(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7385561号
(P7385561)

(45)発行日　令和5年11月22日(2023.11.22)

(24)登録日　令和5年11月14日(2023.11.14)

(51)国際特許分類

C07D 471/08 (2006.01)	C07D	471/08	CSP
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	111
A61K 31/551 (2006.01)	A61K	31/551	
C07D 471/10 (2006.01)	C07D	471/10	

FI

請求項の数　36　（全200頁）

(21)出願番号　特願2020-520592(P2020-520592)
(86)(22)出願日　平成30年10月12日(2018.10.12)
(65)公表番号　特表2020-536924(P2020-536924A)
(43)公表日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(86)国際出願番号　PCT/GB2018/052934
(87)国際公開番号　WO2019/073251
(87)国際公開日　平成31年4月18日(2019.4.18)
審査請求日　令和3年10月4日(2021.10.4)
(31)優先権主張番号　1716871.7
(32)優先日　平成29年10月13日(2017.10.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者　504236178
ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ：ロイヤル キャンサー ホスピタル
イギリス、ロンドン エスダブリュ７ ３アールピー、オールド ブロンプトン ロード １２３
(74)代理人　100085545
弁理士　松井 光夫
(74)代理人　100118599
弁理士　村上 博司
(72)発明者　マレ，リチャード
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー

最終頁に続く

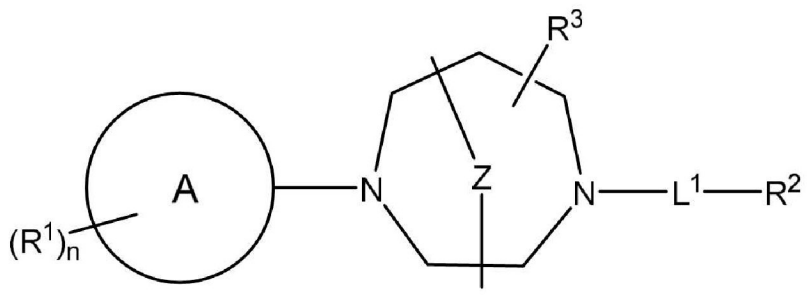
(54)【発明の名称】　化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記の式Iに従う化合物、又はその医薬的に許容される塩

【化１】



(I)

ここで、

環Aは、フェニルであり；

R^1は、水素原子、ハロ、-CN、-NO_2,-OR^{A1}、-$NR^{A1}R^{A2}$、-SR^{A1}、-C(O)R^{A1}、-C(O)

OR^{A1}、-$OC(O)R^{A1}$、-$O(CR^{A3}R^{A4})_oOR^{A1}$、-$C(O)NR^{A1}R^{A2}$、-$NR^{A1}C(O)R^{A3}$、-$NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{A2}$、-$OC(O)NR^{A1}R^{A2}$、-$NR^{A1}C(O)OR^{A2}$、-$SO_2NR^{A1}R^{A2}$、-$NR^{A1}SO_2R^{A2}$、--$SO_2R^{A1}$、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい3～7員環のヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5～10員環のヘテロアリールから選択され；

oは、1～6から選択され、

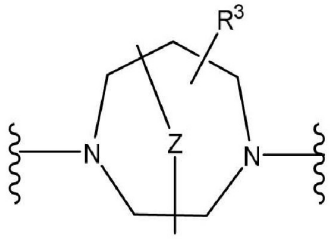
R^{A1}及びR^{A2}はそれぞれ独立して、H、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロシクリル、6員環のアリール、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロアリールから選択され、又は、R^{A1}とR^{A2}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロシクリルを形成し、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルが置換されている場合に、それは、SR^{A3}、SO_2R^{A3}、$NR^{A3}R^{A4}$、又はOR^{A3}で置換されている；

R^{A3}及びR^{A4}はそれぞれ独立して、H、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロシクリル、アリール、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有するヘテロアリールから選択され、又は、R^{A3}とR^{A4}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する4～6員環のヘテロシクリルを形成し；

nは1、2、3、又は4であり；

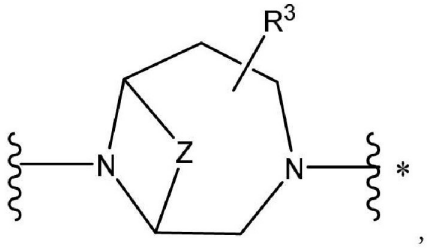
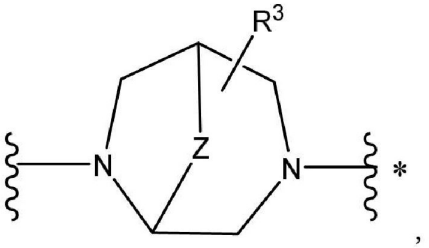
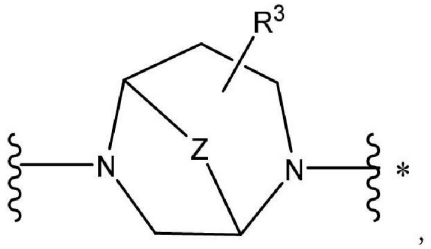
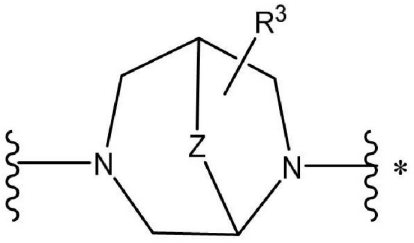
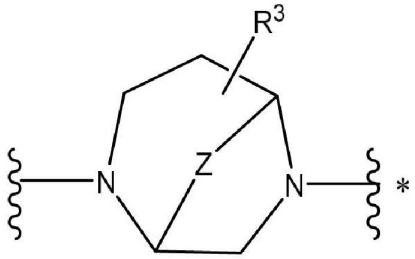
基

【化２】



が、下記の基

【化３】


,

,

,

及び


から選択され、*は、-L^1-R^2への結合点を示し；

Zは、-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q$-であり；

各R^a、R^b、R^c及びR^dは独立して、H及び$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、又は、R^aとR^b、又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロシクリル、又は$C_{3\sim6}$-シクロアルキルを形成し、但し、（R^a若しくはR^b）又は（R^c若しくはR^d）の少なくとも1つはHでない；

mは、1、2、3、又は4であり；

pは、1、2、又は3であり；

qは、1、2、又は3であり；

L^1は、結合、-C(O)-、-C(O)NR^{A5}-、-C(O)$NR^{A5}NR^{A6}$-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{A5}$-、-C(O)$(CR^{A7}R^{A8})_r$-、-C(O)$NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r$-、-$S(O)_2(CR^{A7}R^{A8})_r$-、-$(CR^{A7}R^{A8})_r$-から選択され；

rは、1、2、3、又は4であり；

R^{A5}及びR^{A6}のそれぞれは独立して、H、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルケニル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、及びN、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよいヘテロアリールから各場合に選択され；

R^{A7}及びR^{A8}のそれぞれは独立して、H、ハロ、-OR^{A5}、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキル

、置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルケニル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、及びN、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよいヘテロアリールから各場合に選択され、又は、R^{A7}とR^{A8}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、$C_{3\sim6}$-シクロアルキルを形成し；

R^2は、H、CN、OH、$-NR^{B1}R^{B2}$、ハロ、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルケニル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい3～7員環のヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、及びN、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5～10員環のヘテロアリールから選択され、但し、L^1が結合である場合に、R^2はHでない；

R^{B1}及びR^{B2}のそれぞれは独立して、H、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキルから各場合に選択され；及び

R^3は、H、非置換の$C_{1\sim6}$アルキル、OR^{C1}で置換された$C_{1\sim6}$アルキル、又は$NR^{C1}R^{C2}$で置換された$C_{1\sim6}$アルキルから選択され、

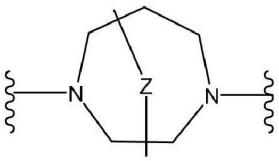
ここで、R^{C1}及びR^{C2}は独立して、H又は$C_{1\sim6}$アルキルから各場合に選択され、

前記「置換されていてもよい」は、ハロゲン原子、-CN、$-NO_2$、$-OR^{A1}$、$-NR^{A1}R^{A2}$、$-SR^{A1}$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、$-OC(O)R^{A1}$、$-O(CR^{A1}R^{A2})_mOR^{A3}$、$-C(O)NR^{A1}R^{A2}$、$-NR^{A1}C(O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A3}$、$-SO_2NR^{A1}R^{A2}$、$-NR^{A1}SO_2R^{A2}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、=O、=S、$=NR^{A1}$、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、アリール、及びN、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む3員環～6員環のヘテロシクリルからなる群から独立して選択される置換基で置換されていてもよいことをいう。

【請求項２】

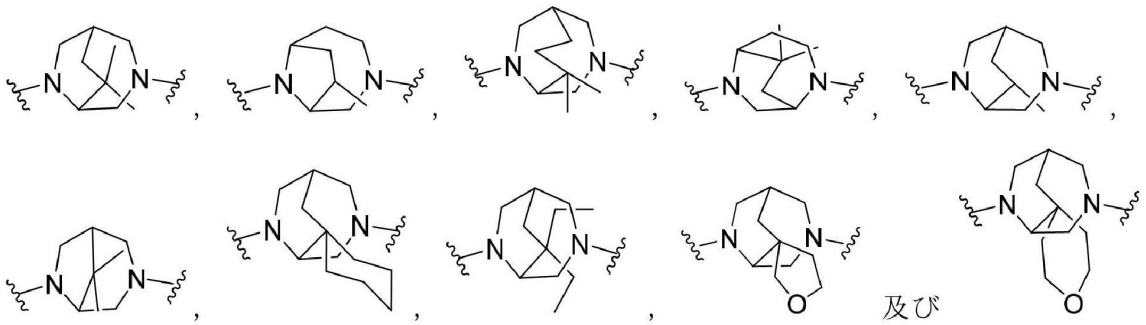
R^3がHであり、且つ基

【化４】



が、下記の基

【化５】

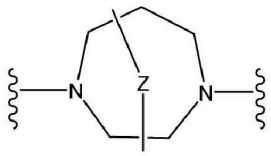


から選択される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項３】

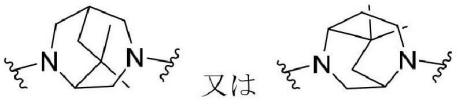
R^3がHであり、且つ基

【化６】



が、下記の基

【化７】

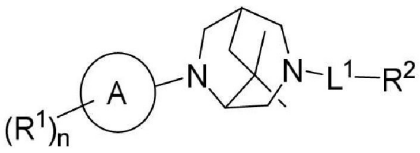


である、請求項１に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項４】

上記式(I)の化合物が、下記の式(II)

【化８】



(II)

に従う化合物である、請求項１に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項５】

R^1は独立して、ハロ、CN、OR^{A1}、$C(O)R^{A1}$、$-NR^{A1}R^{A2}$、$-SR^{A1}$、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル及び置換されていてもよい4～7員環のヘテロシクリルから各場合に選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項６】

R^1が独立して、F、Cl、Br、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、OCH_2CH_2OMe、O-ピリジル、SCH_2CH_2OH、$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$、置換されていてもよいメチル、置換されていてもよいエチル、置換されていてもよいプロピル、置換されていてもよいブチル、置換されていてもよいピペリジン、置換されていてもよいモルホリン、置換されていてもよいチオモルホリン及び置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

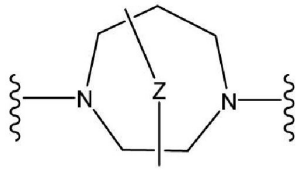
【請求項７】

nが1である、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項８】

R^1が、環A上において下記基

【化９】



に対してパラ位にある、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項９】

L^1が、結合、-SO_2-、-C(O)-、-C(O)NR^{A5}-、及び-C(O)$NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r$-から選択される、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項１０】

L^1が、結合、-SO_2-、-C(O)-、-C(O)NH-、及び-C(O)NH$(CH_2)_r$-から選択される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項１１】

R^2が、H、CN、OH、-$NR^{B1}R^{B2}$、ハロ、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、及びN、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよいヘテロアリールから選択される、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

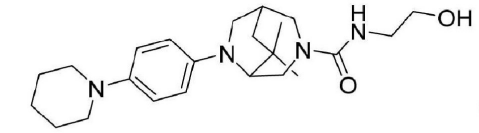
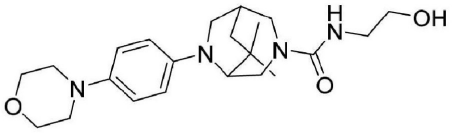
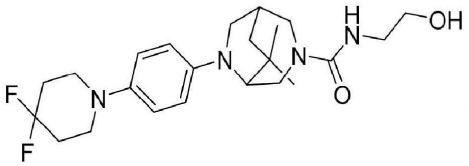
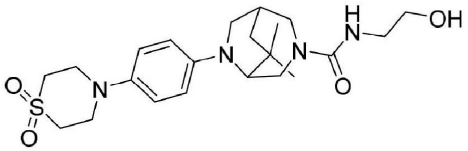
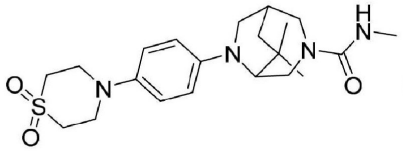
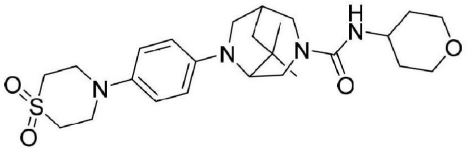
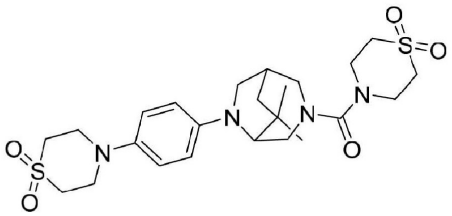
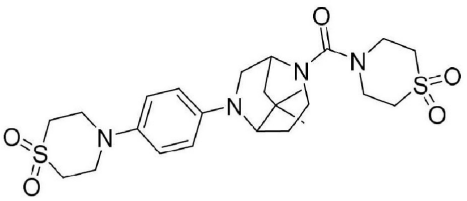
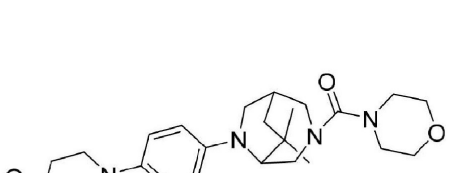
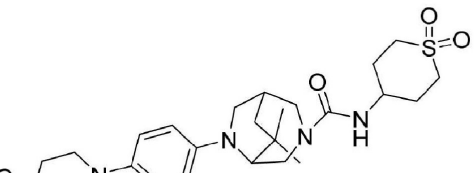
【請求項１２】

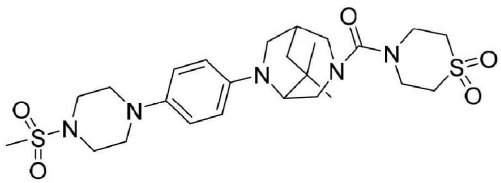
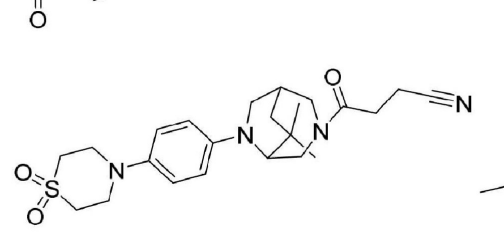
R^{B1}がHであり、且つR^{B2}が、H、非置換の$C_{1\sim6}$アルキル、OHで置換された$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2で置換された$C_{1\sim6}$アルキル、OH及び=NHで置換された$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2及び=NH置換された$C_{1\sim6}$アルキルから選択される、請求項１１に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

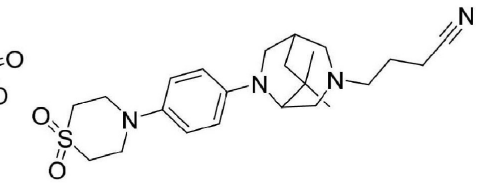
【請求項１３】

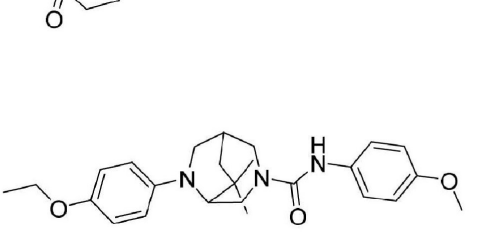
該化合物が下記の化合物から選択される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【化１０】





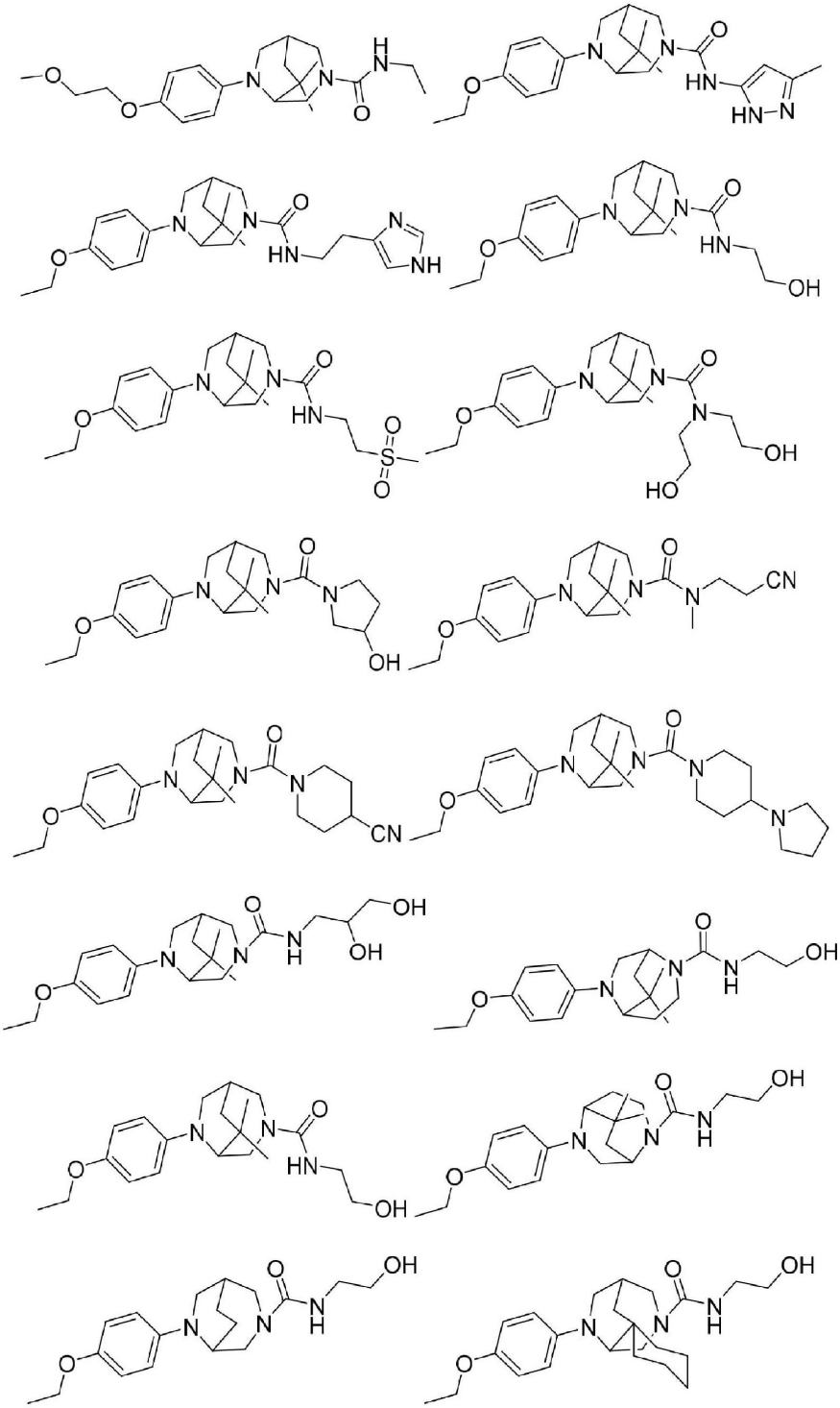
10

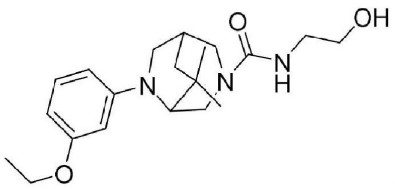
20

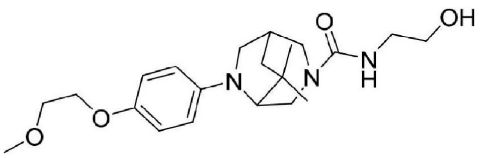
30

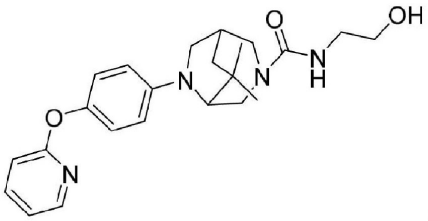
40

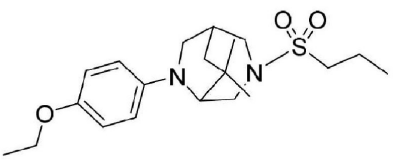
50

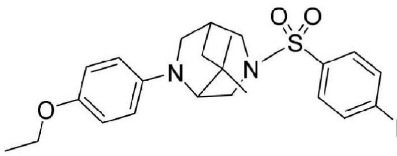


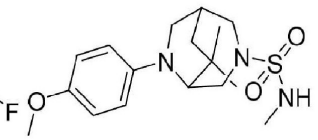


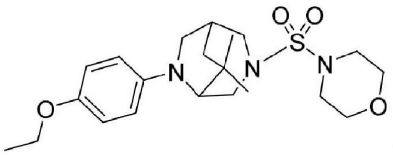


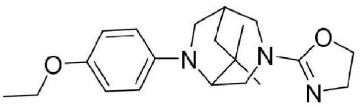


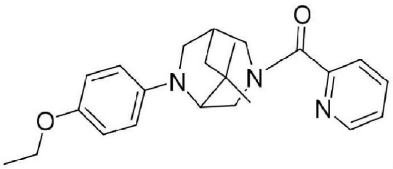


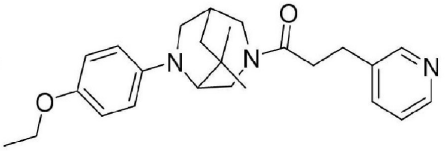


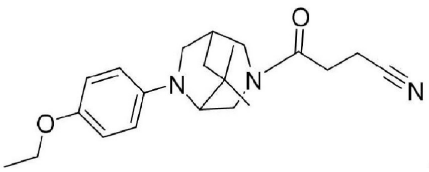


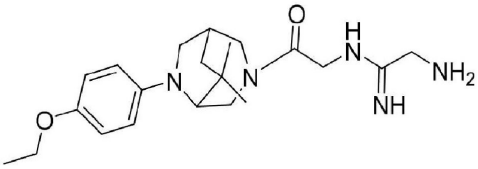


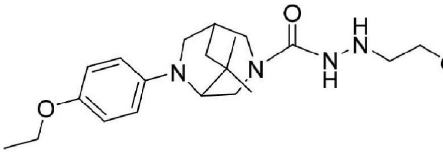


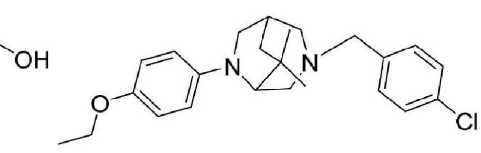


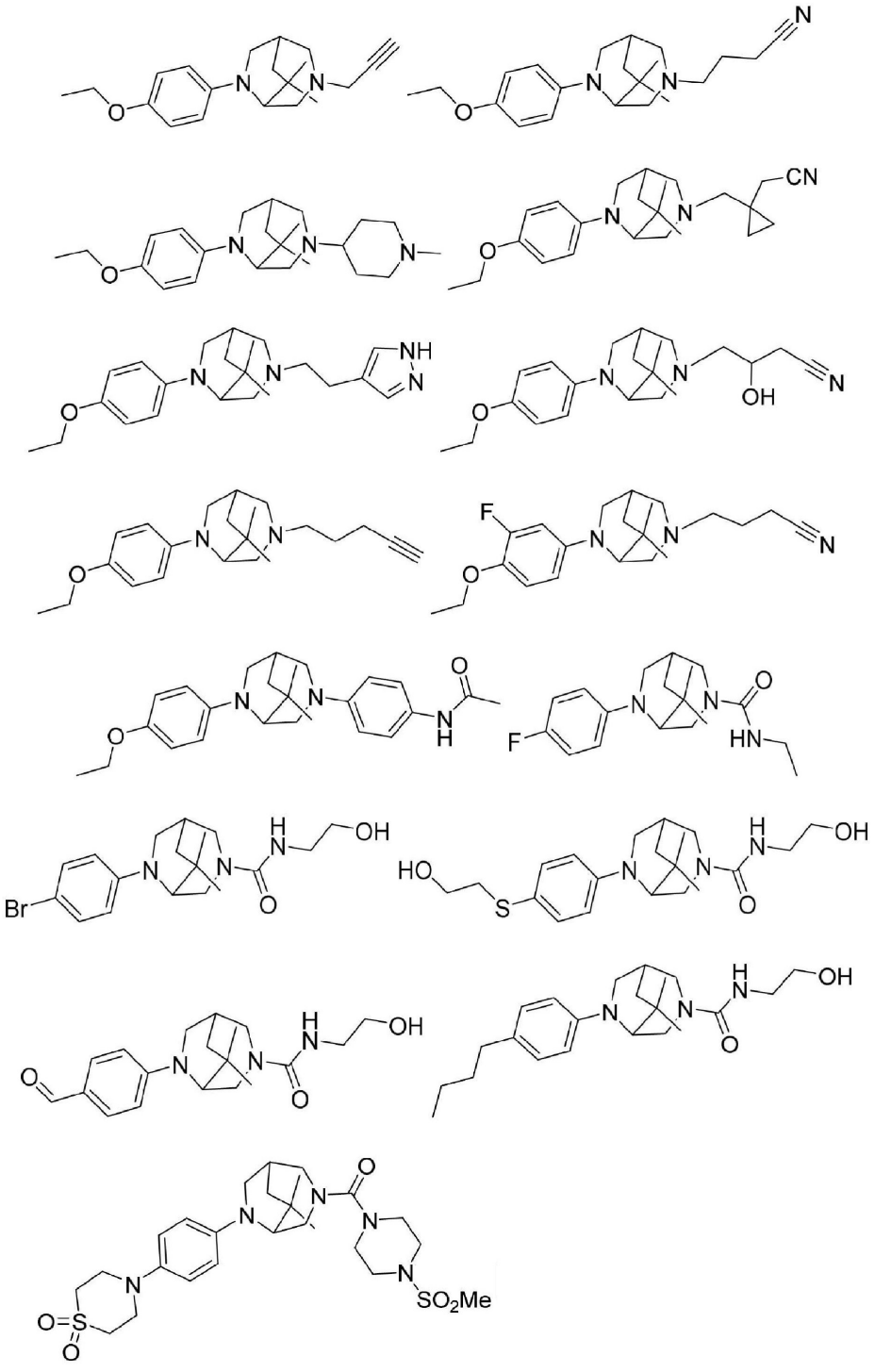


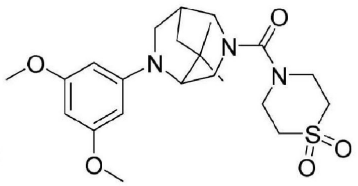


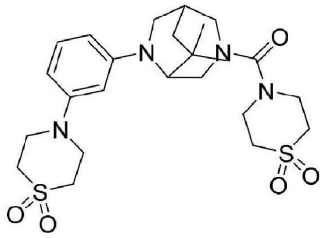


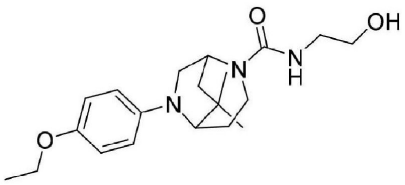


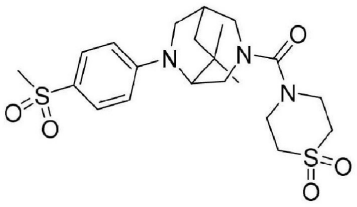


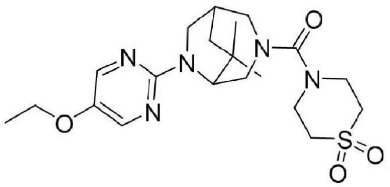


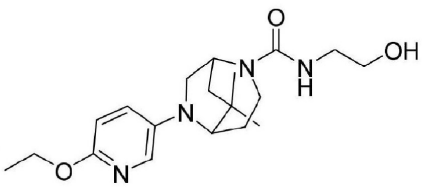


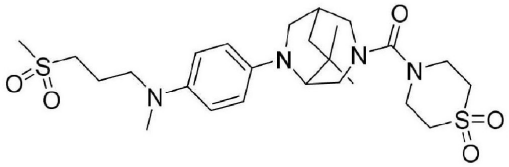


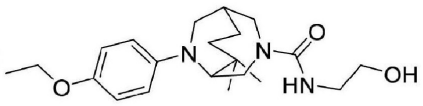


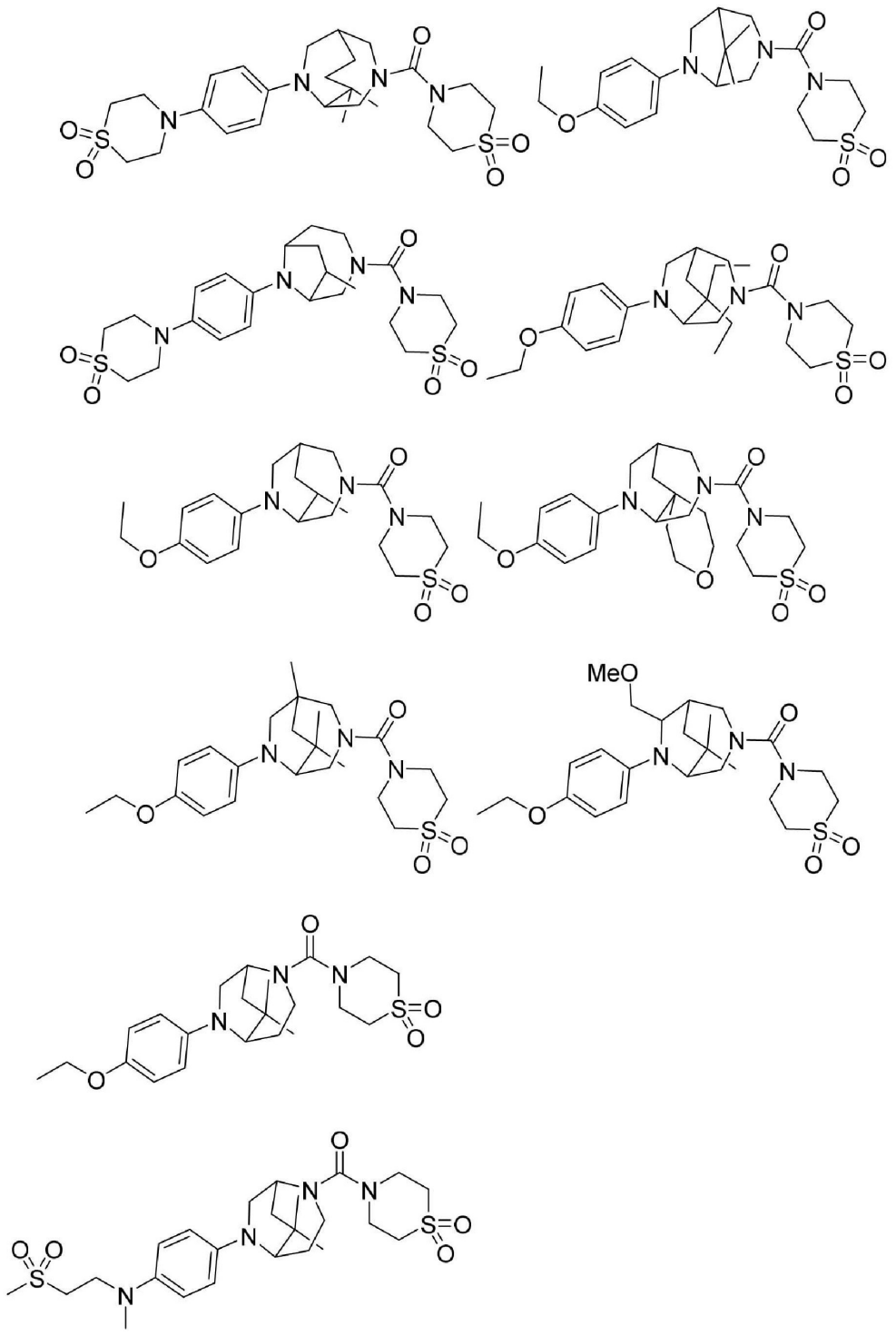












【請求項１４】
医薬品として使用するための請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１５】
該化合物は、LOXによって介在される疾病又は医療状態の処置において使用するためのものである、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１６】
該化合物は、LOXによって介在される疾病又は医療状態の処置のための医薬品の製造に

おいて使用されるものである、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１７】
LOXによって介在される疾病又は医療状態を処置することを必要とする対象において、LOXによって介在される疾病又は医療状態を処置する剤であって、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を含む、前記剤。
【請求項１８】
該化合物が、増殖性疾患の処置において使用されるものである、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１９】
該増殖性疾患が癌である、請求項１８に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２０】
前記癌が、膵臓癌、結腸直腸癌、乳癌、及び肺癌から選択される、請求項１９に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２１】
EGFRの過剰発現に関連付けられる癌の処置又は予防における使用のためのものである、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２２】
前記癌が、NSCLC、膵臓癌、扁平上皮癌、皮膚癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、腎臓癌、乳癌、頭頸部癌、神経膠腫、中皮腫、表皮癌、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、及び食道癌、並びに胆管癌からなる群から選択される、請求項２１に記載の使用のための化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２３】
前記胆管癌が胆管細胞癌である、請求項２２に記載の使用のための化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２４】
前記化合物が、リシルオキシダーゼ阻害剤であり、且つMATN2の発現、及び／又はpSMAD2の活性の上方制御によって測定される、SMAD2の活性を下方制御する、請求項２１～２３のいずれか１項に記載の使用のための化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２５】
該化合物がリシル阻害剤であり、且つリシルオキシダーゼの成熟を阻害する、請求項２１～２４のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２６】
該化合物がリシル阻害剤であり、且つリシルオキシダーゼの触媒活性を阻害する、請求項２１～２４のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２７】
該化合物がリシルオキシダーゼ阻害剤であり、且つMAO-A及び／又はMAO-Bを阻害しない、請求項２１～２４のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２８】
対象における癌を処置又は予防する為に使用される剤であって、該剤がリシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を含み、ここで、前記対象が、EGFRの過剰発現に関連付けられる癌を有し、及び前記リシルオキシダーゼ阻害剤が、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩である、前記剤。
【請求項２９】
a) 前記対象の生体試料中のMATN2のレベルが、基準サンプルよりも大きい；
b) 前記対象の生体試料中のpSMAD2のレベルが、基準サンプルよりも低い；又は
c) 前記対象の生体試料中のHTRA1のレベルが、基準サンプルよりも大きく、且つpSMAD2のレベルが、基準サンプルよりも低い、
の１以上に応答して、前記リシルオキシダーゼ阻害剤が投与される、請求項２８に記載の剤。

【請求項３０】
前記対象が、NSCLC、膵臓癌、扁平上皮癌、皮膚癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、腎臓癌、乳癌、頭頸部癌、神経膠腫、中皮腫、表皮癌、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、及び食道癌、並びに胆管癌からなる群から選択される癌を有する、請求項２８又は２９のいずれか１項に記載の剤。
【請求項３１】
前記胆管癌が胆管細胞癌である、請求項３０に記載の剤。
【請求項３２】
前記リシルオキシダーゼ阻害剤が、MATN2の発現を下方制御し、及び／又はpSMAD2の発現を上方制御する、請求項２８～３１のいずれか１項に記載の剤。
【請求項３３】
前記リシル阻害剤が、リシルオキシダーゼの成熟、リシルオキシダーゼの触媒活性、又は該成熟及び触媒活性の両方を阻害する、請求項２８～３２のいずれか１項に記載の剤。
【請求項３４】
前記リシルオキシダーゼ阻害剤が、MAO-A及び／又はMAO-Bを阻害しない、請求項２８～３３のいずれか１項に記載の剤。
【請求項３５】
線維性疾病を処置又は予防する為の剤であって、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩を含む前記剤。
【請求項３６】
前記線維性疾病が、肺に影響を与える線維性状態；肝臓に影響を与える線維症状態；腎臓に影響を与える線維症状態；心臓又は血管系に影響を与える線維症状態；縦隔に影響を与える線維症状態；骨に影響を与える線維症状態；後腹膜に影響を与える線維症状態；皮膚に影響を与える線維症状態；消化管に影響を与える線維症状態；結合組織に影響を与える線維症状態；及び眼に影響を与える線維症状態から選択される、請求項３５に記載の剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、化合物に関する。より特には、本発明は、リシルオキシダーゼ(LOX：lysyl oxidase)阻害剤及びリシルオキシダーゼ様(LOXL：lysyl oxidase-like)ファミリーメンバー(LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4)阻害剤として有用な化合物に、該化合物を含む医薬組成物に、LOX及びLOXLによって介在される症状、例えば癌、の処置において使用するための化合物に、EGFRに関連付けられる癌の処置において使用するためのLOX阻害剤に、並びに、LOX阻害剤に対する応答性を予測するバイオマーカーに関する。
【背景技術】
【０００２】
LOX(プロテイン-6-リシン-オキシダーゼ；EC 1.4.3.13)は、タンパク質、例えばコラーゲン及びトロポエラスチン、におけるリシン及びヒドロキシリシンの一級アミンの酸化的脱アミノ化を触媒して、ペプチジル－[α]-アミノアジピン酸-[δ]-セミアルデヒド、すなわち、自発的に縮合して鎖間架橋結合及び鎖内架橋結合を形成するアルデヒド、を生成する細胞外酵素である(Lucero及びKagan 2006年)。LOXは、細胞外マトリックス(ECM：extracellular matrix)中の成熟を制御し、それによって、ECMの引張強度と機能とに寄与し、そして結合組織の再構築に重要な役割を果たす。他のタンパク質、例えば塩基性線維芽細胞増殖因子であるPDGFR-β、及び他のカチオン性のタンパク質、は、LOXによって酸化するための基質として報告されている(Kagan及びLi 2003年，Li，Nugent等 2003年，Lucero及びKagan 2006年，Lucero，Ravid等 2008年)。
【０００３】
LOXは、プロコラーゲンC-プロテイナーゼ(骨形成タンパク質1－BMP-1(bone morphogenetic protein 1))及び哺乳類tolloid様タンパク質(mTLL-1：mammalian tolloid-like protein)(Uzel，Scott等 2001年)によってタンパク質分解的に処理されて、18

kDaのプロペプチドと32kDaの活性LOX酵素とを生成する(Lucero及びKagan 2006年)。触媒ドメインは、銅とリシンチロシルキノン(LTQ：lysine-tyrosylquinone)補因子を含む。LTQは、触媒部位チロシン(Tyr349)の翻訳後酸化によって形成され、それは次に、触媒部位(Lys314)内でまたリシン上に凝縮され、触媒機構の必須部分である安定した共有結合変性を形成する(Lucero及びKagan 2006年)，(Kagan及びLi 2003年)。

【０００４】

LOXは、下記の5つのパラログで構成されるタンパク質ファミーの一部である：LOX、LOX様1[LOXL1]、LOX様2[LOXL2]、LOX様3[LOXL3]、及びLOX様4[LOXL4])、ここで、全ては保存された触媒領域を含む。LOX酵素は、細胞外マトリックス(ECM：extracellular matrix)内のコラーゲン及びエラスチンの架橋化を開始し且つ調節することによって、ECMの安定性を維持する上で重要な役割を果たす。これらの酵素の活性は、体内の多くの臓器系の結合組織の正常な張力と弾性の特徴とを維持するための鍵である。LOXの発現は加齢中に減少し、その活動が発達中に特に重要であることを示す。

【０００５】

組織の再構築におけるその役割に加えて、LOXはまた、原発癌及び転移においても重要な役割を果たす。研究は、LOXが結腸直腸癌及び肺癌(Gao，Xiao等 2010年，Baker，Cox等 2011年)並びに神経膠芽腫(Mammoto，Jiang等 2013年)の原発腫瘍の成長に基本的な役割を果たすことを示した。

【０００６】

LOXの発現は、エストロゲン受容体陰性疾病を有する乳癌患者の70％超において、頭頸部癌患者の80％において、原発結腸直腸癌(CRC：colorectal carcinomas)の33％において、及びCRCを有する患者からの転移組織の48％において（Baker、Cox等 2011年）、及び肝硬変肝細胞癌（HCC：肝硬変肝細胞癌）のアルコール依存症の病歴のある患者において（Huang、Ho等 2013年）、上昇された。発明の詳細な説明でより詳細に説明されている通り、LOXはまた、他の多くの癌、例えば肺癌、前立腺癌及び膵臓癌を含む他の多くの癌、においてに過剰発現する。

【０００７】

上昇されたLOX発現は、転移及び減少した患者の生存率に関連付けられている(Baker，Cox等 2011年，Wilgus，Borczuk等 2011年)。

【０００８】

LOXファミリーの他のメンバーは、増殖性疾患、例えば癌、に関与している。LOXL2は、細胞外コラーゲン及びエラスチンの架橋化に関与するLOXファミリーの他のメンバーである(Vadasz，Kessler等 2005年)，(Kim，Kim等 2010年)。保存C末端領域に加えて、LOXL2タンパク質は、細胞表面受容体及び接着分子、並びにサイトカイン受容体様ドメインにおいて一般的に見られるスカベンジャー受容体のシステインに富む領域を有する。

【０００９】

LOXL2発現は、Barker等においてレビューされている通り、乳癌、胃癌、結腸癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、及び喉頭癌において(Barker，Cox等 2012年)、且つ腎臓細胞癌において(Hase，Jingushi等 2014年)，(Nishikawa，Chiyomaru等 2015年)上方制御されることが判った。

【００１０】

研究は、LOX発現の操作が結腸直腸癌モデルのLOXL2レベルに影響を及ぼさなかったので、LOX及びLOXL2が、互いに補償しないことを示唆した(Baker，Cox等 2011年)。従って、LOX及びLOXL2が同様の細胞外プロセスに関与しているが、それらは別個の役割を有しているように見える。

【００１１】

LOXL1は、転移性非小細胞肺癌(NSCLC：non-small cells lung cancer)において過剰発現されていることがわかり、及び、転移表現型が、LOXL1 siRNAで阻害することによって減らされることができる(Lee，Kim等 2011年)。

【００１２】

LOXL3 mRNAは、Hs578Tの高浸潤乳癌細胞において発現されたが、低浸潤且つ非転移性の乳癌細胞MCF7及びT47Dにおいて発現されなかった(Kirschmann，Seftor等 2002年)。MDCK上皮細胞におけるLOXL3の過剰発現は、上皮間葉転換(EMT：epithelial-mesenchymal transition)プロセスを誘発し、それは、転移の進行における重要な工程である(Peinado，Del Carmen Iglesias-de la Cruz等 2005年)。

【００１３】

頭頸部扁平上皮癌におけるLOXL4のmRNAレベルに関する研究において、LOXL4遺伝子の高発現は、全ての癌腫の71％、健康な粘膜サンプルの9％でのみ検出され、LOXL4が原発性及び転移性の頭頸部癌における選択的分子マーカーとして役立ちうる(Scola及びGorogh 2010年)。LOXL4の上方制御は、侵襲性のHNCにおいて実証され、並びにLOXL4の発現と局所リンパ節転移及びより高い腫瘍ステージとの間の有意な相関関係を明らかにした(Goeroegh，Weise等 2007年)。LOXL4は、胃癌の転移を促進する(Li，Zhao等 2015年)。LOXL2と一緒にLOXL4は、乳房同所性マウスモデルにおける転移ニッチ(metastatic niche)形成のために必要であることがわかっている(Wong，Gilkes等 2011年)。

【００１４】

LOX及びLOXLは、線維性疾病、例えば肝線維症、肺線維症、腎線維症、心臓線維症、骨髄線維症、及び強皮症、に関与する。LOX及びLOXLの両方が、線維性領域において、周囲の筋線維芽細胞において、及び線維性状態の患者の血清において高度に発現されている(Kagan 1994年)，(Kim，Peyrol等 1999年)，(Siegel，Chen等 1978年)，(Jourdan-Le Saux，Gleyzal等 1994年)，(Murawaki，Kusakabe等 1991年)。

【００１５】

LOXはまた、循環器疾患に関与する。本発明の詳細な説明において議論されている通り、LOX阻害は、心血管疾患、例えば高血圧性心疾患、心不全、心肥大およびアテローム性動脈硬化症を包含する心血管疾患、の処置又は予防において有益であることが判明しうる。

【００１６】

LOXは、アルツハイマー病(AD：Alzheimer's disease)とオランダ型のアミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(HCHWA-D：hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of the Dutch type)の両方の病因のアミロイドベータ(Aβ)関連の病理学的特徴(例えば、脳アミロイド血管症及び老人斑)に関連付けられている(Wilhelmus，Bol等 2013年)。LOX活性は、アルツハイマー病の海馬サンプルにおいて且つ非アルツハイマー病においてまた増加される(Gilad，Kagan等 2005年)。LOXは、脳損傷の部位で増加され(Gilad，Kagan等 2001年)、且つ脊髄損傷及びその阻害は、片側脊髄解剖モデルにおいて、加速された機能回復をもたらす(Gilad及びGilad 2001年)。

【００１７】

LOXLsは、肺疾患に関与する。LOXL2及びLOXL3の両方がPAP組織で発現しているが、正常な肺組織では発現していない(Neufeld及びBrekhman 2009年)故に、原発性肺胞タンパク症(PAP：Primary Alveolar Proteinosis)に関与している可能性がある(Neufeld及びBrekhman 2009年)。

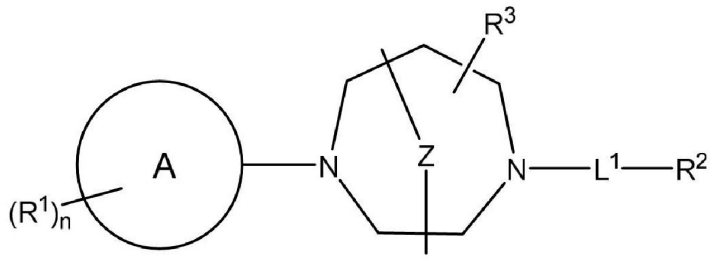
【００１８】

LOX阻害は、様々な眼の状態の処置に有益でありうる。LOX又はLOXL2の阻害は、レーザー誘発性脈絡膜新生血管(CNV：choroidal neovascularization)後の血管新生及び線維症を予防する。それ故に、LOX及びLOXL阻害剤は、血管新生、例えば加齢黄斑変性(AMD：age-related macular degeneration)、糖尿病性網膜症及び未熟児網膜症、によって特徴付けられる症状の処置において有用であることができる(Stalmans，Marshall等 2010年)。

【００１９】

LOXは、炎症状態に関係しており、急性呼吸促拍症候群(ARDS：acute respiratory distress syndrome)を含むがこれらに限定されない状態の処置において有用でありうる(Mambetsariev，Tian等 2014年)。

【００２０】
LOXは、ヒトの脂肪組織で発現する主要なイソ酵素であり、及び、その発現は、肥満患者のサンプルにおいて強く上方制御されている。β-アミノプロピオニトリルは、ラットの食事誘発性肥満における体重増加を減らし、且つ代謝プロファイルを改善し(Miana，Galan等　2015年)、及び局所脂肪組織の炎症を減少させる(Halberg，Khan等　2009年)。
【００２１】
LOXは、子宮内膜症において上方制御され、且つ子宮内膜症病変の確立及び進行に関与しうる(Ruiz，Dutil等　2011年)，(Dentillo，Meola等　2010年)。
【００２２】
或るLOX阻害剤が知られている。これらは、β-アミノプロピオニトリル(BAPN：β-aminopropionitrile)、ハロアミン、1,2-ジアミン、アリル、及びプロパルギルアミン、ヒドラジン、セミカルバジド及びチオラクトン、ベンジルアミン、メルカプトピリジン、並びにピリダジノン化合物を含む(Pinnell及びMartin　1968年)，(Tang,impson等　1984年)，(Palfreyman，McDonald等　1989年)，(Sayre　2007年)，(Carrington，Bird等　1984年)，(Levene，Sharman等　1992年)，(Liu，Nellaiappan等　1997年)，(Williamson及びKagan　1987年)，(Anderson，Bartlett等　2007年)，(Schohe-Loop，Burchardt等　2003年)，(Burchardt　2006年，Aslam，Miele等　2015年)。しかしながら、一般に、これらの化合物は非選択的であるか、効力がないか、又は患者における使用のために適していない。ヒトにおける臨床試験に進んだ唯一のLOX阻害剤がBAPNであると考えられている。しかしながら、この化合物は1978年以来、臨床で使用されていないと考えられている。より最近のLOX及びLOXL2阻害剤が記載されている：ヒドラジン基及びヒドラジド基を含むLOX阻害剤(Burke等　2017年)；LOXL2阻害剤：ハロアリルアミンの誘導体(Chang等　2017年)、ピリジン(Rowbottom等　2016年a；Rowbottom等　2016年b)、ピリミジン(Rowbottom　&　Hutchinson，2017年a)及びクロメノン(chromenones)(Rowbottom　&　Hutchinson，2017年b)。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００２３】
それ故に、新規なLOX阻害剤の必要性がある。
【課題を解決するための手段】
【００２４】
本発明に従うと、下記の式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。
【００２５】
【化１】



(I)

【００２６】
ここで、
環Aは、3～10員環の炭素環系又は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～10員環の複素環系から選択され；
R^1は、水素原子、ハロ、-CN、-NO_2、-OR^{A1}、-$NR^{A1}R^{A2}$、-SR^{A1}、-$C(O)R^{A1}$、-C(O

)OR^{A1}、-OC(O)R^{A1}、-O($CR^{A3}R^{A4}$)$_oOR^{A1}$、-C(O)$NR^{A1}R^{A2}$、-NR^{A1}C(O)R^{A3}、-NR^{A1}C(O)$NR^{A1}R^{A2}$、-OC(O)$NR^{A1}R^{A2}$、-NR^{A1}C(O)OR^{A2}、-$SO_2NR^{A1}R^{A2}$、-$NR^{A1}SO_2R^{A2}$、-SO_2R^{A1}、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルケニル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、任意的に置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい3～7員環のヘテロシクリル、任意的に置換されていてもよいアリール、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい5～10員環のヘテロアリールから選択され；

oは、1～6から選択され；

R^{A1}及びR^{A2}はそれぞれ独立して、H、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロシクリル、6員環のアリール、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロアリールから選択され、又は、R^{A1}とR^{A2}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロシクリルを形成し、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルが置換される場合に、それは、SR^{A3}、SO_2R^{A3}、$NR^{A3}R^{A4}$、又はOR^{A3}で置換されている；

R^{A3}及びR^{A4}はそれぞれ独立して、H、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロシクリル、アリール、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有するヘテロアリールから選択され、又は、R^{A3}とR^{A4}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する4～6員環のヘテロシクリルを形成し；

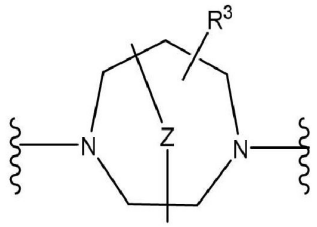
nは、1、2、3、又は4である。

【００２７】

基

【００２８】

【化２】

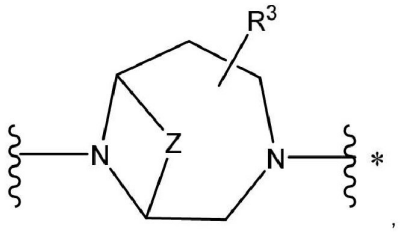
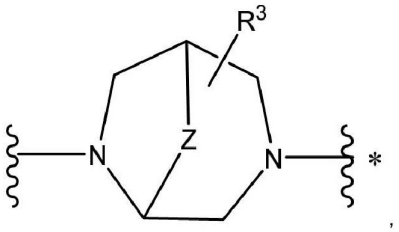
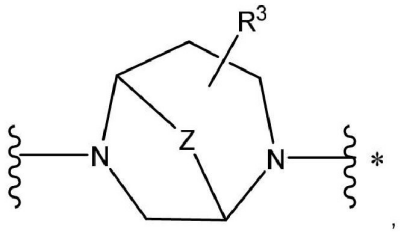
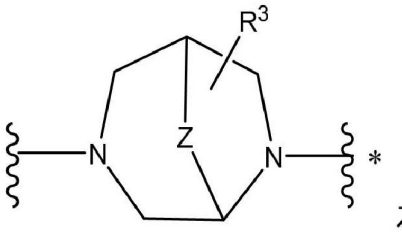
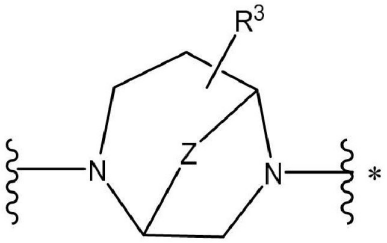


【００２９】

が、下記の基

【００３０】

【化３】


,

,

,

及び


【００３１】

から選択され、*は、-L^1-R^2への結合点を示し；

Zは、-$(CR^aR^b)_m$-、-$(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q$-であり；

各R^a、R^b、R^c及びR^dは独立して、H及び$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、又は、R^aとR^b又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロシクリル、又は$C_{3\sim6}$-シクロアルキルを形成し、但し、R^a若しくはR^b又はR^c若しくはR^dの少なくとも1つはHでない；

mは、1、2、3、又は4であり；

pは、1、2、又は3であり；

qは、1、2、又は3であり；

L^1は、結合、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{A5}-、-C(O)$NR^{A5}NR^{A6}$-、-C(S)-、-C(S)NR^{A5}-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^{A5}$-、-C(=NR^{A5})-、-C(=N-CN)NR^{A5}-及び-C(=NR^{A5})NR^{A6}-、-C(O)$(CR^{A7}R^{A8})_r$-、-C(O)$NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r$-、-$S(O)_2(CR^{A7}R^{A8})_r$-、-$(CR^{A7}R^{A8})_r$-から選択され；

rは、1、2、3、又は4であり；

R^{A5}及びR^{A6}のそれぞれは独立して、H、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルケニル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、任意的に置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルケニル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリル、任意的に置換されていてもよいアリール、及び、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよ

いヘテロアリールから各場合に選択され；

R^{A7}及びR^{A8}のそれぞれは独立して、H、ハロ、-OR^{A5}、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルケニル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、任意的に置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{3\sim6}$シクロアルケニル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリル、任意的に置換されていてもよいアリール、及び、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよいヘテロアリールから各場合に選択され、又は、R^{A7}とR^{A8}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、$C_{3\sim6}$-シクロアルキルを形成し；

R^2は、H、CN、OH、-$NR^{B1}R^{B2}$、ハロ、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルケニル、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい3～7員環のヘテロシクリル、任意的に置換されていてもよいアリール、及び、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい5～10員環のヘテロアリールから選択され、但し、L^1が結合である場合に、R^2はHでない；

R^{B1}及びR^{B2}のそれぞれは独立して、H、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、又は、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$ハロアルキルから各場合に選択され；及び

R^3は、H、非置換の$C_{1\sim6}$アルキル、OR^{C1}で置換された$C_{1\sim6}$アルキル、又は、$NR^{C1}R^{C2}$で置換された$C_{1\sim6}$アルキルから選択され；

ここで、R^{C1}及びR^{C2}は独立して、H又は$C_{1\sim6}$アルキルから各場合に選択される。

【００３２】

１つの実施態様において、Aが二環系である場合にのみ、R^1はHである。

【００３３】

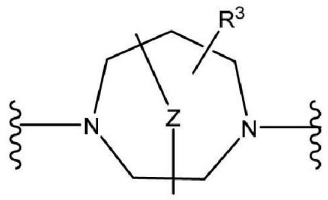
実施態様において、基が置換されている場合に、置換基は独立して、ハロ、-CN、-NO_2,-OR^{A1}、-$NR^{A1}R^{A2}$、-SR^{A1}、-$C(O)R^{A1}$、-$C(O)OR^{A1}$、-$OC(O)R^{A1}$、-$O(CR^{A1}R^{A2})_mOR^{A3}$、-$C(O)NR^{A1}R^{A2}$、-$NR^{A1}C(O)R^{A2}$、-$SO_2R^{A3}$、-$SO_2NR^{A1}R^{A2}$、-$NR^{A1}SO_2R^{A2}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、=O、=S、=$NR^{A1}$、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、アリール、及びN、O、及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む3～6員環のヘテロシクリルから各場合に選択される。

