

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5699152号  
(P5699152)

(45) 発行日 平成27年4月8日(2015.4.8)

(24) 登録日 平成27年2月20日(2015.2.20)

(51) Int.Cl.

F 1

**C07C 211/40** (2006.01)  
**C07D 295/12** (2006.01)  
**C07D 207/14** (2006.01)  
**C07C 217/08** (2006.01)  
**C07C 323/25** (2006.01)

C07C 211/40  
C07D 295/12  
C07D 207/14  
C07D 295/12  
C07C 217/08

C S P  
A  
Z

請求項の数 17 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-530181 (P2012-530181)  
(86) (22) 出願日 平成22年4月19日 (2010.4.19)  
(65) 公表番号 特表2013-505903 (P2013-505903A)  
(43) 公表日 平成25年2月21日 (2013.2.21)  
(86) 國際出願番号 PCT/EP2010/055131  
(87) 國際公開番号 WO2011/035941  
(87) 國際公開日 平成23年3月31日 (2011.3.31)  
審査請求日 平成25年4月17日 (2013.4.17)  
(31) 優先権主張番号 09171425.3  
(32) 優先日 平成21年9月25日 (2009.9.25)  
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)  
(31) 優先権主張番号 10150866.1  
(32) 優先日 平成22年1月15日 (2010.1.15)  
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512076092  
オリゾン・ジェノミックス・ソシエダッド  
・アノニマ  
ORYZON GENOMICS S. A  
.  
スペイン、エ-08940バルセロナ、コ  
ルネリヤ・デ・リョブレガト、カリエ/サ  
ント・フェラン74番  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 葵  
(74) 代理人 100101454  
弁理士 山田 阜二  
(74) 代理人 100106518  
弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リジン特異的デメチラーゼ-1 阻害剤およびその使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

$$(A')x - (A) - (B) - (Z) - (L) - (D)$$

I

[式中 :

(A')はヘテロアリールまたはアリールであり；  
(A')は、存在する場合、各々独立して、アリール、アリールアルコキシ、アリール  
アルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロ  
アルキル、ハロアルコキシおよびシアノより選択され、ここで(A')は、各々、ハロ、  
ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホ  
ニル、アミドおよびスルフィニルより独立して選択される0、1、2または3個の置換基  
で置換されており；

xは0、1、2または3であり；

(B)はシクロプロピル環であり、ここで(A)および(Z)は(B)の異なる炭素原  
子に共有結合しており；

(Z)は-NH-であり；

(L)は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
より選択され；および

(D)は-N(-R1)-R2、-O-R3および-S-R3より選択され、ここで：

10

20

R 1 および R 2 は相互に連結して、R 1 および R 2 が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環を形成し、ここで該ヘテロ環式環は - NH<sub>2</sub>、- NH (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、- N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有するか、または

R 1 および R 2 は - H、アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R 1 および R 2 上の置換基の合計は 0、1、2 または 3 であり、該置換基は - NH<sub>2</sub>、- NH (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、- N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択され；および

R 3 は - H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択され、ここで R 3 は - NH<sub>2</sub>、- NH (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、- N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する]

で示される化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーまたはその混合物、あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物；

ただし、以下の化合物：

N 1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル] - N 2 - ウンデシル - 1, 1, 2 - エタンジアミン；

N 1, N 1 - ジメチル - N 2 - (2 - フェニルシクロプロピル) - 1, 3 - プロパンジアミン；

N 1, N 1 - ジメチル - N 2 - (2 - フェニルシクロプロピル) - 1, 2 - エタンジアミン；

トランス - 1 - フェニル - 2 - [ (2 - ヒドロキシエチル) アミン] シクロプロパン；  
は除かれる。

#### 【請求項 2】

(A) がフェニルである、請求項 1 記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

#### 【請求項 3】

x が 1 であり、(A') がアリールおよびアリールアルコキシから選択され、ここで該アリールまたは該アリールアルコキシがハロおよびハロアルキルから選択される 0 または 1 個の置換基を有する、請求項 1 または 2 記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

#### 【請求項 4】

(D) が - N (- R 1) - R 2 であり、さらには R 1 および R 2 が相互に連結して、R 1 および R 2 が結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環式環を形成し、ここで該ヘテロ環式環が - NH<sub>2</sub>、- NH (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、- N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

#### 【請求項 5】

該ヘテロ環式環が、飽和状態の 4、5 または 6 員のヘテロ環である、請求項 4 記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

#### 【請求項 6】

該ヘテロ環式環がアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノより選択される、請求項 4 - 5 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

#### 【請求項 7】

該ヘテロ環式環が、- NH<sub>2</sub>、- N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびアルキルから選択される 0 または 1 個の置換基を有する、請求項 4 - 6 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8】

(D) が - N ( - R 1 ) - R 2 であり、さらには R 1 および R 2 が - H、アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルおよびハロアルキルより独立して選択され、ここで、R 1 および R 2 上の置換基の合計が 0、1、2 または 3 であり、該置換基が - NH<sub>2</sub>、- NH ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、- N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

## 【請求項 9】

(L) が - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - である、請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

10

## 【請求項 10】

(A) および (Z) がシクロプロピル環 (B) に対してトランス配置にある、請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

## 【請求項 11】

N - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - N - [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミン ;

N - シクロプロピル - N' - [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N , N - ジメチル - N' - ( 2 - { [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } エチル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

20

( 3 R ) - 1 - ( 2 - { [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミン } エチル ) ピロリジン - 3 - アミン ;

( 3 S ) - N , N - ジメチル - 1 - ( 2 - { [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } エチル ) ピロリジン - 3 - アミン ;

( 3 R ) - N , N - ジメチル - 1 - ( 2 - { [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミノ } エチル ) ピロリジン - 3 - アミン ;

N - [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル エチル ) アミン ;

N<sub>1</sub> , N<sub>1</sub> - ジエチル - N<sub>2</sub> - ( ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

30

N - [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル エチル ) アミン ;

( トランス ) - 2 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ) - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンアミン ;

( トランス ) - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) - 2 - ( 3' - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ) シクロプロパンアミン ;

( トランス ) - 2 - ( 3' - クロロビフェニル - 4 - イル ) - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンアミン ;

( R ) - 1 - ( 2 - ( ( トランス ) - 2 - ( 3' - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ) シクロプロピルアミノ ) エチル ) ピロリジン - 3 - アミン ;

40

N<sup>1</sup> - シクロプロピル - N<sup>2</sup> - ( ( トランス ) - 2 - ( 3' - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ) シクロプロピル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N<sub>1</sub> - ( ( トランス ) - 2 - ( 4 - ( 3 - プロモベンジルオキシ ) フェニル ) シクロプロピル ) - N<sub>2</sub> - シクロプロピルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N<sub>1</sub> - ( ( トランス ) - 2 - ( 3' - クロロビフェニル - 4 - イル ) シクロプロピル ) - N<sub>2</sub> - シクロプロピルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N<sub>1</sub> - シクロプロピル - N<sub>2</sub> - ( ( トランス ) - 2 - ( 4 - フェネトキシフェニル ) シクロプロピル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N<sub>1</sub> , N<sub>1</sub> - ジエチル - N<sub>2</sub> - ( ( トランス ) - 2 - ( 4 - ( 3 - フルオロベンジルオキシ ) フェニル ) シクロプロピル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

50

(トランス) - 2 - (4 - プロモフェニル) - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル)シクロプロパンアミン；  
(トランス) - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロプロパンアミン；  
N 1, N 1 - ジエチル - N 2 - ((トランス) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロプロピル)エタン - 1, 2 - ジアミン；  
(トランス) - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロプロパンアミン；  
(S) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4' - クロロビフェニル - 4 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (3' - メトキシビフェニル - 4 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4 - (3 - ブロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 3 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
N - (トランス) - 2 - (イソブチルチオ) - エチル - 2 - フェニルシクロプロパンアミン；  
N - トランス - (2 - エトキシエチル) - 2 - フェニルシクロプロパンアミン；  
N - トランス - (2 - メトキシエチル) - 2 - フェニルシクロプロパンアミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4 - (4 - ブロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4 - (4 - クロロベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4 - (ビフェニル - 4 - イルメトキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (3', 5' - ジクロロビフェニル - 4 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
N 1 - ((トランス) - 2 - ([1, 1'; 4', 1']) - テルフェニル - 4 - イル)シクロプロピル - N 2 - シクロプロピルエタン - 1, 2 - ジアミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 3 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ)ビフェニル - 3 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4 - フェネトキシフェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル)ピリジン - 3 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；  
(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 3 - イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - アミン；および  
4 - ((4 - ((トランス) - 2 - (2 - ((R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル)エチルアミノ)シクロプロピル)フェノキシ)メチル)ベンゾニトリル  
より選択される請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

## 【請求項 12】

医薬として用いるための請求項 1 - 11 のいずれか一項に記載の式 I の化合物あるいは

その医薬上許容される塩または溶媒和物。

【請求項 1 3】

請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

癌の治療または予防に用いるための、請求項 1 - 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 5】

癌の治療または予防に用いるための請求項 1 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

該癌が脳腫瘍、結腸直腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、精巣癌および血液癌より選択される、請求項 1 4 記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 1 7】

該癌が脳腫瘍、結腸直腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、精巣癌および血液癌より選択される、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願発明は化合物およびその療法における使用に関する。

【背景技術】

20

【0 0 0 2】

癌は一般的な疾患であり：ヨーロッパでは約 3 2 0 万のヒトが癌であると診断され（男性 5 3 %、女性 4 7 %）、癌で 1 7 0 万人が死亡した（男性 5 6 %、女性 4 4 %）（Ferlay ら、（2007） Ann. Oncol. 18 (3) : 581-92）。合衆国にて、浸潤癌を発症する可能性は、7 0 歳以上の女性で 3 8 % であり、男性で 4 6 % である。合衆国で、2 0 0 6 年には、約 1 4 0 万人が新規に癌になると考えられる。癌での 5 年間の生存率は 1 9 7 0 年代半ばの約 5 0 % から上昇して現在では 6 5 % であり、癌は死に至る危険が高い。合衆国で 5 6 5 0 0 0 人のヒトが 2 0 0 6 年に癌で死亡するであろうと推測されている（American Cancer Society, Surveillance Research, 2006）。癌治療および診断の驚異的な進歩にも拘わらず、癌は大きな公衆衛生問題を抱えたままである。したがって、癌において効能のある新たな療法に対する要求がある。

30

【0 0 0 3】

先進工業国の国民はもう一つ別の健康の危機に直面している。これらの国の人々は高齢であるため、神経変性疾患が国民をどんどん侵しており、国民健康制度に著しい経済的負担を課している。アルツハイマー病が最大の神経変性疾患であり；疾患修飾薬が長期にわたり探究されているが、今日まで、未だ同定されていない。他の神経変性症状として、パーキンソン病、ハンチントン病、レビー小体認知症が挙げられ、それらはすべて、毎日正常に活動する能力を患者から奪い、最終的には死に至る、疾患の進行により特徴付けられる。

【0 0 0 4】

40

多種の癌および神経変性疾患のうちで一の類似する特徴が、異常な遺伝子発現である。クロマチンのヒストンアセチル化プロフィールを改変する、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含む、多くの化合物が、遺伝子発現を改変することが明らかにされた。S A H A、T S A などのヒストンデアセチラーゼ阻害剤、および他の多くは、種々のインビトロおよびインビボの動物実験にて遺伝子発現を改変することが明らかにされた。遺伝子発現の制御に関するもう一つ別の修飾がヒストンのメチル化である。ヒストンはリジンおよびアルギニンのメチル化を含め、多くの修飾に供され得る。ヒストン - リジンのメチル化状態が遺伝子発現の劇的な制御において重要であることが最近になって明らかにされた。

【0 0 0 5】

ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼおよびヒストンリジンデメチラーゼとして知

50

られる一群の酵素がヒストン・リジン修飾に関与している。リジン特異的デメチラーゼ-1 (LSD1) と称される特定のヒトヒストンリジンデメチラーゼ酵素が、最近になって、この極めて重要なヒストン修飾に関与していることがわかった (Shiら、(2004) *Cell* 119: 941)。ドロソフィラの LSD1 (dLSD1) の不活化は、メチル-H3K9ではなく、モノおよびジメチル-H3-K4 の地球規模でのメチル化に大きく影響しており、他のヒストンメチル化およびアセチル化のレベルは同じ状態を維持したままであることを示す。dLSD1 不活化は、ヒト細胞における LSD1 の機能と同様に、非神経細胞でのニューロン遺伝子を含む、遺伝子の一部にて高い発現をもたらした。ドロソフィラにおいては、dLSD1 は必須遺伝子ではないが、変異動物では、一方の性に特化した方法で動物の生存能は大きく減少する (Destefanoら (2007) *Curr Biol.* 17 (9) : 808-12)。ホモ接合性 LSD1 ノックアウトマウスは胚致死であった。 10

#### 【0006】

LSD1は、ポリアミンオキシダーゼおよびモノアミンオキシダーゼとかなりの程度の構造類似性、およびアミノ酸同一性 / 相同性を有し、そのすべて (すなわち、MAO-A、MAO-B および LSD1) がフラビン依存性アミンオキシダーゼであり、それらは窒素 - 水素結合および / または窒素 - 炭素結合の酸化を触媒する。LSD1を用いる最近の実験は発癌 (Kahlら (2006) *Cancer Res.* 66 : 1341-11347) および血管炎症 (Reddyら (2008) *Circ. Res.* 103 : 615) などの多様な工程に関与していることを示した。モノアミンオキシダーゼ (MAO) を標的とする市販の抗鬱剤、パルネート (登録商標) が臨床的に関連する濃度で LSD1 を阻害することが判明した (Leeら (2006) *Chem. Biol.* 13 : 563-567)。Schmidtらは「2 - PCPAについて、LSD1で  $20.7 \pm 2.1 \mu M$  の、MAO-Aで  $2.3 \pm 0.2 \mu M$  の、およびMAO-Bで  $0.95 \pm 0.07 \mu M$  の  $IC_{50}$  値であること」を見出した。Schmidtら (2007) *Biochemistry* 46 (14) 4408-4416を参照のこと。かくして、パルネート (2 - PCPA) は LSD1 と比べて MAO-A および MAO-B の優れた阻害剤である。Schmidtらはパルネートなどの LSD1 の不可逆性阻害剤の  $IC_{50}$  値はアッセイ条件に大きく依存すると記載する。加えてパルネートの誘導体もまた、LSD1 を阻害しうる (Goodenら (2008) *Bioorg. Med. Chem. Let.* 18 : 3047-3051)。もう一つ別の種類の化合物も最近になって LSD1 活性を阻害すると開示されている：ポリアミン (Huangら (2007) *PNAS* 104 : 8023-8028)。これらのポリアミンは LSD1 を適度に阻害し、癌細胞にて異常にサイレントであった遺伝子の再発現を惹起することが明らかにされた。 20 30

