0 / 0 8 4 1 6 0 (WO , A 1)

Aboul-Enein, M. Nabil et al., Synthesis of some 4-substituted amino-1-methylpiperidine
s structurally related to antihistaminics, Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1973年,
48(3), 151-6

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)