【００３４】

実施態様において、基

【００３５】

【化４】

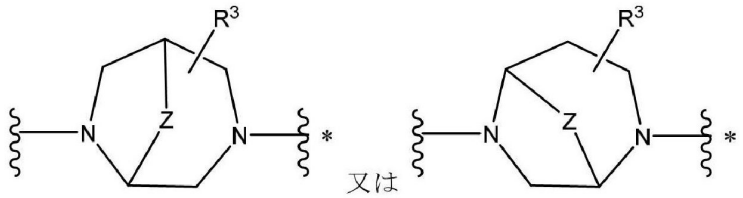


【００３６】

が、下記の基

【００３７】

【化５】



【００３８】

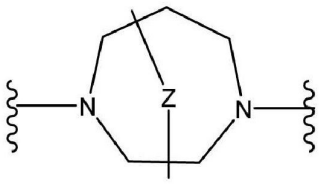
から選択され、ここで、*は、-L^1-R^2への結合点を示す。

【００３９】

実施態様において、R^3がHであり、且つ基

【００４０】

【化６】

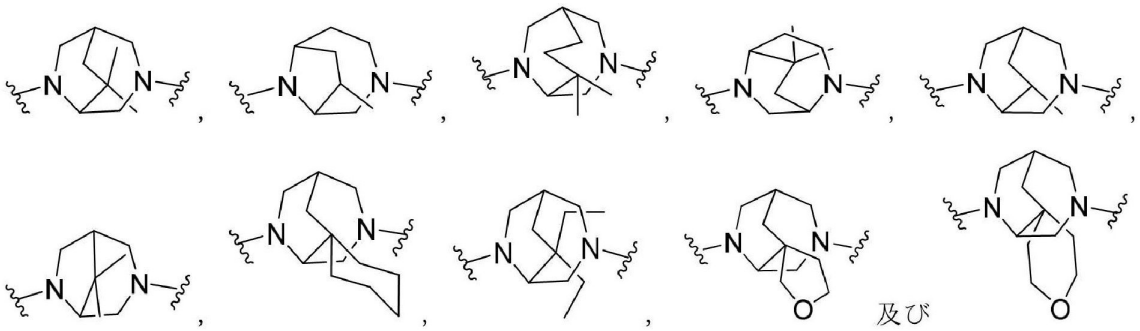


【００４１】

が、下記の基

【００４２】

【化７】



【００４３】

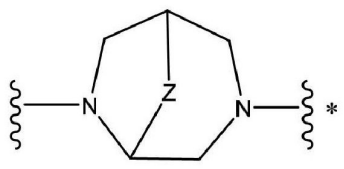
から選択される。

【００４４】

実施態様において、R^3がHであり、且つ基

【００４５】

【化８】

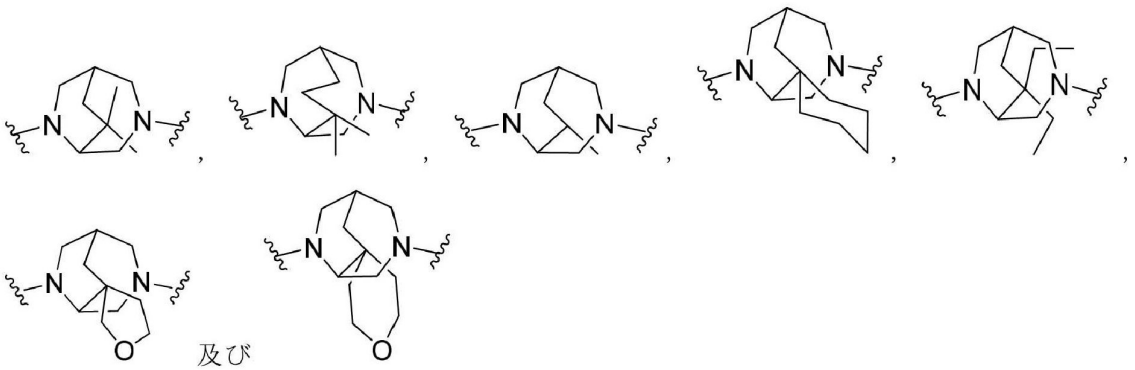


【００４６】

が、下記の基

【００４７】

【化９】



【００４８】

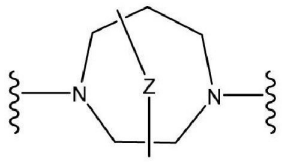
から選択される。

【００４９】

実施態様において、R^3がＨであり、且つ基

【００５０】

【化１０】



【００５１】

が、下記の基

【００５２】

【化１１】



【００５３】

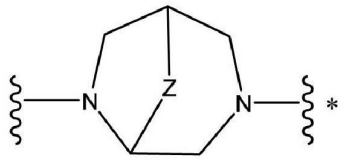
である。

【００５４】

実施態様において、R^3はＨであり、且つ基

【００５５】

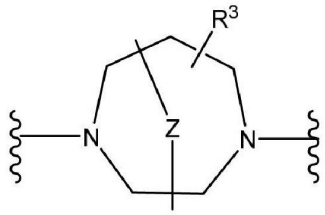
【化１２】



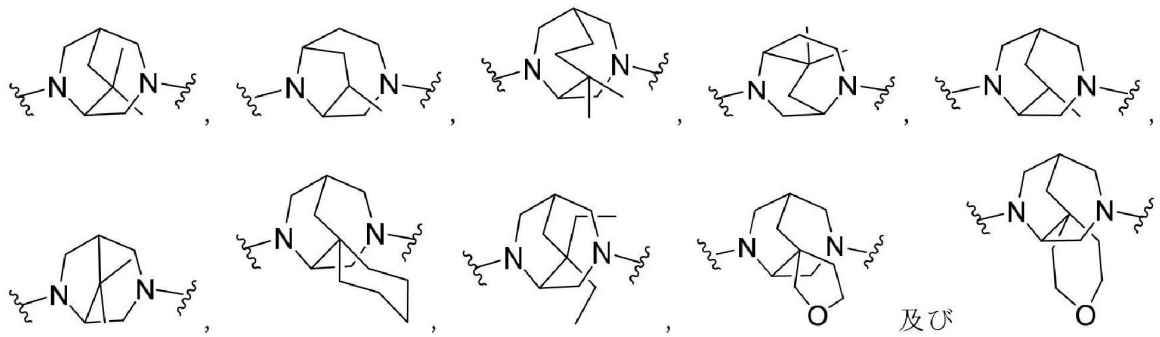
【００５６】
が、下記の基
【００５７】
【化１３】



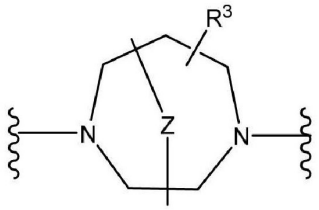
【００５８】
から選択される。
【００５９】
実施態様において、基
【００６０】
【化１４】



【００６１】
が、下記の基のうちの1つから選択され、ここで、該基は、R^3で置換されている。
【００６２】
【化１５】

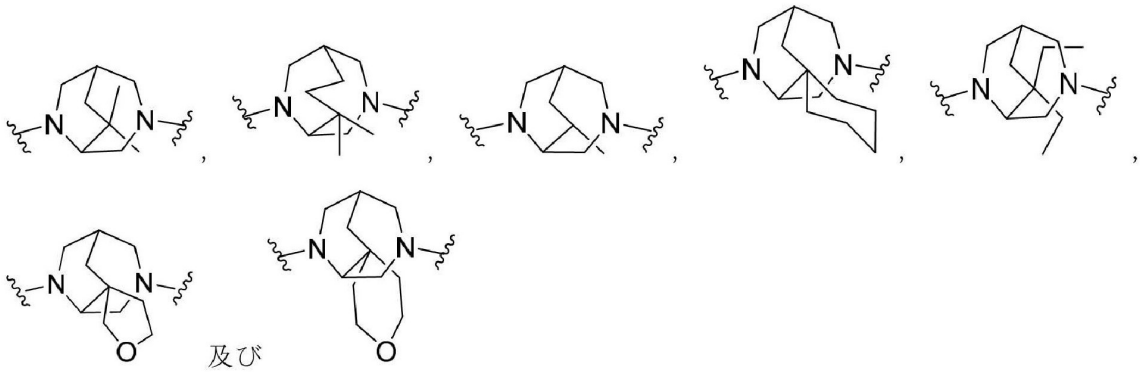


【００６３】
実施態様において、基
【００６４】
【化１６】

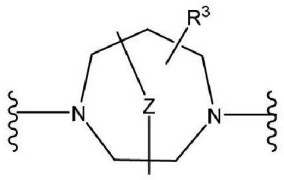


【００６５】
が、下記の基のうちの1つから選択され、ここで、該基はR^3で置換されている。

【００６６】
【化１７】



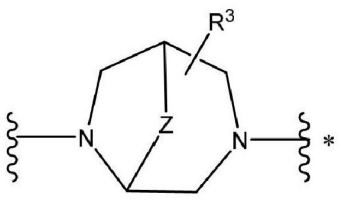
【００６７】
実施態様において、基
【００６８】
【化１８】



【００６９】
が、下記の基
【００７０】
【化１９】



【００７１】
である。
【００７２】
実施態様において、基
【００７３】
【化２０】

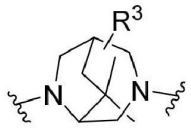


【００７４】

が、下記の基

【００７５】

【化２１】



【００７６】

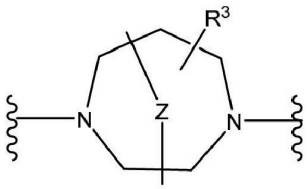
から選択される。

【００７７】

R^3は、架橋Z基含む環上で置換されている。当業者は理解するように、R^3は、R^3が置換されているところの環の複数の原子のうちのいずれかの原子に結合できる。実施態様において、R^3は、架橋Z基が該環に結合している原子において置換されていない。これは、架橋Z基がZ又はZの何らかの他の実施態様である場合に適用される。従って、実施態様において、R^3は、該架橋部分-Z-が結合されているところの炭素原子において、基

【００７８】

【化２２】



【００７９】

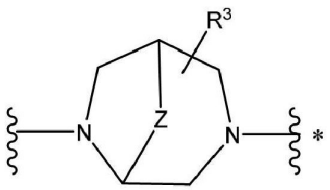
上で置換されていない。

【００８０】

実施態様において、基

【００８１】

【化２３】

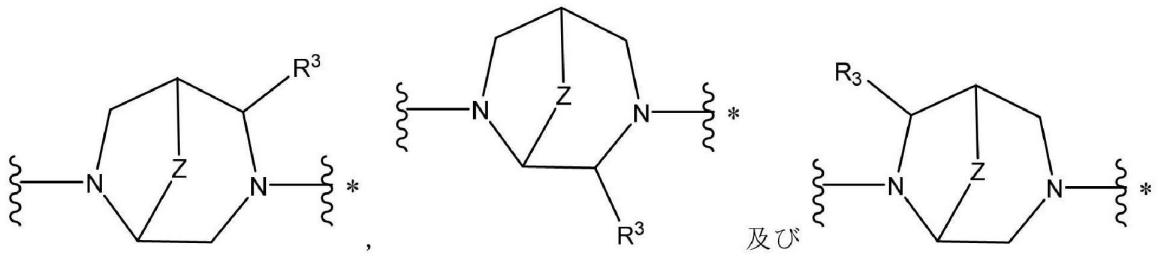


【００８２】

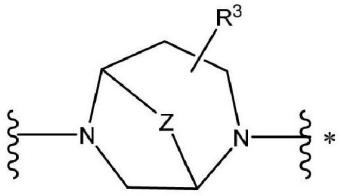
が、下記の基

【００８３】

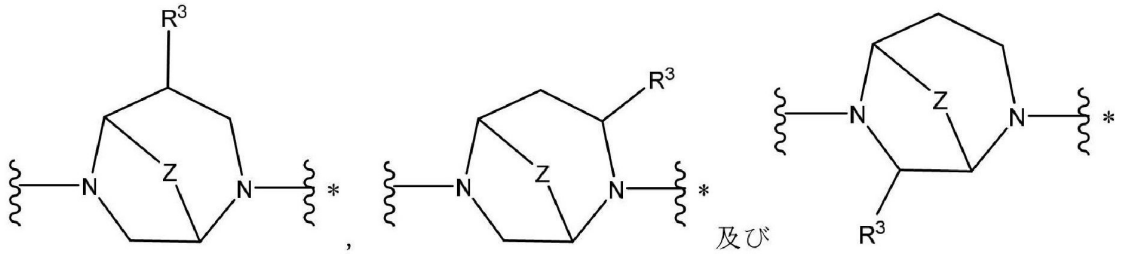
【化２４】



【００８４】
から選択される。
【００８５】
実施態様において、基
【００８６】
【化２５】

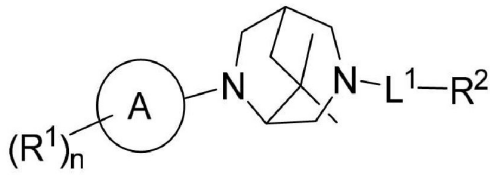


【００８７】
が、下記の基
【００８８】
【化２６】



【００８９】
から選択される。
【００９０】
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(II)
【００９１】

【化２７】



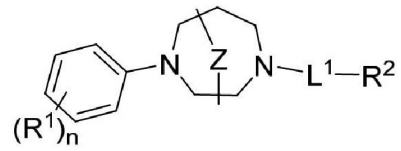
(II)

【００９２】
に従う化合物である。
【００９３】
実施態様において、Aは、3～10員環のシクロアルキル環、3～10員環の不飽和シクロアルキル環、6～10員環のアリール環、3～10員環のヘテロシクロアルキル環、3～10員環の不飽和ヘテロシクロアルキル環、又は5～10員環のヘテロアリール環から選択され、ここで、ヘテロシクロアルキル環、不飽和ヘテロシクロアルキル環、又はヘテロアリール環は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む。
【００９４】
実施態様において、Aは、6～10員環のアリール環、又は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する5～10員環のヘテロアリール環から選択される。
【００９５】
実施態様において、環Aは、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、テトラリン、ピロール、フラン、テトラヒドロフラン、ピラン、テトラヒドロピラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチオゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドリジン、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、アザインドール、アザイソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾジオキソラン、ベンゾジオキサン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、インダゾール、アザインダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、及びプリンから選択される。
【００９６】
実施態様において、環Aは、フェニル、ナフチル、ピリジン、ピリミジン、ベンズイミダゾール、インダゾール、及びキノリンから選択される。
【００９７】
実施態様において、環Aは、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、ピリジン、ピリミジン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾジオキサン、及びキノリンから選択される。
【００９８】
実施態様において、環Aは、フェニル、ベンゾジオキサン、プリン、インダゾール、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリミジン又はシクロヘキシルから選択される。
【００９９】
実施態様において、環Aは、フェニル、ピリジン又はピリミジンである。
【０１００】
実施態様において、環Aは、フェニルである。
【０１０１】
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)又は(IIId)に従う

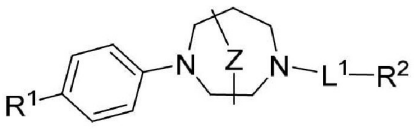
化合物である。

【０１０２】

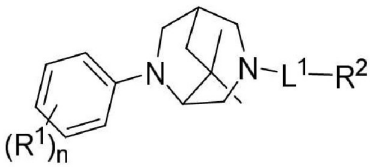
【化２８】



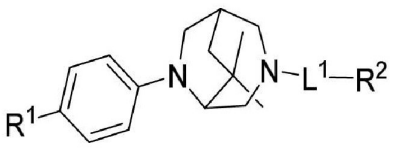
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



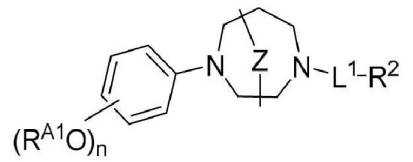
(IIId)

【０１０３】

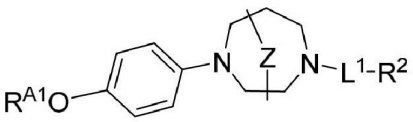
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(IVd)に従う化合物である。

【０１０４】

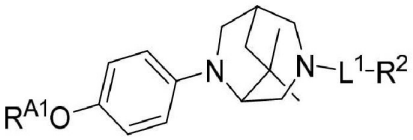
【化２９】



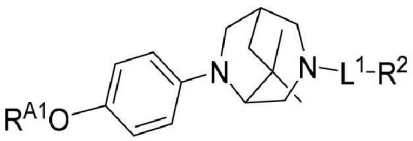
(IVa)



(IVb)



(IVc)



(IVd)

【０１０５】

実施態様において、R1は独立して、ハロ、CN、ORA1、C(O)RA1、-NRA1RA2、-SRA1、任意的に置換されていてもよいC1～6アルキル、及び任意的に置換されていてもよい4～7員環のヘテロシクリルから各場合に選択される。

【０１０６】

実施態様において、R^1は独立して、F、Cl、Br、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、OCH_2CH_2OMe、-O-ピリジル、C(O)H、$C(O)CH_3$、$C(O)CH_2CH_3$、$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$、SCH_2CH_2OH、SCH_2CH_3、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロフラン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロチオフェン、任意的に置換されていてもよいピラゾリジン、任意的に置換されていてもよいイミダゾリジン、任意的に置換されていてもよいジオキソラン、任意的に置換されていてもよいチアゾリジン、任意的に置換されていてもよいイソオキサゾリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいピペラジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいジオキサン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいオキサチアンから各場合に選択される。

【０１０７】

実施態様において、R^1は独立して、ハロ、CN、OR^{A1}、$C(O)R^{A1}$、並びに、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていても

よいピペラジン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択される。

【０１０８】

実施態様において、R^1は独立して、F、Cl、Br、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、OCH_2CH_2OMe、O-ピリジル、$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$、SCH_2CH_2OH、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択される。

【０１０９】

実施態様において、R^1は独立して、F、Cl、Br、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、OCH_2CH_2OMe、O-ピリジル、$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$、SCH_2CH_2OH、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択され；R^1が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、OH、-C(O)H、-C(O)Me、メチル、エチル、イソプロピル、OCH_3、=O、SO_2CH_3から独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１１０】

実施態様において、R^1は独立して、F、Cl、Br、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、OCH_2CH_2OMe、O-ピリジル、$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$、SCH_2CH_2OH、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、及びピペラジン、並びに、2個のFで置換されたピペリジン、2つの=Oで置換されたチオモルホリン、及び$-SO_2CH_3$で置換されたピペラジンから各場合に選択される。

【０１１１】

実施態様において、nは、1又は2、好ましくは1、である。

【０１１２】

実施態様において、R^1は、エトキシ又は、任意的に置換されていてもよい6員環のヘテロシクロアルキルであり、例えば、R^1は、エトキシ、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、並びに任意的に置換されていてもよいピペラジンでありうる。好ましくは、R^1は、チオモルホリンジオキシド、モルホリン、スルホニルピペラジン、ジフルオロピペリジン、又はエトキシである。R^1は、チオモルホリンジオキシドでありうる。

【０１１３】

実施態様において、R^1は、エトキシ、$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$又は、任意的に置換されていてもよい6員環のヘテロシクロアルキルであり、例えば、R^1は、エトキシ、$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンであり得；L^1は、結合、-C(O)-、-C(O)NH-、$-C(O)NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r-$、及び$-(CR^{A7}R^{A8})_r-$から選択され；並びに、$R^2$は、$-NHCH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、チオモルホリンジオキシド、モルホリン、又はメチルスルホニルピペラジンから選択される。

【０１１４】

実施態様において、R^1は、エトキシ又は、任意的に置換されていてもよい6員環のヘテロシクロアルキルであり、例えば、R^1は、エトキシ、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンであり得；L^1は、結合、$-C(O)NH-$、$-C(O)NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r-$、及び$-(CR^{A7}R^{A8})_r-$から選択され；並びに、$R^2$は、-CH

$_2CH_2OH$、チオモルホリンジオキシド、又はモルホリンから選択される。

【０１１５】

好ましくは、R^1は、チオモルホリンジオキシド、モルホリン、メチルスルホニルピペラジン、ジフルオロピペリジン、又はエトキシである；L^1は、結合、-C(O)NH-、$-C(O)NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r$-、及び$-(CR^{A7}R^{A8})_r$-から選択される；並びに、$R^2$は、$-CH_2CH_2OH$、チオモルホリンジオキシド、又はモルホリンから選択される。

【０１１６】

実施態様において、R^1は独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、C(O)H、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2OCH_3$、及び$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$から各場合に選択される。

【０１１７】

実施態様において、R^1は独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、C(O)H、OCH_3、OCH_2CH_3、及び$OCH_2CH_2OCH_3$から各場合に選択される。

【０１１８】

実施態様において、R^1は独立して、OCH_3、OCH_2CH_3、及び$OCH_2CH_2OCH_3$から各場合に選択される。

【０１１９】

実施態様において、R^1は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい3～7員環のヘテロシクリルである。

【０１２０】

実施態様において、R^1は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい6員環のヘテロシクリルである。

【０１２１】

実施態様において、R^1は、N、O又はSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含む、任意的に置換されていてもよい6員環のヘテロシクリルである。

【０１２２】

実施態様において、R^1は、1又は2個のオキソ基又はハロ基で置換された、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する6員環のヘテロシクリルである。

【０１２３】

実施態様において、R^1は、1又は2個のオキソ基又はハロ基で置換された、N、O又はSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含む6員環のヘテロシクリルである。

【０１２４】

実施態様において、R^1は、SR^{A1}である。

【０１２５】

実施態様において、R^1は、OR^{A1}である。

【０１２６】

実施態様において、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルである。

【０１２７】

実施態様において、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよいエチルである。

【０１２８】

実施態様において、R^{A1}は、エチルである。

【０１２９】

実施態様において、R^{A1}は、OCH_3で置換されたエチルである。

【０１３０】

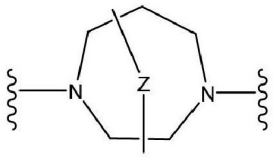
実施態様において、R^{A1}は、OHで置換されたエチルである。

【０１３１】

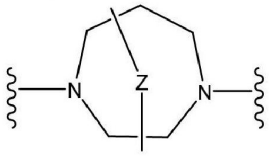
実施態様において、R^1は、環A上の基

【０１３２】

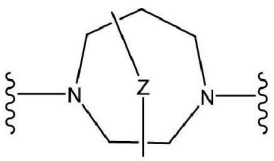
【化３０】



【０１３３】
に対してパラ位に配置される置換基である。
【０１３４】
実施態様において、R^1は、環A上の基
【０１３５】
【化３１】



【０１３６】
に対してメタ位に配置される置換基である。
【０１３７】
実施態様において、R^1は独立して、F、Cl、Br、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、$C(O)CH_2CH_3$、$-N(Me)CH_2CH_2S(O)_2Me$、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロフラン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロチオフェン、任意的に置換されていてもよいピラゾリジン、任意的に置換されていてもよいイミダゾリジン、任意的に置換されていてもよいジオキソラン、任意的に置換されていてもよいチアゾリジン、任意的に置換されていてもよいイソオキサゾリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいピペラジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいジオキサン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいオキサチアンから各場合に選択され、且つ、環A上の下記基
【０１３８】
【化３２】



【０１３９】
に対してパラ位で置換される。
【０１４０】
実施態様において、R^1が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、OH、-C(O)H、-C(O)Me、メチル、エチル、イソプロピル、OCH_3、=O、及びSO_2CH_3から独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。
【０１４１】
実施態様において、R^1が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、OH、OCH_3、=O

、及びSO_2CH_3から独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１４２】

実施態様において、R^{A1}及びR^{A2}は、H、任意的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル、並びに、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有するヘテロアリールから選択される。置換される場合に、R^{A1}及びR^{A2}は、$-SO_2R^{A3}$で置換されうる。

【０１４３】

実施態様において、R^{A1}及びR^{A2}は、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、$CH_2CH_2S(O)_2Me$及びピリジンから選択される。

【０１４４】

実施態様において、nは、1、2、又は3である。

【０１４５】

実施態様において、Zは、$-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q-$である。

【０１４６】

実施態様において、Zは$-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q-$であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H及び$C_{1～4}$アルキルから選択され、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでない。

【０１４７】

実施態様において、Zは$-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q-$であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H、メチル、エチル、プロピル及びブチルから選択され、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでない。

【０１４８】

実施態様において、Zは$-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q-$であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H及び$C_{1～4}$アルキルから選択され、又は、R^aとR^b又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～6員環のヘテロシクリル、又は$C_{3～6}$-シクロアルキルを形成し、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでない。

【０１４９】

実施態様において、Zは$-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q-$であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H及び$C_{1～4}$アルキルから選択され、、又は、R^aとR^b又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、アジリジン、オキシラン、チラン、アゼチジン、オキセラン、チエタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ジオキソラン、チアゾリジン、イソキサリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ジオキサン、チオモルホリン、オキサチアン、及びジチアンから選択される環を形成し、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでない。

【０１５０】

実施態様において、Zは$-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q-$であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H、メチル、エチル、プロピル、ブチルから選択され、又は、R^aとR^b又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロヘキサン又はテトラヒドロピランを形成し、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでない。

【０１５１】

実施態様において、L^1は、結合、$-SO_2-$、$-C(O)-$、$-C(O)NR^{A5}-$、及び$-C(O)NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r-$から選択される。

【０１５２】

実施態様において、L^1は$-C(O)NR^{A5}-$から選択され、ここで、R^{A5}は、H及び、任意的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルから選択される。例えば、任意選択の置換基は独立して、ハロ、CN、OH、$-C(O)H$、$-C(O)Me$、メチル、エチル、イソプロピル、OCH_3、=O、及びSO_2CH_3から選択される。

【０１５３】

実施態様において、L^1は、結合、$-SO_2-$、$-C(O)-$、$-C(O)NH-$及び$-C(O)NH(CH_2)_r-$から

選択される。

【０１５４】

実施態様において、L^1は、-C(O)-又は-C(O)NH-から選択される。

【０１５５】

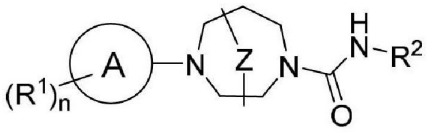
実施態様において、L^1は、-C(O)NH-から選択される。

【０１５６】

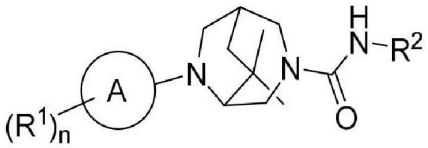
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(Va)又は(Vb)に従う化合物である：

【０１５７】

【化３３】



(Va)



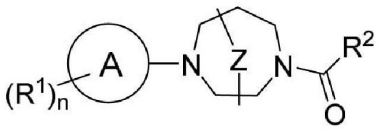
(Vb)

【０１５８】

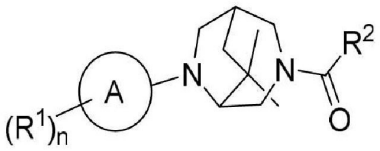
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(VIa)又は(VIb)に従う化合物である：

【０１５９】

【化３４】



(VIa)



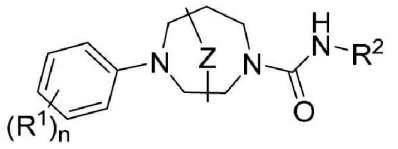
(VIb)

【０１６０】

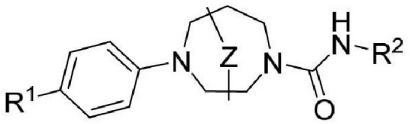
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)に従う化合物である：

【０１６１】

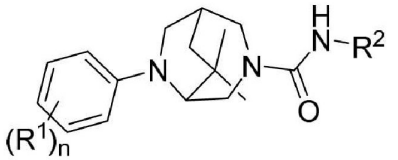
【化３５】



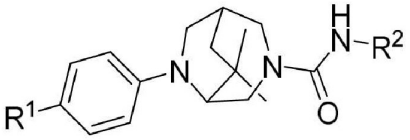
(VIIa)



(VIIb)



(VIIc)



(VIId)

【０１６２】

式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)に従う実施態様において、R^1は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい6員環のヘテロシクリルである。

【０１６３】

式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)に従う実施態様において、R^1は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい6員環のヘテロシクリルである。

【０１６４】

式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)に従う実施態様において、R^1は、N、O又はSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含む、1又は2個のオキソ基、ハロ又はSO_2CH_3基で置換された6員環のヘテロシクリルである。

【０１６５】

式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}である。

【０１６６】

式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}であり、ここで、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０１６７】

式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}であり、ここで、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよいエチルである。

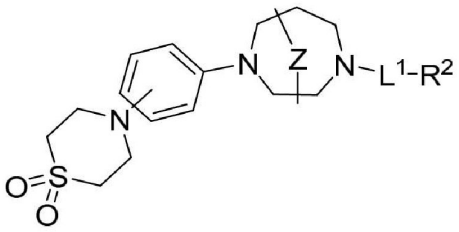
【０１６８】

実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)又は(VIIId)

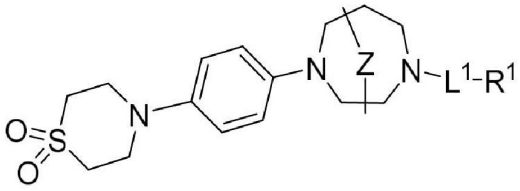
に従う化合物である：

【０１６９】

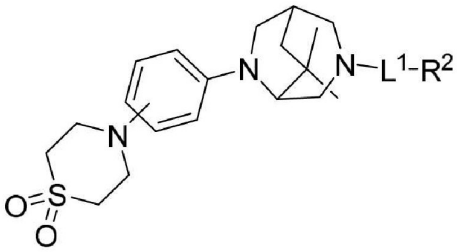
【化３６】



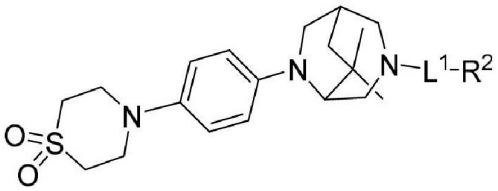
(VIIIa)



(VIIIb)



(VIIIc)



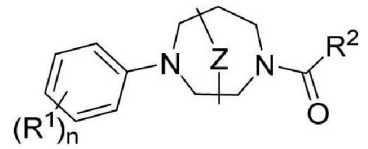
(VIIId)

【０１７０】

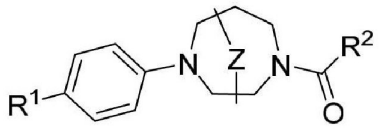
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(IXa)、(IXb)、(IXc)又は(IXd)に従う化合物である：

【０１７１】

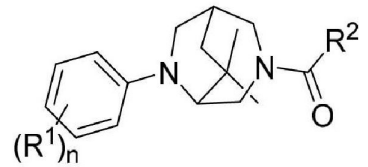
【化３７】



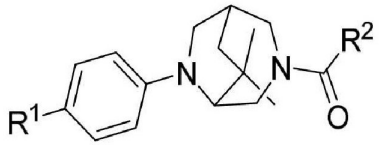
(IXa)



(IXb)



(IXc)



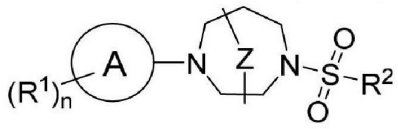
(IXd)

【０１７２】

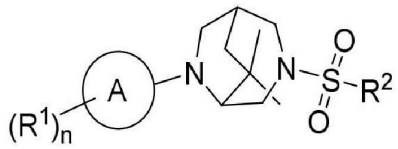
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(Xa)又は(Xb)に従う化合物である：

【０１７３】

【化３８】



(Xa)



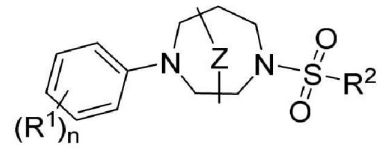
(Xb)

【０１７４】

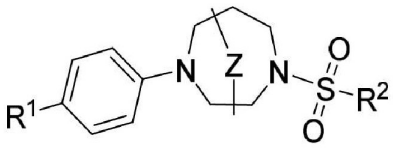
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(XIa)、(XIb)、(XIc)又は(XId)に従う化合物である：

【０１７５】

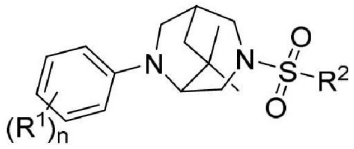
【化３９】



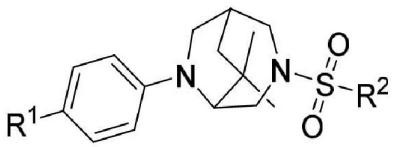
(XIa)



(XIb)



(XIc)



(XId)

【０１７６】

式(XIa)、(XIb)、(XIc)又は(XId)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}である。

【０１７７】

式(XIa)、(XIb)、(XIc)又は(XId)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}であり、ここで、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０１７８】

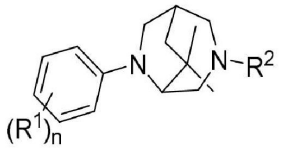
式(XIa)、(XIb)、(XIc)又は(XId)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}であり、ここで、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよいエチルである。

【０１７９】

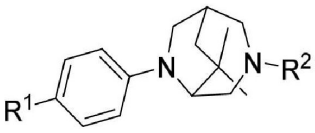
式(I)の化合物は、式(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIId)、(XIIe)又は(XIIf)に従う化合物であり、ここで、L^1は結合である：

【０１８０】

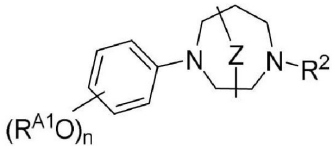
【化４０】



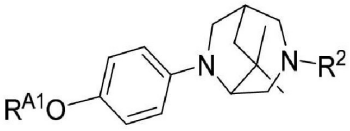
(XIIa)



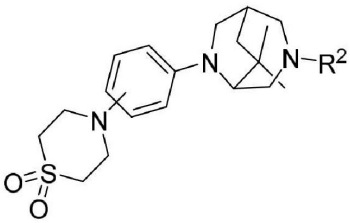
(XIIb)



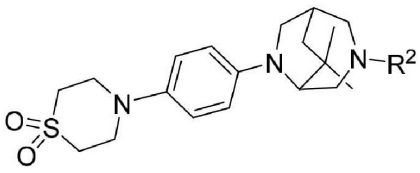
(XIIc)



(XIId)



(XIIe)



(XIIf)

【０１８１】

式(XIIa)又は(XIIb)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}である。

【０１８２】

式(XIIa)又は(XIIb)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}であり、ここで、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０１８３】

式(XIIc)又は(XIId)に従う実施態様において、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０１８４】

式(XIIa)又は(XIIb)に従う実施態様において、R^1はOR^{A1}であり、ここで、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよいエチルである。

【０１８５】

式(XIIc)又は(XIId)に従う実施態様において、R^{A1}は、任意的に置換されていてもよいエチルである。

【０１８６】

実施態様において、R^2は、H、CN、OH、$-NR^{B1}R^{B2}$、ハロ、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、任意的に置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリル、任意的に置換されていてもよいアリール、及びN、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよいヘテロアリールから選択される。

【０１８７】

実施態様において、R^{B1}及びR^{B2}は独立して、H及び任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルから各場合に選択され、ここで、R^{B1}及びR^{B2}が置換されている場合に、それは、ハロ、-CN、$-NO_2$、$-OR^{A1}$、$-NR^{A1}R^{A2}$、$-SR^{A1}$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、$-OC(O)R^{A1}$、$-O(CR^{A1}R^{A2})_mOR^{A3}$、$-C(O)NR^{A1}R^{A2}$、$-NR^{A1}C(O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A3}$、$-SO_2NR^{A1}R^{A2}$、$-NR^{A1}SO_2R^{A2}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、=O、=S、$=NR^{A1}$から各場合に独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。任意的に、R^{B1}及びR^{B2}は、ハロ、-CN、$-OR^{A1}$、$-NR^{A1}R^{A2}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、=O、=S、又は$=NR^{A1}$から各場合に独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１８８】

実施態様において、R^{B1}はHであり、且つR^{B2}は、H、非置換の$C_{1\sim6}$アルキル、OHで置換された$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2で置換された$C_{1\sim6}$アルキル、OH及び=NHで置換された$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2及び=NHで置換された$C_{1\sim6}$アルキルから選択される。

【０１８９】

実施態様において、R^2は、H、CN、OH、F、Cl、Br、$-NR^{B1}R^{B2}$、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいペンチル、任意的に置換されていてもよいヘキシル、任意的に置換されていてもよいフェニル、任意的に置換されていてもよいアジリジン、任意的に置換されていてもよいオキシラン、任意的に置換されていてもよいチラン、任意的に置換されていてもよいアゼチジン、任意的に置換されていてもよいオキセラン、任意的に置換されていてもよいチエタン、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロフラン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロチオフェン、任意的に置換されていてもよいピラゾリジン、任意的に置換されていてもよいイミダゾリジン、任意的に置換されていてもよいジオキソラン、任意的に置換されていてもよいチアゾリジン、任意的に置換されていてもよいイソキサリジン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロピラン、任意的に置換されていてもよいジヒドロオキサゾール、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいピペラジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいジオキサン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、任意的に置換されていてもよいチアン、任意的に置換されていてもよいオキサチアン、任意的に置換されていてもよいジチアン、任意的に置換されていてもよいピロール、任意的に置換されていてもよいフラン、任意的に置換されていてもよいチオフェン、任意的に置換されていてもよいピラゾール、任意的に置換されていてもよいイミダゾール、任意的に置換されていてもよいオキサゾール、任意的に置換されていてもよいチアゾール、任意的に置換されていてもよいイソチアゾール、任意的に置換されていてもよいトリアゾール、任意的に置換されていてもよいオキサジアゾール、任意的に置換されていてもよいフラザン、任意的に置換されていてもよいチアジアゾール、任意的に置換されていてもよいピリジン、任意的に置換されていてもよいピリダジン、任意的に置換されてい

てもよいピリミジン、任意的に置換されていてもよいチアン、及び任意的に置換されていてもよいピラジンから選択され、ここで、R^{B1}はHであり、且つR^{B2}は、H、非置換の$C_{1～6}$アルキル、OHで置換された$C_{1～6}$アルキル、NH_2で置換された$C_{1～6}$アルキル、OH及び=NHで置換された$C_{1～6}$アルキル、NH_2及び=NHで置換された$C_{1～6}$アルキルから選択される。

【０１９０】

実施態様において、R^2は、H、CN、OH、F、Cl、$-NR^{B1}R^{B2}$、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいペンチル、任意的に置換されていてもよいヘキシル、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロピラン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチアン、任意的に置換されていてもよいフェニル、任意的に置換されていてもよいピラゾール、任意的に置換されていてもよいイミダゾール、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいピペラジン、及び任意的に置換されていてもよいピリジンから選択され、ここで、R^{B1}はHであり、且つR^{B2}は、H、非置換の$C_{1～6}$アルキル、OHで置換された$C_{1～6}$アルキル、NH_2で置換された$C_{1～6}$アルキル、OH及び=NHで置換された$C_{1～6}$アルキル、NH_2及び=NHで置換された$C_{1～6}$アルキルから選択される。

【０１９１】

実施態様において、R^2が置換されている場合に、それは、ハロ、-CN、$-NO_2$,$-OR^{A1}$、$-NR^{A1}R^{A2}$、$-SR^{A1}$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、$-OC(O)R^{A1}$、$-O(CR^{A1}R^{A2})_mOR^{A3}$、$-C(O)NR^{A1}R^{A2}$、$-NR^{A1}C(O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A3}$、$-SO_2NR^{A1}R^{A2}$、$-NR^{A1}SO_2R^{A2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、=O、=S、$=NR^{A1}$、$C_{3～6}$シクロアルキル、アリール、及びN、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～6員環のヘテロシクリルから各場合に選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１９２】

実施態様において、R^2が置換されている場合に、それは、ハロ、-CN、$-OR^{A1}$、$-NR^{A1}C(O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A3}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、=O、$C_{3～6}$シクロアルキル、アリール、及びN、O、Sから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～6員環のヘテロシクリル(例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール)から各場合に選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１９３】

実施態様において、R^2が置換されている場合に、それは、ハロ、-CN、$-OR^{A1}$、$-NR^{A1}C(O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A3}$、=O、並びに、N、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～6員環のヘテロシクロアルキルから各出現で選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１９４】

実施態様において、R^2が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、$C_{1～6}$アルキル、ピロリジニル、-NHC(O)Me、=O、OH、OCH_3及びSO_2CH_3から選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１９５】

実施態様において、R^2が置換されている場合に、それは、CN、=O、3～6員環のヘテロシクリル、OH及び$C_{1～6}$アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１９６】

実施態様において、R^2が置換されている場合に、それは、CN、=O、5員環のヘテロシクリル、OH及びメチルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

R^2が置換されている場合に、それは、ＣＮ、＝Ｏ、５員ヘテロシクリル、ＯＨおよびメチルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０１９７】

実施態様において、R^2は、H、CN、OH、F、Cl、Br、$-NR^{B1}R^{B2}$、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいペンチル、任意的に置換されていてもよいヘキシル、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロピラン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチアン、任意的に置換されていてもよいフェニル、任意的に置換されていてもよいピラゾール、任意的に置換されていてもよいイミダゾール、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいピペラジン、並びに、任意的に置換されていてもよいピリジンから選択され；R^2が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、$C_{1\sim6}$アルキル、=O、OH、OCH_3及びSO_2CH_3から選択される1～3個の置換基で置換され、並びに、ここで、R^{B1}はHであり、且つR^{B2}は、H、非置換の$C_{1\sim6}$アルキル、OHで置換された$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2で置換された$C_{1\sim6}$アルキル、OH及び=NHで置換された$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2及び=NHで置換された$C_{1\sim6}$アルキルから選択される。

【０１９８】

実施態様において、R^2は$-NR^{B1}R^{B2}$であり、ここで、R^{B1}及びR^{B2}は、H及び、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルから選択させる。

【０１９９】

実施態様において、R^2は$-NR^{B1}R^{B2}$であり、ここで、R^{B1}及びR^{B2}は、H及び、OH、CN及びSO_2CH_3で任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルから選択させる。

【０２００】

実施態様において、R^2は$-NR^{B1}R^{B2}$であり、ここで、R^{B1}及びR^{B2}は、H、$C_{1\sim6}$アルキル及び、OHで置換された$C_{1\sim6}$アルキルから選択される。

【０２０１】

実施態様において、R^2は$-NR^{B1}R^{B2}$であり、ここで、R^{B1}及びR^{B2}は、H及び、OHで置換された$C_{1\sim6}$アルキルから選択される。

【０２０２】

実施態様において、R^2は$-NR^{B1}R^{B2}$であり、ここで、R^{B1}及びR^{B2}は、H及び、OHで置換されたエチルから選択される。

【０２０３】

実施態様において、R^2は、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２０４】

実施態様において、R^2は、非置換の$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２０５】

実施態様において、R^2は、置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２０６】

実施態様において、R^2は、任意的に置換されていてもよいプロピルである。

【０２０７】

実施態様において、R^2は、任意的に置換されていてもよいエチルである。

【０２０８】

実施態様において、R^2は、任意的に置換されていてもよいメチルである。

【０２０９】

実施態様において、R^2は、$-OR^{A1}$で置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２１０】

実施態様において、R^2は、OHで置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２１１】

実施態様において、R^2は、OHで置換されたエチルである。

【０２１２】

実施態様において、R^2は、CNで置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２１３】

実施態様において、R^2は、CNで置換されたエチルである。

【０２１４】

実施態様において、R^2は、CNで置換されたプロピルである。

【０２１５】

実施態様において、R^2は、SO_2R^{A3}で置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２１６】

実施態様において、R^2は、SO_2CH_3で置換されたエチルである。

【０２１７】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリルである。

【０２１８】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、非置換の3～6員環のヘテロシクリルである。

【０２１９】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換された3～6員環のヘテロシクリルである。

【０２２０】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい5～6員環のヘテロシクリルである。

【０２２１】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、非置換の5～6員環のヘテロシクリルである。

【０２２２】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換された5～6員環のヘテロシクリルである。

【０２２３】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよい6員環のヘテロシクリルである。

【０２２４】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、非置換の6員環のヘテロシクリルである。

【０２２５】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換された6員環のヘテロシクリルである。

【０２２６】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含み、且つCN、=O、3～6員環のヘテロシクリル、OH及び$C_{1\sim6}$アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されているところの、置換された3～6員環のヘテロシクリルである。

【０２２７】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよいヘテロアリールである。

【０２２８】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、非置換のヘテロアリールである。

【０２２９】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、置換されたヘテロアリールである。

【０２３０】

実施態様において、R^2は、非置換のピリジルである。

【０２３１】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する3～6員環のヘテロシクリルで置換された$C_{1～6}$アルキルである。

【０２３２】

実施態様において、R^2は、N、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する6員環のヘテロシクリルで置換された$C_{1～6}$アルキルである。

【０２３３】

実施態様において、R^2は、6員環のヘテロシクリルで置換されたエチルである。

【０２３４】

実施態様において、R^2は、ピリジルで置換されたエチルである。

【０２３５】

実施態様において、R^2は、イミダゾールで置換されたエチルである。

【０２３６】

実施態様において、R^2は、任意的に置換されていてもよいアリールである。

【０２３７】

実施態様において、R^2は、非置換のアリールである。

【０２３８】

実施態様において、R^2は、置換されたアリールである。

【０２３９】

実施態様において、R^2は、フェニルである。

【０２４０】

実施態様において、R^2は、OR^{A1}で置換されたフェニルである。

【０２４１】

実施態様において、R^2は、OCH_3で置換されたフェニルである。

【０２４２】

実施態様において、R^2は、ハロで置換されたフェニルである。

【０２４３】

実施態様において、R^2は、Fで置換されたフェニルである。

【０２４４】

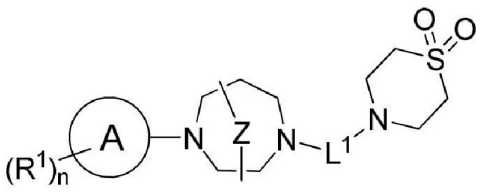
実施態様において、R^2は、チオモルホリンジオキシドである。

【０２４５】

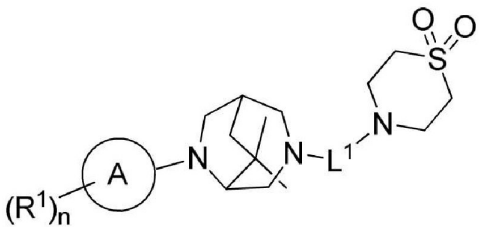
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(XIIIa)又は(XIIIb)の化合物である：

【０２４６】

【化４１】



(XIIIa)



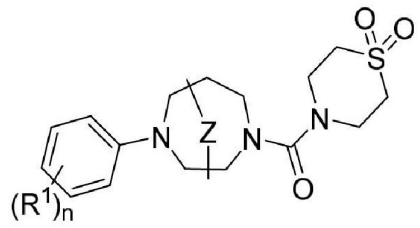
(XIIIb)

【０２４７】

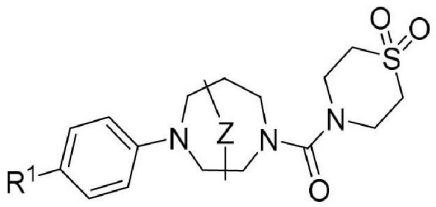
実施態様において、式(I)の化合物は、下記の式(XIVa)、(XIVb)、(XIVc)又は(XIVd)の化合物である：

【０２４８】

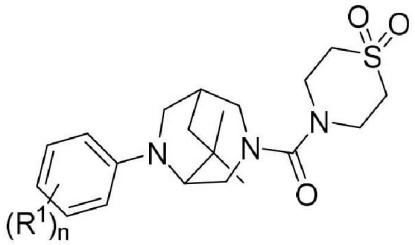
【化４２】



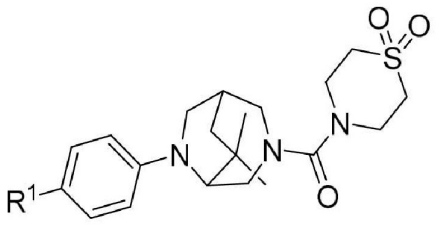
(XIVa)



(XIVb)



(XIVc)



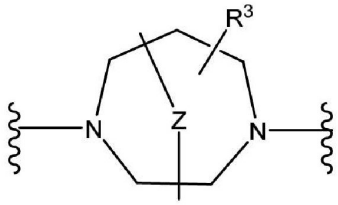
(XIVd)

【０２４９】

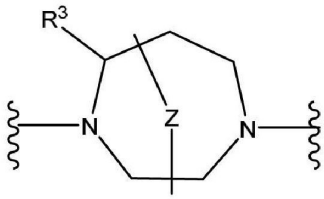
実施態様において、

【０２５０】

【化４３】



【０２５１】
が、
【０２５２】
【化４４】



【０２５３】
である。
【０２５４】
実施態様において、R^3は、ホモピペラジン環の任意の実施形態において、上記で示される位置で置換されている。
【０２５５】
実施態様において、R^3はHであり、従って、R^3は、存在しないと見なされることができる。
【０２５６】
実施態様において、R^3は、H、-CH_2OH、-CH_3、及び-CH_2OMeから選択される。
【０２５７】
実施態様において、環Aは、フェニル、ナフチル、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾジオキサン、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンから選択され；並びに、R^1は独立して、ハロ、CN、OR^{A1}、$C(O)R^{A1}$、-$NR^{A1}R^{A2}$、-SR^{A1}、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、及び任意的に置換されていてもよい3～7員環のヘテロシクリルから各場合に選択される。
【０２５８】
実施態様において、環Aは、フェニル、ナフチル、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチオゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾジオキサン、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンから選択され；並びに、R^1は独立して、F、Cl、Br、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、OCH_2CH_2OMe、-O-ピリジル、C(O)H、$C(O)CH_3$、$C(O)CH_2CH_3$、SCH_2CH_2OH、-$N(Me)CH_2CH_2SO_2Me$、SCH_2CH_3、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に

置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロフラン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロチオフェン、任意的に置換されていてもよいピラゾリジン、任意的に置換されていてもよいイミダゾリジン、任意的に置換されていてもよいジオキソラン、任意的に置換されていてもよいチアゾリジン、任意的に置換されていてもよいイソオキサゾリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいピペラジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいジオキサン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいオキサチアンから各場合に選択される。

【０２５９】

実施態様において、環Aは、フェニル、ナフチル、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチオゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ベンゾジオキサン、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンから選択され；並びに、R^1は独立して、F、Cl、Br、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、OCH_2CH_2OMe、-O-ピリジル、SCH_2CH_2OH、$-N(Me)CH_2CH_2SO_2Me$、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択され；R^1が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、OH、OCH_3、=O、及びSO_2CH_3から独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０２６０】

実施態様において、環Aは、フェニル、ナフチル、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチオゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンから選択され；R^1は独立して、ハロ、CN、OR^{A1}、$C(O)R^{A1}$、$-NR^{A1}R^{A2}$、$-SR^{A1}$、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、及び任意的に置換されていてもよい4～7員環のヘテロシクリルから各場合に選択され；並びに、nは1、2、又は3である。

【０２６１】

実施態様において、環Aは、フェニル、ナフチル、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンから選択され；R^1は独立して、ハロ、CN、OR^{A1}、$C(O)R^{A1}$、$-NR^{A1}R^{A2}$、$-SR^{A1}$、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、及び任意的に置換されていてもよい4～7員環のヘテロシクリルから各場合に選択され；nは、1、2、又は3であり；並びに、Zは、$-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q-$である。

【０２６２】

実施態様において、環Aは、フェニル、ナフチル、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチオゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンから選択され；R^1は独立して、ハロ、CN、OR^{A1}、$C(O)R^{A1}$、$-NR^{A1}R^{A2}$、$-SR^{A1}$、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、及び任意的に置換されていてもよい4～7員環のヘ

テロシクリルから各場合に選択され；nは、1、2、又は3であり；Zは、-$(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q$-であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H又は$C_{1\sim6}$アルキルから選択され、又はR^aとR^b又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、$C_{3\sim6}$-シクロアルキルを形成し、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでなく；並びに、L^1は、結合、-SO_2-、-C(O)-、及び-$C(O)NR^{A5}$-から選択される。

【０２６３】

実施態様において、Zは-$(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q$-であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H又は$C_{1\sim6}$アルキルから選択され、又は、R^aとR^b又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、$C_{3\sim6}$-シクロアルキルを形成し、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでなく、並びに、L^1は、結合、-SO_2-、-C(O)-、及び-$C(O)NR^{A5}$-から選択される。

【０２６４】

実施態様において、Zは-$(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q$-であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H又は$C_{1\sim6}$アルキルから選択され、又は、R^aとR^b又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、$C_{3\sim6}$-シクロアルキルを形成し、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでなく、並びに、L^1は、結合、-SO_2-、-C(O)-、及び-$C(O)NR^{A5}$-から選択され、並びに、R^2は、任意的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、任意的に置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、任意的に置換されていてもよい3～6員環のヘテロシクリル、任意的に置換されていてもよいアリール、及びN、O又はSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、任意的に置換されていてもよいヘテロアリールから選択される。

【０２６５】

実施態様において、Zは-$(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q$-であり、ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dのそれぞれは独立して、H又は$C_{1\sim6}$アルキルから選択され、又は、R^aとR^b又はR^cとR^dは、それらが結合している炭素原子と一緒に、$C_{3\sim6}$-シクロアルキルを形成し、但し、R^a又はR^b又はR^c又はR^dの少なくとも1つはHでなく、並びに、L^1は、結合、-SO_2-、-C(O)-、及び-$C(O)NR^{A5}$-から選択され、並びに、R^2は、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいペンチル、任意的に置換されていてもよいヘキシル、任意的に置換されていてもよいフェニル、任意的に置換されていてもよいアジリジン、任意的に置換されていてもよいオキシラン、任意的に置換されていてもよいチラン、任意的に置換されていてもよいアゼチジン、任意的に置換されていてもよいオキセラン、任意的に置換されていてもよいチエタン、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロフラン、任意的に置換されていてもよいジヒドロオキサゾール任意的に置換されていてもよいテトラヒドロチオフェン、任意的に置換されていてもよいピラゾリジン、任意的に置換されていてもよいイミダゾリジン、任意的に置換されていてもよいジオキソラン、任意的に置換されていてもよいチアゾリジン、任意的に置換されていてもよいイソキサリジン、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロピラン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいピペラジン、任意的に置換されていてもよいチアン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいジオキサン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、任意的に置換されていてもよいオキサチアン、任意的に置換されていてもよいジチアン、任意的に置換されていてもよいピロール、任意的に置換されていてもよいフラン、任意的に置換されていてもよいチオフェン、任意的に置換されていてもよいピラゾール、任意的に置換されていてもよいイミダゾール、任意的に置換されていてもよいオキサゾール、任意的に置換されていてもよいチアゾール、任意的に置換されていてもよいイソチアゾール、任意的に置換されていてもよいトリアゾール、任意的に置換されていてもよいオキサジアゾール、任意的に置換されていてもよいフラザン、任意的に置換されていてもよいチアドアゾール、任意的に置換されていてもよいピリジン、任意的に置換されていてもよいピリダジン、任意的に置換されていてもよいピリミジン、任意的に

置換されていてもよいチアン、及び任意的に置換されていてもよいピラジンから選択される。

【０２６６】

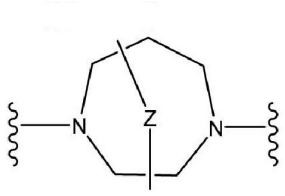
実施態様において、環Aはフェニル又はピリジンであり、且つL^1は-C(O)-又は-C(O)NH-である。

【０２６７】

実施態様において、環Aはフェニルンであり；R^1が、環A上の下記基

【０２６８】

【化４５】



【０２６９】

に対してパラ位で置換されており、並びに、R^1は独立して、ハロ、CN、OR^{A1}、$C(O)R^{A1}$、及び任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択される。

【０２７０】

実施態様において、環Aはピリジン又はピリミジンであり、並びにR^1は独立して、ハロ、CN、OR^{A1}、$C(O)R^{A1}$、及び任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択される。

【０２７１】

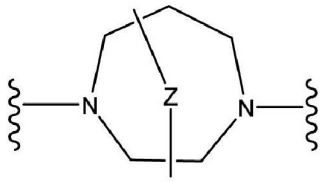
実施態様において、環Aは、フェニル、ピリジン又はピリミジンから選択され、並びにR^1は独立して、Br、F、Cl、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、$-N(Me)CH_2CH_2SO_2Me$、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択され；R^1が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、OH、OCH_3、=O、SO_2CH_3から独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０２７２】

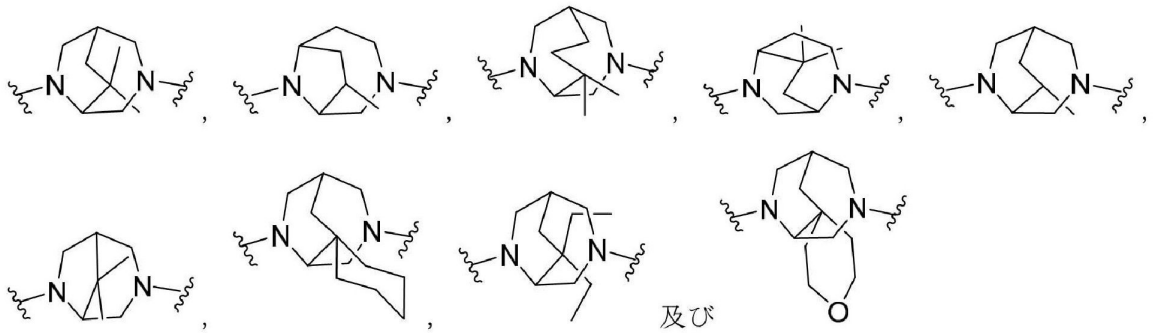
実施態様において、環Aは、フェニル、ピリジン又はピリミジンから選択され、並びにR^1は独立して、Br、F、Cl、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、$-N(Me)CH_2CH_2SO_2Me$、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択され；R^1が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、OH、OCH_3、=O、及びSO_2CH_3から独立して選択される1～3個の置換基で置換されており；並びに、基

【０２７３】

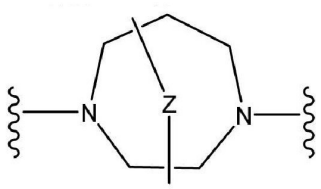
【化４６】



【０２７４】
が、下記の基
【０２７５】
【化４７】

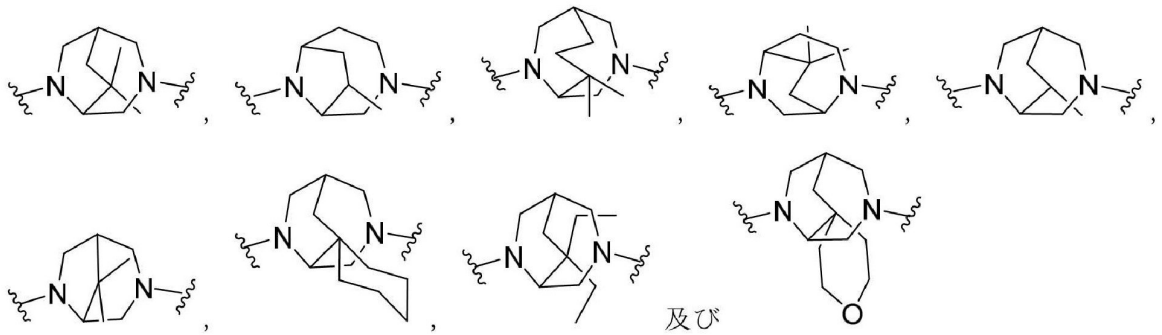


【０２７６】
から選択される。
【０２７７】
実施態様において、環Aは、フェニル、ピリジン又はピリミジンから選択され、並びにR^1は独立して、F、Cl、CN、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、C(O)H、$C(O)CH_3$、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいピペリジン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、及び任意的に置換されていてもよいピペラジンから各場合に選択され；R^1が置換されている場合に、それは、ハロ、CN、OH、OCH_3、=O、及びSO_2CH_3から選択される1～3個の置換基で置換されている。
【０２７８】
実施態様において、基
【０２７９】
【化４８】

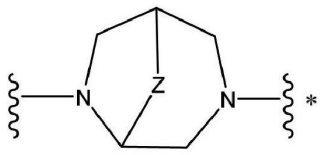


【０２８０】
が、下記の基
【０２８１】

【化４９】

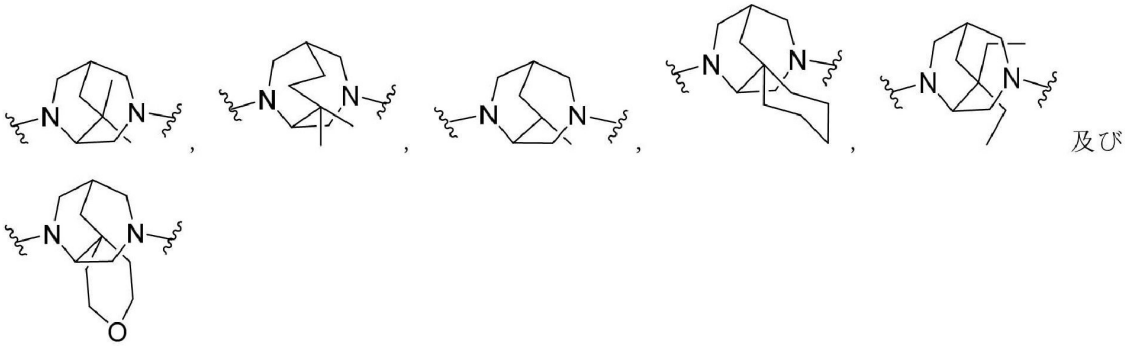


【０２８２】
から選択される。
【０２８３】
L^1は、結合、SO_2、-C(O)-、及び-C(O)NHから選択され、並びに、環Aは、フェニル、ピリジン又はピリミジンである。
【０２８４】
実施態様において、L^1は、結合、$-SO_2-$、-C(O)-、-C(O)NH-、$-C(O)(CR^{A7}R^{A8})_r-$、$-C(O)NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r-$、$-S(O)_2(CR^{A7}R^{A8})_r-$、及び$-(CR^{A7}R^{A8})_r-$から選択され、且つ$R^2$は、H、CN、OH、フルオロ、クロロ、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいペンチル、任意的に置換されていてもよいヘキシル、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロピラン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチアン、任意的に置換されていてもよいフェニル、任意的に置換されていてもよいピラゾール、任意的に置換されていてもよいイミダゾール、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、及び任意的に置換されていてもよいピリジンから選択され；R^2が置換される場合に、それは、ハロ、CN、$C_{1\sim6}$アルキル、=O、OH、OCH_3、及びSO_2CH_3から選択される1～3個の置換基で置換されている。
【０２８５】
実施態様において、基
【０２８６】
【化５０】