#### 【0007】

LSD1はまた、癌において臨界的役割を果たす、P53 およびDNMT1などの、ヒストンでない、ある蛋白のリジンのメチル化の制御にも関与する。

#### 【0008】

Leeら ((2006) *Chem. Biol.* 13 : 563-567) は、トラニルシプロミンがヒストンH3K4 デメチル化を阻害し、ある癌細胞系にて Egfr-1 遺伝子発現を活性化しうることを報告した。多くの文書にて Egfr-1 が腫瘍抑制遺伝子であるとの一連の証拠が集まっている。例えば、Calogeroら ((2004) *Cancer Cell International* 4 : 1) は、Egfr-1 が脳腫瘍にてダウンレギュレートされ、Egfr-1 の外因的発現は成長の停止をもたらし、一次癌細胞系にて最終的には細胞死に至ると報告した。Lucernaら ((2006) *Cancer Research* 66, 6708-6713) は、ある実験において、Egfr-1 の持続的発現が抗血管形成作用を惹起し、腫瘍成長を阻害することを示した。Ferraroら ((2005) *J. Clin. Oncol.* Mar 20 ; 23 (9) : 1921-6) は、Egfr-1 が再発の危険の高い肺癌患者にてダウンレギュレートされ、療法に対してより耐性である可能性があると報告した。Scoumanneら ((2007) *J. Biol. Chem.* May 25 ; 282 (21) : 15471-5) は、LSD1 が細胞増殖に不可欠であることを観察した。かれらは LSD1 の欠損が G2 / M にて部分的細胞循環停止をもたらし、DNA 損傷により誘発される増殖抑制に対して細胞を敏感にすることが判明した。Kahlら ((2006) *Cancer Res.* 66 (23) : 11341-7) は、LSD1 発現が前立腺癌の積極性と相関することを見出した。Metzgerら ((2005) *Nature* 15; 437 (7057) : 436-9) は、 40 50

s i R N A およびパーギリンによる L S D 1 制御がアンドロゲン受容体 ( A R ) を調整し、A R が一の役割を果たす、前立腺、精巣および脳腫瘍などの癌にて治療的効能があるかもしだいと報告した。かくして、多くの証拠は L S D 1 を多数の癌と関連付け、そのことは L S D 1 が癌の治療標的であることを示唆する。

#### 【 0 0 0 9 】

フェニルシクロプロピルアミンは、M A O 阻害について S A R を明瞭にするように設計される実験の被験体である。Kaiserら ( ( 1962 ) J. Med. Chem. 5 : 1243-1265 ) ; Zirkle ら ( ( 1962 ) J. Med. Chem. 1265-1284 ; 米国特許第 3 3 6 5 4 5 8 号 ; 第 3 4 7 1 5 2 2 号 ; 第 3 5 3 2 7 4 9 号 ) は多くのフェニルシクロプロピルアミン関連化合物の合成および活性を開示する。Zirkle ら ( ( 1962 ) J. Med. Chem. 1265-1284 ) は、トランス - 2 - フェニルシクロプロピルアミンのアミノ基のメチルでのモノ - およびジ - 置換はその活性をわずかに低下させるだけであり、それに対してアルキルおよびアラルキル基などのより大きな基でのモノ置換は、M A O 活性についてのトリプタミン増強アッセイにてかなりの活性喪失をもたらすと報告した。M A O - A 阻害剤は有害な副作用を惹起しうるから ( 例えは、Yoshida ら ( 2004 ) Bioorg. Med Chem. 12 ( 10 ) : 2645-2652 ; Hruschka ら ( 2008 ) Bioorg Med Chem. ( 16 ) : 7148-7166 ; Folks ら ( 1983 ) J. Clin. Psychopharmacol. ( 3 ) 249 ; and Youdim ら ( 1983 ) Mod. Probl. Pharmacopsychiatry ( 19 ) : 63 を参照のこと ) 、M A O - B に対する M A O - A に対する選択性を測定するのに、フェニルシクロプロピルアミン関連化合物についての実験も実施された。他のフェニルシクロプロピルアミン型化合物がBolesov ら ( ( 1974 ) Zhurnal Organicheskoi Khimii 10 : 8 1661-1669 ) 、Bolesov ら ( ( 1974 ) Zhurnal Organicheskoi Khimii 10 : 10 2122-2128 ) およびロシア特許第 2 3 0 1 6 9 号 ( 19681030 ) にて開示されている。Gooden ら ( ( 2008 ) Bioorg. Med. Chem. Let. 18 : 3047-3051 ) はフェニルシクロプロピルアミン誘導体およびアナログの合成ならびにその M A O - A 、M A O - B および L S D 1 に対する活性を記載する。Gooden らによって製造された化合物はいずれも、M A O - A または M A O - B と比べて、L S D 1 について低い K i を示さなかった。加えて、Gooden らのフェニルシクロプロピルアミン誘導体の多くは M A O - B と比べて、M A O - A の優れた阻害剤であった。

#### 【 0 0 1 0 】

Lee ら ( ( 2003 ) J. Comb. Chem. 5 : 172-187 、および米国特許公開第 2 0 0 6 1 4 8 9 0 4 および W O 2 0 0 7 0 0 5 8 9 6 ) は、可能性のある抗結核臨床前候補体として、[ 1 , 2 ] ジアミンの最適化を開示する。

#### 【 発明の概要 】

#### 【 発明が解決しようとする課題 】

#### 【 0 0 1 1 】

癌などの症状についての適切な治療法の欠如に鑑み、疾患を修飾する薬物および新規な標的を阻害することで作用する薬物に対して強い要求がある。L S D 1 選択性阻害剤、特に L S D 1 を選択性的に阻害する阻害剤の開発についての要求がある。

#### 【 0 0 1 2 】

この課題は、本願明細書中、以下に記載の実施例および特許請求の範囲にて特徴付けられる、本願発明の態様および実施態様により解決される。

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 1 3 】

本願発明は化合物の同定およびその疾患の治療または予防における使用に関する。本願発明は式 I の化合物、式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物、およびその疾患を治療または予防するための使用を提供する。式 I の化合物の一の使用は癌を治療または予防するための使用である。式 I の化合物についてのもう一つ別の使用は L S D 1 を予防するためである。

#### 【 0 0 1 4 】

本願発明は、式 I :

( A ' ) x - ( A ) - ( B ) - ( Z ) - ( L ) - ( D )

10

20

30

40

50

## I

式中：

(A) は (B) に、存在するならば、(A') に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A') は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノから独立して選択され、ここで (A') は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニル、アミドおよびスルフィニルから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有し；

X は 0、1、2 または 3 であり；

(B) は (A) および (Z) に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで (A) および (Z) は (B) の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z) は -NH- であり；したがって、(Z) は (B) に、(L) に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L) は (Z) に、および (D) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- および -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- から選択され；および

(D) は -N(-R<sub>1</sub>)-R<sub>2</sub>、-O-R<sub>3</sub> および -S-R<sub>3</sub> から選択され、ここで：R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は相互に連結して、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が結合する窒素原子と一緒にになってヘテロ環式環を形成し、ここで該ヘテロ環式環は -NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有するか、または

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は -H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 上の置換基の合計は 0、1、2 または 3 であり、該置換基は -NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) およびフルオロより独立して選択され；および

R<sub>3</sub> は -H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択され、ここで R<sub>3</sub> は -NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) およびフルオロより独立して選択される、0、1、2 または 3 個の置換基を有する；

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは混合物を提供する。

【0015】

上記した定義によれば、(D) は R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> に共有結合する窒素原子であり、ここで、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、(D) の窒素と一緒にになって、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、または

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は -H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 上の置換基の合計は 0、1、2 または 3 であり、該置換基は -NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) およびフルオロより独立して選択されるか、あるいは

(D) は (L) に共有結合する酸素または硫黄原子であり、-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択される一の置換基 R<sub>3</sub> を有し、ここで一の該置換基 R<sub>3</sub> は -NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) およびフルオロより独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する。

10

20

30

40

50

## 【0016】

次の化合物は式Iの範囲より排除される：

N1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N2 - ウンデシル - r e 1 - 1  
, 2 - エタンジアミン；

N1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N2 - トリシクロ [ 3.3.1. 13,7 ] デカ - 2 - イル - r e 1 - 1, 2 - エタンジアミン；

N1 - シクロオクチル - N2 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - r e 1  
- 1, 2 - エタンジアミン；

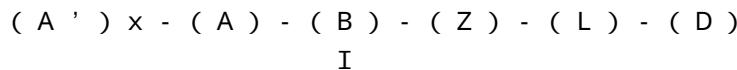
N1, N1 - ジメチル - N2 - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1, 3 - プロパンジアミン；

N1, N1 - ジメチル - N2 - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1, 2 - エタンジアミン  
；および

トランス - 1 - フェニル - 2 - [ ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ] シクロプロパン。

## 【0017】

第一の態様において、本願発明は、式I：



式中：

(A)は(B)に、存在するならば(A')に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A')は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノから独立して選択され、ここで(A')は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

xは0、1、2または3であり；

(B)は(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで(A)および(Z)は(B)の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z)は-NH-であり；したがって、(Z)は(B)に、(L)に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L)は(Z)に、および(D)に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択され；

(D)は-N(-R1)-R2、-O-R3および-S-R3より選択され、ここで：

R1およびR2は相互に連結して、R1およびR2が結合する窒素原子と一緒にになってヘテロ環式環を形成し、ここで該ヘテロ環式環は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有するか、または

R1およびR2は-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R1およびR2上の置換基の合計は0、1、2または3であり、該置換基は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択され；および

R3は-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択され、ここでR3は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する；

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは混合物を提供する；

ただし、式Iの化合物は：

N1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N2 - ウンデシル - r e 1 - 1

10

20

30

40

50

, 2 - エタンジアミン ;

N 1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N 2 - トリシクロ [ 3.3.1.

13,7 ] デカ - 2 - イル - r e l - 1,2 - エタンジアミン ;

N 1 - シクロオクチル - N 2 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - r e l - 1,2 - エタンジアミン ;

N 1, N 1 - ジメチル - N 2 - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1,2 - エタンジアミン ;

N 1, N 1 - ジメチル - N 2 - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1,3 - プロパンジアミン ;

トランス - 1 - フェニル - 2 - [ ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミン ] シクロプロパン ;

あるいは該化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはその混合物

以外の化合物である。

【 0018 】

上記した定義に従えば、( D ) は、このように、R 1 に、R 2 に、そして( L ) に共有結合する窒素原子であり；

ここで R 1 および R 2 は ( D ) の窒素と一緒にになって - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) 、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0 、 1 、 2 または 3 個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、または

R 1 および R 2 は、 - H 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、R 1 および R 2 上の置換基の合計は 0 、 1 、 2 または 3 であり、その置換基は - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) およびフルオロから独立して選択されるか、あるいは

( D ) は ( L ) に共有結合する酸素または硫黄原子であり、 - H 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから選択される一の置換基 R 3 を有し、該 R 3 置換基は - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) およびフルオロから独立して選択される 0 、 1 、 2 または 3 個の置換基を有する。

【 0019 】

関連する態様において、本願発明は、上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0020 】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、( A ) がアリールであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【 0021 】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、( A ) がフェニルであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【 0022 】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、× が 1 または 2 であり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【 0023 】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、× が 1 であり；および

( A ' ) がアリールおよびアリールアルコキシから選択され、該アリールまたはアリールアルコキシがハロおよびハロアルキルから選択される 0 または 1 個の置換基を有し、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【 0024 】

10

20

30

40

50

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、R1およびR2が(D)の窒素と一緒にになって、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する4、5、6、7、8または9員のヘテロ環式環を付与し、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0025】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、R1およびR2が-H、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルから独立して選択され、ここで、R1およびR2上の置換基の合計は0、1、2または3であり、該置換基は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロから独立して選択され、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0026】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、R1が-Hであり、R2が-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)より選択される0または1個の置換基を有する3、4、5、6または7員のシクロアルキル基より選択され、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0027】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、R1およびR2が-H、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R1およびR2上の置換基の合計は0-3であり、該置換基が-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択され、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0028】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、R1およびR2が(D)の窒素と一緒にになって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノから選択されるヘテロ環式環を付与し、該ヘテロ環式環が-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから選択される0または1個の置換基を有し、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0029】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(A)がヘテロアリールであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0030】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(A)がピリジル、ピリミジニルおよびチオフェニルから選択されるヘテロアリールであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0031】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(L)が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-から選択されるリンカーであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0032】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはまたはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(L)が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

## 【0033】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(B)が(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、(A)および(Z)が(B)の異なる炭素原子に共有結合しており、(A)および(Z)がシクロプロピル環(B)に対してトランス配置にあり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

10

## 【0034】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(B)が(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、(A)および(Z)が(B)の異なる炭素原子に共有結合しており、(A)および(Z)がシクロプロピル環(B)に対してトランス配置にあり、一の(A')基が存在し(x=1)、該(A')基がシクロプロピル環に対してメタまたはパラ位にあり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。好ましくは、一の(A')基はシクロプロピル環に対してパラ位にあり、該(A')基はアリールおよびアリールアルコキシより選択され、該アリールまたはアリールアルコキシ基は、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有する。好ましくは、(A')上の0、1または2個の置換基はハロおよびハロアルキルより独立して選択される。

20

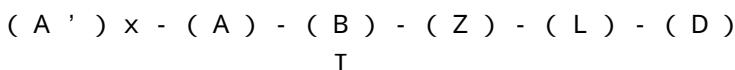
## 【0035】

本願発明の第一の態様の一の実施態様において、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(D)が-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから選択される一の置換基R3を有する酸素または硫黄であり、該一の置換基R3は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する：ただし、(D)が酸素である場合、R3は水素以外の基である、化合物が提供される。

30

## 【0036】

第二の態様において、本願発明は、式I：



式中：

(A)は(B)に、存在するならば、(A')に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A')は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択され、ここで(A')は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

40

xは0、1、2または3であり；

(B)は(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで(A)および(Z)は(B)の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z)は-NH-であり；したがって、(Z)は(B)に、(L)に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L)は(Z)に、および(D)に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選

50

択され；

(D) は R 1 に、 R 2 に、 および (L) に共有結合する窒素原子であり、ここで R 1 および R 2 は (D) の窒素と一緒にになって -NH<sub>2</sub>、 -N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、 1、 2 または 3 個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、または

R 1 および R 2 は -H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、 R 1 および R 2 上の置換基の合計は 0、 1、 2 または 3 であり、その置換基は -NH<sub>2</sub>、 -N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択されるか、あるいは

(D) は (L) に共有結合する酸素または硫黄原子であり、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択される一の置換基 R 3 を有し、ここで該一の置換基は -NH<sub>2</sub>、 -N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される 0、 1、 2 または 3 個の置換基を有する；

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、あるいはエナンチオマー、ジアステレオマーまたはその混合物：ただし、式 (I) の化合物は、

N 1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N 2 - ウンデシル - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N 1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N 2 - トリシクロ [ 3.3.1. 13,7 ] デカ - 2 - イル - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N 1 - シクロオクチル - N 2 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N 1 , N 1 - ジメチル - N 2 - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1 , 2 - エタンジアミン；

