

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6663866号
(P6663866)

(45) 発行日 令和2年3月13日 (2020.3.13)

(24) 登録日 令和2年2月19日 (2020.2.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 471/10 (2006.01)

C O 7 D 471/10 1 O 1

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 15 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-575768 (P2016-575768)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月29日 (2015.6.29)
 (65) 公表番号 特表2017-525668 (P2017-525668A)
 (43) 公表日 平成29年9月7日 (2017.9.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/038345
 (87) 国際公開番号 W02016/003917
 (87) 国際公開日 平成28年1月7日 (2016.1.7)
 審査請求日 平成30年4月11日 (2018.4.11)
 (31) 優先権主張番号 62/020,886
 (32) 優先日 平成26年7月3日 (2014.7.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 516114754
 セルジーン クオンティセル リサーチ、
 インク。
 アメリカ合衆国 92121 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ スイート 110
 タウン・センター・ドライブ 9393
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫
 (74) 復代理人 100143856
 弁理士 中野 廣己
 (74) 代理人 100127454
 弁理士 緒方 雅昭

前置審査

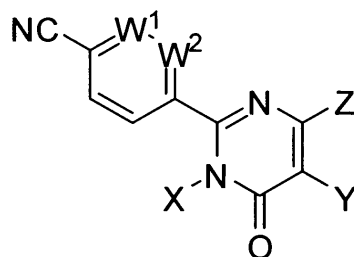
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リジン特異的なデメチラーゼ-1の阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩であって、
 【化1】



(I)

式中、

W¹ と W² は、C - H または C - F から独立して選択され、

X は、(i) ハロゲン、C₁ アルキルオキシ、もしくは C₃ シクロアルキルで随意に置換された 6 員のアリール、または (i i) N から選択された 1 - 2 のヘテロ原子を含み、かつ C₁ アルキルで随意に置換された 6 - 9 員の単環式か二環式のヘテロアリールから選択され、

Y は、水素であり、および、

Z は、アミンで随意に置換されたピペリジニル、ピロロピリジニルまたはジアザスピロデカニルから選択された単環式か二環式の N - ヘテロシクリルである、化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

W² は C - H である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

W¹ は C - F である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

W¹ は C - H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

X はハロゲン、C₁ アルキルオキシ、または C₃ シクロアルキルで随意に置換された 6 員のアリールである、請求項 1 - 4 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

6 員のアリールはフェニルである、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

X は N から選択された 1 - 2 のヘテロ原子を含み、かつ C₁ アルキルで随意に置換された 6 - 9 員の単環式か二環式のヘテロアリールである、請求項 1 - 4 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインダゾリル、イソインダゾリル、インドリル、またはアザインドリルから選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

Z はアミンで随意に置換された、ピペリジンから選択された単環の N - ヘテロシクリルである、請求項 1 - 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

ピペリジンは 4 - アミノピペリジンである、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

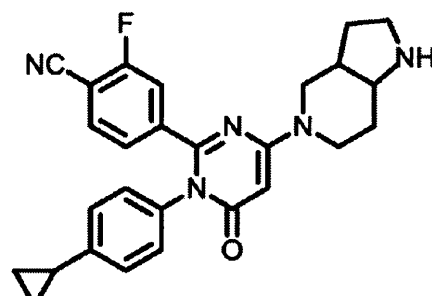
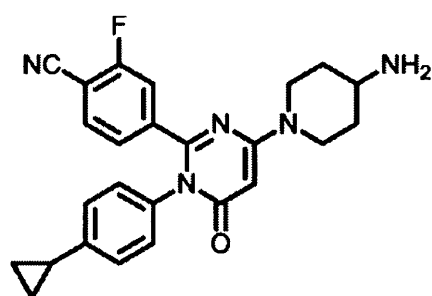
化合物が、

10

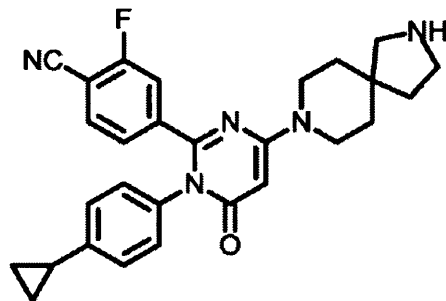
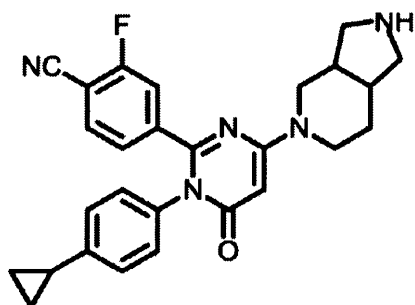
20

30

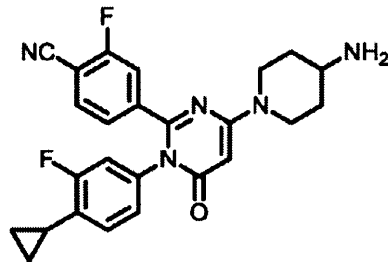
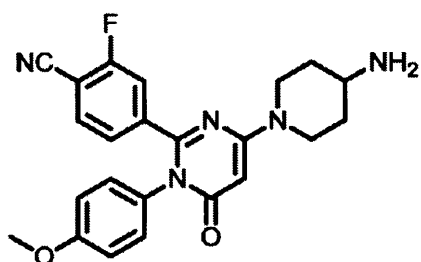
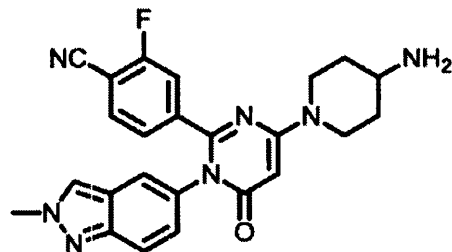
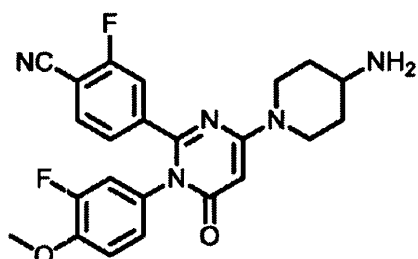
【化 2】



10



20



30

又は

の何れかである請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

式 (1) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

式 (1) の化合物にリジン特異的なデメチラーゼ 1 酵素を晒すことによって、リジン特異的なデメチラーゼ 1 活性を阻害することを含む、細胞の遺伝子転写の調節のための薬物の製造における式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 1 4】

患者の癌を処置するための薬物の製造における式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 1 5】

癌が前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌または黒色腫から選択される、請求項 1 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

40

50

【技術分野】

【0001】

<相互参照>

本出願は2014年7月3日に出願された米国仮出願第62/020,886号の利益を主張するものであり、当該文献は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

癌および腫瘍疾患の有効な処置が当該技術分野で必要とされている。

【発明の概要】

【0003】

10

本明細書では、置換された複素環誘導体化合物と当該化合物を含む医薬組成物が提供される。主題の化合物と組成物はリジン特異的なデメチラーゼ-1(LSD-1)の阻害に役立つ。さらに、主題の化合物および組成物は、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、および/または黒色腫などの癌の処置に有用である。本明細書に記載される主題の複素環誘導体化合物は、チアゾールまたはピリミジノンなどの中心の複素環系に基づく。上記中心の複素環系は、例えば、例えば4-シアノフェニル基やヘテロシクリル基などの追加の置換基でさらに置換される。

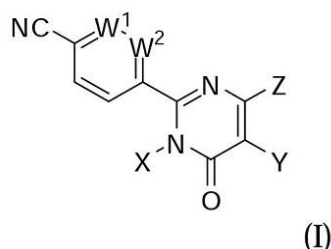
【0004】

1つの実施形態は、式(I)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

20

【0005】

【化1】



30

式中、

W^1 と W^2 は、N、C-H、またはC-Fから独立して選択され、

Xは、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールから選択され、

Yは、水素、ハロゲン、随意に置換されたアルキル、または随意に置換されたシクロアルキルアルキルから選択され、および、

Zは、N-ヘテロシクリル、-O-ヘテロシクリルアルキル、-N(H)-ヘテロシクリルアルキル、-N(H)-アルキル、-N(Me)-アルキル、または-N(Me)-ヘテロシクリルアルキルから選択される随意に置換された基から選択される。

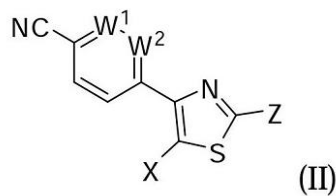
40

【0006】

1つの実施形態は、式(II)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0007】

【化 2】



式中、

10

W^1 と W^2 は、N、C - H、または C - F から独立して選択され、

X は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルコキシ、随意に置換されたアルキルアミノ、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキルアルキニル、随意に置換された（シクロアルキルアルキル）アルキニル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキニル、随意に置換された（ヘテロシクリルアルキル）アルキニル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールから選択され、および、

Z は、N - ヘテロシクリル、- C (O) - N - ヘテロシクリル、- O - ヘテロシクリルアルキル、- N (H) - ヘテロシクリルアルキル、- N (H) - アルキル、- N (Me) - アルキル、または - N (Me) - ヘテロシクリルアルキルから選択される随意に置換された基から選択される。

20

【0008】

1つの実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0009】

1つの実施形態は、式 (I) の化合物にリジン特異的なデメチラーゼ 1 酵素を晒すことによって、リジン特異的なデメチラーゼ 1 活性を阻害する工程を含む、細胞の遺伝子転写を調節する方法を提供する。

【0010】

1つの実施形態は、必要としている患者の癌を処置する方法であって、患者に式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む方法を提供する。

30

【0011】

1つの実施形態は、式 (II) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0012】

1つの実施形態は、式 (II) の化合物にリジン特異的なデメチラーゼ 1 酵素を晒すことによって、リジン特異的なデメチラーゼ 1 活性を阻害する工程を含む、細胞の遺伝子転写を調節する方法を提供する。

【0013】

1つの実施形態は、必要としている患者の癌を処置する方法であって、患者に式 (II) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む方法を提供する。

40

【0014】

< 参照による組み込み >

本明細書で言及されるすべての出版物、特許、および特許出願は、あたかも個々の出版物、特許、または特許出願が参照により組み込まれるように具体的かつ個々に指示される程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本明細書や添付の請求項で使用されるように、単数形「(a)、(a n)、および (t h e)」は、文脈で特段の定めのない限り、複数の指示物を含んでいる。ゆえに、例えば

50

、「薬剤」への言及は複数のこうした薬剤を含み、「細胞」への言及は1以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に既知の同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲と範囲内の具体的な実施形態の組み合わせと下位の組み合わせがすべて包含されるように意図されている。数または数の範囲について言及するときの用語「約」は、言及される数または数の範囲が、実験的な可変性の範囲内の（または統計的実験誤差内の）概算であることを意味し、故に、数または数の範囲は明示された数または数の範囲の1% - 15%の間で変動することがある。用語「含んでいる（comprising）」（および、「含む（comprise）」または「含む（comprises）」、あるいは「有している（having）」または「含んでいる（including）」などの関連語）は、他の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の合成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「～からなる」または「～から本質的になる」場合があることを除外することを意図したものではない。

10

【0016】

（定義）

本明細書と添付の請求項で使用されるように、別段の定めのない限り、以下の用語は下に示す意味を有する。

【0017】

「アミノ」は -NH₂ ラジカルを指す。

【0018】

「シアノ」は -CN ラジカルを指す。

20

【0019】

「ニトロ」は -NO₂ ラジカルを指す。

【0020】

「オキサ」は -O- ラジカルを指す。

【0021】

「オキソ」は =O ラジカルを指す。

【0022】

「チオキソ」は =S ラジカルを指す。

【0023】

「イミノ」は =N-H ラジカルを指す。

30

【0024】

「オキシモ」は =N-OH ラジカルを指す。

【0025】

「ヒドラジノ」は =N-NH₂ ラジカルを指す。

【0026】

「アルキル」は、炭素と水素の原子のみからなり、不飽和を含まず、1～15の炭素原子（例えばC₁-C₁₅アルキル）を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルキルは1～13の炭素原子（例えばC₁-C₁₃アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは1～8の炭素原子（例えばC₁-C₈アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～5の炭素原子（例えばC₁-C₅アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～4の炭素原子（例えばC₁-C₄アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～3の炭素原子（例えばC₁-C₃アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～2の炭素原子（例えばC₁-C₂アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1つの炭素原子（例えばC₁アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～15の炭素原子（例えばC₅-C₁₅アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～8の炭素原子（例えばC₅-C₈アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは2～5の炭素原子（例えばC₂-C₅アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは3～5の炭素原子（例えばC₃-C₅アルキル）を含む。他の実施形態において、アル

40

50

キル基は、メチル、エチル、1 - プロピル (n - プロピル)、1 - メチルエチル (イソ - プロピル)、1 - ブチル (n - ブチル)、1 - メチルプロピル (sec - ブチル、2 - メチルプロピル (イソ - ブチル)、1, 1 - ジメチルエチル (tert - ブチル)、1 - ペンチル (n - ペンチル) から選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りに結合する。本明細書において別段の定めのない限り、アルキル基は以下の置換基の1つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_t$ R^a (tは1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (tは1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (tは1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、カルボシクリルアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アリール (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラールキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリルアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロアリール (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリールアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される) である。

【0027】

「アルコキシ」は、式 $-O-$ アルキルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、アルキルは上に定義されるようなアルキル鎖である。

【0028】

「アルケニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含み、2 ~ 12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルケニルは、2 ~ 8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは、2 ~ 4の炭素原子を含む。アルケニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エテニル (すなわちビニル)、プロプ (prop) - 1 - エニル (すなわちアリル)、ブト (but) - 1 - エニル、ペント (pent) - 1 - エニル、ペンタ (penta) - 1, 4 - ジエニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルケニル基は、以下の置換基の1つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (tは1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (tは1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、カルボシクリルアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アリール (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラールキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリルアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロアリール (随意にハロゲ

ン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリーールアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)である。

【0029】

「アルキニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含み、2～12の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルキニルは2～8の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは2～6つの炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは2～4つの炭素原子を含む。アルキニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニル基は、以下の置換基の1つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)；ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、カルボシクリルアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アリーール(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラールキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリルアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロアリーール(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリーールアルキル(随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)である。

【0030】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素と水素のみからなり、不飽和を含まず、1～12の炭素原子を有し、分子の残りをラジカル基に結合する直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残りおよびラジカル基に対するアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖における1つの炭素を介する、または鎖内の任意の2つの炭素を介するものであり得る。特定の実施形態において、アルキレンは1～8の炭素原子(例えば C_1-C_8 アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～5の炭素原子(例えば C_1-C_5 アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～4の炭素原子(例えば C_1-C_4 アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～3の炭素原子(例えば C_1-C_3 アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～2の炭素原子(例えば C_1-C_2 アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは1つの炭素原子(例えば C_1 アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは5～8の炭素原子(例えば C_5-C_8 アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは2～5の炭素原子(例えば C_2-C_5 アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは3～5の炭素原子(例えば C_3-C_5 アルキレン)を含む。本明細書において別段の定めのない限り、アルキレン鎖は、以下の置換基によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)$

)_2 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (t は 1 または 2 である)、および $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (t は 1 または 2 である) ; ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、カルボシクリルアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アリール (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリルアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロアリール (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリールアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される) である。

【0031】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、分子の残りをラジカル基に結合し、炭素と水素のみからなり、少なくとも 1 つの炭素炭素三重結合を含み、2 ~ 12 の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指す。アルキニレン鎖は、単結合により分子の残りに結合し、単結合によりラジカル基に結合する。ある実施形態では、アルキニレンは 2 ~ 8 つの炭素原子 (例えば $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニレン) を含む。他の実施形態では、アルキニレンは 2 ~ 5 の炭素原子 (例えば $\text{C}_2 - \text{C}_5$ アルキニレン) を含む。他の実施形態では、アルキニレンは 2 ~ 4 の炭素原子 (例えば $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルキニレン) を含む。他の実施形態では、アルキニレンは 2 ~ 3 の炭素原子 (例えば $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルキニレン) を含む。他の実施形態では、アルキニレンは 2 つの炭素原子 (例えば C_2 アルキニレン) を含む。他の実施形態では、アルキニレンは 5 ~ 8 つの炭素原子 (例えば $\text{C}_5 - \text{C}_8$ アルキニレン) を含む。他の実施形態では、アルキニレンは 3 ~ 5 つの炭素原子 (例えば $\text{C}_3 - \text{C}_5$ アルキニレン) を含む。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニレン鎖は、以下の置換基の 1 つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) - \text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (t は 1 または 2 である)、および $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (t は 1 または 2 である) ; ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、カルボシクリルアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アリール (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロシクリルアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、ヘテロアリール (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、あるいはヘテロアリールアルキル (随意にハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される) である。

【0032】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族の単環式または多環式の炭化水素環系に由来するラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水

10

20

30

40

50

素環系は、水素と、5から18の炭素原子からの炭素のみを含み、環系の環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、それはヒュッケル理論に従って環状の非局在化した $(4n+2)$ - 電子系を含む。アリール基が得られる環系は、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基を含む。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、用語「アリール」または接頭辞「a r -」（「アラルキル」におけるものなど）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り非置換型である。

【0033】

「アラルキル」は、式 $-R^c$ -アリールのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖であり、例えば、メチレン、エチレンなどである。アラルキルラジカルは、アルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

【0034】

「アラルケニル」は、式 $-R^d$ -アリールのラジカルを指し、 R^d は上に定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルは、アリール基部分について上に記載されるように随意に置換される。アラルケニルラジカルは、アルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように随意に置換される。

【0035】

「アラルキニル」は式 $-R^e$ -アリールのラジカルを指し、 R^e は上に定義されるようなアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルは、アリール基部分について上に記載されるように、随意に置換される。アラルキニルラジカルは、アルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上に定義されるように、随意に置換される。

【0036】

「アラルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -アリールの酸素原子によって結合したラジカルを

指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖であり、例えば、メチレン、エチレンなどである。アラルキルラジカルはアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルはアリアル部分は、アリアル基について上に記載されるように随意に置換される。

【0037】

「カルボシクリル」は、炭素と水素の原子のみからなり、縮合環または架橋環の系を含み、3～15の炭素原子を有する、非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、カルボシクリルは3～10の炭素原子を含む。他の実施形態において、カルボシクリルは5～7の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残りに結合する。カルボシクリルは、飽和（すなわち、単一のC-C結合のみを含む）、または不飽和（すなわち、1以上の二重結合または三重結合を含む）であり得る。完全に飽和したカルボシクリルラジカルは「シクロアルキル」とも呼ばれる。単環式シクロアルキルの例は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。不飽和カルボシクリルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。多環式のカルボシクリルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（つまり、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において具体的に他に明示されない限り、用語「カルボシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリアル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリアル、随意に置換したヘテロアリアルアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリアル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリアル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリアルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

【0038】

「カルボシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように随意に置換される。

【 0 0 3 9 】

「カルボシクリルアルキニル」は、式 - R^c - カルボシクリルのラジカルを指し、R^c は上に定義されるようなアルキニレン鎖である。アルキニレン鎖とカルボシクリルラジカルは上に定義されるように随意に置換される。

【 0 0 4 0 】

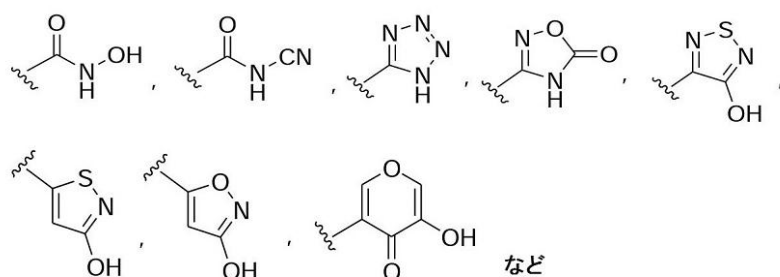
「カルボシクリルアルコキシ」は、式 - O - R^c - カルボシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように随意に置換される。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用されるように、「カルボン酸生物学的等価体」はカルボン酸部分として同様の物理的、生物学的、および/または化学的な性質を示す、官能基または部分を指す。カルボン酸生物学的等価体の例としては、限定されないが、以下が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

【 化 3 】



【 0 0 4 3 】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。

【 0 0 4 4 】

「フルオロアルキル」は、上に定義されるような1つ以上のフルオロラジカルによって置換される上に定義されるようなアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1 - フルオロメチル - 2 - フルオロエチルなどである。フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように随意に置換され得る。

【 0 0 4 5 】

「ヘテロシクリル」は、2 ~ 12 の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1 ~ 6 のヘテロ原子とを含む、安定した3 ~ 18 員の非芳香族環ラジカルを指す。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、これは縮合または架橋した環系を含み得る。ヘテロシクリルラジカルにおけるヘテロ原子は随意に酸化されることもある。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合することもある。こうしたヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキサニル、チエニル [1 , 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキソ - チオモルホリニル、および1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「ヘテロシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキ

10

20

30

40

50

ソ、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、シクロアルキルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、アリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロシクリル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロシクリルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロアリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロアリールアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)であり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

【0046】

「N-ヘテロシクリル」または「N-結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素を含む、上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロシクリルラジカルの結合点はヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。こうしたN-ヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられる。