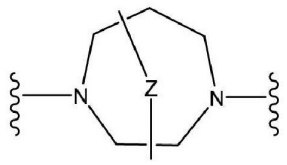


【０２８７】
が、下記
【０２８８】

【化５１】



【０２８９】
から選択され；
L^1は、結合、$-SO_2-$、-C(O)-、-C(O)NH-、$C(O)(CR^{A7}R^{A8})_r-$、$-C(O)NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r-$、$-S(O)_2(CR^{A7}R^{A8})_r-$、及び$-(CR^{A7}R^{A8})_r-$から選択され、且つ$R^2$は、H、CN、OH、フルオロ、クロロ、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいペンチル、任意的に置換されていてもよいヘキシル、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロピラン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチアン、任意的に置換されていてもよいフェニル、任意的に置換されていてもよいピラゾール、任意的に置換されていてもよいイミダゾール、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、及び任意的に置換されていてもよいピリジンから選択され；R^2が置換される場合に、それは、ハロ、CN、$C_{1\sim6}$アルキル、=O、OH、OCH_3、SO_2CH_3から選択される1～3個の置換基で置換されている。
【０２９０】
実施態様において、基
【０２９１】
【化５２】



【０２９２】
が、
【０２９３】
【化５３】



【０２９４】
であり；
L^1は、結合、$-SO_2-$、-C(O)-、-C(O)NH-、$C(O)(CR^{A7}R^{A8})_r-$、$-C(O)NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r-$、$-S(O)_2(CR^{A7}R^{A8})_r-$、及び$-(CR^{A7}R^{A8})_r-$から選択され、且つ$R^2$は、H、CN、OH、-

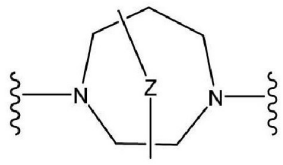
$NR^{B1}R^{B2}$、フルオロ、クロロ、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいペンチル、任意的に置換されていてもよいヘキシル、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロピラン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチアン、任意的に置換されていてもよいフェニル、任意的に置換されていてもよいピラゾール、任意的に置換されていてもよいイミダゾール、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、及び任意的に置換されていてもよいピリジンから選択され；R^2が置換される場合に、それは、ハロ、CN、$C_{1\sim6}$アルキル、ピロリジニル、-NHC(O)Me、=O、OH、OCH_3、SO_2CH_3から選択される1～3個の置換基で置換されている。

【０２９５】

実施態様において、基

【０２９６】

【化５４】



【０２９７】

が、

【０２９８】

【化５５】



【０２９９】

であり；

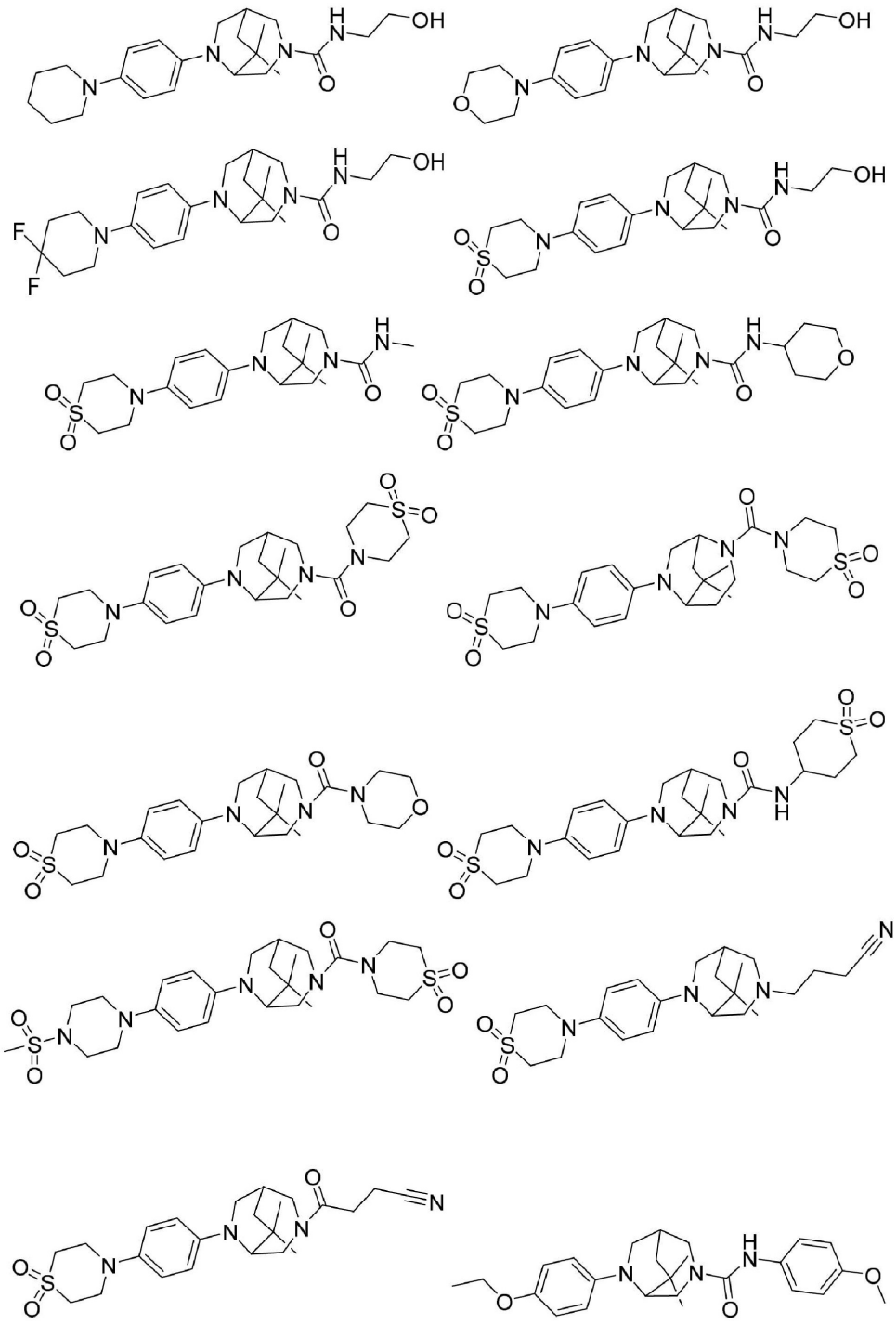
L^1は、-C(O)-、-C(O)NH-、$C(O)(CR^{A7}R^{A8})_r$-、$-C(O)NR^{A6}(CR^{A7}R^{A8})_r$-、$-S(O)_2(CR^{A7}R^{A8})_r$-、及び$-(CR^{A7}R^{A8})_r$-から選択され、並びに$R^2$は、H、CN、OH、$-NR^{B1}R^{B2}$、フルオロ、クロロ、任意的に置換されていてもよいメチル、任意的に置換されていてもよいエチル、任意的に置換されていてもよいプロピル、任意的に置換されていてもよいブチル、任意的に置換されていてもよいペンチル、任意的に置換されていてもよいヘキシル、任意的に置換されていてもよいテトラヒドロピラン、任意的に置換されていてもよいチオモルホリン、任意的に置換されていてもよいモルホリン、任意的に置換されていてもよいチアン、任意的に置換されていてもよいフェニル、任意的に置換されていてもよいピラゾール、任意的に置換されていてもよいイミダゾール、任意的に置換されていてもよいピロリジン、任意的に置換されていてもよいピペリジン、及び任意的に置換されていてもよいピリジンから選択され；R^2が置換される場合に、それは、ハロ、CN、$C_{1\sim6}$アルキル、ピロリジニル、-NHC(O)Me、=O、OH、OCH_3、SO_2CH_3から選択される1～3個の置換基で置換されている。

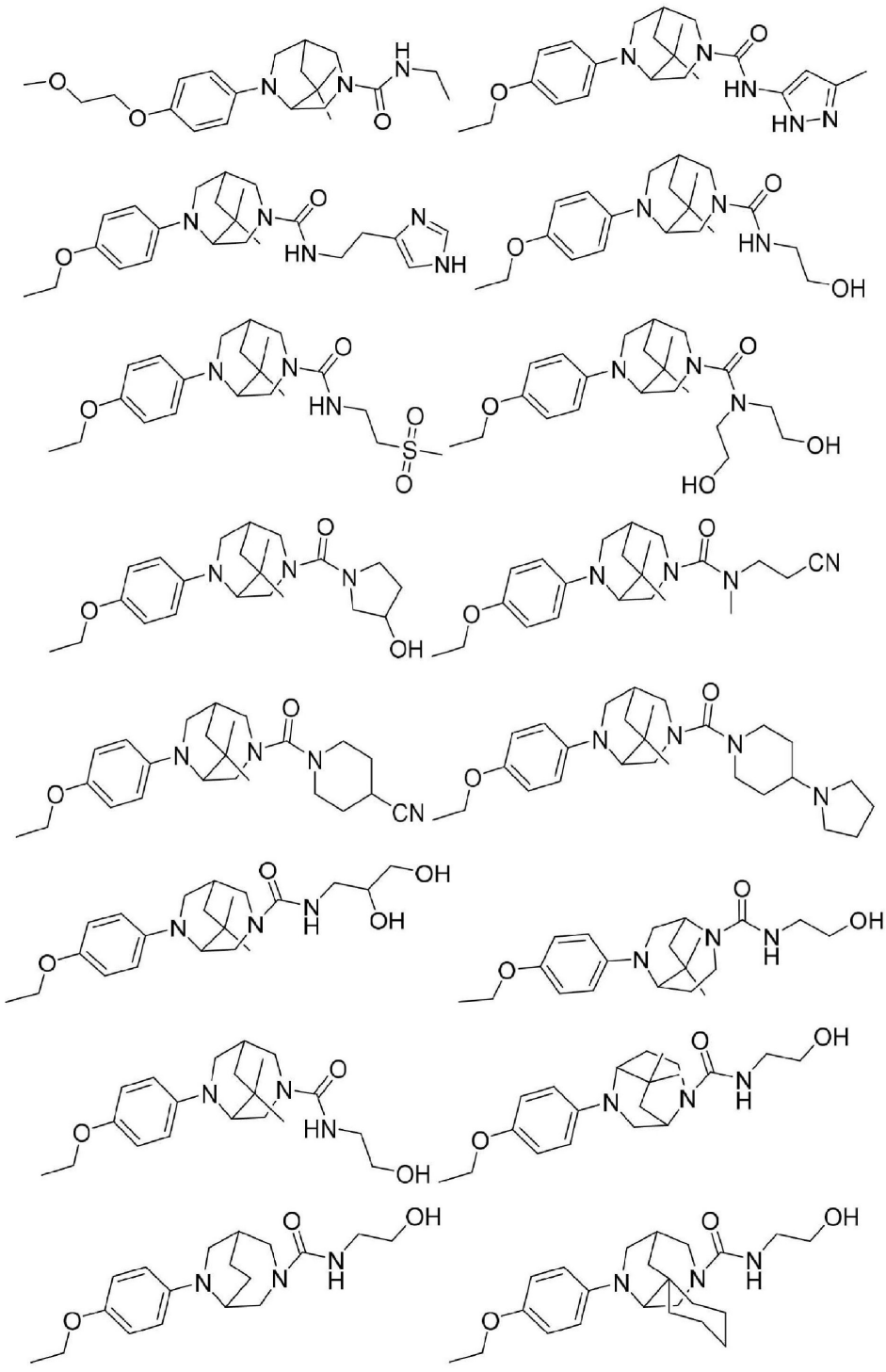
【０３００】

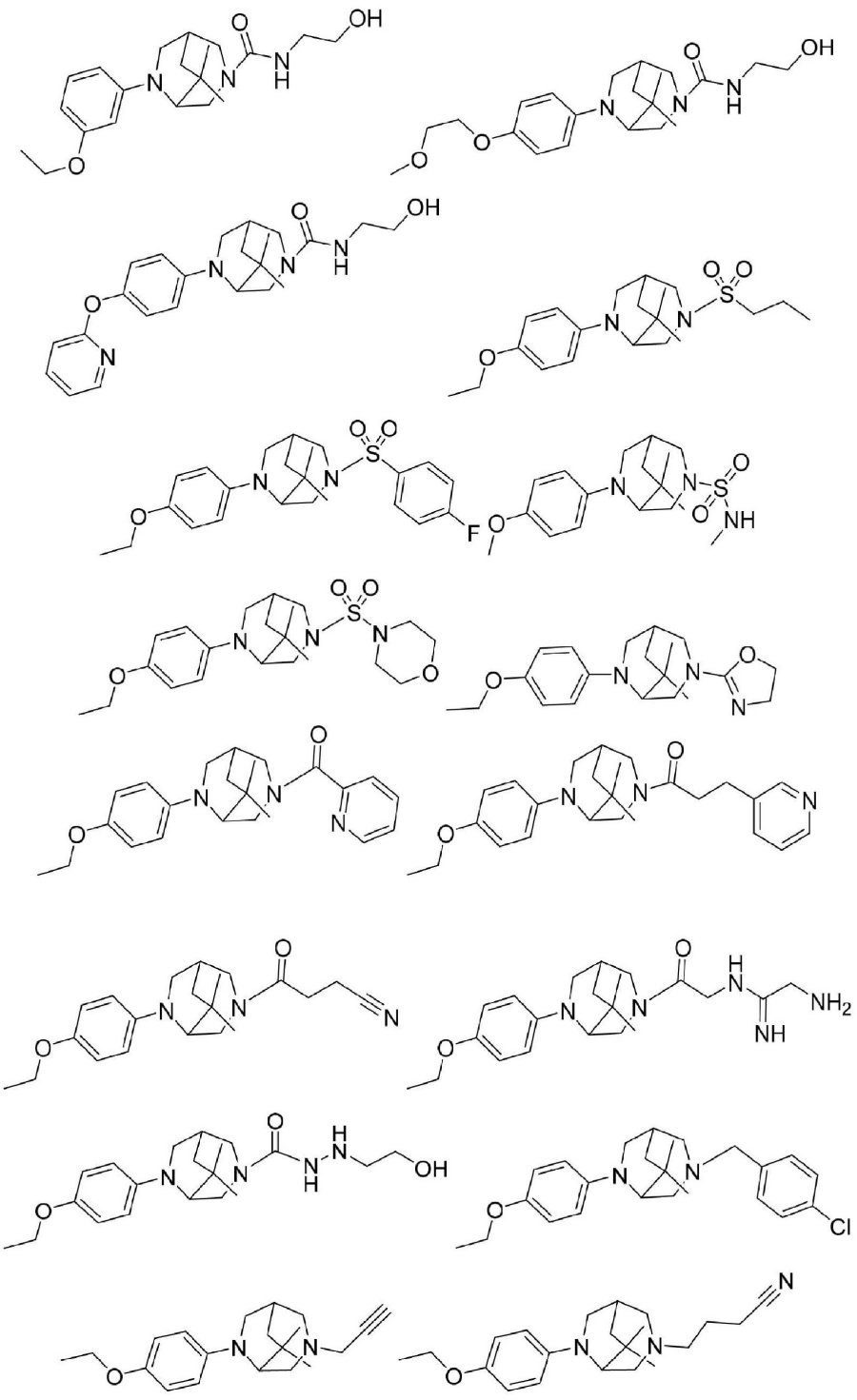
１つの実施態様において、式(I)の化合物は、下記から選択される化合物である：

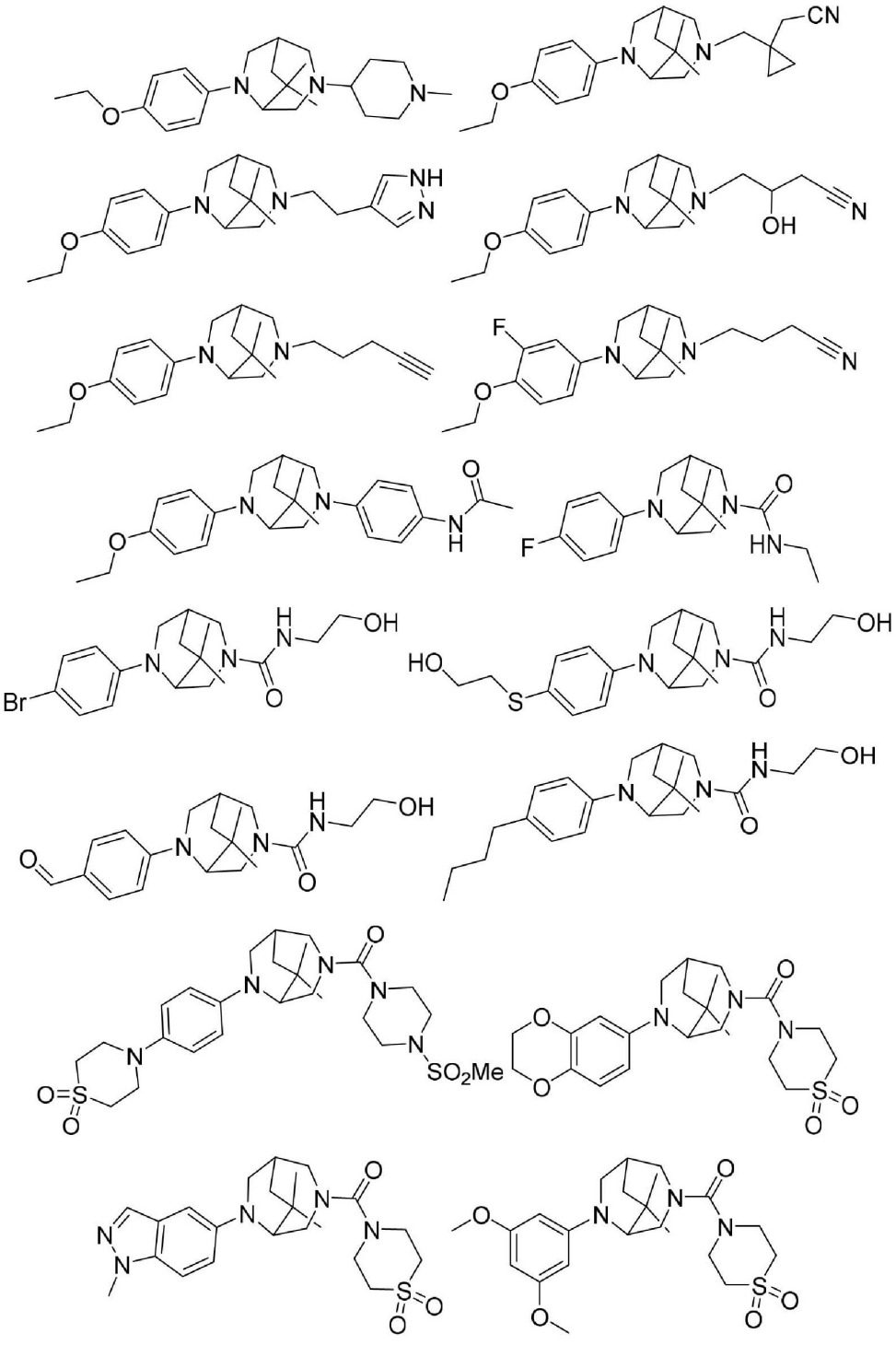
【０３０１】

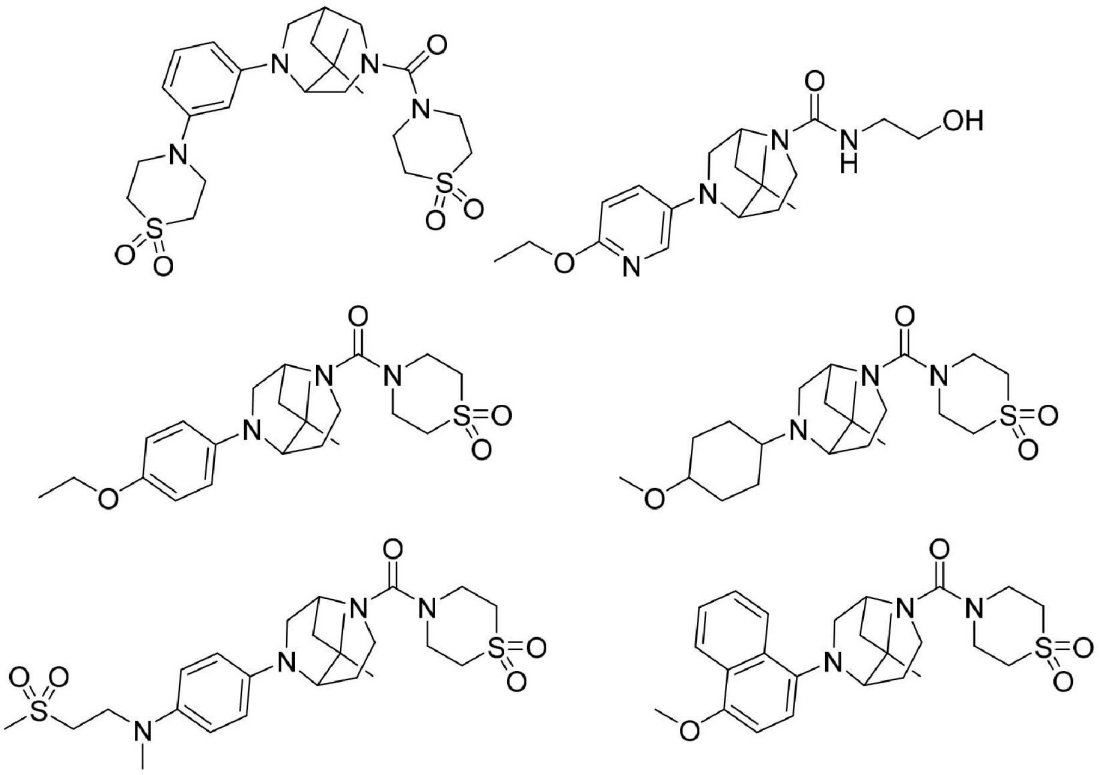
【化５６】





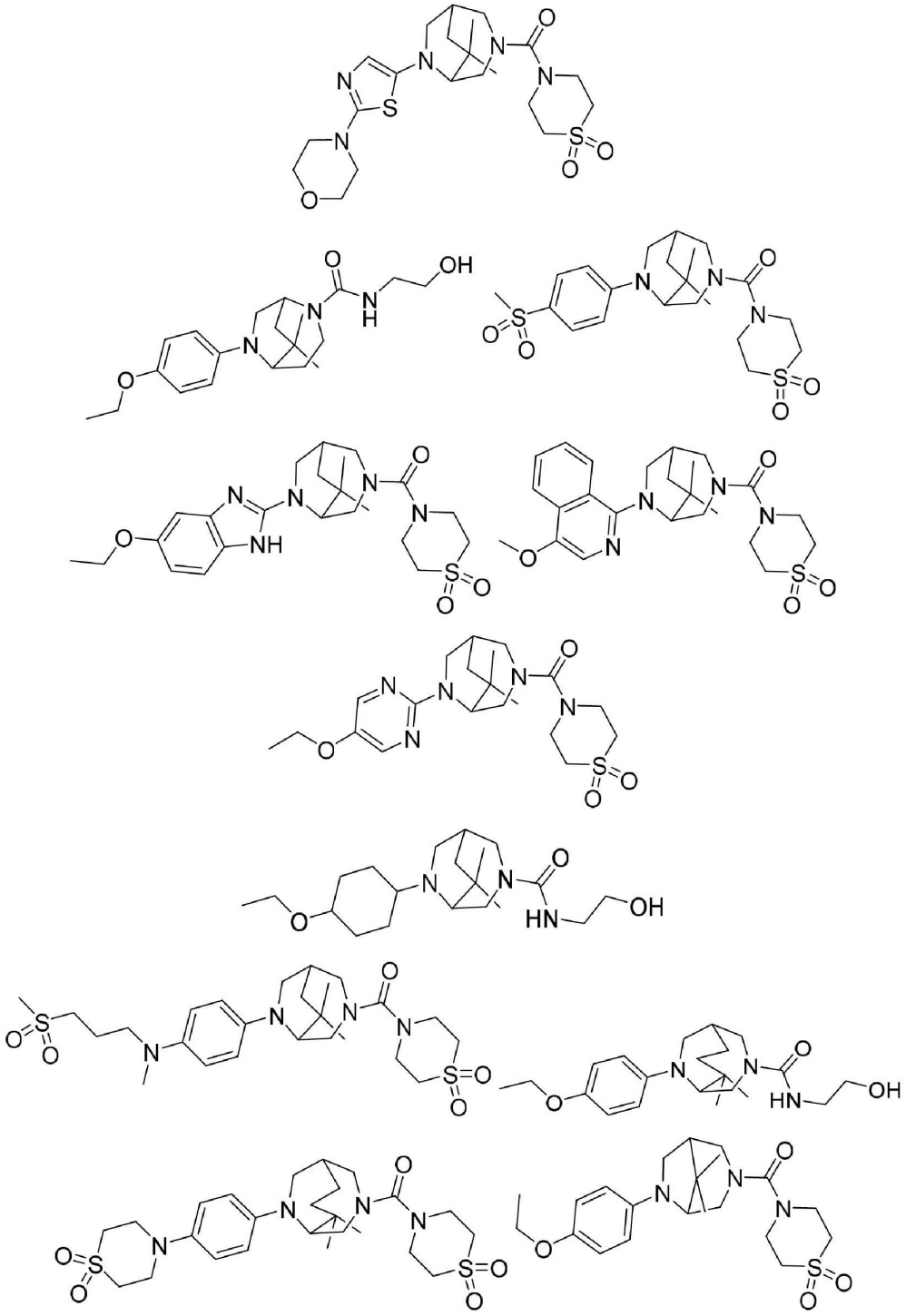


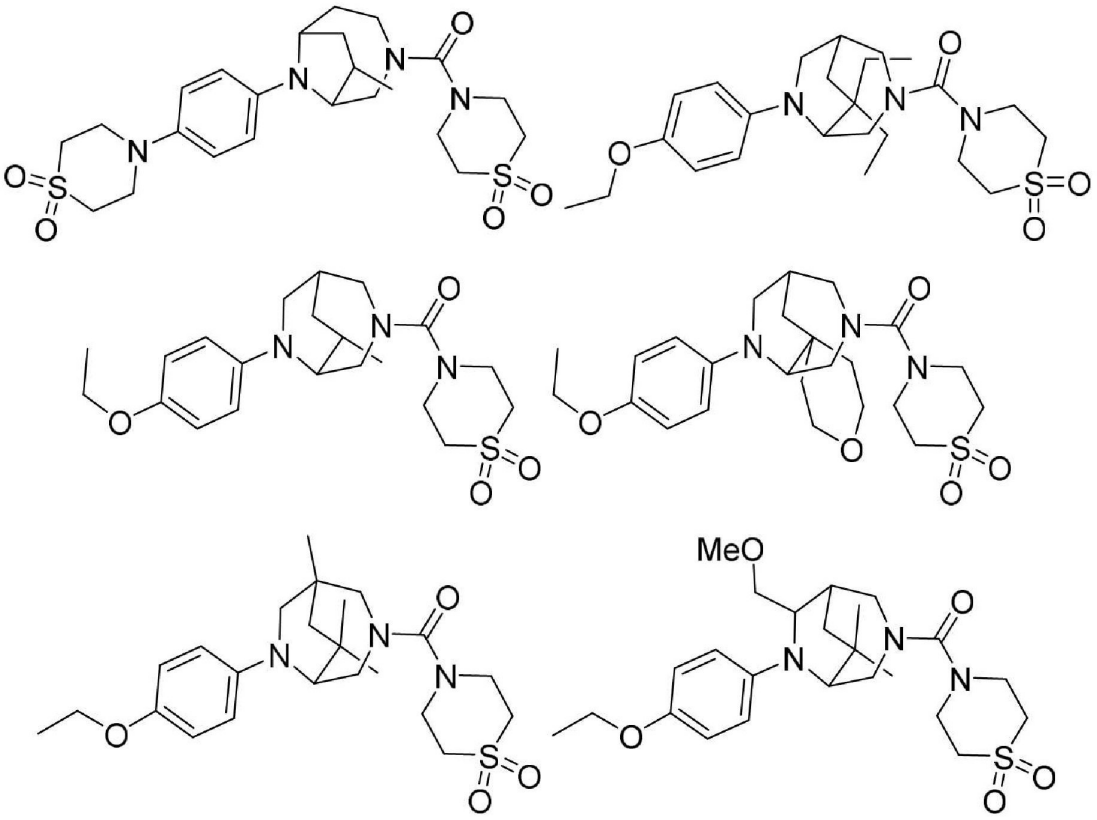




【０３０２】
本発明の１つの実施態様において、式(I)の化合物は、下記から選択される化合物でありうる：
【０３０３】

【化５７】





【発明を実施するための形態】
【０３０４】
定義
【０３０５】
特に明記されない限り、本明細書及び特許請求の範囲で用いられる下記の語は、以下に示される下記の意味を有する。
【０３０６】
「処置すること(treating)」又は「処置(treatment)」への言及は、予防(prophylaxis)並びに状態の確立された症状の緩和を包含することを理解されたい。それ故に、様子(state)、障害(disorder)、又は状態(condition)の「処置すること(treating)」又は「処置(treatment)」は下記を包含する：(1)様子、障害若しくは状態に罹患しているか、又はその素因がある可能性があるが、まだ様子、障害若しくは状態の臨床症状若しくは無症状症状を経験若しくは示していないヒトに発症する様子、障害若しくは状態の臨床症状の出現を予防若しくは遅延させること、（2）様子、障害若しくは状態を阻害すること、すなわち、疾患の進行若しくはその再発（維持療法の場合）を又はその少なくとも1つの臨床症状若しくは無症状症状を、阻止、低減若しくは遅延させること、又は、(3)疾病の緩和又は減弱をすること、すなわち、様子、障害若しくは状態、又はその臨床的若しくは無症状症状のうちの少なくとも1つの退行を引き起こすこと。
【０３０７】
「治療的有効量」は、疾病を処置するために哺乳動物に投与された場合に、該疾病のためのそのような処置をもたらすのに十分な化合物の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、処置されるべき哺乳動物の、疾患及びその重症度、並びに年齢、体重などによって変わるだろう。
【０３０８】
語「ハロ」又は「ハロゲン」は、周期表の第17族のハロゲンの1つを云う。特に、この

語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を云う。好ましくは、この語は、フッ素原子又は塩素原子を云う。

【０３０９】

語「C_{m-n}」は、m個～n個の炭素原子を有する基を云う。

【０３１０】

語「$C_{1～6}$アルキル」は、1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を含む直鎖状又は分岐状の炭化水素鎖、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、及びn-ヘキシル、を云う。「$C_{1～4}$アルキル」は同様に、4個以下の炭素原子を含むそのような基を云う。アルキレン基は、二価のアルキル基であり、且つ直鎖状又は分岐状であってもよく、且つ分子の残りの部分に2つの結合点を有する。その上、アルキレン基は例えば、この段落にリストされているそれらアルキル基の1つに対応しうる。アルキル基及びアルキレン基は、非置換あってもよく又は1以上の置換基で置換されていてもよい。ありうる置換基が、下記に記載されている。アルキル基のための置換基は、ハロゲン、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子、OH、C_1～C_4アルコキシでありうる。代替的に、アルキル基についての他の置換基が用いられうる。

【０３１１】

語「$C_{1～6}$ハロアルキル」、例えば「$C_{1～4}$ハロアルキル」、は、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子から各場合に独立して選択される少なくとも1つのハロゲン原子で置換された炭化水素鎖を云う。該ハロゲン原子は、炭化水素鎖上の任意の位置に存在しうる。例えば、$C_{1～6}$ハロアルキルは、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、例えば1-クロロメチル及び2-クロロエチル、トリクロロエチル、例えば1,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、フルオロエチル、例えば1-フルオロメチル及び2-フルオロエチル,トリフルオロエチル、例えば1,2,2-トリフルオロエチル及び2,2,2-トリフルオロエチル、クロロプロピル、トリクロロプロピル、フルオロプロピル、トリフルオロプロピルを云いうる。

【０３１２】

語「$C_{2～6}$アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含み且つ2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するところの分岐状又は直鎖状の炭化水素鎖を包含する。1以上の二重結合が、E又はZ異性体として存在しうる。該二重結合は、炭化水素鎖のあらゆる任意の位置にありうる。例えば、「$C_{2～6}$アルケニル」は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、及びヘキサジエニルでありうる。

【０３１３】

語「$C_{2～6}$アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含み且つ2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するところの分岐状又は直鎖状の炭化水素鎖を包含する。該三重結合は、炭化水素鎖のあらゆる任意の位置にありうる。例えば、「$C_{2～6}$アルキニル」は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルでありうる。

【０３１４】

語「$C_{3～6}$シクロアルキル」は、3、4、5又は6個の炭素原子を含む飽和炭化水素環系を包含する。例えば、「C_3～C_6シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクル(bicycle)[2.1.1]ヘキサン、又はビシクル(bicycle)[1.1.1]ペンタンでありうる。

【０３１５】

語「ヘテロシクリル」(heterocyclyl)、「複素環の」(heterocyclic)又は「複素環」(heterocycle)は、非芳香族の飽和された若しくは部分的に飽和された単環式若しくは縮合された、架橋された、又はスピロ二環式の1以上の複素環系を包含する。単環式複素環は、環上に窒素原子、酸素原子又は硫黄から選択される1～5個（適切には、1、2、又は3個）のヘテロ原子を有する約3～12個（適切には、3～7個）の環原子を含みうる。二環式複素環は、環内に、7～17個の員環原子、好適には7～12個の員環原子、を含みうる。1以上の二環式複素環の環は、縮合、スピロ、又は架橋された環系でありうる。複素環基の例

は、環状エーテル、例えばオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、及び置換された環状エーテルを包含する。環位置に少なくとも１つの窒素原子を含む複素環は例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル等を包含する。典型的な硫黄含有ヘテロ環は、テトラヒドロチエニル、ジヒドロ-1,3-ジチオール、テトラヒドロ-2H-チオピラン、及びヘキサヒドロチエピンを包含する。他の複素環は、ジヒドロオキサチオリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロ-オキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロオキサチアゾリル、ヘキサヒドロトリアジニル、テトラヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキソリニル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンズイミダゾリル、及びオクタヒドロベンゾチアゾリルを包含する。硫黄含有複素環について、SO基又はSO_2基を含む酸化硫黄複素環がまた包含される。例は、テトラヒドロチエニル及びチオモルホリニル、例えばテトラヒドロチエン1,1-ジオキシド及びチオモルホリニル1,1-ジオキシド、のスルホキシド及びスルホンの形態を包含する。1又は2個のオキソ基(=O)を有するヘテロシクリル基、例えば、2-オキソピロリジニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、2,5-ジオキソイミダゾリジニル、又は2,6-ジオキソピペリジニル、についての好適な値、1又は2個である。特定のヘテロシクリル基は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む、飽和単環式の3～7員環のヘテロシクリルであり、例えばアゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1,1-ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル1,1-ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル，又はホモピペラジニルである。当業者は理解する通り、任意の複素環は、任意の適切な原子を介して、例えば炭素原子又は窒素原子を介して、別の基に結合されうる。例えば、語「ピペリジノ」又は「モルホリノ」は、窒素環を介して結合されているピペリジン-1-イル又はモルホリン-4-イル環を云う。

【０３１６】

語「架橋された環系」は、2つの環が2超の原子を共有するところの環系を包含する。例えば、Advanced Organic Chemistry，by Jerry March，4th Edition，Wiley Interscience，pages 131-133，1992年を参照。架橋されたヘテロシクリル環系の例は、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン、アザビシクロ[3.2.1]オクタン、及びキヌクリジンを包含する。

【０３１７】

語「スピロ二環系」は、2つの環系が1つの共通のスピロ炭素原子を共有するところの環系を包含する。すなわち、該複素環は、単一の共通スピロ炭素原子を介して、別の炭素環または複素環に結合されている。スピロ環系の例は、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、6-アザスピロ[3.4]オクタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン、2-アザスピロ[3.5]ノナン、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン、及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナンを包含する。

【０３１８】

「ヘテロシクリル-C_{m-n}アルキル」は、C_{m-n}アルキレン基に共有結合されたヘテロシクリル基を包含し、それらの両方は、本明細書において定義されている。

【０３１９】

語「芳香族」は、置換基全体に適用される場合に、共役π系に寄与する全ての原子が同じ平面にある環内又は環系内の共役π系に4n+2個の電子を有する単環系又は多環系を包含する。

【０３２０】

語「アリール」は、芳香族炭化水素環系を包含する。該環系は、共役π系に寄与する全ての原子が同じ平面にある環内の共役π系に4n+2個の電子を有する。例えば、「アリール」は、フェニル及びナフチルでありうる。アリール系それ自体は、他の基で置換されうる。

【０３２１】

語「ヘテロアリール」は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される1以上の(例えば、1～4個、特には1、2又は3個の)ヘテロ原子を取り込んでいる芳香族の単環又は二環式環を包含する。該環又は該環系は、共役πシステムに寄与する全ての原子が同じ平面にある共役πシステムに4n+2個の電子を有する。

【０３２２】

ヘテロアリール基の例は、5～12個の環員、より一般的には5～10個の環員、を含む単環式基及び二環式基である。ヘテロアリール基は例えば、5員環又は6員環の単環式環又は9員若しくは10員の二環式環、例えば縮合された5員及び6員環又は2つの縮合した6員環から形成された二環式構造、であることができる。各環は、典型的には窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択される約4つまでのヘテロ原子を含みうる。典型的には、ヘテロアリール環は、最大3個のヘテロ原子、より一般的には最大2個の、例えば単一のヘテロ原子含む。１つの実施態様において、該ヘテロアリール環は、少なくとも１つの環窒素原子を含む。該ヘテロアリール環における該窒素原子は、イミダゾール若しくはピリジンの場合の通り塩基性であることができ、又はインドール若しくはピロールの窒素の場合のように本質的に非塩基性であることができる。一般に、ヘテロアリール基に存在する基本的な窒素原子の数は、該環のアミノ基の置換基を含めて、5未満である。

【０３２３】

ヘテロアリールの例は、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5－トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンゾイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ[2,3－b]フラニル、2H－フロ[3,2－b]-ピラニル、5H-ピリド[2,3-d]－o－オキサジニル、1H－ピラゾロ[4,3－d]－オキサゾリル、4H－イミダゾ[4,5－d]チアゾリル、ピラジノ[2,3－d]ピリダジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、及びイミダゾ[1,2－b][1,2,4]トリアジニルを包含する。環位置に少なくとも1つの窒素原子を含むヘテロアリール基の例は、ピロリル,オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5－トリアゼニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、及びプテリジニルを包含する。「ヘテロアリール」はまた、部分的に芳香族の二環式又は多環式の環系をカバーし、ここで、少なくとも1つの環が芳香族環であり、他の1以上の環が非芳香族の飽和又は部分的に飽和環であり、但し、少なくとも1つの環が窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む。部分的に芳香族のヘテロアリール基の例は、例えばテトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンズチエニル、ジヒドロベンズフラニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、2,2-ジオキソ-1,3-ジヒドロ2-ベンゾチエニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラニル、インドリニル、1,2,3,4－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジニル、1,2,3,4－テトラヒドロピリド[2,3－b]ピラジニル、及び3,4－ジヒドロ－2H－ピリド[3,2－b][1,4]オキサジニルを包含する。

【０３２４】

5員環のヘテロアリール基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、及びテトラゾリル基を包含するが、これらに限定されない。

【０３２５】

6員環のヘテロアリール基の例は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びトリアジニルを包含するが、これらに限定されない。

【０３２６】

5員環に縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例は、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、イソベンゾフラニル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル基(例えば、アデニニル基、グアニル基)、インダゾリル基、ベンゾジオキソリル基、ピロロピリジン基、及びピラゾロピリジニル基を包含するが、これらに限定されない。

【０３２７】

２つの縮合６員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例は、キノリニル基、イソキノリニル基、クロマニル基、チオクロマニル基、クロメニル基、イソクロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンゾジオキサニル基、キノリジニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾジアジニル基、ピリドピリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、及びプテリジニル基を包含するが、これらに限定されない。

【０３２８】

「ヘテロアリール-C_{m-n}アルキル-」は、C_{m-n}アルキレン基に共有結合されたヘテロアリール基を包含し、それらの両方は、本明細書において定義されている。ヘテロアラルキル基の例は、ピリジン－3-イルメチル等を包含する。

【０３２９】

語「任意的に置換されていてもよい」は、置換されている基、構造又は分子、及び、置換されていない基、構造又は分子のいずれかを包含する。

【０３３０】

任意の置換基が「１以上の」基から選択される場合、この定義は、特定の基のうちの１つから選択される全ての置換基又は特定の基のうちの２以上から選択される置換基を含むと理解されるべきである。

【０３３１】

句「本発明の化合物」は、一般的に且つ特定的の両方で本明細書において開示されている化合物を意味する。

【０３３２】

下記の

【式１】

【０３３３】

「  」

【０３３４】

における終了する結合は、該結合が構造に示されていない別の原子に接続されていることを表す。環状構造内部で終了し且つ環構造の原子で終了しない結合は、該結合が、原子価によって許されている該環構造中の原子のいずれかに接続されうることを表す。

【０３３５】

部分が置換されている場合、それは、化学的に可能であり且つ原子価の要件と一致するところの部分上の任意の点で置換されうる。該部分は、1以上の置換基、例えば1、2、3

又は4つの置換基によって置換されうる；任意に、1つの基に1又は2の置換基がある。2以上の置換基がある場合、該置換基は同じであってもよく又は異なっていてもよい。

【０３３６】

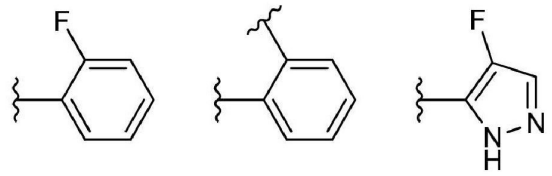
置換基はそれらが化学的に可能である位置のみで存在し、当業者は過度の努力なしに化学的にありうる置換基且つありえない置換を決定することができる。

【０３３７】

オルト、メタ及びパラ置換は、当技術分野においてよく理解されている語である。疑いがないために、「オルト」置換は、隣接する炭素が置換基を持っている置換パターンであり、単純な基、例えば下記の例のフルオロ基

【０３３８】

【化５８】



【０３３９】

又は該分子の他の部分、下記

【式２】

【０３４０】

「 」

【０３４１】

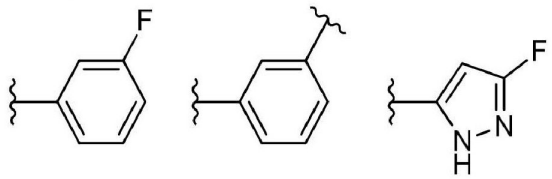
で終わる結合によって示される通り、分子の他の部分である。

【０３４２】

「メタ」置換は、2つの置換基が炭素上にあり、1つの炭素が互いに除去されている置換パターンである。すなわち、置換された炭素間に1つの炭素原子がある。言い換えると、別の置換基を持つ原子から離れた2番目の原子に置換基がある。例えば、下記の基はメタ置換されている。

【０３４３】

【化５９】

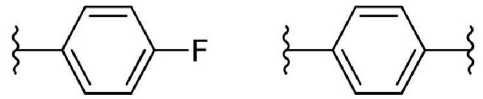


【０３４４】

「パラ」置換は、2つの置換基が炭素上にあり、2つの炭素が互いに除去されている置換パターンである。すなわち、置換された炭素間に2つの炭素原子がある。言い換えると、別の置換基を持つ原子から離れた3番目の原子に置換基がある。例えば、下記の基はパラ置換されている。

【０３４５】

【化６０】



【０３４６】

語「アシル」は、例えばヒドロキシル基、例えば式R-C(O)-を有する基、の除去によって有機酸から誘導される有機基を包含し、ここで、Rは、H、$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{3\text{-}8}$シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、又はフェネチル基などから選択されうる。Rは、H又はC_{1-3}アルキルである。１つの実施態様において、アシルは、アルキル-カルボニルである。アシル基の例は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、及びブチリルを包含するが、これらに限定されない。特定のアシル基は、アセチル(Acとしてまた表される)である。

【０３４７】

本明細書の説明及び特許請求の範囲を通して、語「含む(comprise)」及び「含む(contain)」、並びにそれらの変形は、「含むがこれらに限定されない」ことを意味し、それらは、他の残基、添加物、成分、整数又は工程を除外することを意図されない（及び除外されない）。本明細書の詳細な説明及び特許請求の範囲を通して、単数形は、文脈が他に必要としない限り、複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、本明細書は、文脈が他に必要としない限り、単数性と同様に複数を企図するものとして理解されるべきである。

【０３４８】

本発明の特定の観点、実施態様又は実施例に関連して説明された特徴、整数、特性、化合物、化学部分又は化学基は、それらと互換性か無い限り、本明細書に記載された他の任意の観点、実施態様又は実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書に開示されている全ての機能（添付の特許請求の範囲、要約書及び図面を含む）及び／又はそこに開示されている方法又はプロセスの全ての工程は、そのような特徴及び／又は工程の少なくとも幾つかが相互に排他的である組み合わせを除いて、任意の組み合わせで組み合わされうる。本発明は、上述の任意の実施形態の詳細に限定されない。本発明は、本明細書（添付の特許請求の範囲、要約書及び図面を含む）に開示された特徴の新規な任意のもの若しくは新規な任意の組み合わせ、又はそこに開示されている任意の方法若しくはプロセスの工程の新規な任意のもの若しくは新規な任意の組み合わせに及ぶ。

【０３４９】

読者の注意は、本出願に関連して本明細書と同時に又はそれ以前に出願され、本明細書で公開される全ての論文及び文書に向けられており、そのような全ての論文及び文書の内容は参照によって本明細書に取り込まれる。

【０３５０】

本発明の化合物を構成する様々な官能基及び置換基は典型的には、化合物の分子量が1000を超えないように選択される。より一般的には、該化合物の分子量は750未満、例えば700未満であり、又は650未満、又は600未満、又は550未満である。より好ましくは、該分子量は、525未満であり、例えば500以下である。

【０３５１】

本発明の任意の化合物の適切な又は好ましい特徴はまた、他の任意の態様の好適な特徴でありうる。

【０３５２】

本発明は、本発明の化合物の医薬的に許容される塩を企図する。これらは、該化合物の酸付加塩及び塩基塩を含みうる。これらは、化合物の酸付加塩及び塩基塩でありうる。

【０３５３】

適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成される。例は、酢酸塩、アスパラ

ギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチレート、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、2-ナプシレート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素／リン酸二水素、サッカラート、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩を包含する。

【０３５４】

好適な塩基塩は、非毒性の塩を形成する塩基から形成される。例は、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、亜鉛塩を包含する。酸及び塩基のヘミ塩、例えばヘミ硫酸塩及びヘミカルシウム塩、がまた形成されうる。好適な塩のレビューは、Stahl及びWermuthによる"Handbook of Pharmaceutical Salts：Properties，Selection，and Use" by Stahl and Wermuth(Wiley-VCH，Weinheim，Germany，2002年)を参照。

【０３５５】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、例えば、下記の1以上によって調製されうる：

（i）本発明の化合物を所望の酸又は塩基と反応させることによって；

（ii）本発明の化合物の好適な前駆体から酸若しくは塩基に不安定な保護基を除去することにより、又は所望の酸若しくは塩基を使用して、好適な環状前駆体、例えばラクトン若しくはラクタム、を環開環することによって、又は

（iii）本発明の化合物のうちの１つの塩を、適切な酸若しくは塩基との反応により、又は好適なイオン交換カラムにより、別の塩に転化することによって。

【０３５６】

これらの方法は典型的に、溶液中で行われる。結果として生じた塩は沈殿し、そしてろ過によって集められてもよく、又は溶媒のエバポレーションによって回収されてもよい。結果として生じた塩のイオン化度は、完全にイオン化されたものからほとんどイオン化されていないものまで様々でありうる。

【０３５７】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは順序、又はそれらの原子の空間配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、及び、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合に、例えば、4つの異なる基に結合されている場合に、一対の鏡像異性体が可能である。エナンチオマーは、その非対称中心の絶対配置によって特徴付けることができ、カーン(Cahn)及びプレログ(Prelog)のR及びSシーケンス規則によって、又は分子が偏光面を回転させて右旋性若しくは左旋性として指定される方法(すなわち、それぞれ(+)又は(-)-異性体として)によって記載されている。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、又はそれらの混合物として存在することができる。等割合の鏡像異性体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。本発明の化合物が2以上の立体中心を有する場合に、(R)及び(S)の立体異性体の任意の組み合わせが企図される。(R)及び(S)の立体異性体の組み合わせは、ジアステレオマーの混合物又は単一のジアステレオ異性体を結果として生じうる。本発明の化合物は、単一の立体異性体として存在してもよく、又は立体異性体の混合物、例えばラセミ混合物及び他の鏡像異性体混合物、並びにジアステレオマー混合物、であってもよい。混合物が鏡像異性体の混合物である場合に、鏡像異性体過剰率は、上記に開示されたもののいずれかでありうる。該化合物が単一の立体異性体である場合に、該化合物は依然として不純物として他

のジアステレオ異性体又は鏡像異性体を含みうる。従って、単一の立体異性体は必ずしも100%の鏡像異性体過剰率(e.e.：enantiomeric excess)又はジアステレオマー過剰率(d.e.：diastereomeric excess)を有しているわけではないが、少なくとも85%のe.e.又はd.e.を有することができる。

【０３５８】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を有しうる；それ故に、そのような化合物は、個々の(R)－若しくは(S)－立体異性体として、又はそれらの混合物として生成されることができる。特に指示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の説明又は命名は、個々の鏡像異性体及びそれらのラセミ体又はその他の混合物の両方を含むことが意図されている。立体化学の決定及び立体異性体の分離の方法は、当技術分野においてよく知られており(「Advanced Organic Chemistry」，4th edition J．March，John Wiley and Sons，New York，2001年，第4章の説明を参照)、例えば光学的に活性な出発物質からの合成又はラセミ体の分割による合成が知られている。本発明の化合物の幾つかは、幾何異性体中心(E－及びZ－異性体)を有しうる。本発明は、LOX阻害活性を有する、全ての光学異性体、ジアステレオ異性体及び幾何異性体、並びにそれらの混合物を包含することが理解されるべきである。

【０３５９】

本明細書に記載されている化合物及び塩は、同位体標識(または、「放射標識」)されうる。従って、1以上の原子が、典型的に自然界において見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子に置換される。取り込まれることができる放射性核種の例は、^{2}H(重水素の場合は「D」とまた表記される)、^{3}H(トリチウムの場合は「T」とまた表記される)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F等を包含する。使用される放射性核種は、その放射標識された特定の用途に依存するだろう。例えば、イン・ビトロ(in vitro)競合アッセイのために、^{3}H又は^{14}Cがしばしば有用である。放射イメージング用途のために、^{11}C又は^{18}Fがしばしば有用である。幾つかの実施態様において、放射性核種は^{3}Hである。幾つかの実施態様において、放射性核種は^{14}Cである。幾つかの実施態様において、放射性核種は^{11}Cである。そして、幾つかの実施態様において、放射性核種は^{18}Fである。

【０３６０】

本発明の或る化合物は、例えば溶媒和形態及び非溶媒和形態、例えば水和形態等、で存在しうることがまた理解されるべきである。本発明は、ＬＯＸ阻害活性を有するそのような全ての溶媒和形態を包含することが理解されるべきである。

【０３６１】

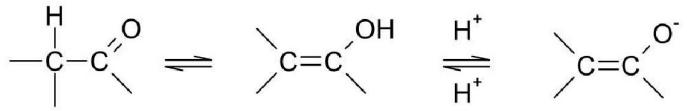
本発明の或る化合物は多型を示しうること、及び本発明は、LOX阻害活性を有するそのような全ての形態を包含することがまた理解されるべきである。

【０３６２】

本発明の化合物は、多くの異なる互変異性形態で存在し得、そして、本発明の化合物への言及は、そのような形態の全てを包含する。誤解を避けるために、化合物が幾つかの互変異性体のうちの1つで存在でき、そして1つだけが具体的に説明又は示されている場合であっても、他の全てが本発明の化合物に包含されている。互変異性型の例は、ケト型、エノール型、エノレート型を包含し、例えば、下記の互変異性体のペアが挙げられる：ケト／エノール（下記の図）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン(amidine/amidine)、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、及びニトロ／アシニトロ。

【０３６３】

【化６１】



【０３６４】

本発明の化合物のイン・ビボ（in vivo）効果は、本発明の化合物の投与後に人体内又は動物の体内で形成される1以上の代謝産物によって部分的に発揮されうる。

【０３６５】

本明細書の説明及び特許請求の範囲を通して、語「含む(comprise)」及び「含む(contain)」、並びにそれらの変形は、「含むがこれらに限定されない」ことを意味し、それらは、他の残基、添加物、成分、整数又は工程を除外することを意図されない（及び除外されない）。本明細書の詳細な説明及び特許請求の範囲を通して、単数形は、文脈が他に必要としない限り、複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、本明細書は、文脈が他に必要としない限り、単数性と同様に複数を企図するものとして理解されるべきである。

【０３６６】

本発明の特定の観点、実施態様又は実施例に関連して説明された特徴、整数、特性、化合物、化学部分又は化学基は、それらと互換性か無い限り、本明細書に記載された他の任意の観点、実施態様又は実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書に開示されている全ての機能（添付の特許請求の範囲、要約書及び図面を含む）及び／又はそこに開示されている方法又はプロセスの全ての工程は、そのような特徴及び／又は工程の少なくとも幾つかが相互に排他的である組み合わせを除いて、任意の組み合わせで組み合わされうる。本発明は、上述の任意の実施形態の詳細に限定されない。本発明は、本明細書（添付の特許請求の範囲、要約書及び図面を含む）に開示された特徴の新規な任意のもの若しくは新規な任意の組み合わせ、又はそこに開示されている任意の方法若しくはプロセスの工程の新規な任意のもの若しくは新規な任意の組み合わせに及ぶ。

【０３６７】

読者の注意は、本出願に関連して本明細書と同時に又はそれ以前に出願され、本明細書で公開される全ての論文及び文書に向けられており、そのような全ての論文及び文書の内容は参照によって本明細書に取り込まれる。

【０３６８】

本発明の化合物の調製に関する更なる情報は、実施例の部において提供される。実施例に記載されている一般的な反応スキーム及び特定の方法は、本発明の更なる観点を形成する。

【０３６９】

上記で定義されたプロセスから得られる本発明の結果物である化合物は、当技術分野で周知の技術を用いて単離及び精製されることができる。

【０３７０】

本発明の化合物は、単一の結晶形で又は結晶形の混合物で存在してもよく、又はそれらはアモルファスであってもよい。従って、医薬的使用のために意図された本発明の化合物は、結晶性又はアモルファス生成物として投与されうる。それらは、例えば、沈殿、結晶化、凍結乾燥、又は噴霧乾燥、若しくはエバポレーションによる乾燥などの方法によって、固体プラグ、粉末、又はフィルムとして得られうる。マイクロ波乾燥又は無線周波数乾燥が、この目的のために使用されうる。

【０３７１】

本明細書で定義されるプロセスは、特に本発明の化合物が異なる塩形態の混合物として

形成される状況において、本発明の化合物を塩交換に付する工程をさらに含みうる。好適には、塩交換は、本発明の化合物を好適な固体支持体又は樹脂上に固定化すること、そして該化合物を適切な酸で溶出して、本発明の化合物の単一の塩を生成することを含む。

【０３７２】

本発明の更なる観点において、本明細書で定義されるプロセスのいずれか１つによって得られることが可能な本発明の化合物が提供される。

【０３７３】

上記の反応スキームにおいて及び本明細書の実施例において記載されている或る中間体は新規である。そのような新規の中間体又はその塩、特にその医薬的に許容される塩、は、本発明の更なる観点を形成する。

【０３７４】

医薬組成物

【０３７５】

他の観点に従うと、本発明は、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される賦形剤を含む医薬製剤を提供する。

【０３７６】

好適な医薬製剤の選択及び調製のための慣用的な手順は例えば、「Pharmaceuticals－The Science of Dosage Form Designs」，M．E．Aulton，Churchill Livingstone，1988年に記載されている。

【０３７７】

本発明の組成物は、経口使用（例えば、錠剤、ロゼンジ(lozenges)、ハードカプセル又はソフトカプセル、水性又は油性の懸濁液、乳濁液、分散性粉末又は顆粒、シロップ又はエリキシルとして）のために、局所使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、又は水性若しくは油性の溶液若しくは懸濁液として）のために、吸入による投与用（例えば、微粉又は液体エアゾールとして）のために、空気混入による投与用（例えば、微粉として）のために、又は非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内若しくは筋肉内投与のための無菌の水性若しくは油性溶液として、又は直腸投与のための坐剤として）のために好適な形態でありうる。

【０３７８】

本発明の組成物は、当技術分野で周知の、慣用的な医薬賦形剤を使用する慣用的な手順によって得られうる。従って、経口使用のために意図された組成物は例えば、1以上の着色剤、甘味剤、香味剤及び／又は保存剤を含みうる。

【０３７９】

状態の治療において使用するための本発明の化合物の有効量は、温血動物、特にヒト、の状態の症状を症状的に緩和するか、又は該状態の進行を遅らせるのに十分な量である。

【０３８０】

１以上の賦形剤と組み合わされて単一の剤形を生成する活性成分の量は、処置される宿主及び特定の投与経路に応じて必然的に変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与のために意図された製剤は一般に、全組成物の約5～約98重量パーセントまで変化する適切な且つ便利な量の賦形剤と混合された、例えば0.5mg～0.5gの活性剤(より好適には0.5～100 mg、例えば1～30mg)を含むだろう。

【０３８１】

本発明の化合物の処置又は予防目的のための投与量のサイズは、当然のことながら、医学の周知の原則に従って、動物又は患者の状態の性質及び重症度、年齢及び性別、並びに投与経路に応じて変化するだろう。

【０３８２】

治療又は予防目的で本発明の化合物を使用する際に、それは、例えば0.1mg／kg～100mg／kg、1mg／kg～75mg／kg、1mg／kg～50mg／kg、1mg／kg～20mg／kg、又は5mg／kg～10mg／kgの体重から選択される一日投与量の範囲における一日投与量が受け取られるように一般的に投与され、必要に応じて分割投与されるだろう。一般に、非経

口経路が用いられる場合、より低い用量が投与されるだろう。従って、例えば、静脈内又は腹腔内投与の場合、例えば、0.1mg／kg～30mg／kg体重の範囲の用量が一般的に用いられるだろう。同様に、吸入剤による投与の場合、例えば0.05mg／kg～25mg／kg体重の範囲の用量が用いられるだろう。好適には本発明の化合物は、例えば錠剤の形態又はカプセル剤の形態で経口投与される。経口投与される一日投与量は、例えば、1mg～2000mg、5mg～2000mg、5mg～1500mg、10mg～750mg、又は25mg～500mgから選択される総一日投与量でありうる。典型的には、単位剤形は、本発明の化合物の約0.5mg～0.5gを含むだろう。