N , N - ジメチル - N ' - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1 , 3 - プロパンジアミン；ではなく、あるいは該化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはその混合物ではない。

### 【0037】

関連する態様において、本願発明は、上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

### 【0038】

第三の態様において、本願発明は、治療または予防を必要とする対象 / 患者（好ましくは、ヒト）に、治療上有効量の、本願発明の第一または第二の態様あるいはその実施態様にて上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む組成物を投与することを含む、疾患または病状を治療または予防する方法を提供する。この態様は医薬として用いるための式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物として再構成され得る。従って、本願発明は、本願発明の第一または第二の態様あるいはその実施態様にて上記されるような、式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

### 【0039】

第四の態様において、本願発明は、治療を必要とする対象 / 患者（好ましくは、ヒト）に、有効量の式 I' :

(A') x - (A) - (B) - (Z) - (L) - (D)  
I'

式中：

(A) は (B) に、存在するならば、(A') に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A') は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択され、ここで(A')は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有しており；

×は0、1、2または3であり；

(B)は(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで(A)および(Z)は(B)の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z)は-NH-であり；従って、Zは(B)に、(L)に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L)は(Z)に、および(D)に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択され；

(D)はR1に、R2に、および(L)に共有結合する窒素原子であり；

ここでR1およびR2は(D)の窒素と一緒にになって-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、または

R1およびR2は-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R1およびR2上の置換基の合計は0、1、2または3であり、該置換基は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択されるか、あるいは

(D)は(L)に共有結合する酸素または硫黄原子であり、-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択される一の置換基R3を有し、ここで該一の置換基R3は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する；

で示される化合物またはその医薬上許容される塩と、医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を、LSD1活性を阻害するのに十分な量にて投与することを含む、LSD1活性の阻害方法を提供する。

#### 【0040】

(D)について上記した定義は以下のように再構成され得る：(D)は-N(-R1)-R2、-O-R3および-S-R3より選択され、ここで：

R1およびR2は相互に連結して、R1およびR2が結合する窒素原子と一緒にになってヘテロ環式環を形成し、ここで該ヘテロ環式環は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有するか、または

R1およびR2は-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R1およびR2上の置換基の合計は0、1、2または3であり、該置換基は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択され；

R3は-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択され、ここでR3は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する。

#### 【0041】

この態様はLSD1阻害剤として用いるために本願明細書にて定義された式I'の化合物として再構成され得る。この態様はまた、LSD1と関連する疾患の治療または予防に用いるための式I'の化合物として再構成され得る。

#### 【0042】

第五の態様において、本願発明は、治療または予防を必要とする対象／患者（好ましくは、ヒト）に、治療上有効量の、本願発明の第四の態様にて上記したLSD1阻害剤である式I'の化合物と、医薬上許容される担体とを含む組成物を投与することを含む、癌を

10

20

30

40

50

治療または予防する方法を提供する。この態様は癌の治療または予防にて用いるための本願発明の第四の態様にて上記した式I'の化合物として再構成され得る。好ましくは、癌は乳癌、結腸直腸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、精巣癌、血液癌および脳腫瘍から選択される。

【0043】

第六の態様において、本願発明は、治療または予防を必要とする対象／患者（好ましくは、ヒト）に、治療上有効量の、本願発明の第一または第二の態様にて、およびその個々の実施態様にて上記した、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む組成物を投与することを含む、癌を治療または予防する方法を提供する。この態様は癌の治療または予防にて用いるための本願発明の第一または第二の態様にて、およびその個々の実施態様にて上記した式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物として再構成され得る。好ましくは、癌は乳癌、結腸直腸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、精巣癌、血液癌および脳腫瘍から選択される。

10

【0044】

もう一つ別の態様において、本願発明は、医薬上許容される担体と、本願発明の第一または第二の態様にて、およびその個々の実施態様にて記載の、LSD1の選択的阻害剤である、式Iの化合物とを含む組成物を提供する。LSD1選択的阻害剤は、MAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するKi値よりも少なくとも2倍低いLSD1についてのKi値を有する。この態様の一の実施態様において、LSD1のKi値は、MAO-Aおよび/またはMAO-BのKi値よりも少なくとも5倍低い。この実施態様の一の態様において、LSD1のKi値はMAO-Aおよび/またはMAO-BについてのKi値よりも少なくとも10倍低い。この態様の一の実施態様において、式IのLSD1選択的阻害剤またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物は、個体（好ましくはヒト）にて疾患を治療または予防するのに有用である。より具体的な態様において、疾患は癌である。さらにより具体的な態様において、疾患は前立腺癌、脳腫瘍、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、精巣癌、皮膚癌および血液癌から選択される癌である。一の具体的な態様において、癌は前立腺癌である。一の具体的な態様において、癌は肺癌である。一の具体的な態様において、癌は脳腫瘍である。一の具体的な態様において、癌は血液癌（例、白血病）である。一の具体的な態様において、癌は乳癌である。一の具体的な態様において、癌は結腸直腸癌である。一の具体的な態様において、癌は皮膚癌である。一の具体的な態様において、癌は精巣癌である。

20

【0045】

特記しない限り、本願明細書にて用いられる技術的および科学的用語はすべて本願発明が関与する分野の当業者により一般に理解されるのと同じ意義を有する。本願明細書に記載の方法および材料と同様または均等の方法および材料が本願発明を実施または試験するの使用され得るが、適切な方法および材料が以下に記載される。対立する場合には、定義を含め、本願明細書の記載が支配するものとする。加えて、材料、方法および実施例は單なる例示であり、限定することを意図とするものではない。

30

【0046】

本願発明の別の特徴および利点は、次の詳細な記載から、および特許請求の範囲から明らかであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0047】

原文に記載なし

【発明を実施するための形態】

【0048】

発明の詳細な記載

本願発明は、化合物の同定およびその疾患の治療または予防における使用に関する。本願発明は、式Iの化合物、式Iの化合物またはまたはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む医薬組成物、および疾患を治療または予防するた

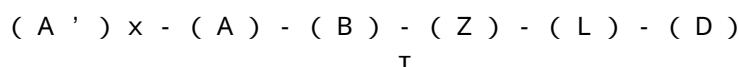
50

めの該化合物および組成物の使用を提供する。式 I の化合物の一の使用は癌を治療または予防するためである。式 I の化合物は MAO - A および MAO - B よりも LSD 1 をより大きく阻害する LSD 1 選択的阻害剤として使用され得る。特に、式 I の(ヘテロ)アリールシクロプロピルアミン誘導体、とりわけ式 I に包含されるフェニルシクロプロピルアミン誘導体が、予期せぬ強力な LSD 1 阻害を有する化合物を生成することが判明した。本願明細書に記載の実施例は、式 I の化合物が、LSD 1 阻害について、500ナノモルより低い  $K_i$  値を有し(表 1 を参照)、そのことが該化合物をトラニルシプロミンよりも LSD 1 阻害について少なくとも約 40 ~ 50 倍またはそれ以上強力にすることを示す。これらの化合物は MAO - A および MAO - B よりも LSD 1 をより大きく阻害する点で LSD 1 選択的である。

10

## 【0049】

したがって、本願発明は、式 I :



式中 :

(A) は (B) に、存在するならば、(A') に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A') は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノから独立して選択され、ここで (A') は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニル、アミドおよびスルフィニルから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有し；

20

x は 0、1、2 または 3 であり；

(B) は (A) および (Z) に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで (A) および (Z) は (B) の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z) は -NH- であり；したがって、(Z) は (B) に、(L) に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L) は (Z) に、および (D) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- および -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- から選択され；および

30

(D) は R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> に共有結合する窒素原子であり、ここで：

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は (D) の窒素と一緒にになって、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、-NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、または

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は -H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 上の置換基の合計は 0、1、2 または 3 であり、該置換基は -NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、-NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択されるか；または

40

(D) は (L) に共有結合する酸素または硫黄原子であり、-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから選択される一の置換基 R<sub>3</sub> を有し、ここで一の該置換基 R<sub>3</sub> は -NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、-NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはエナンチオマー、ジアステレオマーまたはその混合物を提供する：

ここで、x が 0 であり、(D) が酸素である場合、その場合、R<sub>3</sub> はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリルより選択されるか、または

x が 0 であり、(L) が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であって、(

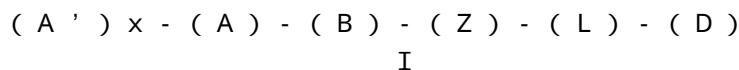
50

D) が窒素である場合、その場合、R 1 および R 2 は共にメチル以外の基であるか、または

(L) が -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であり、R 1 および R 2 の一方が -H である場合、R 1 および R 2 の他方はウンデシルまたはトリシクロ [3.3.1.13,7] デカ-2-イル以外の基である。

【0050】

第一の態様において、本願発明は、式 I :



式中 :

10

(A) は (B) に、存在するならば、(A') に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A') は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択され、ここで (A') は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される 0、1 または 2 個の置換基を有しており；

x は 0、1、2 または 3 であり；

(B) は (A) および (Z) に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで、

20

(A) および (Z) は (B) の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z) は -NH- であり；したがって、(Z) は (B) に、(L) に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L) は (Z) に、および (D) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- および -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- より選択され；

(D) は R 1 に、および R 2 に共有結合する窒素原子であり、

ここで、R 1 および R 2 は (D) の窒素と一緒にになって、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、または

30

R 1 および R 2 は、-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R 1 および R 2 上の置換基の合計は 0、1、2 または 3 であり、該置換基は -NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択されるか、あるいは

(D) は (L) に共有結合する酸素または硫黄原子であり、-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択される一の置換基 R 3 を有し、ここで一の該置換基 R 3 は -NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する；

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、あるいはエナンチオマー、ジアステレオマーまたはその混合物を提供する：

40

ただし、式 (I) の化合物は、

N 1 - [(トランス)-2-フェニルシクロプロピル] - N 2 - ウンデシル - re 1 - 1,2 - エタンジアミン；

N 1 - [(トランス)-2-フェニルシクロプロピル] - N 2 - トリシクロ [3.3.1.13,7] デカ-2-イル - re 1 - 1,2 - エタンジアミン；

N 1 - シクロオクチル - N 2 - [(トランス)-2-フェニルシクロプロピル] - re 1 - 1,2 - エタンジアミン；

N 1, N 1 - ジメチル - N 2 - (2-フェニルシクロプロピル) - 1,2 - エタンジアミン；

50

N<sub>1</sub>, N<sub>1</sub>-ジメチル-N<sub>2</sub>- (2-フェニルシクロプロピル)-1,3-プロパンジアミン；

トランス-1-フェニル-2-[ (2-ヒドロキシエチル)アミノ]シクロプロパン；あるいはエナンチオマー、ジアステレオマーまたはその混合物以外の化合物である。

【0051】

関連する態様において、本願発明は、上記した式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。好ましい態様において、この態様の組成物は癌の治療または予防に使用される。

【0052】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(A)がアリールであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。 10

【0053】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(A)がフェニルであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0054】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで×が1または2であり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。 20

【0055】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで×が1であり；(A')がアリールおよびアリールアルコキシより選択され、該アリールまたはアリールアルコキシ基がハロおよびハロアルキルから選択される0または1個の置換基を有し、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0056】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が(D)の窒素と一緒にになって、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する4、5、6、7、8または9員のヘテロ環式環を付与し、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。 30

【0057】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が-H、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルより独立して選択され、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>上の置換基の合計が0、1、2または3であり、該置換基が-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択され、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。 40

【0058】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここでR<sub>1</sub>が-Hであり、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)から選択される0または1個の置換基を有する3、4、5、6または7員のシクロアルキル基より選択され、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

【0059】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が-H、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアル

10

20

30

40

50

キル、 $C_2 - C_{10}$  アルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、R1およびR2上の置換基の合計が0、1、2または3であり、該置換基が-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロから独立して選択され、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

#### 【0060】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここでR1およびR2は(D)の窒素と一緒にになってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノより選択されるヘテロ環式環を付与し、該ヘテロ環式環が-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより選択される0または1個の置換基を有し、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

10

#### 【0061】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(A)がヘテロアリールであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

#### 【0062】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(A)がピリジル、ピリミジニルおよびチオフェニルより選択されるヘテロアリールであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

20

#### 【0063】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(L)が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択されるリンカーであり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

#### 【0064】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(L)が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

30

#### 【0065】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(B)が(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、(A)および(Z)が(B)の異なる炭素原子に共有結合しており、(A)および(Z)がシクロプロピル環(B)に対してトランス配置にあり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。

#### 【0066】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(B)が(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、(A)および(Z)が(B)の異なる炭素原子に共有結合しており、(A)および(Z)がシクロプロピル環(B)に対してトランス配置にあり、一の(A')基が存在し(x=1)、該(A')基がシクロプロピル環に対してメタまたはパラ位にあり、他の可変基が本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである、化合物を提供する。好ましくは、一の(A')基はシクロプロピル環についてパラ位にあり、ここで該(A')基はアリールおよびアリールアルコキシより選択され、該アリールまたはアリールアルコキシ基はハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有する。好ましくは(A')基上の0、1または2個の置換

40

50

基はハロおよびハロアルキルより独立して選択される。

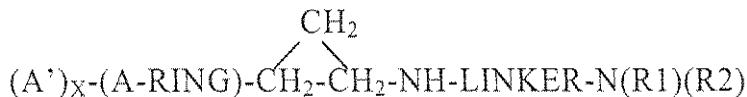
【0067】

本願発明の第一の態様の一の実施態様において、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(D)が-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択される一の置換基R3を有する酸素または硫黄原子であり、一の該置換基R3は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する：ただし、(D)が酸素である場合、R3は水素以外の基である。

【0068】

(D)が窒素原子である、式Iの化合物は、一般式：

【化1】

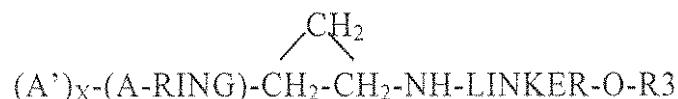


で示される。

【0069】

(D)が酸素原子である、式Iの化合物は、一般式：

【化2】

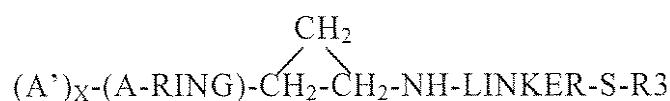


で示される。

【0070】

(D)が硫黄原子である、式Iの化合物は、一般式：

【化3】



で示される。

【0071】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は：

N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-N-[<sup>40</sup>(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミン；

N-シクロプロピル-N'-[<sup>41</sup>(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]エタン-1,2-ジアミン；

N,N-ジメチル-N'-[<sup>42</sup>(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン；

(3R)-1-[<sup>43</sup>(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミノエチル)ピロリジン-3-アミン；

(3S)-N,N-ジメチル-1-[<sup>44</sup>(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミノエチル)ピロリジン-3-アミン；