【0047】

「C-ヘテロシクリル」または「C-結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含む、上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロシクリルラジカルの結合点はヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。そのようなC-ヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、2-モルホリニル、2-または3-または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-または3-ピロリジニルなどを含む。

【0048】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -ヘテロシクリルのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【0049】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -ヘテロシクリルの酸素原子によって

結合したラジカルを指し、 R^{\cdot} は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルは、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【 0 0 5 0 】

「ヘテロアリール」は、2～17の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～6のヘテロ原子とを含む、3～18員の芳香族環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書で使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってもよく、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和である、つまり、これは、ヒュッケル理論に従って環状の非局在化($4n+2$)電子系を含んでいる。ヘテロアリールは、縮合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、随意に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合する。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1,3-ベンゾジオキソリル(benzodioxolyl)、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル(dioxepinyl)、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル(benzodioxolyl)、ベンゾジオキシニル(benzodioxinyl)、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル(benzopyranonyl)、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル(benzofuranonyl)、ベンゾチエニル(ベンゾチオフエニル)、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル(furanonyl)、フロ(furo)[3,2-c]ピリジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアジアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5,8-メタノ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル(naphthyridinyl)、1,6-ナフチリジノニル(naphthyridinonyl)、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル(phenothiazinyl)、フェノキサジニル(phenoxazinyl)、フタラジニル、プテリジニル(pteridinyl)、プリニル(purinyl)、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ(pyrazolo)[3,4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド(pyrido)[3,2-d]ピリミジニル、ピリド(pyrido)[3,4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,5-c]ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエ

10

20

30

40

50

ノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-d]ピリジニル、およびチオフェニル(すなわち、チエニル)が挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、シクロアルキルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、アリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される)、アラルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロシクリル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロシクリルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロアリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)、ヘテロアリールアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される)であり、 R^b はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り非置換型である。

【0051】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含み、かつ、分子の残りに対するヘテロアリールラジカル結合点の結合点がヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する、上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指す。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【0052】

「C-ヘテロアリール」は、分子の残りに対するヘテロアリールラジカル結合点の結合点が、ヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する、上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指す。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【0053】

「ヘテロアリールアルキル」は式 $-R^c$ -ヘテロアリールのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルキルラジカル結合点のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカル結合点のヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

【0054】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -ヘテロアリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルは、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルは、ヘテロアリール部分について上に定義されるように随意に置換される。

【 0 0 5 5 】

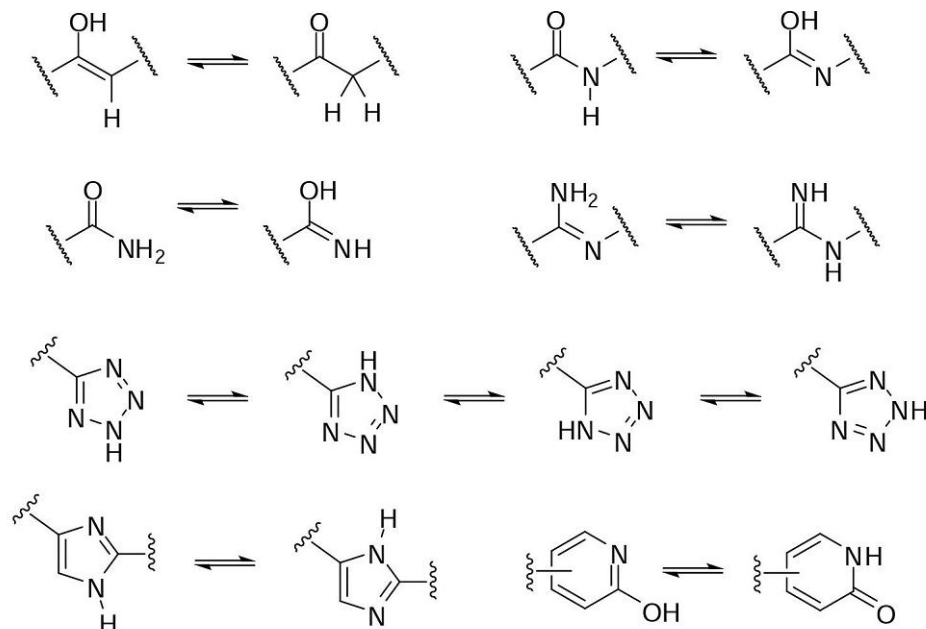
本明細書で開示される化合物は1つ以上の不斉中心を含むことがあり、ゆえに、絶対的な立体化学の観点から(R)または(S)として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態を生じさせることがある。別段の定めがない限り、本明細書に開示される化合物のすべての立体異性形態が本開示によって企図されている。本明細書に記載される化合物がアルケン二重結合を含む場合、特段の明記のない限り、本開示はEとZの両方の幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を含むことが意図されている。同様に、すべての起こり得る異性体、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、およびすべての互変異性体も含まれている。用語「幾何異性体」は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を指す。「位置異性体」との用語は、ベンゼン環のまわりのオルト-、メタ-、およびパラ-異性体などの、中心環のまわりの構造異性体を指す。

【 0 0 5 6 】

「互変異性体」は、分子の1つ原子から同じ分子の別の原子までのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書で示される化合物は、特定の実施形態において、互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な割合は、物理的状态、温度、溶媒、およびpHを含む、様々な因子に依存する。互変異性平衡のいくつかの例は、次のものを含む：

【 0 0 5 7 】

【 化 4 】



【 0 0 5 8 】

「随意の」または「随意に」は、続いて記載される事象または状況が生じることもあるが生じないこともあること、および、本記載が上記事象または状況が生じる例と上記事象または状況が生じない例を含むことを意味している。例えば、「随意に置換したアリール」は、アリールラジカルが置換されることもあるが置換されないこともあること、およびその記載が置換したアリールラジカルと置換のないアリールラジカルの両方を含むことを意味する。

【 0 0 5 9 】

「薬学的に許容可能な塩」は酸付加塩と塩基付加塩の両方を含んでいる。本明細書に記載される置換された複素環誘導体化合物のいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、あらゆる薬学的に適切な塩形態を包含することを意図している。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0060】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的にまたはそれ以外の点で好ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により作られる。同様に、脂肪族のモノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニルで置換されたアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸 (alkanedioic acids)、芳香族酸、脂肪族酸、および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。従って、典型的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 (monohydrogen phosphates)、二水素リン酸塩 (dihydrogen phosphates)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩 (dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図される (例えば、全体として引用することで本明細書に組み込まれる、「Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)」を参照)。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者が精通する方法および技術に従って、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を生成することによって調製され得る。

【0061】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、生物学的またはそれ以外の点でも好ましくないものではない遊離酸の生物学的効果と特性を保持する塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に加えることによって調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリおよびアルカリ性土類金属または有機アミンなどの、金属またはアミンにより形成される。無機塩基に由来する塩は、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などを含む。有機塩基に由来する塩としては、限定されないが、1級アミン、2級アミン、3級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、および、塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン (hydrabamine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン (ethylenedianiline)、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。上述の Berge et al. を参照。

【0062】

本明細書で使用されるように、「処置」または「処置すること」または「和らげること」または「寛解させること」は、本明細書では交換可能なように使用される。これらの用語は、限定されないが、治療効果および/または予防効果を含む、有益なまたは所望の結果を得るための手法を指す。「治療効果」は、処置されている基礎疾患の根絶または寛解を意味する。同様に、治療効果は、患者が依然として基礎疾患による影響を受け得るにもかかわらず、患者の改善が観察されるように、基礎疾患に関連する生理学的症状の1つ以上の根絶または寛解により達成される。予防効果に関して、組成物は、疾患の診断が行われなくとも、特定の疾患を進行させる危険のある患者に、または疾患の生理学的な症状の1つ以上を報告する患者に投与され得る。

【0063】

10

「プロドラッグ」とは、生理学的な条件下で、または加溶媒分解によって、生物学的に活性な本明細書に記載される化合物に変換され得る化合物を示すことを目的としている。ゆえに、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容可能な生物活性化合物の前駆物質を指す。プロドラッグは、被験体に投与される時は不活性であり得るが、例えば加水分解により、活性化合物にインビボで変換される。プロドラッグ化合物は哺乳動物の生命体中で溶解度、組織適合性、または遅延放出という利点を有することが多い(例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 79, 2124 (Elsevier, Amsterdam)を参照)。

【0064】

プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で提供されており、両文献は参照により本明細書に完全に組み込まれる。

20

【0065】

「プロドラッグ」との用語は任意の共有結合された担体も含むことを意味しており、担体はこうしたプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与されると活性化合物を生体内で放出する。活性化合物のプロドラッグは、本明細書に記載されるように、所定の操作(routine manipulation)またはインビボのいずれかで、修飾物が切断されて親の活性化合物になるような方法で、活性化合物に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグは化合物を含み、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプトの基は、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与されると、切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、または遊離メルカプトの基を形成する任意の基に結合される。プロドラッグの例は、限定されないが、活性化合物におけるアルコールまたはアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、および安息香酸塩の誘導体などを含む。

30

【0066】

(置換された複素環誘導体化合物)

【0067】

40

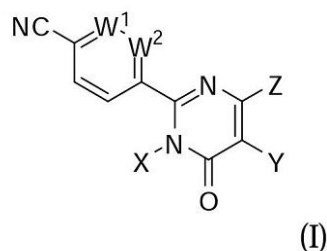
リジン特異的なデメチラーゼ-1阻害剤である置換された複素環誘導体化合物が本明細書に記載されている。これらの化合物、およびこれらの化合物を含む組成物は、癌および腫瘍疾患の処置に有用である。本明細書に記載される化合物は、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌および/または黒色腫などの処置に有用である。

【0068】

1つの実施形態は、式(I)の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0069】

【化 5】



式中、

W^1 と W^2 は、N、C - H、または C - F から独立して選択され、

X は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたアラキル、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールから選択され、

Y は、水素、ハロゲン、随意に置換されたアルキル、または随意に置換されたシクロアルキルアルキルから選択され、および、

Z は、N - ヘテロシクリル、- O - ヘテロシクリルアルキル、- N (H) - ヘテロシクリルアルキル、- N (H) - アルキル、- N (Me) - アルキル、または - N (Me) - ヘテロシクリルアルキルから選択される随意に置換された基から選択される。

【0070】

別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで W^2 は C - H である。別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 W^1 は C - F である。別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 W^1 は C - H である。別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 W^1 は N である。

【0071】

別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、X は随意に置換されたアリールまたは随意に置換されたヘテロアリールである。

【0072】

別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、X は随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、X は随意に置換されたアリールであり、随意に置換されたアリールは随意に置換されたフェニルである。

【0073】

別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、X は随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、X は随意に置換されたヘテロアリールであり、随意に置換されたヘテロアリールは、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピリミジニル、随意に置換されたピラジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたインダゾリル、随意に置換されたアザインダゾリル、随意に置換されたイソインダゾリル、随意に置換されたインドリル、または随意に置換されたアザインドリルから選択される。

【0074】

別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Z は随意に置換された - O - ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Z は随意に置換された - O - ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式 - R^c - ヘテロシクリルを有し、 R^c は随意に置換された $C_1 - C_3$ アルキレン鎖である。別の実施形態は、式 (I)

の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-O-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-O-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、ヘテロシクリルは、随意に置換された窒素を含有する4-、5-、6-、または7-員のヘテロシクリルである。

【0075】

別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(H)-ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(H)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁-C₃アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(H)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(H)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルは、随意に置換された窒素を含有する4-、5-、6-、または7-員のヘテロシクリルである。

【0076】

別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(Me)-ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(Me)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁-C₃アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(Me)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(Me)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルは、随意に置換された窒素を含有する4-、5-、6-、または7-員のヘテロシクリルである。

【0077】

別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN-ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN-ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN-ヘテロシクリルは、4-、5-、6-、または7-員のN-ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここでZは随意に置換されたN-ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN-ヘテロシクリルは6員のN-ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN-ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN-ヘテロシクリルは随意に置換されたピペリジンである。

【0078】

別の実施形態は、式(I)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN-ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN-ヘテロシクリルは随意に置換されたピペリジンであり、随意に置換されたピペリジンは随意に置換された4-アミノピペリジンである。

【0079】

別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Y は水素である。別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで Y はハロゲンである。別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで Y は随意に置換されたシクロアルキルアルキルである。

【0080】

別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Y は随意に置換されたアルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで Y は随意に置換されたアルキルであり、随意に置換されたアルキルは随意に置換された C₁ - C₃ アルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで Y は随意に置換されたアルキルであり、随意に置換されたアルキルは随意に置換された C₁ アルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで Y は随意に置換されたアルキルであり、随意に置換されたアルキルはメチル基である。

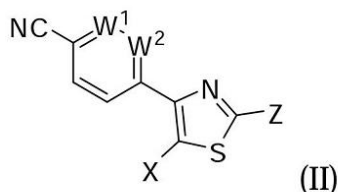
10

【0081】

1つの実施形態は、式 (II) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0082】

【化6】



20

式中、

W¹ と W² は、N、C - H、または C - F から独立して選択され、

X は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルコキシ、随意に置換されたアルキルアミノ、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキルアルキニル、随意に置換された (シクロアルキルアルキル) アルキニル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキニル、随意に置換された (ヘテロシクリルアルキル) アルキニル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールから選択され、および、

30

Z は、N - ヘテロシクリル、- C (O) - N - ヘテロシクリル、- O - ヘテロシクリルアルキル、- N (H) - ヘテロシクリルアルキル、- N (H) - アルキル、- N (Me) - アルキル、または - N (Me) - ヘテロシクリルアルキルから選択される随意に置換された基から選択される。

【0083】

別の実施形態は、式 (II) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、W² は C - H である。別の実施形態は、式 (II) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、W¹ は C - F である。別の実施形態は、式 (II) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、W¹ は C - H である。別の実施形態は、式 (II) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、W¹ は N である。

40

【0084】

別の実施形態は、式 (II) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、X は随意に置換されたアリールまたは随意に置換されたヘテロアリールである。

【0085】

別の実施形態は、式 (II) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、X は随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (II) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、X は随意に置換されたアリールであり、随意に置換

50

されたアリールは随意に置換されたフェニルである。

【0086】

別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Xは随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Xは随意に置換されたヘテロアリールであり、随意に置換されたヘテロアリールは、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピリミジニル、随意に置換されたピラジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたインダゾリル、随意に置換されたアザインダゾリル、随意に置換されたイソインダゾリル、随意に置換されたインドリル、随意に置換されたアザインドリル、随意に置換されたベンズイミダゾリル、または随意に置換されたアザベンズイミダゾリルから選択される。

10

【0087】

別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Xは随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキルアルキニル、随意に置換された(シクロアルキルアルキル)アルキニル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキニル、または随意に置換された(ヘテロシクリルアルキル)アルキニルである。

【0088】

別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-O-ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-O-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁-C₃アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-O-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-O-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、ヘテロシクリルは、随意に置換された窒素を含有する4-、5-、6-、または7-員のヘテロシクリルである。

20

【0089】

別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(H)-ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(H)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁-C₃アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(H)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(H)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、ヘテロシクリルは随意に置換された窒素を含有する4-、5-、6-、または7-員のヘテロシクリルである。

30

40

【0090】

別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(Me)-ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(Me)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式-R^c-ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁-C₃アルキレン鎖である。別の実施形態は、式(II)の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された-N(Me)-ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル

50

基は式 - R^c - ヘテロシクリルを有し、R^cは随意に置換されたC₁アルキレン鎖である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された - N (Me) - ヘテロシクリルアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル基は式 - R^c - ヘテロシクリルを有し、ヘテロシクリルは随意に置換された窒素を含有する4 - 、5 - 、6 - 、または7 - 員のヘテロシクリルである。

【 0 0 9 1 】

別の実施形態は、式 (I I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN - ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN - ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN - ヘテロシクリルは、4 - 、5 - 、6 - 、または7 - 員のN - ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN - ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN - ヘテロシクリルは6 - 員のN - ヘテロシクリルである。

10

【 0 0 9 2 】

別の実施形態は、式 (I I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN - ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN - ヘテロシクリルは随意に置換されたピペリジンである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換されたN - ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN - ヘテロシクリルは随意に置換されたピペリジンであり、随意に置換されたピペリジンは随意に置換された4 - アミノピペリジンである。

20

【 0 0 9 3 】

別の実施形態は、式 (I I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された - C (O) - N - ヘテロシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物または薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、Zは随意に置換された - C (O) - N - ヘテロシクリルであり、随意に置換されたN - ヘテロシクリルは随意に置換されたピペリジンである。

【 0 0 9 4 】

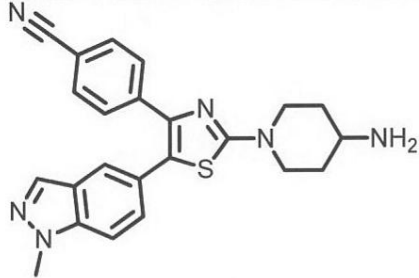
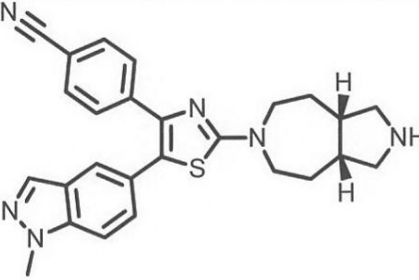
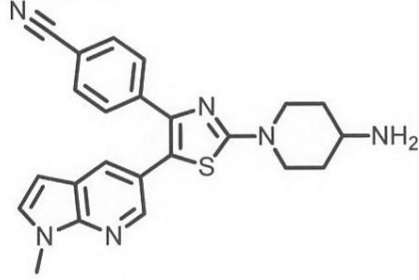
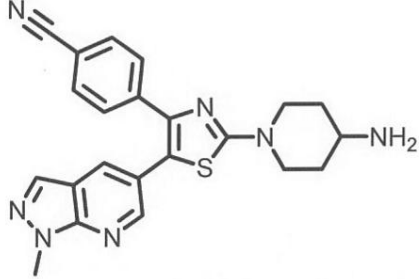
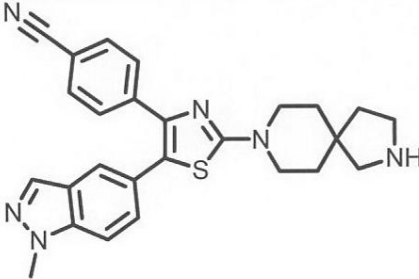
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される置換された複素環誘導体化合物は、表1で提供される構造を有する。

【 0 0 9 5 】

30

【表 1 - 1】

表 1

化学合成 実施例	構造	名称
1		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル
2		シス-4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル
3		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル
4		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル
5		4-(2-{2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル}-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル

10

20

30

40

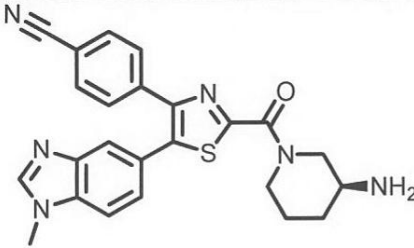
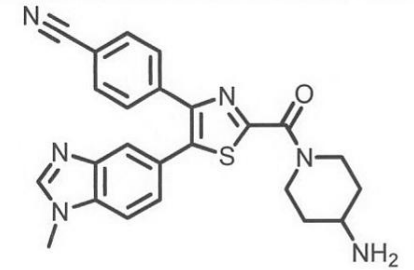
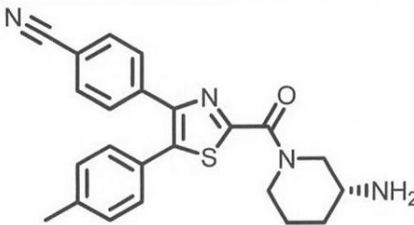
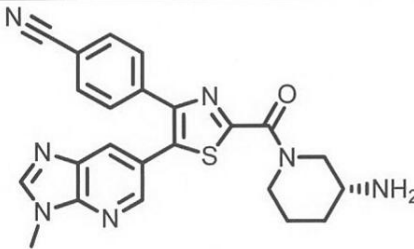
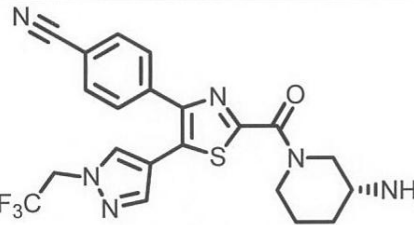
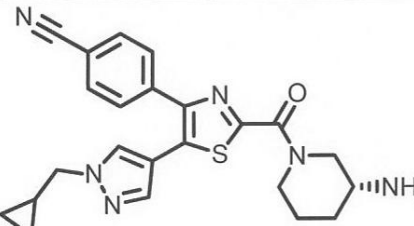
【表 1 - 2】

化学合成 実施例	構造	名称
6		4-[5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-{オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル
7		4-[5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-{オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル
8		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル
9		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル
10		シス-4-[2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル

【表 1 - 3】

化学合成 実施例	構造	名称
11		シス-4-(2-{デカヒドロピロロ [3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-{1- メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピ リジン-5-イル}-1,3-チアゾー ル-4-イル)ベンゾニトリル
12		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イ ル)-5-[1-(2,2,2-トリフルオロエ チル)-1H-ピラゾール-4-イル]- 1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾ ニトリル
13		4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d] アゼピン-6-イル}-5-[1-(2,2,2- トリフルオロエチル)-1H-ピラ ゾール-4-イル]-1,3-チアゾール -4-イル)ベンゾニトリル
14		4-{5-[1-(シクロプロピルメチ ル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2- {デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼ ピン-6-イル}-1,3-チアゾール- 4-イル}ベンゾニトリル
15		4-{5-[1-(シクロプロピルメチ ル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2- {デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼ ピン-6-イル}-1,3-チアゾール- 4-イル}ベンゾニトリル
16		4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジ ン-1-カルボニル]-5-(1-メチル- 1H-1,3-ベンゾトリアゾール- 5-イル)-1,3-チアゾール-4-イ ル}ベンゾニトリル