【０３８３】

治療用途及び応用

【０３８４】

他の観点に従うと、本発明は、医薬品として使用するための、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【０３８５】

本発明の更なる観点は、LOXによって介在される疾病又は医療状態の処置において使用するための、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【０３８６】

LOXによって介在される疾病又は医療状態の処置のための医薬品の製造において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を使用する方法がまた提供される。

【０３８７】

LOXによって介在される疾病又は医療状態を処置することを必要とする対象において、LOXによって介在される疾病又は医療状態を処置する方法であって、該対象に、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含む上記方法がまた提供される。

【０３８８】

特に明記されない限り、LOXによって介在される疾病又は医療状態を処置することへの言及は、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3又はLOXL4のうちの1つによって介在される疾病又は医療状態を包含することを意図される。

【０３８９】

本出願の下記の部分において、特定の疾病又は状態の処置において使用するための、本発明の化合物又は医薬的に許容される塩が言及されている。本明細書における特定の使用のための化合物への何らかの言及はまた、(i)その疾病又は状態の処置のための医薬品の製造における本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用；並びに、(ii)対象の疾病又は状態を処置する方法であって、対象に、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療的有効量を投与することを含む上記方法、に対する言及であることが意図されていることが理解されるべきである。

【０３９０】

LOXによって介在される医療状態の疾患は、本出願にリストされている疾病又は医療状態のいずれかでありうる。

【０３９１】

本発明の背景で説明されている通り、LOXファミリーの役割は、疾病、例えば癌、において明確な役割を果たしうる。従って、LOXの選択的阻害は有利でありうる。１つの実施態様において、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3又はLOXL4の選択的阻害において使用するために本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。当業者において、LOXファミリーの2以上のメンバーを阻害することが有利でありうる。従って、当業者において、は、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3又はLOXL4から選択されるLOXファミリーの2以上のメンバーの阻害において使用するための本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

【０３９２】

増殖性疾患－LOX及び癌

【０３９３】
本発明の更なる観点は、増殖性疾患の処置において使用するための、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を提供する。該増殖性疾患は、悪性又は非悪性でありうる。
【０３９４】
本発明の背景で述べられている通り、LOXは、原発癌及び転移において重要な役割を果たす。原発腫瘍成長と転移とにおけるLOXのこの役割を支持する証拠が、以下に記載されている。
【０３９５】
研究は、LOXが結腸直腸癌及び肺癌(Gao，Xiao等　2010年，Baker，Cox等　2011年)及び神経膠芽腫(Mammoto，Jiang等　2013年)の原発腫瘍の成長において基本的な役割を果たすことを示している。PDAC　$KRAS^{mut}/p53^{wt}$細胞（それは、内因的に低レベルのLOXを発現）は、高レベルのヒトLOXを発現するように設計されている。これらの細胞を用いたマウス同種移植モデルにおいて、原発腫瘍が有意に増加される(Miller，Morton等2015年)。リジルオキシダーゼ活性は、老化安定性に直接影響を与えることにより、侵襲性膵管腺癌(PDAC：pancreatic　ductal　adenocarcinoma)のトランスジェニックマウスモデルにおける原発腫瘍の成長に関与する(Wiel，Augert等　2013年)。
【０３９６】
LOXの発現は、エストロゲン受容体陰性疾病を有する乳癌患者の70％以上で、頭頸部癌患者の80％で、原発結腸直腸癌(CRC：colorectal　carcinomas)の33％で、及びCRCを有する患者からの転移組織の48％で(Baker，Cox等　2011年)、並びに、アルコール依存症の歴史を有する肝硬変肝細胞癌患者で(Huang，Ho等　2013年)上昇されている。LOXはまた、肺腺癌(Wilgus，Borczuk等　2011年)、LKB1-変異型肺癌(Gao，Xiao等　2010年)、侵襲性前立腺腺癌(Stewart，Gray等　2008年)、ブドウ膜黒色腫(Abourbih，Di Cesare等　2010年)、口腔及び中咽頭扁平上皮癌(Albinger-Hegyi，Stoeckli等　2010年)、甲状腺癌(Boufraqech，Nilubol等　2015年)、明細胞腎臓細胞癌(Vitalba等　2016年)、骨髄増殖性疾患、特に骨髄線維症(Papadantonakis，Matsuura等　2012年，Tadmor，Bejar等　2013年)、及び膵臓癌(Sansom　2012年，Miller，Morton等　2015年)で過剰発現されている。
【０３９７】
<u>リシル-オキシダーゼ様アイソフォーム及び癌</u>
【０３９８】
LOXL2は、細胞外コラーゲンとエラスチンとの架橋化に関与するLOXファミリーの別のメンバーである(Vadasz，Kessler等　2005年)，(Kim，Kim等　2010年)。保存されたC末端領域に加えて、LOXL2タンパク質は、細胞表面受容体及び接着分子、並びにサイトカイン受容体様ドメインで一般的に見られるスカベンジャー受容体のシステインに富む領域を有する。
【０３９９】
LOXL2の発現は、Barker等で説明されている通り、乳癌、胃癌、結腸癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、喉頭癌で上方制御されること(Barker，Cox等　2012年)、及び腎細胞癌で上方制御されること(Hase，Jingushi等　2014年)，(Nishikawa，Chiyomaru等　2015年)が見つけられている。LOXL2の高発現は、Barker等で説明されている通り、扁平上皮癌、喉頭癌、食道癌、及び乳癌の患者の予後不良、結腸及び乳癌における増加した転移、並びに、膵臓癌細胞における薬剤耐性に関連付けられている(Barker，Cox等　2012年)。追加的に、LOXL2の上方制御は、他の方法では非侵襲性の乳癌細胞の侵襲性が高まることが示されている(Akiri，Sabo等　2003年)。その上、LOXL2及びLOXL4は、乳房同所性マウスモデルにおける転移ニッチ形成のために必要とされる(Wong等　2011年)。LOXL2の発現は、胆管細胞癌における、リンパ節転移、組織学的悪性度、及び胆管癌の予後不良に関連しており、及びLOXL2のノックダウンは、浸潤及び転移を減少させる(Xu，Li等2014年)。HCC転移は、腫瘍組織及びHCC患者の血清で過剰発現されるLOXL2に依存する(Wong，Tse等　2014年)。

【０４００】
LOXL2転写はHIF-1によって調節され、且つ低酸素状態におけるLOXL2の上方制御は、上皮間葉転換(EMT：epithelial to mesenchymal transition)をもたらすE-カドヘリン(E-cadherin)を下方制御することが示されており(Schietke，Warnecke等 2010年)、それは、腫瘍の進行、浸潤、及び転移の重要な工程である。これは、LOXL2が、マウスの扁平上皮癌及び紡錘細胞癌におけるEMTと腫瘍の進行との両方に関与していることが示された他のレポートと一致している(Fong，Dietzsch等 2007年)，(Moreno-Bueno，Salvador等 2011年)。LOXL2発現は、CRCにおいて明確に関連している(Offenberg，Brunner等 2008年)。LOXL2はまた、Srcキナーゼ／局所接着キナーゼ(Src／FAK：Src kinase/focal adhesion kinase)経路の活性化にリンクされており、そして、これは、分泌されたLOXL2が胃腫瘍細胞の浸潤及び転移を誘発する主要な経路であると思われる(Peng，Ran等 2009年)。
【０４０１】
或る癌、例えば基底様乳癌及び喉頭扁平上皮癌、において、LOXL2の核周囲発現は、腫瘍の侵襲性及び予後不良のマーカーである(Moreno-Bueno，Salvador等 2011年)，(Peinado，Moreno-Bueno等 2008年)。
【０４０２】
Barry-Hamilton等は、LOXL2抗体処置が乳癌細胞の心臓内注入からの骨転移を有意に減少させることを報告した(Barry-Hamilton，Spangler等 2010年)。加えて、Barker等は、LOXL2阻害が乳癌細胞の自然発生的な肺、肝臓、骨の転移に対して非常に効果的であるという前臨床証拠を提供した(Barker，Chang等 2011年)。それ故に、LOXL2はまた、原発癌及び転移性癌の有望な治療標的でもある。
【０４０３】
本発明の背景で述べられている通り、LOX及びLOXL2は同様の細胞外プロセスに関与していると考えられているが、それらは異なる役割を持っているようである。
【０４０４】
LOXファミリーの他のメンバー、LOXL1、LOXL3、及びLOXL3はまた、癌を含む増殖状態に関与している(本発明の背景を参照)。
【０４０５】
従って、１つの実施態様において、癌の処置において使用するための本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。１つの実施態様において、癌は非転移性である。従って、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、対象における原発腫瘍の処置において使用されるものでありうる。
【０４０６】
癌転移におけるLOXの役割
【０４０７】
上昇されたLOX発現は、転移及び患者の低下された生存率に関連付けられる(Baker，Cox等 2011年，Wilgus，Borczuk等 2011年)。増加されたLOX発現は、頭頸部癌患者(Albinger-Hegyi，Stoeckli等 2010年，Toustrup，Sorensen等 2011年)、胃癌(Kasashima，Yashiro等 2015年)、肝細胞(Zhu，Huang等 2015年)、非小細胞肺癌(Liu，Ping等 2014年)及び星状細胞腫(da Silva，Uno等 2015年)、喉頭癌(Se，2017年)において、疾病の程度、すなわちエストロゲン受容体(ER：estrogen receptor)-陰性腫瘍を有する乳癌患者における増加された遠隔転移及び低下された全生存率(Erler，Bennewith等 2006年)、に関連付けられている。LOX発現は、膵臓癌における生存不良の決定要因である(Miller，Morton等 2015年)。LOXの阻害は、同所性に成長したヒト乳癌のマウスにおける転移を排除し(Erler，Bennewith等 2006年)、且つヒト結腸直腸癌モデルの腫瘍血管新生を阻害する(Baker，Bird等 2013年)。
【０４０８】
LOXに対して惹起され且つその酵素活性を阻害することが示されているポリクローナル抗体は、転移性ヒト乳癌の同所性モデルにおいて、腫瘍細胞のレシピエントマウスの肺及

び肝臓への転移性拡散を阻止することができた(Erler等　2006年)。shRNAをもちいるLOX発現の抑制は乳癌細胞の転移性拡散を阻止し、そのBAPN、LOXの非選択的小分子阻害剤はマウスにおけるこれらの細胞の転移性腫瘍成長を阻止することができる(Erler等　2006年)。その上、遺伝的(shRNA)、抗体(Ab：antibody)又は不可逆的非選択的小分子阻害剤BAPNによる腫瘍分泌LOXの阻害は、同所性ヒト乳房腫瘍又は循環ヒト乳癌細胞(Bondarevar，Downey等　2009年，Erler，Bennewith等　2009年，Levental，Yu等　2009年)、CRC(Baker，Cox等　2011年)、HCC(Huang，Ho等　2013年)、LKB1-変異型肺腺癌(Gao，Xiao等　2010年)、未分化の甲状腺癌(Boufraqech，Nilubol等　2015年)、及びマウスにおけるPDAC(Sansom　2012年；Miller，Morton等　2015年)の浸潤及び転移を有意に減少させた。原発乳房腫瘍におけるLOXの高発現は、溶骨性病変の形成をもたらす；LOX活性のサイレンシング又は阻害は、腫瘍に起因する骨転移を抑制する(Cox，Rumney等　2015年)。BAPN及び新規な阻害剤であるCCT365623は、肺に転移する自然発生乳癌のマウスモデルにおける転移性肺腫瘍の負担を有意に減少させる(Tang等　2017年)。

【０４０９】

LOXファミリーメンバー(特に、LOX及びLOXL2)は、癌細胞の転移の広がりにおいて重要な役割を果たす(Erle，Bennewith等　2006年，Bondareva，Downey等　2009年，Erler，Bennewith等　2009年，Levental，Yu等　2009年，Gao，Xiao等　2010年)。低酸素症（固形腫瘍がサイズで約1cm^{3}を超える場合に不十分血液供給のために発生する状態）に応答して、癌細胞はLOXを生成して循環内に分泌する(Erler，Bennewith等　2009年)。

【０４１０】

LOXは、イン・ビトロ(in　vitro)での癌細胞の浸潤を調節する。従って、LOXの高レベルを発現する癌細胞は、3Dコラーゲン I及びマトリゲルマトリックス（Matrigel　matrices）に侵入する増加した能力を示す(Kirschmann，Seftor等　2002年)，(Erler，Bennewith等　2006年)。その上、LOXの実験的過剰発現は癌細胞の浸潤を促進し、一方、RNA干渉(RNAi；短いヘアピンRNA[shRNA：short　hairpin　RNA]又は低分子干渉RNA[siRNA：small　interfering　RNA])又はアンチセンス技術を用いて)は、癌細胞のイン・ビトロ(in　vitro)浸潤活性を阻害する(Kirschmann，Seftor等　2002年)，(Erler，Bennewith等　2006年)。同様に、LOXの非選択的小分子阻害剤であるベータ-アミノプロピオニトリル(BAPN)はまた、幾つかのヒト癌細胞株イン・ビトロ(in　vitro)浸潤活性をブロックする(Kirschmann，Seftor等　2002年)，(Erler，Bennewith等　2006年)。LOXは、BAPNによって阻害されることができるEMTによって介在される子宮頸癌細胞における低酸素症に誘発された浸潤及び移動を促進する(Yang，Li等　2013年)。これらの研究は、癌細胞の浸潤的行動においてLOXを巻き込む。

【０４１１】

LOXの重要な機能の1つは、遠隔地で行動して、転移の将来の部位でニッチ(niche)を事前状態にすることである。腫瘍細胞転移は、侵入骨髄由来樹状細胞(BMDCs：bone　marrow-derived　dendritic　cells)を用いて、目的の器官に形成されるこれらの「前転移ニッチ」(premetastatic　niches)により促進される。この「巣作り」(nest-building)活動は、LOXが標的の器官における目立たない部位で沈着された場合に開始される(Erler，Bennewith等　2009年)。骨髄由来細胞の補充(recruitment)は、癌のニッチな条件付け及び転移の拡大に不可欠な工程であることが研究で示されている(Kaplan等　2005年)。このメカニズムは、癌細胞が原発腫瘍から最初に移動する場合に、癌細胞の浸潤的活動及び転移の最も初期の段階に対するLOXの重要性を強調する。BMDC及びLOXはヒトの転移組織中に共局在し、且つLOXの阻害は乳癌転移のモデルにおいてBMDCの補充(recruitment)及び転移を防ぐことができることが示されている。

【０４１２】

転移の初期段階におけるその役割に加えて、LOXが新しい転移部位に到達したら、LOXは癌細胞の成長を維持する必要があるという証拠があり、なぜならば、転移性疾患の発症後においてでさえも、LOXの阻害はこれらの病変の退縮を引き起こすためである(Erler，

Bennewith等 2006年)，(Erler，Bennewith等 2009年)，(Bondareva，Downey等2009年)。LOXの枯渇はプラスチック上の腫瘍細胞増殖に影響を与えないけれども、それは、組換え基底膜(マトリゲル)マトリックスにおける増殖を抑制する(Erler，Bennewith等 2006年)。その上、LOXがshRNAによって阻害される場合に、癌細胞は肺にコロニーを効率的に形成せずに(Erler等 2006年)、マウスがLOX中和抗体で処置されると、転移性肺腫瘍が退縮することがわかった(Erler，Bennewith等 2006年)。特に、ヒト乳癌細胞がLOXを発現する細胞からの馴化培地と同時注入された場合に、ヒト乳癌細胞による肺のコロニー形成は高められたが、マウスがBAPN又はLOX抗体の存在下、馴化培地で処置された場合、これはブロックされた(Erler，Bennewith等 2009年)。これらの発見は、転移性増殖を維持するために腫瘍分泌LOXの必要性を示す。

【０４１３】

LOXは、インテグリンのシグナル伝達の下流にある接着斑キナーゼ(FAK：focal adhesion kinase)のリン酸化に必須である(Erler，Bennewith等 2006年)。FAKは、幾つかのシグナル伝達分子と相互作用し且つ細胞の生存のために重要なチロシンキナーゼである(van Nimwegen及びvan de Water 2007年)。LOXを介在したコラーゲン架橋化は、CRCのイン・ビトロ(in vitro)モデルにおける且つイン・ビボ(in vivo)モデルにおける増加された組織の硬さ、及びFAK/SRCシグナル伝達の活性化を結果として生じる。高レベルの酵素活性LOXを発現する細胞は、増殖、浸潤、及び転移するための増加された能力を有する。従って、LOXは幾つかのレベルで転移性腫瘍成長において細胞依存性及び細胞自律性の両方の役割を有する：おそらく原発部位からの移動を強化することによって、癌細胞が局所的に浸潤する能力を高める；BMDCs、そして次に腫瘍細胞の到着のための準備において将来の転移部位を調整する；ニッチにコロニーを形成すると、癌細胞の生存／増殖をサポートする。

【０４１４】

腫瘍手術に対する宿主応答は、LOXによって媒介されるメカニズムで更なる肺転移を促進することができる。LOX活性をブロックすると、手術後の肺転移の危険性が減少する(Chen，2017年)。

【０４１５】

従って、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、対象における転移性癌の処置における使用のためのものでありうる。

【０４１６】

本発明の他の実施態様において、腫瘍細胞の運動性の阻害剤として使用されるものでありうる、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。本発明の他の実施態様において、転移性腫瘍成長の阻害をもたらす哺乳類癌細胞の播種及び侵襲性の阻害剤として使用されるものでありうる、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。特に、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、固形腫瘍疾病の封じ込め及び／又は処置において使用するための抗侵襲剤としての使用のためのものでありうる。

【０４１７】

LOXファミリー、線維芽細胞、及び間質

【０４１８】

癌に関連付けられた線維芽細胞は、様々な成長因子及びサイトカインを通じて癌細胞補充線維芽細胞によって補充され、且つ癌の成長、生存、局所浸潤及び転移を促進する筋線維芽細胞の微小環境を形成する(Karagiannis，Poutahidis等 2012年)。癌における筋線維芽細胞の持続的な存在は、線維形成の癌特異的なタイプである、脱形成に寄与する。線維形成及び増加された線維症は、幾つかの癌、例えば乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌及び肝細胞癌、の進行に関連付けられている(Barker，Cox等 2012年)。線維形成はまた、間質が豊富な腫瘍における免疫療法に対する耐性の固有のメカニズムである(Zhao及びSubramanian，2017年)。LOX及びLOXファミリーメンバーは、細胞外マトリックスの再モデリング及び線維形成に必須の役割を有する(Levental，2009；Xiao，2012年)。癌細胞によって又は活性化された線維芽細胞によってのいずれかで分泌される、リシルオキ

シダーゼファミリーメンバーの発現は、腫瘍ECM、腫瘍間質、又は幾つかの癌の腫瘍に関連付けられた血管系、例えば結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、喉頭癌、子宮内膜、精巣、肝細胞、腎臓(Barker等(Barker，Cox等 2012年)によって説明された)、胃癌(Kasashima，Yashiro等 2014年)、並びに、それらの進行及び転移に関与すること(Akiri，Sabo等 2003年，Barry-Hamilton，Spangler等 2010年，Barker，Bird等 2013年)，(Pickup，Laklai等 2013年)に関連して見つけられている。LOXL4の発現は、角化嚢胞性歯原性腫瘍(KCOT：keratocystic odontogenic tumors)間質組織、及び原発KCOT間質性線維芽細胞(Jiang，Sima等 2014年)において高められる。

【０４１９】

１つの実施態様において、線維形成(desmoplasia)の処置において使用するための本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

【０４２０】

本明細書において議論された通り、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、癌の処置において使用され得、非転移性又は転移性であり、且つ下記から選択される、固形腫瘍又は血液学的(「液体」)癌でありうる：

(1) 癌腫：例えば、重層扁平上皮由来の腫瘍(扁平上皮癌)及び器官又は腺内に発生した腫瘍（腺癌）を含む癌腫。例は、乳癌、結腸癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、食道癌（食道腺癌及び扁平上皮癌を含むが、それらに限定されない）、基底様乳癌、基底細胞癌（皮膚癌の形態）、扁平上皮癌（様々な組織）、頭頸部癌（扁平上皮癌を含むが、それに限定されない）、胃癌（胃腺癌、消化管間質腫瘍を含むが、それらに限定されない）、印環細胞癌、膀胱癌（移行上皮癌（膀胱の悪性新生物）を含むが、それに限定されない）、気管支原性肺癌、結腸直腸癌（結腸癌及び直腸癌を含むが、それらに限定されない）、肛門癌、胃癌、肺癌（肺の小細胞癌及び非小細胞癌、肺腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、細気管支肺胞癌、及び中皮腫を含むが、それらに限定されない）、神経内分泌腫瘍（消化管、乳房、及び他の器官のカルチノイドを含むが、それらに限定されない）、副腎皮質癌、甲状腺癌、膵臓癌（膵管腺癌、膵臓腺癌、腺房細胞癌、浸潤癌を伴う膵管内乳頭粘液性腫瘍、浸潤癌を伴う粘液性嚢胞腫瘍、膵島細胞癌、及び神経内分泌腫瘍）、乳癌（乳管癌、小葉癌、炎症性乳癌、明細胞癌、粘液性癌を含むが、それらに限定されない）、卵巣癌（卵巣上皮癌、又は表面上皮間質腫瘍、例えば漿液性腫瘍、類内膜腫瘍、及び粘液性嚢胞腺癌、性索間質性腫瘍を含む表面上皮間質腫瘍を含むが、それらに限定されない）、肝臓及び胆管癌（肝細胞癌、胆管細胞癌、及び血管腫を含むが、それらに限定されない）、前立腺癌、腺癌、脳腫瘍（神経膠腫、神経膠芽腫、及び髄芽腫を含むが、それらに限定されない）、胚細胞性腫瘍、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、腎癌（腎臓細胞癌、明細胞癌、及びウィルムス腫瘍を含むが、それらに限定されない）、髄様癌、腺管上皮内癌又は胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌腫、子宮頸癌、子宮癌（子宮内膜腺癌、子宮漿液性乳頭状癌、子宮明細胞癌、子宮肉腫、及び平滑筋肉腫、混合ミューラー腫瘍を含むが、それらに限定されない）、精巣癌、骨形成癌、上皮性癌、肉腫様癌、上咽頭癌、喉頭癌、及び口腔及び口咽頭癌癌腫を包含する；

(2) 肉腫、骨肉腫及び骨原性肉腫（骨）；軟骨肉腫（軟骨）；平滑筋肉腫（平滑筋）；横紋筋肉腫（骨格筋）；中皮肉腫及び中皮腫（体腔の膜嚢）；線維肉腫（線維性肉腫）；血管肉腫及び血管内皮腫（血管）；脂肪肉腫（脂肪組織）；神経膠腫及び星状細胞腫（脳に見られる神経原性結合組織）；粘液肉腫（原発性胚性結合組織）；脊索腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、ユーイング肉腫、間葉系腫瘍及び間葉系腫瘍（混合結合組織タイプ）、並びに、他の軟部組織肉腫を包含する；

(3) 骨髄腫及び多発性骨髄腫；

(4) 造血器腫瘍：例えば、骨髄性白血病及び顆粒球性白血病（骨髄性白血球シリーズ及び顆粒球性白血球シリーズの悪性腫瘍）；リンパ性、リンパ球性、及びリンパ芽球性の白血病（リンパ性血液細胞シリーズ及びリンパ球性血液細胞シリーズの悪性腫瘍）；真性赤血球増加症及び赤血球症（様々な血液細胞製品の悪性腫瘍、しかし、赤血球が優勢）；骨髄線維症を包含する造血器腫瘍；

(5) リンパ腫：例えば、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫を包含するリンパ腫；
(6) 神経系の固形腫瘍：例えば髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、及びシュワン細胞腫を包含する、神経系の固形腫瘍；
(7) 黒色腫、ブドウ膜黒色腫及び網膜芽細胞腫；並びに、
(8) 混合型：例えば、腺扁平上皮癌、混合中胚葉腫瘍、癌肉腫、又は奇形癌を包含する混合型。

【０４２１】

特定の実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、膵臓癌、結腸直腸癌、乳癌、及び肺癌から選択される癌の処置において使用されうる。

【０４２２】

本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩本発明は、良性の増殖性疾患の処置において使用されうる。良性疾患は、良性腫瘍、例えば血管腫、肝細胞腺腫、海綿状血管腫、限局性結節性過形成、聴神経腫瘍、神経線維腫、胆管腺腫、胆管嚢腫、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、中皮腫、奇形腫、粘液腫、結節性再生性過形成、トラコーマ、化膿性肉芽腫、ほくろ、子宮筋腫、甲状腺腺腫、副腎皮質腺腫又は下垂体腺腫でありうる。良性の状態は、子宮内膜症、又は角化嚢胞性歯原性腫瘍でありうる。

【０４２３】

線維性疾病

【０４２４】

本発明の背景で説明されている通り、LOX及びLOXLは、線維性疾病に関係している。従って、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、線維性障害の処置において使用されるためのものでありうる。該線維性障害は、例えば損傷（例えば、瘢痕化、治癒）又は単一の細胞株から生じる過剰な線維性組織（例えば、線維腫）に応じて、例えば修復又は反応過程によって引き起こされる過剰な線維症、例えば、組織又は器官における過剰の線維性結合組織、によって特徴付けられる障害でありうる。

【０４２５】

LOXは、症状の緩和に伴う腎臓線維症及びその阻害の病因に関与している(Di Donato, Ghiggeri等 1997年, Haase 2009年, Chen, Lin等 2015年)。高尿酸血症は、高血圧、腎内血管疾患、及び腎臓障害を結果として生じ、且つ腎臓におけるリシルオキシダーゼ(LOX)及びフィブロネクチンの増加された発現に関連付けられている(Yang, Wang等 2010年)。潜在的な増加された局所線維症の故に、増加されたLOX活性は、腎臓移植後の遅延された移植不全に関連している(Zhi, 2017年)。

【０４２６】

疾病の病態におけるLOX又はLOXL2の同様の関与、及び症状の減少は、肺線維症で実証されている(Barry-Hamilton, Spangler等 2010年), (Haase 2009年, Cox, Bird等 2013年, Chien, Richards等 2014年)。

【０４２７】

LOX及びLOXL2は、肝線維症(Kagan 1994年, Marshall及びSmith 2011年), (Ricard-Blum, Bresson-Hadni等 1996年), (Smith及びVan Vlasselaer 2011年), (Georges, Hui等 2007年)、肝硬変(肝線維症の最終段階)(Kagan 1994年)、及び関連する疾病、例えばウィルソン病及び原発性胆汁性肝硬変(Vadasz, Kessler等 2005年)に関与している。多くの線維性状態：骨髄線維症（原発性骨髄線維症、真性多血症、又は本態性血小板血症骨髄線維症）、特発性肺線維症(IPF：idiopathic pulmonary fibrosis)、非アルコール性脂肪性肝炎による肝線維症(NASH：non-alcoholic steatohepatitis)、HIV及び／又はC型肝炎感染若しくは原発硬化性胆管炎(PSC：primary sclerosing cholangitis)、並びにNASHによる代償性肝硬変、に含まれているLOXファミリー阻害剤(例えば、シムツズマブ(simtuzumab)、ヒト化LOXL2抗体)についての治療指示は、強皮症及び全身性硬化症の患者で増加する(Chanoki, Ishii等 1995年), (Rimar, Rosner等 2014年)。リシルオキシダーゼのレベルが、強皮症及び全身性硬化症の患者において増加

される。

【０４２８】

LOX阻害剤は、ヒトのデュピトラン(Dupuytren's)、ケロイド及び瘢痕線維芽細胞(scar線維芽細胞)におけるコラーゲンの再モデリング及びコラーゲン構造の再構築を支援する(Priyanka，2016年)。

【０４２９】

線維性障害は、上記の3つの段落で説明したもののいずれかでありうる。１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、下記から選択される線維性障害の処置において使用されるものでありうる：

(i) 肺に影響を与える線維性状態、例えば嚢胞性繊維症に続発する肺線維症；特発性肺線維症；石炭労働者の進行性塊状線維症；原因不明の線維化性胞隔炎、慢性線維化間質性肺炎、間質性肺疾患(ILD：interstitial lung disease)、急性間質性肺炎(DPLD：diffuse parenchymal lung disease)、気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD：chronic obstructive pulmonary disease)、若しくは慢性喘息；又は

(ii) 肝臓、例えば肝硬変、及び関連する状態に影響を与える線維性状態
例えば慢性ウイルス性B型若しくはC型肝炎、ウィルソン病、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD：non-alcoholic fatty liver disease)、アルコール性脂肪性肝炎(ASH：alcoholic steatohepatitis)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH：non-alcoholic steatohepatitis)、原発性胆汁性肝硬変(PBC：primary biliary cirrhosis)、胆汁性肝硬変若しくは自己免疫性肝炎；又は

(iii) 腎臓に影響を与える線維性状態、例えば糖尿病性腎症、膀胱尿管逆流症、尿細管間質性腎臓線維症；糸球体腎炎(glomerulonephritis)若しくは糸球体腎炎(glomerular nephritis)、例えば限局性分節性糸球体硬化症及び膜性糸球体腎炎を包含する糸球体腎炎、又はメサンジオキャピラリー糸球体腎炎；又は

iv) 心臓又は血管系に影響を与える線維性状態、例えば心内膜心筋線維症；陳旧性心筋梗塞；心房性線維症；うっ血性心不全、心筋症、高血圧性心疾患(HHD：hypertensive heart disease)、高血圧（例えば、肺高血圧症）及び高血圧に関連付けられた線維症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄（例えば、冠状動脈、頸動脈、及び大脳病変）、並びに心虚血性イベントに関連付けられた心疾患事象；又は

(v) 縦隔に影響を与える線維性状態、例えば縦隔線維症；又は

(vi) 骨に影響を与える線維性状態、例えば骨髄線維症、例えば原発骨髄線維症、真性赤血球増加症、又はポスト(post)本態性血小板血症を包含する骨髄線維症；又は

(vii) 後腹膜に影響する線維性状態、例えば後腹膜線維症の皮膚；又は

(viii) 皮膚に影響を与える線維性状態、例えば腎性全身性線維症、ケロイド形成、及び瘢痕、全身性硬化症若しくは強皮症；又は

(ix) 消化管に影響を与える線維性状態、例えば、線維性腸障害、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、若しくはクローン病；又は

(x) 結合組織に影響を与える線維性状態、例えば関節線維症；若しくは嚢炎；又は

(xi) 眼に影響を与える線維性状態。例えば、手術後の眼線維症、又は偽落屑症候群緑内障。

【０４３０】

LOXファミリー、血管新生、及び血管系透過性

【０４３１】

血管新生、すなわち新しい血管の形成は、腫瘍の成長及び進行に不可欠である。

【０４３２】

LOX及びLOXL2は、多くの腫瘍モデル、例えば結腸直腸癌(Baker，Bird等 2013年)、卵巣癌、肺癌(Zaffryar-Eilot，Marshal等 2013年)、黒色腫(Osawa，Ohga等 2013年)、神経膠芽腫(Mammoto，Jiang等 2013年)、において、血管新生を促進する際の重要な役割を果たす。LOXは、腫瘍内皮細胞において過剰発現する(Osawa，Ohga等 2013年)。増加した腫瘍発現は、増加したVEGF発現に関連付けられている(Mammoto，Jia

ng等 2013年)，(Baker，Bird等 2013年)。

【０４３３】

さらに、LOXL2阻害は、卵巣癌異種移植及び肺同種移植のマウスモデルにおいて、血管の正常化及び増加した腫瘍灌流をもたらした(Zaffryar-Eilot，Marshall等 2013年)。

【０４３４】

過剰な血管新生は、上記の癌に加えて多くの疾病に関与する。LOXは、内皮バリアの硬さを調節することによって血管透過性を仲介する。異常な血管透過性、例えば肺水腫及び急性呼吸促拍症候群(ARDS：acute respiratory distress syndrome)又はエンドトキシン誘発性肺損傷(endotoxin-induced lung injury)などの疾病においてみられる異常な血管透過性、は、LOX阻害によって清浄化されることができる(Mammoto，Mammoto等 2013年)，(Ingber及びMammoto 2014年)。

【０４３５】

従って、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、抗血管新生薬としての使用のためのものでありうる。本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、血管の正常化において使用されるものでありうる。

【０４３６】

１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、肺塞栓症、気腫、胸水、肺水腫、脳腫脹、胸水、心膜液貯留、及び腹水の処置における使用のためでありうる。

【０４３７】

１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、虚血、虚血発作、虚血性心疾患、脳梗塞、末梢血管疾患、象皮病、リンパ管閉塞の処置における使用のためでありうる。

【０４３８】

１つの実施態様において、該処置は、加齢黄斑変性(AMD：age-related macular degeneration)、糖尿病性網膜症、及び未熟児網膜症の処置である。

【０４３９】

炎症性疾患

【０４４０】

悪化した炎症及び肺関門機能障害は、危険なほど高い罹患率及び死亡率を有する状態である急性呼吸促拍症候群(ARDS：acute respiratory distress syndrome)の特徴である。増加したLOX活性は、細菌のリポ多糖(LPS：lipopolysaccharide)で誘発された炎症に関連付けられている。LOX抑制によるLPS誘発性ECM架橋及び硬化の阻害は、EC炎症活性化及び肺機能障害を減少させた。従って、LOX阻害剤はARDSの治療において有用である可能性がある(Mambetsariev，Tian等 2014年)。LOX及びLOXL1の減少並びにコラーゲンの架橋化の減少は、高血圧のアンジオテンシンII誘発化モデルにおける減少された炎症に関連付けられている(Gonzalez，Rhaleb等 2014年)。

【０４４１】

１つの実施態様において、炎症状態の処置において有用でありうる本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。炎症状態は、本明細書に記載されているもののいずれかでありうる。例えば、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、急性炎症(例えば、急性感染によって媒介される)の処置において使用されるものでありうる。

【０４４２】

１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、慢性炎症性疾患、例えば炎症性腸疾患(例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎)、乾癬、サルコイドーシス、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、痛風性関節炎及び脊椎炎から選択される疾病、の処置において使用されるものでありうる。

【０４４３】

１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、関節リウ

マチ；骨関節炎；乾癬性関節炎；ライター症候群；外傷性関節炎；風疹性関節炎；急性滑膜炎；痛風性関節炎；又は脊椎炎；糖尿病若しくは痛風の処置において使用されるものでありうる。

【０４４４】

１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、乾癬；湿疹；サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎；アレルギー性結膜炎；喘息、急性呼吸促拍症候群、急性肺損傷(ALI：acute lung injury)、急性呼吸促拍症候群(ARDS：acute respiratory distress syndrome)、エンドトキシン誘発性肺損傷、肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、及び全身性悪液質の処置において使用されるものでありうる。

【０４４５】

１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、痛風性関節炎、又は脊椎炎、糖尿病若しくは痛風の処置において使用されるものでありうる。

【０４４６】

１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、内毒血症；毒素性ショック症候群、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、過敏性腸症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、骨吸収疾患、骨粗しょう症、糖尿病、再灌流傷害、移植片対宿主反応、同種移植片拒絶、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、糸球体腎炎、再狭窄、血管炎、又は血栓症の処置に使用されるものでありうる。

【０４４７】

当業者において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、多発性筋炎、全身紅はん性、又は間質性腎炎の処置において使用されるものでありうる。

【０４４８】

循環器疾患

【０４４９】

LAPによるBAPN処理を用いたコラーゲンクロスリンクの中断は、マウスモデルにおける心筋線維症を軽減させ、それは、コラーゲン調節、そしてそれにより加齢に伴う心筋線維症の潜在的な治療標的として有用である(Rosin，Sopel等　2015年)。LOXの増加された発現は、心筋線維症及び心機能障害に関連付けられている(Zibadi，Vazquez等　2010年)，(Gao，Xiao等　2010年)，(Lopez，Gonzalez等　2010年)。心房細動を有する患者の左心房心筋は、高いレベルのリシルオキシダーゼ及びフィブロネクチン発現、並びにコラーゲン架橋を発現する。フィブロネクチンの上方制御は、心臓の線維芽細胞におけるLOXによって介在される(Adam, Theobald等　2011年)。LOX阻害剤は、線維性心房再モデリング予防のために有用であることができる。阻止抗体を用いることによるLOXの阻害は、マウスモデルにおいて心臓線維症及び梗塞の拡大を低減させる(Gonzalez-Santamaria　2016年)。

【０４５０】

リシルオキシダーゼは実験的肺高血圧症における因果的役割を果たし、且つBAPNによる阻害は症状を軽減させる(Nave，Mizikova等　2014年)。LOXは、高血圧性心疾患(HHD：hypertensive heart disease)及び高血圧性起源の心不全(HF：heart failure)を有する患者において、架橋化された、それ故に不溶性コラーゲンの形成、そしてそれに続く左心室硬直及び収縮機能障害を促進する(Lopez，Gonzalez等　2013年)，(Lopez，Querejeta等　2012年)。LOXL1の役割は心肥大において示唆されており、BAPN投与は、イン・ビボ(in vivo)でアンギオテンシンII誘発心肥大を生体内で阻害する(Ohmura，Yasukawa等　2012)。LOXノックダウンは、高脂肪食誘発性肥満における心臓及び血管の線維症を減ずる(Martinez-Martinez，2016年)。

【０４５１】

リシルオキシダーゼ阻害は、再発性再狭窄を減少又は予防するための治療法として提案されてきている(Nuthakki，Fleser等　2004年)，(Brasselet，Durand等　2005年)。

増加されたLOX活性が、アテローム性動脈硬化症において観察されている(Kagan，Raghavan等　1981年)。LOXは、増加された血栓症、例えば骨髄増殖性疾患、慢性腎疾患、及び動脈狭窄、に関連付けられた他の病状において過剰発現し、そして血小板凝集を促進する(Shinobu等　2016年)。

【０４５２】

従って、１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩は、循環器疾患例えばこの項で言及されている疾病のうちのいずれか1つ、の処置、例えばアテローム性動脈硬化症、心筋線維症；線維性心房の再モデリングの予防、陳旧性心筋梗塞；うっ血性心不全、心筋症、高血圧性心疾患(HHD：hypertensive heart disease)、高血圧（例えば、肺高血圧症）及び高血圧に関連付けられた線維症、再狭窄（例えば、冠状動脈、頸動脈、及び脳の病変）、及び心虚血性事象に関連付けられた心疾患の処置、における使用でありうる。

【０４５３】

神経学的状態

【０４５４】

本発明の背景で説明されている通り、LOXは、神経学的状態、例えばアルツハイマー病及び他の神経学的状態を含む神経学的状態、に関連付けられている。従って、１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、LOX又はLOXLにより媒介される神経状態の処置における使用のためのものでありうる。神経学的状態は、アルツハイマー病(AD：Alzheimer's disease)及びオランダ型のアミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(HCHWA-D：hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of the Dutch type)又は非アルツハイマー型痴呆でありうる。

【０４５５】

LOXは脳損傷の部位で増加し(Gilad，Kagan等　2001年)、そして、脊髄損傷及びその阻害は、片側脊髄解剖モデルにおいて加速された機能回復をもたらす(Gilad及びGilad　2001年)。従って、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、神経損傷の処置、例えば脊髄損傷後の神経再生の促進及び／又は回復の促進、において使用されるものでありうる。

【０４５６】

肺疾病

【０４５７】

LOXL2及びLOXL3は、LOXL2及びLOXL3の両方がPAP組織において発現されているが、通常の肺組織で発現されていない故に、原発性肺胞タンパク症(PAP：Primary Alveolar Proteinosis)における役割を有している可能性が高い(Neufeld及びBrekhman　2009年)。過剰なリシルオキシダーゼ活性は、気管支肺異形成の病理学的肺特性に関連させされている(Kumarasamy，Schmitt等　2009年)。本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、原発性肺胞タンパク症(PAP：primary alveolar proteinosis)又は気管支肺異形成症の処置において使用されるものでありうる。

【０４５８】

眼疾病

【０４５９】

増加されたLOXL2レベルは緑内障手術後の失敗に関連づけられておりそして、LOXL2抗体による処置は、病的な血管新生、炎症、及び眼の線維症を減少させた(Park，Kim等　2014年)，(Van Bergen，Marshall等　2013年)，(Stalmans，Van Bergen等　2011年)。リシルオキシダーゼ型酵素の発現は、線維性損傷と並行して、レーザー誘発性老化脈絡膜血管新生(CNV：choroidal neovascularization)のモデルにおいて、加齢黄斑変性(AMD：age-related macular degeneration)を増加させる。LOX又はLOXL2の阻害は、レーザー誘発性CNV後の血管新生及び線維症を予防する。それ故に、LOX及びLOXL阻害剤は、血管新生、例えば加齢黄斑変性(AMD：age-related macular degeneration)、糖尿病性網膜症、及び未熟児網膜症によって特徴付けられる状態の処置において有用

である(Stalmans，Marshall等　2010年)。LOXL1の発現は、偽落屑症候群／緑内障組織における異常な線維形成の初期段階において増加される(Zenkel，Krysta等　2011年)，(Schlotzer-Schrehardt，Pasutto等　2008年)。

【０４６０】

本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、LOX又はLOXLによって介在される眼の状態、例えば上記の段落においてリストされた眼の状態、の処置において使用されるものでありうる。

【０４６１】

他の疾病

【０４６２】

LOXは、人間の脂肪組織において発現する主要なイソ酵素であり、及びその発現は肥満患者からのサンプルにおいて強く上方制御されている。β-アミノプロピオニトリルは、ラットにおける食事誘発性肥満の体重増加を減らし且つ代謝プロファイルを改善し(Miana，Galan等　2015年)、及び局所脂肪組織の炎症を減らす(Halberg，Khan等　2009年)。１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、肥満の処置において使用されるものでありうる。

【０４６３】

LOXは、細菌感染及びその後の線維性合併症の新規な治療標的として提案されている。LOXは黄色ブドウ球菌（Staphylococcus Aureus）での感染において上方制御され、及びBAPNでの阻害は、結果として生じる膿瘍の形態及びコラーゲン形成に影響する(Beerlage，Greb等　2013年)。LOXはまた、幾つかの寄生性疾患に関係している：LOX及びLOXLは住血吸虫症における肝肉芽腫発生の初期段階において上方制御され(Decitre，Gleyzal等　1998年)、及びBAPN阻害は、PZQ単独と比較した場合に駆虫薬PZQとの組み合わせにおいて肉芽腫のサイズを減らし、且つ卵の負荷を減らす(Giboda，Zenka等　1992年)。

【０４６４】

１つの実施態様において、該化合物は、細菌性感染症、例えば黄色ブドウ球菌(Staphylococcus Aureus)による感染症、の処置において使用されるものである。本発明の化合物は、感染症に関連付けられた膿瘍形成を予防又は阻止するために、感染症に関連付けられた線維症の処置又は予防において使用されるものである。膿瘍の形成は、細菌が増殖するための好ましい微小環境を提供することができる。膿瘍形成の阻害は、それが感染の部位での抗生物質へのバセルティア(bacertia)の高められた曝露を提供しうるという点で有益でありうる。なぜならば、膿瘍によって提供されるシールド効果が低減又は排除されるためである。従って、本発明の化合物を抗生物質と組み合わせた処置は、高められた抗菌効果を提供しうる。本発明の化合物はまた、感染の根絶及び感染部位の治癒後の組織線維症の予防又は阻害において使用されるものでありうる。

【０４６５】

１つの実施態様において、該化合物は、寄生虫感染症、例えば住血吸虫症、の処置において使用されるものである。

【０４６６】

EGFR介在された状態

【０４６７】

上皮増殖因子受容体(EGFR：epiderma growth factor receptor)、成長因子受容体チロシンキナーゼ、及び／又はそのリガンドの上昇されたレベルは、多くの癌タイプにおいて観察され、且つ腫瘍成長の促進に関与している。EGFR阻害剤は、多くの癌、例えばNSCLC、膵臓癌、扁平上皮癌、皮膚癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、胃癌、腎臓癌、乳癌、頭頸部癌、神経膠腫、髄膜腫、中皮腫、子宮頸癌表皮癌を包含する多くの癌、に向けられている(Bianco等(Bianco，Gelardi等　2007年)によって説明されている)。上昇されたEGFRは、頭頸部癌、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、食道癌の予後不良の強力な指標として機能することがわかった(Nicholson，Gee等　2001年)。EGFR阻害剤はまた、転移

性前立腺癌(Ree，Bratland等　2008年)、胆管癌、例えばERRFI1に変異を有する胆管細胞癌(Borad，Carpten等　2014年)の処置のために提案されている。

【０４６８】

EGFRのキナーゼ活性の遮断は、最大の治療的有効性に達しない。LOX阻害剤は表面EGFRのレベルを低下させ、これらの化合物がEGFR活性化を低下されることに影響を有する可能性を示唆する(Tang等　2017年)。

【０４６９】

EGFR阻害剤は、多くの他の疾病、例えば肥満の予防及び処置(Threadgill及びBarrick　2007年)、アルツハイマー病の処置(Ma　2013年)、クラミジア感染症及び関連疾病の処置(Tsang及びFurdui　2015年)、ウィルス性疾患の処置(Jung　2010年)、軸索再生の促進(He及びKoprivica　2007年)、過角化症、角化細胞過形成及び／又は魚鱗癬によって特徴付けられる遺伝性皮膚の処置(Alexandrescu　2009年)、として標的化されている。

【０４７０】

表面のEGFRレベル及びEGFRシグナル伝達の調節におけるLOX阻害剤の役割を考えると、LOX阻害剤は、EGFR阻害剤によって標的とされることができる疾病の処置に有用であること可能性がある。

【０４７１】

１つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、EGFRの阻害により改善される障害(例えば、疾病)の処置において使用されるものでありうる。EGFR媒介された状態は例えば、この項又は本発明の詳細な説明の他の項に記載されているもののうちのいずれかでありうる。本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、EGFRを過剰発現する癌の処置において使用されるものでありうる。EGFRを過剰発現する癌は例えば、NSCLC、膵臓癌、扁平上皮癌、皮膚癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、腎臓癌、乳癌、頭頸部癌、神経膠腫、中皮腫、表皮癌、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、及び道癌、又は胆管癌、例えば胆管細胞癌、でありうる。

【０４７２】

１つの実施態様において、該化合物は、ウィルス感染、例えばライノウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、コロナウイルス、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ピコルナウイルス、メタニューモウイルス、ハンタウイルス、麻疹ウイルス、エプスタインバーウイルス、単純ヘルペスウイルス、又はサイトメガロウイルス、の処置における使用のためのものである。

【０４７３】

１つの実施態様において、該化合物はクラミジア感染症の処置における使用のためのものである。

【０４７４】

１つの実施態様において、該化合物は、遺伝性皮膚障害の処置において使用されるものである。例えば、角質化障害は、ダリエー病(Darier's　disease)、ヘイリー・ヘイリー病(Hailey-Hailey　disease)、紅皮性常染色体性劣性層状魚鱗癬、非紅皮性常染色体性劣性層状魚鱗癬、常染色体優性層状魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、掌蹠角化症、変異性紅斑角皮症、いぼ状表皮母斑、毛孔性紅色粃糠疹、ネザートン症候群、特発性尋常性、尋常性魚鱗癬、連珠毛、毛様性角化症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬、シェーグレンラーソン(Sjogren-Larsson)症候群、変異性紅斑角皮症、水晶体過角化症、変異性紅斑角皮症(eythrokeratodermia　figurate　variabilis)、ボーウィンケル(Vohwinkel)の断節性角皮症、ハーレクイン(Harlequin)魚鱗癬、及びテイ(Tay's)症候群のうちから選択される。

【０４７５】

LOX及びEGFR

【０４７６】

１つの観点において、本発明は、EGFRの過剰発現に関連付けられる癌における使用のためのリシルオキシダーゼ阻害剤に関する。

【０４７７】
他の観点において、本発明は、EGFRの過剰発現に関連付けられる癌の処置又は予防のための医薬品の製造におけるリシルオキシダーゼ阻害剤の使用方法に関する。
【０４７８】
好適には、全ての観点において、該癌は、NSCLC、膵臓癌、扁平上皮癌、皮膚癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、腎臓癌、乳癌、頭頸部癌、神経膠腫、中皮腫、表皮癌、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、及び食道癌、並びに胆管癌、例えば胆管細胞癌、からなる群から選択されうる。
【０４７９】
好適には、全ての観点において、該リシルオキシダーゼ阻害剤は、本発明の化合物又は本発明の医薬組成物でありうる。
【０４８０】
好適には、本発明の全ての観点において、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤は、MATN2の発現を下方制御し、及び／又はSMAD2を活性化しうる。好適には、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤は、HTRA1の発現を下方制御しうる。任意的に、本発明の全ての観点において、発明のリシル阻害剤は、リシルオキシダーゼの成熟を阻害し得、及び／又はリシルオキシダーゼの触媒活性を阻害しうる。好適には、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤は、MAO-A及び／又はMAO-Bを阻害しなくともよい。
【０４８１】
さらなる観点において、本発明は、対象における癌を処置又は予防するであって、該対象に、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を投与することを含み、ここで、該対象が、EGFRの過剰発現に関連付けられる癌を有する、上記方法に関する。
【０４８２】
任意的に、該方法は、該対象の生体試料中のEGFRレベルを決定すること、そしてEGFRの存在が該生体試料において過剰発現されている決定された場合に、該対象に、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤を投与することを含みうる。
【０４８３】
任意的に、該方法はさらに、該対象の生体試料中のMATN2、pSMAD2、若しくはHTRA1、又はそれらの組み合わせのレベルを決定すること、そして、
a） MATN2のレベルが、基準サンプルよりも大きい；及び／又は
b） pSMAD2のレベルが、基準サンプルよりも低い；及び／又は
c） HTRA1のレベルが、基準サンプルよりも大きい
場合に、該対象に、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤を投与することの工程を含みうる。
【０４８４】
任意的に、該対象は、NSCLC、膵臓癌、扁平上皮癌、皮膚癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、腎臓癌、乳癌、頭頸部癌、神経膠腫、中皮腫、表皮癌、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、及び食道癌、並びに胆管癌、例えば胆管細胞癌、からなる群から選択される癌を有しうる。
【０４８５】
好適には、本発明の全ての観点において、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤は、MATN2又はHTRA1の発現を下方制御し、及び／又はSMAD2を活性化する。任意的に、本発明の全ての観点において、本発明のリシル阻害剤は、リシルオキシダーゼの成熟を阻害し得、及び／又はリシルオキシダーゼの触媒活性を阻害しうる。好適には、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤は、MAO-A及び／又はMAO-Bを阻害しなくともよい。
【０４８６】
他の観点において、本発明は、患者集団における癌を処置するために、本発明のリシルオキシダーゼ阻害の感受性率（有効率）を増大させる方法であって、EGFR及び／又はMATN2及び／又はHTRA1バイオマーカーを過剰発現する亜集団を選択することを含む上記方法に関する。任意的に、該亜集団は、pSMAD2を過少発現しうる。
【０４８７】

さらなる観点において、本発明は、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性の増加された見込みを有する対象を同定する方法であって、
a．該対象の生体試料中のEGFR、MATN2、及びHTRA1のうちの１以上のレベルを決定すること
を含み、
ここで、基準サンプルと比較して、EGFR、MATN2、及びHTRA1のうちの１以上の増加されたレベルが、該対象におけるリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性の増加された見込みを示す、上記方法に関する。

【０４８８】

他の観点において、本発明は、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性を有する対象を同定する方法であって、
ａ）　該対象の生体試料中のEGFR、MATN2、及びHTRA1のうちの１以上のレベルを決定すること
を含む上記方法に関する。

【０４８９】

任意的に、本発明の全ての方法において、該患者がリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性の増加された見込みを有するとして同定される場合に、該方法がさらに、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を投与する工程を含みうる。

【０４９０】

さらなる観点において、本発明は、癌を有する対象のための処置レジメンを決定する方法であって、
a）生体試料中のEGFR、MATN2、及びHTRA1のうちの１以上のレベルを決定すること；そして、
b）EGFR、MATN2、及びHTRA1のうちの１以上のレベルが、基準サンプルと比較して上昇している場合に、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を含む処置レジメンを投与すること
を含む上記方法に関する。

【０４９１】

バイオマーカー

【０４９２】

それ故に、本発明は、好ましくは対象がLOX阻害療法を開始する前に、LOX阻害療法に対する応答を予測する為の臨床試験の可能性を提供する。そのような試験は、患者がLOX阻害療法に対して応答する可能性があるかどうかを臨床医に知らせ、そして該患者が応答する可能性が低いと予測された場合に該臨床医が代替療法を開始できるようにするだろう。これは、現在の「試行錯誤」アプローチに頼るのではなく、適切な治療法での処置を早期にターゲット化することで患者に利益をもたらすだろう。それ故に、そのような試験は、最大の効果が達成されるときに、それらの疾病における患者に対するLOX妨害害療法のより適切なターゲット化を早期に可能にし、そしてそれらの薬物をより費用効果の高い方法で使用することで、これらの薬物への大きなアクセスを結果として生じうる。

【０４９３】

本発明は、可能性の高い応答者(responders)と非応答者(non-responders)とを識別できるようにするのに有利であり、従って、非応答者に代替処置が提供され得、非応答者に（それ故に、中庸または良好な応答者でありうる）LOX阻害害療法が提供されうる。それ故に、本発明の結果として、LOX抵阻害療法は、よりターゲット化された且つ費用対効率の高い様式で用いられうる。

【０４９４】

本明細書に開示されているバイオマーカー及び層化(stratification)観点の目的のために、「LOX阻害剤」は、発現を低減し、触媒活性を低減し、又はLOXの成熟を予防することができる剤である。好適には、該LOX阻害剤は、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【０４９５】
リシルオキシダーゼの任意の好適な供給源は、LOX阻害の測定のために用いられうる。酵素は、当技術分野で知られている任意の供給源、例えば酵母、微生物、及び哺乳動物を包含する供給源、から誘導され、単離され、又は組換え生産されることができ、それは検出可能な試薬を生成できるか、又は好適なアッセイにおいて生物学的に活性であるであろう好適な生成物の生成を可能にするであろう。１つの実施態様において、リシルオキシダーゼは、ヒト、牛、又はその他の哺乳類起源に由来する。例えば、Williams等，Anal．Biochem．113：336(1985年)；Kirschmann等 上記参照；Cancer Res．62：4478-83(2002年)を参照；LOXは、Accession No．NP00238（プレタンパク質配列）；Accession No．NM02317（DNA配列）。リシルオキシダーゼの酸化を触媒する酵素活性をなお実質的に保持する機能的断片又はリシルオキシダーゼの誘導体がまた使用されることができる。該リシルオキシダーゼ酵素は、プレプロタンパク質、プロタンパク質、タンパク質、又はそれらの生物学的に活性な断片である場合がある。

【０４９６】
リシルオキシダーゼの酵素活性は、任意の好適な方法によって評価されることができる。リシルオキシダーゼ活性の評価方法の例は、例えば、Trackman等，Anal．Biochem．113：336-342(1981年)；Kagan等，Methods Enzymol．82A：637-49(1982年)；Palamakumbura等，Anal．Biochem．300：245-51(2002年)；Albini等，Cancer Res．47：3239-45(1987年)；Kamath等，Cancer Res．61：5933-40(2001年)の方法を包含する。

【０４９７】
リシルオキシダーゼの酵素活性は、リシルオキシダーゼ副産物、例えばH_2O_2産生、コラーゲンピリジニウム残留物アンモニウム生産；アルデヒド産物生産；リシル酸化、又はデオキシピリジノリン(Dpd：deoxypyridinoline)、を検出すること及び／又は定量化することによって評価されうる。イン・ビトロ(in vitro)における細胞浸潤能力；イン・ビトロ(in vitro)における細胞接着及び成長；並びに、インビボ(in vivo)における転移性成長を検出及び定量化しうる。インビボ(in vivo)において、好適な同系モデル、ヒト腫瘍異種移植モデル、同所性モデル、転移モデル、トランスジェニックモデル、及び遺伝子ノックアウトモデルを包含するが、それらに限定されない。例えば、Teicher，Tumors Models in Cancer Research(Humana Press 2001年)を参照。

【０４９８】
化合物が、該化合物の非存在下で観察されたものと比較して、リシルオキシダーゼの発現又は活性を低下させた場合に、該化合物はリシルオキシダーゼ発現又は生物活性の阻害剤である。１つの実施態様において、化合物が、該化合物の非存在下で観察されたものと比較して、転移の発生率を低下させ、さらなる試験において転移性腫瘍シスの成長を阻害する場合、該化合物はリシルオキシダーゼの阻害剤である。

【０４９９】
腫瘍阻害は、慣用的な任意の測定方法を用いて定量化されることができる。例えば、転移の発生率は、これらの部位の相対的な播種（例えば、関与する器官系の数）と、相対的な腫瘍負荷とを調べることによって評価されることができる。転移性増殖は、必要に応じて、顕微鏡分析又は巨視的分析によって確認することができます。腫瘍転移は、約10％、約20％、約30％、約40％、約50％、約60％、約70％、約80％、約90％、約95％以上減少されることができる。

【０５００】
１つの実施態様において、リシルオキシダーゼ発現はプロモーター分析を用いて評価される。プロモーター活性分析の為の任意の慣用的な系が使用されることができる。典型的には、レポーター遺伝子系は、プロモーター活性がレポーター分子の発現を結果として生じるように、レポーター分子に結合されリシルオキシダゼプロモーターを用いてプロモーター活性を検出することを可能にする。例えば、Ausubel等 Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley & Sons，現行版)の第9.6章を参照。

【０５０１】
また、LOXは、そのmRNAの分解によって阻害されうる。遺伝子調節のこの形態に対するアプローチは、Wilson等「Modulation of LDL receptor mRNA stability by phorbol esters in human liver cell culture models」 Lipid Res. 38, 437-446(1997年)に記載されている。
【０５０２】
本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤化合物は、本明細書で記載されたLOX阻害療法において使用されうる。
【０５０３】
本発明は、好ましい応答を示すものとして従来技術から予測することが出来なかったバイオマーカーを用いて、抗LOX阻害療法に対する応答の予測のための改善された方法を提供する。
【０５０４】
この項全体を通して、患者及び対象という語は、LOX阻害療法に対する応答の見込みを決定することが望ましい個体を云うために、本明細書において互換的に使用される。そのような個体は、癌を有しているか、又は癌を有する傾向にあるか、又は癌を展開すると予測されている。
【０５０５】
本明細書において使用されるバイオマーカーは、プロセス、事象、又は状態の生物学的に導き出されたインジケーターである。バイオマーカーは、診断方法、例えば臨床スクリーニング及び予後評価、の方法において、且つ治療の結果のモニタリングすること、特定する治療的処置、薬物スクリーニング及び展開に応答する見込みが最も高い患者を同定することにおいて用いられることができる。バイオマーカーは遺伝子である得、LOX阻害療法に対する反応者と非反応者との間で異なる発現を示す。バイオマーカー遺伝子の発現(転写及び任意的に、翻訳)は、本明細書において標的分子と呼ばれる、遺伝子の発現産物を測定することによって決定されうる。2以上のバイオマーカーの組み合わせは、本明細書において、ＬＯＸ阻害療法に応答する見込みと相関するパネル又は遺伝的シグネチャと云われうる。
【０５０６】
応答を予測することは、対象における処置の見込みのある効果の決定をすることを意味する。予測は典型的には、関連する処置を開始する前に行われる評価を意味し、しかしながら、対象が代替処置を受けている間に、特定の処置に対する見込みのある応答の予測が行うれうることができることが理解される。本発明の範囲内で、処置に対する応答を予測することはまた、LOX阻害療法に対する継続的な見込みのある応答を評価することを含む。それ故に、応答反応の予測は、LOX阻害療法の過程の間に見込みのある応答の決定を含みうる。
【０５０７】
サンプルは、組織サンプル、例えば生検サンプル、及び体液サンプル、を含む群から選択されうる。体液サンプルは血液サンプルでありうる。血液サンプルは末梢血サンプルでありうる。それは、全血サンプル又はその細胞抽出物でありうる。１つの実施態様において、好ましくは、該サンプルは組織サンプルである。
【０５０８】
本明細書中の標的分子のレベルは、サンプル中の標的分子の量の尺度を云う。該レベルは、特定のバイオマーカー(すなわち、DNA、RNA又はタンパク質)に特異的な発現を示すの1つの種類の標的分子の測定値に基づきうる。代替的に、該レベルは、特定のバイオマーカー(すなわち、2以上のDNA、RNA及びタンパク質)に特異的な発現を示す2以上の種類の標的分子の組み合わせの測定に基づきうる。標的分子のレベルは、標的分子の量の直接的な尺度として表されうる(例えば、濃度(mg／体積　サンプル)又はRPKM)（例えば、濃度（mg／体積サンプル）又はRPKM）。
【０５０９】