(3R)-N,N-ジメチル-1-[<sup>45</sup>(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミノエチル)ピロリジン-3-アミン；

N-[<sup>46</sup>(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]-N-[<sup>47</sup>(2-ピペラジン-1-イル)エチル]アミン；

N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>-ジエチル-N<sub>2</sub>-[<sup>48</sup>(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]エタン-

10

20

30

40

50

1, 2 - ジアミン；

N - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル] - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミン；

(トランス) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) シクロプロパンアミン；

(トランス) - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロプロパンアミン；

(トランス) - 2 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) シクロプロパンアミン；

(R) - 1 - (2 - ( (トランス) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン；および

N 1 - シクロプロピル - N 2 - ( (トランス) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロプロピル) エタン - 1, 2 - ジアミン；

またはその医薬上許容される塩または溶媒和物

より選択される式 I の化合物を提供する。

【0072】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は：

N - (トランス) - 2 - (イソブチルチオ) - エチル - 2 - フェニルシクロプロパンアミン、

N - トランス - (2 - エトキシエチル) - 2 - フェニルシクロプロパンアミン、および

N - トランス - (2 - メトキシエチル) - 2 - フェニルシクロプロパンアミン；

またはその医薬上許容される塩または溶媒和物

より選択される式 I の化合物を提供する。

【0073】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は：

N 1 - ( (トランス) - 2 - (4 - (3 - プロモベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピル) - N 2 - シクロプロピルエタン - 1, 2 - ジアミン；

N 1 - ( (トランス) - 2 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) シクロプロピル) - N 2 - シクロプロピルエタン - 1, 2 - ジアミン；

N 1 - シクロプロピル - N 2 - ( (トランス) - 2 - (4 - フェネトキシフェニル) シクロプロピル) エタン - 1, 2 - ジアミン；

N 1, N 1 - ジエチル - N 2 - ( (トランス) - 2 - (4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピル) エタン - 1, 2 - ジアミン；

(トランス) - 2 - (4 - プロモフェニル) - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) シクロプロパンアミン；

N 1 - ( (トランス) - 2 - (テルフェニル - 4 - イル) シクロプロピル) - N 2 - シクロプロピルエタン - 1, 2 - ジアミン；

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

N 1, N 1 - ジエチル - N 2 - ( (トランス) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロプロピル) エタン - 1, 2 - ジアミン；

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

(S) - 1 - (2 - ( (トランス) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン；

(R) - 1 - (2 - ( (トランス) - 2 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン；

(R) - 1 - (2 - ( (トランス) - 2 - (4' - クロロビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン；

(R) - 1 - (2 - ( (トランス) - 2 - (3' - メトキシビフェニル - 4 - イル) シク

ロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(4-(3-プロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；および  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 またはその医薬上許容される塩または溶媒和物  
 より選択される式Iの化合物を提供する。

## 【0074】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は：  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(4-(4-プロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(4-(ビフェニル-4-イルメトキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(3',5'-ジクロロビフェニル-4-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 N1-((トランス)2-(2-[1,1';4',1']テルフェニル-4')-イル-シクロプロピル)-N2-シクロプロピルエタン-1,2-ジアミン；  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(6-(ベンジルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；および  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(6-(ベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 またはその医薬上許容される塩または溶媒和物  
 より選択される式Iの化合物を提供する。

## 【0075】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は：  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(4-フェネトキシフェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(6-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；  
 (R)-1-(2-((トランス)-2-(6-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン；および  
 4-((4-((トランス)-2-(2-(R)-3-アミノピロリジン-1-イル)エチルアミノ)シクロプロピル)フェノキシ)メチル)ベンゾニトリル；  
 またはその医薬上許容される塩または溶媒和物  
 より選択される式Iの化合物を提供する。

## 【0076】

第一の態様の一の具体的な実施態様において、本願発明は、式I：  
 (A')<sup>x</sup>-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

I

式中：

(A)は(B)に、存在するならば、(A')に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A')は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノから独立して選択され、ここで(A')は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有し；

$x$  は 0、1、2 または 3 であり；

(B) は (A) および (Z) に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで (A) および (Z) は (B) の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z) は -NH- であり；したがって (Z) は (B) に、(L) に、および水素原子に共有結合している窒素原子であり；

(L) は (Z) に、および (D) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- および -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- から選択され；

(D) は R<sub>1</sub> に、R<sub>2</sub> に、および (L) に共有結合する窒素原子であり、ここで

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は (D) の窒素と一緒にになって、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する 4、5 または 6 員のヘテロ環式環を形成する

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

#### 【0077】

関連する態様において、本願発明は、上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

#### 【0078】

より具体的な実施態様において、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は (D) の窒素と一緒にになって -NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) およびアルキルより選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する 4、5 または 6 員のヘテロ環式環を形成する。

#### 【0079】

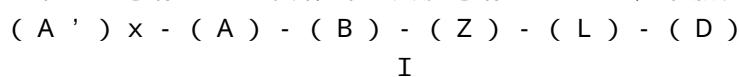
より具体的な態様において、4、5 または 6 員のヘテロ環式環は、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル) およびアルキルより選択される 0 または 1 個の置換基を有するアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノより選択される。

#### 【0080】

好ましくは、この実施態様およびより具体的な実施態様の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物は癌の治療または予防に用いられる。

#### 【0081】

第一の態様の一の具体的な実施態様において、本願発明は、式 I :



式中：

(A') は (B) に、存在するならば、(A') に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A') は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択され、ここで (A') の各々は、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルより選択される 0、1 または 2 個の置換基を有し；

$x$  は 0、1、2 または 3 であり；

(B) は (A) および (Z) に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで (A) および (Z) は (B) の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z) は -NH- であり；したがって、(Z) は (B) に、(L) に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L) は (Z) に、および (D) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- および -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- より選択され；

(D) は R<sub>1</sub> に、R<sub>2</sub> に、および (L) に共有結合する窒素原子であり、ここで

10

20

30

40

50

R 1 および R 2 は - H、アルキルおよびシクロアルキルより独立して選択され、ここで該アルキルまたはシクロアルキル基は - NH<sub>2</sub> および - N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) から独立して選択される 0、1 または 2 個の置換基を有するで示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

## 【0082】

より具体的な実施態様において、R 1 および R 2 の一方はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチルおよびヘキシルより選択されるアルキル基であり、ここで該アルキル基は、- NH<sub>2</sub> および - N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) より選択される 0 または 1 個の置換基を有する。

10

## 【0083】

もう一つ別の具体的な実施態様において、R 1 および R 2 の一方はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルより選択されるシクロアルキル基であり、ここで該シクロアルキル基は、- NH<sub>2</sub> および - N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) より選択される 0 または 1 個の置換基を有する。

## 【0084】

もう一つ別の実施態様において、本願発明は、上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

## 【0085】

本願発明の第一の態様のもう一つ別のさらに具体的な実施態様において、R 1 および R 2 の一方は - H であり、他方は - NH<sub>2</sub> および - N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) から独立して選択される 0、1 または 2 個の置換基を有するシクロアルキル基であり、他の可変基は本願発明の第一の態様の最も広い定義にて上記したとおりである。より具体的な実施態様において、シクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルより選択される。この実施態様の具体的な態様において、シクロアルキル基は - NH<sub>2</sub> および - N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) より選択される 0 または 1 個の置換基を有する。関連する態様において、この実施態様の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物は、癌の治療または予防に使用される。

20

## 【0086】

30

第一の態様のもう一つ別のさらに具体的な実施態様において、本願発明は、式 I :

(A') x - (A) - (B) - (Z) - (L) - (D)

I

式中 :

(A) は (B) に、および (A') に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A') はアリールおよびアリールアルコキシより選択され、ここで (A') はハロおよびハロアルキルから独立して選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

x は 1 であり；

(B) は (A) および (Z) に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで (A) および (Z) は (B) の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z) は - NH - であり；したがって、(Z) は (B) に、(L) に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L) は (Z) に、および (D) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - および - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - より選択され；

(D) は R 1 に、R 2 に、および (L) に共有結合する窒素原子であり、ここで

R 1 および R 2 は (D) の窒素と一緒にになって - NH<sub>2</sub> 、 - N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する 3、4、5

40

50

、 6 または 7 員のヘテロ環式環を形成するか、または

R 1 および R 2 は - H 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R 1 および R 2 上の置換基の合計は 0 、 1 、 2 または 3 であり、該置換基は - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) およびフルオロより独立して選択されるか、または

( D ) は ( L ) に共有結合する酸素または硫黄原子であり、 - H 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択される一の置換基 R 3 を有し、ここで一の該置換基 R 3 は - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) およびフルオロより独立して選択される 0 、 1 、 2 または 3 個の置換基を有する

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

10

#### 【 0087 】

より好ましい実施態様において、( A' ) はシクロプロピル環に対してパラ位にあるフェニル基またはベンジルオキシ基であり、ここで( A' ) はハロおよびハロアルキルから独立して選択される 0 、 1 または 2 個の置換基を有し、( D ) は窒素原子である。

#### 【 0088 】

その上さらに好ましい実施態様において、( A' ) はシクロプロピル環に対してパラ位にあるフェニル基またはベンジルオキシ基であり、ここで( A' ) は、ハロおよびハロアルキルから独立して選択される 0 、 1 または 2 個の置換基を有し、( D ) は窒素原子であり、R 1 は - H であり、R 2 はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルより選択されるシクロアルキル基であり、ここで該シクロアルキル基は - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) より独立して選択される 0 、 1 、 2 または 3 個の置換基を有する。

20

#### 【 0089 】

もう一つ別の関連する実施態様において、本願発明は、該明細書に記載の実施態様にて上記した式 I の化合物または医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。さらにもう一つ別の関連する実施態様において、本願発明は、該明細書に記載の実施態様にて上記した式 I の化合物または医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む医薬組成物の、癌の治療または予防における使用を提供する。

#### 【 0090 】

30

第一の態様のもう一つ別の具体的な実施態様において、本願発明は、式 I :

( A' ) x - ( A ) - ( B ) - ( Z ) - ( L ) - ( D )

I

式中 :

( A ) は ( B ) に、そして ( A' ) に共有結合するフェニルであり；

( A' ) はアリールおよびアリールアルコキシより選択される 0 または 1 個の置換基を有するフェニルであり、ここで該アリールおよびアリールアルコキシ基は、ハロおよびハロアルキルより独立して選択される 0 、 1 または 2 個の基で置換されており；

x は 1 であり；

( B ) は ( A ) および ( Z ) に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで ( A ) および ( Z ) は ( B ) の異なる炭素原子に共有結合しており、シクロプロピル環について ( A ) および ( Z ) 基の立体化学はトランス位にあり；

( Z ) は - NH - であり；したがって、( Z ) は ( B ) に、( L ) に、そして水素原子に共有結合している窒素原子であり；

( L ) は ( Z ) に、および ( D ) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - および - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - より選択され；

( D ) は R 1 に、R 2 に、および ( L ) に共有結合する窒素原子であり、ここで

R 1 および R 2 は一緒になって - NH<sub>2</sub> 、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) およびアルキルから独立して選択される 0 、 1 、 2 または 3 個の置換基を有する

4 、 5 または 6 員のヘテロ環式環を形成するか、または

40

50

R 1 および R 2 は - H、アルキル、ハロアルキルおよびシクロアルキルから独立して選択され、

ここで、R 1 および R 2 上の置換基の合計は 0、1、2 または 3 であり、該置換基は - NH<sub>2</sub>、- N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される

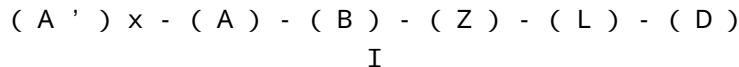
で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

【0091】

関連する態様において、本願発明は、上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0092】

第一の態様の一の実施態様において、本願発明は、癌の治療または予防にて用いるための、式 I :



式中 :

(A) は、(B) に、そして (A') に共有結合するフェニルであり；

(A') はアリールおよびアリールアルコキシより選択され、ここで該アリールまたはアリールアルコキシは、ハロおよびハロアルキルから独立して選択される 0、1 または 2 個の置換基を有し；

x は 1 であり；

(B) は (A) および (Z) に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで (A) および (Z) は (B) の異なる炭素原子に共有結合しており、シクロプロピル環について (A) および (Z) 基の立体化学はトランス位にあり；

(Z) は - NH - であり；したがって、(Z) は、(B) に、(L) に、そして水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L) は (Z) に、および (D) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - および - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - より選択され；

(D) は R 1 に、R 2 に、および (L) に共有結合する窒素原子であり、ここで R 1 および R 2 は一緒になって - NH<sub>2</sub>、- N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびアルキルから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する 4、5 または 6 員のヘテロ環式環を形成するか；または

R 1 および R 2 は - H、アルキル、ハロアルキルおよびシクロアルキルより独立して選択され、

ここで、R 1 および R 2 上の置換基の合計は 0、1、2 または 3 であり、該置換基は - NH<sub>2</sub>、- N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される

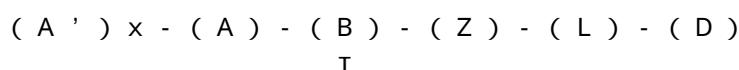
で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

【0093】

関連する態様において、本願発明は癌の治療または予防にて用いるための医薬組成物であつて、本願明細書にて上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【0094】

一の実施態様において、本願発明は、式 I :



式中 :

(A) is (B) に、存在するならば、(A') に共有結合するヘテロアリールであり；

(A') は、各々、存在するならば、(A) に共有結合し、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノから独立して選択され、ここで(A')は、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

xは0、1、2または3であり；

(B)は(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで(A)および(Z)は(B)の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z)は-NH-であり；したがって、(Z)は(B)に、(L)に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L)は(Z)に、および(D)に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-から選択され；

(D)はR1に、R2に、および(L)に共有結合する窒素原子であり、ここで

R1およびR2は(D)の窒素と一緒にになって-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、または

R1およびR2は-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R1およびR2上の置換基の合計は0、1、2または3であり、該置換基は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択されるか、または

(D)は-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択される1個の置換基R3を有する酸素または硫黄原子であり、ここで1個の該置換基R3は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する  
で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

#### 【0095】

関連する態様において、本願発明は、上記した式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

#### 【0096】

第二の態様において、本願発明は、式I：

(A')x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)  
I

式中：

(A)は(B)に、存在するならば、(A')に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

(A')は、各々、存在するならば、(A)に共有結合し、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択され、ここで(A')は、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

xは0、1、2または3であり；

(B)は(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで(A)および(Z)は(B)の異なる炭素原子に共有結合しており；

(Z)は-NH-であり；したがって、(Z)は(B)に、(L)に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L)は(Z)に、および(D)に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択され；

10

20

30

40

50

(D) は R<sub>1</sub> に、 R<sub>2</sub> に、 および (L) に共有結合する窒素原子であり、 ここで R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は (D) の窒素と一緒にになって -NH<sub>2</sub> 、 -N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 、 アルキル、 ハロ、 シアノ、 アルコキシ、 ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、 1、 2 または 3 個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、 または