【表 1 - 4】

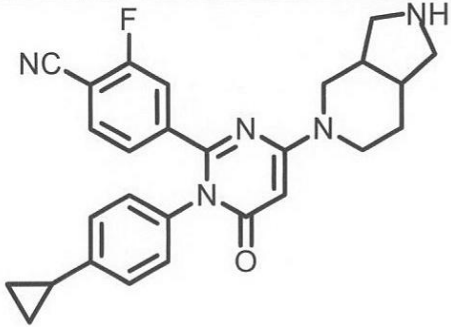
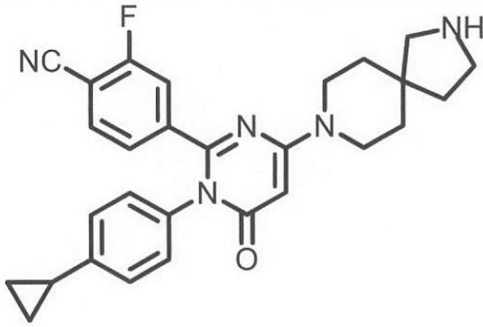
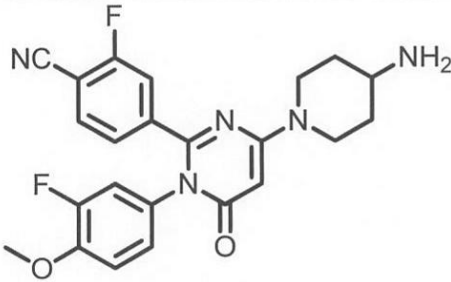
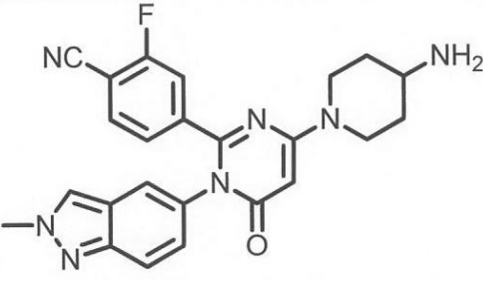
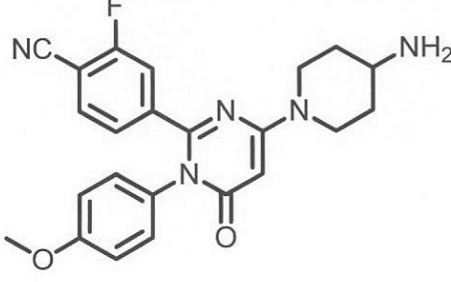
化学合成 実施例	構造	名称
17		4-{2-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル
18		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル
19		4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル
12		4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-{3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル
21		4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル
22		4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル

【表 1 - 5】

化学合成 実施例	構造	名称
23		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-ヒドロキシ-3-メチル ブト-1-イン-1-イル)-1,3-チア ゾール-4-イル]ベンゾニトリ ル
24		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-ヒドロキシ-3-メチル ブト-1-イン-1-イル)-1,3-チア ゾール-4-イル]ベンゾニトリ ル
25		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{3-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-6-イル}-1,3-チ アゾール-4-イル]-2-フルオロ ベンゾニトリル
26		4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-シクロプロピルフェ ニル)-6-オキソピリミジン-2- イル]-2-フルオロベンゾニト リル
27		4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-オクタヒ ドロピロロ[3,2-c]ピリジン-5- イル)-1-(4-シクロプロピルフ ェニル)-6-オキソピリミジン- 2-イル]-2-フルオロベンゾニト リル

【 0 1 0 0 】

【表 1 - 6】

化学合成 実施例	構造	名称
28		4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
29		4-[1-(4-シクロプロピルフェニル)-4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
30		4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
31		4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(2-メチルインダゾール-5-イル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
32		4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

10

20

30

40

【表 1 - 7】

化学合成 実施例	構造	名称
33		4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル
34		4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{2-メチル-2H-インダゾール-5-イル}ピラジン-2-イル]-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル

10

20

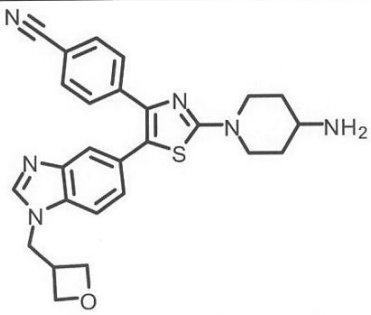
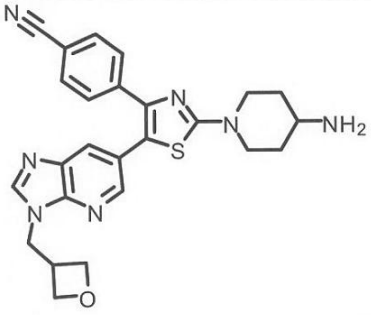
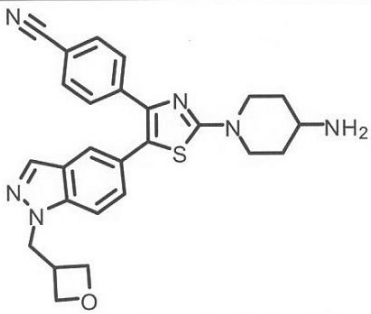
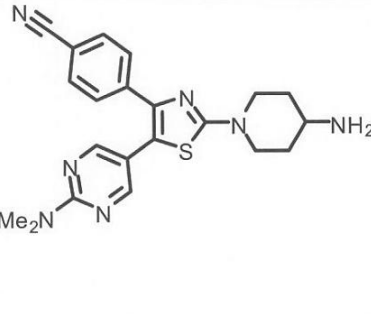
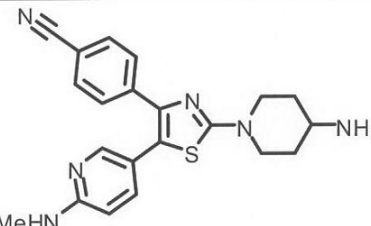
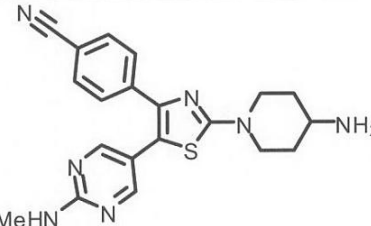
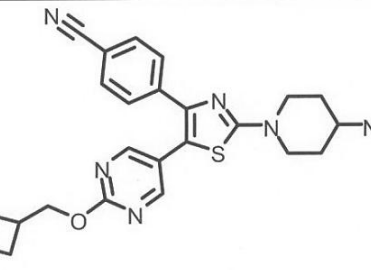
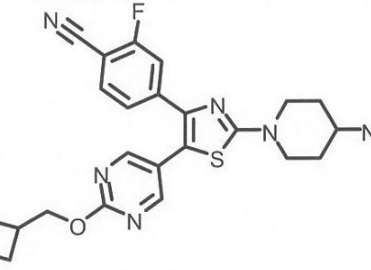
【 0 1 0 2 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される、置換された複素環誘導体化合物は、表 2 で提供される構造を持つ。

【 0 1 0 3 】

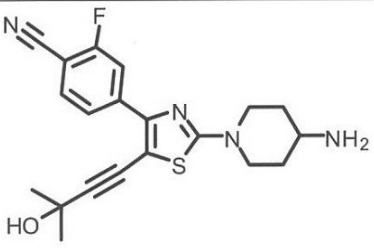
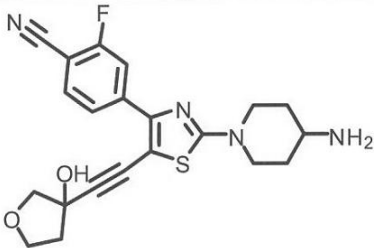
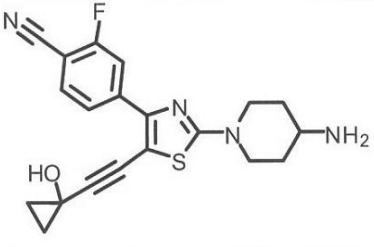
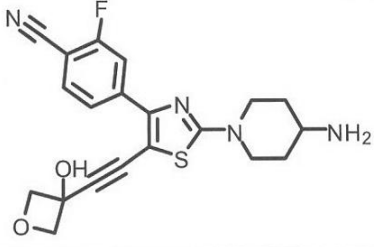
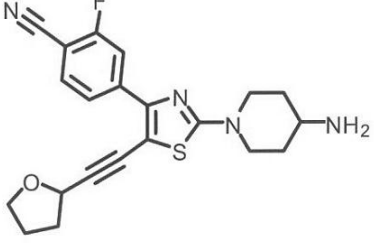
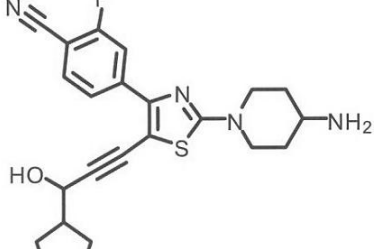
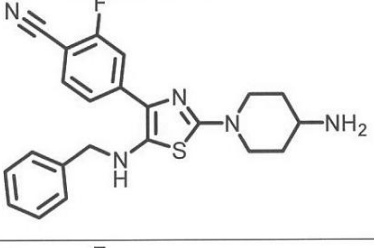
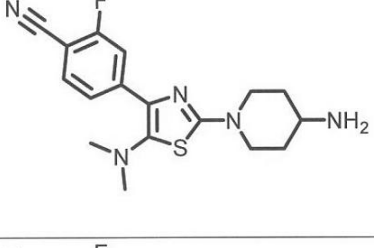
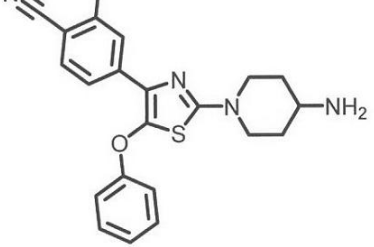
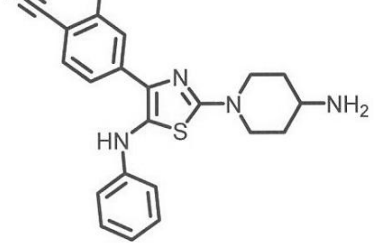
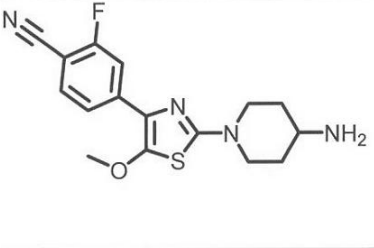
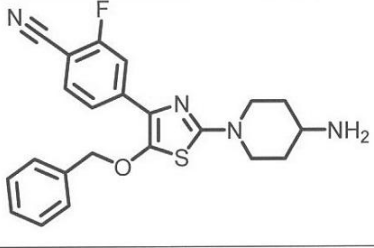
【表 2 - 1】

表 2

		10
		20
		30
		40

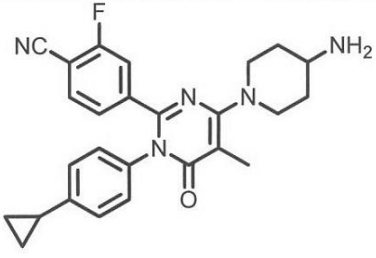
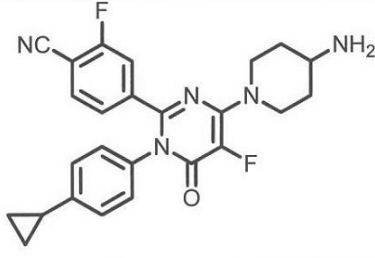
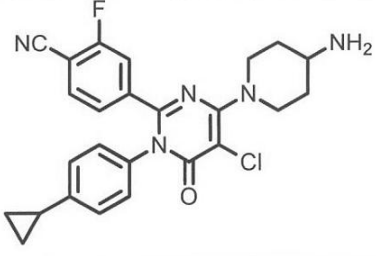
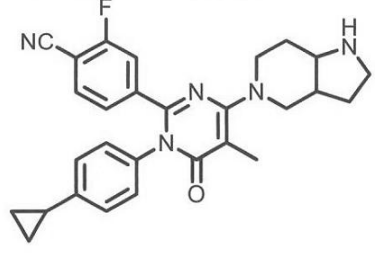
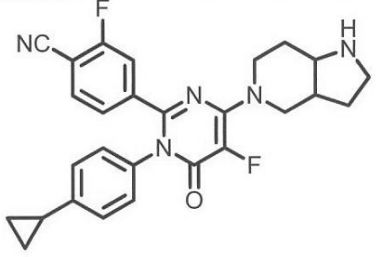
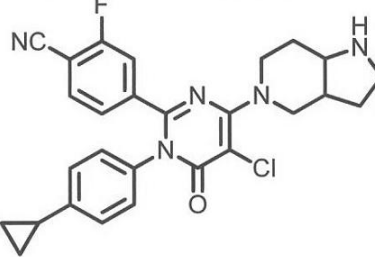
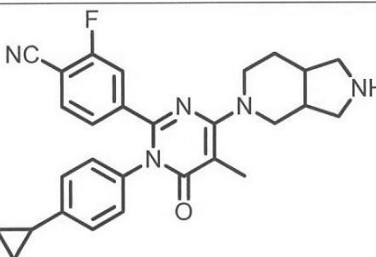
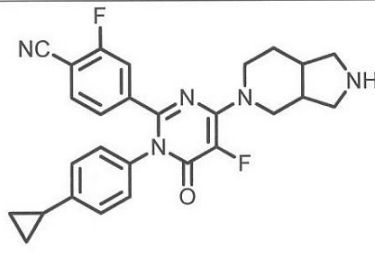
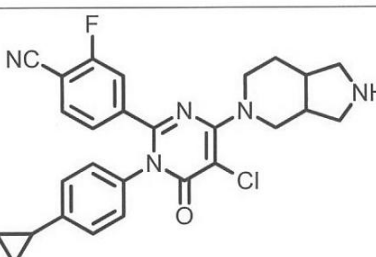
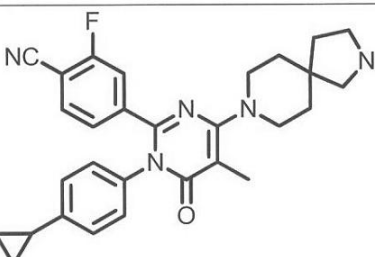
【 0 1 0 4 】

【表 2 - 2】

		10
		
		20
		
		30
		
		40

【 0 1 0 5 】

【表 2 - 3】

【 0 1 0 6 】

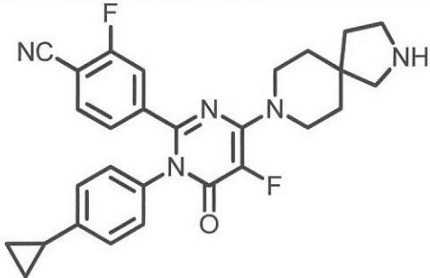
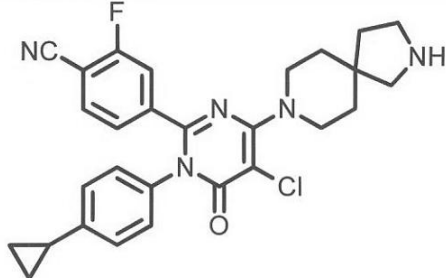
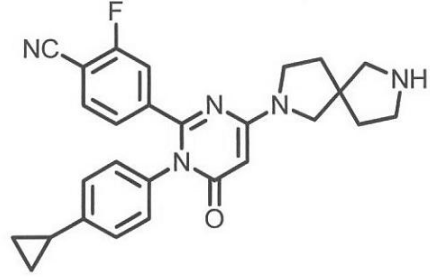
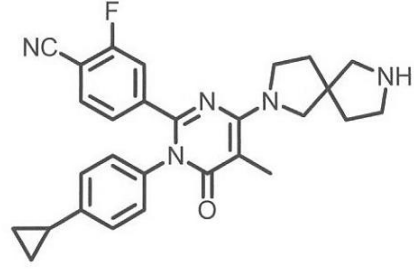
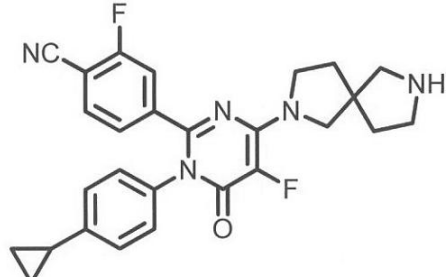
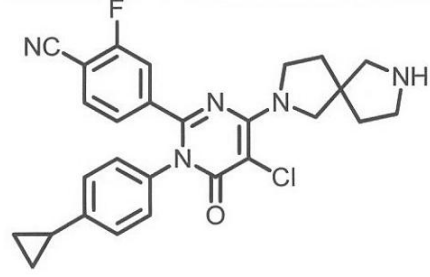
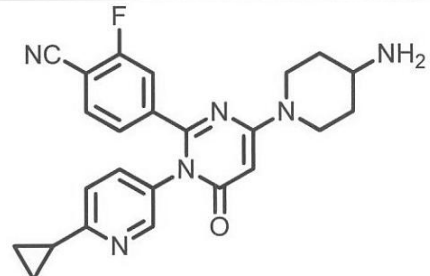


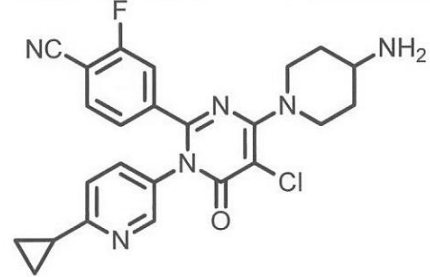
10

20

30

40

【表 2 - 4】

		10
		
		30
		
		

【 0 1 0 7 】

【表 2 - 5】

		10
		20
		30
		40

【 0 1 0 8 】

【表 2 - 6】

 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(F)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(Cl)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	10
 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(C)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(Cl)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	
 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(F)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(Cl)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	30
 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(F)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(F)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	
 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(F)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	 <chem>Nc1cc2ccccc2n1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C(=CC(=C4)C5CC6CCNCC6CC5)C(F)=C7C(=CC(=C7)C(F)=CC(=C7)C#N)N8C(=CC(=C8)C9CC10CCNCC10CC9)C(=O)N8C(F)=C7</chem>	

【 0 1 0 9 】

【表 2 - 7】

		10
		20
		30
		40

【 0 1 1 0 】

【表 2 - 8】

10

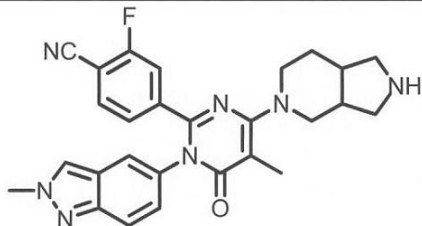
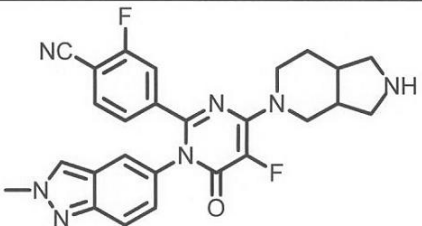
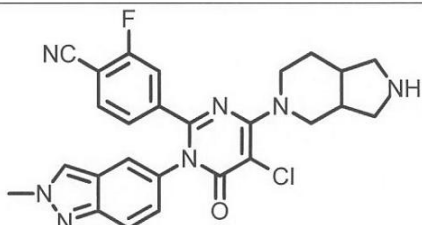
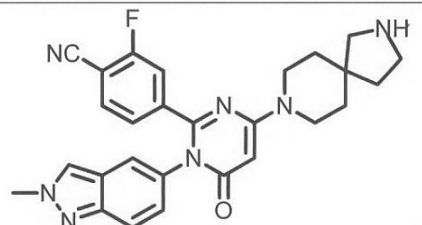
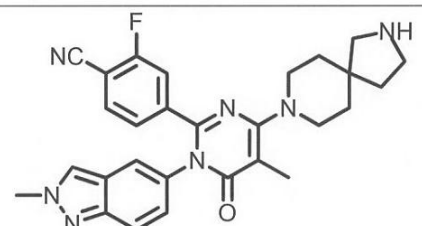
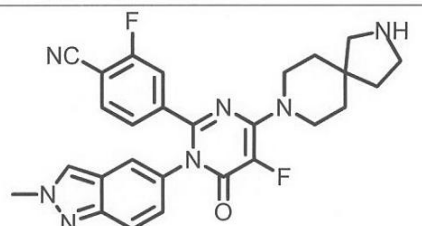
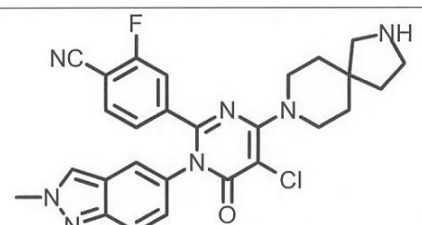
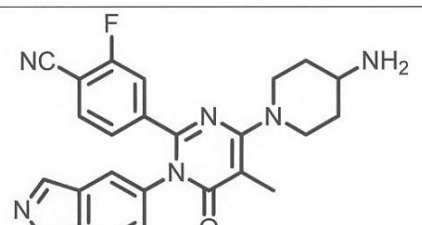
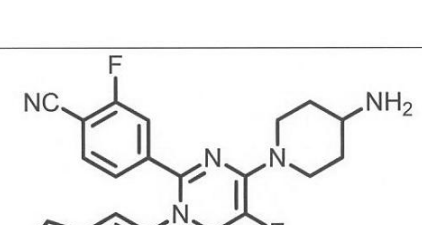
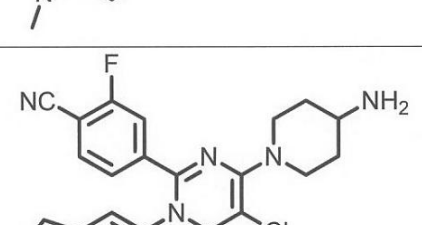
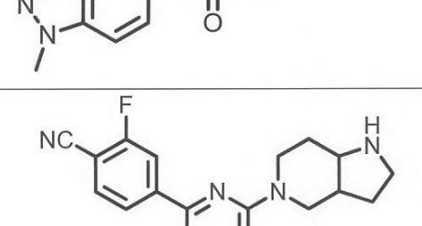
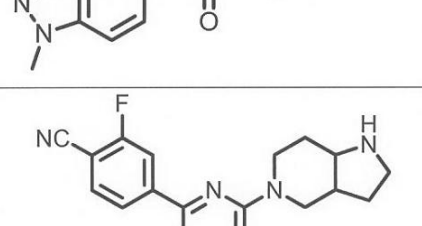
20