上昇されたレベルは、癌を有さない対象における同じ標的分子のレベルと比較して、標的分子のレベル(すなわち、量)における増加を意味する。上昇されたレベルは、対照と比較して、統計的に有意な任意の増加を含む。癌又はEGFRの過剰発病に関連付けられた疾病を有さない対象におけるバイオマーカーの発現を示す標的分子のレベルは、基準値又はベースライン値と呼ばれうる。

【０５１０】

遺伝子発現を表す標的分子の上昇されたレベルは、調査中の患者サンプルに存在する標的分子の量を、対照サンプルの標的分子の量を示す参照値と比較することによって評価されうる。

【０５１１】

「同じ」(same)レベルの標的分子又はバイオマーカー発現への本明細書における言及は、サンプルのバイオマーカー発現が参照値又はベースライン値と同一であることを示す。「同様の」(similar)レベルの標的分子又はバイオマーカー発現への本明細書における参照は、サンプルのバイオマーカー発現が参照値又はベースライン値と同一でないが、又はそれらの間の差が統計的に有意ではない、すなわち該レベルは同等の量を有する、ことを示す。

【０５１２】

基準値又はベースライン値の決定のための好適な対照サンプルは、EGFRの過剰発現に関連付けられる疾患を有しない且つ癌のない個体に由来しうる。対照サンプルは、調査中の患者の一致する年齢でありうる。基準値又はベースライン値は、好適な個体から取得され得、複数の分析のための一般的な基準値として使用されうる。

【０５１３】

LOX阻害療法に対する好ましい応答は、処置又は緩和、並びに状態の確立された症状の緩和を含みうるが、それらに限定されない。それ故に、様子、障害又は状態の「処置する」(treating)又は「処置」(treatment)は、下記を包含する：(1)様子、障害若しくは状態に罹患しているか、又はその素因がある可能性があるが、まだ様子、障害若しくは状態の臨床症状若しくは無症状症状を経験若しくは示していないヒトに発症する様子、障害若しくは状態の臨床症状の出現を予防若しくは遅延させること、（2）様子、障害若しくは状態を阻害すること、すなわち、疾患の進行若しくはその再発（維持療法の場合）を又はその少なくとも1つの臨床症状若しくは無症状症状を、阻止、低減若しくは遅延させること、又は、(3)疾病の緩和又は減弱をすること、すなわち、様子、障害若しくは状態、又はその臨床的若しくは無症状の症状のうちの少なくとも1つの退行を引き起こすこと。従って、LOX阻害療法に対する好ましい応答は、腫瘍成長の増殖及び／又は転転の遅延の遅延又は減少を含む。

【０５１４】

本明細書において使用される標的分子は、バイオマーカータンパク質；及びバイオマーカータンパク質をコードする核酸からなる群から選択されうる。核酸は、DNA又はRNAでありうる。１つの実施態様において、核酸はmRNAである。標的分子への本明細書における言及は、1つの種類の生体分子(すなわち、DNA 又はRNA又はタンパク質)又は2以上の種類のそのような生体分子の組み合わせが含まれ、全ては同じバイオマーカーの発現を示す。

【０５１５】

結合パートナーは、相補的核酸；アプタマー；受容体、抗体又は抗体断片を含む群から選択されうる。特異的結合パートナーは、標的分子ではない分子への非特異的結合と区別できる様式で、少なくとも1つのそのような標的分子に結合できる結合パートナーを意味する。好適な区別は例えば、そのような結合の大きさの区別可能な違いに基づきうる。

【０５１６】

本発明の一つの観点は、1以上の標的分子を利用し得、各標的分子は、EGFR、MATN2、HTRA1、及びpSMAD2からなる群から選択される異なるバイオマーカーの発現を示す。本発明のこの観点は、2以上又は3以上の標的分子を利用し得、それぞれは、EGFR、MA

TN2、HTRA1、及びpSMAD2からなるグループから選択される異なるバイオマーカーの発現を示す。

【０５１７】

１つの実施態様において、本発明は、EGFRの発現を示す標的分子を利用しうる。

【０５１８】

１つの実施態様において、本発明は、MATN2の発現を示す標的分子を利用しうる。

【０５１９】

１つの実施態様において、本発明は、2以上の標的分子、又は3以上のバイオマーカーを使用し得、それぞれは、異なるバイオマーカーの発現を示す。例えば、ここで、該バイオマーカーは、EGFRとMATN2、MATN2とpSMAD2、又はEGFRとpSMAD2である。

【０５２０】

それ故に、本発明は、LOX阻害療法に応答する可能性が低いか又は反応する可能性が高い対象を同定する発現シグネチャを同定する。１つの実施態様において、該シグネチャは、MATN2の上方制御、EGFRの上方制御、ホモ三量体HTRA1の上方制御、pSMAD2の下方制御、又はそれらの組み合わせによって特徴付けられる。

【０５２１】

本発明に従って、感受性(有効性)率を増大させる方法又はLOX阻害剤に対する反応性の増加された見込みを同定する方法が好ましくは、イン・ビトロ(in vitro)で行われうるが、本発明の方法はまた、イン・ビボ(in vivo)で行われるであろうことが理解されるであろう。

【０５２２】

標的分子のレベルは、標的分子の結合パートナーを用いて調査されうる。結合パートナーは、標的分子に特異的でありうる。本発明の文脈において、標的分子に特異的な結合パートナーは、標的分子ではない分子への非特異的結合と区別できる様式で、少なくとも1つのそのような標的分子に結合することができる。好適な区別は例えば、そのような結合の大きさの区別可能な差異に基づきうる。

【０５２３】

タンパク質標的への言及は、遺伝子が発現されるときに生成される転写物の翻訳で生成される前駆体又は変異体を含みうる。それ故に、タンパク質が最初の翻訳とその成熟型との間で修飾を受ける場合、前駆体及び／又は成熟タンパク質は、好適な標的分子として使用されうる。上記のように、タンパク質標的分子は患者のサンプル内に保存され、従って、その検出を容易にすることができる技術は、当業者に周知であろう。タンパク質標的は、患者のサンプルの細胞内で見つかってもよく、又は細胞から分泌若しくは放出されうる。

【０５２４】

標的分子がタンパク質である本発明の実施態様において、結合パートナーは、対象から得られたサンプル中のタンパク質のレベルを決定するために用いられうる。好適な結合パートナーは、アプタマー、受容体、及び抗体又は抗体フラグメントからなる群から選択されうる。サンプル中のタンパク質のレベルを決定するための好適な方法が、当技術分野で利用可能である。例えば、本発明の方法又は装置の或る実施態様において結合パートナーは抗体又は抗体断片であり、及び標的分子の検出は免疫学的方法を利用する。本発明の方法又は装置の或る実施態様において、免疫学的方法は、変異体を含む酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA：enzyme-linked immunosorbent assay）、例えばサンドイッチELISA；放射免疫アッセイ（RIA：radioimmuno assays）、でありうる。当業者において、免疫学的方法は、側方流動装置を利用しうる。他の好適な技術は、マルチプレックスアッセイ、例えばルミネックス又はプロテオミクスMRM又は蛍光活性化細胞選別(FACS：fluorescence activated cell sorting)；化学発光を包含する。

【０５２５】

或る実施態様において、結合パートナーは、例えばレポーター部分を用いて、例えば発蛍光団、発色基質又は発色酵素、を用いて標識されうる。本発明がレポーター部分を利用することが望まれる場合、該レポーター部分は、該結合パートナーに直接結合されうる。

そのような実施形態の例は、標識化された抗体を利用するものが包含される。代替的に、該レポーター部分は、該結合パートナーと相互作用するレポーター分子に結合されうる。そのような実施形態の例は、ビオチン／アビジン錯体によってレポーター部分に間接的に結合された抗体を利用するものを包含する。

【０５２６】

標的分子が核酸である実施態様において、結合パートナーは、例えばマイクロアレイ又はチップで提供される、相補的な核酸及びアプタマーでありうる。サンプル中の核酸標的分子のレベルを決定するための方法が、当技術分野において利用可能である。１つの実施態様において、遺伝子発現を表す好適な標的分子は、タンパク質を産生するように翻訳可能なRNA転写物を含みうる。この種のmRNAは典型的に、患者のサンプル内で見つけられるだろう。特に、患者サンプルの白血球、例えば好中球、のトランスクリプトームは、非応答者を決定するための改善された感受性及び特異性、及び／又は抗TNF療法に対する良好な応答者をバイオマーカーシグネチャに提供することがわかっており、及びmRNA、特にトランスクリプトーム、の使用は、好ましい実施形態を表しうる。標的分子としてのmRNAの使用は、mRNAを検出するためのアッセイ(例えば、定量的rtPCR等)が、タンパク質を検出するための方法(例えば、ELISAs)よりも安価である傾向があるという利点を有する。mRNAアッセイはより簡単に多重化でき、ハイスループット分析を可能にし；核酸は一般的に、それらのタンパク質対応物よりも高い安定性を示し；そして、核酸を取得して増幅するためのサンプルの処理は一般的に、タンパク質よりも簡単である。

【０５２７】

mRNAが、集められ、精製され、そして必要に応じて増幅されることができる技術は、当業者に周知である。１つの実施態様において、本発明は、バイオマーカーの発現を決定するためにトランスクリプトーム解析を利用しうる。例えばトランスクリプトーム解析によって、サンプル中のRNAレベルを決定するための好適な手法は、例えば核酸ライブラリーへの結合を検出することによるハイブリダイゼーション手法、定量的PCR、並びにタグベースのシーケンスを含むハイスループットシーケンス、例えばSAGE(serial analysis of gene expression)及びRNA-seqを包含しうる。

【０５２８】

上記の例は非限定的であり、本発明の方法は、必要な標的分子の存在又は上昇されたレベルが検出されうる任意の適切なアッセイを利用しうる。好適なアッセイは、検出される標的分子の性質、及び／又は使用される患者サンプルの性質を参照して決定されうることが理解されるであろう。

【０５２９】

複数のサンプルが、同時に、逐次に、又は別々に処理されうる。複数のサンプルは、例えばハイスループット法で、同時に処理されうる。

【０５３０】

好適には、本発明はまた、本明細書に開示される層別化又はバイオマーカー法を実施するためのキットを提供しうる。そのようなキットは、など、必要な標的分子の存在又は上昇されたレベルを検出できる化合物、例えば本発明の1以上のバイオマーカーに対する抗体、を備えうる。任意的に、該キットはさらに、使用の為の説明書一式、キットを使用して検出される少なくともバイオマーカーの基準値又はベースライン値を提供するチャート、及び試薬を含みうる。

【０５３１】

患者のサンプル中の標的分子の量又は濃度が一旦決定されると、この情報は、LOX阻害療法に対する予測される応答の評価の基礎として使用され得、次に、それは、患者の処置のための好適な方針を示唆する為に使用されうる。該評価は、定性的又は定量的である。

【０５３２】

バイオマーカーの上昇されたレベルは、ベースラン値又は基準値のレベルと比較して、少なくとも10%、15、20、30、40、50、60、70、80、90、又は100%以上を含みうる。１つの実施態様において上昇されたレベルは、ベースライン値又は基準値に対して1

倍以上の差、例えば、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、15、若しくは20、又はそれらの間の任意の範囲、の倍差でありうる。１つの実施態様において、より高いレベルは、ベースラインのレベルに対して1～15倍の差であり、例えば、ベースラインレベルに対して1.5～12倍の差である。更なる実施態様において、より高いレベルは、ベースラインレベルに対して1～7倍の差である。使用される標的分子に依存して、上昇レベルが同じバイオマーカーと異なりうることが理解される。核酸及びタンパク質標的分子が特定の任意のバイオマーカーのために使用される場合、上昇されたレベルは、標的分子について個別に表されていてもよく、又は標的分子の合計若しくは平均として表されていてもよい。

【０５３３】

本発明は、バイオマーカー又は合計若しくは複数のバイオマーカーの上昇値に基づいて、定量的な出力を生成しうる。代替的に、本発明は、見込みのある応答、例えばはい／いいえ；上昇した；上昇されていない；応答者(responder)／非応答者(non-responder)；EULAR基準に基づく、良好、中庸または程度等、に基づいて、定性的な出力を提供しうる。2以上の標的分子のレベルが決定される場合、複合スコアが決定され得、それは、同じ標的分子の参照値の複合スコアと比較されうる。

【０５３４】

或る実施態様において、本発明の方法又は装置がさらに、患者の生理学的測定を調査することを含みうる。

【０５３５】

更なる実施態様において、癌を有する対象を処置するための方法であって、ここで、それは、該癌が参照値と比較してEGFRの過剰発現に関連付けられる以前に決定されており（又は、以前に推定されており）、該方法は、該対象に、本発明のLOX阻害剤の治療的有効量を投与することを含む上記方法を提供する。

【０５３６】

更なる実施態様において、癌を有する対象を処置するための方法であって、ここで、それは、MATN2の発現を示す標的分子が参照値と比較して該対象からのサンプルで増加されることが以前に決定されており（又は、以前に推定されており）、該方法は、該対象に、本発明のLOX阻害剤の治療的有効量を投与することを含む上記方法を提供する。

【０５３７】

更なる実施態様において、癌を有する対象を処置するための方法であって、ここで、それは、ホモ三量体HTRA1の発現を示す標的分子が参照値と比較して該対象からのサンプルで増加されることが以前に決定されており（又は、以前に推定されており）、該方法は、該対象に、本発明のLOX阻害剤の治療的有効量を投与することを含む上記方法を提供する。

【０５３８】

更なる実施態様において、癌を有する対象を処置するための方法であって、ここで、それは、pSMAD2の発現を示す標的分子が参照値と比較して該対象からのサンプルで減少されることが以前に決定されており（又は、以前に推定されており）、該方法は、該対象に、本発明のLOX阻害剤の治療的有効量を投与することを含む上記方法を提供する。

【０５３９】

LOX阻害剤は、EGFR膜局在化を妨害し、EGFRシグナル伝達を遮断し、そして、それによってEGFRの過剰発現に関連付けられる癌における腫瘍成長を抑制する。かくして、LOX阻害剤は、EGFRの過剰発現に関連付けられる癌の処置に特に有用性を有する。

【０５４０】

１つの観点において、本発明は、EGFRの過剰発現に関連付けられる癌の処置又は予防において使用するための、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤に関する。

【０５４１】

他の観点において、本発明は、EGFRの過剰発現に関連付けられる癌の処置又は予防のた

めの医薬品の製造において、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤を使用する方法に関する。

【０５４２】

さらなる観点において、本発明は、対象における癌を処置又は予防する方法であって、該対象に、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を投与することを含み、ここで、該対象が、癌を有し、又はEGFRの過剰発現に関連付けられる癌の素質を有する、上記方法に関する。

【０５４３】

任意的に、該方法は、該対象の生体試料中のEGFRレベルを決定すること、そしてEGFRの存在が該生体試料において過剰発現されている決定された場合に、該対象に、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤を投与することを含みうる。

【０５４４】

「EGFR過剰発現」によって、それは、同じ組織型の非癌性細胞と比較して、癌細胞内又は癌上の（好ましくは表面での）EGFR遺伝子の増加されたコピー又は増加されたEPGRタンパク質の存在を意味する。従って、１つの実施態様において、過剰発現は、蛍光イン・サイチュ(in-situ)ハイブリダイゼーション(FISH：fluorescent in-situ hybridization)によって決定される通り、EGFR遺伝子の少なくとも２倍の増幅として、又は免疫組織化学(IHC：immunohistochemistry)アッセイにおける抗EGFR抗体を用いる陽性染色として定義されうる。加えて又は代替的に、過剰発現は、特異的抗体で標識された細胞膜の画分によって測定されうる；従って、EGFRの過剰発現は、少なくとも1%又は少なくとも2%又は少なくとも3%の膜性染色及び1+(又は2+又は3+)強度、又は少なくとも10%の膜性染色として定義されうる。その上、細胞は、EGFRを発現しない又はEGFRの検出できないレベルを有する細胞、低レベルのEGFRを発現する細胞(約1000～約100,00受容体／細胞)、中程度のレベルのEGFR(約10,000～約100,000受容体／細胞)及び高レベルのEGFRを発現する細胞(約1×106以上の受容体／細胞)として分類されうる。それ故に、本発明のLOX阻害剤を用いての処置に感受性の癌は、EGFR遺伝子の2倍以上の増幅、陽性(1+、2+、又は3+)IHCアッセイ、少なくとも1%又は少なくとも10%の膜性染色、中レベル度又は高レベルのEGFRによって特徴付けられる癌、好ましくは高レベルのEGFRによって特徴付けられる癌細胞、である。好適には、過剰発現は、免疫組織化学(IHC：immunohistochemistry)アッセイにおいて抗EGFR抗体(好ましくは、抗HER1)を用いて決定されうる。

【０５４５】

任意的に、該方法はさらに、該対象の生体試料中のMATN2、pSMAD2、又はMATN2及びpSMAD2の両方のレベルを決定すること、そして、

a) MATN2のレベルが、基準サンプルよりも大きい；

b) pSMAD2のレベルが、基準サンプルよりも低い；又は

c) MATN2のレベルが、基準サンプルよりも大きく、且つpSMAD2のレベルが、基準サンプルよりも低い

場合に、該対象に、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤を投与することの工程を含みうる。

【０５４６】

好適には、該癌は、NSCLC、膵臓癌、扁平上皮癌、皮膚癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、腎臓癌、乳癌、頭頸部癌、神経膠腫、中皮腫、表皮癌、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、及び食道癌、並びに胆管癌、例えば胆管細胞癌、からなる群から選択されうる。

【０５４７】

任意的に、本発明の全ての観点において、該リシルオキシダーゼ阻害剤は、リシルオキシダーゼの成熟を阻害し得、及び／又はリシルオキシダーゼの触媒活性を阻害しうる。好適には、該リシルオキシダーゼ阻害剤は、MAO-A及び／又はMAO-Bを阻害しうる。好適には、MAO-A及び／又はMAO-Bの阻害は、実施例に記載された通り、イン・ビトロ(in vitro)オキシダーゼ-A／-B活性アッセイを用いて、決定されうる。好適には、該リシルオキシダーゼ阻害剤は、DAO及び／又はhERGを阻害しない。

【０５４８】

他の観点において、本発明は、患者集団における癌を処置するために、本発明のリシル

オキシダーゼ阻害剤の感受性率（有効率）を増大させる方法であって、EGFRを過発現する及び任意的に、MATN2及び／又はHTRA1を過発現する亜集団を選択することを含む該方法に関する。任意的に、該亜集団はまた、pSMAD2の低下された発現を示しうる。

【０５４９】

「LOX阻害剤に対する応答性又は感受性の増加された見込み」によって、LOX阻害療法に関連付けられた好ましい効果のより高い予測が意味される。

【０５５０】

さらなる観点において、本発明は、癌を有する対象のための処置レジメンを決定する方法であって、

a) 生体試料中のEGFR(及び任意的に、MATN2又はHTRA1)のレベルを決定すること；そして、

b) EGFR(及び任意的に、増加したMATN2及び／又はHTRA1)のレベルが、基準サンプルと比較して上昇している場合に、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を含む処置レジメンを投与すること治療的有効量を含む処置レジメンを投与すること

を含む上記方法に関する。

【０５５１】

MATN2

【０５５２】

Matrilin2(MATN2：Matrilin2)は、10個のEGF様繰り返しを持つ分泌型タンパク質である(Wagener，R．等 The matrilins-adaptor proteins in the extracellular matrix．FEBS Lett 579，3323-3329，doi：10．1016/j．febslet．2005．03．.018 (2005年))。ヒトMATN2のタンパク質配列は、uniprot(Universal protein resource)参照番号O00339-1から入手されうる。

【０５５３】

有利には、本発明は、組換えヒトMATN2が細胞の表面でのEGFRのレベルを増加させ、従って、MATN2は、EGFで誘発されたEGFR活性を強く高めることを驚くべきことに示した。理論に拘束されることを望まないが、MATN2結合が細胞表面でEGFRをトラップして、活性化のためにEGFにそれを提示すると考えられている。

【０５５４】

LOX阻害剤はEGFRの増加された内部移行(internalisation)をもたらすMATN2の発現を下方制御することができることが驚くべくことに見つけられた。従って、本発明のLOX阻害剤は、基準サンプルと比較してMATN2の上昇されたレベルを有する癌の処置において特に有用性を有しうる。

【０５５５】

好適には、MATN2のレベルは、市販の抗ヒトMATN2抗体(例えば、R&Dから)を用いて、免疫蛍光を用いて決定されうる。例えば、サンプルは、原発抗MATN2抗体とのインキュベーションに付され、匹筒基、蛍光二次抗体(例えば、Life Technologiesから入手可能なもの)、そして次に、レベルが、共焦点イメージングを用いて決定された。MATN2のレベルが増加した場合にも決定されることができるように、同じ手順が基準サンプルについて行われた。

【０５５６】

従って、MATN2(任意的に、EGFRと組み合わせて)は、発明のリシルオキシダーゼ阻害剤での処置のために、癌を患う患者の応答性又は感受性を予測するためのバイオマーカーとして使用されうる。任意的に、1以上の更なるバイオマーカー、例えばpSMAD2、が使用されうる。

【０５５７】

他の観点において、本発明は、患者集団における癌を処置するために、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤の感受性率（有効率）を増大させる方法であって、MATN2の発現が高められた亜集団を選択することを含む上記方法に関する。任意的に、該亜集団はまた、pSMAD2の低下された発現を示しうる。

【０５５８】
さらなる観点において、本発明は、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性の増加された見込みを有する対象を同定する方法であって、
a．該対象の生体試料中のMATN2のレベルを決定すること
を含み、
ここで、基準サンプルと比較して、MATN2の増加されたレベルが、該対象におけるリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性の増加された見込みを示す、上記方法に関する。
【０５５９】
他の観点において、本発明は、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性を有する対象を同定する方法であって、
a．該対象の生体試料中のMATN2のレベルを決定すること
を含み、
ここで、基準サンプルと比較して、MATN2の増加されたレベルが、本発明のリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性を有する対象を同定する、上記方法に関する。
【０５６０】
任意的に、本発明の全ての方法において、該方法はさらに、該対象がリシルオキシダーゼ阻害剤に対する応答性又は感受性の増加された見込みを有すると同定された場合に、リシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を投与する工程を含みうる。
【０５６１】
さらなる観点において、本発明は、癌を有する対象のための処置レジメンを決定する方法であって、
a) 生体試料中のMATN2のレベルを決定すること；そして、
b) MATN2のレベルが、基準サンプルと比較して上昇している場合に、リシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を含む処置レジメンを投与すること
を含む上記方法に関する。
【０５６２】
Smadタンパク質は、複数のシグナル伝達経路を仲介するシグナルトランスデューサー及び転写モジュレーターである。SMAD2は、トランスフォーミング増殖因子(TGF：transforming growth factor)-ベータのシグナルを仲介し、従って、複数の細胞プロセス、例えば細胞増殖、アポトーシス、及び分化、を調節する。このタンパク質は、受容体活性化のためのSmadアンカー(SARA：Smad anchor for receptor activation)タンパク質との相互作用を通じてTGF-ベータ受容体に動員される。TGF-ベータ信号に応答して、このタンパク質はTGF-ベータ受容体によってリン酸化される。ヒトタンパク質配列は、uniprot(Universal protein resource)参照番号Q15796から入手されうる。
【０５６３】
本発明は、LOX欠損細胞におけるSMAD2の強力な活性化と、及びTGFβ1がMATN2 mRNAを下方制御することを驚くべきことに見つけた。理論に拘束されることを望まないが、LOX阻害剤が、MATN2の下方制御をもたらすであろうSMAD2を活性化しうると考えられている。従って、SMAD2の活性化(それは、ホスホ-SMAD2(pSMAD2：phospho-SMAD2)の上方制御によって測定されうる)は、細胞表面でのEGFRの減少をもたらすであろう。従って、SMAD2は、LOX阻害剤での処置に対する応答を決定するためのバイオマーカーとして用いられうる。
【０５６４】
好適には、pSMAD2のレベルは、抗pSMAD2抗体(例えば、Milliporeから市販されているもの)を使用して決定されうる。
【０５６５】
HTRA1
【０５６６】
HTRA1は、成熟TGFβ1を開裂することによってTGFβ1シグナル伝達を阻止すること

が知られている分泌型セリンプロテアーゼである。HTRA1のためのタンパク質配列は、uniprot(Universal protein resource)参照番号Q92743 バージョン1から入手されうる。

【０５６７】

有利には、本発明は、LOXの枯渇が、細胞外ホモ三量体HTRA1、すなわちこの酵素の活性型、のレベルを低下させ、及び、HTRA1は、SMAD2活性を抑制し、且つLOX枯渇細胞におけるMATN2発現を救うことを驚くべきことに示した。理論に拘束されることを望まないが、HTRA1を減少させることは、SMAD2を活性にし、MATN2 mRNAの発現における減少を生じることが考えられている。本発明は、MATN2結合が細胞表面でEGFRをトラップして、活性化のためにEGFにそれを提示することを示した通り、HTRA1の上昇したタンパク質安定性は、LOX阻害剤での処置に対する応答の増加された見込みを示すであろうことが考えられている。従って、HTRA1は、バイオマーカーとして使用されうる。

【０５６８】

従って、該LOX阻害剤は、基準サンプルと比較して、HTRA1の上昇されたレベルを有する癌の処置に特に有用でありうる。

【０５６９】

好適には、HTRA1のレベルは、市販の抗ヒトHTRA1抗体(anti-human HTRA1 antibody，R&D)を用いた免疫蛍光法を用いて決定されうる。例えば、サンプルが原発抗HTRA1抗体、引き続き蛍光二次抗体(例えば、Life Technologiesから入手されるもの)とのインキュベーションに付され得、そして次に、レベルが共焦点イメージングを用いて決定されうる。HTRA1レベルが増加されているかどうかを判断されることができるように、同じ手順が基準サンプルについて実行される。

【０５７０】

さらなる観点において、本発明は、癌を有する対象のための処置レジメンを決定する方法であって、

a) 生体試料中のHTRA1のレベルを決定すること；そして、

b) HTRA1のレベルが、基準サンプルと比較して上昇している場合に、リシルオキシダーゼ阻害剤の治療的有効量を含む処置レジメンを投与すること

を含む、上記方法に関する。

【０５７１】

イン・ビトロ(in vitro)方法

【０５７２】

本発明はまた、細胞におけるEGFRを内部移行する又はEGFR発現を低減するイン・ビトロ(in vitro)方法であって、該細胞を本発明のLOX阻害剤と接触させる工程を含む上記方法を提供する。

【０５７３】

他の観点において、本発明はさらに、細胞におけるMATN2発現を下方制御するイン・ビトロ(in vitro)方法であって、該細胞を本発明のLOX阻害剤と接触させる工程を含む上記方法を提供する。

【０５７４】

さらなる観点において、本発明はまた、細胞を本発明のLOX阻害剤と接触させることを含む、細胞におけるpSMAD2を上方制御することを提供する。

【０５７５】

好適には、全ての観点において、該細胞は、細胞株、好ましくは哺乳動物細胞株、でありうる。

【０５７６】

好適には、該細胞は、癌細胞、好ましくはEGFRの過剰発現に関連付けられる癌細胞、でありうる。

【０５７７】

例えば癌の処置のための組み合わせ治療

【０５７８】
LOX阻害は、他の薬物の有効性を改善するため、又は多数のメカニズムを通じて薬物処置に対する耐性に対処するための有用な方法であることができる。LOXのsiRNAとの特異的阻害は、喉頭癌Hep-2細胞のアポトーシスを誘発し、及び化学療法薬、例えばシスプラチン(Dong，Lu等　2014年)に対する且つ放射線(Dong，Xin等　2014年)に対するHep-2細胞の感受性を高める。LOXの発現及び分泌は、電離放射線(IR：ionizing　radiation)及び低酸素症に応答して増加され、LOXが、致死量未満で照射された腫瘍細胞及び腫瘍の進行におけるIR誘発性の移動性表現型に寄与しうることを示唆し；それ故に、LOX阻害剤は、放射線療法と組み合わせて用いられて、減らされた放射線量を受け取る周囲組織における副作用を減らすことができる(Shen，Sharma等　2014年)。LOX及びLOXL2阻害は、腫瘍環境において、血管透過性を変化させたり、又は脈管構造を正常化したりすることができ、それは薬物の送達又は有効性(Ingber及びMammoto　2014年)，(Marshall，Spangler等　2012年)、例えば、卵巣癌の異種移植及び化学療法剤、例えばタキソール、を用いた肺同種移植マウスモデルにおいて処置の改善された有効性(Zaffryar-Eilot，Marshall等　2013年)、を高めることができる(Ingber及びMammoto　2014年)，(Marshall，Spangler等　2012年)。リシルオキシダーゼの薬理学的阻害は薬物送達を改善し、且つ抗VEGF耐性腫瘍における薬物送達及び治療応答に対するVEGFアブレーションの悪影響を逆転させた(Roehrig等　2017年)。細胞外マトリックスは、化学療法剤に対する耐性において重要な役割を果たすことが提案されている。(ECMの代理として)コラーゲンにおいて成長された細胞についてのLOXの阻害は、化学療法剤、例えばエルロチニブ、シスプラチン又はメトトレキサート、に対するコラーゲン依存性の増加された耐性を逆転させることが示されている(Smith及びHolzer　2010年)。薬物の拡散及び有効性が、3D細胞培養(2Dでない)におけるECMに対するLOX及びLOXLsの酵素作用により低下され、及びドキソルビシン及びパクリタキセルに対する感受性はBAPNでの阻害によって回復されることができる(Schuetze，Roehrig等　2015年)。LOX阻害剤はゲムシタビンと相乗作用して腫瘍を殺し、且つ膵臓マウスモデルにおいて腫瘍のない生存を有意に延長した。これは、間質の変化に関連付けられ、且つマクロファージ及び好中球の腫瘍内への浸潤を増加した。それ故に、標的であるLOXは、外科的に切除可能な疾患における結果を改善する可能性がある(Miller，Morton等　2015年)。

【０５７９】
本発明の化合物は、治療効果を提供するために単独で使用されうる。本発明の化合物はまた、1以上の追加の抗腫瘍剤及び／又は放射線療法と組み合わせて使用されうる。

【０５８０】
そのような化学療法は、抗癌剤の下記のカテゴリーの1つ以上を含みうる：
(i)　抗増殖薬／抗悪性腫瘍薬、及びそれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、ウラシルマスタード、ベンダムスチン、メルファラン、クロラムブシル、クロルメチン、ブスルファン、テモゾラミド、ニトロソウレア、イホスファミド、メルファラン、ピポブロマン、トリエチレン－メラミン、トリエチレンチオホスポラミン(triethylenethiophoporamine)、カルムスチン、ロムスチン、ストロプトゾシン及びダカルバジン）；代謝拮抗物質（例えば、ゲムシタビン、及び葉酸代謝拮抗薬、例えばフルオロピリミジン様5－フルオロウラシル及びテガフール、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シメトコレキサート、ペメトレキセド、ロイコボリン、シトシンアラビノシド、フロクスウリジン、シタラビン、6－メルカプトプリン、6－チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、及びゲムシタビン、並びにヒドロキシ尿素、並びにトリフルラシルを有するトリフルリジン；抗生物質（例えば、アントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン、ミトラマイシン）；有糸分裂阻害薬（例えば、ビンカアルカロイド、例えば
ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビン、並びにタキソイド、例

えばタキソール及びタキソテール、並びにポロキナーゼ阻害剤；エリブリン)；プロテアソーム阻害剤、例えばカーフィルゾミブ及びボルテゾミブ；インターフェロン療法；並びに、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エピポドフィロトキシン、例えばエトポシド及びテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン、及びカンプトテシン）；
ブレオマイシン、ダクチノマイシン、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、ara－C、パクリタキセル(Taxol(商標))、ナブパクリタキセル、ドセタキセル、ミトラマイシン、デオキシコ－ホルマイシン、マイトマイシンC、L－アスパラギナーゼ、インターフェロン(特に、IFN-アルファー)、エトポシド、テニポシド、DNA脱メチル化剤（例えば、アザシチジン又はデシタビン）：並びに、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC：histone de-acetylase)阻害剤(例えば、ボリノスタット、MS-275、パノビノスタット、ロミデプシン、バルプロ酸、モセチノスタット(MGCD0103)、及びプラシノスタットSB939；並びに、ベリノスタット、パノビノスタット)；トラベクチン；
(ii) 細胞分裂阻害剤、例えば抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン）、抗アンドロゲン剤（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及びシプロテロンアセテート）、LHRHアンタゴニスト、又はLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、及びブセレリン）、プロゲストゲン（例えば、メゲストロールアセテート）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、及びエキセメスタンのような）、並びに5α-レダクターゼの阻害剤、例えばフィナステリド；並びに、ナベルベン、CPT-ll、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、シクロホスファミド、イフォサミド、及びドロロキサフィン；並びに、アビラテロン、エンザルタミド；ソマトスタチンの類似体、例えばランレオチド；
(iii) 抗侵入剤、例えばダサチニブ及びボスチニブ(SKI-606)、並びにメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化受容体機能の阻害剤、又はヘパラナーゼに対する抗体；
(iv) 増殖因子機能の阻害剤：例えば、そのような阻害剤は、増殖因子抗体及び増殖因子受容体抗体、例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ[Herceptin(商標)]、抗HER2抗体ペルツズマブ；抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばゲフィチニブ、エルロチニブ、6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI 1033)、アファチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ、及びロシレチニブ）、erbB2 チロシンキナーゼ阻害剤、例えばラパチニブ）、並びに共刺激分子に対する抗体、例えばCTLA-4、4-lBB及びPD-1、又はサイトカインに対する抗体（IL-I0、TGF-ベータ）；線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーの阻害剤、例えばポナチニブ、ニンテダニブ、レンバチニブ、ドビチニブ、ルシタニブ、ダヌセルチニブ(danusertinib)、ブリバチニブ、エルダフィチニブ、PD173074、PD-166866、AZD4547、BGJ398、LY2874455、TAS-120、ARQ 087、BLU9931、DEBIO 1347、FGF401、BAY-1163877、FIIN-2、H3B-6527、PRN1371、BLU554、S49076、SU5416、SU6668、ENMD-2076、GP-369、IMCA1、PRO-001、R3mab；FGFリガンド結合をブロックする抗体（リガンドトラップ）、例えばFP-1039；FGFR二量体化を妨げる抗体、例えばMFGR1877S；FGFRファミリーをターゲットとする抗体－薬物コンジュゲート、例えばBAY1187982；肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；インスリン成長因子ファミリーの阻害剤；細胞アポトーシスのタンパク質レギュレーターのモジュレーター（例えば、Bcl-2阻害剤）；血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、例えばイマチニブ及び／又はニロチニブ(AMN107)；
セリン／スレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、Ras／Rafシグナル伝達阻害剤、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、
シグナル伝達などの阻害剤、ソラフェニブ、チピファルニブ及びロナファーニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ）、MEKを介した細胞シグナル伝達の阻害剤（例えば、トラメ

チニブ、コビメチニブ）及び／又はAKTキナーゼ、c-kit阻害剤、abl キナーゼ阻害剤、例えばポナチニブ、PI3キナーゼ阻害剤、Plt3キナーゼなどの阻害剤、CSF-1Rキナーゼ阻害剤、IGF受容体、キナーゼ阻害剤；オーロラ(aurora)キナーゼ阻害剤及びサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、例えばCDK2及び／又はCDK4阻害剤、又はCDK4／CDK6阻害剤、例えばパルボシクリブ；CCR2、CCR4又はCCR6のアンタゴニスト；mTORキナーゼ阻害剤、例えばエベロリムス；ヤヌス(Janus)キナーゼファミリー阻害剤、例えばルキソリチニブ；ブラントン(Brunton)のチロシンキナーゼ阻害剤、例えばイブルチニブ；未分化リンパ腫キナーゼ-ALK、例えばセリチニブ、クリゾチニブ、アレクチニブ；c-Metキナーゼ阻害剤、例えばカボザンチニブ；ヘッジホッグ(hedgehog)シグナル伝達経路阻害剤、例えばビスモデギブ及びソニデギブ；並びにRAFキナーゼ阻害剤、例えばBAL3833、又は国際公開第2006043090号パンフレット、国際公開第WO2009077766号パンフレット、国際公開第WO2011092469号パンフレット、又は国際公開第WO2015075483号パンフレットに記載されている他のRAF阻害剤；

(v) 抗血管新生剤、例えば血管内皮増殖因子の効果を阻害するもの[例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ(Avastin(商標))、抗VEGF2抗体ラムシルマブ；組換え融合タンパク質ジブ－アフリベルセプト(ziv-aflibercept)]；サリドマイド；ポマリドマイド；レナリドマイド；並びに、例えばVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えばレゴラフェニブ、バンデタニブ、バタラニブ、スニチニブ、アキシチニブ及びパゾパニブ、並びにレンバチニブ；

(vi) 遺伝子治療アプローチ、例えば異常な遺伝子、例えば異常なp53又は異常なBRCA1若しくはBRCA2、を置き換えるアプローチを含む遺伝子治療アプローチ；腫瘍溶解性ウィルス、例えばタリモジーン・ラハーパレプベック(talimogene laherparepvec)；

(vii) 免疫療法アプローチ、例えば抗体療法を含むアプローチ、例えばデノスマブ、オビヌツズマブ、ブリナトムマブ、ジヌツキシマブ、イダルシズマブ、ダラツムマブ、ネシツムマブ、エロツズマブ、オララツマブ、アレムツズマブ、リツキシマブ、イブリツモマブ チウクセタン(Zevalin(登録商標))、及びオファツムマブ；インターフェロン、例えばインターフェロンα、ペグインターフェロンα-2b；インターロイキン、例えばIL-2（アルデスロイキン）；インターロイキン阻害剤、例えばIRAK4阻害剤；癌ワクチン、例えば予防ワクチンと処置ワクチンを含む癌ワクチン、例えばHPVワクチン、例えばガーダシル、サーバリックス、オンコファージ、シプリューセル(Sipuleucel)-T(Provenge)；gp100；樹状細胞ベースのワクチン(例えば、Ad.p53 DC)；トール様受容体モジュレーター、例えばTLR-7又はTLR-9アゴニスト；PD-1、PD-L1、PD-L2、及びCTL4-Aモジュレーター(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ)、抗体及びワクチン；他のIDO阻害剤(例えば、インドキシモド(indoximod))；抗PD-1モノクローナル抗体(例えば、MK-3475及びニボルマブ)；抗PDL1モノクローナル抗体(例えば、MEDI-4736及びRG-7446)；抗PDL2モノクローナル抗体；並びに、抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ(ipilumumab))；抗体薬物複合体、例えば、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン；

(viii) 細胞毒性剤、例えばフルダリビン(フルダラ(fludara))、クラドリビン、ペントスタチン(Nipent(商標))；

(ix) 標的療法、例えばPI3K阻害剤、例えばイデラリシブ及びペリフォシン；SMAC（second mitochondriaderived activator of caspases：カスパーゼのミトコンドリア由来の2番目の活性化因子）模倣薬（アポトーシスタンパク質(IAP：Inhibitor of Apoptosis Proteins)アンタゴニスト(IAPアンタゴニスト)の阻害剤としても知られている）。これらの薬剤は、例えばXIAP、cIAP1及びcIAP2、を抑制するように作用し、そしてそれによって、細胞アポトーシス経路を再確立する。特定のSMAC模倣薬は、ビリナパント(Birinapant)(TL32711，TetraLogic Pharmaceuticals)、LCL161(Novartis)、AEG40730(Aegera Therapeutics)、SM-164(University of Michigan)、LBW242(Novartis)、ML101(Sanford-Burnham Medical Research Institute)、AT-406(Ascenta Therapeutics／University of Michigan)、GDC-0917(Genentech)、AEG

35156(Aegera Therapeutic)、及びHGS1029(Human Genome Sciences)；並びに、ユビキチンプロテアソーム系を標的とする薬剤(UPS：ubiquitin proteasome system)、例えばボルテゾミブ、イキサゾミブ、カーフィルゾミブ、マリゾミブ(NPI-0052)、及びMLN9708；並びに、DNA修復阻害剤、例えばオラパリブ、ルカパリブ(rucaparib)；抗アポトーシスBCLタンパク質ファミリー阻害剤、例えばベネトクラックス(venetoclax)を包含する。

(xii) キメラ抗原受容体、抗癌ワクチン、及びアルギナーゼ阻害剤。

【０５８１】

追加の抗腫瘍剤は、単一の薬剤、又は本明細書にリストされた追加の1以上の剤でありうる。

【０５８２】

本発明の化合物と一緒に用いられうる特定の抗癌剤には例えば、下記を包含する：

そのような併用治療は、処置の個々の成分の同時、逐次、又は別々に投与によって達成されうる。そのような組み合わせ製品は、本発明の化合物を本明細書の上記の治療上有効な投与量範囲内で使用し、他の医薬活性剤をその承認された投与量範囲内で使用する。

【０５８３】

本明細書において、語「組み合わせ」が使用される場合に、それは同時、別々又は逐次の投与を云うと理解されるべきである。本発明の１つの観点において、「組み合わせ」は、同時投与を云う。他の観点において、本発明の「組み合わせ」は、別々の投与を云う。本発明の更なる観点において、「組み合わせ」は逐次投与を云う。投与が逐次又は別々である場合に、第２の成分の投与の遅延は、組み合わせの有益な効果を失うようなものであってはならない。

【０５８４】

併用処置が用いられる幾つかの実施態様において、本発明の化合物の量及び他の１以上の医薬的に活性な薬剤の量は、組み合わされる場合に、患者における標的障害を処置するために治療上有効である。この文脈において、組み合わされた量が、組み合わされたときに、障害の症状又は他の有害な影響を低減又は完全に緩和するのに、障害を治癒するのに、障害を逆転するのに、障害を完全に停止するのに、又は障害の進行を遅延するのに、又は障害が悪化する危険性を減らすのに十分である場合に、該組み合わされた量は「治療的有効量」である。典型的には、そのような量は、例えば、本発明の化合物について本明細書に記載された投与量範囲及び他の医学的に活性な１以上の化合物の承認又は別の方法で公開された１以上の投与量範囲から始めることにより、当業者により決定されうる。

【０５８５】

本発明のさらなる観点において、癌の併合処置において使用するための、本明細書の上部で定義された本発明の化合物及び本明細書の上部で定義された追加の抗癌剤が提供される。

【０５８６】

本発明のさらなる観点において、癌の併合処置のための、本明細書の上部で定義された本発明の化合物と本明細書の上部で定義された追加の抗癌剤とを含む医薬製品が提供される。

【０５８７】

本発明のさらなる観点において、癌を患うヒト又は動物の対象の処置の方法であって、該対象に、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療的有効量を、本明細書の上記で定義された追加の抗癌剤と一緒に、同時に、逐次に、又は別々に投与することを含む上記方法が提供される。

【０５８８】

本発明のさらなる観点において、癌の処置において、本明細書の上部で定義された追加の抗癌剤と一緒に、同時に、逐次に、又は別々に使用するための本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

【０５８９】

本発明の化合物はまた、放射線療法と組み合わせて使用されうる。好適な放射線療法処置は例えば、X線治療、陽子線治療又は電子線治療を包含する。放射線療法はまた、放射性核種剤、例えば^{131}I、^{32}P、^{90}Y、^{89}Sr、^{153}Sm、又は^{223}Raの使用を含みうる。そのような放射性核種療法は、よく知られており、且つ市販されている。

【０５９０】

本発明のさらなる観点において、放射線療法と組み合わせて癌の処置において使用するための、本明細書の上部で定義された本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩が提供される。

【０５９１】

本発明のさらなる観点において、癌を患うヒト対象又は動物対象の処置の方法であって、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療的有効量を、放射線療法と同時に、逐次に、又は別々に、該対象に投与することを含む上記方法が提供される。

【０５９２】

合成

【０５９３】

下記の合成方法の説明において、且つ出発物質を調製するために使用される参照合成方法において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間及び後処理の選択を包含する提案された全ての反応条件が当業者によって選択されることができることが理解されるべきである。

【０５９４】

分子の様々な部分に存在する官能基は、利用される試薬及び反応条件に適合しなければならないことは、有機合成の当業者によって理解される。

【０５９５】

必要な出発物質は、有機化学の標準的な手順によって得られうる。そのような出発物質の調製は、下記の代表的なプロセスの変形と関連して、且つ付随する実施例において記載されている。代替的に、必要な出発物質は、有機化学者の通常の技術の範囲内である、例示された手順と類似の手順によって入手可能である。

【０５９６】

以下に定義されている方法における本発明の化合物の合成中に、又は或る出発物質の合成中に、それらの望ましくない反応を防ぐために或る置換基を保護することが望ましい場合があることが理解されるだろう。当業者である化学者は、そのような保護がいつ必要とされるか、そしてそのような保護基がどのようにして配置され得、そして後で除去されうることを理解するであろう。

【０５９７】

保護基の例については、該課題に関する多くの一般的なテキストの1つ、例えば、Theodora Greenによる「Protective Groups in Organic Synthesis」(発行所：John Wiley & Sons)を参照。保護基は、問題の保護基の除去のために適切であるとして、文献に記載されているか、又は当業者である化学者に既知の任意の慣用的な方法によって除去されうる。そのような方法は、分子の他の場所での基の妨害を最小限にして保護基の除去をもたらすように選択される。

【０５９８】

従って、反応物が、例えば基、例えばアミノ、カルボキシ又はヒドロキシを含む場合に、本明細書において言及される幾つかの反応において該基を保護することが望ましい場合がある。

【０５９９】

例として、アミノ基又はアルキルアミノ基の為の好適な保護基は例えば、アシル基、例えばアルカノイル基、例えばアセチル又はトリフルオロアセチル、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、又はt－ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、又はアロイル基、例えばベンゾイル、である。上記の保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変

わる。従って、例えば、アシル基、例えばアルカノイル又はアルコキシカルボニル基又はアロイル基は、例えば好適な塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム又は水酸化ナトリウム、での加水分解によって除去されうる。代替的に、アシル基、例えばter-ブトキシカルボニル基は、例えば好適な酸、例えば塩酸、硫酸又はリン酸又はトリフルオロ酢酸、での処理によって除去されうる。そして、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル基、は、例えば触媒、例えば炭素上のパラジウム、上での水素化によって、又はルイス酸、例えばBF3.OEt2、での処理によって除去されうる。第一級アミノ基の為の好適な代替的な保護基は例えばフタロイル基であり、それは、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミン、での又はヒドラジンでの処理によって除去されうる。

【０６００】

ヒドロキシ基の為の好適な保護基は例えば、アシル基、例えばアルカノイル基、例えばアセチル、アロイル基、例えばベンゾイル基、又はアリールメチル基、例えばベンジル基、である。上記の保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変わる。従って、例えば、アシル基、例えばアルカノイル又はアロイル基、は、例えば好適な塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えばリチウム、水酸化ナトリウム又はアンモニア、での加水分解によって除去されうる。代替的には、アリールメチル基、例えばベンジル基は、例えば触媒、例えば炭素上のパラジウム、上での水素化によって除去されうる。

【０６０１】

カルボキシ基の為の好適な保護基は例えば、エステル化基、例えばメチル基又はエチル基、であり、それは、例えば塩基、例えば水酸化ナトリウム、での加水分解によって除去され得、又は例えばt－ブチル基は、酸、例えば有機酸、例えばトリフルオロ酢酸、での処置によって除去され得、又は例えばベンジル基は、触媒、例えば炭素上のパラジウム、での水素化によって除去されうる。

うる。

【０６０２】

樹脂はまた、保護基として使用されうる。

【０６０３】

I．架橋化ピペリジン4-オン誘導体の調製のための一般的な方法

方法A

【０６０４】

ジメチルスルホキシド(1～2.5M)中のアニリン(1～1.2当量)、2-シクロヘキセン-1-オン(1.6～2.5当量)、L-又はD-プロリン(0.3当量)、及び37％の水性ホルムアルデヒド(1当量)の溶液が、室温で又は50℃で、最大24時間撹拌された。室温に冷やされた後、混合物が酢酸エチルで希釈され、次に、水、そして塩水で洗われた。有機相が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、又は場合によっては、シクロヘキサンからの再結晶によって、精製された。該生成物は、純粋で得られたか、又は場合によっては、2-シクロヘキセン-1-オンでコンタミされていた。後者の場合、それは、更なる精製無しに、次の工程において使用された。

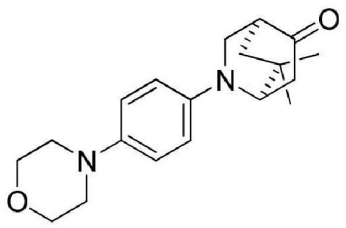
【０６０５】

中間体：

(1R,4S)-7,7-ジメチル-2-(4-モルホリノフェニル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン

【０６０６】

【化６２】



(A-1)

【０６０７】

一般的な方法Aを用いて、ジメチルスルホキシド(10mL)中の4-モルホリノアニリン(1g，5.6mmol)、4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン(982μL，7.47mmol)、L-プロリン(161mg，1.4mmol)及び37%の水性ホルムアルデヒド(349μL，4.67mmol)の溶液が、50℃で、24時間撹拌された。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、(1R,4S)-7,7-ジメチル-2-(4-モルホリノフェニル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン(889mg，50%)が得られた。

【０６０８】

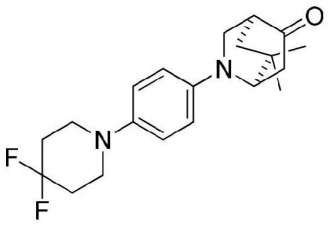
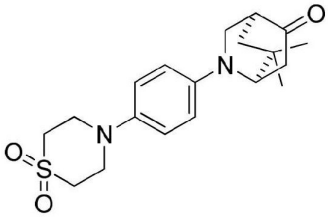
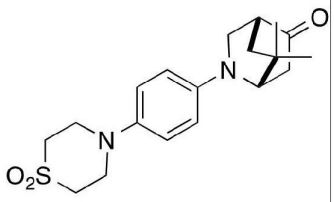
^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ6.97-6.92 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.92 (t, 1H, J = 2.9 Hz), 3.85-3.81 (m,4H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.71 (dd, 1H, J = 19.0, 3.3 Hz), 2.53 (p, 1H, J = 2.8 Hz), 2.42 (dd, 1H, J = 19.0, 3.3 Hz), 1.82 (dd, 1H, J = 13.8, 3.2Hz), 1.74 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。HRMS：$C_{19}H_{27}N_2O_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 315.2028；実測値 315.2118

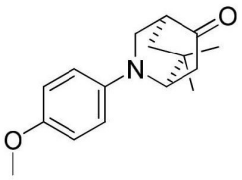
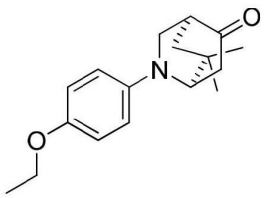
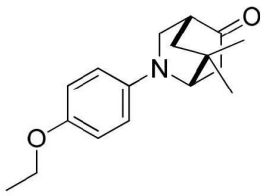
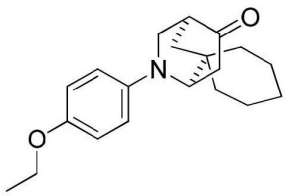
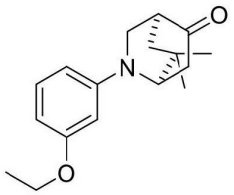
【０６０９】

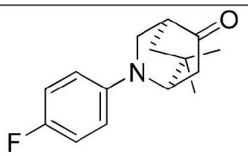
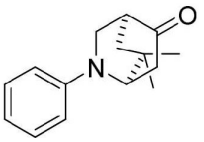
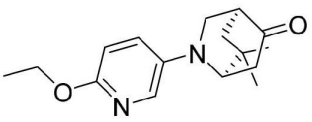
下記の中間体化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。必要な出発物質は、市販されているか、文献に記載されているか、又は過度の実験無しに有機合成の当業者によって容易に合成された。

【０６１０】

【表１】

化合物	構造	名称	分析データ
A-2		(1R,4S)-2-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	HRMS：C20H27N2OF2についての計算値 [M+H]+ 349.2047；実測値 349.2114
A-3		(1R,4S)-2-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.63 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 3.79 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 3.62 (t, 4H, J= 5.2 Hz), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.15 (t, 4H, J=5.3 Hz), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.78 (d, 2H, J = 3.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。HRMS：C19H27N2O3Sについての計算値 [M+H]+ 363.1698；実測値 363.1803.
A-4		(1S,4R)-2-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.92 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 6.65 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 3.91 (s, 1H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.63 (d, 1H, J=18.8 Hz), 2.51 (pseudo s, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.70 (dd, 1H, J = 13.7 及び 3.2 Hz), 1.63 (dd, 1H, J= 13.8 及び 2.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。HRMS：C19H27N2O3Sについての計算値 [M+H]+ 363.1664；実測値 363.1731.

A-5		(1R,4S)-2-(4-メトキシフェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 – 6.83 (m, 2H), 6.65 – 6.58 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.63 (p, J = 2.8 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 18.8, 3.3 Hz, 1H), 1.77 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).
A-6		(1R,4S)-2-(4-エトキシフェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 – 6.76 (m, 2H), 6.69 – 6.50 (m, 2H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 18.9, 2.1 Hz, 1H), 2.62 (p, J = 2.8 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 18.9, 3.2 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).
A-7		(1S,4R)-2-(4-エトキシフェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	A-6 と同じ ^{1}H NMR データ
A-8		(1R,4S)-2-(4-エトキシフェニル)-2-アザスピロ[ビシクロ[2.2.2]オクタン-7,1'-シクロヘキサン]-5-オン	精製無しに使用された
A-9		(1R,4S)-2-(3-エトキシフェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	精製無しに使用された

A-10		(1R,4S)-2-(4-フルオロフェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 – 6.85 (m, 2H), 6.62 – 6.52 (m, 2H), 3.77 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 18.9, 2.1 Hz, 1H), 2.64 (p, J = 2.8 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 15.4, 3.5 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).
A-11		(1R,4S)-7,7-ジメチル-2-フェニル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.78 – 6.70 (m, 3H), 3.93 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 2H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 1.83 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z 230 (M +H)+.
A-12		(1R,4S)-2-(6-エトキシピリジン-3-イル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 2.49 (dd, *J* = 18.9, 3.3 Hz, 1H), 1.79 (app. d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). MS (ES^+) m/z = 275 $[M+H]^+$.