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、 -H 、 アルキル、 シクロアルキル、 ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、 ここで R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 上の置換基の合計は 0、 1、 2 または 3 であり、 該置換基は -NH<sub>2</sub> 、 -N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択されるか、 または

(D) は、 アルキル、 シクロアルキル、 ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択される一の置換基 R<sub>3</sub> を有する酸素または硫黄原子であり、 ここで一の該置換基 R<sub>3</sub> は -NH<sub>2</sub> 、 -N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される 0、 1、 2 または 3 個の置換基を有する  
で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する：

ただし、 式 (I) の化合物は、

N<sub>1</sub> - [(トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル] - N<sub>2</sub> - ウンデシル - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N<sub>1</sub> - [(トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル] - N<sub>2</sub> - トリシクロ [3.3.1. 13,7] デカ - 2 - イル - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N<sub>1</sub> - シクロオクチル - N<sub>2</sub> - [(トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル] - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N<sub>1</sub> , N<sub>1</sub> - ジメチル - N<sub>2</sub> - (2 - フェニルシクロプロピル) - 1 , 2 - エタンジアミン；

N<sub>1</sub> , N<sub>1</sub> - ジメチル - N<sub>2</sub> - (2 - フェニルシクロプロピル) - 1 , 3 - プロパンジアミン；  
またはそのエナンチオマー、 ジアステレオマーもしくはその混合物以外の化合物である。

#### 【0097】

関連する態様において、 本願発明は、 上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。 好ましい態様において、 本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、 あるいは医薬組成物は、 癌の治療または予防に使用される。 このように、 この関連する態様は、 治療または予防を必要とする対象 / 患者 (好ましくは、 ヒト) に、 本願明細書に記載の、 治療的に有効な量の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、 あるいは医薬組成物を投与することで癌を治療または予防する方法を提供する。

#### 【0098】

第二の態様の一の実施態様において、 本願発明は、 式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、 ここで (A) はアリール基であり、 他の可変基は本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、 化合物を提供する。 好ましい実施態様において、 (A) はフェニルである。 もう一つ別の好ましい実施態様において、 (A) はナフチルである。 さらにもう一つ別の好ましい実施態様において、 x = 1 である。

#### 【0099】

第二の態様の一の実施態様において、 本願発明は、 式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、 ここで (A) はフェニル基であり、 他の可変基は本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである。 好ましい実施態様において、 (A) はアリール、 アリールアルコキシ、 アリールアルキル、 ヘテロシクリル、 アリールオキシ、 ハロ、 アルコキシ、 ハロアルキル、 シクロアルキル、 ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択される 0、 1、 2 または 3 個の置換基 (A') を有するフェニル基であり、 ここで (A') は、 各々、 ハロ、 ハロアルキル、 アリール、 アリールアルコキシ、 アルキル、 アルコキシ、 シアノ、 スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される 0、 1 または 2 個の置換基で置換されている、 化合物を提供する。 もう一つ別の好まし

10

20

30

40

50

い実施態様において、(A)はアリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択される1、2または3個の置換基(A')を有するフェニルであり、ここで(A')は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基で置換されている。関連する好ましい実施態様において、本願発明は本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を個体(好ましくは、ヒト)に投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

## 【0100】

10

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで×が1または2であり、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。好ましい実施態様において、1または2個の(A')基はアリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択され、ここで(A')は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基で置換されている。さらに好ましい実施態様において、1または2個の(A')基はアリールおよびアリールアルコキシより独立して選択され、ここで該(A')基はハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有する。その上さらに好ましい実施態様において、1または2個の(A')基はフェニル、ベンジルオキシおよびフェネチルオキシから独立して選択され、ここで該(A')はハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有する。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、癌を治療または予防する方法であって、個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、方法に関する。

20

## 【0101】

30

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで×が1であり；(A')がアリールおよびアリールアルコキシより選択され、ここで該アリールまたはアリールアルコキシがハロおよびハロアルキルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有し、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。好ましい実施態様において、(A')は、ハロおよびハロアルキルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有するフェニル基またはベンジルオキシ基である。関連する実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

40

## 【0102】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物であって、ここでR1およびR2が(D)の窒素と一緒にになって-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有するヘテロ環式環を付与し、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。好ましい実施態様において、4、5、6、7、8または9員のヘテロ環式環は完全に芳香族ではなく、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する。より好ましい実施態様にお

50

いて、4、5、6、7、8または9員のヘテロ環式環は、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリノおよびホモピペリジニルより選択され、ここで該4、5、6、7、8または9員のヘテロ環式環は、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

#### 【0103】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が-H、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルより独立して選択され、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の置換基の合計が0、1、2または3であり、該置換基が-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより選択され、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

#### 【0104】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここでR<sub>1</sub>が-Hであり、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)より選択される0または1個の置換基を有する3、4、5、6または7員のシクロアルキル基から選択され、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。好ましい実施態様において、R<sub>1</sub>が-Hであり、R<sub>2</sub>がシクロプロピル基である。もう一つ別の好ましい態様において、R<sub>1</sub>が-Hであり、R<sub>2</sub>がシクロブチル基である。もう一つ別の好ましい態様において、R<sub>1</sub>が-Hであり、R<sub>2</sub>がシクロペンチル基である。もう一つ別の好ましい態様において、R<sub>1</sub>が-Hであり、R<sub>2</sub>がシクロヘキシル基である。この実施態様のシクロアルキル基上の好ましい置換基は-NH<sub>2</sub>、ジメチルアミンおよび/またはジエチルアミンである。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

#### 【0105】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(D)が窒素原子であって、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が-H、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>上の置換基の合計が0、1、2または3であり、該置換基が-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択され、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。この実施態様の好ましい態様において、R<sub>1</sub>が-Hであり、R<sub>2</sub>がC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択され、ここで該R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)より独立して選択される0、1、2または3個の置換基を有する。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む方法に関する。

#### 【0106】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は(D)の窒素と一緒にになってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノから選択されるヘテロ環式環を付与し、該ヘテロ環式環は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ

10

20

30

40

50

ル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより選択される0または1個の置換基を有し、他の可変基は本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。好ましい実施態様において、(L)はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択される。もう一つ別の好ましい実施態様において、(L)は-CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択され、(A)はフェニルまたはアリールアルコキシより選択される(A')基によって置換されるフェニル基であり、該(A')フェニルまたは(A')アリールアルコキシ基はハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基を有する。関連する好ましい実施態様において、本願発明は個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

## 【0107】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(A)がヘテロアリールであり、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。好ましい態様において、(A)はピリジル、ピリミジニルおよびチオフェニルから選択されるヘテロアリールである。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

## 【0108】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(A)がピリジル、ピリミジニルおよびチオフェニルより選択されるヘテロアリールであり、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。この実施態様の好ましい態様において、xは0または1である。もう一つ別の好ましい態様において、xは0または1であり、(A')はアリールまたはアリールアルコキシ基であって、ここで該(A')基は、存在するならば、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択されるから独立して選択される0、1または2個の置換基を有する。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

## 【0109】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(L)が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択されるリンカーであり、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。一のより好ましい実施態様において、x=1である。もう一つ別の好ましい実施態様において、(D)は窒素原子であり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)より選択される0または1個の置換基を有するヘテロ環式環を形成する。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

## 【0110】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(L)が-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であって、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。一のより好ましい実施態様において、x=1である。もう一つ別の好ましい実施態様において、(D)は窒素原子であり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が一緒になって-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)より選択される0または1個の置換基を有するヘテロ環式環である。関連する好ましい実施態様において、本願発明は個体(好ましく

10

20

30

40

50

は、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

【0111】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで(B)が(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、(A)および(Z)が(B)の異なる炭素原子に共有結合しており、(A)および(Z)がシクロプロピル環(B)に関してトランス配置にあり、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。より好ましい実施態様において、x=1、2または3である。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、方法に関する。

10

【0112】

第二の態様の一の実施態様において、本願発明は式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、(B)が(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで(A)および(Z)が(B)の異なる炭素原子に共有結合しており、(A)および(Z)がシクロプロピル環(B)に対してトランス配置にあり、1個の(A')基が存在し(x=1)、該(A')基がシクロプロピル環に対してメタまたはパラ位にあり、他の可変基が本願発明の第二の態様の最も広い定義にて示されるとおりである、化合物を提供する。好ましくは、一の(A')基はシクロプロピル環に対してパラ位にあり、該(A')基がアリールおよびアリールアルコキシより選択され、該アリールまたはアリールアルコキシ基はハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルより選択される0、1または2個の置換基を有しうる。好ましくは、(A')上の0、1または2個の置換基はハロおよびハロアルキルより選択される。関連する好ましい実施態様において、本願発明は、個体(好ましくは、ヒト)に、本願明細書に記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを含む、癌の治療または予防方法に関する。

20

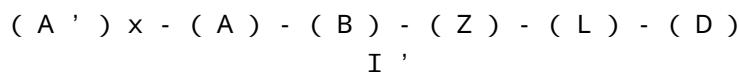
【0113】

第三の態様において、本願発明は、治療または予防を必要とする対象/患者(好ましくは、ヒト)に、治療に効果的な量の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む組成物を投与することを含む疾患または症状の治療または予防方法であって、式Iの化合物が本願発明の第一または第二の態様あるいはその実施態様にて上記されるところの方法を提供する。この態様は医薬として用いるための式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物として再構成され得る。

30

【0114】

第四の態様において、本願発明は、治療を必要とする対象/患者(好ましくは、ヒト)に、式I'：



式中：

(A)は(B)に、存在するならば、(A')に共有結合するヘテロアリールまたはアリールであり；

40

(A')は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択され、ここで(A')は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルから独立して選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

xは0、1、2または3であり；

(B)は(A)および(Z)に共有結合するシクロプロピル環であり、ここで(A)および(Z)は(B)の異なる炭素原子に共有結合しており；

50

(Z) は - NH - であり；したがって、(Z) は (B) に、(L) に、および水素原子に共有結合する窒素原子であり；

(L) は (Z) に、および (D) に共有結合するリンカーであり、ここで該リンカーは - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - および - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - より選択され；

(D) は R<sub>1</sub> に、R<sub>2</sub> に、および (L) に共有結合する窒素原子であり、ここで；

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は (D) の窒素と一緒にになって - NH<sub>2</sub> 、 - N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) 、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有するヘテロ環式環を形成するか、または

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、 - H 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより独立して選択され、ここで、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 上の置換基の合計は 0、1、2 または 3 であり、該置換基は - NH<sub>2</sub> 、 - N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択されるか、または

(D) は (L) に共有結合する酸素または硫黄原子であり、ここで該 (D) 基は - H 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択される一の置換基 R<sub>3</sub> を有し、一の該置換基 R<sub>3</sub> は - NH<sub>2</sub> 、 - N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル) およびフルオロより独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基を有する

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む組成物を、LSD<sub>1</sub> 活性を阻害するのに十分な量にて投与することを含む、方法を提供する。この態様は LSD<sub>1</sub> 阻害剤として用いるために本願明細書にて上記した式 I' の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物として再構成され得る。この態様はまた、LSD<sub>1</sub> と関連する疾患の治療または予防にて用いるための、式 I' の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物として再構成され得る。

#### 【0115】

第五の態様にて、本願発明は、治療または予防を必要とする対象 / 患者（好ましくは、ヒト）に、治療に効果的な量の、本願発明の第四の態様にて示される LSD<sub>1</sub> 阻害剤である式 I' の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む組成物を投与することを含む、癌の治療または予防方法を提供する。この態様は、癌の治療または予防に用いるための、本願発明の第四の態様にて示される LSD<sub>1</sub> 阻害剤である式 I' の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物として再構成され得る。好ましくは、癌は乳癌、結腸直腸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、精巣癌、血液癌および脳腫瘍より選択される。

#### 【0116】

第六の態様にて、本願発明は、治療または予防を必要とする対象 / 患者（好ましくは、ヒト）に、治療に効果的な量の、本願発明の第一または第二の態様およびその個々の実施態様における上記した式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、組成物を投与することを含む、癌の治療または予防方法を提供する。この態様は、癌の治療または予防にて用いるための、本願発明の第一または第二の態様にて、およびその各々の実施態様にて上記される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物として再構成され得る。好ましくは、癌は乳癌、結腸直腸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、精巣癌、血液癌および脳腫瘍より選択される。一の好ましい実施態様において、本願発明は、乳癌の治療または予防方法であって、治療または予防を必要とする対象 / 患者（好ましくは、ヒト）に、治療に効果的な量の、本願発明の第一または第二の態様にて、およびその各々の実施態様にて上記される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、組成物を投与することを含む、方法を提供する。一の好ましい実施態様において、本願発明は、前立腺癌の治療または予防方法であって、治療または予防を必要とする対象 / 患者（好ましくは、ヒト）に、治療に効果的な量の、本願発明の第一または第二の態様にて、およびその各々

10

20

30

40

50

の実施態様にて上記される式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、組成物を投与することを含む、方法を提供する。一の好ましい実施態様において、本願発明は、結腸直腸癌の治療または予防方法であって、治療または予防を必要とする対象／患者（好ましくは、ヒト）に、治療に効果的な量の、本願発明の第一または第二の態様にて、およびその各々の実施態様にて上記される式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、組成物を投与することを含む、方法を提供する。一の好ましい実施態様において、本願発明は、脳腫瘍の治療または予防方法であって、治療または予防を必要とする対象／患者（好ましくは、ヒト）に、治療に効果的な量の、本願発明の第一または第二の態様にて、およびその各々の実施態様にて上記される式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、組成物を投与することを含む、方法を提供する。一の好ましい実施態様において、本願発明は、肺癌の治療または予防方法であって、治療または予防を必要とする対象／患者（好ましくは、ヒト）に、治療に効果的な量の、本願発明の第一または第二の態様にて、およびその各々の実施態様にて上記される式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物と、医薬上許容される担体とを含む、組成物を投与することを含む、方法を提供する。10

#### 【0117】

もう一つ別の態様において、本願発明は、医薬上許容される担体と、本願発明の第一または第二の態様にておよびその各々の実施態様にて上記されるLSD1の選択的阻害剤である、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物とを含む、医薬組成物を提供する。LSD1選択的阻害剤は、MAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するKi値よりも少なくとも2倍小さなLSD1に対するKi値を有する。この態様の一の実施態様において、LSD1のKi値はMAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するKi値よりも少なくとも5倍小さい。この実施態様の一の態様において、LSD1のKi値はMAO-Aおよび/またはMAO-Bに対するKi値よりも少なくとも10倍小さい。この態様の一の実施態様において、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物であるLSD1選択的阻害剤を含む医薬組成物は、個体（好ましくは、ヒト）における疾患の治療または予防に有用である。より具体的な態様において、疾患は癌である。さらにその上具体的な態様において、疾患は前立腺癌、脳腫瘍、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、精巣癌および血液癌から選択される癌である。一の具体的な態様において、癌は前立腺癌である。一の具体的な態様において、癌は肺癌である。一の具体的な態様において、癌は脳腫瘍である。一の具体的な態様において、癌は血液癌（例、白血病）である。一の具体的な態様において、癌は乳癌である。一の具体的な態様において、癌は結腸直腸癌である。一の具体的な態様において、癌は精巣癌である。一の具体的な態様において、癌は皮膚癌である。30