30

40

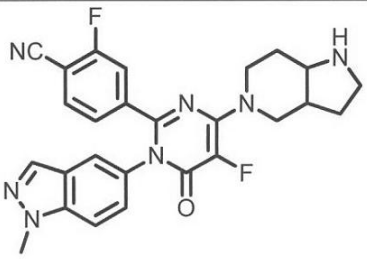
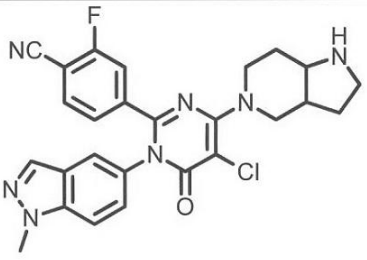
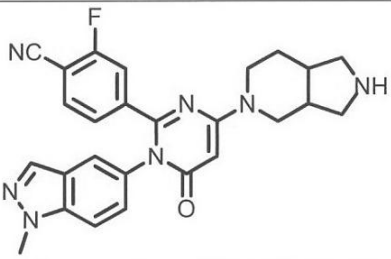
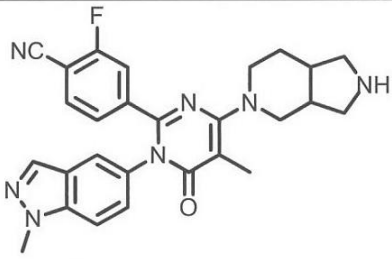
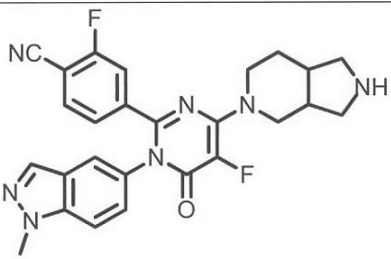
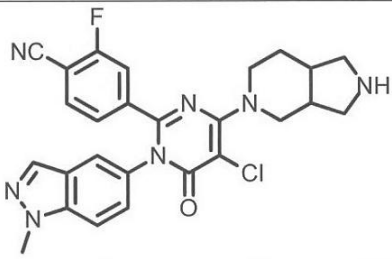
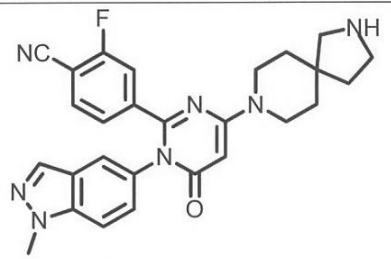
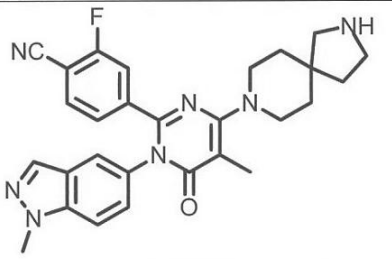
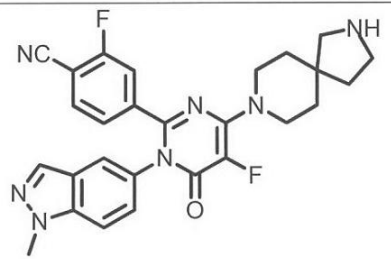
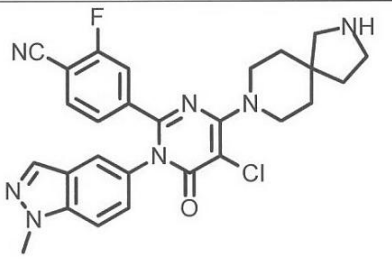
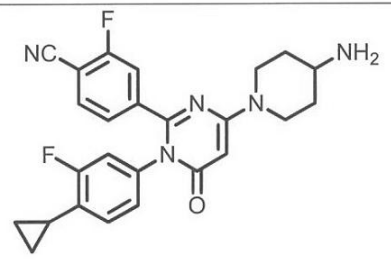
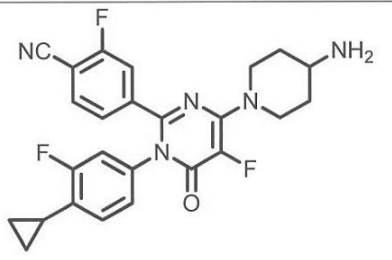
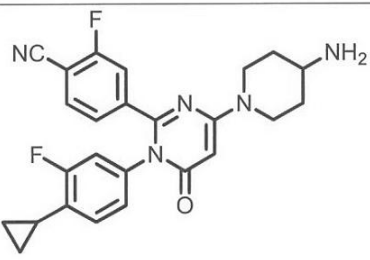
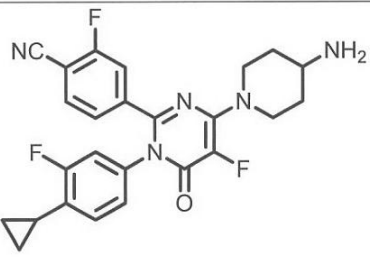
【 0 1 1 1 】

【表 2 - 9】

		10
		
		20
		
		30
		
		40

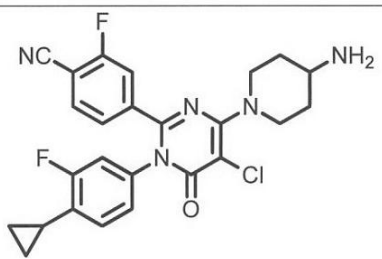
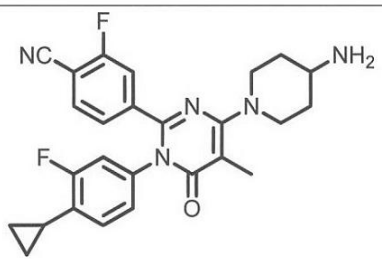
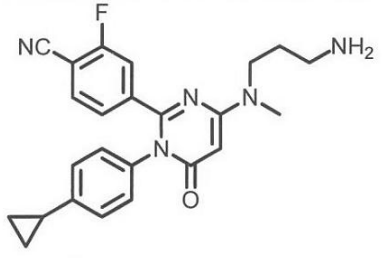
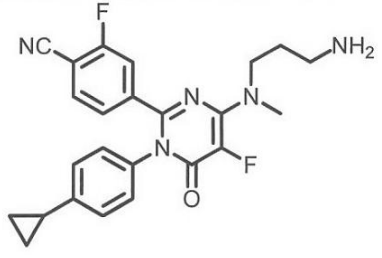
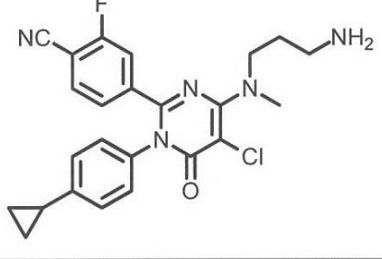
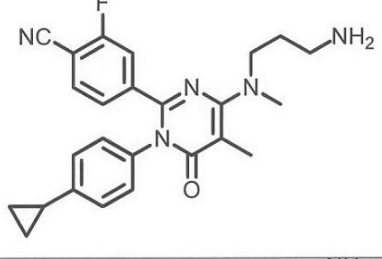
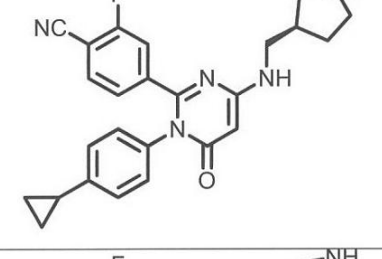
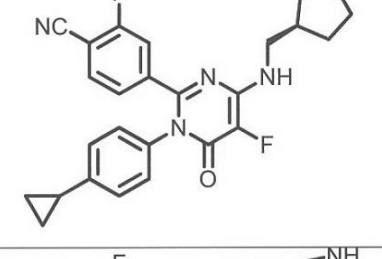
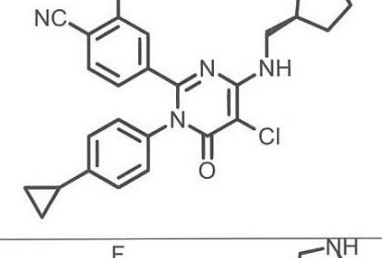
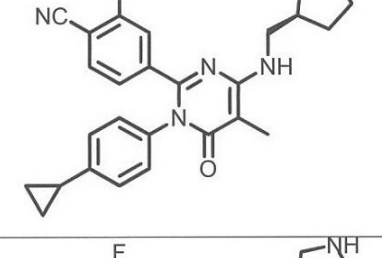
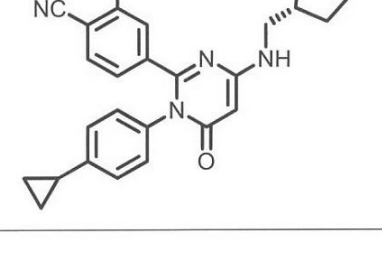
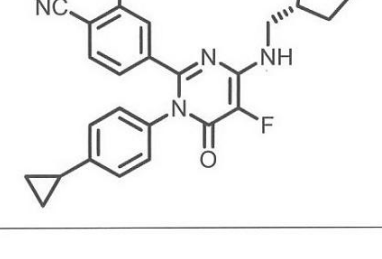


【 0 1 1 2 】

【表 2 - 10】

		10
		
		20
		
		30
		
		40

【 0 1 1 3 】

【表 2 - 1 1】

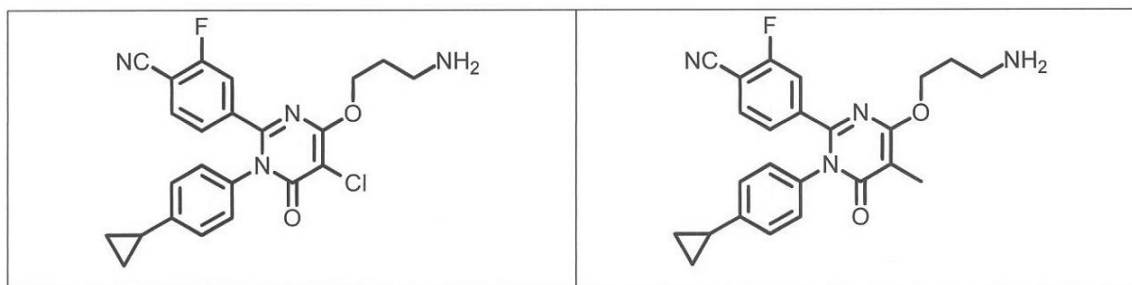
		10
		
		20
		
		30
		
		40

【 0 1 1 4】

【表 2 - 1 2】

		10
		20
		30
		40

【表 2 - 13】



10

【0116】

<置換された複素環誘導体化合物の調製>

本明細書に記載される反応物に使用される化合物は、商業上利用可能な化学物質から及び/又は化学文献に記載される化合物から出発する、当業者に既知の有機合成技術によって作られる。「商業上利用可能な化学物質」は、Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)、及びWako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)を含む、通常の商用供給源から得られる。

20

30

【0117】

当業者に既知の方法は、様々な参考図書及びデータベースを通じて確認される。本明細書に記載される化合物の調整に有用な反応物の合成を詳述する、又はその調製を記載する記事への言及を提供する、適切な参考図書及び論文は、例えば、次のものを含む：“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., Joh

40

50

n Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述し、又は、その調製について説明する論説に対する言及を提供する、付加的な適切な参考図書と論文は、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527 - 29074 - 5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0 - 19 - 509618 - 5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0 - 471 - 19031 - 4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0 - 471 - 60180 - 2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3 - 527 - 29871 - 1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0 - 471 - 93022 - 9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0 - 471 - 19095 - 0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0 - 471 - 57456 - 2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3 - 527 - 29645 - X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942 - 2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 及び "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes を含む。

【0118】

特異的な及びアナログの反応物も、全米化学協会のケミカル・アブストラクツ・サービスによって調製される既知の化学物質の指数を介して確認され得、それは、大半の公共及び大学の図書館において、同様にオンラインのデータベースを通じて利用可能である（より詳細については、全米化学協会（ワシントンD.C.）に連絡を取る場合がある）。既知ではあるが、カタログでは市販されていない化学製品は、特注の化学合成商社（custom chemical synthesis houses）によって調製されることもあり、標準的な薬品供給商社（例えば上に列挙したもの）の多くは、特注の合成サービスを提供している。本明細書に記載される、置換された複素環誘導体化合物の薬学的な塩の調製及び選択についての参照は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich,

10

20

30

40

50

2002」である。

【0119】

置換された複素環誘導体化合物は、模式図1 - 3で以下に記載される一般的な合成経路によって調製される。

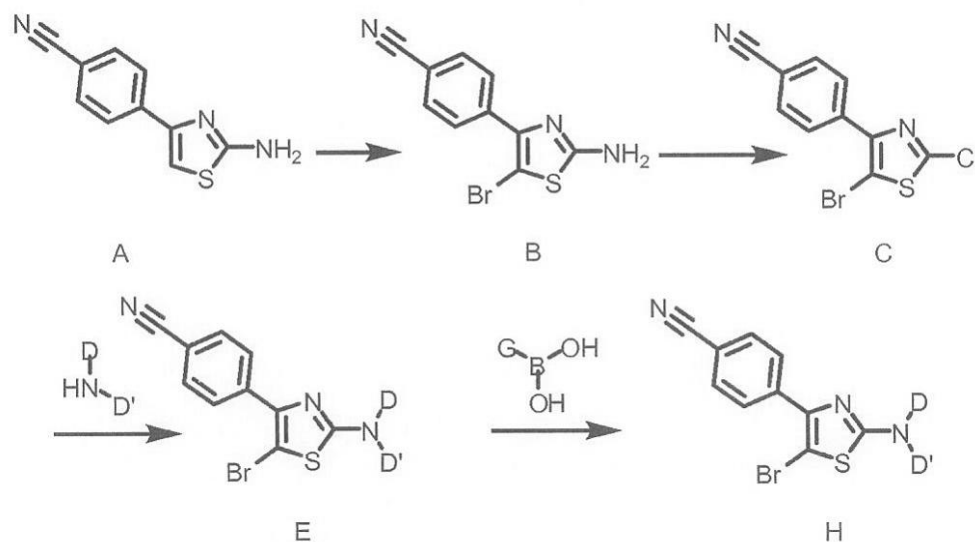
【0120】

置換されたチアゾール誘導体化合物は、模式図1で以下に記載される一般的な合成経路によって調製される。

【0121】

【化7】

模式図1



【0122】

模式図1を参照すると、化合物Aの臭素化により化合物Bが得られる。化合物Cは、Sandmeyer置換条件下での化合物Bの処理から得られる。化合物Cの置換を、塩基性条件下で様々なアミン DHN-D' で行い、化合物Eを形成する。ボロン酸 G-(OH)_2 とのパラジウム媒介架橋結合条件を使用して、化合物Hをアリールハライド化合物Eから調製する。

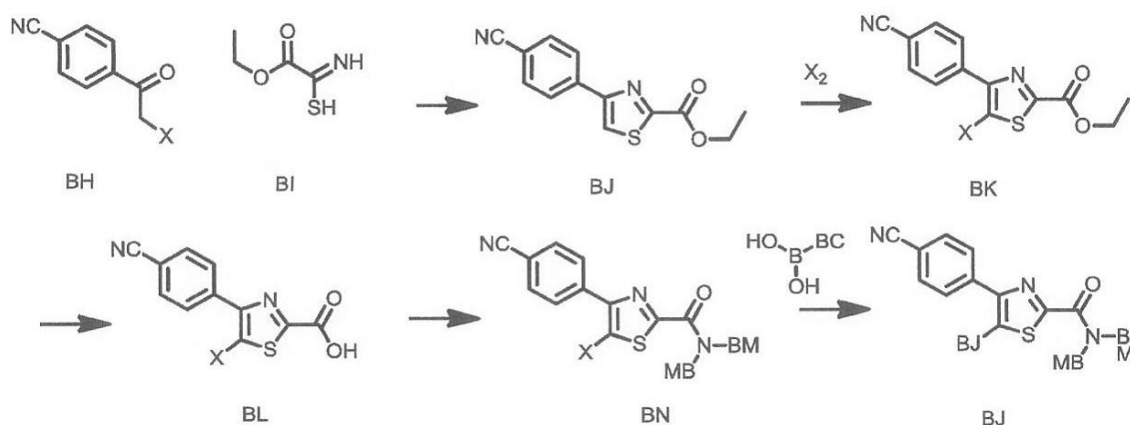
【0123】

置換されたチアゾール誘導体化合物は、模式図2で以下に記載される一般的な合成経路によって調製される。

【0124】

【化8】

模式図2



【0125】

模式図2を参照すると、高温での極性のプロトン性溶媒におけるBH及びBIの縮合により、シクロ環化(cyclization)生成物であるチアゾールBJがもたらされる。求電子性ハロゲン化物での処理の結果、置換が生じ、BKが得られる。加水分解を行い酸BLを得た後、BLは様々なアミンと結合し、アミドカップリング試薬を用いてアミドBNをもたす。化合物BJは、ボロン酸BC-B(OH)₂とのパラジウム媒介架橋結合条件を使用して、アリールハライド化合物BNから調製される。

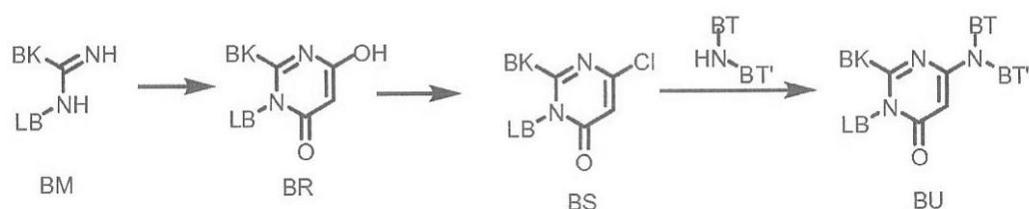
【0126】

置換されたピリミジノン誘導体化合物は、模式図3で以下に記載される一般的な合成経路によって調製される。

【0127】

【化9】

模式図3



【0128】

模式図3を参照すると、アミジンBMは、トルエンなどの有機溶媒中でビス(2,4,6-トリフェニル)マロナートなどの活性化マロナートと反応し、高温で加熱されて、環化されたピリミジノン中間体BRをもたす。オキシ塩化リンなどの塩素化試薬によるBRの塩素化により、BSがもたらされる。クロロ化合物BSは、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、DMFなどの有機溶媒中でアミンの1つの当量とのS_NAr置換を受ける。最終生成物BUは保護基の除去後に得られる。

【0129】

<医薬組成物>

特定の実施形態において、本明細書に記載されるような置換された複素環誘導体化合物は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態において、本明細書に記載される置換された複素環誘導体化合物は、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))」(その開示は、その全体において引用により本明細書に組み込まれる)に記載されるような選択された投与経路及び標準の薬務に基づいて選択される、薬学的に適切又は許容可能な担体(本明細書では、薬学的に適切なく(又は許容可能な)賦形剤、生理学的に適切なく(又は許容可能な)賦形剤、又は生理学的に適切なく(又は許容可能な)担体と称される)と組み合わせられる。

【0130】

従って、本明細書には、医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、1以上の薬学的に許容可能な担体と共に、少なくとも1つの置換された複素環誘導体化合物、又はその立体異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、又はN-オキシドを含む。担体(又は賦形剤)は、組成物の他の成分に適合し、組成物の受容者(即ち、被験体)に有害でない場合に、許容可能であるか又は適切である。

【0131】

1つの実施形態は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

【0132】

1つの実施形態は、式(II)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

【0133】

特定の実施形態において、式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）により記載されるような置換された複素環誘導体化合物は、例えば合成法の工程の1以上において作られる、約5%未満又は約1%未満、或いは約0.1%未満の汚染中間体又は副産物など他の有機小分子しか含まないという点で、ほぼ純粋である。