【０６１１】

II．架橋化ホモピペラジノン誘導体の調製のための一般的な方法

方法B(シュミット(Schmidt)反応)

濃硫酸(0.4～1M)中の架橋化ピペリジン4-オン(1当量)の0℃での撹拌溶液に、アジ化ナトリウム(1.5～2.5当量)が注意深く加えられた。反応混合物が、0℃で撹拌され、又は30分後に室温まで温められ、そして、30分～2時間、室温で撹拌された。次に、混合物が、0℃に冷やされ、氷で希釈され、水酸化ナトリウムペレット(又は、水酸化ナトリウムの3M水性溶液)の注意深い添加によって塩基性にされ、そしてジクロロメタン(又は、酢酸エチル)で抽出された。一緒にされた有機層が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、酢酸エチル中のメタノールのグラジエント(又は、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエント、又はジクロロメタン中の酢酸エチルのグラジエント)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製されて、2つの個々の位置異性体を与えた。幾つかの場合において、該位置異性体は、分離されることができず、そして混合物として次の工程において用いられた。

【０６１２】

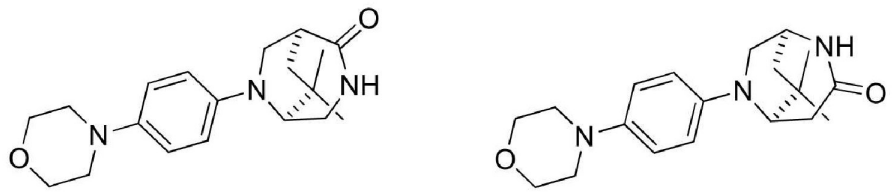
中間体：

(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン；及び

(1S,5R)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン

【０６１３】

【化６３】



(B1a) (B1b)

【０６１４】

方法Bを用いて、濃硫酸(17mL)中の(1R,4S)-7,7-ジメチル-2-(4-モルホリノフェニル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン(885mg，2.89mmol)の溶液を、アジ化ナトリウム(365mg，5.62mmol)と反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、260.6mgの(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン(27%)及び145.6mgの(1S,5R)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン(17%)が得られた。

【０６１５】

(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン (B1a)

^{1}H NMR (500 MHz,MeOD-d_4) δ 7.01-6.96 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 3.88-3.81(m, 5H), 3.55 (dd, 1H, J = 13.5, 3.1 Hz), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H),3.05-2.99 (m, 4H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.71 (dd, 1H, J = 14.3,5.8 Hz), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。HRMS：$C_{19}H_{28}N_3O_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 330.2137；実測値 330.2187

【０６１６】

(1S,5R)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン (B1b)

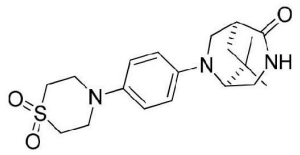
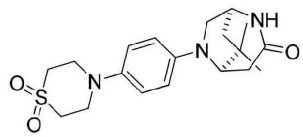
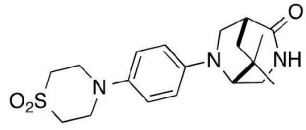
^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4)δ 6.99-6.94 (m,2H), 6.76-6.71 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.54 (dd, 1H, J = 11.0, 4.1 Hz), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 4H), 2.83 (dd, 1H, J = 18.7, 3.2Hz), 2.74-2.67 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.76 (dd, 1H, J = 14.4, 5.0 Hz), 1.17(s, 3H), 1.06 (s, 3H)。HRMS：$C_{19}H_{28}N_3O_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 330.2137；実測値 330.2176

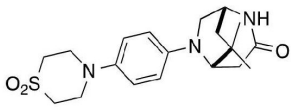
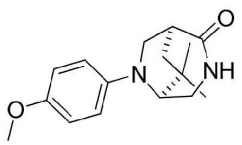
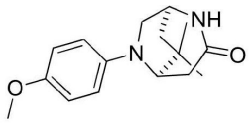
【０６１７】

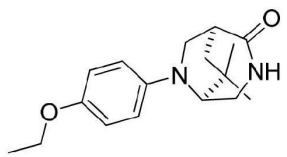
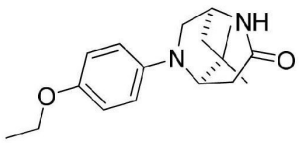
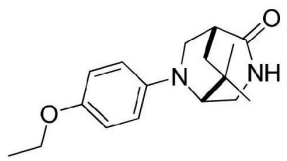
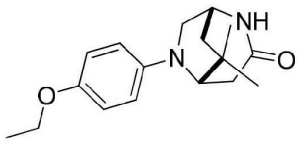
下記の中間体化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

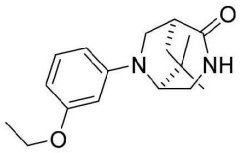
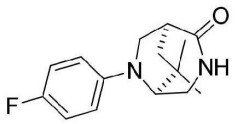
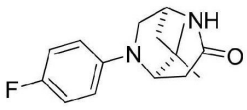
【０６１８】

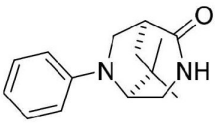
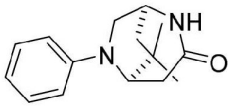
【表２】

化合物	構造	名称	分析データ
B2a		(1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14 (br s, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.72-6.66 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.17-3.10 (m, 5H), 2.67-2.63 (m, 1H), 1.73 (d, 1H, J= 14.1 Hz), 1.54 (dd, 1H, J=14.2 及び 5.9 Hz), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。HRMS：$C_{19}H_{28}N_3O_3S$についての計算値 $[M+H]^+$ 378.1807；実測値 378.1868
B2b		(1S,5R)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 6.64 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 3.72-3.58 (m, 5H), 3.52 (t, 1H, J= 3.6 Hz), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.15 (t, 4H, J= 5.3 Hz), 2.82 (2x dd, 2H, J= 18.5 及び 3.7 Hz), 1.95 (d, 1H, J= 14.4 Hz), 1.72 (dd, 1H, J= 14.3 及び 5.1 Hz), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。HRMS：$C_{19}H_{28}N_3O_3S$ についての計算値 $[M+H]^+$ 378.1807；実測値 378.1867.
B3a		(1R,5R)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン-2-オン	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14 (br s, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.71-6.66 (m, 2H), 3.79 (t, 1H, J=3 Hz), 3.55-3.50 (m, 4H), 3.36-3.26 (m, 3H), 3.17-3.09 (m, 5H), 2.67-2.63 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.54 (dd, 1H, J=14.1 及び 6.0 Hz), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。HRMS：$C_{19}H_{28}N_3O_3S$についての計算値 $[M+H]^+$ 378.1848；実測値 378.1851

B3b		(1R,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.67-6.62 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 6H), 3.41 (dd, 1H, J= 11 及び 3.9 Hz), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.64 (dd, 1H, J= 18.4 及び 3.1 Hz), 2.46 (dd, 1H, J= 18.4 及び 4.3 Hz), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.64 (dd, 1H, J= 14.2 及び 5.1 Hz), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。HRMS：$C_{19}H_{28}N_3O_3S$についての計算値 $[M+H]^+$ 378.1845；実測値 378.1851
B4a		(1*S*,5*S*)-6-(4-メトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 – 6.76 (m, 2H), 6.71 – 6.56 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.55 (dt, *J* = 9.3 及び 1.5 Hz, 1H), 3.49 (dt, *J* = 12.7 及び 2.8 Hz, 1H), 3.43 (ddd, *J* = 12.7, 3.0 及び 1.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 10.8 及び 4.9 Hz, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 1.94 (dt, *J* = 14.3 及び 1.8 Hz, 1H), 1.65 (dd, *J* = 14.3 及び 5.9 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。HRMS：$C_{16}H_{22}N_2NaO_2$ についての計算値 $[M+Na]^+$ 297.1573；実測値 297.1563
B4b		(1*S*,5*R*)-6-(4-メトキシフェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 6.70 – 6.57 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 3H), 2.90 – 2.69 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.70 (dd, *J* = 14.3 及び 4.9 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。HRMS：$C_{16}H_{22}N_2NaO_2$ についての計算値 $[M+Na]^+$ 297.1573；実測値 297.1562

B5a		(1*S*,5*S*)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 – 6.82 (m, 2H), 6.68 – 6.61 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (dt, *J* = 10.8 及び 1.7 Hz, 1H), 3.49 (dt, *J* = 12.6 及び 2.8 Hz, 1H), 3.44 (ddd, *J* = 12.6, 3.1 及び 1.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 10.8 及び 4.9 Hz, 1H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 1.95 (dt, *J* = 14.3 及び 1.8 Hz, 1H), 1.65 (dd, *J* = 14.3 及び 5.9 Hz, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。HRMS：$C_{17}H_{25}N_2O_2$ についての計算値 $[M+H]^+$ 289.1911；実測値　289.1911
B5b		(1*S*,5*R*)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.68 – 6.51 (m, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 3H), 2.90 – 2.72 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.69 (dd, *J* = 14.3 及び 4.9 Hz, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。HRMS：$C_{17}H_{24}N_2NaO_2$ についての計算値　$[M+Na]^+$ 311.7300；実測値 311.1721
B6a		(1R,5R)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン	B5a として
B6b		(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン	B5b として

B7		(1S,5S)-6-(3-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.32 (td, J = 8.0 及び 2.2 Hz, 2H), 6.25 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.53 (dt, J = 12.6 及び 2.6 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 12.6, 3.2 及び 1.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.0 及び 4.6 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 14.4 及び 6.1 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。HRMS：C17H25N2O2 についての計算値 [M+H]+ 289.1911；実測値 289.1900
B8a		(1S,5S)-6-(4-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 – 6.85 (m, 2H), 6.69 – 6.48 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 3.43 (ddd, J = 12.7, 3.2 及び 1.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.8 及び 4.8 Hz, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 1.96 (dt, J = 14.4 及び 1.8 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 14.4 及び 6.0 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。HRMS：C15H20FN2O についての計算値 [M+H]+ 263.1554；実測値 263.1557
B8b		(1S,5R)-6-(4-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 6.65 – 6.49 (m, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.50 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 2.82 (qd, J = 18.6 及び 3.7 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 14.4 及び 5.1 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。HRMS：C15H20FN2O についての計算値 [M+H]+ 263.1554；実測値 263.1557

B9a		(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.77 – 6.69 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 11.0 及び 2.0 Hz, 1H), 3.55 (dt, J = 12.6 及び 2.7 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 12.6, 3.4 及び 1.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 11.0 及び 4.7 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.98 (dt, J = 14.3 及び 1.9 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 14.4 及び 6.1 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。LRMS (ESI) m/z 245 (M+H)+.
B9b		(1S,5R)-9,9-ジメチル-6-フェニル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (br, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.75 – 6.66 (m, 3H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 18.6 及び 3.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 18.6 及び 4.2 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 14.3 及び 2.2 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 14.4 及び 5.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。LRMS (ESI) m/z 245 (M +H)+.

【０６１９】

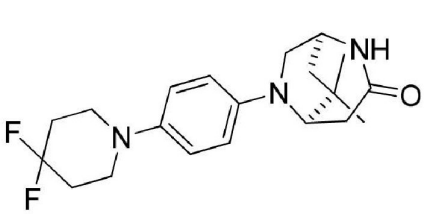
中間体：

(1S,5S)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン；及び、

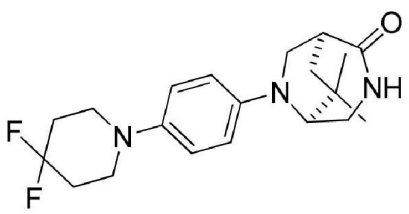
(1S,5R)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン

【０６２０】

【化６４】



(B10a)



(B10b)

【０６２１】

方法Bを用いて、濃硫酸(25mL)中の(1R,4S)-2-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン(329.6mg，0.946mmol)の溶液を、アジ化ナトリウム(123mg，1.89mmol)と反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、(1S,5S)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1

-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オンと(1S,5R)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン(38%)との129mgの混合物が得られ、そして、更なる精製無しに次の工程において用いられた。HRMS：$C_{20}H_{28}N_3OF_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 364.2156；実測値 364.2110.

【０６２２】

方法C(ベックマン反応)

架橋化ピペリジン4-オン(1当量)、ヒドロキシルアミンの塩酸塩(5当量)、トリエチルアミン(5当量)、メタノール(2M)及びジクロロメタン(2M)の混合物が、50℃で、16時間撹拌された。室温に冷やされた後、反応混合物がジクロロメタンで希釈され、1：1の水／塩水で洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で蒸発された。中間体であるオキシムがテトラヒドロフラン(1M)中に溶解され、そして0℃に冷やされた。塩化チオニル(1.2当量)が加えられ、そして反応混合物が0℃で、１時間撹拌され、次に、重炭酸ナトリウムの飽和水性溶液でクエンチされ、そして酢酸エチルで希釈された。2つの層の分離後、有機相が重炭酸ナトリウムの飽和水性溶液で2回以上洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエント又は酢酸エチル中のメタノールのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。

【０６２３】

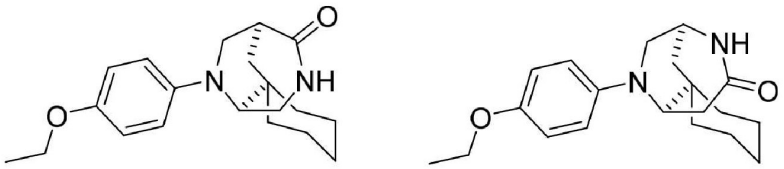
中間体：

(1S,5S)-9-(4-エトキシフェニル)-3,9-ジアザスピロ[ビシクロ[3.2.2]ノナン-6,1'-シクロヘキサン]-2-オン；及び、

(1S,5R)-9-(4-エトキシフェニル)-2,9-ジアザスピロ[ビシクロ[3.2.2]ノナン-6,1'-シクロヘキサン]-3-オン

【０６２４】

【化６５】



(C1a) (C1b)

【０６２５】

方法Cを用いて、(1R,4S)-2-(4-エトキシフェニル)-2-アザスピロ[ビシクロ[2.2.2]オクタン-7,1'-シクロヘキサン]-5-オン(3.23g，10.3mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(3.58g，51.5mmol)、トリエチルアミン(7.19mL，51.5mmol)、メタノール(70mL)、及びジクロロメタン(35mL)の混合物が、室温で3時間撹拌された。DCM(100mL)が添加された。後処理後、テトラヒドロフラン(103mL)中に溶解された中間体であるオキシムを、塩化チオニル(903μL，12.4mmol)と、0℃で、2時間反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、285mgの(1S,5S)-9-(4-エトキシフェニル)-3,9-ジアザスピロ[ビシクロ[3.2.2]ノナン-6,1'-シクロヘキサン]-2-オン(9%)及び457mgの(1S,5R)-9-(4-エトキシフェニル)-2,9-ジアザスピロ[ビシクロ[3.2.2]ノナン-6,1'-シクロヘキサン]-3-オン(14%)が得られた。

【０６２６】

(1S,5S)-9-(4-エトキシフェニル)-3,9-ジアザスピロ[ビシクロ[3.2.2]ノナン-6,1'-シクロヘキサン]-2-オン

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ6.90 - 6.80 (m, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 5.97

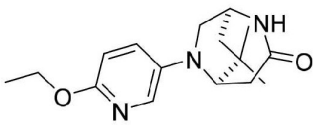
(br, 1H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz,2H), 3.81 (br, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.50 (dt, J = 12.6, 2.7 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 12.7, 3.0, 1.7 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.69 - 1.23 (m, 14H).
(1S,5R)-9-(4-エトキシフェニル)-2,9-ジアザスピロ[ビシクロ[3.2.2]ノナン-6,1'-シクロヘキサン]-3-オン
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 3.98(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 18.6, 3.4 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 18.6, 4.0 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 14.4, 5.0 Hz, 1H), 1.64 - 1.17 (m, 13H).

【０６２７】

下記の中間体化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

【０６２８】

【表３】

化合物	構造	名称	分析データ
C-2		(1*S*,5*R*)-6-(6-エトキシピリジン-3-イル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.04 (dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 3H), 2.84 (dd, *J* = 18.6, 3.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 18.6, 4.1 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J* = 14.3, 4.9 Hz, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。MS (ES^+) *m/z* = 290 $[M+H]^+$

【０６２９】

方法D(連続フローケミストリーを用いたオキサジリジンの光化学転位)

第１の工程において、無水ジクロロメタン(又はトルエン)(0.05～0.5M)中のケトンA1a(1当量)とモレキュラーシーブ(3～4オングストロームの，0.5～15g)との混合物が、ベンジルアミン(1～1.1当量)に加えられ、引き続き、パラトルエンスルホン酸(水和物形態)若しくは酢酸(触媒量)が加えら、又酸触媒は加えられなかった。反応混合物が、室温で、4～48時間おかれ、次に、グラスウールを通してろ過されて、モレキュラーシーブを除いた。イミンを含む溶液が、冷やされ(－78℃～0℃)、無水ジクロロメタン(又はトルエン)(0.1～0.7M)中のメタ-クロロ過安息香酸(1～1.7当量)の溶液に滴下された。反応物が、完了までこの温度で撹拌され、次に、チオ硫酸ナトリウムの水性溶液及び金属炭酸塩の水溶液、又は金属炭酸水素(10％～飽和)及び水でクエンチされた。相が分離され、そして有機相がジクロロメタン(又はトルエン)で抽出された。一緒にされた有機相が、10％の水性の金属炭酸水素塩溶液、塩水で続けて洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製されて、ジアステレオマーの混合物(9：1～1：1)としてオキサジリジンを与えた。代替的に、主要物のオキサジリジンジアステレオ異性体は、好適な溶媒系、例えばエーテル／ヘキサン、から再結晶されうる。

【０６３０】

第２の工程において、オキサジリジンの光化学転位が、連続フロー条件下で達成された。シクロヘキサン(又はアセトニトリル又はエーテル)(0.5～6 $g.L^{-1}$)中のオキサジリジンの溶液が、窒素(又は、アルゴン)で完全に脱ガスされて、次に、広域スペクトルのUV又はUV-C光源で照射される部分を含むUV透過チューブ(フッ素化エチレンプロピレンチューブが好ましい)を通じてポンプで送られ(流速：0.2mL／分～10mL／分)され、そして次に、出口で集められた。連続運転は、1日当たり最大8gの質量流量が実証された。溶媒が真空下でエバポレーションされ、そしてリサイクルされて、5.9：1～9：1の比率の架橋化ホモピペラジノンの位置異性体の混合物を与えた。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。

【０６３１】

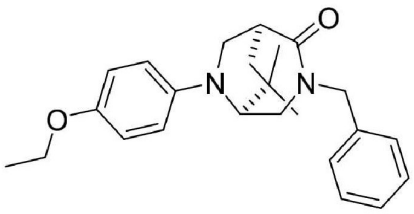
中間体：

(1S,5S)-3-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン；及び、

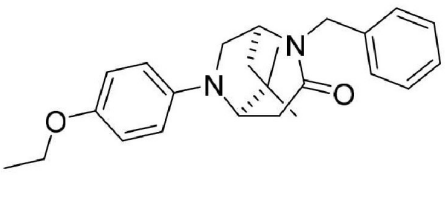
(1S,5R)-2-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン

【０６３２】

【化６６】



(D1a)



(D1b)

【０６３３】

方法Dを用いて、第１の工程において、無水ジクロロメタン(35mL)中の(1R,4S)-2-(4-エトキシフェニル)-7,7-ジメチル-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-オン(3.00g，11.0mmol)及び4オングストロームのモレキュラーシーブ(7g)の混合物を、ベンジルアミン(1.20mL，11.0mmol)及び$TsOH \cdot H_2O$(10mg，触媒量)と、室温で、6時間反応させた。ろ過後、イミン溶液が－10℃に冷やされ、そして、ジクロロメタン(35mL)中のmCPBAの溶液(4.18g，18.7mmol)と、－10℃、45分で反応させ、次に、室温まで温められた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、ジアステレオマーの混合物としての2.87gの(1S,4R)-2'-ベンジル-5-(4-エトキシフェニル)-8,8-ジメチル-5-アザスピロ[ビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-[1,2]オキサジリジン](69%)が得られた。

【０６３４】

(1S,2R,4R)-2'-ベンジル-5-(4-エトキシフェニル)-8,8-ジメチル-5-アザスピロ[ビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-[1,2]オキサジリジン](主な異性体)

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz,2H), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90 (app q, J = 15.1 Hz, 2H),3.58 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.51 (dt, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 3.26 (dt, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 15.5, 2.2 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 15.5, 3.5 Hz, 1H), 1.67 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.60 - 1.57 (m, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：$C_{24}H_{31}N_2O_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 379.2307；実測値 379.2302

【０６３５】

(1S,2S,4R)-2'-ベンジル-5-(4-エトキシフェニル)-8,8-ジメチル-5-アザスピロ[ビシクロ[

2.2.2]オクタン-2,3'-[1,2]オキサジリジン](マイナーな異性体)
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz,2H), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.34 (m,2H), 2.42 (dq, J = 15.5, 3.2 Hz, 2H), 1.83 (dq, J = 13.6, 1.9 Hz,1H), 1.72 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 13.6, 2.5 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。HRMS：$C_{24}H_{31}N_2O_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 379.2307；実測値 379.2302

【０６３６】

第２の工程において、ジアステレオマーのオキサジリジン混合物の光化学転位が、連続フロー条件下で達成された。シクロヘキサン(368mL)中の(1S,4R)-2'-ベンジル-5-(4-エトキシフェニル)-8,8-ジメチル-5-アザスピロ[ビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-[1,2]オキサジリジン](1.20g，3.17mmol)の溶液がアルゴンで30分間、脱ガスされ、次に、HPLCポンプ(流速：0.75mL／分)を介して、Phillips TUV 4W UV-Cバルブ(λ_{max}=254nm，光化学経路長=5.10m，平均滞留時間：185秒)で照射される部分を含むFEPチューブ(全長15.00m；内径：760μm；容量：6800μL)を通じてポンプで送られ、そして出口で集められた。減圧下でのエバポレーション、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後、854mgの(1S,5S)-3-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン(71%)及び150mgの(1S,5R)-2-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン(12%)が得られた。

【０６３７】

(1S,5S)-3-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 - 7.24 (m, 5H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 5.4, 10.7 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.95 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 5.7, 14.2 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。HRMS：$C_{24}H_{31}N_2O_2$についての計算値 $[M+H]^+$379.2380；実測値 379.2364

【０６３８】

(1S,5R)-2-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン
^{1}H NMR (500 MHz,$CDCl_3$) δ 7.36 - 7.30 (m, 5H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz,2H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.66 - 3.64 (m,1H), 3.51 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.31 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.93 (dq, J = 4.1, 12.9 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 2.2,14.2 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 4.7, 14.5 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。HRMS：$C_{24}H_{31}N_2O_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 379.2380；実測値 379.2364

【０６３９】

III．架橋化ホモピペラジノン誘導体の還元のための一般的な方法

方法E

無水テトラヒドロフラン(0.3～1M)中の架橋化ホモピペラジノン(1当量)の溶液に、テトラヒドロフラン(1.0M又は2.0M，2～6当量)中の水素化アルミニウムリチウム又は固体の水素化アルミニウムリチウム(4～6当量)の溶液が0℃で滴下された。混合物が還流で3～24時間撹拌され、次に、室温に冷やされ、そして水(水素化アルミニウムリチウムの1mmol当たり0.05mL)、水酸化ナトリウムの2.0M水性溶液(水素化アルミニウムリチウムの1mmol当たり0.1mL)、そして再び、水(水素化アルミニウムリチウムの1mmol当たり0.1mL)が加えられた。混合物が、30分間、室温で撹拌され、酢酸エチルで希釈され、無水硫酸

マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮されて架橋されたホモピペラジン誘導体をあたえた。この物質は、更なる精製無しに又は、(任意的に、アンモニアの1M水性溶液の添加とともに)ジクロロメタン中のエタノール(若しくは、メタノール)のグラジエントを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって更に精製して、次の工程において使用された。

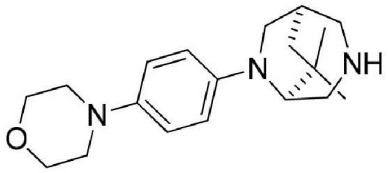
【０６４０】

中間体：

4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル)モルホリン (E1)

【０６４１】

【化６７】



【０６４２】

方法Eを用いて、無水テトラヒドロフラン(7.6mL)中の(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン(250mg，0.76mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(2.2mL)中の水素化アルミニウムリチウムの2.0M溶液と反応させた。後処理後、282mgのコンタミされた4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル)モルホリンが得られた。この物質は、更なる精製無しに、次の工程において使用された。

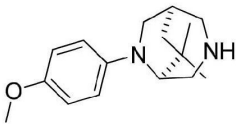
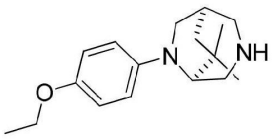
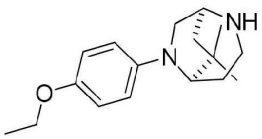
HRMS：$C_{19}H_{30}N_3O$についての計算値 $[M+H]^+$ 316.2344；実測値 316.2315

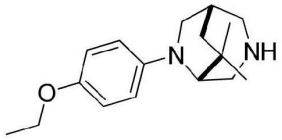
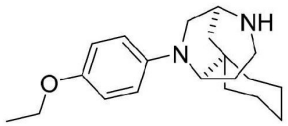
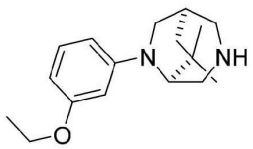
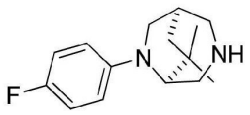
【０６４３】

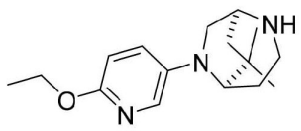
下記の中間体化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

【０６４４】

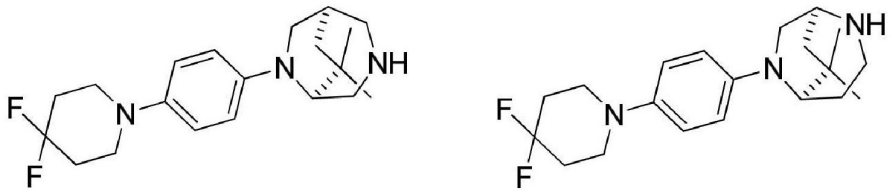
【表４】

化合物	構造	名称	分析データ
E-2		(1*R*,5*S*)-6-(4-メトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.60 – 6.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 3.23 (dd, *J* = 13.4 及び 3.8 Hz, 1H), 3.13 (dt, *J* = 10.2 及び 2.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 13.4 及び 6.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 13.4 及び 2.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 13.4 及び 0.9 Hz, 1H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 1.47 (dd, *J* = 13.8 及び 6.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。HRMS：$C_{16}H_{25}N_2O$ についての計算値 $[M+H]^+$ 261.1961；実測値 261.1961
E-3		(1*R*,5*S*)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.98 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.32 – 3.31 (m, 1H), 3.29 (dd, *J* = 10.1 及び 2.1 Hz, 1H), 3.24 (app dd, *J* = 13.6 及び 3.8 Hz, 1H), 3.14 (dt, *J* = 10.1 及び 2.8 Hz, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.2 及び 2.1 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 13.6, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 1.77 (br s, 1H) 1.71 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.49 – 1.45 (m, 1H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：$C_{17}H_{27}N_2O$についての計算値 $[M+H]^+$ 275.2118；実測値 275.2119
E-4		(1*S*,5*R*)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	精製無しに使用された

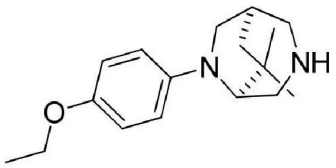
E-5		(1*S*,5*R*)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	HRMS：$C_{17}H_{27}N_2O$ についての計算値 $[M+H]^+$ 275.2118；実測値 275.2115.
E-6		(1S,5R)-9-(4-エトキシフェニル)-2,9-ジアザスピロ[ビシクロ[3.2.2]ノナン-6,1'-シクロヘキサン]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 3.31 – 3.18 (m, 2H), 3.00 (ddd, *J* = 13.9, 9.3 及び 4.8 Hz, 1H), 2.85 (dt, *J* = 13.6 及び 5.2 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.78 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.46 – 1.19 (m, 10H), 1.11 (m, 1H).
E-7		(1R,5S)-6-(3-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.14 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.27 – 6.24 (m, 2H), 6.18 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 2.94 (dd, *J* = 13.5, 1.9 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.77 (br, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.51 (dd, *J* = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。HRMS：$C_{17}H_{27}N_2O$ についての計算値 $[M+H]^+$ 275.2118；実測値 275.2157
E-8		(1R,5S)-6-(4-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 – 6.83 (m, 2H), 6.57 – 6.37 (m, 2H), 3.31 – 3.29 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.16 – 2.95 (m, 2H), 2.84 (dt, J = 14.0 及び 7.2 Hz, 2H), 2.32 (td, J = 6.6 及び 3.3 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 13.8 及び 6.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。HRMS：C15H22FN2 についての計算値 [M+H]+ 249.1762；実測値 249.176

E-9		(1*S*,5*R*)-6-(6-エトキシピリジン-3-イル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	精製無しに使用された

【０６４５】
中間体：
(1R,5S)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン及び(1S,5R)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン (E9)－混合物として使用された
【０６４６】
【化６８】



【０６４７】
方法Eを用いて、無水テトラヒドロフラン(4mL)中の(1S,5S)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン及び(1S,5R)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン(198mg，0.544mmol)の混合物を、テトラヒドロフラン (2.72 mL)中の1.0M溶液の水素化アルミニウムリチウムと反応させた。後処理後、(1R,5S)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンと(1S,5R)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンとの115mgの混合物が得られた。この物質は、更なる精製無しに、次の工程において使用された。HRMS：$C_{20}H_{30}N_3F_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 350.2363；実測値 350.2440
【０６４８】
中間体(E-3)のための代替方法
【０６４９】
【化６９】



【０６５０】
代替的に、(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンは、連続フローで、オキサジリジンの下記の光化学転位後に得られる架橋化ホモピペラジノンの還元によって調製されることができる。第１の工程において、方法Eを用いて、テトラヒドロフラン(5mL)中の(1S,5S)-3-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン(105mg，0.28mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(1.83mL，1.83mmol)中の1.0M溶液の水素化アルミニウムリチウムと、還流で30分間反応させた。後処理後、98mgの(1R,5S)-3-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(97%)が得られ、そして、更なる精製無しに次の工程において用いられた。
【０６５１】
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.33 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 10.1 及び 2.5 Hz, 1H), 3.16 -3.10 (m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.38 (d, J

= 11.4 Hz, 1H), 2.33 -2.31 (m, 1H), 2.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 12.9 Hz,1H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。HRMS：$C_{24}H_{33}N_2O$についての計算値 $[M+H]^+$ 365.2587；実測値 365.2590

【０６５２】

第２の工程において、2,2,2-トリフルオロエタノール(5mL)中の(1R,5S)-3-ベンジル-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(98mg，0.27mmol)の溶液に、1,4,-シクロヘキサジエン(255μL，2.70mmol)、引き続き、炭素上のパラジウム(palladium on carbon)(10重量／重量%，10mg，10重量%)が加えられた。該溶液は窒素で脱ガスされ、次に、還流で、36時間加熱された。室温まで冷やされた後、反応混合物は、セライトパッドを通じてろ過され、次に、減圧下で濃縮されて、54mgの(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(73%)を与えた。表Eにおける分析データ、項目3。

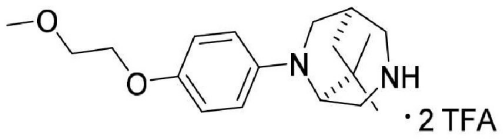
【０６５３】

中間体：

(1R,5S)-6-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン －E10

【０６５４】

【化７０】



【０６５５】

第1の工程において、ジクロロメタン(25mL)中の(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(4.31g，15.72mmol)の0℃での撹拌溶液に、ジクロロメタン(39.29mL，39.29mmol)中の三臭化ほう素の1.0M溶液が滴下された。反応混合物が、3時間、0℃で撹拌され、次に、炭酸水素ナトリウム(15mL)の飽和水性溶液でクエンチされた。ジ-tert-ブチルジカーボネート(3.60g，16.50mmol)が加えられ、そして、混合物が室温で、6時間撹拌された。完了に応じて、複数の相が分離され、そして水性相がジクロロメタンで抽出された。一緒にされた有機抽出物が塩水で洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製されて、4.74gの(1S,5S)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(87%)を与えた。

【０６５６】

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.79 (br s, 2H), 6.51 (br s, 2H), 4.95 (br s, 1H), 4.51 - 4.21 (m,2H), 3.48 - 2.98 (m, 3H), 2.88 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.54 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (dd, J = 13.9 及び 6.3 Hz, 2H),1.06 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。HRMS：$C_{20}H_{31}N_2O_3$についての計算値 $[M+H]^+$347.2329；実測値 347.2313

【０６５７】

第2の工程において、2-クロロエチルメチルエーテル(796μL，8.71mmol)が、(1S,5S)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(1.00g，2.90mmol)と炭酸セシウム(2.84g，8.71mmol)との混合物に加えられた。反応混合物が、マイクロ波照射下で、2.5時間、95℃に加熱された。室温まで冷やされた後、混合物がろ過され、そして濾過物が減圧下で濃縮された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いて、シリカゲルカラム

クロマトグラフィーによって精製されて、1.01gの(1S,5S)-6-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(86%)を与えた。

【０６５８】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.48 - 4.21 (m, 2H), 4.06 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 10.4 及び 1.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.87 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.54 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。HRMS：$C_{23}H_{37}N_2O_4$についての計算値 $[M+H]^+$ 405.2748；実測値 405.2763

【０６５９】

第3の工程において、ジクロロメタン(7mL)とトリフルオロ酢酸(7mL)との混合物中の(1S,5S)-6-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(600mg，1.48mmol)の溶液が、室温で、4時間撹拌され、次に、該溶媒が、減圧下でエバポレーションされて、トリフルオロ酢酸塩として(1R,5S)-6-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンを与え、それは、更なる精製無しに使用された。HRMS：C18H28N2O2についての計算値 $[M+H]^+$ 305.2229；実測値 305.2226

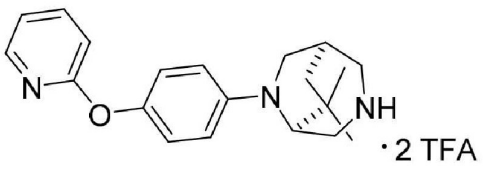
【０６６０】

中間体：

(1R,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン －E11

【０６６１】

【化７１】



【０６６２】

ジメチルホルムアミド中の、(1S,5S)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(257mg，0.74mmol)、2-ブロモピリジン(107μL，1.11mmol)、ピコリン酸(37mg，0.30mmol)、及び炭酸セシウム(604mg，1.85mmol)の混合物に、ヨウ化銅（I）(28mg，0.15mmol)が加えられた。反応混合物が、マイクロ波照射下で、3.5時間、100℃に加熱された。室温に冷やされた後、混合物がろ過され、そして濾過物が水で希釈され、そして、酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機相が、水、そして塩水で洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってろ過されて、172mgの(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(55%)を与えた。

【０６６３】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.22 - 8.18 (m，1H)，7.66 -7.61 (m，1H)，7.03 (d，J = 9.2 Hz，2H)，6.95 - 6.92 (m，1H)，6.85 (d，J = 8.5 Hz，1H)，6.63 (d，J = 9.2 Hz，2H)，4.53 -4.24 (m，2H)，3.47 -3.43 (m，1H)，3.31 (dd，J = 10.4 及び1.9 Hz，1H)，3.24 - 2.97 (m，2H)，2.85 (d，J = 13.6 Hz，1H)，2.46 (br s，1H)，1.56 (t，J = 13.9 Hz，1H)，1.49(s，9H)，1.45 -1.42 (m，1H)，1.08 (s，3H)，0.91(s，3H)。HRMS：$C_{21}H_{26}N_3O_3$についての計算値 $[M-tBu+2H]^+$ 3

68.1974；実測値　368.1977

【０６６４】

第２の工程において、ジクロロメタン(5mL)とトリフルオロ酢酸(5mL)の混合物中の(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(172mg，0.41mmol)の溶液が、室温で、4時間撹拌され、次に、溶媒が減圧下でエバポレーションされて、トリフルオロ酢酸塩として(1R,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンを与え、それは、更なる精製無しに使用された。HRMS：$C_{20}H_{26}N_3O$についての計算値 $[M+H]^+$　324.2076；実測値　324.2075

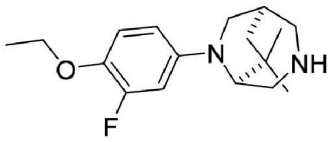
【０６６５】

中間体：

(1R,5S)-6-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン　(E-12)

【０６６６】

【化７２】



【０６６７】

アセトニトリル(15mL)中の(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(195mg，0.71mmol)の0℃での撹拌された溶液に、Selectfluor(529mg，1.49mmol)が加えられた。反応混合物が、0℃で1時間撹拌され、さらに1.5時間、室温まで温められ、チオ硫酸ナトリウムの飽和水性溶液(2mL)でクエンチされ、そして減圧下で濃縮された。ジクロロメタン(15mL)及び水(10mL)が加えられ、相が分離され、そして有機相が水／塩水で洗われ、そして減圧下で濃縮されて、(1R,5S)-6-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンを含む197mgの粗生成物を与えた。この残渣は、更なる精製無しに、次の工程において使用された。HRMS：$C_{17}H_{26}N_2OF$についての計算値　$[M+H]^+$　293.2029；実測値　293.2026

【０６６８】

方法F

無水テトラヒドロフラン(0.5M)中の架橋化ホモピペラジノン(1当量)の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.0M)(5当量)が、0℃で滴下された。混合物が、還流温度で、1～5日間撹拌され、次に、エタノール(又は、ジエチルアミン)(大過剰)でクエンチされ、そして、還流温度で、1日再び撹拌された。室温に冷やされた後、混合物が減圧下で濃縮されて、粗生成物を与えた。この物質は、更なる精製無しに、次の工程において使用された。

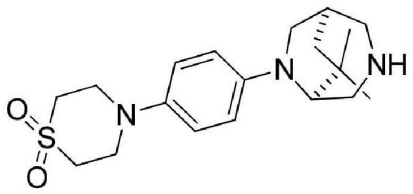
【０６６９】

中間体：

4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド　(F-1)

【０６７０】

【化７３】



【０６７１】

方法Fを用いて、無水テトラヒドロフラン(10mL)中の(1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン(375.0mg，0.993mmol)の溶液を、1.0Mのボランテトラヒドロフラン錯体(4.96mL)と反応させた。後処理後、4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドを含む粗生成物が得られ、そして、更なる精製無しに次の工程において用いられた。HRMS：$C_{19}H_{30}N_3O_2S$についての計算値 $[M+H]^+$ 364.2014；実測値 364.2112

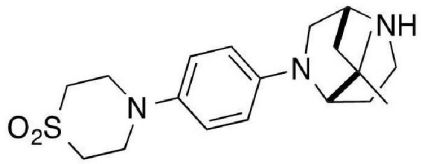
【０６７２】

中間体：

4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル) チオモルホリン-1,1-ジオキシド (F-2)

【０６７３】

【化７４】



【０６７４】

方法Fを用いて、無水テトラヒドロフラン(2mL)中の(1R,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-オン(100mg，0.265mmol)の溶液を、1.0Mのボランテトラヒドロフラン錯体(1.32mL)と反応させた。後処理後、4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル)チオモルホリン-1,1-ジオキシドを含む粗生成物が得られ、そして、更なる精製無しに次の工程において用いられた。HRMS：$C_{19}H_{30}N_3O_2S$についての計算値 $[M+H]^+$ 364.2059；実測値 364.2053

【０６７５】

<u>IV．尿素リンカーを有する化合物の合成のための一般的な方法</u>

方法G

ジクロロメタン(又は、テトラヒドロフラン)(0.25～1M)中の架橋されたホモピペラジン誘導体(1当量)の溶液に、トリエチルアミン(1～5当量)及びイソシアン酸(1～1.5当量)が加えられた。反応混合物が、室温で、2～72時間、撹拌され、次に、減圧下で濃縮された。結果として生じた残渣が、酢酸エチル中のメタノールのグラジエント(又は、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエント)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。幾つかの実施例において、粗生成物が、水中のメタノール(10～100％)のグラジエント(各溶媒中の+0.1％のトリエチルアミン又は蟻酸)を用いて分取HPLCによって、又はシリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取HPLCとの両方によって、精製された。

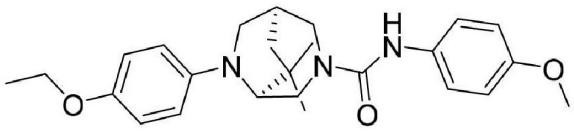
【０６７６】

実施例1

(1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド

【０６７７】

【化７５】



【０６７８】

方法Gを用いて、テトラヒドロフラン(3mL)中の(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(80mg，0.3mmol)の溶液を、p-メトキシフェニルイソシアン酸(60μL，0.45mmol)と反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、50mgの(1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド(39%)が得られた。

【０６７９】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 4H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 2.97 (d, J = 13.2 Hz,1H), 2.86 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.49 (t, 1H), 1.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.41 -1.33 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。HRMS：$C_{25}H_{33}N_3O_3$についての計算値 $[M+H]^+$ 424.5558；実測値 424.5142

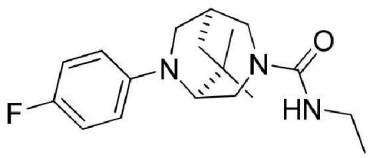
【０６８０】

実施例2

(1S,5S)-N-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド

【０６８１】

【化７６】



【０６８２】

方法Gを用いて、ジクロロメタン(3mL)とトリエチルアミン(25μL，0.18mmol)との混合物中の(1R,5S)-6-(4-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(45mg，0.18mmol)の溶液を、エチルイソシアン酸(14μL，0.18mmol)と反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、46mgの(1S,5S)-N-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド(80%)が得られた。

【０６８３】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 - 6.81 (m, 2H), 6.59 - 6.41 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 13.4 及び 8.2 Hz, 1H), 4.09 (ddd, J = 12.7, 4.3 及び 1.4 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.11(dd, J = 12.7 及び 1.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.49 (t, J = 7.1 Hz

, 1H), 1.62 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 13.7 及び 6.5 Hz, 1H),1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。HRMS：$C_{18}H_{26}N_3FNaO$についての計算値 $[M+Na]^+$ 342.1952；実測値 342.1955

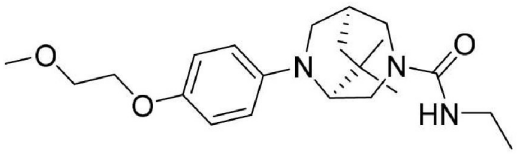
【０６８４】

実施例3

(1S,5S)-N-エチル-6-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド

【０６８５】

【化７７】



【０６８６】

第１の工程において、ジクロロメタン中の(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(100mg，0.37mmol)の溶液を、ジクロロメタン(1mL，1mmol)中の三臭化ほう素の1M溶液と、室温で、3時間反応させた。反応混合物が酢酸エチルで希釈されて、0℃に冷やされ、水でゆっくりとクエンチされ、次に、酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機相が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発されて、50mgの4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェノールを与えた。この残渣は、更なる精製無しに、次の工程において使用された。

【０６８７】

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.61(bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 6.60 - 6.55 (m, 2H), 3.59 (bd,1H), 3.19 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (d, J = 10.1 Hz, 1h), 1.58 (dd, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.18 (t, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。HRMS：$C_{15}H_{23}N_2O$についての計算値 $[M+H]^+$ 247.1810；実測値 247.1848

【０６８８】

第２の工程において、方法Gを用いて、ジメチルスルホキシド(2mL)中の4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェノール(50mg，0.2mmol)の溶液を、N-エチルイソシアン酸(30uL，0.4mmol)と、室温で、一晩反応させた。次に、反応混合物が、水で希釈され、そして、酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機相が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発されて、20mgの(1S,5S)-N-エチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミドを与えた。この残渣は、更なる精製無しに、次の工程において使用された。

【０６８９】

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.45 (m, 2H), 6.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H),4.24 - 4.21 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 13.7 及び 8.3 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 10.2 及び 2.4 Hz, 1H), 3.08 -3.00 (m, 3H), 2.80 (dd, J = 13.3 及び 1.2 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.44 -1.39 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.77(s, 3H)。HRMS：$C_{18}H_{27}N_3O_2$についての計算値 $[M+H]^+$ 318.2182；実測値 318.2162

【０６９０】

第3の工程において、テトラヒドロフラン(2mL)とジメチルホルムアミド(1mL)との混

合物中の(1S,5S)-N-エチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド(60mg，0.2mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱物油中60%，26mg，0.65mmol)が加えられ、次に、10分後、ブロモエチルメチルエーテル(40mg，0.3mmol)が加えられた。反応混合物が、室温で、一晩撹拌され、次に、水で希釈され、そして、酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機層が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製されて、(1S,5S)-N-エチル-6-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド(8mg，10%)を与えた。

【０６９１】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.62 - 6.53 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 13.4 及び 8.2 Hz, 1H), 4.08 (dt, J = 8.2 及び 3.5 Hz, 3H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 3H), 3.16 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 13.7 及び 6.4 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H),1.08 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。HRMS：$C_{21}H_{33}N_3O_3$についての計算値 $[M+H]^+$ 376.2600；実測値 376.2575

【０６９２】

方法H

ジクロロメタン(又は、クロロホルム)(0.5～2M)とトリエチルアミン(又は、N,N-ジイソプロピルエチルアミン)(3～10当量)との混合物中の架橋されたホモピペラジン誘導体(1当量)の溶液に、トリホスゲン(0.5～1.4当量)が加えられた。室温で、15～60分の撹拌後に、アミン又はヒドラジン(5～25当量)が加えられた。反応混合物が、室温で、2～72時間撹拌され、次に、塩化アンモニウムの5%水性溶液(又は、重炭酸ナトリウムの飽和水性溶液)、水、そして塩水で洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして蒸発乾固された。1つの例において、クエン酸の10%水性溶液が、塩基性水性溶液で洗われる前に、有機相を洗うために使用される。結果として生じた残渣が、酢酸エチル中のメタノールのグラジエント(又は、ジクロロメタン中の酢酸エチルのグラジエント、若しくはジクロロメタン中のアセトンのグラジエント)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。幾つかの実施例において、粗生成物が、水中のメタノール(10～100%)のグラジエント(各溶媒中の0.1%のジエチルアミン又は蟻酸を有する)を用いて分取HPLCによって、又はシリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取HPLCとの両方によって、精製された。

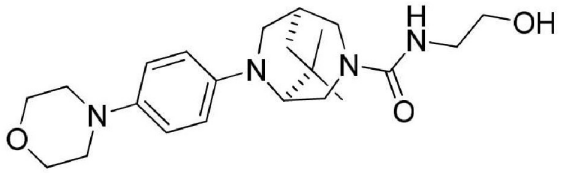
【０６９３】

実施例4

(1S,5S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド

【０６９４】

【化７８】



【０６９５】

方法Hを用いて、ジクロロメタン(8.3mL)及びトリエチルアミン(1.16mL，8.30mmol)中の4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル)モルホリン(262mg，0.83mmol)の溶液を、トリホスゲン(295mg，1.00mmol)と、次に2-アミノエタノール(496μL，8.30mmol)と反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーの後に、260mgの(1S,5S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-6-(4-モルホリノフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド(78%)が得られた。

【0696】

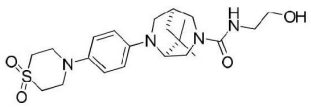
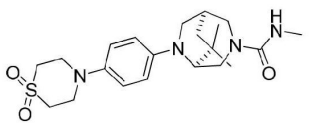
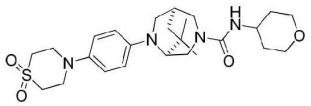
^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 7.00-6.90 (m, 2H), 6.70-6.60 (m,2H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.83 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.32-3.26 (m, 4H), 3.11-2.89 (m, 6H), 2.53-2.47 (m, 1H), 1.59 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.46 (dd, 1H, J = 13.7 及び 6.5 Hz), 1.05 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。HRMS：$C_{22}H_{35}N_4O_3$についての計算値 $[M+H]^+$ 403.2634；実測値 403.2676

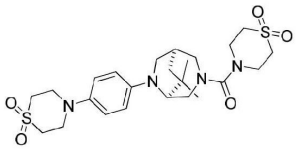
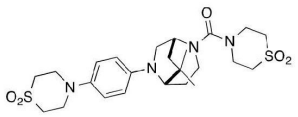
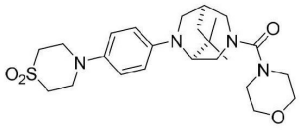
【0697】

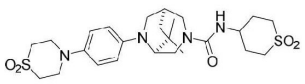
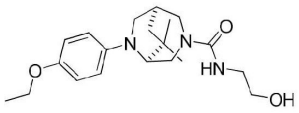
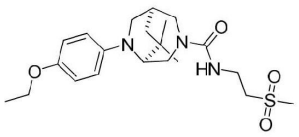
下記の実施例化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

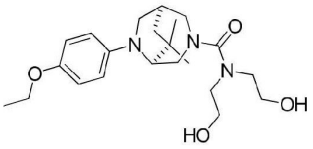
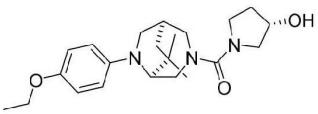
【0698】

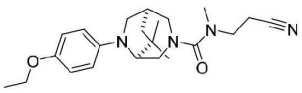
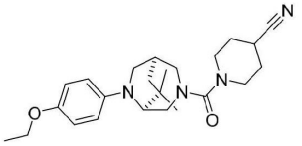
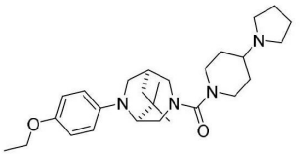
【表５】

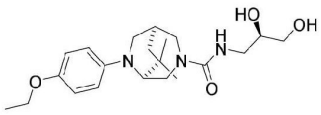
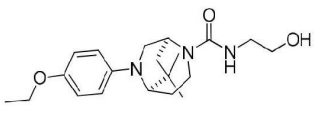
実施例	構造	名称	分析データ
5		(1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.92 (d, 2H, J= 9.1 Hz), 6.57 (d, 2H, J= 9.1 Hz), 6.44 (t, 1H, J= 5.5 Hz), 4.60 (t, 1H, J= 5.4 Hz), 4.25 (ddd, 1H, J= 13.5, 4.8 及び 1.9 Hz), 4.16 (dd, 1H, J= 13.7 及び 8.1 Hz), 3.52-3.44 (m, 5H), 3.40-3.34 (m, 3H), 3.18-3.05 (m, 7H), 2.81 (d, 1H, J= 13.2 Hz), 2.73 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 2.41 (q, 1H, J= 7.4 Hz), 1.43 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 1.31 (dd, 1H, J= 13.5 及び 6.4 Hz), 0.95 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。HRMS：C22H35N4O4S についての計算値 [M+H]+ 451.2334 ； 実測値 451.2389.
6		(1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-N,9,9-トリメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.92 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 2H), 6.38 (q, 1H, J= 4.2 Hz), 4.23 (dd, 1H, J= 13.3 及び 6.3 Hz), 4.15 (dd, 1H, J= 13.5 及び 8.3 Hz), 3.53-3.44 (m, 5H), 3.19-3.11 (m, 6H), 2.80 (d, 1H, J= 13.2 Hz), 2.72 (d, 1H, J= 13.7 Hz), 2.56 (d, 1H, J= 4Hz), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.43 (d, 1H, J= 13.3 Hz), 1.32 (dd, 1H, J= 13.1 及び 6.1 Hz), 0.95 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。HRMS：C21H33N4O3S についての計算値 [M+H]+ 421.2229 ； 実測値 421.2228.
7		(1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-N-(テトラヒドロ-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.96-6.89 (m, 2H), 6.60-6.52 (m, 2H), 6.22 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 4.27 (dd, 1H, J= 13.7 及び 4.5 Hz), 4.18 (dd, 1H, J= 13.8, 8.4 Hz), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.45 (d, 1H, J= 4.3 Hz), 3.32-

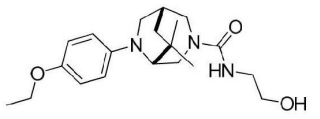
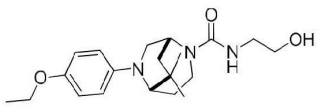
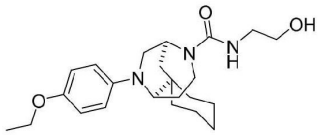
		2H-ピラン-4-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	3.28 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 6H), 2.82 (d, 1H, J= 13.3 Hz), 2.72 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 2.41 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.50-1.28 (m, 4H), 0.95 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。HRMS：C25H39N4O4S についての計算値 [M+H]+ 491.2647 ； 実測値 491.2763
8		(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メタノン	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.96-6.90 (m, 2H), 6.63-6.53 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 9H), 3.26-3.02 (m, 11H), 2.84 (d, 1H, J= 13.6 Hz), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.56 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 1.31 (dd, 1H, J= 13.6 及び 6.6 Hz), 0.93 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。HRMS：C24H37N4O5S2 についての計算値 [M+H]+ 525.2161；実測値 525.2154
9		(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1R,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-イル)メタノン	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.93-6.89 (m, 2H), 6.58-6.53 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.56 (t, J= 3.7 Hz, 1H), 3.52-3.26 (m, 10H), 3.20-3.06 (m, 10H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.62 (dd, J= 15 及び 6.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。HRMS：C24H37N4O5S2 についての計算値 [M+H]+ 525.2205；実測値 525.2200
10		((1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン-3-イル)(モルホ	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.94-6.90 (m, 2H), 6.63-6.58 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 9H), 3.19-3.05 (m, 11H), 2.77 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 2.45 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 1.58 (d, 1H, J= 13.6 Hz), 1.29 (dd, 1H, J= 13.6 及び 6.5 Hz), 0.93 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

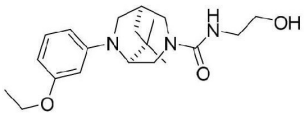
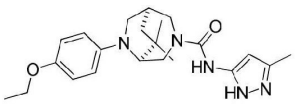
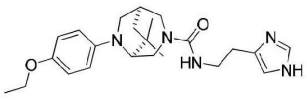
		リノ)メタノン	HRMS : C24H37N4O4S についての計算値 [M+H]+ 477.2536 ; 実測値 477.2639
11		(1S,5S)-N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.92 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.38 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.16 (dd, J= 14 及び 8.0 Hz, 1H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 5H), 3.27-2.98 (m, 9H), 2.82 (d, J= 13.5 Hz, 1H), 2.74 (d, J= 13.8 Hz, 1H), 2.41 (t, J= 7.1 Hz, 1H), 2.09-1.86 (m, 4H), 1.41 (d, J= 13.5 Hz, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.78 (s, 3H) 。 HRMS : についての計算値 C25H39N4O5S2 [M+H]+ 539.2362 ; 実測値 539.2432
12		(1S,5S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.55 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 5.06 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.23 (dd, 1H, J = 13.4 及び 8.0 Hz), 4.09 (dd, 1H, J = 12.6 及び 3.3 Hz), 3.96 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 3H), 3.28 (dd, 1H, J = 10.2 及び 2.3 Hz), 3.18 – 3.14 (m, 2H), 2.96 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 2.48 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 1.59 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 1.43 (dd, 1H, J = 13.7 及び 6.5 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.04 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。HRMS : C20H32N3O3 についての計算値 [M+H]+ 362.2438 ; 実測値 362.2439
13		(1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カ	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 – 6.74 (m, 2H), 6.59 – 6.50 (m, 2H), 5.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.34 – 3.19 (m, 3H), 3.16 (dd, J = 12.7, 1.2 Hz, 2H), 2.99

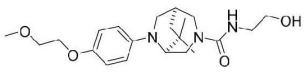
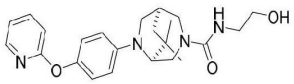
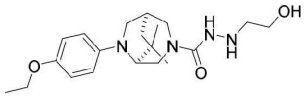
		ルボキサミド	(d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.49 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.45 (dd, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：C21H34N3O4S についての計算値 [M+H]+ 424.2265；実測値 424.2262
14		(1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.19 (dd, J = 13.4 及び 7.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.77 – 3.58 (m, 4H), 3.48 – 3.27 (m, 6H), 3.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.51 – 1.29 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。HRMS：C22H36N3O4 についての計算値 [M+H]+ 406.2700；実測値 406.2697
15		((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 6.78 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 6.58 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 4.93 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 4.17 (s 1H, J= 5.3 Hz), 4.03 (dd, 1H, J= 13.4 及び 8.3 Hz), 3.97 (dd, 1H, J= 13.3 及び 2.9 Hz), 3.90 (q, 2H, J= 7.0 Hz), 3.45 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 3.39 (dt, 1H, J= 10.2 及び 7.2 Hz), 3.29 (dd, 1H, J= 10.5 及び 5.6 Hz), 3.23 (dt, 1H, J= 10.3 及び 7.1 Hz), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.81 (d, 1H, J= 13.5 Hz), 2.43 (t, 1H, J= 6.8 Hz), 1.86 (dq, 1H, J= 12.3 及び 6.7 Hz), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.31 (d, 1H, J= 6.5 Hz), 1.27 (t, 3H, J= 7.0 Hz), 0.97 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。HRMS：C22H34N3O3 についての計算値 [M+H]+ 388.2595；実測値 388.2594

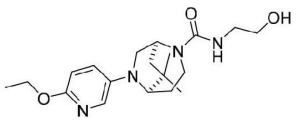
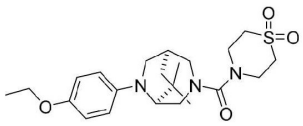
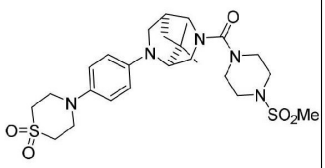
16		(1S,5S)-N-(2-シアノエチル)-6-(4-エトキシフェニル)-N,9,9-トリメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6.85 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.57 (br s, 2H), 4.20 (dd, 1H, J = 13.3 及び 8.1 Hz), 4.02-3.90 (m, 3H), 3.60 (dt, 1H, J = 13.3 及び 6.5 Hz), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.24 (dt, 2H, J = 13.5 及び 6.7 Hz), 2.92 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.87 (s, 3H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 1H), 1.73 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 1.66 (br s, 1H) 1.43-1.39 (m, 1H), 1.37 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。HRMS：C22H33N4O2についての計算値 [M+H]+ 385.2604；実測値 385.2577
17		1-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6.85 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.56 (d, 2H, J = 9.1 Hz,), 4.24 (dd, 1H, J = 13.5 及び 8.2 Hz), 3.97 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.93 (ddd, 1H, J = 12.8, 4.1 及び 1.8 Hz), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.30 (dd, 1H, J = 12.8 及び 1.2 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 10.1 及び 2.0 Hz), 3.16-3.08 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.86 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.51 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.90 (q, 2H, J = 5.9 Hz), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.70 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 1.40-1.36 (m, 1H), 1.38 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。HRMS：C24H35N4O2 についての計算値 [M+H]+ 411.2755；実測値 411.2782
18		((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メタノ	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6.85 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.56 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 13.6 及び 8.3 Hz), 3.97 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.58 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.50 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.33 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 3.28 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 10.1 及び 1.9 Hz), 3.12 (dt, 1H, J = 10.1 及び 2.4 Hz),

		ン	2.82-2.75 (m, 2H), 2.69 (td, 2H, J = 12.9 及び 2.2 Hz), 2.64-2.59 (m, 3H), 2.49 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 4H), 1.72 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.37 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.39-1.33 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。HRMS：C27H43N4O2 についての計算値 [M+H]+ 455.3381；実測値 455.3433
19		(1S,5S)-N-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6.85 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.55 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 4.98 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.97 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.70 (q, 1H, J = 4.5 Hz), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.50 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.01 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 2.49 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 1.57 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 1.46 (dd, 1H, J = 13.8, 6.5 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.05 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：C21H34N3O4 についての計算値 [M+H]+ 392.2544；実測値 392.256
20		(1S,5R)-6-(4-エトキシフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 – 6.76 (m, 2H), 6.58 – 6.47 (m, 2H), 4.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.96 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 3H), 3.43 – 3.30 (m, 4H), 3.25 (dd, J = 11.1 及び 2.6 Hz, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 15.0 及び 6.0 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。HRMS：C20H32N3O3 についての計算値 [M+H]+ 362.2438；実測値 362.2437

21		(1R,5R)-6-(4-エトキシフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 – 6.72 (m, 2H), 6.63 – 6.46 (m, 2H), 4.95 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 13.2 及び 8.1 Hz, 1H), 4.13 – 4.12 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 12.6 及び 3.4 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.48 – 3.32 (m, 3H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.49 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 13.7 及び 6.5 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：C20H32N3O3 についての計算値 [M+H]+ 362.2438；実測値 362.2437
22		(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン-2-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 – 6.76 (m, 2H), 6.65 – 6.40 (m, 2H), 4.84 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.96 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.58 – 3.29 (m, 7H), 3.25 (dd, J = 11.1 及び 2.6 Hz, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 1H), 1.80 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 15.0 及び 6.0 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。HRMS：C20H32N3O3 についての計算値 [M+H]+ 362.2438；実測値 362.2437
23		(1S,5R)-6-(4-エトキシフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2,6-ジアザスピロ[ビシクロ[3.2.2] ノナン-9,1'-シクロヘキサン]-2-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.58 – 6.51 (m, 2H), 4.91 (br, 1H), 4.49 (br, 1H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.61 – 1.10 (m, 14H)。HRMS：C23H36N3O3 についての計算値 [M+H]+ 402.2751；実測値 402.2747

24		(1S,5S)-6-(3-エトキシフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.29 – 6.23 (m, 2H), 6.18 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.24 (dd, J = 13.3 及び 8.1 Hz, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (q, J = 6.8 及び 4.9 Hz, 2H), 3.54 – 3.34 (m, 4H), 3.29 (dd, J = 10.5 及び 2.5 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.17 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.50 – 1.43 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。HRMS：C20H32N3O3 についての計算値 [M+H]+ 362.2438；実測値 362.2434
25		(1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-N-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 1H), 4.43 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.23 – 3.04 (m, 2H), 2.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.36 (dd, J = 13.7 及び 6.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。HRMS：C22H32N5O2 についての計算値 [M+H]+ 398.2551；実測値 398.2547
26		(1S,5S)-N-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.61 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 13.6 及び 8.1 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 9.9 及び 2.3 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.27 (t, J =

			6.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。HRMS：C23H4N5O2 についての計算値 [M+H]+ 412.2713；実測値 412.2694
27		(1S,5S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 7.8 及び 5.4 Hz, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 3H), 3.73 – 3.69 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 4H), 3.29 (dd, J = 10.4 及び 2.2 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 1.74 (br s, 1H), 1.61 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.45 (dd, J = 13.6 及び 6.3 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：C21H34N3O4 についての計算値 [M+H]+ 392.2549；実測値 392.2537
28		(1S,5S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 – 8.16 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.96 – 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 12.9 及び 3.1 Hz, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.50 – 3.31 (m, 5H), 3.23 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 13.9 及び 6.3 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。HRMS：C23H31N4O3 についての計算値 [M+H]+ 411.2396；実測値 411.2395
29		6-(4-エトキシフェニル)-N'-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボ	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6.85 (d, 2H, J = 9.1 Hz, ArH), 6.56 (d, 2H, J = 9.1 Hz, ArH), 4.33 (dd, 1H, J = 13.2, 8.3 Hz), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.97 (q, 2H, J = 6.2 Hz, CH_2CH_3), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.38 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 3.32-3.24 (m, 3H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.10 (ddd, 1H, J = 14.1, 6.6, 2.7 Hz),