#### 【0118】

本願発明のある種の態様および実施態様において、式Iの本願発明の化合物は、以下の化合物を含まない：

N1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N2 - ウンデシル - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン (CAS登録番号627525 - 03 - 5に相当する) ; 40

N1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N2 - トリシクロ [ 3.3.1 . 13,7 ] デカ - 2 - イル - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン (CAS登録番号627519 - 38 - 4に相当する) ;

N1 - シクロオクチル - N2 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン (CAS登録番号627519 - 36 - 2に相当する) ;

N1, N1 - ジメチル - N2 - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1 , 2 - エタンジアミン (CAS登録番号106572 - 06 - 9に相当する) ;

N, N - ジメチル - N' - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1 , 3 - プロパンジアミン (CAS登録番号100407 - 49 - 6に相当する) ; および

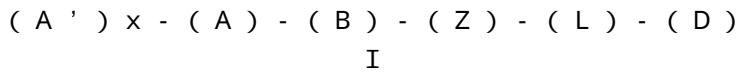
トランス - 1 - フェニル - 2 - [ ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ] シクロプロパン (C 50

A S 登録番号 3 2 7 5 2 - 0 4 - 8 に相当する) ;

またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物。

【0119】

一の具体的な態様において、本願発明は、式 I :



で示される化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物、あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物であって、ここで (A') 、 x 、 (A) 、 (B) 、 (Z) 、 (L) および (D) は以下に示される意義または好ましい意義を有する。

10

【0120】

(A) はヘテロアリールまたはアリールである。

【0121】

該アリールは、好ましくはフェニルまたはナフチルである。より好ましくは、該アリールはフェニルである。

【0122】

該ヘテロアリールは、好ましくは、チエニル (チオフェニル) 、ベンゾ [b] チエニル、ナフト [2,3-b] チエニル、チアントレニル、フリル (フラニル) 、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサンチニル、ピロリル (限定するものではないが、2H-ピロリルを含む) 、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル (ピリジニル) (限定するものではないが、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジルを含む) 、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタルジニル、ナフチリジニル、キノザリニル、シンノリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、ベータ-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリンジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、イソキサゾリル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクマリン、ピリド [1,2-a] ピリミジン-4-オン、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジニル (限定されないが、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-イルを含む) 、1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル、ベンゾイミダゾリル、2-オキシインドリルおよび2-オキソベンズイミダゾリルより選択される。より好ましくは、該ヘテロアリールはピリジル、ピリミジニルおよびチオフェニルより選択される。

20

【0123】

好ましくは、(A) はアリールである。より好ましくは、(A) はフェニルまたはナフチルである。さらにより好ましくは、(A) はフェニルである。

【0124】

(A') は、各々、存在するならば、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノより独立して選択される；好ましくは、(A') は、各々、存在するならば、アリールおよびアリールアルコキシより独立して選択される；さらにより好ましくは、(A') は、各々、存在するならば、フェニル、ベンジルオキシおよびフェネチルオキシより独立して選択される；その上さらに好ましくは、(A') は、各々、存在するならば、フェニルおよびベンジルオキシより独立して選択される。

30

【0125】

さらにその上、(A') は、各々、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニル、アミドおよびスルフィニルより独立して選択される、0、1、2 または 3 個の置換基 (好ましくは、0、1 または 2 個の置換基；より好ましくは、0 または 1 個の置換基) で置換されている。好ましくは、該置換基はハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニルおよびスルフィニルより独立して選択される。より好ましくは、該置換基はハ

40

50

口およびハロアルキルより独立して選択される。

【0126】

したがって、(A')は、各々、存在するならば、アリールおよびアリールアルコキシ(特に、フェニル、ベンジルオキシおよびフェネチルオキシ)から独立して選択され、ここで該アリールまたはアリールアルコキシ(あるいは、したがって、該フェニル、該ベンジルオキシ、または該フェネチルオキシ)は、ハロ、ハロアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、スルホニル、アミドおよびスルフィニル(特に、ハロおよびハロアルキル)より選択される0または1個の置換基で置換されている。

【0127】

×は0、1、2または3である。

【0128】

好ましくは、×は1、2または3である。より好ましくは、×は1または2である。さらにより好ましくは、×は1である。

【0129】

×が1であり、一の(A')基がシクロプロピル環(B)に対してメタ位またはパラ位にあるのが特に好ましい。×が1であり、一の(A')基がシクロプロピル環(B)に対してパラ位にあるのがさらにより好ましい。

【0130】

(B)はシクロプロピル環であって、ここで(A)および(Z)が(B)の異なる炭素原子に共有結合している。

【0131】

(A)および(Z)がシクロプロピル環(B)に対してトランス配置にあることが好ましい。

【0132】

(Z)が-NH-である。

【0133】

(L)は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択される。

【0134】

好ましくは、(L)は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-より選択される。より好ましくは、(L)は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。

【0135】

(D)は-N(-R1)-R2、-O-R3および-S-R3より選択される。

【0136】

好ましくは、(D)は-N(-R1)-R2である。

【0137】

この具体的な態様の一の実施態様において、R1およびR2は相互に連結して、R1およびR2が結合する窒素原子と一緒にになってヘテロ環式環を形成する。該ヘテロ環式環は、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより独立して選択される0、1、2または3個の置換基(好ましくは、0、1または2個の置換基；より好ましくは、0または1個の置換基)を有する。

【0138】

好ましくは、該ヘテロ環式環は、好ましくは脂肪族の、より好ましくは飽和した、4、5、6、7、8または9員のヘテロ環式環(すなわち、4、5、6、7、8または9個の環原子を有するヘテロ環式環)である。より好ましくは、該ヘテロ環式環は、好ましくは脂肪族の、より好ましくは飽和した、4、5または6員のヘテロ環式環(すなわち、4、5または6個の環原子を有するヘテロ環式環)である。その上さらには好ましくは、該ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジ

10

20

30

40

50

ニル、モルホリノおよびホモピペリジニル（すなわち、アゼパニル）より選択される。その上さらにより好ましくは、該ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノより選択される。

【0139】

好ましくは、ヘテロ環式環上の置換基は、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシより独立して選択される。好ましくは、ヘテロ環式環上の置換基は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびアルキルより独立して選択される。

【0140】

したがって、該ヘテロ環式環は、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリノおよびホモピペリジニル（特に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノ）から選択され、該ヘテロ環式環は、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから選択される0または1個の置換基を有するのが特に好ましい。該ヘテロ環式環はアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリノおよびホモピペリジニル（特に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノ）から選択され、該ヘテロ環式環は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびアルキルから選択される0または1個の置換基を有するのがさらにより好ましい。

【0141】

この具体的な態様のもう一つ別の実施態様において、R1およびR2は-H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここでR1およびR2上の置換基の合計は0、1、2または3であり（好ましくは、R1およびR2上の置換基の合計は0または1であり；より好ましくは、R1およびR2上の置換基の合計は0または1である）、該置換基は-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択される。

【0142】

好ましくは、R1およびR2は-H、アルキル（例、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキル）、シクロアルキル（例、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル）およびハロアルキルより独立して選択される。より好ましくは、R1およびR2は-H、アルキル（例、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキル）およびシクロアルキル（例、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル）より独立して選択される。

【0143】

好ましくは、R1および/またはR2上の置換基は、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロより独立して選択される。より好ましくは、R1および/またはR2上の置換基は-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)より独立して選択される。

【0144】

したがって、本願発明の具体的な態様のこの実施態様において、R1およびR2は-H、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキル（特に、-H、アルキルおよびシクロアルキル）より独立して選択され、R1およびR2上の置換基の合計は0または1であり、ここでR1またはR2上の0または1個の置換基は-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)およびフルオロ（特に、-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)）より選択される。

【0145】

さらにその上、R2はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル（好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル）より選択されるシクロアルキル基であり、ここで該シクロアルキル基は-NH<sub>2</sub>および-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)より選択され

10

20

30

40

50

る 0 または 1 個の置換基を有することが特に好ましい。0 または 1 個の該置換基は - NH<sub>2</sub>、ジメチルアミンおよびジエチルアミンより選択されるのが好ましい。R 1 が H であり、R 2 がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル(好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル)より選択されるシクロアルキル基であり、ここで該シクロアルキル基が - NH<sub>2</sub> および - N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)より、より好ましくは - NH<sub>2</sub>、ジメチルアミンおよびジエチルアミンより選択される 0 または 1 個の置換基を有することがその上さらに好ましい。

【0146】

R 3 は - H、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルおよびヘテロシクリルより選択され、ここで R 3 は - NH<sub>2</sub>、- NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、- N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)およびフルオロより独立して選択される 0、1、2 または 3 個の置換基(好ましくは、0、1 または 2 個の置換基；より好ましくは、0 または 1 個の置換基)を有する。

【0147】

好ましくは、R 3 は - H、アルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルより選択される。より好ましくは、R 3 はアルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルより選択される。

【0148】

好ましくは、R 3 上の該置換基は - NH<sub>2</sub>、- N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)およびフルオロから独立して選択される。

【0149】

したがって、R 3 はアルキル、シクロアルキルおよびハロアルキルから選択され、ここで R 3 は - NH<sub>2</sub>、- N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)およびフルオロから選択される 0 または 1 個の置換基を有することが特に好ましい。

【0150】

この具体的な態様において、以下の化合物は排除される：

N 1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N 2 - ウンデシル - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N 1 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N 2 - トリシクロ [ 3.3.1 . 13 , 7 ] デカ - 2 - イル - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N 1 - シクロオクチル - N 2 - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - r e 1 - 1 , 2 - エタンジアミン；

N 1 , N 1 - ジメチル - N 2 - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1 , 3 - プロパンジアミン；

N 1 , N 1 - ジメチル - N 2 - ( 2 - フェニルシクロプロピル ) - 1 , 2 - エタンジアミン；および

トランス - 1 - フェニル - 2 - [ ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ] シクロプロパン。

【0151】

この具体的な態様によれば、本願発明は、本願明細書に上記した、医薬として用いるための、式 I の化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはその混合物、あるいはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。したがって、本願発明は、医薬上許容される担体および本願明細書にて上記されている式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。また、本願発明は、治療または予防を必要とする対象 / 患者(好ましくは、ヒト)に、治療に効果的な量の、本願明細書にて上記されている式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、あるいは医薬上許容される担体と、式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物とを含む医薬組成物を投与することを含む、疾患または症状の治療または予防方法を提供する。その上、本願発明は、癌の治療または予防に用いるための、本願明細書にて上記される式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、あるいは医薬上許

10

20

30

40

50

容される担体と、式 I の該化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。したがって、本願発明は、治療または予防（すなわち、癌の治療または予防）を必要とする対象 / 患者（好ましくは、ヒト）に、治療に効果的な量の、本願明細書にて上記されている式 I の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、あるいは医薬上許容される担体および式 I の該化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を含む医薬組成物を投与することを含む、癌の治療または予防方法を提供する。本願発明に従って治療または予防される癌は乳癌、結腸直腸癌、肺癌、前立腺癌、皮膚癌、精巣癌、血液癌および脳腫瘍より選択される。

## 【0152】

一の基が複数の置換基により選択される 0 個の置換基を有すると（あるいは 0 個の置換基で置換されていると）定義されている場合、その場合、その各々の基は複数の置換基からの置換基で置換されておらず、代わりに水素で置換されていると理解すべきである。 10

## 【0153】

さらには、水素（または基 - H）は置換され得ないと理解すべきである。したがって、水素を含め、複数の異なる基が n 個の置換基（例、0、1 または 2 個の置換基）を有すると述べられている場合、その場合水素は常に 0 個の置換基を有する。

## 【0154】

## 定義

本願明細書で使用される場合、「アルキル」なる語は、直鎖および / または分岐鎖基を含め、1 ~ 20 個の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素をいう（本願明細書にて明らかな場合はいつでも、「1 ~ 20」などの数値範囲は所定の範囲内にある各整数をいい：例えば、「1 ~ 20 個の炭素原子」はアルキル基が 1 個の炭素原子、2 個の炭素原子、3 個の炭素原子等、20 個までの炭素原子からなってもよいことを意味する）。好ましくは、「アルキル」は 1 ~ 10 個の炭素原子を有する。より好ましくは、「アルキル」または「低級アルキル」は 1 ~ 6 個の炭素原子を有し、その上さらに好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。 20

## 【0155】

本願明細書で使用される場合、「ハロ」なる語はクロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードをいう。

## 【0156】

本願明細書で使用される場合、「ヒドロ」なる語は水素原子（- H 基）をいう。 30

## 【0157】

本願明細書で使用される場合、「アルコキシ」なる語は - O - アルキル基をいい、ここで「アルキル」は上記に示された意義を有する。「低級アルコキシ」は - O - 低級アルキル基をいい、「低級アルキル」なる語は上記と同じ意義を有する。

## 【0158】

本願明細書で使用される場合、「ハロアルキル」なる語は、1 ~ 6 個のハロ基で置換されているアルキル基をいう。具体的な実施態様において、ハロアルキルは - CX<sub>3</sub> 基であり、ここで X はハロ基である。該ハロ基は独立して選択され得る。さらに具体的な実施態様において、ハロアルキルは - CF<sub>3</sub> 基をいう。 40

## 【0159】

本願明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」なる語は、1 ~ 6 個のハロ原子で置換されているアルコキシ基をいう。具体的な実施態様において、ハロアルキルは - O CX<sub>3</sub> 基であり、ここで X はハロ基である。該ハロ基は独立して選択され得る。好ましくは、ハロはフルオロである。

## 【0160】

本願明細書で使用される場合、「シアノ」なる語は - C N 基をいう。

## 【0161】

本願明細書で使用される場合、「スルフィニル」なる語は、- S (= O ) R" 基をいい、R" は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである。 50

## 【0162】

本願明細書で使用される場合、「スルホニル」なる語は、-S(=O)<sub>2</sub>R"基をいい、R"はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0163】

本願明細書で使用される場合、「アミド」なる語は、-C(=O)NH<sub>2</sub>基をいう。

## 【0164】

本願明細書で使用される場合、「炭素環」、「炭素サイクリック」または「炭素シクリル」なる語は1ないし4個の縮合環（すなわち、環炭素原子の隣接ペアを共有する環）を有する既知の環系の一つより誘導される基を意味し、ここで該環系を形成する環の一つは、各々、飽和であるか、部分的に不飽和であり、3-8個の炭素原子を有する。限定されるものではないが、炭素環基の例がシクロアルキル、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンおよびシクロアルケン、例えばシクロヘプタトリエン、シクロヘキサエン、およびシクロヘキサジエンならびにインダンなどの基である。