【0134】

適切な経口投薬形態は、例えば、ハードゼラチン又はソフトゼラチン、メチルセルロース、又は消化管にて容易に溶解する別の適切な材料で作られた、錠剤、丸剤、サシェ、又はカプセルを含む、例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、滑石、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどの医薬等級を含む、適切な無毒な固形担体が使用され得る。（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))を参照。）

10

【0135】

本明細書に記載されるような置換された複素環誘導体化合物の少なくとも1つを含む組成物の用量は、患者（例えばヒト）の状態、即ち、疾患の段階、通常健康状態、年齢、及び用量を決定するために医療分野における当業者が使用するであろう他の要因に依存して、異なる場合がある。

【0136】

20

医薬組成物は、医療分野における当業者によって決定されるような、処置（又は予防）されるべき疾患に適切な方式で投与され得る。投与の適切な用量、及び適切な持続時間並びに頻度は、患者の疾病、患者の疾患のタイプ及び重症度、活性成分の特定の形態、及び投与方法などの要因によって、決定される。通常、適切な用量及び処置レジメンは、治療上及び/又は予防的な利益（例えば、より頻繁な完全寛解又は部分寛解、又はより長い疾患が無い期間及び/又は全生存、或いは症状の重症度の緩和などの、改善された臨床結果）を提供するのに十分な量で、組成物を提供する。最適な容量は一般的に、実験モデル及び/又は臨床試験を使用して決定されてもよい。最適な容量は、患者の体質量、重量、又は血液量に依存してもよい。

【0137】

30

経口用量は典型的に、1日につき1から4回、約1.0mgから約1000mgの範囲に及ぶ。

【0138】

<生態学>

エピジェネティックスは、根本的なDNA配列以外の機構により引き起こされた遺伝子発現における遺伝性の変化に関する研究である。エピジェネティックス制御において役割を果たす分子機構は、DNAのメチル化及びクロマチン/ヒストンの修飾を含む。

【0139】

真核生物のゲノムは、細胞の核内で高度に組織化される。ヒトゲノムの30億のヌクレオチドを細胞の核へ包括するために、莫大な圧縮が必要とされる。クロマチンは、染色体を作り上げる、DNAとタンパク質の複合体である。ヒストンは、DNAが巻き付くスプールとして作用する、クロマチンの主要タンパク質成分である。クロマチン構造の変化は、ヒストンタンパク質の共有結合修飾、及び非ヒストン結合タンパク質により影響を受ける。様々な部位でヒストンを修飾することができる複数のクラスの酵素が知られている。

40

【0140】

2つの群に組織化された、合計6種類のヒストン（H1、H2A、H2B、H3、H4、及びH5）がある：コアヒストン（H2A、H2B、H3、及びH4）及びリンカーヒストン（H1とH5）である。クロマチンの基本ユニットはヌクレオソームであり、それは、コアヒストンであるH2A、H2B、H3、及びH4それぞれの2つのコピーから成る、コアヒストン八量体の周囲に巻き付いた、DNAの約147の塩基対から成る。

50

【 0 1 4 1 】

その後、塩基性ヌクレオソームユニットは、ヌクレオソームの凝集及びフォールディングにより更に組織化され且つ縮合されて、高度に縮合されたクロマチン構造を形成する。縮合の様々な異なる状態が可能であり、クロマチン構造の密集度は、細胞周期中に異なり、細胞分裂のプロセスの間は大抵コンパクトである。

【 0 1 4 2 】

クロマチン構造は、遺伝子転写を調節する際に重大な役割を果たし、それは、高度に縮合されたクロマチンからは効率的に生じることができない。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質（特にヒストンH3とH4）への一連の翻訳後の修飾、及び最も一般的にはコアのヌクレオソーム構造を越えて伸長するヒストンの尾部内で、制御される。これらの修飾は、アセチル化、メチル化、リン酸化、リボシル化、スモイル化、ユビキチン化、シトルリン化、脱イミノ化、及びビオチン化（biotinylation）である。ヒストンH2AとH3の核も修飾され得る。ヒストン修飾は、遺伝子調節、DNA修復、及び染色体縮合などの多様な生物過程に必須である。

10

【 0 1 4 3 】

ヒストンメチル化は、最も重要なクロマチンマークの1つであり；これらは、転写の調節、DNAの損傷反応、ヘテロクロマチンの形成及び維持、並びにX染色体不活性化において重要な役割を果たす。近年の発見はまた、スプライシング調節因子の動員に影響を及ぼすことにより、ヒストンメチル化がプレmRNAのスプライシングの結果に影響を及ぼすことを明らかにした。ヒストンメチル化は、リジンのモノメチル化、ジメチル化、並びにトリメチル化、及び、アルギニンのモノメチル化、対称的なジメチル化、並びに非対称的なジメチル化を含む。これらの修飾は、メチル化の部位及び程度に依存して、活性化又は抑圧の何れかを行うマークであり得る。

20

【 0 1 4 4 】

< ヒストンデメチラーゼ >

本明細書で言及されるような「デメチラーゼ」又は「タンパク質デメチラーゼ」は、ポリペプチドから少なくとも1つのメチル基を取り除く酵素を指す。デメチラーゼはJmjCドメインを含み、メチル-リジン又はメチル-アルギニンのデメチラーゼであり得る。デメチラーゼの中にはヒストンに作用するものもあり、例えば、ヒストンH3又はH4デメチラーゼとして作用する。例えば、H3デメチラーゼは、H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、及び/又はH3K79の1つ以上を脱メチル化することもある。代替的に、H4デメチラーゼはヒストンH4K20を脱メチル化することもある。デメチラーゼは、モノメチル化した基質、ジメチル化した基質、及び/又はトリメチル化した基質を脱メチル化することができると知られる。更に、ヒストンデメチラーゼは、（例えば細胞ベースのアッセイにおいて）メチル化されたコアヒストン基質、モノヌクレオソーム基質、ジヌクレオソーム基質、及び/又は、オリゴヌクレオソーム基質、ペプチド基質、及び/又はクロマチンに作用することができる。

30

【 0 1 4 5 】

発見された第1のリジンデメチラーゼは、補助因子としてフラビンを使用して、モノメチル化したと共にジメチル化したH3K4又はH3K9を脱メチル化する、リジン特異的デメチラーゼ1（LSD1/KDM1）であった。Jumonji C（JmjC）ドメイン含有ヒストンデメチラーゼの第2のクラスが、予測され、そして、ホルムアルデヒド放出アッセイを使用してH3K36デメチラーゼを見出した際に確認され、これは、JmjCドメイン含有ヒストンデメチラーゼ1（JHDM1/KDM2A）と命名された。

40

【 0 1 4 6 】

より多くのJmjCドメイン含有タンパク質が後に同定され、それらは、系統発生的に7つのサブファミリーにクラスター化され得る：JHDM1、JHDM2、JHDM3、JMJD2、JARID、PHF2/PHF8、UTX/UTY、及びJmjCのドメインのみ。

【 0 1 4 7 】

50

< L S D - 1 >

リジン特異的デメチラーゼ 1 (L S D 1) は、K 4 にてモノメチル化及びジメチル化されたヒストン H 3 を特異的に脱メチル化し、加えて K 9 にてジメチル化したヒストン H 3 を脱メチル化する、ヒストンリジンデメチラーゼである。L S D 1 の主要な標的は、モノメチル化及びジメチル化されたヒストンリジン (具体的に H 3 K 4 と H 3 K 9) であると思われるが、L S D 1 が、p 5 3、E 2 F 1、D n m t 1、及び S T A T 3 のような非ヒストンタンパク質上でメチル化されたリジンを脱メチル化することができるという証拠が文献中に存在する。

【 0 1 4 8 】

L S D 1 は、ポリアミンオキシダーゼとモノアミンオキシダーゼに対して、かなりの程度の構造類似性、並びにアミノ酸同一性 / 同族性を有しており、それら全て (即ち、M A O - A、M A O - B、及び L S D 1) は、窒素 - 水素結合及び / 又は窒素 - 炭素結合の酸化を触媒する、フラビン依存性のアミンオキシダーゼである。L S D 1 はまた、N 末端 S W R I M ドメインを含む。代替的なスプライシングにより生成される L S D 1 の 2 つの転写物変異体が存在する。

【 0 1 4 9 】

< 使用方法 >

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、生物サンプルを本明細書に開示されるような置換された複素環化合物と接触させることにより、生物サンプル中の L S D 1 活性を阻害することができる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示されるような置換された複素環化合物は、生物サンプルにおけるヒストン 4 リジン 3 のメチル化のレベルを調節することができる。幾つかの実施形態において、本明細書に開示されるような置換された複素環化合物は、生物サンプルにおけるヒストン - 3 リジン - 9 のメチル化のレベルを調節することができる。

【 0 1 5 0 】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示されるような置換された複素環化合物は、M A O - A 及び / 又は M A O - B より大きな程度まで、L S D 1 活性を阻害する。

【 0 1 5 1 】

1 つの実施形態は、式 (I) の化合物にリジン特異的デメチラーゼ 1 酵素をさらすことにより、リジン特異的デメチラーゼ 1 の活性を阻害する工程を含む、細胞の遺伝子転写を調節する方法を提供する。

【 0 1 5 2 】

1 つの実施形態は、式 (I I) の化合物にリジン特異的デメチラーゼ 1 酵素をさらすことにより、リジン特異的デメチラーゼ 1 の活性を阻害する工程を含む、細胞の遺伝子転写を調節する方法を提供する。

【 0 1 5 3 】

< 処置方法 >

本明細書には、通常、又は 1 以上の特異的な標的遺伝子に関する、細胞又は被験体における脱メチル化を調節する方法が開示される。脱メチル化は、限定されないが、分化 ; 増殖 ; アポトーシス ; 腫瘍形成、白血病誘発、又は他の発癌性形質転換の事象 ; 脱毛 ; 又は、性分化を含む様々な細胞の機能を制御するために調節することができる。

【 0 1 5 4 】

1 つの実施形態は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、必要とする患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法を提供する。

【 0 1 5 5 】

1 つの実施形態は、式 (I I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、必要とする患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法を提供する。

【 0 1 5 6 】

更なる実施形態において、被験体の癌を処置する方法があり、癌は、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、又は黒色腫から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

他の実施形態及び使用は、本開示に照らして、当業者に明白となる。以下の実施例は、単に様々な実施形態の実例として提供され、任意の方法で本発明を制限するようには解釈されない。

【実施例】

【 0 1 5 8 】

1. 化学合成

他に特に明記のない限り、商用サプライヤーから受け取った試薬および溶媒を使用した。無水溶媒および炉乾燥したガラス製品を、湿気及びノ又は酸素に敏感な合成変換に使用した。収率を最適化しなかった。反応時間は、おおよそであり、最適化されなかった。他に特に明記のない限り、カラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー（TLC）を、シリカゲル上で実行した。スペクトルはppm（ ）で与えられ、結合定数（J）はヘルツ（Hertz）で報告されている。プロトンスペクトルについては、溶媒ピークを、基準ピークとして使用した。

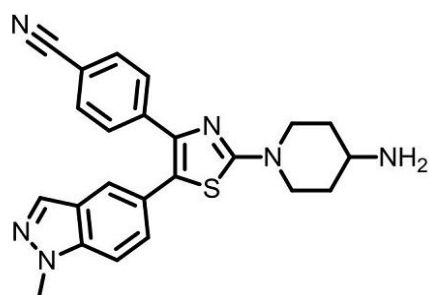
10

【 0 1 5 9 】

実施例 1：4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 1 6 0 】

【化 1 0】



20

【 0 1 6 1 】

調製物 1 A：CCl₄（50 mL）中の 4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル（2.0 g、10 mmol）を充填した丸底フラスコ（flash）に、NBS（1.8 g、10 mmol）を加えた。反応物を、2 時間室温で撹拌させた。不均質混合物を濾過し、濾過ケーキを、水で洗浄し、真空内で乾燥し、オフホワイト固形物として 4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル（2.0 g、71%）を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₀H₆BrN₃S、281；Found、281。

30

【 0 1 6 2 】

調製物 1 B：ACN（20 mL）中の t - BuONO（712 μL、6 mmol）を充填した丸底フラスコに、CuCl₂（800 mg、6 mmol）を加えた。10 分後、2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - (4 - ベンゾニトリル) チアゾール（1.12 g、4 mmol）を加えた。反応物を、活発に撹拌しながら 2 時間 70 °C で維持し、そのときに、反応物を、HCl（1 N、20 mL）、およびその後、水でクエンチした。不均質溶液を EtOAc で抽出し、組み合わせた有機質層を、引き続きブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に 33% の EtOAc）によって精製し、ベージュ色固形物として 4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル（1.1 g、90%）を得た。

40

【 0 1 6 3 】

調製物 1 C：DMF（30 mL）中の 4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル（1.2 g、4 mmol）およびピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル（1.0 g、5 mmol）を充填した丸底フラスコに、DIEA（1.0 g、8 mmol）を加えた。反応物を、不活性雰囲気下におい

50

て2時間100 で撹拌させた。完了後、反応物を真空内で濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に30 - 50 %のEtOAcの勾配）によって精製し、黄色固形物としてtert - ブチルN - { 1 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸塩 (1 . 4 g、80 %) を得た。[M + H] Cal c ' d f o r C ₂₀ H ₂₃ B r N ₄ O ₂ S、463 ; F o u n d、463。

【0164】

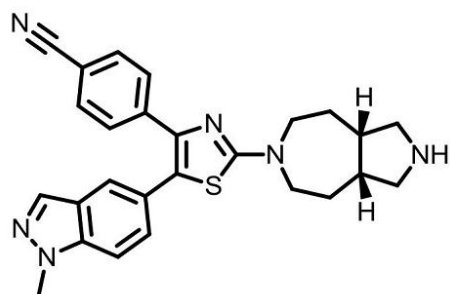
調製物1D：バイアルに、1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中のtert - ブチルN - { 1 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸塩 (139 mg、0 . 3 mmol)、1 - メチルインダゾール - 5 - ボロン酸 (64 mg、0 . 36 mmol)、Pd (dppf) Cl ₂ CH ₂ Cl ₂ (25 mg、0 . 03 mmol) および2 MのNa ₂ CO ₃ を充填した。混合物を、2分間窒素でパージし、16時間120 で撹拌させた。粗製反応物を真空内で濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1 ~ 1 / 2) によって精製して、黄色固形物を得た。固形物を、DCM (10 mL) 中に溶解し、その後、TFA (1 mL) を加え、2時間周囲温度で撹拌させた。混合物を、真空内で濃縮し、分取HPLCによって精製し、黄色固形物としてのHCl塩 (25 mg、31 %) として表題化合物を得た。¹ H NMR (400 MHz、CD ₃ OD) : ppm 1 . 64 - 1 . 68 (2 H , m) , 2 . 00 - 2 . 04 (2 H , m) , 3 . 08 - 3 . 12 (2 H , m) , 3 . 21 - 3 . 22 (1 H , m) , 3 . 97 (3 H , s) , 4 . 07 - 4 . 10 (2 H , m) , 7 . 17 - 7 . 19 (1 H , m) , 7 . 43 - 7 . 52 (5 H , m) , 7 . 63 (1 H , s) , 7 . 89 (1 H , s) 。LCMS (移動相 : 5 - 95 % のアセトニトリル - 水 - 0 . 1 % のTFA) : 純度は、> 95 % であり、Rt = 2 . 934分である。[M + H] Cal c ' d f o r C ₂₃ H ₂₂ N ₆ S、415 ; F o u n d、415。

【0165】

実施例2：シス - 4 - (2 - { デカヒドロピロロ [3 , 4 - d] アゼピン - 6 - イル } - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル

【0166】

【化11】



【0167】

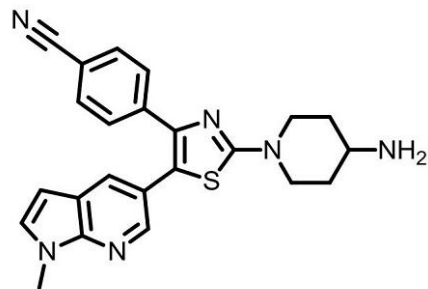
表題化合物を、実施例1Cおよび1Dの調製のための手順に従って、シス - 2 - BOC - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 4 - d] アゼピン塩酸塩および1 - メチルインダゾール - 5 - ボロン酸で開始する45 %の収率で調製した。¹ H NMR (400 MHz、CD ₃ OD) : ppm 1 . 64 - 1 . 68 (2 H , m) , 2 . 00 - 2 . 04 (2 H , m) , 3 . 08 - 3 . 12 (2 H , m) , 3 . 21 - 3 . 22 (1 H , m) , 3 . 97 (3 H , s) , 4 . 07 - 4 . 10 (2 H , m) , 7 . 17 - 7 . 19 (1 H , m) , 7 . 43 - 7 . 52 (5 H , m) , 7 . 63 (1 H , s) , 7 . 89 (1 H , s) 。LCMS (移動相 : 5 - 95 % のアセトニトリル - 水 - 0 . 1 % のTFA) : 純度は、> 95 % であり、Rt = 2 . 934分である。[M + H] Cal c ' d f o r C ₂₃ H ₂₂ N ₆ S、415 ; F o u n d、415。

【 0 1 6 8 】

実施例 3 : 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - { 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 1 6 9 】

【 化 1 2 】



10

【 0 1 7 0 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、15%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 1.79 - 1.73 (2H, m), 2.10 - 2.13 (2H, m), 3.17 - 3.24 (2H, m), 3.39 - 3.43 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.16 - 4.19 (2H, m), 6.47 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.55 - 7.60 (4H, m), 7.89 (1H, s), 8.06 (1H, s)。LCMS (移動相 : 5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、R_t = 2.904分である。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₂N₆S、414; Found、414。

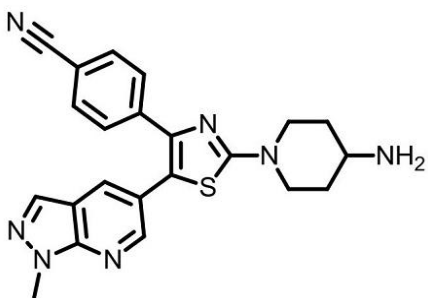
20

【 0 1 7 1 】

実施例 4 : 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - { 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 1 7 2 】

【 化 1 3 】



30

【 0 1 7 3 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、23%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : ppm 1.62 - 1.66 (2H, m), 2.02 - 2.05 (2H, m), 3.16 - 3.22 (2H, m), 3.21 - 3.22 (1H, m), 3.99 - 4.02 (2H, m), 4.06 (3H, s), 7.55 - 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 - 7.75 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 - 7.95 (2H, bs), 8.16 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, s)。LCMS (移動相 : 5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、R_t = 2.822分である。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₁N₇S、415; Found、415。

40

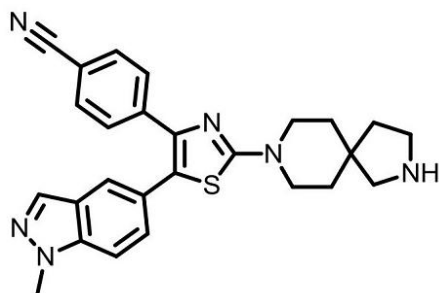
50

【 0 1 7 4 】

実施例 5 : 4 - (2 - { 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカノ - 8 - イル } - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル

【 0 1 7 5 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 7 6 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、23%の全収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : ppm 1.81 - 1.84 (4H, m), 2.03 - 2.08 (2H, m), 3.21 - 3.22 (2H, m), 3.42 - 3.47 (2H, m), 3.59 - 3.64 (4H, m), 4.08 (3H, s), 7.26 - 7.30 (1H, m), 7.52 - 7.62 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.99 (1H, s)。LCMS (移動相 : 5 - 95 %のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、R_t = 3.098分である。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₆N₆S, 454; Found, 454。

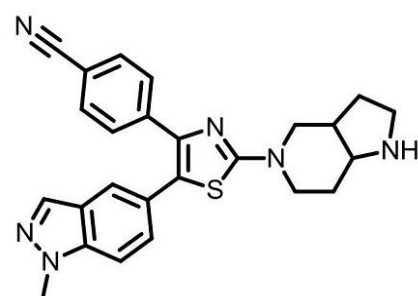
20

【 0 1 7 7 】

実施例 6 : 4 - [5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - { オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 5 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 1 7 8 】

【 化 1 5 】



30

【 0 1 7 9 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、21%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 1.98 - 2.09 (2H, m), 2.16 - 2.27 (2H, m), 2.69 - 2.72 (1H, m), 3.36 - 3.43 (2H, m), 3.51 - 3.53 (1H, m), 3.71 - 3.76 (1H, m), 3.83 - 3.88 (1H, m), 3.94 - 3.99 (2H, m), 4.09 (3H, s), 7.29 - 7.32 (1H, m), 7.55 - 7.64 (5H, m), 7.75 (1H, s), 8.01 (1H, s)。LCMS (移動相 : 5 - 95 %のアセトニトリル - 水 - 0.02%のNH₄OAc) : 純度は、>95%であり、R_t = 3.621分である。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₄N₆S, 441; Found, 441。

40

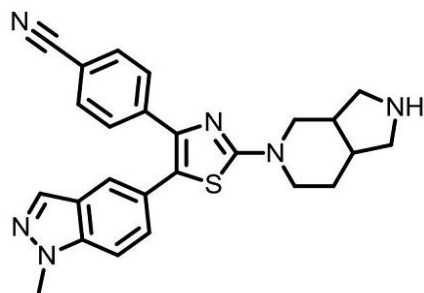
【 0 1 8 0 】

50

実施例 7 : 4 - [5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 - { オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 1 8 1 】