		ヒドラジド	2.92 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz), 2.52 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz), 1.66-1.62 (m, 3H), 1.42 (dd, 1H, *J* = 14.0, 6.7 Hz), 1.37 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH_2CH_3), 0.99 (s, 3H, CH_3), 0.88 (s, 3H, CH_3) ppm；LCMS *m/z* 399.2354　実測値 $(M+Na)^+$, 399.2367　$C_{20}H_{32}N_4O_3Na$ についての計算値
59		(1*S*,5*R*)-6-(6-エトキシピリジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-カルボキサミド	^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.61 – 3.09 (m, 8H), 2.09 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.65 (dd, *J* = 15.1, 5.9 Hz, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LCMS (ES^+) m/z = 363 ($[M+H]^+$, 100).
60		(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1*S*,5*S*)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メタノン	^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (br s, 2H), 4.18 (dd, *J* = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 3.98–3.92 (m, 3H), 3.77–3.72 (m, 2H), 3.65–3.59 (m, 2H), 3.42–3.36 (m, 2H), 3.29–3.12 (m, 4H), 3.00–2.94 (m, 3H), 2.53 (br s, 1H), 1.67 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.44 (dd, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H) ppm.。HRMS：$C_{22}H_{34}N_3O_4S$ についての計算値 $[M+H]^+$ 436.2270；実測値 436.2252
61		((1*S*,5*S*)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メタノン	^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J* = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.50 – 3.35 (m, 4H), 3.34 – 3.22 (m, 5H), 3.21 – 3.12 (m, 7H), 2.89 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.43 (dd, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。HRMS：$C_{25}H_{40}N_5O_5S_2$ についての計算値 $[M+H]^+$ 554.2471；実測値 554.2473

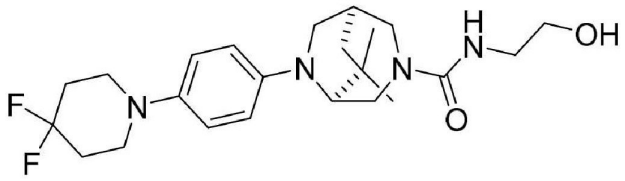
【０６９９】

実施例30

(1S,5S)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド

【０７００】

【化７９】



【０７０１】

方法Hを用いて、ジクロロメタン(10mL)及びジイソプロピルエチルアミン(731μL，4.20mmol)中の(1R,5S)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンと(1S,5R)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-9,9-ジメチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(146.6mg，0.420mmol)との混合物を、トリホスゲン(124.6mg，0.420mmol)と、次に2-アミノエタノール(251μL，4.20mmol)と反応させた。後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び分取HPLCを行い、16.6mgの(1S,5S)-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド(9%)が得られた。

【０７０２】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.92-6.86 (m, 2H), 6.58-6.53 (m, 2H), 6.45 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.29-4.22 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H, J = 13.9 及び 8.2 Hz), 3.45 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.37 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.18-3.03 (m, 8H), 2.81 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.41 (t,1H, J = 7.2 Hz), 2.11-1.99 (m, 4H), 1.43 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 1.31 (dd, 1H, J = 13.5 及び 6.4Hz), 0.95 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。HRMS： $C_{23}H_{35}N_4O_2F_2$についての計算値$[M+H]^+$ 437.2683；実測値 437.2809

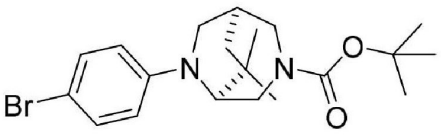
【０７０３】

環Aの修飾を介する代替経路

(1S,5S)-6-(4-ブロモフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル－中間体F-2

【０７０４】

【化８０】



【０７０５】

第１の工程において、方法Eを用いて、テトラヒドロフラン(11.1mL)中の(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-2-オン(682mg，2.80mmol)の溶液を、水素化アルミニウムリチウムの1.0M溶液(5.6mL，5.60mmol)と反応させた。後処理後、結果として生じた残渣が、ジクロロメタン(14mL)とトリエチルアミン(779mL，5.59mmol)との混合物中に溶解され、そして、それを、ジ-tert-ブチルジカーボネート(834mL，3.63mmol)と、室温で、16時間反応させた。次に、反応混合物が、ジクロロメタン(80mL)で希釈され、水酸化ナトリウムの1M水性溶液(100mL)で洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。粗生成物が、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製されて、670mgの(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-

フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル-中間体F-1(73%)を与えた。

【0706】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.73 - 6.61 (m, 3H), 4.57 - 4.24 (m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.31 (dd, J = 10.6 及び 2.6 Hz, 1H), 3.25 - 2.95 (m, 2H), 2.86 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.47 (br s, 9H), 1.08 (br s, 3H), 0.90 (s,3H)。LRMS(ESI) m/z 275 $(M-^tBu+2H)^+$

【0707】

第２の工程において、N-ブロモスクシンイミド(207mg，1.16mmol)が、テトラヒドロフラン(5.8mL)中の(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(383mg，1.16mmol)の溶液に加えられた。反応混合物が、室温で、16時間撹拌されて、次に、ハイドロサルファイトナトリウムの飽和水性溶液(5mL)でクエンチされ、5分間激しく撹拌され、そして、水(40mL)で希釈された。水性相が、ジクロロメタン(2×40mL)で抽出された。一緒にされた有機相が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。粗生成物が、(シクロヘキサン中の酢酸エチルの0～15%のグラジエントを用いて)シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製されて、無色の油として(1S,5S)-6-(4-ブロモフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチルを与えた(433mg，91%)。

【0708】

^{1}H NMR (500 MHz，$CDCl_3$) δ 7.34 - 7.28 (m，2H)，6.54 - 6.45 (m，2H)，4.55 - 4.19 (m，2H)，3.40 (m，1H)，3.26 (dd，J = 10.5 及び 2.6 Hz，1H)，3.19 - 2.93 (m，2H)，2.86 (d，J = 13.9 Hz，1H)，2.46 (m，1H)，1.69 - 1.42 (m，11H)，1.08 (s，2H)，0.88 (s，3H)。LRMS (ESI) m/z 353/355 $(M-^tBu+2H)^+$

【0709】

方法I．ハロアリールのブッフバルト(Buchwald)置換

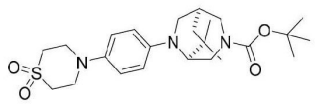
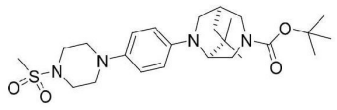
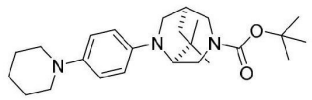
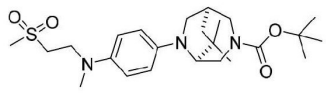
tert-ブタノールとトルエン(1：3～1：5，体積／体積)との混合物中の(1S,5S)-6-(4-ブロモフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(1当量)の溶液を、酢酸パラジウム（II）又は$Pd_2(dba)_3$(0.05当量)と反応させ、X-Phos(0.1～0.2当量)及びナトリウムtert-ブトキシド(1～2当量)が、110℃で、2～72時間加熱された。室温まで冷やされた後、反応混合物が、セライトパッドを通じてろ過され、そして減圧下で濃縮された。任意的に、結果として生じた残渣がEtOAc中に溶解され、そして、水、そして塩水で抽出され、$MgSO_4$で乾燥され、ろ過され、そしてエバポレーションされた。粗生成物が、シクロヘキサン若しくはDCM中の酢酸エチルのグラジエント、又はEtOAc中のメタノールのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製される。

【0710】

下記の中間体は、下記の方法Iを使用して得られた。

【0711】

【表６】

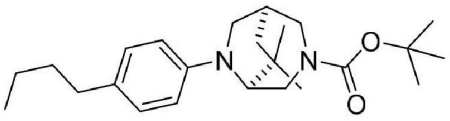
化合物	構造	名称	分析データ
F-3		(1*S*,5*S*)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル	HRMS：$C_{24}H_{38}N_3O_4S$ についての計算値 $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 408.1957；実測値 408.2290
F-4		(1*R*,5*S*)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 4.55-4.20 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 5H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 6H), 2.90-2.82 (m, 4H), 2.52-2.40 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 11H), 1.07 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：$C_{25}H_{41}N_4O_4S$ についての計算値 $[M+H]^+$ 493.2849；実測値 408.2998
F-5		(1*S*,5*S*)-9,9-ジメチル-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチル	LCMS *m/z* 414.3212 実測値$(M+H)^+$, $C_{25}H_{40}N_3O_2$.
F-6		(1*S*,5*S*)-9,9-ジメチル-6-(4-(メチル(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチル	HRMS：$C_{24}H_{40}N_3O_4S$ についての計算値 $[M+H]^+$ 466.2740；実測値 466.2817.

【０７１２】

(1S,5S)-6-(4-ブチルフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル-中間体F-6

【０７１３】

【化８１】



【０７１４】

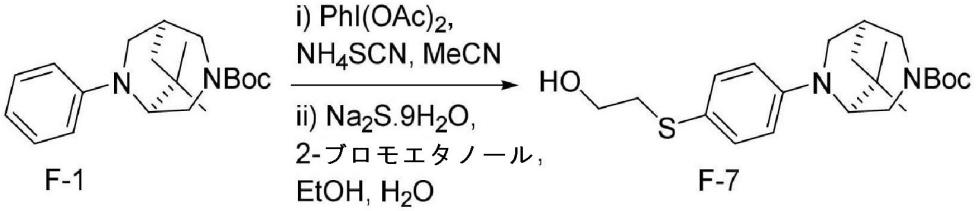
無水トルエン(5mL)中の(1S,5S)-6-(4-ブロモフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(240mg，0.586mmol)、Pd_2dba_3(27mg，5モル％)及びXPhos(56mg，20モル％の溶液が、窒素で、5分間脱ガスされた。次に、nBuLi(1.6M，ヘキサン中，0.44mL，0.703mmol)が、室温で撹拌しながら5分間掛けて滴下され、80℃に加熱する前に、18時間撹拌された。次に、反応混合物が飽和水性NH_4Clでクエンチされ、そしてジエチルエーテル(40mL)と水性$NaHCO_3$(40mL)との間で分離された。有機相が塩水(40mL)で洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして濃縮されて、粗生成物を与え、それは2～20％の酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出する、シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて精製されて、淡黄色の油として(1S,5S)-6-(4-ブチルフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(138mg，収率61％)を与えた。LCMS m/z 387.3006 実測値 $(M+H)^+$,，$_{24}H_{39}N_2O_2$

【０７１５】

(1S,5S)-6-(4-((2-ヒドロキシエチル)チオ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル-中間体F-7

【０７１６】

【化８２】



【０７１７】

$PhI(OAc)_2$(362mg，1.12mmol)が、MeCN(10mL)中の(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(337mg，1.02mmol)及びNH_4SCN(233 mg，3.06mmol)の溶液に加えられた。反応混合物が、室温で、3時間撹拌され、そして次に、H_2O(100mL)で希釈された。水性層がDCM(3×80mL)で抽出された。一緒にされた有機層が、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去され、そして、粗生成物が、クロマトグラフィー(EtOAc／シクロヘキサン 0→25％)によって精製されて、白い泡として(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-チオシアナートフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(362mg，91％)を与えた。

【０７１８】

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 -7.39 (m, 2H), 6.69 - 6.60 (m, 2H), 4.60 - 4.21 (m, 2H), 3.47 (d, J =18.5 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.24 - 2.81 (m, 3H), 2.48(m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。MS (ESI) m/z410 $[M+Na]^+$.

【０７１９】

H_2O(0.5 mL)中の$Na_2S.9H_2O$(223mg，0.929mmol)の溶液が、EtOH(2.1mL)中の(1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-チオシアナートフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-

3-カルボン酸tert-ブチル(360mg，0.929mmol)及び2-ブロモエタノール(73mL，1.02mmol)の溶液に加えられた。反応混合物が、60℃で、3時間撹拌された。室温に冷やされた後、混合物が、H_2O(80mL)で希釈され、そしてDCM(3×60mL)で抽出された。一緒にされた有機層が塩水(100mL)で洗われ、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去され、そして粗生成物が、クロマトグラフィー(EtOAc／シクロヘキサン 0→50%)によって精製されて、無色の油(73mg，19%)として(1S,5S)-6-(4-((2-ヒドロキシエチル)チオ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチルを与えた。

【０７２０】

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.59 - 6.52 (m, 2H),4.53 - 4.20 (m, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 10.5, 2.6Hz, 1H), 3.20 - 2.94 (m, 2H), 2.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.53 - 2.34 (m, 2H), 1.56 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 10H), 1.07 (s,3H), 0.88 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 429 $[M+Na]^+$

【０７２１】

方法J．Boc脱保護、及び尿素の形成

第１の工程において、塩酸の4.0M溶液中のN-tert-ブトキシカルボニルカルバメートの懸濁物又は溶液及び任意的な、共溶媒が、室温で、0.5～2時間撹拌され、次に、減圧下で濃縮された。次に、残渣が、方法Hを用いて、所望の尿素に転化された。

【０７２２】

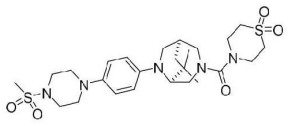
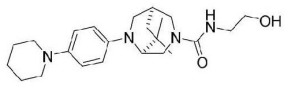
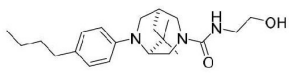
例では、ジオキサン(18mL)中の塩酸の4.0M溶液中の(1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボン酸tert-ブチル(F-3)(1.70g，3.67mmol)の溶液が、室温で、1時間撹拌され、次に、減圧下で濃縮された。次に、残渣が、ジクロロメタン(24mL)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.4mL，13.8mmol)との混合物中に溶解されて、それを、トリホスゲン(410mg，1.38mmol)及びチオモルホリン-1,1-ジオキシド(745.2mg，5.52mmol)と反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、1.25gの(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メタノン(86%)が得られた(実施例8)。

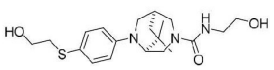
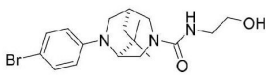
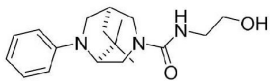
【０７２３】

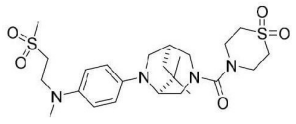
下記の実施例化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

【０７２４】

【表７】

実施例	構造	名称	分析データ
31		((1S,5S)-9,9-ジメチル-6-(4-(4-(メチルスルホニル)-1λ4-ピペラジン-1-イル)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メタノン	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.89-6.85 (m, 2H), 6.62-6.57 (m, 2H), 4.06 (dd, J= 13.6 及び 7.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, J= 13.5 及び 4.1 Hz, 1H), 3.61-3.42 (m, 5H), 3.26-2.97 (m, 15H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。HRMS：$C_{25}H_{40}N_5O_5S_2$ についての計算値 $[M+H]^+$ 554.2471；実測値 554.2481
32		(1S,5S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6.93 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 6.57 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 4.97 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 13.5, 7.9 Hz), 4.07 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.56 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 2.48 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 1.74-1.69 (m, 4H), 1.60 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (dd, 1H, J = 13.7, 6.5 Hz), 1.07-1.03 (m, 4H), 0.89 (s, 3H). LCMS *m/z* 401.2888 実測値 $(M+H)^+$, 401.2911 $C_{23}H_{37}N_4O_2$ についての計算値
33		(1S,5S)-6-(4-ブチルフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.06 (d, 2H, J = 8.7 Hz, ArH), 6.56 (d, 2H, J = 8.7 Hz, ArH), 4.94 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 4.23 (dd, 1H, J = 13.5, 8.4 Hz), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.48 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H, J = 10.3, 2.2 Hz), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.96 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 2.53-2.47 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.45 (dd, 1H, J = 13.7, 6.6 Hz), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.92 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.90 (s, 3H).

			LCMS *m/z* 374.2799　実測値 $(M+H)^+$, 374.2802　$C_{22}H_{36}N_3O_2$についての計算値
34		(1*S*,5*S*)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-((2-ヒドロキシエチル)チオ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	(500　MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.23 (br, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.8, 7.9 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 4H), 3.48 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 3.29 (dd, *J* = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 3H), 2.65 (br, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.33 – 1.86 (br, 1H), 1.62 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.52 – 1.42 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). 。$C_{20}H_{32}N_3O_3S$ についてのHRMS (ESI) $C_{20}H_{32}N_3O_3S$ ($[M+H]^+$)：計算値　394.2164；観測値　394.2172.
35		(1S,5S)-6-(4-ブロモフェニル)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H　NMR　(500　MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 7.29 (m, 2H), 6.58 – 6.43 (m, 2H), 5.17 (br, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.52 – 3.36 (m, 3H), 3.27 (dd, *J* = 10.6, 2.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). 。$C_{18}H_{27}BrN_3O_2$ についてのHRMS (ESI) ($[M+H]^+$)：計算値　396.1281；観測値　396.1257.
36		(1*S*,5*S*)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-6-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド	^{1}H　NMR　(500　MHz, アセトン-d_6) _ 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.71 – 6.65 (m, 2H), 6.59 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.15 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.28 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.34 – 3.26 (m, 4H), 3.20 (dt, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.3, 1.3 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). 。C18H28N3O2 についてのHRMS (ESI)　([M+H]+)：計算値　318.2176；観測

			値　318.2201
62		((1*S*,5*S*)-9,9-ジメチル-6-(4-(メチル(2-(メチル スルホニル)エチル) アミノ)フェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メタノン	^{1}H　NMR　(500　MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.76 (br s, 2H), 6.61 (br s, 2H), 4.09 (dd, 1H, *J* = 13.3, 7.9 Hz), 3.95 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.49 – 3.47 (m, 4H), 3.26 – 3.21 (m, 4H), 3.18 – 3.16 (m, 2H), 3.09 – 3.04 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.83 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 2.73 (br s, 2H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 1.56 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz), 1.31 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.4 Hz), 0.92 (s, 3H), 0.79 (s, 3H) ppm 。HRMS： $C_{24}H_{39}N_4O_5S_2$についての計算値　$[M+H]^+$ 527.2356；実測値　527.2309

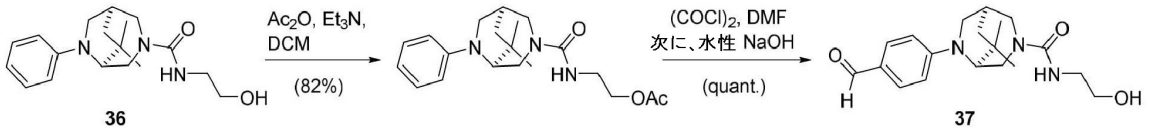
【０７２５】

実施例37

(1S,5S)-6-(4-ホルミルフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド

【０７２６】

【化８３】



【０７２７】

Ac_2O(447mL，4.73mmol)が、DCM(16mL)中の(1S,5S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-9,9-ジメチル-6-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド(1.0g，3.15mmol)の溶液に加えられた。反応混合物が、室温で、16時間撹拌され、そして次に、DCM(100mL)で希釈された。有機層が、H_2O(100mL)で洗われ、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去され、そして粗生成物が、クロマトグラフィー(EtOAc／DCM　0→100%)によって精製されて、白い泡として2-((1S,5S)-9,9-ジメチル-6-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド)エチルアセテート(933mg，82%)を生じた。

【０７２８】

^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.28 -7.22 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 4.91 (br, 1H), 4.29 (dd, J= 13.4, 8.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 4.09 (ddd, J = 12.8, 4.6, 1.8Hz, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 3H), 3.32 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (dt, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 12.9, 1.4 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.62 (d, J = 13.7 Hz, 1H),1.46 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。MS (ESI) m/z360 $[M+H]^+$

【０７２９】

塩化オキサリル(192mL，2.26mmol)が、DMF(2.8mL)中の2-((1S,5S)-9,9-ジメチル-6-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド)エチルアセテート(203mg，0.565mmol)の溶液に、0℃で滴下された。反応混合物が、室温で、3時間撹拌された。2MのNaOH(2.8mL)が加えられ、そして混合物は、それがEtOAc(40mL)で希釈さ

れる前に、更に16時間撹拌された。有機層が、H_2O(3×40mL)で洗われ、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去され、そして、粗生成物がクロマトグラフィー(THF／DCM　0→100%)によって精製されて、白い泡(238mg，等量)を生じた。

【０７３０】

^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 9.70 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz,2H), 5.52 (br, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H),3.61 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 3.30 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.66 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 13.9, 6.6Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, クロロホルム-d) δ 190.43, 159.47, 153.75, 132.39, 125.55, 110.37, 63.22, 61.13, 50.53, 49.66, 47.90, 44.00, 35.59, 35.41, 31.99, 31.93, 28.82。HRMS (ESI)：$C_{19}H_{28}N_3O_3$ ($[M+H]^+$)について：計算値　346.2130；観測値　346.2122

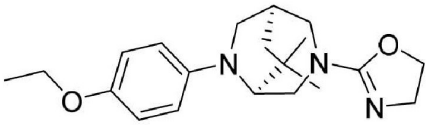
【０７３１】

実施例38

2-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール

【０７３２】

【化８４】



【０７３３】

塩化メシル(546μL，7.05mmol)が、ジクロロメタン(16mL)とトリエチルアミン(9.40mmol)との混合物中の(1S,5S)-N-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボキサミド(実施例12)(1.70g，4.70mmol)の溶液に加えられた。反応混合物が、室温、1時間撹拌され、次に、水(40mL)が加えられ、そして水性相がジクロロメタン(2×20mL)で抽出された。一緒にされた有機層が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、ジメチルホルムアミド(16mL)中に溶解され、そして、メタンスルフィン酸ナトリウム(930mg，7.74mmol)が加えられた。混合物が、100℃で、24時間撹拌された。室温まで冷やされた後、酢酸エチル(50mL)が加えられ、そして、有機相が、1：1の水／塩水の混合物(3×50mL)で洗われ、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中のアセトン(5～100%)のグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製されて、432mgの2-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール(27%)を生じた。

【０７３４】

^{1}H NMR (500 MHz,$CDCl_3$) δ 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.59 - 6.50 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m,2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 10.2, 2.3Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.03 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H),1.65 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：$C_{20}H_{30}N_3O_2$についての計算値　$[M+H]^+$ 344.2333；実測値　344.2335

【０７３５】

Ｖ．N-アルキルリンカーを有する化合物の合成のための一般的な方法

方法K

無水アセトニトリル(又は、ジメチルホルムアミド又は、テトラヒドロフラン又は、ジク

ロロメタン)(0.2～1M)中の架橋されたホモピペラジン誘導体(1当量)、アルキルブロミド(又は、クロリド)(1～1.5当量)、及び炭酸セシウム(又はトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又は炭酸カリウム)(1.5～5当量)の混合物が、90℃で、マイクロ波照射下で(又は、室温で、80℃まで、マイクロ波照射なしで)、3～4時間(又は、12～96時間、マイクロ波照射なしで)撹拌された。室温まで冷やされた後、反応混合物が、ろ過され、そして減圧下で蒸発されるか、又は、ジクロロメタン(又は、酢酸エチル)で希釈され、そして水、そして塩水で洗われるかのいずれかが行われた。一緒にされた有機層が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。両方の場合において、結果として生じた残渣が、酢酸エチル中のメタノールのグラジエント、又はシクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエント、又はジクロロメタン中のアセトンのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。幾つかの実施例において、粗生成物が、水中のメタノール(10～100%)のグラジエント(各溶媒中の0.1%のジエチルアミン又は蟻酸を有する)を用いた分取HPLC、又はシリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取HPLCとの両方によって精製された。望まれる場合に、酸性塩が、この製品を酸または無水ハロゲン化水素溶液で処理し、引き続き、減圧下で濃縮することによって調製されうる。

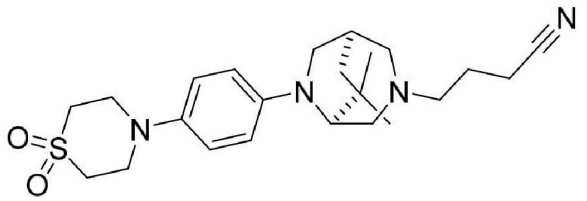
【０７３６】

実施例39：

4-((1R,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)ブタンニトリル(塩酸塩)

【０７３７】

【化８５】



【０７３８】

方法Kを用いて、ジメチルホルムアミド(8mL)中の4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド(749mg，1.59mmol)及びブロモブチロニトリル(159μL，1.59mmol)の溶液を、炭酸カリウム(661mg，4.78mmol)と反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、生成物が、ジオキサン(3.2mL)中の塩化水素の4.0M溶液中で、1時間、室温で撹拌され、そして減圧下で濃縮されて、441.4mgの4-((1R,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)ブタンニトリル塩酸塩(51%)を与えた。

【０７３９】

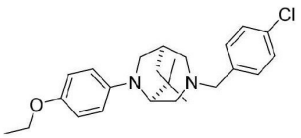
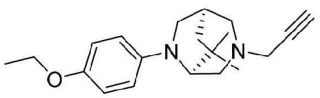
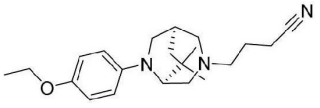
^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 6.97 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.59 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.61-3.54 (m,4H), 3.40 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 6H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 3H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.29 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 3H), 1.37 (dd, 1H, J = 13.1 及び 6.4 Hz), 1.21 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。HRMS：$C_{23}H_{35}N_4O_2S$についての計算値 $[M+H]^+$ 431.2436；実測値 431.2386

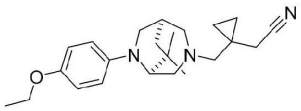
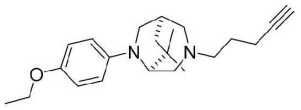
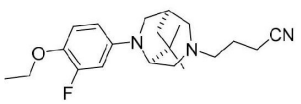
【０７４０】

下記の実施例の化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

【０７４１】

【表８】

実施例	構造	名称	分析データ
40		(1R,5S)-3-(4-クロロベンジル)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (m, 4H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 6.57 – 6.52 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 3.16 – 3.06 (m, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.36 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.34 – 2.30 (br s, 1H), 2.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12.9 及び 1.8 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (dd, J = 12.9 及び 6.4 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.88 (s, 3H) 。HRMS：C24H32ClN2O についての計算値 [M+H]+ 399.2203；実測値 399.2277
41		(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(プロポ-2-イン-1-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 – 6.79 (m, 2H), 6.62 – 6.49 (m, 2H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 3H), 3.28 (dd, J = 10.0 及び 2.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 22.8 及び 11.4 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。HRMS：C20H29N2O についての計算値 [M+H]+ 313.2280；実測値 313.2298
42		4-((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル) ブタンニトリル	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 – 6.79 (m, 2H), 6.58 – 6.48 (m, 2H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 10.0 及び 2.4 Hz, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.55 – 2.41 (m, 4H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 3H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 – 1.33 (m, 1H), 1.17 (s,

			3H), 0.87 (s, 3H)。HRMS：C21H32N3O についての計算値 [M+H]+ 342.2545；実測値 342.2532
43		2-(1-(((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メチル)シクロプロピル)アセトニトリル	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.88 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 3H), 3.01 (dt, J = 10.2 及び 2.5 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.66 – 2.63 (m, 1H), 2.43 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.85 (2 x d, J = 12.9 及び 9.0 Hz, 2H), 1.32 – 1.28 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.61 – 0.56 (m, 1H), 0.51 (ddd, J = 9.4, 5.6 及び 4.2 Hz, 1H), 0.43 (ddd, J = 9.7, 5.6 及び 4.2 Hz, 1H), 0.37 – 0.29 (m, 1H)。HRMS：C23H34N3O についての計算値 [M+H]+ 368.2702；実測値 368.2697
44		(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(ペント-4-イン-1-イル)-3,6-ジアザビシクロ [3.2.2]ノナン	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6.83 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.52 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 3.96 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.29 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 10.0 及び 2.4 Hz), 3.13-3.08 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 4H), 2.18 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 1.94 (t, 1H, J = 2.7 Hz), 1.87 (d, 1H, J = 12.9 Hz), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.37 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.30 (dd, 1H, J = 12.9 及び 6.3 Hz), 1.16 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。HRMS：C22H33N2O についての計算値 [M+H]+ 341.2587；実測値 341.2584
45		4-((1R,5S)-6-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジア	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H), 3.96 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 3.04 (d, J

		ザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)ブタンニトリル	= 10.1 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.59-2.44 (m, 5H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). 19F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ 122.2 (s, 1F) 。 HRMS : C21H31N3OFについての計算値 [M+H]+ 360.2451 ; 実測値 360.2446

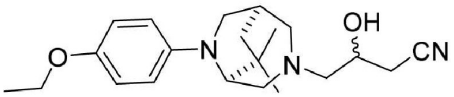
【０７４２】

実施例46

4-((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-3-ヒドロキシブタンニトリル

【０７４３】

【化８６】



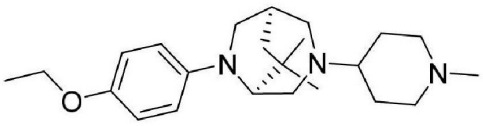
【０７４４】

無水アセトニトリル(15mL)中の(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(500mg，1.82mmol)及び炭酸セシウム(592mg，1.82mmol)の溶液に、(R)-4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリル(175μL，1.82mmol)が加えられ、結果として生じた混合物が、90℃まで、マイクロ波照射下、4時間加熱された。冷やされた後、混合物がろ過され、そして濾過物が、真空で濃縮された。ピリジン(7mL)及び無水酢酸(7mL)が加えられ、そして、結果として生じた混合物が8時間撹拌された。水が加えられ、そして混合物が酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機抽出物が、水酸化アンモニウムの飽和水性溶液(2×15mL)で洗われ、乾燥され(硫酸マグネシウム)、ろ過され、そして真空で濃縮された。シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーは、(R)-1-シアノ-3-((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)プロパン-2-イルアセテート(383mg，53%)を与えた。この物質の一部(11mg，0.03mmol)に、テトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0.5mL)、水(1mL)及び6Mの水性HCl(0.2mL)が加えられ、そして結果として生じた混合物が、還流下、16時間加熱された。反応が冷やされ、1MのNaOH(1.2mL)でクエンチされ、そしてエーテルで抽出された。一緒にされた有機抽出物は、塩水で洗われ、乾燥され(硫酸マグネシウム)、ろ過され、そして真空で濃縮されて、純粋な4-((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-3-ヒドロキシブタンニトリル(9mg，91%)を与えた。

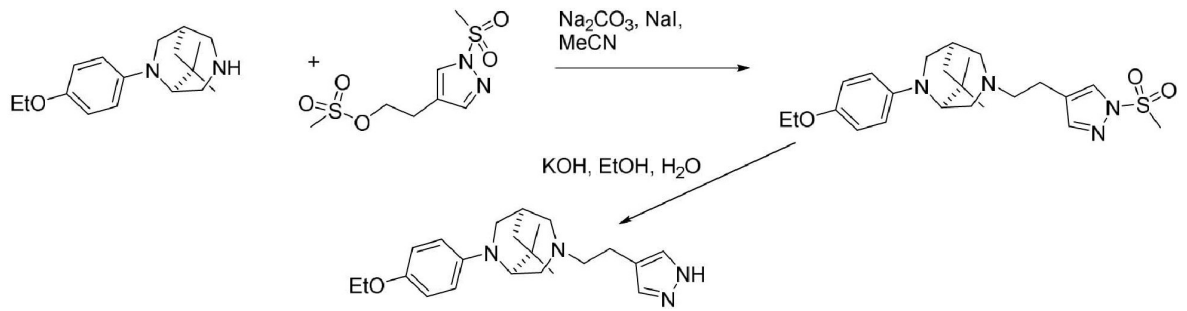
【０７４５】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H),3.99 (p, J = 5.4 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.60 (br s,1H), 3.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 10.1及び2.5 Hz, 1H), 3.16- 3.06 (m, 3H), 2.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 16.7 及び 5.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.45 (dd, J = 12.9 及び 6.6 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。HRMS：$C_{21}H_{31}N_3O_2$についての計算値 $[M+H]^+$358.2489；実測値 358.2502

【０７４６】
実施例47
(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン
【０７４７】
【化８７】



【０７４８】
ジクロロメタン(30mL)及び酢酸(5mL)中の(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(750mg，2.7mmol)の溶液を、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.65g，42mmol)及び1-メチルピペリジン-4-オン(750mg，7.6mmol)と、室温で、4日間(1-メチルピペリジン-4-オンの追加の4mLが、3日目に加えられた)、反応させた。次に、反応混合物が、重炭酸ナトリウムの水性溶液で中性化され、そして、酢酸エチルで抽出された。一緒にされた有機層が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製されて、70mgの(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(7%)を与えた。
【０７４９】
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 2H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 10.0 及び 2.4 Hz, 1H), 3.16 - 2.91 (m, 6H), 2.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (s,1H), 1.86 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 5H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 - 1.29 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。HRMS： $C_{23}H_{37}N_3O$についての計算値 $[M+H]^+$ 372.3015；実測値 372.3384
【０７５０】
実施例48
(1R,5S)-3-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン
【０７５１】
【化８８】



【０７５２】
2-(1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オール(300mg，2.7mmol)がDCM(10mL)中に溶解され、DIPEA(1.9mL)が加えられ、そして溶液が0℃に冷やされた。メタンスルホニルクロリド(620μL，8.3mmol)が加えられ、溶液が1時間撹拌され、次に、それはDCM(20mL)で希釈され、そして10%の水性クエン酸(2x20mL)及び水(20mL)で抽出された。有

機層が、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去されて、そして、粗生成物がクロマトグラフィー(シクロヘキサン／EtOAc　0→100%)によって精製されて、2-(1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチルメタンスルホネート(450mg，62%)を生じた。

【０７５３】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.8 Hz, 1H),4.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.91 (t, J = 6.6, 0.9 Hz, 2H).

【０７５４】

(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(274mg，1mmol)がアセトニトリル(10mL)中に溶解され、2-(1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチルメタンスルホネート(450mg，1.7mmol)、Na_2CO_3(210mg，2mmol)及びNaI(300mg，2mmol)が加えられ、そして反応混合物が、還流で、12時間加熱された。溶媒がエバポレーションされ、残渣がEtOAc(30mL)と水(30mL)とに分けられ、有機層が、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去され、そして、粗生成物が、クロマトグラフィー(DCM／EtOAc　0→40%)によって精製されて、(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(2-(1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(420mg，94%)を生じた。

【０７５５】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.76 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 4H), 2.32(s, 1H), 2.14 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 12.8 Hz,1H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24 - 1.14 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.74(s, 3H)。MS (ESI) m/z 447 $[M+H]^+$

【０７５６】

(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(2-(1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(140mg，0.31mmol)が、エタノール(3mL)及び水(3mL)中に溶解された。KOH(112mg，2mmol)が加えられ、そして反応混合物が12時間還流され、次にEtOAc(20mL)で希釈され、そして、飽和水性NH_4Cl(2x20mL)及び水(20mL)で抽出された。有機層が、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去されて、(1R,5S)-3-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(90mg，79%)を生じた。

【０７５７】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.89 (q, J = 6.9 Hz,2H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.66 - 2.53 (m, 4H), 2.32 (s,1H), 2.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 1.24 - 1.20 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。MS (ESI) m/z369 $[M+H]^+$

【０７５８】

VI．N-アシルリンカーを有する化合物の合成の一般的な方法

方法L

無水ジクロロメタン(0.2～1M)中の架橋されたホモピペラジン誘導体(1当量)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1～5当量)との混合物に、酸塩化物(1～1.5当量)が滴下された。室温で、2～16時間撹拌後、反応混合物がジクロロメタン(又は、酢酸エチル)で希釈され、そして、水及び塩水で洗われた。有機層が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。結果として生じた残渣が、酢酸エチル中のメタノールのグラジエント又はシクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。

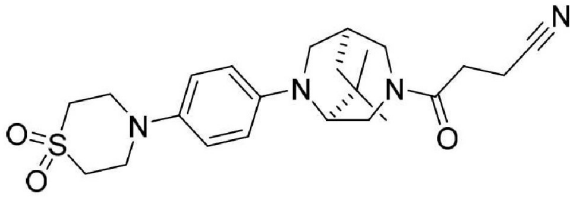
【０７５９】

実施例49

4-((1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-4-オキソブタンニトリル

【０７６０】

【化８９】



【０７６１】

方法Jを用いて、ジクロロメタン(7mL)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(216μL，1.24mmol)との混合物中の4-(4-((1R,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-イル)フェニル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド(300mg，0.83mmol)の溶液を、3-シアノプロパノイルクロリド(97mg，0.83mmol)と、4時間反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、241mgの4-((1S,5S)-6-(4-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-4-オキソブタンニトリル(66%)が得られた。

【０７６２】

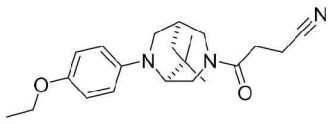
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.87 (dd, J = 13.9 及び 3.3 Hz, 0.6H), 4.62 (dd, J = 13.9 及び 7.3 Hz, 0.4H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.63 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.43 - 3.40 (d, J = 13.2 Hz, 0.4H), 3.47 - 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 5.6H), 3.01 (d, J = 13.7 Hz, 0.4H), 2.92 (d, J = 13.9 Hz, 0.6H), 2.82 - 2.51 (m, 5H), 1.57 - 1.43 (m,2H), 1.06 (s, 1.2H), 1.01, (s, 1.8H), 0.94 (s, 1.2H), 0.91 (s, 1.8H)。HRMS：$C_{23}H_{33}N_4O_3S$についての計算値 $[M+H]^+$ 445.2273；実測値 445.2270

【０７６３】

下記の実施例の化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

【０７６４】

【表９】

実施例	構造	名称	分析データ
50		4-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-4-オキソブタンニトリル	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 (dd, *J* = 8.8 及び 1.9 Hz, 2H), 6.64 – 6.59 (m, 2H), 4.86 (dd, *J* = 14.5 及び 3.2 Hz, 0.6H), 4.63 (dd, *J* = 13.9 及び 7.6 Hz, 0.4H), 3.99 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 1.4H), 3.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.6H), 3.35 – 3.18 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.82 – 2.60 (m, 4H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 2.18 (br s, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (s, 1.4H), 1.00 (s, 1.6H), 0.94 – 0.88 (m, 3H)。HRMS : $C_{21}H_{30}N_3O_2$ についての計算値 $[M+H]^+$ 356.2333；実測値 356.2340

【０７６５】

方法M

ジクロロメタン(0.5M)中の架橋されたホモピペラジン誘導体(1当量)及び酸(1.1当量)の溶液に、トリエチルアミン(5当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(1当量)が0℃で加えられた。0℃で、10分後、エチルカルボジイミド塩酸塩(1.1当量)が加えられ、そして混合物が、室温で、24時間撹拌された。次に、反応混合物が、ジクロロメタンで希釈され、炭酸カリウムの1M水性溶液、塩酸の1M水性溶液、そして塩水で洗われ、無水硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエント又は酢酸エチル中のメタノールのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。

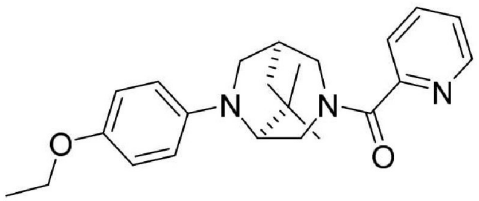
【０７６６】

実施例 51

((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(ピリジン-2-イル)メタノン

【０７６７】

【化９０】



【０７６８】

方法Mを用いて、ジクロロメタン(10mL)中の(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(200mg，0.729mmol)及びピコリン酸(108mg，0.87mmol)の溶液を、トリエチルアミン(0.5mL，3.64mmol)、4-ジメチルアミノピ

リジン(89mg，0.729mmol)及びエチルカルボジイミド塩酸塩(154mg，0.80mmol)と、24時間反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、61mgの((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(ピリジン-2-イル)メタノン(33%)が得られた。

【０７６９】

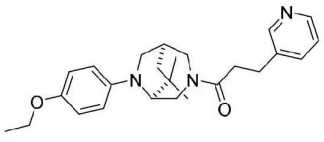
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) (主な回転異性体) δ 8.59 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.87 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.65-6.46 (m, 2H), 5.07-4.79 (m, 1H), 4.14-3.87 (m, 3H), 3.64-3.45 (m, 1H), 3.36-3.06 (m, 4H), 2.39 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 2.02 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。HRMS：C28H33N4O2についての計算値 [M+H]+ 457.2598；実測値 457.2586

【０７７０】

下記の実施例の化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

【０７７１】

【表１０】

実施例	構造	名称	分析データ
52		1-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-1-オン	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) (主な回転異性体) δ 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.85 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.56-6.53 (m, 2H), 4.86 (ddd, 1H, J = 13.8, 4.5, 1.7 Hz), 3.99-3.93 (m, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.35-2.86 (m, 6H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.37 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。HRMS：$C_{25}H_{33}N_3O_2Na_2$ についての計算値 $[M+Na]^+$ 430.2465；実測値 430.2450

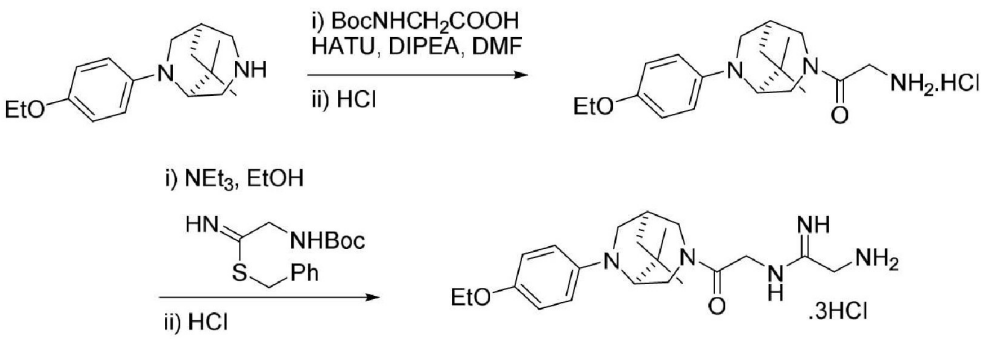
【０７７２】

実施例53

2-アミノ-N-(2-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-2-オキソエチル)アセトイミダミド

【０７７３】

【化９１】



【０７７４】
(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(411mg，1.5mmol)が乾燥DMF(8mL)中に溶解され、HATU(684mg，1.8mmol)、DIPEA(1.7mL)及びBoc-N-グリシン(262mg，1.5mmol)が加えられ、そして反応混合物が、72時間、室温で撹拌された。反応混合物がAcOEt(100mL)で希釈され、そして水(50mL)、10%の水性クエン酸(50mL)、飽和Na_2CO_3(50mL)、そして水(50mL)で抽出された。有機層が、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去され、そして粗生成物がクロマトグラフィー(EtOAc／シクロヘキサン　0→50%)によって精製されて、tert-ブチル(2-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-2-オキソエチル)カルバメート(620mg，96%)を与えた。
【０７７５】
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76-6.67 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.70-4.47 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.56- 3.46 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.70 (2d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.51-1.31 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02, 0.89 (2s, 3H), 0.80, 0.78 (2s, 3H)。MS (ESI) m/z 432 $[M+H]^+$
【０７７６】
tert-ブチル(2-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-2-オキソエチル)カルバメート(350mg，0.81mmol)がDCM(4mL)中に溶解され、ジオキサン(2mL)中の4MのHClが加えられ、そして反応混合物が、1.5時間撹拌された。溶媒がエバポレーションされ、DCM(5mL)が加えられ、そして溶媒が、再びエバポレーションされた。DCMの添加及び再エバポレーションがもう一度繰り返された。2-アミノ-1-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)エタン-1-オンジヒドロクロリドが、ピンクの固体として得られた(320mg，97%)。それは、精製無しに次の工程において用いられた。
【０７７７】
2-アミノ-1-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)エタン-1-オンジヒドロクロリド(90mg，0.22mmol)がエタノール(5mL)中に溶解され、トリエチルアミン(140mL，1mmol)が加えられ、引き続き、ベンジル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エタンイミドチオエートヒドロブロミド(Collins，Shearer等，1998年)(80mg，0.22mmol)が加えられた。反応混合物が、室温で、12時間撹拌され、次に、溶媒がエバポレーションされ、そして残渣が、クロマトグラフィー(EtOAc／MeOH　0→20%)によって精製されて、tert-ブチル(2-((2-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-2-イミノエチル)カルバメート(95 mg，86%)を生じた。
【０７７８】
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 2H), 8.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.49-4.30 (m, 2H),4.29-4.09 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.90 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.88-3.81 (m,1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.21 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.17 - 3.08 (m,2H), 2.79 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.52-1.33 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04, 0.91 (2s, 3H), 0.81 (d, J = 20.5 Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 488 $[M+H]^+$
【０７７９】
tert-ブチル(2-((2-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-2-イミノエチル)カルバメート(90mg，0.18mmol)が、DCM(3mL)中に溶解され、ジオキサン(2mL)中の4MのHClが加えられ、そして、反応混合物が、1.5時間撹拌された。溶媒がエバポレーションされ、DCM(5mL)が加えられ、そして溶媒が、再びエバポレーションされた。DCMの添加及び再エバポレーションがもう一度繰り返された。2-アミノ-N-(2-((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,

9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)-2-オキソエチル)アセトイミダミド三塩酸塩(62mg，69%)が得られた。

【０７８０】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (br s, 2H), 9.43 (s, 1H), 8.70 (s, 3H), 6.88 - 6.73 (m, 2H),6.61 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.44 (d, J =17.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 2H), 4.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.90 (qd, J = 8.7, 8.0, 6.0 Hz, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 4H), 2.83 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (2s, 3H), 0.82 (2s, 3H)。MS (ESI) m/z 388 [M+H]+

【０７８１】

VII．N-スルホニルリンカー又はN-スルホンアミドリンカーを有する化合物の合成の一般的な方法

方法N

ジクロロメタン(又は、1,2-ジクロロエタン)(0.3～0.5M)とトリエチルアミン(又は、ピリジン若しくはN,N-ジイソプロピルエチルアミン)(1～2当量)との混合物中の架橋されたホモピペラジン誘導体(1.0当量)の溶液に、スルホニルクロリド又はスルファモイルクロリド(1～3当量)が加えられた。触媒量の4-ジメチルアミノピリジン(0.25当量)がまた加えられた。反応混合物が、室温で、12～24時間撹拌され、次にジクロロメタン(又は、酢酸エチル)で希釈され、そして塩基性水性溶液(重炭酸ナトリウム又は、水酸化ナトリウムの2.0M溶液で飽和された)、水又は塩水で洗われた。次に、有機相が、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして蒸発乾固された。結果として生じた残渣が、シクロヘキサン中の酢酸エチルのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。

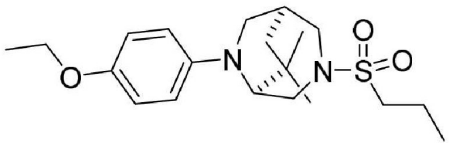
【０７８２】

実施例54

(1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(プロピルスルホニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン

【０７８３】

【化９２】



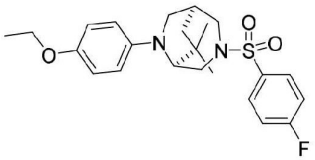
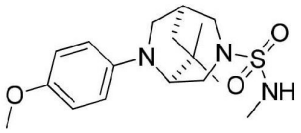
【０７８４】

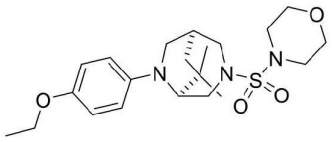
方法Nを用いて、ジクロロメタン(3mL)とピリジン(25μL，0.3mmol)との混合物中の(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(70mg，0.26mmol)の溶液を、プロパン-1-スルホニルクロリド(34μL，0.3mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(5mg，0.045mmol)と反応させた。後処理、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、30mgの(1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(プロピルスルホニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(30%)が得られた。

【０７８５】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.78 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.20 - 3.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 3H), 2.46 - 2.41 (m,1H), 1.75 - 1.52 (m, 5H), 1.35 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H)。HRMS：$C_{20}H_{33}N_2O_3S$についての計算値 $[M+H]^+$ 381.2341；実測値 381.2178

【０７８６】
下記の実施例の化合物は、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。
【０７８７】
【表１１】

実施例	構造	名称	分析データ
55		(1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (dd, J = 8.9 及び 5.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 10.5 及び 2.4 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 1.71 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.39 (dd, J = 13.3 及び 6.4 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。HRMS：C23H30FN2O3S についての計算値 [M+H]+ 433.1961；実測値 433.2022
56		(1S,5S)-6-(4-メトキシフェニル)-N,9,9-トリメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-スルホンアミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 – 6.78 (m, 2H), 6.61 – 6.48 (m, 2H), 4.15 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 11.9, 4.8 及び 1.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 10.3 及び 2.3 Hz, 1H), 3.16 (dt, J = 10.3 及び 2.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 11.9 及び 0.7 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.52 (dd, J = 7.7 及び 6.6 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 13.6 及び 6.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。HRMS：C17H28N3O3S についての計算値 [M+H]+ 354.1841；実測値 354.1851.

57		4-(((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)スルホニル)モルホリン	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6.86 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.55 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 4.13-4.09 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 3H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.45 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 10.3 及び 2.1 Hz), 3.18-3.13 (m, 6H), 3.00 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.53-2.50 (m, 1H), 1.81 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.44 (dd, 1H, J = 13.7 及び 6.6 Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.19 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。HRMS：C21H34N3O4S についての計算値 [M+H]+ 424.2265；実測値 424.2286

【０７８８】

VIII．N-アリールリンカーを有する化合物の合成

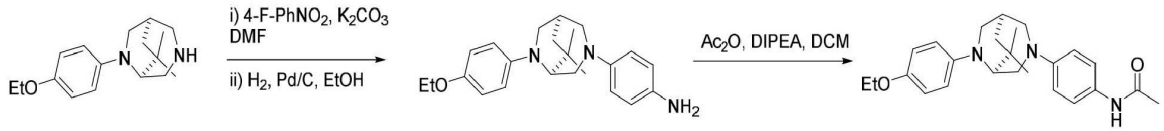
【０７８９】

実施例58

N-(4-((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)フェニル)アセトアミド （8721）

【０７９０】

【化９３】



【０７９１】

(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(274mg，1mmol)が乾燥DMF(3mL)中に溶解され、4-フルオロニトロベンゼン(141mg，1mmol)及びK_2CO_3(166mg，1.2mmol)が加えられ、そして反応混合物が、85℃で、48時間加熱された。冷却後、反応混合物が水(30mL)で希釈され、そして黄色の析出物がろ過によって回収され、そしてデシケーター中でKOHで乾燥されて、(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(4-ニトロフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(350mg，89%)を生じた。MS (ESI) m/z396 $[M+H]^+$

【０７９２】

(1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3-(4-ニトロフェニル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン(300mg，0.76mmol)がエタノール(25mL)中に懸濁され、活性炭素(150mg)上の10%のパラジウムが加えられ、そして反応混合物が、水素の環境下で、5時間撹拌された。触媒がろ過され、溶媒がエバポレーションされ、そして、粗生成物が、クロマトグラフィー(DCM／EtOAc 0→30%)によって精製されて、4-((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)アニリン(150mg，54%)を生じた。

【０７９３】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.77 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H),6.56 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.22 (dd, J = 10

.3, 2.6 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 10.2 Hz,1H), 2.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.83 (d, J = 13.0Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 13.0, 6.3 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz,3H), 1.14 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 366 $[M+H]^+$

【０７９４】

4-((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)アニリン(75mg，0.2mmol)がDCM(2mL)中に溶解され、DIPEA(92mL，0.5mmol)が加えられ、引き続き、無水酢酸(19mL，0.2mmol)が加えられた。反応混合物が、48時間、室温で撹拌され、次に、それはDCM(20mL)で希釈され、そして、10%の水性クエン酸(2x20mL)及び水(20mL)で抽出された。有機層が、$MgSO_4$で乾燥され、そしてろ過された。溶媒が減圧下で除去され、そして、粗生成物が、クロマトグラフィー(DCM／EtOAc 0→25%)によって精製されて、N-(4-((1R,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)フェニル)アセトアミド(14mg，17%)を生じた。

【０７９５】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.83(d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.73 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 1H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 1.06 (s, 3H), 0.83 (s,3H)。MS (ESI) m/z 408 $[M+H]^+$

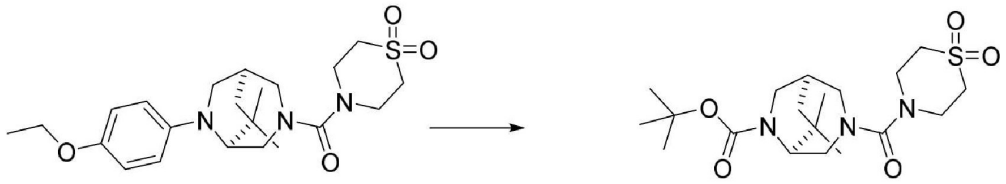
【０７９６】

中間体：

(1R,5S)-3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-カルボニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル

【０７９７】

【化９４】



【０７９８】

アセトニトリル(30mL)及び水(10mL)中の(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1S,5S)-6-(4-エトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メタノン(1.07g，2.46mmol)の0℃の溶液に、硝酸セリウムアンモニウム(4.03g，7.36mmol)が、少量ずつ加えられ、そして混合物が、室温で、5時間撹拌された。アセトニトリルが。減圧下で除去され、そして、水(20mL)及びジクロロメタン(40mL)が加えられた。この混合物は強く撹拌され、次に、反応が、$NaHCO_3$(10%水性溶液)及び$Na_2S_2O_3$(10%水性溶液)の滴下によってクエンチされた。ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.00g，9.16mmol)が加えられ、そして、混合物が、16時間、強く撹拌された。結果として生じたエマルジョンが、セライトを通じてろ過された(ジクロロメタン)。相が分離され、そして水性相が、ジクロロメタン(3×30mL)で、pH=9で抽出された。一緒にされた有機相が食塩水で洗浄され、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。カラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン／酢酸エチル)は、(1R,5S)-3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-カルボニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(334mg，33%)を与えた。

【０７９９】

^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 回転異性体の混合物として観察された： δ 4.

25 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 0.6H), 4.19 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 0.3H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.51 (dt, J = 12.2, 2.7 Hz, 0.3H), 3.45 (dt, J = 12.2, 2.7 Hz, 0.6H), 3.29 (dd, J =12.9, 1.4 Hz, 0.6H), 3.25 - 3.16 (m, 3.3H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.90 (ps t, J = 14.4 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 7.6 Hz, 0.3H), 2.37 (d, J = 7.6 Hz, 0.6H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.00 (s, 3H),0.93 (s, 3H)。HRMS：$C_{15}H_{26}N_3O_5S$についての計算値 $[(M-tBu)+H]^+$360.1593；実測値 360.1584

【０８００】

方法O

ジクロロメタン又はジエチルエーテル(0.1M)中のBoc保護されたホモピペラジン(1当量)の溶液に、トリフルオロ酢酸又はHCl(ジオキサン中の4.0M)の半分又は等量が加えられた。1～4時間、室温で撹拌後、反応物は減圧下で濃縮されて、tert-ブタノール及びトルエン(1：3体積／体積，基質中、0.1Mまで)が加えられ、引き続き、ホスフィン配位子(0.1～0.2当量)、酢酸パラジウム（II）(0.05～0.1当量)、ナトリウムtert-ブトキシド(2～6当量)、及びアリールハライド(1.2～1.5当量)が加えられた。反応混合物が、4～72時間、110℃に加熱された。冷やされた後、揮発性成分が真空で除去され、残渣がジクロロメタン中に溶解され、そしてセライトを通じてろ過された。濾過物が、減圧下で濃縮された。粗生成物が、シクロヘキサン又はジクロロメタン中の酢酸エチルのグラジエント又は酢酸エチル中のメタノールのグラジエントを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製された。

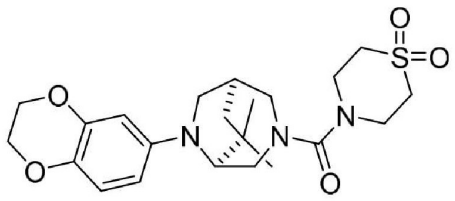
【０８０１】

実施例63

((1S,5S)-6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メタノン

【０８０２】

【化９５】



【０８０３】

方法Oを用いて、(1R,5S)-3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-カルボニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg，0.24mmol)を、ジクロロメタン(2mL)中、リフルオロ酢酸(1mL)と、1時間反応させた。揮発成分が減圧下で除去されて、粗生成物((1S,5S)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メタノン(83mg)を与えた。tert-ブタノール及びトルエン(2mL，1：3体積／体積)が加えられ、引き続き、X-Phos(11.5mg，0.02mol)、酢酸パラジウム（II）(2.7mg，0.01mol)、ナトリウムtert-ブトキシド(116mg，1.20mmol)、及び6-ブロモ-1,4-ベンゾジオキサン(39μL，0.29mmol)が加えられた。反応混合物が、24時間、110℃に加熱された。冷やされた後、揮発性成分が真空で除去された。後処理、そしてカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン／酢酸エチル)は、((1S,5S)-6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メタノン(25mg，23%)を与えた。

【０８０４】

^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.31 - 4.16 (m,6H), 3.92 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m,1H), 3.36 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m,1H), 2.

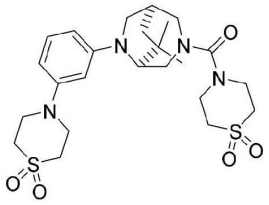
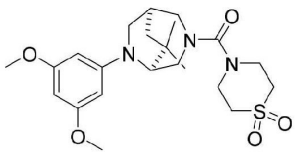
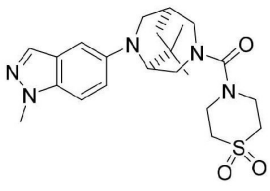
53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.67 (d, J = 13.9Hz, 2H), 1.44 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。HRMS：$C_{22}H_{32}N_3O_5S$についての計算値 $[M+H]^+$ 450.2063；実測値 450.2047

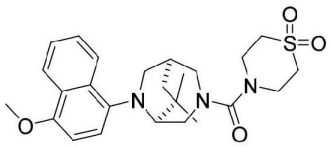
【０８０５】

下記の実施例の化合物が、置換された試薬を用いて、前述の方法論により調製された。

【０８０６】

【表１２】

実施例	構造	名称	分析データ
64		(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1*S*,5*S*)-6-(3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メタノン	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.19 – 7.13 (m, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 6.28 (dd, *J* = 14.9, 8.2 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 13.0, 4.1Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 4H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 13.0, 1.6 Hz, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 5H), 3.04 – 2.94 (m, 4H), 2.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。HRMS：$C_{24}H_{37}N_4O_5S_2$ についての計算値 $[M+H]^+$ 525.2205；実測値 525.2225
65		((1*S*,5*S*)-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メタノン	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.93 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.21 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.50 – 3.32 (m, 2H), 3.32 – 3.13 (m, 4H), 3.06 – 2.88 (m, 4H), 2.54 (s, 1H), 1.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.47 (dd, *J* = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。HRMS：$C_{22}H_{34}N_3O_5S$ についての計算値 $[M+H]^+$ 452.2219；実測値 452.2192
66		((1*S*,5*S*)-9,9-ジメチル-6-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)(1,1-ジオキシ	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.82 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 4H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H),

		ドチオモルホリノ)メタノン	3.25 (dt, *J* = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.07 – 2.93 (m, 3H), 2.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。HRMS：$C_{22}H_{32}N_5O_3S$ についての計算値　[M+H]+ 446.2226；実測値 446.2225
67		(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1*S*,5*S*)-6-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メタノン	^{1}H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) アトロプ異性体の混合物として観察された：δ 8.35 – 8.25 (m, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 0.75H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.25H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.75H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.25H), 4.42 (dd, *J* = 13.7, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2.25H), 3.98 (s, 0.75H), 3.86 – 3.68 (m, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.57 – 3.34 (m, 4H), 3.26 – 3.12 (m, 3H), 3.10 – 2.90 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 0.75H), 2.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 0.25H), 1.74 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). LCMS (ES^+) m/z = 472.6 ($[M+H]^+$, 100).