10

## 【0165】

本願明細書で使用される場合、「シクロアルキル」なる語は、炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合を含まない、環状の飽和脂肪族（すなわち、非芳香族）炭化水素基をいう。好ましくは、シクロアルキルは3-7個の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例がシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキサチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルであり、これに限定されない。

20

## 【0166】

本願明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「ヘテロサイクリック」は1個の環または2ないし4個の縮合環を有する環または環系（好ましくは、既知の飽和または部分飽和の3-7員の单環式環、または既知の7-10員の二環式環系）をいい、炭素原子と、O、NおよびSからなる群より独立して選択される1ないし4個のヘテロ原子とからなり、ここで窒素および硫黄のヘテロ原子は所望により酸化されていてもよく、窒素は所望により四級化されていてもよい（例えば、上記したヘテロ環式環がベンゼン環に縮合する二環基を含む）。飽和または部分飽和のヘテロ環基の例として、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、イソクロマニル、クロマニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトロノイルおよびテトラモイル基が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロシクリル」または「ヘテロサイクリック」環もまた、モルホリノ、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ジオキサンニルおよびジオキソラニルを含むが、これらに限定されない。「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクリルのパイ電子系が完全にコンジュゲートされている場合、ヘテロアリールを含み得る。

30

## 【0167】

本願明細書で使用される場合、「アリール」なる語は1ないし4個の縮合環を有する既知の環系の一つより誘導される基であり、ここで該環系を形成する環の各自は芳香族であり、5-6個の炭素原子を有する。アリール基の例がフェニル、ナフタレニルおよびアントラセニルであるが、これらに限定されない。

40

## 【0168】

本願明細書で使用される場合、「アリールオキシ」なる語は-O-アリールをいい、ここで「アリール」は上記に記載したとおりである。

## 【0169】

本願明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」なる語は、1個の環または2ないし4個の縮合環を有する既知の環系の一つより誘導される基をいい、ここで該環系を形成する環の少なくとも一つ（好ましくは、該環系を形成する環の各自）は芳香族であり、少なくとも一つの環は5-6個の環原子を有し（好ましくは、該環系を形成する環の各自は5

50

または 6 個の環原子を有する)、各環原子は C、C H、N、O、S より独立して選択され、各環の環原子の少なくとも一つは N、O または S である。ヘテロアリール基はチエニル(チオフェニル)、ベンゾ[ b ]チエニル、ナフト[ 2,3 - b ]チエニル、チアントレニル、フリル(フラニル)、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサンチイニル、ピロリル( 2 H - ピロリルを含むが、これに限定されない)、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル(ピリジニル)( 2 - ピリジル、3 - ピリジルおよび 4 - ピリジルを含むが、これらに限定されない)、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3 H - インドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、4 H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタルジニル、ナフチリジニル、キノザリニル、シンノリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、ベータ - カルボリニル、フェナントリジニル、アクリンジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、イソキサゾリル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクマリン、ピリド[ 1,2 - a ]ピリミジン - 4 - オン、ピラゾロ[ 1,5 - a ]ピリミジニル(ピラゾロ[ 1,5 - a ]ピリミジン - 3 - イルを含むが、これに限定されない)、1,2 - ベンゾイソキサゾール - 3 - イル、ベンズイミダゾリル、2 - オキシインドリルおよび 2 - オキソベンズイミダゾリルを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリール基が窒素環原子を含有する場合、かかる窒素環原子は N - オキシド、例、ピリジル N - オキシド、ピラジニル N - オキシドおよびピリミジニル N - オキシドの形態であってもよい。

## 【 0170 】

10

本願明細書で使用される場合、「アリールアルキル」なる語は、上記されるように、上記のアリール基により置換されている C<sub>1</sub> - 10 アルキル基をいう。アリールアルキル基はベンジル、フェネチルおよびナフチルメチルを含むが、これらに限定されない。

## 【 0171 】

本願明細書で使用される場合、「アリールアルコキシ」なる語は、上記されるように、アリール基により置換されている C<sub>1</sub> - 10 アルコキシ基をいう。アリールアルコキシ基はベンジルオキシおよびフェネチルオキシを含むが、これらに限定されない。

## 【 0172 】

本願明細書で使用される場合、「アリールオキシ」なる語は、上記したアリール基により置換されている酸素をいう。

30

## 【 0173 】

本願明細書で使用される場合、「症状の強化の防止」なる語は、症状を強化または悪化させない、ならびに症状の強化速度を減少させることの両方をいう。例えば、症状は特定の疾患マーカー、すなわち蛋白の量として測定され得る。もう一つ別の例において、症状は認識低下であり得る。本願明細書に記載の定義によれば、強化の防止とは、症状量(例、蛋白または認識低下)を増加させない、またはその量が増加する速度を減少させることを意味する。

## 【 0174 】

本願明細書で使用される場合、「疾患または障害の治療」なる語は、疾患の進行を遅らせること、または疾患を反転させることをいう。疾患または障害の治療は、症状を治療すること、および/または疾患の症状を軽減することを包含する。

40

## 【 0175 】

「障害または疾患の治療」は、障害または疾患が患者/対象にて疑われること、または診断されることを示す。障害または疾患に罹患していると疑われる患者/対象は、典型的には、当業者が特定の病理的病状に容易に帰属させ得る(すなわち、障害または疾患と診断する)、特定の臨床的および/または病理的症状を示す。

## 【 0176 】

「障害または疾患の治療」は、例えば、障害または疾患の進行の停止(例、症状の低下はなし)または障害または疾患の進行の遅れ(進行の遅れが一時的特性に過ぎない場合)をもたらすかもしれない。「障害または疾患の治療」はまた、障害または疾患に罹患して

50

いる対象 / 患者にて部分的応答（例、症状の改善）または完全な応答（例、症状の消失）をもたらすかもしれない。障害または疾患の「改善」は、例えば、障害または疾患の進行の停止または障害または疾患の進行の遅れをもたらすかもしれない。かかる部分的または完全な応答につづいて再発する可能性がある。対象 / 患者は治療に対して広範な応答（例、上記したような典型的な応答）を経験する可能性のあることを認識すべきである。

【0177】

障害または疾患の治療は、とりわけ、治癒的治療（好ましくは、完全な応答に至り、最終的には障害または疾患の治癒に至る治療）および待機的治療（症状軽減を含む）を含む。

【0178】

本願明細書で使用される場合、「疾患または障害の予防」は、疾患の遅れまたは疾患またはその症状の発症を遅らせることをいう。疾患または障害の予防は疾患またはその症状の発症を停止させることを包含しうる。本願明細書で使用される場合、「単位剤形」なる語は、ヒト患者の単一用量として適するカプセルまたは錠剤などの物理的に別個の単位をいう。各単位は、所望の薬理作用を奏する所望の薬物動態プロファイルを示すことが判明または示すと考えられる、所定量の式Iの化合物を含有する。投与単位は、式Iの化合物と、少なくとも1種の医薬上許容される担体、塩、賦形剤またはそれらの組み合わせと一緒に含む。

【0179】

例えば、本願明細書に記載の障害または疾患に罹患しやすいと考えられる患者 / 対象は、特に障害または疾患の予防より利益を受けるかもしれない。対象 / 患者は、限定されるものではないが、遺伝的素因を含め、障害または疾患に対する感受性または素因を有するかもしれない。かかる素因は、例えば、遺伝子マーカーまたは表現型インジケーターを用いる標準アッセイにより測定され得る。本願発明に従って予防される障害または疾患は患者 / 対象にて診断されないか、または診断され得ないこと（例えば、患者 / 対象は臨床的または病理的症状を示さない）を理解すべきである。かくして、「予防」なる語は、臨床および / または病理的症状であると診断または決定される前に、または顧問医によって診断または決定され得る前に、本願発明の化合物を用いることを含む。

【0180】

本願明細書で使用される場合、「用量」または「投与量」は、個体が一度に摂取または個体に投与される活性成分の量をいう。例えば、40mgの用量の式Iの化合物は、一日に2回の投与計画の場合で、個体が40mgの式Iの化合物を一日に2回、例えば朝方に40mgを、夕方に40mgを摂取する状況をいう。40mgの式Iの化合物の用量は、2個またはそれ以上の投与単位、例えば、2個の20mgの錠剤形態の投与単位の式Iの化合物に、または2個の20mgのカプセル形態の投与単位の式Iの化合物に分割され得る。

【0181】

本願明細書で使用される場合、「医薬上許容されるプロドラッグ」は、生理条件下、または加溶媒分解により、特定の化合物に、あるいはかかる化合物の医薬上許容される塩に変換され得る化合物である。

【0182】

本願発明はまた、本願明細書に記載および定義される化合物の医薬上許容されるプロドラッグ、特に式Iの化合物のプロドラッグを包含する。式Iの化合物のプロドラッグは化学的または代謝学的に切断可能な基を有する誘導体であり、加溶媒分解により、または生理的条件下で、インビボにて薬理学的に活性な本願発明の化合物になる。本願発明の式Iの化合物のプロドラッグは、アミノ、ヒドロキシまたはカルボキシ基などの化合物の官能基を用いる通常の方法にて形成され得る。プロドラッグの誘導形態は、時に、溶解性、組織適合性または哺乳動物の臓器での遅延放出の利点を提供する (Bundgaard, H., Design of Prodrugs, 7 - 9, 21 - 24頁, Elsevier, Amsterdam 1985)。プロドラッグは、例えば、酸性親化合物と適当なアルコールとの反応により調製されるエステル、または

10

20

30

40

50

酸親化合物とアミンとの反応により調製されるアミドなどの当業者に周知の酸誘導体を包含する。本願発明に使用される化合物がカルボキシル基を有する場合、カルボキシル基と適当なアルコールとの反応により調製されるエステルまたはカルボキシル基と適当なアミンとの反応により調製されるアミド誘導体がプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステル誘導体はメチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N,N-ジエチルグリコールアミドエステルまたは-アセトキシエチルエステルである。本願発明に使用される化合物がヒドロキシ基を有する場合、ヒドロキシ基と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物との反応により調製されるアシルオキシ誘導体がプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシ誘導体が-OC(=O)-CH<sub>3</sub>、-OC(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC(=O)-(tert-Bu)、-OC(=O)-C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>、-OC(=O)-(m-COONa-Ph)、-OC(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COONa、-O(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>または-OC(=O)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。本願発明に使用される化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基と適当な酸ハライドまたは適当な無水混合物との反応により調製されるアミド誘導体がプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミド誘導体が-NHC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>またはNHC(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>である。

#### 【0183】

本願明細書で使用される場合、「医薬的に活性な代謝産物」は、特定の化合物またはその塩の体内での代謝作用を介して生成される薬理学的に活性な生成物を意味する。化合物の代謝産物は、当該分野にて一般的な技法を用いて同定されてもよく、その活性は本願明細書に記載されるような試験を用いて決定されてもよい。

#### 【0184】

本願明細書で使用される場合、「医薬上許容される塩」は、特定の化合物の遊離酸および塩基の生物学的効果を保持し、生物学的に、またはその他に望ましくないことのない、塩を意味する。本願発明において使用される化合物は、十分に酸性の官能基、十分に塩基性の官能基、または両方の官能基を有してもよく、したがって、多くの無機または有機塩基、または無機または有機酸と反応し、医薬上許容される塩を形成する。例示としての医薬上許容される塩は、本願発明の化合物と、鉱酸または有機酸あるいは無機塩基との反応により調製される塩、例えば、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチル-1,4-ジオン酸塩、ヘキシン1,6-ジオン酸塩、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、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ガンマ-ヒドロキシ酪酸塩、グルコール酸塩、酒石酸塩、メタン-スルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩およびマンデル酸塩を包含する。

#### 【0185】

本願明細書で使用される場合、「医薬的に許容される担体」は、医薬生成物を処方するのに用いられる崩壊剤、結合剤、充填剤および滑沢剤などの非-API (APIはActive Pharmaceutical Ingredient) 物質をいう。該物質は、合衆国食品医薬品局および歐州医療機関により推奨されるものを含め、確立された国際基準に基づいてヒトに投与するのに安全であるのが一般的である。

#### 【0186】

本願発明はまた、例えば、水との溶媒和物、例えば水和物、またはメタノール、エタノールまたはアセトニトリルなどの有機溶媒との溶媒和物、すなわち、各々、メタノール和

10

20

30

40

50

物、エタノール和物またはアセトニトリル和物などの溶媒和された形態の、あるいは多形態の形態の、固体形態の式 I の化合物を包含する。

【 0 1 8 7 】

当業者により理解されるように、置換基のリストの特定の可変基は反復的であり（同じ置換基について別の名称があり）、そのリストの他の語に対する総称であり、および／または他の語との関連で部分的に重複する。本願発明の化合物において、当業者は、置換基が多くの位置で残りの分子と結合し、好ましい位置が実施例に示されていることを理解する。

【 0 1 8 8 】

加えて、式 I または I' の化合物は不斉炭素原子を含有し、したがってラセミ形態および光学活性な形態にて存在しうる。かくして、光学異性体またはエナンチオマーまたはラセミ体、互変異性体およびジアステレオマーもまた、式 I または I' の化合物に含まれる。本願発明の方法は、かかる異性体およびその混合物の使用を包含する。エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物の分離方法は当業者に周知である。さらには、ラセミ形態は、例えば、分別結晶、ジアステレオマー誘導体の分離または結晶化、あるいはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的手段により分割され得る。個々の光学異性体は、例えば、光学活性な酸との塩を形成し、つづいて結晶化するなどの一般的な方法を用いてラセミ体より得ることができる。本願発明は、式 I または I' に記載の化合物の単離されたラセミまたは光学活性な形態、またはその混合物を包含する。一の態様において、本願発明の化合物は、トランス - フェニルシクロプロピルアミンのようにシクロプロピル環についてトランス配置を有する。一の態様において、本願発明の化合物は、シス - フェニルシクロプロピルアミンのようにシクロプロピル環についてシス配置を有する。好ましい態様において、式 I または I' の化合物はトランス配置を有する。

【 0 1 8 9 】

典型的には、式 I または I' の化合物は、全体重に基づいて、一日当たり約 0.01 μg / kg ないし 100 mg / kg の量で効果的である。活性成分は一度に投与されてもよく、あるいはより少ない用量の複数の回数に分割し、所定の間隔で投与されてもよい。各投与の適切な投与単位は、例えば、約 1 μg ないし 約 200 mg、好ましくは約 5 μg ないし 約 100 mg とすることができる。

【 0 1 9 0 】

上記した用量の範囲は単なる例示であり、本願発明の範囲を限定するものでないことが利用されよう。各活性化合物について治療的に効果的な量は、限定されるものではないが、使用される各活性化合物の量、患者の体内での活性化合物の安定性、緩和される症状の重篤度、治療される患者の総重量、投与経路、体による活性化合物の吸収の容易性、分布および排出、治療される患者の年齢および感受性等を含む、種々の因子で変化し得、そのことは当業者に明らかであろう。投与量は種々の因子として経時的に調節され得る。