【 化 1 6 】



10

【 0 1 8 2 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、39%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 1.58 - 1.61 (1H, m), 1.84 - 1.88 (1H, m), 2.52 - 2.63 (2H, m), 3.05 - 3.11 (2H, m), 3.14 - 3.18 (1H, m), 3.29 - 3.34 (1H, m), 3.37 - 3.42 (1H, m), 3.50 - 3.55 (1H, m), 3.72 - 3.75 (1H, m), 3.81 - 3.85 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.14 - 7.17 (1H, m), 7.41 - 7.49 (5H, m), 7.60 (1H, s), 7.87 (1H, s)。LCMS (移動相 : 5 - 95 % のアセトニトリル - 水 - 0.1 % の TFA) : 純度は、> 95 % であり、R_t = 3.004 分である。[M + H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₄N₆S、441; Found、441。

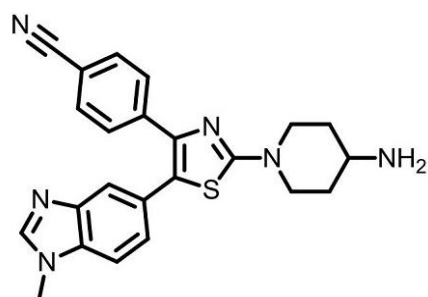
20

【 0 1 8 3 】

実施例 8 : 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 1 8 4 】

【 化 1 7 】



30

【 0 1 8 5 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、12%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 1.75 - 1.84 (2H, m), 2.15 - 2.17 (2H, m), 3.23 - 3.30 (2H, m), 3.43 - 3.49 (1H, m), 4.16 (3H, s), 4.19 - 4.23 (2H, m), 7.55 - 7.58 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.60 - 7.64 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 0.4 Hz), 7.89 - 7.91 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 9.04 (1H, s)。LCMS (移動相 : 5 - 95 % のアセトニトリル - 水 - 0.1 % の TFA) : 純度は、> 95 % であり、R_t = 2.380 分である。[M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₂N₆S、414; Found、414。

40

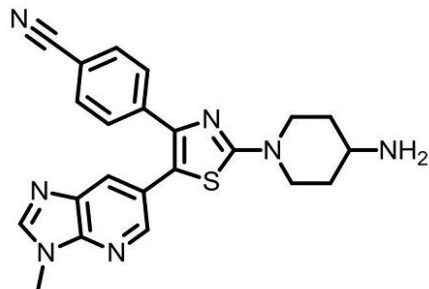
50

【 0 1 8 6 】

実施例 9 : 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - { 3 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 1 8 7 】

【 化 1 8 】



10

【 0 1 8 8 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、49%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 1.77 - 1.81 (2H, m), 2.15 - 2.18 (2H, m), 3.23 - 3.33 (2H, m), 3.43 - 3.48 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.20 - 4.24 (2H, m), 7.60 - 7.65 (4H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.97 (1H, s)。LCMS (移動相: 5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、R_t = 2.400分である。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₁N₇S, 415; Found, 415。

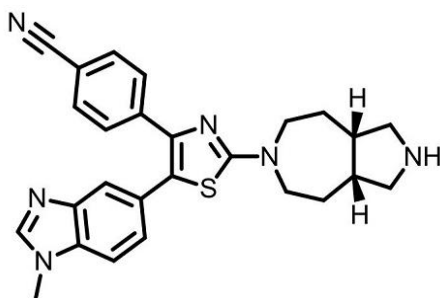
20

【 0 1 8 9 】

実施例 10 : シス - 4 - (2 - { デカヒドロピロロ [3 , 4 - d] アゼピン - 6 - イル } - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル

【 0 1 9 0 】

【 化 1 9 】



30

【 0 1 9 1 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、34%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 1.76 - 1.79 (4H, m), 2.63 - 2.68 (2H, m), 2.93 - 2.98 (2H, m), 3.47 - 3.57 (4H, m), 3.75 - 3.79 (2H, m), 4.18 (3H, s), 7.54 - 7.57 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.80 - 7.81 (2H, m), 7.85 - 7.88 (2H, m), 8.00 - 9.02 (1H, m), 9.40 (1H, s)。LCMS (移動相: 5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、R_t = 2.401分である。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₆N₆S, 454; Found, 454。

40

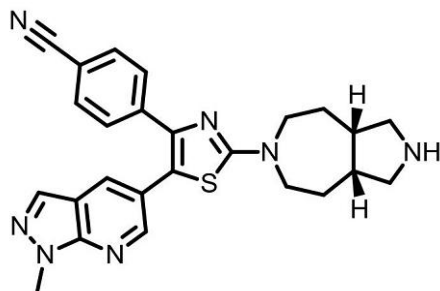
【 0 1 9 2 】

50

実施例 11：シス - 4 - (2 - { デカヒドロピロロ [3 , 4 - d] アゼピン - 6 - イル }
- 5 - { 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル } - 1 , 3 - チ
アゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル

【 0 1 9 3 】

【 化 2 0 】



10

【 0 1 9 4 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、17%の全収率で調製した。
。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : ppm 1.86 - 1.91 (2H, m), 1.95 - 1.99 (2H, m), 2.55 - 2.56 (2H, m), 2.64 - 2.68 (2H, m), 3.28 - 3.30 (2H, m), 3.45 - 3.51 (2H, m), 4.02 - 4.06 (2H, m), 4.11 (3H, s), 7.59 - 7.60 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$)。LCMS (移動相：5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、 $R_t = 2.883$ 分である。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{S}$, 455; Found, 455。

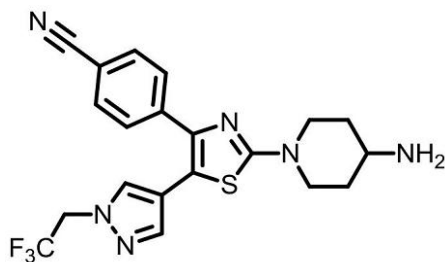
20

【 0 1 9 5 】

実施例 12：4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 1 9 6 】

【 化 2 1 】



30

【 0 1 9 7 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、38%の全収率で調製した。
。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : ppm 1.73 - 1.77 (2H, m), 2.11 - 2.14 (2H, m), 3.18 - 3.25 (2H, m), 3.41 - 3.45 (1H, m), 4.15 - 4.18 (2H, m), 4.94 - 4.98 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.67 - 7.69 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.73 - 7.75 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$)。LCMS (移動相：5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、 $R_t = 2.963$ 分である。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}$, 432; Found, 432。

40

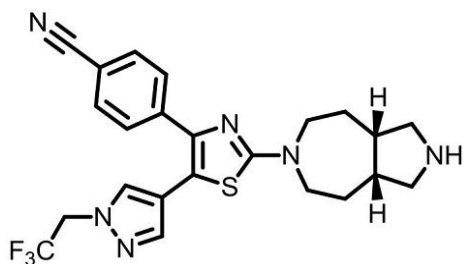
【 0 1 9 8 】

50

実施例 13 : 4 - (2 - { デカヒドロピロロ [3 , 4 - d] アゼピン - 6 - イル } - 5 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ベンゾニトリル

【 0 1 9 9 】

【 化 2 2 】



10

【 0 2 0 0 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、41%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 1.98 - 2.02 (4H, m), 2.74 - 2.76 (2H, m), 3.02 - 3.06 (2H, m), 4.51 - 4.57 (4H, m), 3.97 - 4.01 (2H, m), 4.91 - 4.93 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.68 - 7.74 (4H, m), 7.76 (1H, s)。LCMS (移動相 : 5 - 95 % のアセトニトリル - 水 - 0.1 % の TFA) : 純度は、> 95 % であり、R_t = 2.967 分である。[M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃F₃N₆S, 472; Found, 472。

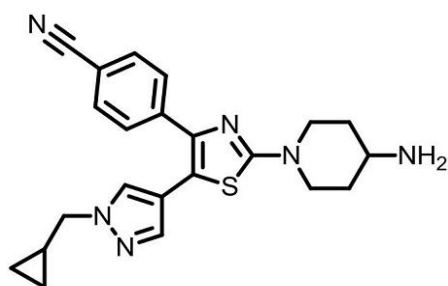
20

【 0 2 0 1 】

実施例 14 : 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 2 0 2 】

【 化 2 3 】



30

【 0 2 0 3 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、18%の全収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 0.37 - 0.40 (2H, m), 0.60 - 0.63 (2H, m), 1.27 - 1.31 (1H, m), 1.54 - 1.58 (2H, m), 1.98 - 2.01 (2H, m), 3.01 - 3.06 (1H, m), 3.12 - 3.18 (2H, m), 3.98 - 4.00 (2H, m), 4.04 - 4.07 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 - 7.69 (3H, m), 7.75 - 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz)。LCMS (移動相 : 5 - 95 % のアセトニトリル - 水 - 0.1 % の TFA) : 純度は、> 95 % であり、R_t = 2.937 分である。[M + H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₄N₆S, 404; Found, 404。

40

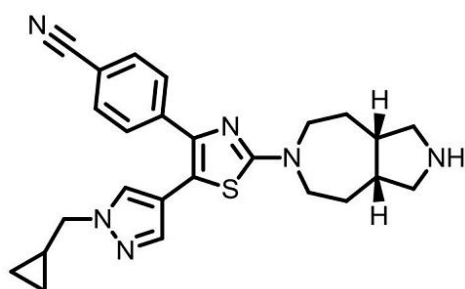
【 0 2 0 4 】

実施例 15 : 4 - { 5 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - { デカヒドロピロロ [3 , 4 - d] アゼピン - 6 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ベンゾニトリル

50

【 0 2 0 5 】

【 化 2 4 】



10

【 0 2 0 6 】

表題化合物を、実施例 1 の調製のための基本手順に従って、13%の全収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): ppm 0.37 - 0.40 (2H, m), 0.60 - 0.63 (2H, m), 1.27 - 1.31 (1H, m), 1.98 - 2.08 (4H, m), 2.73 - 2.77 (2H, m), 3.04 - 3.08 (2H, m), 3.52 - 3.62 (4H, m), 3.97 - 4.02 (4H, m), 7.37 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.75 (4H, m)。LCMS (移動相: 5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA): 純度は、>95%であり、 $R_t = 2.906$ 分である。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}$, 444; Found, 444。

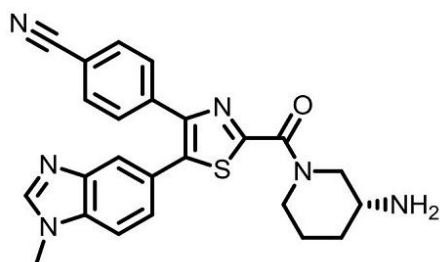
20

【 0 2 0 7 】

実施例 16: 4 - { 2 - [(3R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル] - 5 - (1 - メチル - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } ベンゾニトリル

【 0 2 0 8 】

【 化 2 5 】



30

【 0 2 0 9 】

調製物 16A。無水エタノール (50 mL) 中の 4 - (2 - ブロモアセチル) ベンゾニトリル (4.48 g, 20 mmol)、エチルカルバモチオイルホルマート (ethyl carbamothioyl formate) (2.66 g, 20 mmol) を含有している混合物を、 N_2 雰囲気下において 16 時間 80 ° で撹拌させた。結果として生じるスラリーを、飽和した NaHCO_3 へと注いだ。沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、真空内で乾燥し、白色固形物としてエチル 4 - (4 - シアノフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボン酸塩 (4.6 g, 88%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 259; Found, 259。

40

【 0 2 1 0 】

調製物 16B。AcOH (50 mL) 中のエチル 4 - (4 - シアノフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボン酸塩 (2.58 g, 10 mmol)、酢酸カリウム (4.9 g, 50 mmol) を含有している混合物に、周囲温度で Br_2 (8.0 g, 50 mmol) を加えた。反応物を 12 時間 100 ° で加熱した。完了後、スラリーを飽和した NaHSO_3 へと注いだ。不均質溶液を濾過し、濾過ケーキを、水で洗浄し、真空内で乾燥して、エチル 5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボ

50

ン酸塩 (1 . 8 g 、 7 0 %) を得た。[M + H] C a l c ' d f o r C ₁₃ H ₉ B r N ₂ O ₂ S 、 3 3 8 ; F o u n d 、 3 3 8 。

【 0 2 1 1 】

調製物 1 6 C 。 T H F (2 0 m L) 中のエチル 5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボン酸塩 (1 . 3 g 、 3 . 9 m m o l) を充填した丸底フラスコに、水 (5 m L) 中の L i O H (1 . 6 g 、 3 9 m m o l) を加えた。その後、反応混合物を、2 時間 4 0 に加熱した。p H を、H C l (1 N) で 3 ~ 4 に調整し、濾過した。固形物を、ジクロロメタンで洗浄し、真空内で乾燥し、化合物 5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボン酸を得た。[M + H] C a l c ' d f o r C ₁₁ H ₅ B r N ₂ O ₂ S 、 3 1 0 ; F o u n d 、 3 1 0 。

10

【 0 2 1 2 】

調製物 1 6 D 。 D M F (3 0 m L) 中の 5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボン酸 (1 5 0 m g 、 0 . 5 m m o l) 、 N - ((3 R) (3 - ピペリジル)) (t e r t - ブトキシ) カルボキサミド (1 5 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l) 、 D I E A (3 9 0 m g 、 3 m m o l) を含有している混合物に、H A T U (1 9 0 m g 、 0 . 5 m m o l) を加えた。反応物を 4 時間窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を、水へと注ぎ、濾過した。濾過ケーキを、水で洗浄し、真空内で乾燥し、t e r t - ブチル N - [(3 R) - 1 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボニル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸塩 (1 5 0 m g 、 5 1 %) を得た。[M + H] C a l c ' d f o r C ₂₁ H ₂₃ B r N ₄ O ₃ S 、 4 9 2 ; F o u n d 、 4 9 2 。

20

【 0 2 1 3 】

調製物 1 6 E 。 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中の t e r t - ブチル N - [(3 R) - 1 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボニル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸塩 (1 4 7 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 1 - メチル - 5 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール (9 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 、 P d (d p p f) C l ₂ C H ₂ C l ₂ (2 5 m g 、 0 . 0 3 m m o l) および N a ₂ C O ₃ (1 m L 、 2 M) を充填したバイアルを、2 分間窒素でパージした。混合物を、密封し、1 6 時間 1 2 0 で撹拌させた。完了後、反応物を真空内で濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (P E / E A = 1 / 1 ~ 1 / 2) によって精製し、黄色固形物として化合物 t e r t - ブチル N - [(3 R) - 1 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボニル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸塩 (1 3 0 m g 、 8 0 %) を得た。[M + H] C a l c ' d f o r C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₃ S 、 5 4 3 ; F o u n d 、 5 4 3 。

30

【 0 2 1 4 】

調製物 1 6 F 。 D C M (1 0 m L) 中の t e r t - ブチル N - [(3 R) - 1 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボニル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸塩 (1 3 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を充填した丸底フラスコに、T F A (1 m L) を加えた。反応物を、2 時間周囲温度で撹拌させた。混合物を真空内で濃縮し、残留物を、分取 H P L C によって精製し、淡黄色固形物としてのトリフルオロ酢酸塩 (1 0 2 m g 、 7 6 %) として表題化合物を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 1 . 6 1 - 1 . 6 8 (2 H , m) , 1 . 8 3 - 1 . 8 8 (1 H , m) , 2 . 0 5 - 2 . 0 8 (1 H , m) , 3 . 3 2 - 3 . 3 9 (2 H , m) , 3 . 8 0 - 3 . 8 3 (1 H , m) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 3 3 - 4 . 3 5 (1 H , m) , 4 . 7 7 - 4 . 8 0 (1 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 4 7 (1 H , m) , 7 . 6 0 - 7 . 6 9 (2 H , m) , 7 . 8 1 - 7 . 8 8 (4 H , m) , 8 . 1 4 (3 H , b r) , 9 . 0 1 (1 H , s) 。 L C M S (移動相 : 5 - 9 5 % のアセトニトリル - 水 - 0 . 1 % の T F A) : 純度は、> 9 5 % であり、R t = 2 . 3 6 4 分である。[M + H] C a l

40

50

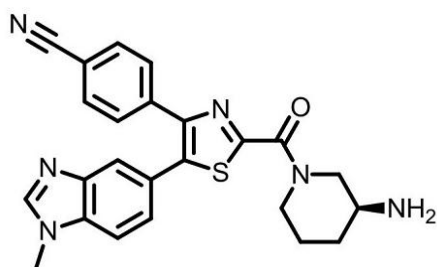
c ' d f o r $C_{24}H_{22}N_6OS$ 、443 ; F o u n d、443。

【0215】

実施例17：4 - { 2 - [(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル] - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ベンゾニトリル

【0216】

【化26】



10

【0217】

表題化合物を、実施例16の調製のための基本手順に従って、25%の全収率でTFA塩として調製した。 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 1.61 - 1.68 (2H, m), 1.83 - 1.88 (1H, m), 2.05 - 2.08 (1H, m), 3.32 - 3.39 (2H, m), 3.80 - 3.83 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.33 - 4.35 (1H, m), 4.77 - 4.80 (1H, m), 7.43 - 7.47 (1H, m), 7.60 - 7.69 (2H, m), 7.81 - 7.88 (4H, m), 8.14 (3H, br), 9.01 (1H, s)。LCMS (移動相：5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、Rt = 2.360分である。[M+H]⁺ Calcd for $C_{24}H_{22}N_6OS$ 、443 ; F o u n d、443。

20

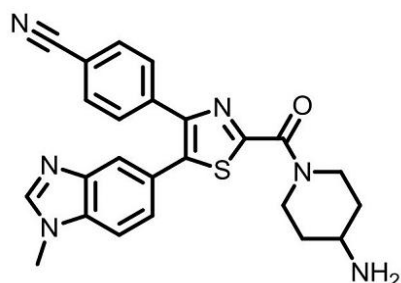
【0218】

実施例18：4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

30

【0219】

【化27】



40

【0220】

表題化合物を、実施例61の調製のための基本手順に従って、20%の全収率でTFA塩として調製した。 1H NMR (400 MHz、CD₃OD) : ppm 1.68 - 1.80 (2H, m), 2.20 - 2.23 (2H, m), 2.89 - 3.11 (1H, m), 3.39 - 3.57 (2H, m), 4.17 (3H, s), 4.75 - 4.78 (1H, m), 5.69 - 5.73 (1H, m), 7.64 - 7.70 (5H, m), 7.91 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz) 9.34 (1H, s)。LCMS (移動相：10 - 80%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA) : 純度は、>95%であり、Rt = 2.214分である。[M+H]⁺ Calcd for $C_{24}H_{22}N_6OS$ 、443 ; F o u n d、443。

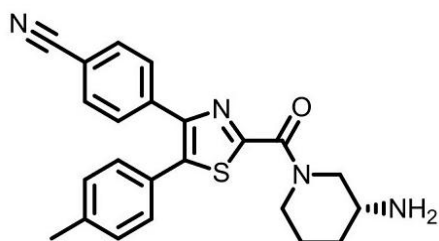
50

【 0 2 2 1 】

実施例 19：4 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル] - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ベンゾニトリル

【 0 2 2 2 】

【 化 2 8 】



10

【 0 2 2 3 】

表題化合物を、実施例 16 の調製のための基本手順に従って、21%の全収率で T F A 塩として調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 1 . 6 2 - 1 . 6 7 (2 H , m) , 1 . 8 3 - 1 . 8 7 (1 H , m) , 2 . 0 2 - 2 . 0 4 (1 H , m) , 2 . 3 5 (3 H , s) , 3 . 3 1 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 3 . 8 0 - 3 . 8 3 (1 H , m) , 4 . 3 3 - 4 . 3 5 (1 H , m) , 4 . 8 0 - 4 . 8 5 (1 H , m) , 7 . 1 2 - 7 . 1 3 (1 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 3 1 (3 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 6 3 (1 H , m) , 7 . 6 7 - 7 . 7 0 (1 H , m) , 7 . 8 5 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 0 4 (3 H , b r) 。 L C M S (移動相 : 5 - 9 5 % のアセトニトリル - 水 - 0 . 1 % の T F A) : 純度は、> 9 5 % であり、R t = 3 . 3 1 1 分である。[M + H] C a l c ' d f o r C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O S 、 4 0 3 ; F o u n d 、 4 0 3 。

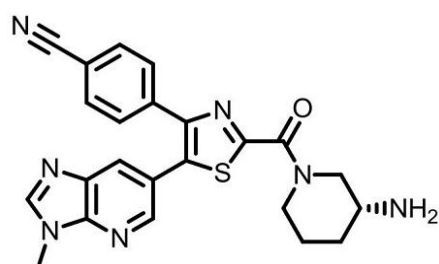
20

【 0 2 2 4 】

実施例 20：4 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル] - 5 - { 3 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル } - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ベンゾニトリル