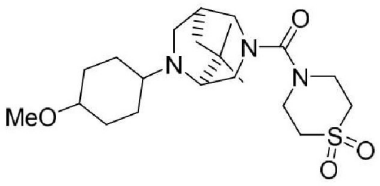
【０８０７】

実施例68：

(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1S,5S)-6-(4-メトキシシクロヘキシル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メタノン

【０８０８】

【化９６】



【０８０９】

ジエチルエーテル(1mL)中の(1R,5S)-3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-カルボニル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(102mg，0.25mmol)にHCl(4.0M，ジオキサン中，3mL)が加えられ、そして、反応物が、室温で、1時間撹拌された。揮発性成分が減圧下で除去され、そして残渣がジクロロエタン(2.5mL)中に溶解された。4-メトキシシクロヘキサノン(38μL，0.29mmol)が滴下され、引き続き、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(104mg，0.49mmol)及び酢酸(2滴，触媒量

)が加えられ、反応物が、4時間撹拌された。水(3mL)及びジエチルエーテル(3mL)が加えられ、そして、水性相が、水酸化ナトリウム(2M溶液)を用いて、pH=12にされた。相が分離され、そして、水性相が、ジエチルエーテル(3×5mL)で抽出された。一緒にされた有機相が食塩水で洗浄され、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして、減圧下で蒸発された。カラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン／酢酸エチル)が、(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((1S,5S)-6-(4-メトキシシクロヘキシル)-9,9-ジメチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル)メタノン(25mg，24%)を与えた。

【０８１０】

^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.07 (dt, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.36 - 3.28 (m,4H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.60 (m,5H), 1.59 - 1.46 (m, 3H), 1.37 - 1.20 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。HRMS： $C_{21}H_{38}N_3O_4S$についての計算値 $[M+H]^+$428.2583；実測値 428.2579

【０８１１】

材料及び方法

包嚢アッセイ(Tang等，2017年)におけるLOX活性

【０８１２】

細胞培養及びトランスフェクション

本研究において用いられた全ての細胞株が、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関(ATCC：American Type Culture Collection)から購入された。マイコプラズマ汚染が、PCRによって日常的に監視された。使用された細胞は、マイコプラズマ陽性であるとわからなかった。MDCK細胞株が、10%ウシ胎児血清(FBS：fetal bovine serum)及び1%ペニシリンストレプトマイシン溶液(Pen Strep)で補充された(DMEM：Dulbecco’s Modified Eagle Medium)中で培養された。MDCK細胞におけるGFP構築物トランスフェクションのために、リポフェクタミン3000が、製造者のプロトコルに従って用いられた。細胞は、いずれも5mg/mlでG418(Life Technologies)を用いて選択された。全ての細胞培養試薬が、Life Technologiesから購入された。

【０８１３】

MDCK包嚢を作製するために、細胞が、10%FBSを含むDMEMで補充された2%マトリゲルを含むマトリゲル(Corning)で培養された。包嚢は、青の後の研究の前に10日間形成された。

【０８１４】

LOX発現構築物のクローニング

マウスのLOX cDNAが、OriGeneから購入された。次に、完全長のLOX cDNAが、下記のプライマー，GAGAGAGCTAGCATGCGTTTCGCCTGGG(順方向プライマー)及びTCTCTCCTCGAGATACGGTGAAATTGTGCAGCC(逆方向プライマー)，を用いてpEGFP-N1(Clonetech)又はバイオセンサーベクターproGFP2-N1(Hanson，2004年)内にPCRクローニングされた。従って、pEGFP-N1又はproGFP2-N1内への挿入のために、NheI及びXhoI制限部位が順方向プライマー及び逆方向プライマーに追加された。変異型LOX構築物が、テンプレートとしてLOX-GFPを用いて、製造元のプロトコルに従って、QuickChange II部位特異的変異誘発キット(Agilent Technologies)を用いて作成された。LOX変異型構築物のroGFP2バージョンを生成するために、LOX変異型cDNAが、NheI及びXhoIを用いてpEGFP-N1からproGFP2-N1へ写された。

【０８１５】

共焦点イメージング及び画像解析

全ての顕微鏡写真は、ライカ(Leica)TCS SP8 X共焦点システムで撮影された。LOXバイオセンサーイメージングのために、生の(live)MDCK包嚢が使用された。酸化されたバイオセンサーは405nmのレーザーを用いて励起され、一方、還元されたバイオセンサーは488nmのレーザーで励起された。バイオセンサーの発光は、連続スキャンを用いて、5

00nm～530nmの範囲で記録された。比率の画像は、公開されたプロトコル{Kardash，2011年#376}に従って生成された。公開されたプロトコルはYFP／CFP比の画像を生成するが、本発明者等はそれを用いて、酸化された(Oxidised)／還元された(Reduced)(roGFP2比)比の画像を生成した。MDCK包嚢の底面でのroGFP2比が、LOX阻害を示すために用いられた。LOX阻害剤が、イメージングの前に30分間加えられた。

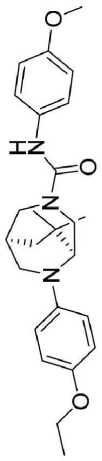
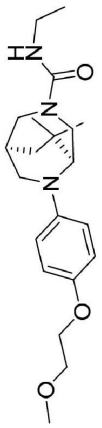
【０８１６】

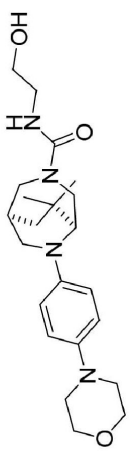
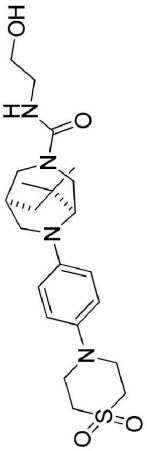
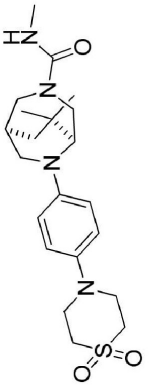
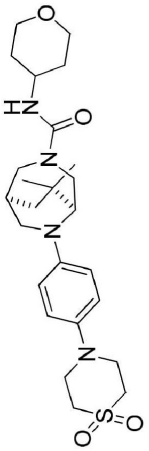
(DMSOビヒクルで処理された)対照の包嚢と比較した、LOX阻害剤による包嚢アッセイにおけるLOXの阻害が表1に示されている。明確にするために、DMSO処理された包嚢の読み取り値は0％阻害(阻害無し)を表し、且つ1mMでのBAPNの読み取り値は100％阻害(完全阻害)として使用される。

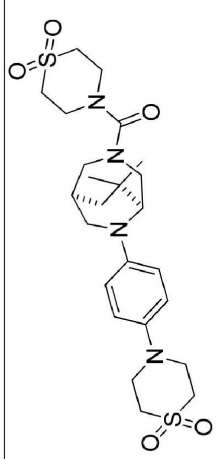
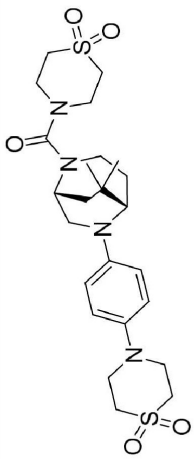
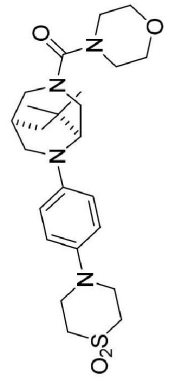
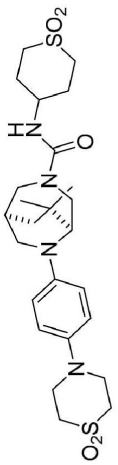
【０８１７】

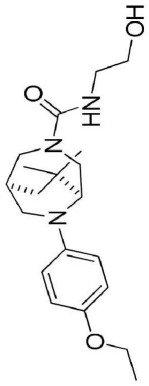
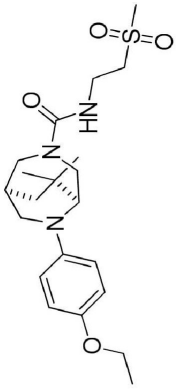
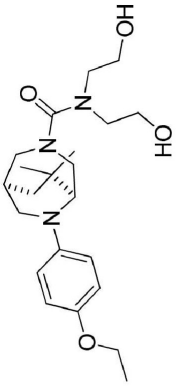
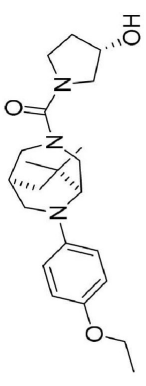
【表１３】

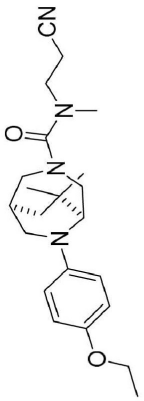
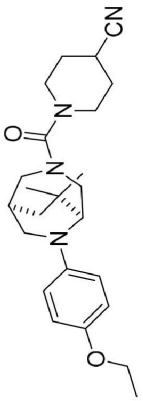
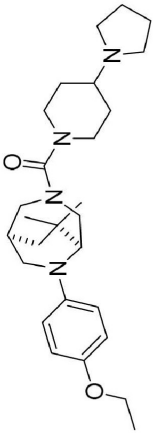
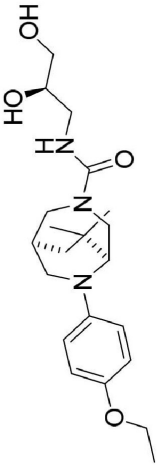
表１－嚢胞におけるLOXの阻害

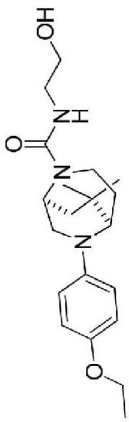
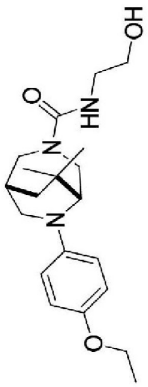
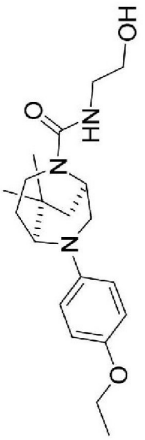
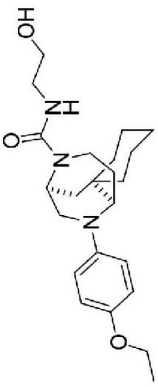
構造	実施例	LOXバイオセンサー阻害(嚢胞) @ 10 uM	LOXバイオセンサーIC50 (嚢胞)
	1	91%	-
	2	92% (@2.5uM)	-
	3	88%	-

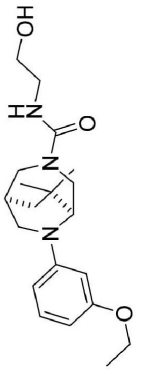
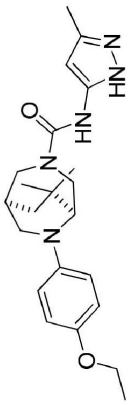
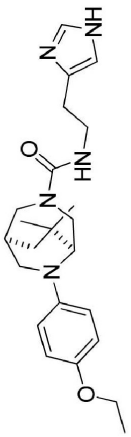
4	5	6	7
			
88%	62%	50%	88%
0.61	-	-	0.54

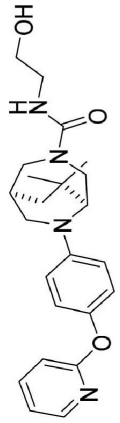
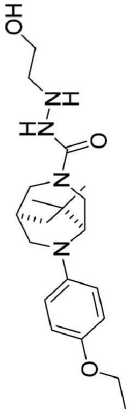
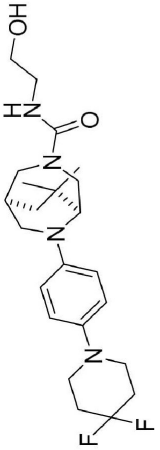
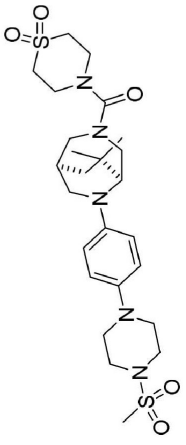
8	100% (@2.5uM)	0.54	
9	100%	0.69	
10	100%	< 0.18	
11	100%	-	

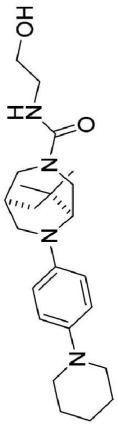
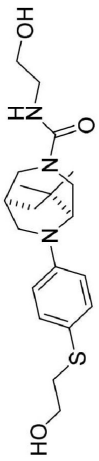
12		-	0.89
13		-	1.02
14		75%	
15		84%	-

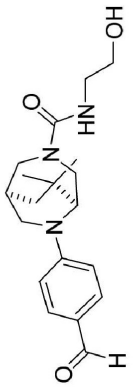
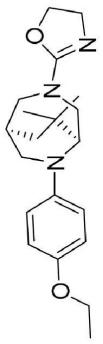
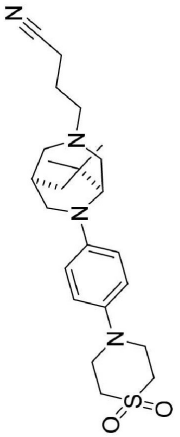
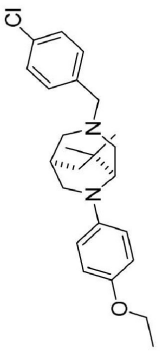
16	17	18	19
			
88%	77% (@2.5uM)	84%	100%
-	-	-	-

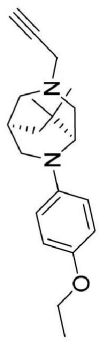
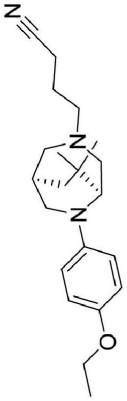
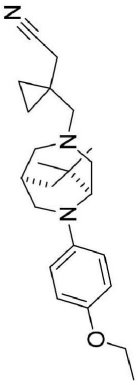
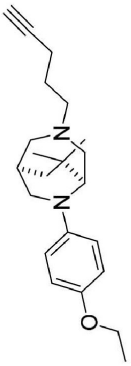
	20	79%	-
	21	94%	-
	22	100%	-
	23	100%	0.37

24	25	26	27
			
100%	73%		88%
< 0.63	-	0.34	0.99

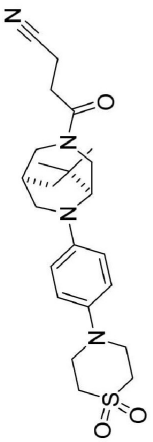
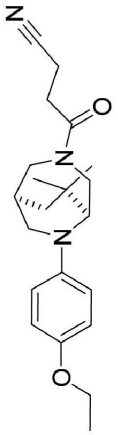
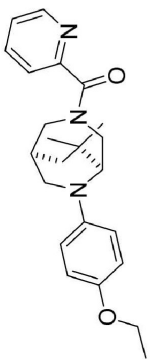
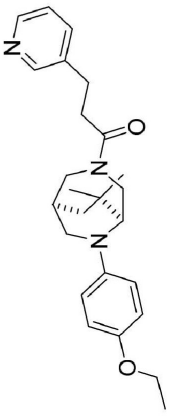
28	100%	-	
29	100%	-	
30	100%	0.33	
31	100%	< 0.18	

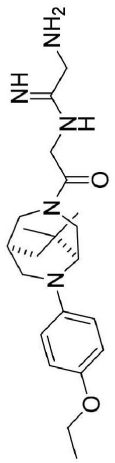
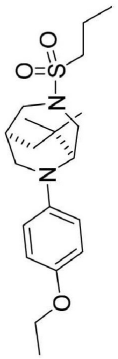
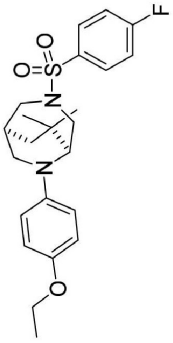
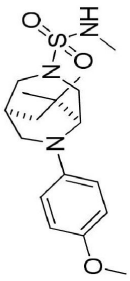
32	90%	< 0.18	
33	69.3%	-	
34	100%	-	
35	84.1%	-	

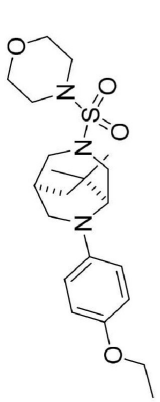
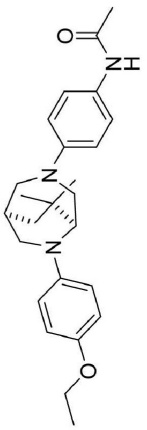
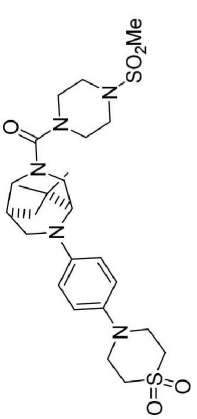
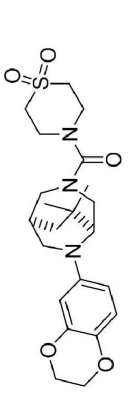
37	86%	-	
38	59%	-	
39	75%	3.18	
40	68%	-	

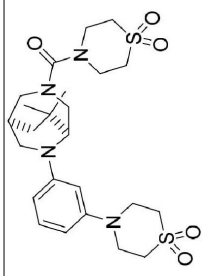
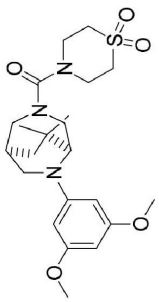
41	42	43	44
			
87%	-	59%	66% (@2.5uM)
-	< 0.63	-	0.31

45	42%	-	
46	72%	-	
47	90%	-	
48	100%	-	

49		100%	-
50		57%	-
51		75%	-
52		100%	-

53		100%	-
54		54%	-
55		100%	-
56		74%	-

57	58	61	63
			
93%	100%	79%	100%
-	-	-	-

-	-
100%	88%
64	65
	

【０８１８】

ＬＯＸ阻害剤のイン・ビボ（in vivo）評価

動物の手順

動物に関する全ての手順は、1986年の動物（科学的手順）法に基づく国内総局の規制に従って且つ国立癌研究所の委員会のガイドラインに従って、癌研究所及び癌研究英国マンチェスター研究所の動物福祉及び倫理審査機関により承認された。腫瘍のサイズは、腫瘍の長さ、幅、深さのキャリパー測定によって決定され、且つ体積は、体積=0.5236x長さx幅x深さ（mm）として計算された。動物実験を行うための我々のライセンスに従って、動物が苦痛、過度の体重減少（〉20%）又は病気の兆候を示した場合、該動物は実験か

ら除外された。

【０８１９】

LOX阻害剤の経口耐性

6週齢の2匹のCD1、NCR又はBalb/c雌マウスが、20gの体重当たり0.2mlで、水中の、5.25%のTween20／生理食塩水(体積：体積)又は5%のDMSOにおいて、治療のために計画された用量(200mg／kg／日)で試験化合物の懸濁物を、1日に1回、連続4日間、金属強制飼養によってpo投与された。

【０８２０】

マウスは最後の投与後、最大15日間観察され、そしてそれらの体重は4日毎に測定された。体重が72時間を超えて20%超低下しない場合、化合物は耐容であると見なされる。

【０８２１】

イン・ビボ(in vivo)で試験された本発明の化合物は、試験された用量で良好な耐容性を示し、且つ5%未満の体重減少を示すか、又は耐容性試験において及び更により長い治療試験において体重増加を示す。

【０８２２】

イン・ビボ(in vivo)腫瘍モデル研究

PDAC同種移植：6週齢のCD1 nu／nu雌マウスが、右側腹部に、動物1匹当たり、100ulの懸濁液で$2x10^6$個のPDAC TRP53 R172H(p53 mut)細胞を皮下に接種された。幾つかの実実施例において、金属強制飼養による経口投与が、細胞接種後、1日後に、動物1匹当たり1日0.2ml／20g体重で、2～4週間、1日1回、5.25%のtween20／生理食塩水又は5%のDMSO／水に溶解された化合物を用いて開始された。他の実施例において、7～8匹のマウスのグループが、約100mm^3の中央値サイズを有する腫瘍体積を層化に割り当てた後の処置に割り当てられた。金属強制飼養による経口投与が、10日目当たり、動物当たり、0.2ml／20g体重で、2週間、1日1回、5.25%のtween20／生理食塩水又は5%のDMSO／水に溶解された化合物を用いて開始された。対照動物は、同様の用量のビヒクル（5.25%のtween20／生理食塩水）を受けた。腫瘍及び体重は、1週間に2回、キャリパーを用いて測定される。研究の終わりに、動物が殺処分され、そしてサンプルが採取され、固定され又は液体窒素で瞬間凍結される。凍結サンプルは分析されるまで摂氏－80℃に保たれ、そして固定化されたサンプルが目的のマーカーに従って染色された。

【０８２３】

SW620異種移植：NCrマウスが、右側腹部に、動物1匹当たり、100ulの懸濁液で$5x10^6$個のSW620細胞を皮下に接種された。7～8匹のマウスのグループが、約100mm^3の中央値サイズを有する腫瘍体積を層化に割り当てた後の処置に割り当てられた。投与が、10～13日目に、動物1匹当たり0.2ml／20g体重で、2週間、1日1回、開始された。投薬は、0.2ml／20g体重で、5.25%のtween20／生理食塩水又は5%のDMSO／水に溶解された化合物を用いて、金属強制飼養によって経口的に投与された。対照動物は、同様の用量のビヒクル（5.25%のtween20／生理食塩水、又は5%のDMSO／水）を受けた。腫瘍及び体重は、1週間に2回、キャリパーを用いて測定される。研究の終わりに、動物が殺処分され、そしてサンプルが採取され、固定され又は液体窒素で瞬間凍結される。凍結サンプルは分析されるまで摂氏－80℃に保たれ、そして固定化されたサンプルが目的のマーカーに従って染色された。

【０８２４】

MDA-MB-231異種移植。Charles Riverからの6週齢のNcrヌード雌マウスが、100ul PB(50：50マトリゲル)中のMDA-MB-231 Luc 4x10^6で、3番目の上部乳首乳脂肪パッド中に注射された。細胞接種後、腫瘍が約10日で平均80mm^3に達すると、該動物は8匹の4つのグループに割り当てられる。次に、LOX阻害剤処置が、0.2ml／20gの体重で、1日1回、最大28日間連続して行われる。腫瘍及び体重は、1週間に2回、キャリパーを用いて測定され、そして、該動物は、IVIS 200イメージングマシンを用いた生物発光による非浸潤的方法を用いて、毎週150mg／kgのルシフェリンを用いて腹腔内又は皮下に投与して画像化されることができる。研究の終わりに、動物が殺処分され、そしてサンプ

ルが採取され、固定され又は液体窒素で瞬間凍結される。凍結サンプルは分析されるまで摂氏－80℃に保たれ、そして固定化されたサンプルが目的のマーカーに従って染色された。

【０８２５】

トランスジェニックマウス乳癌モデルのLOX阻害剤処置

MMTV-PyMT(Guy等，1992年)(FVB)雌マウスは、該動物は腫瘍が検出されなかった場合に、生後70日からLOX阻害剤処置グループに非統計的方法によって無作為化された。マウスは、ビヒクル中のLOX阻害剤での強制経口投与によって毎日、又は強制経口投与による毎日のビヒクル（水中の5%のDMSO／2.5%のTween20）によって処置された。腫瘍サイズは、腫瘍の長さ、幅、及び深さのノギス測定によって盲検で決定され、そして体積は、0.5236×長さ×幅×深さ(mm)として計算された。全ての実験において、マウスが、人道的に殺され、そして原発腫瘍が倫理的限界又は健康状態の兆候に達したときに、乳腺腫瘍及び肺が集められた。

【０８２６】

処置の有効性の評価について、化合物処置とビヒクル対照処置との間のの平均腫瘍体積の比率(T/C)が計算されます。ビヒクル処置された対照群と比較して、化合物処置群の腫瘍体積における減少は、T/C〈1を結果として生じる。膵臓癌モデル、結腸直腸癌モデル、及び乳癌モデルにおいてT/Cによって測定された通り、本発明に記載されているLOX阻害剤の有効性は、表２に示されており、且つ、、でT/Cによって測定されます。をに示し、提示された全てのデータについて有意(p〈0.05)である。

【０８２７】

肺転移の定量化のため、全てのマウス組織サンプルが、10%のホルマリン(Sigma)中で固定さて、そしてパラフィン中に包埋された。サンプルが切断され、そしてヘマトキシリン及びエオシン(H&E)で染色された。サンプルが、ライカSCN400スライドスキャナーを用いて画像化された。肺転移は、ImageScopeのペンツールを使用して手動で選択された。肺転移数がカウントされ、そして面積がImageScopeを用いて測定され。研究者は実験群を知らされていなかった。化合物処置とビヒクル対照処置との間の平均転移面積の比率(T/C)が計算される。化合物処置とビヒクル対照処置(T/C)との間の平均転移数の比率がまた計算される。転移領域における減少及び／又はビヒクル処置対照群と比較した化合物処置群の転移数における減少は、T/C〈1を結果として生じた。肺への乳癌転移のモデルにおいてT/Cによって測定される場合に、本発明に記載されているＬＯＸ阻害剤の抗転移効果が、表２に示されており、且つ提示された全てのデータについて有意である(p〈0.05)。

【０８２８】

【表１４】
表２：

実施例	PDAC R172H (p53 mut) (マウス膵臓癌) –原発腫瘍	SW620 ヒト直腸癌細胞 (変異型 RAS) –原発腫瘍	MDA-MB-231 ヒト乳腺癌 –原発腫瘍	MMT-PyMT 乳トランスジェニックモデル –原発腫瘍	MMT-PyMT 乳トランスジェニックモデル– 転移 a) 計数 b) 面積
4			0.35		
7			0.34	0.25	
8		0.48	0.54	0.22	a) 0.1 b) 0.012
10			0.39	0.11	a) 0.02 b) 0.0006
12	0.47			0.26	
13	0.56 (100 mg／kg bid)		0.63		
26	0.46				
27			0.60		
39			0.48		
42	0.44	0.54	0.41	0.50	a) 0.16 b) 0.013
49			0.62		

【０８２９】
有意性，p〈0.05
特に明記されない限り、全ての値はT／Cであり、全ての容量は、200mg／kg po qdである。
【０８３０】
文献
【０８３１】

Guy, C. T., Cardiff, R. D. & Muller, W. J. Induction of mammary tumors by expression of polyomavirus middle T oncogene: a transgenic mouse model for metastatic disease. Mol Cell Biol 12, 954-961 (1992)

【０８３２】

Hanson, G.T., Aggeler, R., Oglesbee, D., Cannon, M., Capaldi, R.A., Tsien, R.Y., Remington J.S. (2004). Investigating mitochondrial redox potential with redox-sensitive green fluorescent protein indicators. J. Biol. Chem. 279, 13044–13053.

【０８３３】
文献
【０８３４】

Abourbih, D. A., et al. (2010). "Lysyl oxidase expression and inhibition in uveal melanoma." Melanoma research **20**(2): 97-106.

Adam, O., et al. (2011). "Increased lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during atrial fibrillation." J. Mol. Cell. Cardiol. **50**(4): 678-685.

Akiri, G., et al. (2003). "Lysyl oxidase-related protein-1 promotes tumor fibrosis and tumor progression in vivo." Cancer research **63**(7): 1657-1666.

Albinger-Hegyi, A., et al. (2010). "Lysyl oxidase expression is an independent marker of prognosis and a predictor of lymph node metastasis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC)." International journal of cancer Journal international du cancer **126**(11): 2653-2662.

Alexandrescu, D. T. (2009). "Treatment of skin disorders with EGFR inhibitors". WO2009091889A1

Anderson, C., et al. (2007). "Chemical genetics suggests a critical role for lysyl oxidase in zebrafish notochord morphogenesis." Mol Biosyst **3**(1): 51-59.

Aslam, T., et al. (2015). "Optical molecular imaging of lysyl oxidase activity - detection of active fibrogenesis in human lung tissue." Chemical Science **6**(8): 4946-4953.

Baker, A.-M., et al. (2013). "Lysyl oxidase plays a critical role in endothelial cell stimulation to drive tumor angiogenesis." Cancer research **73**(2): 583-594.

Baker, A.-M., et al. (2011). "The role of lysyl oxidase in SRC-dependent proliferation and metastasis of colorectal cancer." Journal of the National Cancer Institute **103**(5): 407-424.

Barker, H. E., et al. (2013). "Tumor-Secreted LOXL2 Activates Fibroblasts through FAK Signaling." Molecular Cancer Research **11**(11): 1425-1436.

Barker, H. E., et al. (2011). "LOXL2-mediated matrix remodeling in metastasis and mammary gland involution." Cancer research **71**(5): 1561-1572.

Barker, H. E., et al. (2012). "The rationale for targeting the LOX family in cancer." Nature reviews Cancer **12**(8): 540-552.

Barry-Hamilton, V., et al. (2010). "Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment." Nat Med **16**(9): 1009-1017.

Beerlage, C., et al. (2013). "Hypoxia-inducible factor 1-regulated lysyl oxidase is involved in Staphylococcus aureus abscess formation." Infect. Immun. **81**(7): 2562-2573.

Bianco, R., et al. (2007). "Rational bases for the development of EGFR inhibitors for cancer treatment." The International Journal of Biochemistry & Cell Biology **39**(7–8): 1416-1431.

Bondareva, A., et al. (2009). "The lysyl oxidase inhibitor, beta-aminopropionitrile, diminishes the metastatic colonization potential of circulating breast cancer cells." PLoS One **4**(5): e5620.

Borad, M. J., et al. (2014). "Targeted chemotherapy of cancer using EGFR inhibitors". WO2014145751A2

Boufraqech, M., et al. (2015). "miR30a Inhibits LOX Expression and Anaplastic Thyroid Cancer Progression." Cancer research **75**(2): 367-377.

Brasselet, C., et al. (2005). "Collagen and elastin cross-linking: A mechanism of constrictive remodeling after arterial injury." Am. J. Physiol. **289**(5, Pt. 2): H2228-H2233.

Burchardt, E. R. (2006). "Preparation of 2-phenyl-3-pyridazinones as lysyl oxidase inhibitors". DE102004056226A1

Burke A. A., et al (2017) Comparing hydrazine-derived reactive groups as inhibitors of quinone-dependent amine oxidases, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 32:1, 496-503,

Carrington, M. J., et al. (1984). "The inhibition of lysyl oxidase in vivo by isoniazid and its reversal by pyridoxal. Effect on collagen cross-linking in the chick embryo." Biochem J **221**(3): 837-843.

Chang, J. et al (2017) Pre-clinical evaluation of small molecule LOXL2 inhibitors in breast cancer. Oncotarget, Advance Publication

Chanoki, M., et al. (1995). "Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma." Br J Dermatol **133**(5): 710-715.

Chen, W.-C., et al. (2015). "Matrix-Stiffness–Regulated Inverse Expression of Krüppel-Like Factor 5 and Krüppel-Like Factor 4 in the Pathogenesis of Renal Fibrosis." The American Journal of Pathology **185**(9): 2468-2481.

Chen, RT et al. (2017) "Blocking Surgically Induced Lysyl Oxidase Activity Reduces the Risk of Lung Metastases". Cell Reports 19(4), 774-784

Chien, J. W., et al. (2014). "Serum lysyl oxidase-like 2 levels and idiopathic pulmonary fibrosis disease progression." European Respiratory Journal **43**(5): 1430-1438.

Cox, T. R., et al. (2013). "LOX-Mediated Collagen Crosslinking Is Responsible for Fibrosis-Enhanced Metastasis." Cancer research **73**(6): 1721-1732.

Cox, T. R., et al. (2015). "The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase." Nature **522**(7554): 106-110.

Crowley, V. et al. (2016). "Development of Glucose Regulated Protein 94-Selective Inhibitors Based on the BnIm and Radamide Scaffold." J Med. Chem. 59, 3471-3488.

Curtis, M. et al. (2013). "Phenicol antibacterials." US2013/0237502A1.

da Silva, R., et al. (2015). "LOX Expression and Functional Analysis in Astrocytomas and Impact of IDH1 Mutation." PLoS One **10**(3): e0119781.

Decitre, M., et al. (1998). "Lysyl oxidase-like protein localizes to sites of de novo fibrinogenesis in fibrosis and in the early stromal reaction of ductal breast carcinomas." Lab. Invest. **78**(2): 143-151.

Dentillo, D. B., et al. (2010). "Deregulation of LOXL1 and HTRA1 Gene Expression in Endometriosis." Reproductive Sciences **17**(11): 1016-1023.

Di Donato, A., et al. (1997). "Lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy." Nephron **76**(2): 192-200.

Dong, K.-f., et al. (2014). "Effects on apoptosis and chemosensitivity in human laryngeal cancer Hep-2 cells by silencing the lysyl oxidase gene expression." Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi **24**(29): 13-17.

Dong, K., et al. (2014). "Effects of lox gene expression on proliferation, invasion and radiosensitivity of laryngeal cancer hep-2 cells." Tianjin Yiyao **42**(5): 417-420.

Erler, J. T., et al. (2009). "Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche." Cancer Cell **15**(1): 35-44.

Erler, J. T., et al. (2006). "Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis." Nature **440**(7088): 1222-1226.

Fong, S. F., et al. (2007). "Lysyl oxidase-like 2 expression is increased in colon and esophageal tumors and associated with less differentiated colon tumors." Genes Chromosomes Cancer **46**(7): 644-655.

Gao, Y., et al. (2010). "LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase and extracellular matrix remodeling." Proceedings of the National Academy of Sciences **107**(44): 18892-18897.

Georges, P. C., et al. (2007). "Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: implications for fibrosis." Am. J. Physiol. **293**(6, Pt. 1): G1147-G1154.

Giboda, M., et al. (1992). "Experimental schistosomiasis mansoni: modulation of granulomas by inhibition of collagen cross-link formation. Preliminary report." Ann Trop Med Parasitol **86**(6): 631-636.

Gilad, G. M. and V. H. Gilad (2001). "β-Aminopropionitrile treatment can accelerate recovery of mice after spinal cord injury." Eur. J. Pharmacol. **430**(1): 69-72.

Gilad, G. M., et al. (2001). "Lysyl oxidase, the extracellular matrix-forming enzyme, in rat brain injury sites." Neurosci. Lett. **310**(1): 45-48.

Gilad, G. M., et al. (2005). "Evidence for increased lysyl oxidase, the extracellular matrix-forming enzyme, in Alzheimer's disease brain." Neurosci Lett **376**(3): 210-214.

Goeroegh, T., et al. (2007). "Selective upregulation and amplification of the lysyl oxidase like-4 (LOXL4) gene in head and neck squamous cell carcinoma." J Pathol **212**(1): 74-82.

Gonzalez-Santamaria, J et al, (2016) "Matrix cross-linking lysyl oxidases are induced in response to myocardial infarction and promote cardiac dysfunction". Cardiovascular Research 109, (1), 67-78.

Gonzalez, G. E., et al. (2014). "N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline reduces cardiac collagen cross-linking and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive rats." Clin. Sci. **126**(1): 85-94.

Gopalan Balasubramanian. (1990) "Biphenyl-substituted guanidine derivatives useful as hypoglycaemic agents." US5302720.

Haase, V. H. (2009). "Pathophysiological Consequences of HIF Activation." Annals of the New York Academy of Sciences **1177**(1): 57-65.

Halberg, N., et al. (2009). "Hypoxia-inducible factor 1α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue." Mol. Cell. Biol. **29**(16): 4467-4483.

Hase, H., et al. (2014). "LOXL2 Status Correlates with Tumor Stage and Regulates Integrin Levels to Promote Tumor Progression in ccRCC." Molecular Cancer Research **12**(12): 1807-1817.

He, Z. and V. Koprivica (2007). "EGFR inhibitors promote axon regeneration". WO2007008338A1

Herranz, N., et al. (2012). "Lysyl Oxidase-like 2 Deaminates Lysine 4 in Histone H3." Molecular Cell **46**(3): 369-376.

Hornstra, I. K., et al. (2003). "Lysyl oxidase is required for vascular and diaphragmatic development in mice." J Biol Chem **278**(16): 14387-14393.

Huang, C.-S., et al. (2013). "Long-term ethanol exposure-induced hepatocellular carcinoma cell migration and invasion through lysyl oxidase activation are attenuated by combined treatment with pterostilbene and curcumin analogues." Journal of Agricultural and Food Chemistry **61**(18): 4326-4335.

Hynes, J. et al. (2009). "Imidazopyridine and imidazopyrazine compounds useful as kinase inhibitors." WO2009/155388A1.

Ingber, D. E. and A. Mammoto (2014). "Methods of altering vascular permeability by changing the mechanical properties of extracellular matrixes using agents such as lysyl oxidase (LOX)-modulating agents and uses for treatment of diseases". WO2014152122A2

Jiang, W.-P., et al. (2014). "Identification of the involvement of LOXL4 in generation of keratocystic odontogenic tumors by RNA-Seq analysis." In J Oral Sci **6**(1): 31-38.

Jourdan-Le Saux, C., et al. (1994). "Lysyl oxidase cDNA of myofibroblast from mouse fibrotic liver." Biochem Biophys Res Commun **199**(2): 587-592.

Jung, B. (2010). "Use of quinazoline derivatives for the treatment of viral diseases". WO2010026029A1

Kagan, H. M. (1994). "Lysyl oxidase: mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis." Pathol Res Pract **190**(9-10): 910-919.

Kagan, H. M. and W. Li (2003). "Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell." Journal of cellular biochemistry **88**(4): 660-672.

Kagan, H. M., et al. (1981). "Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit." Arteriosclerosis **1**(4): 287-291.

Karagiannis, G. S., et al. (2012). "Cancer-Associated Fibroblasts Drive the Progression of Metastasis through both Paracrine and Mechanical Pressure on Cancer Tissue." Molecular Cancer Research **10**(11): 1403-1418.

Kasashima, H., et al. (2014). "Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) from stromal fibroblasts stimulates the progression of gastric cancer." Cancer Letters **354**(2): 438-446.

Kasashima, H., et al. (2015). "Lysyl oxidase is associated with the epithelial–mesenchymal transition of gastric cancer cells in hypoxia." Gastric Cancer: 1-12.

Kim, Y.-M., et al. (2010). "The human lysyl oxidase-like 2 protein functions as an amine oxidase toward collagen and elastin." Mol. Biol. Rep. **38**(1): 145-149.

Kim, Y., et al. (1999). "Coexpression of the lysyl oxidase-like gene (LOXL) and the gene encoding type III procollagen in induced liver fibrosis." Journal of cellular biochemistry **72**(2): 181-188.

Kirschmann, D. A., et al. (2002). "A molecular role for lysyl oxidase in breast cancer invasion." Cancer research **62**(15): 4478-4483.

Kumarasamy, A., et al. (2009). "Lysyl oxidase activity is dysregulated during impaired alveolarization of mouse and human lungs." Am. J. Respir. Crit. Care Med. **180**(12): 1239-1252.

Lee, G.-H., et al. (2011). "Lysyl oxidase-like-1 enhances lung metastasis when lactate accumulation and monocarboxylate transporter expression are involved." Oncology Letters **2**(5): 831-838.

Levene, C. I., et al. (1992). "Inhibition of chick embryo lysyl oxidase by various lathyrogens and the antagonistic effect of pyridoxal." Int J Exp Pathol **73**(5): 613-624.

Levental, K. R., et al. (2009). "Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling." Cell **139**(5): 891-906.

Li, R.-k., et al. (2015). "Lysyl oxidase-like 4 (LOXL4) promotes proliferation and metastasis of gastric cancer via FAK/Src pathway." Journal of Cancer Research and Clinical Oncology **141**(2): 269-281.

Li, W., et al. (2003). "Lysyl oxidase oxidizes basic fibroblast growth factor and inactivates its mitogenic potential." Journal of cellular biochemistry **88**(1): 152-164.

Liu, G., et al. (1997). "Irreversible inhibition of lysyl oxidase by homocysteine thiolactone and its selenium and oxygen analogues. Implications for homocystinuria." J Biol Chem **272**(51): 32370-32377.

Liu, J., et al. (2014). "Correlations of lysyl oxidase with MMP2/MMP9 expression and its prognostic value in non-small cell lung cancer." Int J Clin Exp Pathol **7**(9): 6040-6047.

Lopez, B., et al. (2010). "Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects." Am. J. Physiol. **299**(1, Pt. 2): H1-H9.

Lopez, B., et al. (2013). "Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase?" Cardiovasc. Res. **99**(1): 111-120.

Lopez, B., et al. (2012). "Collagen Cross-Linking But Not Collagen Amount Associates With Elevated Filling Pressures in Hypertensive Patients With Stage C Heart Failure: Potential Role of Lysyl Oxidase." Hypertension **60**(3): 677-683.

Lucero, H. A. and H. M. Kagan (2006). "Lysyl oxidase: an oxidative enzyme and effector of cell function." Cellular and molecular life sciences : CMLS **63**(19-20): 2304-2316.

Lucero, H. A., et al. (2008). "Lysyl oxidase oxidizes cell membrane proteins and enhances the chemotactic response of vascular smooth muscle cells." J Biol Chem **283**(35): 24103-24117.

Ma, W. (2013). "Methods for treating alzheimer's disease by administering certain synthetic compounds". WO2013111013A2

Maki, J. M., et al. (2002). "Inactivation of the lysyl oxidase gene Lox leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, and perinatal death in mice." Circulation **106**(19): 2503-2509.

Mambetsariev, I., et al. (2014). "Stiffness-activated GEF-H1 expression exacerbates LPS-induced lung inflammation." PLoS One **9**(4): e92670/92671-e92670/92612, 92612 pp.

Mammoto, A., et al. (2013). "Control of lung vascular permeability and endotoxin-induced pulmonary oedema by changes in extracellular matrix mechanics." Nature communications **4**: 1759.

Mammoto, T., et al. (2013). "Role of Collagen Matrix in Tumor Angiogenesis and Glioblastoma Multiforme Progression." The American Journal of Pathology **183**(4): 1293-1305.

Marshall, D. and V. Smith (2011). "In vivo screening assays for identifying inhibitors of LOXL2 activity". WO 2011022670

Marshall, D., et al. (2012). "Anti-LOXL2 antibody, siRNA, shRNA, ribozyme and triplex oligonucleotide to increase efficacy of antitumor agent and treat cancer". WO2012139045A1

Martinez-Martinez, E et al. (2016). The lysyl oxidase inhibitor (β-aminopropionitrile) reduces leptin profibrotic effects and ameliorates cardiovascular remodeling in diet-induced obesity in rats. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 92, 96-104

Miana, M., et al. (2015). "The lysyl oxidase inhibitor β-aminopropionitrile reduces body weight gain and improves the metabolic profile in diet-induced obesity in rats." Dis. Models Mech. **8**(6): 543-551.

Millanes-Romero, A., et al. (2013). "Regulation of Heterochromatin Transcription by Snail1/LOXL2 during Epithelial-to-Mesenchymal Transition." Molecular Cell **52**(5): 746-757.

Miller, B. W., et al. (2015). "Targeting the LOX/hypoxia axis reverses many of the features that make pancreatic cancer deadly: inhibition of LOX abrogates metastasis and enhances drug efficacy." EMBO Mol Med **7**(8): 1063-1076.

Moreno-Bueno, G., et al. (2011). "Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2), a new regulator of cell polarity required for metastatic dissemination of basal-like breast carcinomas." EMBO Mol Med **3**(9): 528-544.

Murawaki, Y., et al. (1991). "Serum lysyl oxidase activity in chronic liver disease in comparison with serum levels of prolyl hydroxylase and laminin." Hepatology **14**(6): 1167-1173.

Nave, A. H., et al. (2014). "Lysyl Oxidases Play a Causal Role in Vascular Remodeling in Clinical and Experimental Pulmonary Arterial Hypertension." Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol. **34**(7): 1446-1458.

Neufeld, G. and V. Brekhman (2009). "Use of shRNA targeting LOXL2 gene in modulating angiogenesis and treating tumors, metastasis, fibrosis, and pulmonary alveolar proteinosis". WO2009010974A2

Nicholson, R. I., et al. (2001). "EGFR and cancer prognosis." European Journal of Cancer **37, Supplement 4**: 9-15.

Nishikawa, R., et al. (2015). "Tumour-suppressive microRNA-29s directly regulate LOXL2 expression and inhibit cancer cell migration and invasion in renal cell carcinoma." FEBS letters **589**(16): 2136-2145.

Nuthakki, V. K., et al. (2004). "Lysyl oxidase expression in a rat model of arterial balloon injury." J Vasc Surg **40**(1): 123-129.

Offenberg, H., et al. (2008). "TIMP-1 expression in human colorectal cancer is associated with TGF-B1, LOXL2, INHBA1, TNF-AIP6 and TIMP-2 transcript profiles." Mol Oncol **2**(3): 233-240.

Ohmura, H., et al. (2012). "Cardiomyocyte-specific transgenic expression of lysyl oxidase-like protein-1 induces cardiac hypertrophy in mice." Hypertens. Res. **35**(11): 1063-1068.

Osawa, T., et al. (2013). "Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis and metastasis." Br J Cancer **109**(8): 2237-2247.

Palfreyman, M. G., et al. (1989). "Preparation of allylamines, inhibitors of lysyl oxidase". EP330218A2

Papadantonakis, N., et al. (2012). "Megakaryocyte pathology and bone marrow fibrosis: the lysyl oxidase connection." Blood **120**(9): 1774-1781.

Park, H.-Y. L., et al. (2014). "Lysyl oxidase-like 2 level and glaucoma surgical outcomes." Invest. Ophthalmol. Visual Sci. **55**(5): 3337-3343.

Peinado, H., et al. (2005). "A molecular role for lysyl oxidase-like 2 enzyme in snail regulation and tumor progression." EMBO J **24**(19): 3446-3458.

Peinado, H., et al. (2008). "Lysyl Oxidase–Like 2 as a New Poor Prognosis Marker of Squamous Cell Carcinomas." Cancer research **68**(12): 4541-4550.

Peng, L., et al. (2009). "Secreted LOXL2 is a novel therapeutic target that promotes gastric cancer metastasis via the Src/FAK pathway." Carcinogenesis **30**(10): 1660-1669.

Pickup, M. W., et al. (2013). "Stromally Derived Lysyl Oxidase Promotes Metastasis of Transforming Growth Factor-β-Deficient Mouse Mammary Carcinomas." Cancer Res. **73**(17): 5336-5346.

Pinnell, S. R. and G. R. Martin (1968). "The cross-linking of collagen and elastin: enzymatic conversion of lysine in peptide linkage to alpha-aminoadipic-delta-semialdehyde (allysine) by an extract from bone." Proceedings of the National Academy of Sciences **61**(2): 708-716.

Priyanka, T. et al. (2016) "Lysyl oxidase (LOX) inhibitors as anti-scarring agents" Abstracts of Papers, 252nd ACS National Meeting & Exposition, Philadelphia, PA, United States, August 21-25, 2016, BIOL-98

Ree, A. H., et al. (2008). "Treatment and diagnosis of metastatic prostate cancer with inhibitors of epidermal growth factor receptor (EGFR)". WO2008125633A2

Reynault, O. et al. (1997). "A convenient synthesis of new halothienyl β-aminoacids as versatile building block." Org. Prep. Proc. Int. **29**(4): 488-494.

Ricard-Blum, S., et al. (1996). "Mechanism of collagen network stabilization in human irreversible granulomatous liver fibrosis." Gastroenterology **111**(1): 172-182.

Rimar, D., et al. (2014). "Brief report: lysyl oxidase is a potential biomarker of fibrosis in systemic sclerosis." Arthritis Rheumatol **66**(3): 726-730.

Roehrig, F et al. (2017) "VEGF-ablation therapy reduces drug delivery and therapeutic response in ECM-dense tumors" Oncogene 36(1), 1-12.

Romero, F. et al. (2016). “4,5,6,7-Tetrahydro-1-H-pyrazolo[4,3-C]pyrimidine-3-amine compounds as CBP and/or EP300 inhibitors.” WO2016/086200A1

Rosin, N. L., et al. (2015). "Disruption of Collagen Homeostasis Can Reverse Established Age-Related Myocardial Fibrosis." Am. J. Pathol. **185**(3): 631-642.

Rowbottom, M. W. et al. (2016a). "Preparation of substituted pyridinylmethylamine compounds as lysyl oxidase-like 2 inhibitors". WO2016144702

Rowbottom, M. W. et al. (2016b). "Preparation of fluorinated pyridine derivatives as lysyl oxidase-like 2 inhibitors and uses thereof." WO2016144703

Rowbottom, M. W.; Hutchinson, J. H. (2017a). " Preparation of pyrimidine derivatives as Lysyl oxidase-like 2 inhibitors useful for the treatment of fibrosis." WO2017003862

Rowbottom, M. W.; Hutchinson, J. H. (2017b). "Lysyl oxidase-like 2 inhibitors and uses thereof." WO2017015221

Ruiz, L. A., et al. (2011). "Single-nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like protein 4 and complement component 3 genes are associated with increased risk for endometriosis and endometriosis-associated infertility." Fertil Steril **96**(2): 512-515.

Sansom, O. (2012). Targeting the tumour microenvironment in pancreatic cancer. EACR-IACR Joint Conference: Tumour Microenvironment, Dublin, Ireland.

Sayre, L. M. (2007). "Amine compounds for amine oxidase inhibitors, and therapeutic use". WO2007005737A2

Schietke, R., et al. (2010). "The lysyl oxidases LOX and LOXL2 are necessary and sufficient to repress E-cadherin in hypoxia: insights into cellular transformation processes mediated by HIF-1." J Biol Chem **285**(9): 6658-6669.

Schlotzer-Schrehardt, U., et al. (2008). "Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients." American Journal of Pathology **173**(6): 1724-1735.

Schohe-Loop, R., et al. (2003). "Preparation of 2-phenyl-3(2H)-pyridazinones as lysyl oxidase inhibitors for preventing and treating fibrosis". DE10216144A1

Schuetze, F., et al. (2015). "Inhibition of Lysyl Oxidases Improves Drug Diffusion and Increases Efficacy of Cytotoxic Treatment in 3D Tumor Models." Sci. Rep. **5**: 17576.

Schweighauser, L., et al. (2015). "Attraction or Repulsion? London Dispersion Forces Control Azobenzene Switches." Angew. Chem. Int ed **54**(45): 13436-13439.

Scola, N. and T. Gorogh (2010). "LOXL4 as a selective molecular marker in primary and metastatic head/neck carcinoma." Anticancer Res **30**(11): 4567-4571.

Se, LY et al. (2017) " Expression of Lysyl Oxidase Predictive of Distant Metastasis of Laryngeal Cancer". Otolaryngology--head and neck surgery; 156(3), 489-497

Shen, C. J., et al. (2014). "Ionizing radiation induces tumor cell lysyl oxidase secretion." BMC Cancer **14**: 532/531-532/510.

Shinobu, M et al. (2016) "Lysyl oxidase is associated with increased thrombosis and platelet reactivity". Blood; 127(11), 1493-1501

Siegel, R. C., et al. (1978). "Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat." Proceedings of the National Academy of Sciences **75**(6): 2945-2949.

Smith, V. and A. K. Holzer (2010). "Chemotherapeutic methods and compositions for treating cancer by inhibiting activity of lysyl oxidase-type enzyme". WO2010080769A2

Smith, V. and P. Van Vlasselaer (2011). "Tumor therapy by inhibiting the activity or expression of lysyl oxidase-like 2 with antibodies or inhibitory nucleic acids". WO2011022710A1

Stalmans, I., et al. (2010). "Use of lysyl oxidase related protein inhibitors for treatment of ocular neovascularization and fibrotic damage". WO2010091279A1

Stalmans, I., et al. (2011). "Methods of treatmenting ocular fibrosis by modulating the activity of lysyl oxidase-type enzymes". US20110076285A1

Stewart, G. D., et al. (2008). "Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score." Oncol Rep **20**(6): 1561-1567.

Tadmor, T., et al. (2013). "The expression of lysyl-oxidase gene family members in myeloproliferative neoplasms." American Journal of Hematology **88**(5): 355-358.

Tang, H et al. "Lysyl oxidase drives tumour progression by trapping EGF receptors at the cell surface." Nat Commun. 8:14909

Tang, S. S., et al. (1984). "Beta-substituted ethylamine derivatives as suicide inhibitors of lysyl oxidase." J Biol Chem **259**(2): 975-979.

Threadgill, D. and C. J. Barrick (2007). "Use of EGFR inhibitors to prevent or treat obesity". WO2007011702A2

Toustrup, K., et al. (2011). "Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer." Cancer research **71**(17): 5923-5931.

Tsang, A. W. and C. M. Furdui (2015). "Methods and compositions comprising epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for the treatment of Chlamydia infection and related diseases and disorders". WO2015038755A1

Uzel, M. I., et al. (2001). "Multiple bone morphogenetic protein 1-related mammalian metalloproteinases process pro-lysyl oxidase at the correct physiological site and control lysyl oxidase activation in mouse embryo fibroblast cultures." J Biol Chem **276**(25): 22537-22543.

Vadasz, Z., et al. (2005). "Abnormal deposition of collagen around hepatocytes in Wilson's disease is associated with hepatocyte specific expression of lysyl oxidase and lysyl oxidase like protein-2." J Hepatol **43**(3): 499-507.

Van Bergen, T., et al. (2013). "The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery." Invest. Ophthalmol. Visual Sci. **54**(8): 5788-5796.

Van Bierbeek, A and Gingras, M. (1998) "Polysulfurated branched molecules containing functionalized m-phenylene sulfides." Tetrahedron Lett. 39(35): 6283-6286.

van Nimwegen, M. J. and B. van de Water (2007). "Focal adhesion kinase: a potential target in cancer therapy." Biochem Pharmacol **73**(5): 597-609.

Vitalba, DS et al. (2016). "Major Action of Endogenous Lysyl Oxidase in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Progression and Collagen Stiffness Revealed by Primary Cell Cultures" Am. J. Pathol.; 186(9), 2473-2485

Weihua, Z., et al. (2008). "Survival of Cancer Cells Is Maintained by EGFR Independent of Its Kinase Activity." Cancer Cell **13**(5): 385-393.

Wiel, C., et al. (2013). "Lysyl oxidase activity regulates oncogenic stress response and tumorigenesis." Cell Death Dis **4**: e855.

Wilgus, M.-L., et al. (2011). "Lysyl oxidase: A lung adenocarcinoma biomarker of invasion and survival." Cancer **117**(10): 2186-2191.

Wilhelmus, M. M. M., et al. (2013). "Extracellular matrix modulator lysyl oxidase colocalizes with amyloid-beta pathology in Alzheimer's disease and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type." Exp. Gerontol. **48**(2): 109-114.

Williamson, P. R. and H. M. Kagan (1987). "Electronegativity of aromatic amines as a basis for the development of ground state inhibitors of lysyl oxidase." J Biol Chem **262**(30): 14520-14524.

Wong, C. C.-L., et al. (2011). "Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation." Proceedings of the National Academy of Sciences **108**(39): 16369-16374.

Wong, C. C.-L., et al. (2014). "Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma." Hepatology (Hoboken, NJ, U. S.) **60**(5): 1645-1658.

Xiao Q and Ge G. (2012) "Lysyl Oxidase, Extracellular Matrix Remodeling and Cancer Metastasis" Cancer Microenviron. 5(3): 261–273

Xu, J., et al. (2014). "67 laminin receptor promotes the malignant potential of tumour cells up-regulating lysyl oxidase-like 2 expression in cholangiocarcinoma." Digestive and Liver Disease **46**(8): 750-757.

Yang, X., et al. (2013). "Inactivation of lysyl oxidase by β-aminopropionitrile inhibits hypoxia-induced invasion and migration of cervical cancer cells." Oncol Rep **29**(2): 542-548.

Yang, Z., et al. (2010). "Uric acid increases fibronectin synthesis through upregulation of lysyl oxidase expression in rat renal tubular epithelial cells." Am. J. Physiol. **299**(2, Pt. 2): F336-F346.

Zaffryar-Eilot, S., et al. (2013). "Lysyl oxidase-like-2 promotes tumour angiogenesis and is a potential therapeutic target in angiogenic tumours." Carcinogenesis **34**(10): 2370-2379.

Zenkel, M., et al. (2011). "Regulation of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) and elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome." Invest Ophthalmol Vis Sci **52**(11): 8488-8495.

Zhao X and Subramaian S. (2017). " Intrinsic Resistance of Solid Tumors to Immune Checkpoint Blockade Therapy" Cancer Res; 77(4), 817-822

Zhi, C et al. (2017) "Elevated ischaemia-associated lysyl oxidase activity in delayed graft failure 6-12 months after renal transplantation" Experimental Physiology 102(2), 282-287

Zhu, J., et al. (2015). "Lysyl Oxidase Is Predictive of Unfavorable Outcomes and Essential for Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor in Hepatocellular Carcinoma." Digestive Diseases and Sciences: 1-13.

Zibadi, S., et al. (2010). "T lymphocyte regulation of lysyl oxidase in diet-induced cardiac fibrosis." Cardiovasc Toxicol **10**(3): 190-198.

【配列表】

0007385561000001.app

フロントページの続き

リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付
(72)発明者 スプリンガー，キャロライン
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付
(72)発明者 ニクレスク－デュヴァツ，ダン
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付
(72)発明者 ミラー，ナタリー
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付
(72)発明者 アルジャラー，モハメッド
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付
(72)発明者 ザンボン，アルフォンソ
イタリア国，４１１２５，ユニヴェルシタ ディ モデナ エ レッジョ エミリア，ディパルティメント ディ シェンツェ キミケ エ ジェオロジケ
(72)発明者 リャン，レオ
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付
(72)発明者 スミスン，デボラ
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付
(72)発明者 ブラウン，ミカエル
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付
(72)発明者 タン，ハオラン
イギリス国，アルダリー パーク エスケー１０ ４ティージー，ザ ユニバーシティ オブ マンチェスター，キャンサー リサーチ ユーケー マンチェスター インスティテュート気付

審査官 前田 憲彦
(56)参考文献 特表２００９－５４３７８５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５３７３６８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／０８５７８３（WO，Ａ１）
特表２０１１－５０７８２４（ＪＰ，Ａ）
Bioorganic & Medicinal Chemistry，2012年，20(5)，P.1671-1678
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４７１／
Ａ６１Ｋ ３１／
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）