【 0 2 2 5 】

【 化 2 9 】



30

【 0 2 2 6 】

表題化合物を、実施例 16 の調製のための基本手順に従って、18%の全収率で T F A 塩として調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 1 . 6 1 - 1 . 6 8 (2 H , m) , 1 . 8 4 - 1 . 8 9 (1 H , m) , 2 . 0 4 - 2 . 0 8 (1 H , m) , 3 . 2 9 - 3 . 3 8 (2 H , m) , 3 . 8 0 - 3 . 8 3 (4 H , m) , 4 . 3 0 - 4 . 3 5 (1 H , m) , 4 . 7 4 - 4 . 8 0 (1 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 7 7 (2 H , m) , 7 . 8 2 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 1 4 (3 H , b r) , 8 . 1 8 - 8 . 2 0 (1 H , m) , 8 . 3 6 - 8 . 3 8 (1 H , m) , 8 . 6 1 (1 H , s) 。 L C M S (移動相 : 1 0 - 8 0 % のアセトニトリル - 水 - 0 . 1 % の T F A) : 純度は、> 9 5 % であり、R t = 2 . 4 5 6 分である。[M + H] C a l c ' d f o r C ₂₃ H ₂₁ N ₇ O S 、 4 4 4 ; F o u n d 、 4 4 4 。

40

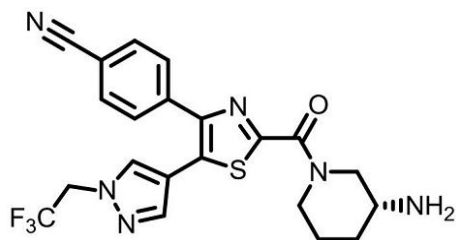
【 0 2 2 7 】

50

実施例 21 : 4 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル] - 5 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ベンゾニトリル

【 0 2 2 8 】

【 化 3 0 】



10

【 0 2 2 9 】

表題化合物を、実施例 16 の調製のための基本手順に従って、22 % の全収率で T F A 塩として調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 1 . 5 8 - 1 . 6 5 (2 H , m) , 1 . 8 0 - 1 . 8 5 (1 H , m) , 2 . 0 2 - 2 . 0 5 (1 H , m) , 3 . 3 0 - 3 . 3 2 (2 H , m) , 3 . 7 8 - 3 . 8 3 (1 H , m) , 4 . 2 8 - 4 . 3 1 (1 H , m) , 4 . 7 1 - 4 . 8 9 (1 H , m) , 5 . 1 4 - 5 . 2 1 (2 H , m) , 7 . 7 3 - 7 . 7 5 (2 H , m) , 7 . 8 0 - 7 . 8 2 (1 H , m) , 7 . 9 1 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 0 7 (4 H , b r) 。 L C M S (移動相 : 5 - 9 5 % のアセトニトリル - 水 - 0 . 1 % の T F A) : 純度は、> 9 5 % 、 R t = 2 . 9 8 2 分である。[M + H] C a l c ' d f o r C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₆ O S 、 4 6 1 ; F o u n d 、 4 6 1 。

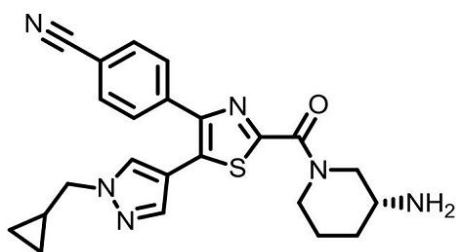
20

【 0 2 3 0 】

実施例 22 : 4 - { 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボニル] - 5 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } ベンゾニトリル

【 0 2 3 1 】

【 化 3 1 】



30

【 0 2 3 2 】

表題化合物を、実施例 16 の調製のための基本手順に従って、26 % の全収率で T F A 塩として調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : 0 . 4 0 - 0 . 4 1 (2 H , m) , 0 . 6 3 - 0 . 6 5 (2 H , m) , 1 . 3 5 - 1 . 4 0 (1 H , m) , 1 . 5 9 - 1 . 6 4 (2 H , m) , 1 . 8 0 - 1 . 8 4 (1 H , m) , 2 . 0 3 - 2 . 0 6 (1 H , m) , 3 . 3 3 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 4 . 0 2 - 4 . 0 4 (3 H , m) , 4 . 2 8 - 4 . 4 0 (1 H , m) , 4 . 7 1 - 4 . 8 9 (1 H , m) , 7 . 5 1 - 7 . 5 3 (1 H , m) , 7 . 7 9 - 7 . 8 8 (5 H , m) 。 L C M S (移動相 : 5 - 9 5 % のアセトニトリル - 水 - 0 . 1 % の T F A) : 純度は、> 9 5 % 、 R t = 3 . 0 0 2 分である。[M + H] C a l c ' d f o r C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O S 、 4 3 3 ; F o u n d 、 4 3 3 。

40

【 0 2 3 3 】

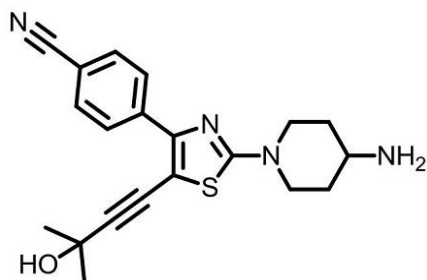
実施例 23 : 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

50

ル

【 0 2 3 4 】

【 化 3 2 】



10

【 0 2 3 5 】

DCM (10 mL) 中の tert - ブチル N - { 1 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸塩 (463 mg、1 mmol) を充填したバイアルに、TFA (2 mL) を加えた。混合物を2時間周囲温度で撹拌した。反応物を真空内で濃縮し、粗製物 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロベンゾニトリル、TFA 塩を、さらなる精製なしで次の工程で使用した。アセトニトリル (10 mL) 中の粗製物 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロベンゾニトリル、TFA 塩を充填したバイアルに、2 - メチル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール (252 mg、3 mmol)、PdCl₂(ACN)₂ (7 mg、0.025 mmol)、X - Phos (24 mg、0.05 mmol)、および K₂CO₃ (552 mg、4 mmol) を加えた。反応物を、窒素でパージし、一晚 80 ° で撹拌した。完了後、反応物を濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物を、分取 HPLC によって精製し、黄色固形物として表題化合物 (41 mg、11%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 1.28 - 1.31 (2H, m), 1.48 (6H, s), 1.70 - 1.78 (2H, m), 1.81 - 1.82 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.13 - 3.19 (2H, m), 3.84 - 3.88 (2H, m), 5.58 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.0 Hz)。LCMS (移動相: 30 - 95% のアセトニトリル - 水 - 0.1% の NH₄OH) : 純度は、> 95% であり、R_t = 3.744 分である。[M + H]⁺ Calc'd for C₂₀H₂₂N₄OS、367; Found、367。

20

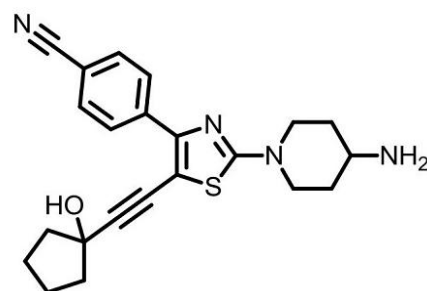
30

【 0 2 3 6 】

実施例 24 : 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

【 0 2 3 7 】

【 化 3 3 】



40

【 0 2 3 8 】

表題化合物を、実施例 23 の調製のための手順に従って、21% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 1.28 - 1.29 (2H, m),

50

1.61 - 1.81 (8H, m), 1.85 - 1.92 (4H, m), 2.83 (1H, m), 3.13 - 3.19 (2H, m), 3.84 - 3.89 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz)。LCMS (移動相: 40 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のNH₄OH): 純度は、>95%であり、R_t = 3.838分である。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₄N₄OS, 393; Found, 393。

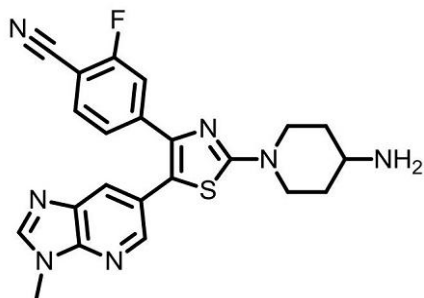
【0239】

実施例25: 4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

10

【0240】

【化34】



20

【0241】

表題化合物を、実施例1の調製のための基本手順に従って、76%の全収率でTFA塩として調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.77 - 1.81 (m, 2H), 2.18 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.27 - 3.36 (m, 2H), 3.44 - 3.51 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.24 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 10.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H)。LCMS (移動相: 5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA): 純度は>95%である。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₀N₇FS, 434; Found, 434。

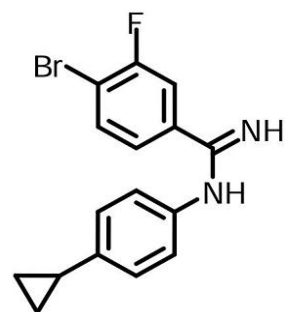
30

【0242】

調製物26A: 4-ブromo-N-(4-シクロプロピルフェニル)-3-フルオロベンゼンカルボキシミドアミド

【0243】

【化35】



40

【0244】

THF (20 mL) 中の EtMgBr (20 mL, THF 中に 1 M) に、窒素下で、4-シクロプロピルアニリン (1.3 g, 10 mmol) を慎重に加えた。室温での 30 分

50

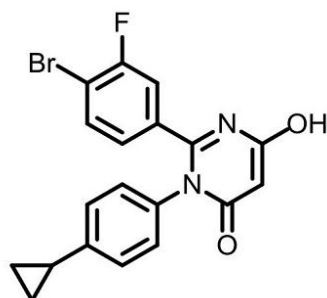
間の攪拌後に、THF (5 mL) 中の 4 - ブロモ - 3 - フルオロベンゾニトリル (2 g、10 mmol) を、滴下で加えた。混合物を 20 時間室温で攪拌し、そのときに、氷水 (10 mL) を、活発な攪拌を維持しながら、慎重に加えた。反応混合物を、水と EtOAc との間で分離した。有機抽出物を、乾燥し、オレンジ色懸濁液に濃縮し、これを、EtOAc とヘキサンで粉砕し、固形物を、濾過し、乾燥し、濃縮し、淡黄色固形物 (1.37 g、41%) として生成物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): 0.61 (2H, d, J = 3.8 Hz), 0.90 (2H, d, J = 6.6 Hz), 1.88 (1H, m), 6.44 (2H, br s), 6.74 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (2H, s), 7.89 (1H, d, J = 10.6 Hz)。[M+H]
Calcd for C₁₆H₁₄BrFN₂, 334; Found, 334。

【0245】

調製物 26B: 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 6 - ヒドロキシピリミジン - 4 - オン

【0246】

【化36】



【0247】

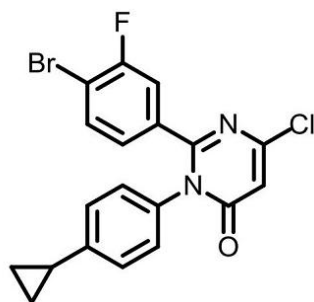
トルエン (10 mL) 中の 4 - ブロモ - N - (4 - シクロプロピルフェニル) - 3 - フルオロベンゼンカルボキシミドアミド (1.1 g、3.3 mmol) およびビス (2, 4, 6 - トリクロロフェニル) マロン酸塩 (1.5 g、3.3 mmol) の溶液を、1 時間 160 °C で電子レンジにおいて加熱した。その後、反応混合物を、濃縮し、ISCOフラッシュカラム (MeOH/CH₂Cl₂) によって精製し、淡黄色固形物として 500 mg の生成物 (35%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): 0.62 (2H, d, J = 4.7 Hz), 0.93 (2H, d, J = 6.5 Hz), 1.87 (1H, m), 5.50 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.12 (3H, d&s, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz)。[M+H]
Calcd for C₁₉H₁₄BrFN₂O₂, 402; Found, 402。

【0248】

調製物 26C: 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 4 - オン

【0249】

【化37】



10

20

30

40

50

【 0 2 5 0 】

オキシ塩化リン (1 0 m L) 中の 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 6 - ヒドロキシピリミジン - 4 - オン (9 6 0 m g 、 2 . 4 m m o l) の懸濁液を、4 時間 1 0 0 ° で加熱した。混合物を、室温に冷却し、濃縮し、水 (1 0 0 m L) でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機質層を、組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、真空内で濃縮した。残留物を、I S C O フラッシュカラム (E t O A c / ヘキサン) によって精製して、7 0 0 m g の望ましい生成物 (7 0 %) を得た。[M + H] C a l c ' d f o r C ₁₉ H ₁₃ B r C l F N ₂ O 、 4 2 0 ; F o u n d 、 4 2 0 。

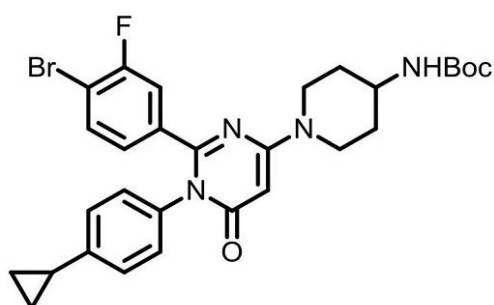
【 0 2 5 1 】

10

調製物 2 6 D : t e r t - ブチル N - [1 - [2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸塩

【 0 2 5 2 】

【 化 3 8 】



20

【 0 2 5 3 】

D M F 中の 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - クロロ - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 4 - オン (2 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) 、 4 - b o c - アミノピペリジン (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) および D I E A (1 5 4 μ L 、 1 . 0 m m o l) の混合物を、1 時間 9 0 ° で加熱した。反応混合物を、濃縮し、I S C O フラッシュカラム (E t O A c / ヘキサン) によって精製し、生成物を得て、これを次の工程に使用した。[M + H] C a l c ' d f o r C ₂₉ H ₃₂ B r F N ₄ O ₃ 、 5 8 4 ; F o u n d 、 5 8 4 。

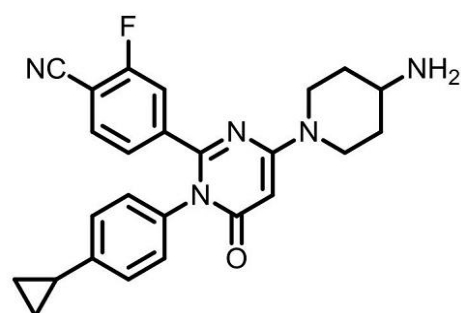
30

【 0 2 5 4 】

実施例 2 6 : 4 - [4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 6 - オキソピリミジン - 2 - イル] - 2 - フルオロベンゾニトリル

【 0 2 5 5 】

【 化 3 9 】



40

【 0 2 5 6 】

電子レンジ容器に、3 m L の D M F 中の t e r t - ブチル N - [1 - [2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸塩 (8 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 シアン化亜鉛 (8 2 m g 、 0 . 7 m m o l) および P d (P P h ₃) ₄ (1 2 m g 、

50

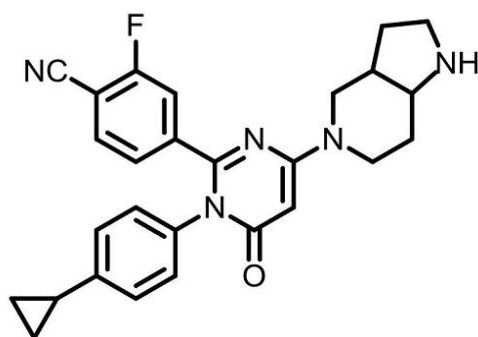
0.01 mmol)を加えた。反応混合物を、電子レンジにおいて1時間120℃で加熱した。それを、その後、ISCOフラッシュカラム(EtOAc/ヘキサン)によって精製した。画分を残留物に濃縮し、これをCH₂Cl₂(5 mL)中に溶解し、TFA(2 mL)で処理した。2時間後、反応混合物を、濃縮し、分取HPLCによって精製し、淡黄色固形物としてのギ酸塩(35 mg、58%)として表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 0.61(2H, m), 0.92(2H, m), 1.33(2H, m), 1.81-1.89(3H, m), 2.96(2H, t, J = 12.7 Hz), 3.18(1H, m), 4.23(2H, m), 5.57(1H, s), 6.98(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33(1H, dd, J = 8.0 and 1.2 Hz), 7.56(1H, d, J = 10.1 Hz), 7.82(1H, t, J = 7.8 Hz), 8.33(1H, br s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₄FN₅O、430; Found、430。

【0257】

実施例27: 4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-オクタヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【0258】

【化40】



【0259】

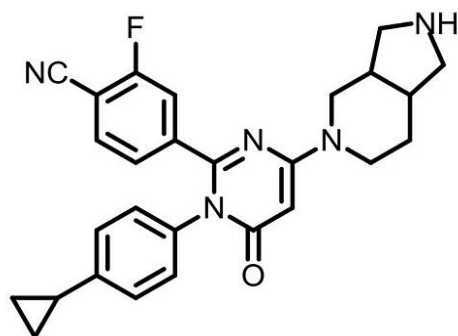
表題化合物を、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-6-クロロ-3-(4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-4-オンから開始する実施例26の調製のための基本手順に従って、37%の全収率でTFA塩として調製した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 0.61(2H, m), 0.93(2H, m), 1.67-1.85(3H, m), 2.02-2.32(2H, m), 3.17(1H, m), 3.29(2H, m), 3.48(2H, m), 3.65(1H, m), 3.80(2H, m), 5.52(1H, s), 6.98(2H, d, J = 7.0 Hz), 7.07(2H, m), 7.33(1H, dd, J = 8.0 and 1.2 Hz), 7.54(1H, d, J = 10.2 Hz), 7.83(1H, t, J = 7.7 Hz), 8.64(1H, br s), 8.97(1H, br s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₇H₂₆FN₅O、456; Found、456。

【0260】

実施例28: 4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【0261】

【化 4 1】



10

【0262】

表題化合物を、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-6-クロロ-3-(4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-4-オンから開始する実施例26の調製のための基本手順に従って、34%の全収率でTFA塩として調製した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 0.61(2H, m), 0.93(2H, m), 1.55(1H, m), 1.77-1.88(3H, m), 2.85(1H, m), 3.07(1H, m), 3.30(2H, m), 3.45(2H, m), 3.80(2H, m), 5.53(1H, s), 6.99(2H, m), 7.09(2H, m), 7.33(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.55(1H, d, J = 10.1 Hz), 7.83(1H, t, J = 7.7 Hz), 8.73(2H, br s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₇H₂₆FN₅O、456; Found、456。

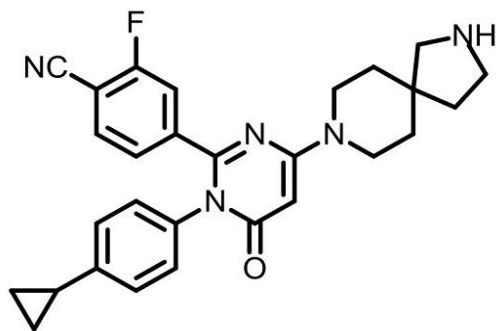
20

【0263】

実施例29: 4-[1-(4-シクロプロピルフェニル)-4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-8-イル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル

【0264】

【化 4 2】



30

【0265】

表題化合物を、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-6-クロロ-3-(4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-4-オンから開始する実施例26の調製のための基本手順に従って、49%の全収率でTFA塩として調製した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 0.62(2H, m), 0.93(2H, m), 1.58(4H, m), 1.86(3H, m), 3.06(2H, t, J = 5.5 Hz), 3.27(2H, m), 3.57(5H, m), 5.59(1H, s), 6.98(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55(1H, d, J = 10.1 Hz), 7.83(1H, t, J = 7.6 Hz), 8.83(2H, br s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₈H₂₈FN₅O、470; Found、470。

40

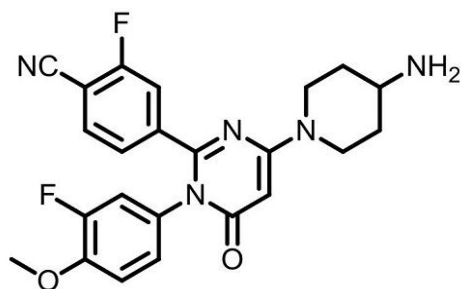
50

【 0 2 6 6 】

実施例 30 : 4 - [4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - オキソピリミジン - 2 - イル] - 2 - フルオロベンゾニトリル

【 0 2 6 7 】

【 化 4 3 】



10

【 0 2 6 8 】

表題化合物を、実施例 26 の調製のための基本手順に従って、4 % の全収率でギ酸塩として調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 1.39 (2H, m), 1.92 (2H, d, J = 11.1 Hz), 2.97 (2H, t, J = 11.7 Hz), 3.21 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.27 (2H, m), 5.59 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.8 and 1.9 Hz), 7.05 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 11.9 and 2.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.33 (1H, br s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 、438; Found、438。

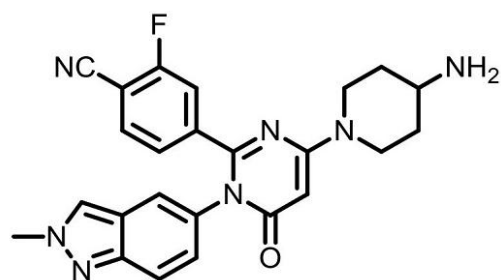
20

【 0 2 6 9 】

実施例 31 : 4 - [4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 6 - オキソピリミジン - 2 - イル] - 2 - フルオロベンゾニトリル

【 0 2 7 0 】

【 化 4 4 】



30

【 0 2 7 1 】

表題化合物を、実施例 26 の調製のための基本手順に従って、2 % の全収率でギ酸塩として調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 1.38 (2H, m), 1.89 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.98 (2H, t, J = 12.7 Hz), 3.17 (1H, m), 4.11 (3H, s), 4.27 (2H, m), 5.60 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 9.1 and 1.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.28 (1H, s), 8.33 (1H, s)。[M+H]⁺ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$ 、444; Found、444。

40

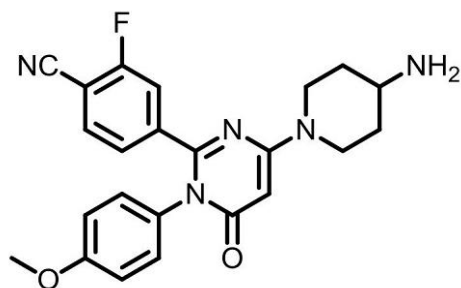
【 0 2 7 2 】

50

実施例 32 : 4 - [4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - オキソピリミジン - 2 - イル] - 2 - フルオロベンゾニトリル

【 0 2 7 3 】

【 化 4 5 】



10

【 0 2 7 4 】

表題化合物を、実施例 26 の調製のための基本手順に従って、12 % の全収率でギ酸塩として調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 1.39 (2 H, m), 1.90 (2 H, d, J = 12.0 Hz), 2.96 (2 H, t, J = 12.5 Hz), 3.16 (1 H, m), 3.70 (3 H, s), 4.25 (2 H, m), 5.57 (1 H, s), 6.83 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.13 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1 H, dd, J = 8.0 and 1.2 Hz), 7.57 (1 H, d, J = 10.1 Hz), 7.83 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 8.34 (1 H, s)。[M + H] Calcd for C₂₃H₂₂FN₅O₂, 420 ; Found, 420。

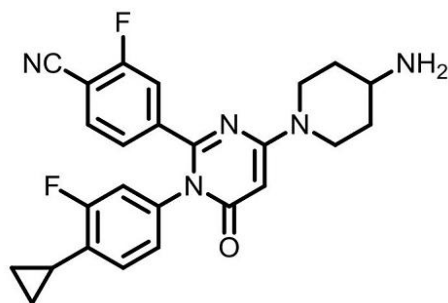
20

【 0 2 7 5 】

実施例 33 : 4 - [4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) - 6 - オキソピリミジン - 2 - イル] - 2 - フルオロベンゾニトリル

【 0 2 7 6 】

【 化 4 6 】



30

【 0 2 7 7 】

表題化合物を、実施例 26 の調製のための基本手順に従って、5 % の全収率でギ酸塩として調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 0.67 (2 H, m), 0.95 (3 H, m), 1.16 (1 H, m), 1.46 (2 H, m), 1.97 (3 H, m), 2.92 (2 H, m), 3.31 (1 H, m), 4.30 (2 H, m), 5.60 (1 H, s), 6.93 (2 H, m), 7.19 (1 H, m), 7.38 (1 H, m), 7.62 (1 H, m), 7.85 (1 H, m), 8.04 (2 H, s)。[M + H] calcd for C₂₅H₂₃F₂N₅O, 448 ; Found, 448。

40

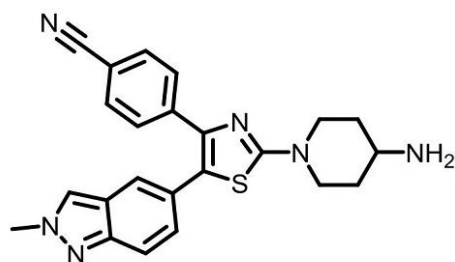
【 0 2 7 8 】

実施例 34 : 4 - [2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - { 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル } ピラジン - 2 - イル] - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] ベンゾニトリル

50

【0279】

【化47】



10

【0280】

表題化合物を、実施例1の調製のための基本手順に従って、56%の全収率でHCl塩として調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.52 - 1.80 (m, 2 H), 1.92 - 2.11 (m, 2 H), 3.03 - 3.25 (m, 2 H), 3.25 - 3.40 (m, 1 H), 3.90 - 4.05 (m, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 5.21 - 5.89 (m, 7 H), 6.95 - 7.17 (m, 1 H), 7.52 - 7.65 (m, 3 H), 7.65 - 7.76 (m, 3 H), and 8.13 (br. s., 3 H) 8.34 (s, 1 H)。LCMS (移動相: 5 - 95%のアセトニトリル - 水 - 0.1%のTFA): 純度は>95%である。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂N₆S、415; Found、415。

20

【0281】

II. 生物学的評価

実施例1: インビトロでの酵素阻害アッセイ - LSD-1

このアッセイは、LSD1デメチラーゼ活性を阻害する試験化合物の能力を判定する。大腸菌 (E. coli) 発現した全長ヒトLSD1 (受入番号O60341) を、Active Motif (Cat # 31334) から購入した。

【0282】

LSD1活性の酵素アッセイは、時間分解 - 蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) の検出に基づく。LSD1に対する化合物の阻害特性を、以下の反応条件下で384ウェルのプレートフォーマットにおいて判定した: 0.1 - 0.5 nMのLSD1、50 nMのH3K4me1 - ビオチン標識化したペプチド (Anaspec cat # 64355)、50 mMのHEPESのアッセイ緩衝液中の2 μMのFAD、pH 7.3、10 mMのNaCl、0.005%のBrij 35、0.5 mMのTCEP、0.2 mg/mlのBSA。LANCIE検出緩衝液 (PerkinElmer) 中の1.8 mMのトラニルシプロミン塩酸塩 (2-PCPA) などのLSD1阻害剤の存在下で検出試薬Phycollinkのストレプトアビジン - アロフィコシアニン (Prozyme) およびユーロピウム - 抗 - 未修飾ヒストンH3リジン4 (H3K4) 抗体 (PerkinElmer) を12.5 nMおよび0.25 nMの終末濃度まで加えた後に、反応生成物を、TR-FRETによって定量的に判定した。

30

40

【0283】

アッセイ反応を、以下の手順に従って実行した: 3%のDMSO中の150 nMのH3K4me1 ビオチン標識化したペプチドと2 μLの11点連続希釈した試験化合物との混合物2 μLを、プレートの各ウェルに加え、その後、0.3 nMのLSD1および6 μMのFADを2 μL加えて、反応を開始させた。その後、反応混合物を、1時間室温でインキュベートし、25 nMのPhycollinkのストレプトアビジン - アロフィコシアニンおよび0.5 nMのユーロピウム - 抗 - 未修飾H3K4抗体を含有しているLANCIE検出緩衝液に1.8 mMの2-PCPAを6 μl加えることによって終了した。0.5 LSD1酵素がプレートにおいて使用される場合、酵素反応物を15分以内に終了する。プレートを、室温での1時間のインキュベーション後に、TR-FRETモード (320 n

50

mでの励起、615 nmおよび665 nmでの発光)でEnVisionMultilabel Readerによって読み取った。各ウェルに対する比率を計算し(665 / 615)、それを阻害定数(IC_{50})の決定に適合させた。

【0284】

LSD1活性を阻害する本明細書に開示される化合物の能力を、定量化し、それぞれの IC_{50} 値を決定した。表3は、本明細書に開示される様々な置換された複素環化合物の IC_{50} 値を提供する。

【0285】

【表 3 - 1】

表 3

化学合成実施例	名称	LSD1 IC ₅₀ (μM)
1	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
2	シス-4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A
3	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
4	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
5	4-(2-{2,8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-8-イル}-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A
6	4-[5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-{オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
7	4-[5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-{オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
8	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
9	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
10	シス-4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A
11	シス-4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-{1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A

【表 3 - 2】

化学合成実施例	名称	LSD1 IC ₅₀ (μ M)
12	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-[1-(2,2,2-トリトリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
13	4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-[1-(2,2,2-トリトリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A
14	4-{5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
15	4-{5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
16	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
17	4-{2-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
18	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
19	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
20	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-{3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
21	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-[1-(2,2,2-トリトリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
22	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A

【表 3 - 3】

化学合成実施例	名称	LSD1 IC ₅₀ (μ M)
23	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	-
24	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	-
25	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	-
26	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
27	4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-オクタヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
28	4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
29	4-[1-(4-シクロプロピルフェニル)-4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-8-イル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
30	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
31	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(2-メチルインダゾール-5-イル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
32	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
33	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

【表 3 - 4】

化学合成実施例	名称	LSD1 IC ₅₀ (μM)
34	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{2-メチル-2H-インダゾール-5-イル}ピラジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A

注：生化学的アッセイの I C₅₀ データは、以下の範囲内に指定される：

A: ≤ 0.10 μM

B: > 0.10 μM から ≤ 1.0 μM

C: > 1.0 μM から ≤ 10 μM

D: > 10 μM

【 0 2 8 9 】

実施例 2：インビトロでの酵素阻害アッセイ - MAO 選択性

ヒトの組換えモノアミンオキシダーゼタンパク質の MAO - A および MAO - B を得る。MAO は、第一級、第二級および第三級のアミンの酸化的脱アミノ化を触媒する。MAO 酵素活性及び/又は対象の阻害剤によるその阻害率をモニタリングするために、蛍光ベースの（阻害剤）-スクリーニングアッセイを実行する。非蛍光化合物である、3 - (2 - アミノフェニル) - 3 - オキソプロパンアミン（キヌラミンジヒドロプロミド、Sigma Aldrich）を、基質として選択する。キヌラミンは、両方の MAO 活性のための非特異的基質である。キヌラミンは、MAO 活性による酸化的脱アミノ化を受けながら、結果として生じる蛍光生成物である、4 - ヒドロキシキノリン（4 - HQ）に変換される。

【 0 2 9 0 】

モノアミンオキシダーゼ活性は、4 - ヒドロキシキノリンへのキヌラミンの変換を測定することによって推測される。アッセイを、100 μl の最終容量の透明の底を備える 96 ウェルの黒色プレート（Corning）において行う。アッセイ緩衝液は、100 mM の HEPES、pH 7.5 である。各実験を、同じ実験内で 3 回繰り返して実行する。

【 0 2 9 1 】

簡潔には、固定量の MAO（MAO - A に対して 0.25 μg および MAO - B に対して 0.5 μg）を、本明細書に開示されるような化合物の様々な濃度（例えば、阻害剤の強度によって 0 ~ 50 μM）の存在下及び/又は不存在下で、反応緩衝液において 15 分間氷上でインキュベートする。トラニルシプロミン（Biomol International）を、阻害に対する対照として使用する。

【 0 2 9 2 】

試験化合物と相互作用する酵素を放置した後に、60 ~ 90 μM のキヌラミンを、それぞれ、MAO - B および MAO - A のアッセイに対する各反応に加え、反応物を、暗所に 37 °C で 1 時間放置する。基質の酸化的脱アミノ化を、2 N の NaOH を 50 μl 加えることによって止める。4 - ヒドロキシキノリンへのキヌラミンの変換を、マイクロプレートリーダー（Infinite 200, Tecan）を使用して、蛍光（320 nm での励起および 360 nm での発光）によってモニタリングする。試験化合物の存在下及び/又は不存在下で生成された蛍光のレベルを測定するために、任意単位を使用する。

【 0 2 9 3 】

酸化的脱アミノ化活性の最大値を、試験化合物の存在下でキヌラミン脱アミノ化から形成され、背景蛍光のために校正された 4 - ヒドロキシキノリンの量を測定することによ

10

20

30

40

50

て得る。各阻害剤の K_i (IC_{50}) を、 $V_{max} / 2$ で決定する。

【0294】

実施例3：LSD1 CD11bの細胞アッセイ

細胞中のLSD1阻害剤の有効性を分析するために、CD11bフローサイトメトリーアッセイを実行した。LSD1阻害は、フローサイトメトリーによって測定され得るTHP-1 (AML) 細胞中でCD11b発現を引き起こす。THP-1細胞を、1ウェル当たり500 μ Lの最終容量を有する24ウェルのプレートにおいてRPMI 1640培地を含有している10%のウシ胎児血清中の100,000細胞/ウェルで播種した。LSD1試験化合物を、DMSO中で連続希釈した。希釈したものを、0.2%のDMSOの終末濃度まで各ウェルに適宜加えた。細胞を、4日間5%のCO₂において摂氏37度でインキュベートした。250 μ Lの各ウェルを、96ウェルの丸底プレート中のウェルに移した。プレートを、5分間Beckman Coulter Allegra 6KRの遠心分離機において摂氏4度での1200 rpmで遠心分離にかけた。培地を除去し、ウェルの底に細胞を残した。細胞を、100 μ Lの冷たいHBSS (ハンクス液) + 2%のBSA (ウシ血清アルブミン) 溶液中で洗浄し、5分間摂氏4度での1200 rpmで遠心分離にかけた。洗剤を除去した。細胞を、100 μ LのHBSS + 1:15希釈のAPC共役マウスの抗CD11b抗体 (BD Pharmingen Cat # 555751) を含有している2%のBSA中で再懸濁し、25分間氷上でインキュベートした。細胞を、遠心分離にかけ、100 μ LのHBSS + 2%のBSA中で2回洗浄した。最終的な沈殿後、細胞を、100 μ LのHBSS + 1 μ g/mLのDAPI (4', 6 - ジアミジノ - 2 - フェニルインドール) を含有している2%のBSA中で再懸濁した。その後、細胞を、BD FACSAriaのマシンにおいてフローサイトメトリーによって分析した。細胞を、CD11b発現のために分析した。各阻害剤濃度に対するCD11b発現する細胞のパーセントを、分析される各化合物に対する IC_{50} 曲線を判定するために使用した。

【0295】

表4は、本明細書に開示される様々な置換された複素環化合物の細胞 IC_{50} 値を提供する。

【0296】

【表 4 - 1】

表 4

化学合成実施例	名称	細胞 IC ₅₀ (μ M)
1	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
2	シス-4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A
3	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
4	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
5	4-(2-{2,8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-8-イル}-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	B
6	4-[5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-{オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
7	4-[5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-{オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
8	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
9	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
10	シス-4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-(1-メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A
11	シス-4-(2-{デカヒドロピロロ[3,4-d]アゼピン-6-イル}-5-{1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A

【表 4 - 2】

化学合成実 施例	名称	細胞 IC ₅₀ (μ M)
12	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-[1-(2, 2, 2-トリトリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
13	4-(2-{デカヒドロピロロ[3, 4-d]アゼピン-6-イル}-5-[1-(2, 2, 2-トリトリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル)ベンゾニトリル	A
14	4-{5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-{デカヒドロピロロ[3, 4-d]アゼピン-6-イル}-1, 3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	B
15	4-{5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-{デカヒドロピロロ[3, 4-d]アゼピン-6-イル}-1, 3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	B
16	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-(1-メチル-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
17	4-{2-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-(1-メチル-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
18	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-メチル-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A
19	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
20	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-{3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-1, 3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	B
21	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-[1-(2, 2, 2-トリトリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	A
22	4-{2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボニル]-5-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル}ベンゾニトリル	B

【表 4 - 3】

化学合成実 施例	名称	細胞 IC ₅₀ (μ M)
23	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	-
24	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	-
25	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	-
26	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
27	4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-オクタヒドロピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
28	4-[4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
29	4-[1-(4-シクロプロピルフェニル)-4-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカノ-8-イル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A
30	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
31	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(2-メチルインダゾール-5-イル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	B
32	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	-
33	4-[4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-1-(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)-6-オキソピリミジン-2-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	A

【表 4 - 4】

化学合成実施例	名称	細胞 IC ₅₀ (μM)
34	4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-{2-メチル-2H-インダゾール-5-イル}ピラジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]ベンゾニトリル	A

10

注：細胞アッセイ IC₅₀データは、以下の範囲内に指定される：

A: $\leq 0.10 \mu\text{M}$

B: $> 0.10 \mu\text{M}$ から $\leq 1.0 \mu\text{M}$

C: $> 1.0 \mu\text{M}$ から $\leq 10 \mu\text{M}$

D: $> 10 \mu\text{M}$

【0300】

実施例 4：インビボでの異種移植試験 - MCF-7 異種移植

20

0.72 mg の 17-β-エストラジオールを含有している徐放性ペレットを、nu/nu マウスへと皮下に埋め込む。MCF-7 細胞を、5%のCO₂、37℃で、10%のFBSを含有しているRPMIにおいて成長させる。細胞を、 1×10^7 細胞/mLで50%のRPMI（無血清）および50%のマトリゲルにおいて、遠心沈殿させ、再懸濁する。MCF-7 細胞を、ペレットの埋め込みの2-3日後に右脇腹上に皮下注射し（100 μL/動物）、腫瘍容積（長さ×幅²/2）を、隔週でモニタリングする。腫瘍が $\sim 200 \text{ mm}^3$ の平均容積に達すると、動物を無作為化し、処置を開始する。動物を、4週間毎日、ビヒクルまたは化合物で処置する。腫瘍容積および体重を、研究の全体にわたって隔週でモニタリングする。処置期間の終わりに、血漿および腫瘍のサンプルを、それぞれ、薬物動態学および薬理学的な分析のために採取する。

30

【0301】

実施例 5：インビボでの異種移植試験 - LNCaP 異種移植

LSDL（shLSDL細胞）または対照細胞（shNTC細胞など）の安定したノックダウンを有するLNCaP細胞を、皮下注射によってヌードマウスの背側脇腹に接種させる（50%のRPMI 1640/BD Matrigelの100 μL中の 3×10^6 細胞など）。マウスの重量および腫瘍のサイズを、1週間に1回測定し、腫瘍容積を、式（ $7i/6$ ）（ $L \times W$ ）を使用して推測し、式中、 L = 腫瘍の長さ、および W = 腫瘍の幅である。2つの群間の平均の腫瘍容積の統計的差を判定するために、2サンプルのt検定を行う。

【0302】

40

未修飾のLNCaP細胞を、ヌードマウスの背側脇腹へと皮下注射によって接種させる（50%のRPMI 1640/BD Matrigelの100 μL中の 3×10^6 細胞など）。3週間後に、マウスに、水（対照）、バルギリン（0.53 mgまたは1.59 mg；70%のバイオアベイラビリティを仮定して、1 mMまたは3 mMの終末濃度）、またはXB154（4 μgまたは20 μg；70%のバイオアベイラビリティを仮定して、1 μMまたは5 μMの終末濃度）を、1日1回腹腔内に注射するか、あるいはマウスを試験化合物（毎週5 mg/kgまたは10 mg/kg）で処置する。処置を3週間継続し、その間、マウスの重量および腫瘍容積を上記のように測定する。

【0303】

shLSDL LNCaP細胞または対照細胞を、上記のようにヌードマウスに注射す

50

る。3週間後に、マウスを、3週間1日1回腹腔内に、 $2.6 \mu\text{g}$ のマイトマイシンC（40%のバイオアベイラビリティを仮定して、 1μ の予測される終末濃度）、オラパリブ（例えば、 $0.5 \text{mg/kg} \sim 25 \text{mg/kg}$ ）、またはビヒクルで処置する。他の例では、未修飾のLNCaP細胞を、上記のようにヌードマウスに注射する。

【0304】

3週間後に、マウスを、試験化合物、または上記のようなビヒクルに加えて、MMCまたはオラパリブで処置する。処置を3週間継続し、その間、マウスの重量および腫瘍容積を上記のように測定する。

【0305】

s h L S D 1細胞を注射したマウスにおける対照と比較した腫瘍容積の減少は、L S D 1阻害がインビボで腫瘍増殖を減少させることを示す。

10

【0306】

同様に、LNCaP細胞を注射し、本明細書に開示される化合物で処置したマウスにおける対照と比較した腫瘍容積の減少は、L S D 1阻害がインビボで腫瘍増殖を減少させることを示す。最終的に、本明細書に開示される化合物単独で処置したマウスと比較して、LNCaP細胞を注射し、本明細書に開示される化合物に加えて、オラパリブで処置したマウスにおける腫瘍容積の減少は、L S D 1の阻害 + P A R Pの阻害が、インビボで腫瘍増殖を減少させることを示す。

【0307】

採取した異種移植片組織を、L S D 1阻害の証拠のために検査する。これを、s h R N A細胞の場合における、2 M K 4および2 M K 9のヒストンマークの全体的なレベル、F A / B R C A遺伝子の発現、F A N C D 2ユビキチン化、およびL S D 1タンパク質レベルを検査するために、ウェスタンブロットで評価する。これらのパラメーターの1つ以上の減少は、L S D 1の有効な阻害を示す。さらに、DNA損傷修復に対する効果を、H 2 A X焦点 (f o c i) に対する染色を用いて評価する。

20

【0308】

I I I . 医薬剤形の調製

実施例1：経口錠剤

48重量%の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、45重量%の微結晶性セルロース、5重量%の低置換されたヒドロキシプロピルセルロース、および2重量%のステアリン酸マグネシウムを混合することによって、錠剤を調製する。錠剤を、直接圧縮によって調製する。圧縮錠剤の総重量を、 $250 - 500 \text{mg}$ に維持する。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 チェン, ヤング, ケイ.

アメリカ合衆国 9 2 0 7 8 カリフォルニア州 サンマルコス サンタ・バーバラ・ドライブ
7 4 6

(72)発明者 カノウニ, トウフィケ

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ リージェンツ・ロード 9 2 5 3
ユニット エー 1 0 3

(72)発明者 ニエ, チェ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ モンテレー・リッジ・ウェイ
1 7 1 0 4

(72)発明者 スタッフォード, ジェフリー, アラン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ サンディー・クレスト・コート
1 2 7 5 2

(72)発明者 ヴィール, ジェイムス, マービン

アメリカ合衆国 2 7 5 0 2 ノースカロライナ州 アペックス ウィーパー・クロッシング・ロ
ード 8 9 1 6

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 0 0 4 0 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 9 1 8 1 (W O , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 2 5 9 8 9 1 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 7 1 / 1 0

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)