【 0 1 9 1 】

経口送達の場合、活性化合物は、結合剤（例、ゼラチン、セルロース、ガムトラガカルト）、賦形剤（例、澱粉、ラクトース）、滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素）、崩壊剤（例、アルギン酸塩、ブリモゲルおよびトウモロコシ澱粉）および甘味剤または矯臭剤（例、グルコース、シュークロース、サッカリン、サリチル酸メチルおよびペパーミント）などの医薬上許容される担体を含む、製剤に配合され得る。該製剤は密封ゼラチンカプセルまたは圧縮錠剤の形態にて経口デリバリーされ得る。カプセルおよび錠剤は通常の技法にて調製され得る。カプセルまたは錠剤はまた、当該分野にて公知の種々のコーティングで被覆し、カプセルおよび錠剤の風味、色相および形状を修飾することができる。加えて、脂肪油などの液体担体もカプセルに含めることができる。

【 0 1 9 2 】

適当な経口製剤はまた、懸濁液、シロップ、チューインガム、ウェバー、エリキシル等の形態であり得る。所望により、特定の形態のフレーバー、味、色相および形状を修飾するための通常の物質を含めることもできる。加えて、燕下できない患者にて腸栄養管で都

10

20

30

40

50

合よく投与するために、活性化合物は、オリーブ油、トウモロコシ油およびサフラワー油などの許容可能な脂溶性植物油に溶かすことができる。

【0193】

活性成分はまた、溶液または懸濁液の形態にて、または使用前に溶液または懸濁液の形態に変換可能な脂溶性形態にて非経口投与され得る。かかる製剤にて、滅菌水および生理食塩水などの希釀剤または医薬上許容される担体を用いることができる。他の一般的な溶媒、pH緩衝液、安定化剤、抗菌剤、界面活性化剤および酸化防止剤はすべて配合され得る。例えば、有用な成分は、塩化ナトリウム、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩緩衝液、グリセリン、デキストロース、固定油、メチルパラベン、ポリエチレングリコール、ブロピレングリコール、重硫酸ナトリウム、ベンジルアルコール、アスコルビン酸等を包含する。非経口製剤はバイアルおよびアンプルなどの通常の容器にて貯蔵され得る。

10

【0194】

局所投与経路は、鼻、頬、粘膜、直腸または膣投与を包含する。局所投与の場合、活性化合物はローション、クリーム、軟膏、ゲル、散剤、ペースト、スプレー、懸濁液、滴剤およびエアロゾルに処方され得る。かくして、1または複数の増粘剤、保湿剤および安定化剤を製剤に含めることができる。かかる物質の例として、ポリエチレングリコール、ソルビトール、キサンタンガム、ペトロラクタム、蜜蠍または鉛油、ラノリン、スクアレン等が挙げられるが、これらに限定されない。局所投与の特定の形態は経皮パッチによりデリバリーされる。経皮パッチの調製方法は、例えば、Brownら、(1988) Ann. Rev. Med. 39: 221-229に開示されており、それを出典明示により本願明細書の一部とする。

20

【0195】

活性化合物を徐放するための皮下移植もまた適切な投与経路であってもよい。これは、活性化合物を適切な製剤にて皮下空間に、例えば、腹部前壁の下方に移植するための外科的操作を必要とする。例えば、Wilsonら (1984) J. Clin. Psych. 45: 242-247を参照のこと。ヒドロゲルが活性化合物の徐放用の担体として使用され得る。ヒドロゲルは当該分野にて一般に使用される。それらは典型的には高分子量の生体適合性ポリマーをネットワークに架橋することで製造され、それは水中で膨潤し、ゲル様物質を形成する。好ましくは、ヒドロゲルは生分解性または生体吸収可能である。本願発明の目的のためには、ポリエチレングリコール、コラーゲンまたはポリ(グリコール-コ-L-乳酸)ヒドロゲルで作製されるヒドロゲルが有用である。例えば、Phillipsら (1984) J. Pharmaceut. Sci. 73: 1718-1720を参照のこと。

30

【0196】

従って、式IまたはI'の化合物あるいは式IまたはI'の化合物と医薬上許容される担体とを含む医薬組成物は、全身的/末梢的に、または所望の作用部位で、限定されるものではないが、1または複数の、経口(例、錠剤、カプセルとして、または体内摂取可能な溶液として)、局所(例、経皮、鼻内、眼、頬および舌下)、非経口(例、注射技法または注入技法を用いる、例えば注射による、例、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、髄腔内、囊内、囊下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、クモ膜下または胸骨内、例えば、デポー移植片、例えば、皮下または筋肉内による)、肺(例、例えば口または鼻を介してエアロゾルを用いる吸入または注入療法による)、胃腸、子宮内、眼内、皮下、眼(硝子体内またはカメラ内(intracameral)を含む)、直腸および膣を含む、一般的な投与経路により、投与され得る。

40

【0197】

活性成分はまた、水可溶性で非免疫原性の非ペプチド高分子量ポリマーにコンジュゲートし、ポリマー-コンジュゲートを形成させることもできる。例えば、活性化合物はポリエチレングリコールに共有して連結し、コンジュゲートを形成する。典型的には、かかるコンジュゲートは可溶性、安定性の改善、および毒性および免疫原性の減少を示す。かくして、患者に投与した場合に、コンジュゲートの活性化合物は体内での半減期が長く、より大きな効能を示し得る。一般に、Burnham (1994) Am. J. Hosp. Pharm. 15: 210-218を参照のこと。PEG化蛋白が、現在、他の治療的使用に代わり、蛋白置換療法にて使用さ

50

れている。例えば、PEG化インターフェロン(PEG-INTRON A(登録商標))がB型肝炎を治療するのに臨床的に使用される。PEG化アデノシンデアミナーゼ(ADAGEN(登録商標))が重症複合型免疫不全疾患(SCID)を治療するのに使用される。PEG化L-アスパラギナーゼ(ONCAPSPAR(登録商標))が急性リンパ芽球性白血病(ALL)を治療するのに使用される。ポリマーと活性化合物および/またはポリマーそれ自体との間の共有連結は生理的条件下で加水分解により分解可能であることが好ましい。「プロドラッグ」として知られるかかるコンジュゲートは体内で活性化合物を容易に放出し得る。活性化合物の制御放出はまた、活性成分を当該分野にて一般に知られるマイクロカプセル、ナノカプセルまたはヒドロゲルに組み入れることで達成され得る。本願発明の化合物の他の医薬上許容されるプロドラッグは、限定されるものではないが、エステル、カルボネート、チオカルボネート、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第三アミンの四級誘導体、N-マンニッチ塩基、シップ塩基、アミノ酸コンジュゲート、リン酸エステル、金属塩および硫酸エステルを包含する。

## 【0198】

リポソームはまた、本願発明の活性化合物の担体として使用され得る。リポソームはコレステロール、リン脂質、脂肪酸およびその誘導体などの種々の脂質でできているミセルである。種々の修飾脂質も用いることができる。リポソームは活性化合物の毒性を下げ、その安定性を上げることができる。活性成分をその中に含有するリポソーム懸濁液の調製方法は当該分野にて一般に知られている。例えば、米国特許第4,522,811号；Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976)を参照のこと。

## 【0199】

該活性化合物はまた、同じ症状を相乘的に治療または予防するか、あるいは出来る限り本願発明の活性化合物の作用に干渉しないか、悪影響を及ぼさないように、治療される患者の別の疾患または症状に効果的である、もう一つ別の活性物質と組み合わせて投与され得る。かかる他の活性剤は、限定されるものではないが、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗血栓剤、心血管剤、コレステロール降下剤、抗癌剤、高血圧剤等を包含する。

## 【0200】

本願発明の化合物と組み合わせて、または本願発明の方法に用いることのできる抗腫瘍剤の例は、一般に、適切には、アルキル化剤、抗代謝産物、エピドフィロトキシン(epidophyllotoxin)、抗腫瘍性酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、プロカルバジン、ミトキサンtron、白金配位錯体、生物応答修飾剤および成長阻害剤、ホルモン/抗ホルモン治療薬および造血成長因子を包含する。抗腫瘍剤の例示的な種類は、アントラサイクリン、ビンカ薬、ミトマイシン、ブレオマイシン、細胞傷害性ヌクレオシド、エポチロン、ジスコデルモリド、ブテリジン、ジイネンおよびポドフィロトキシンを包含する。これら種類で特に有用なものは、例えば、カルミノマイシン、ダウノルビシン、アミンブテリン、メトトレキセート、メトブテリン、ジクロロメトトレキセート、ミトマイシンC、プロフィロマイシン、5-フルオロウラシル、6-メルカブトプリン、ゲムシタビン、サイトシンアラビノシド、ポドフィロトキシンまたはポドフィロトキシン誘導体、例えばエトポシド、エトポシドリン酸塩またはテニポシド、メルファラン、ビンプラスチック、ビンクリスチントキシン、ビンデシン、ロイロシン、パクリタセル等を包含する。他の有用な抗腫瘍剤は、エストラムスチン、カルボプラチニン、シクロホスファミド、ブレオマイシン、ゲムシチビン、イホサミド、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテバ、シタラビン、イダトレキサート、トリメトレキサート、ダカルバジン、L-アスパラギナーゼ、カンブトテシン、CPT-11、トポテカン、アラ-C、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロンおよびインターロイキンを包含する。

## 【0201】

かくして、一の実施態様において、本願発明の化合物、特に式IまたはI'の化合物は他の治療薬と組み合わせて使用され得る。該化合物を同じ疾患に対して活性な第二治療薬

10

20

30

40

50

と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は該化合物を単独で使用する場合の用量とは異なるかもしれない。本願発明の化合物と他の薬剤との併用は、他の薬剤を本願発明の化合物と一緒に投与することを含む。かかる投与は同時/付隨の投与を含んでもよい。しかしながら、連続的/別々の投与も考えられる。

【0202】

好ましくは、本願発明の化合物と組み合わせて投与される第二治療薬は抗癌剤である。本願発明の化合物と組み合わせて投与される抗癌剤は：腫瘍血管形成阻害剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤、上皮成長因子受容体キナーゼ阻害剤または血管内皮成長因子受容体キナーゼ阻害剤）；細胞傷害剤（例えば、抗代謝産物、例、プリンおよびピリミジンアナログ抗代謝産物）；抗有糸分裂剤（例えば、微小管安定化薬または抗有糸分裂アルカロイド）；白金配位錯体；抗腫瘍抗生物質；アルキル化剤（例えば、ナイトロジエンマスターードまたはニトロソウレア）；内分泌剤（例えば、アドレノカルチコステロイド、アンドロゲン、抗アンドロゲン、エストロゲン、抗エストロゲン、アロマターゼ阻害剤、ゴナドトロビン放出ホルモンアゴニストまたはソマトスタチンアナログ）；または過剰発現される酵素または受容体を標的とする、および/さもなければ、腫瘍細胞での制御できない特定の代謝経路に関する化合物（例えば、ATPおよびGTPホスホジエステラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、蛋白キナーゼ阻害剤（セリン、トレオニンおよびチロシンキナーゼ阻害剤等（例えば、アベルソン蛋白チロシンキナーゼ））および種々の成長因子、その受容体およびキナーゼ阻害剤（上皮成長因子受容体キナーゼ阻害剤、血管内皮成長因子受容体キナーゼ阻害剤、線維芽細胞成長因子阻害剤、インスリン様成長因子受容体阻害剤および血小板誘導成長因子受容体キナーゼ阻害剤など））；メチオニン；アミノペプチダーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、シクロオキシゲナーゼ-1またはシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤）；またはトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポイソメラーゼI阻害剤またはトポイソメラーゼII阻害剤）であってもよい。

10

【0203】

本願発明の化合物と組み合わせて投与される抗癌剤として用いることのできるアルキル化剤は、例えば、ナイトロジエンマスターード（シクロホスファミド、メクロレタミン（クロルメチン）、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、ベンダムスチンまたはトロホスファミド）、ニトロソウレア（カルムスチン、ストレプトゾシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、プレドニムスチン、ラニムスチンまたはセムスチン等）、アルキルスルホネート（ブスルファン、マンノスルファンまたはテレオスルファン等）、アジリジン（ヘキサメチルメラミン（アルトレタミン）、トリエチルエネラミン、ThioTEPA（N,N',N'-トリエチレンチオホスホラミド）、カルボクオンまたはトリアジクオン等）、ヒドラジン（プロカルバジン等）、トリアゼン（ダカルバジン等）またはイミダゾテトラジン（テモゾロミド等）であってもよい。

20

【0204】

本願発明の化合物と組み合わせて投与される抗癌剤として用いることのできる白金配位錯体は、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチンまたはトリプラチンテトラニトレートであってもよい。

30

【0205】

本願発明の化合物と組み合わせて投与される抗癌剤として用いることのできる細胞傷害剤は、例えば、抗代謝産物、例えば葉酸アナログ抗代謝産物（アミノブテリン、メトトレキセート、ペメトレキセドまたはラルチトレキセド等）、プリンアナログ抗代謝産物（クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、6-メルカプトプリン（アザチオプリンからのプロドラッグを含む）、ペントスタチンまたは6-チオグアニン）およびピリミジンアナログ抗代謝産物（シタラビン、デシタラビン、5-フルオロウラシル（カペシタビンおよびテガフルからのプロドラッグを含む）、フロクリ、ゲムシタビン、エノシタビンまたはサバシタビン）であってもよい。

【0206】

40

50

本願発明の化合物と組み合わせて投与される抗癌剤として用いることのできる抗有糸分裂剤は、例えば、タキサン（ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル／タキソールまたはテゼタキセル等）、ピンカアルカロイド（ピンプラスチン、ピンクリスチン、ピンフルニン、ピンデシンまたはビノレルピン等）、エポチロン（エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エポチロンEまたはエポチロンF等）またはエポチロンBアナログ（イキサベピロン／アザエポチロンB等）であってもよい。

【0207】

本願発明の化合物と組み合わせて投与される抗癌剤として用いることのできる抗腫瘍抗生物質は、例えば、アントラサイクリン（アクラルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシンまたはゾルビシン等）、アントラセネジオン（ミトキサントロンまたはピキサントロン等）またはストレプトマイシンより単離される抗腫瘍抗生物質（アクチノマイシン（アクチノマイシンDを含む）等）、ブレオマイシン、ミトマイシン（ミトマイシンCを含む）またはブリカマイシン）であってもよい。

【0208】

本願発明の化合物と組み合わせて投与される抗癌剤として用いることのできるチロシンキナーゼ阻害剤は、例えば、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマサニブ、ソラフェニブ、スニチニブまたはバンデタニブであってもよい。

【0209】

本願発明の化合物と組み合わせて投与される抗癌剤として用いることのできるトポイソメラーゼ阻害剤は、例えば、トポイソメラーゼI阻害剤（イリノテカン、トポテカン、カムプロテシン、ベロテカン、ルビテカンまたはラメラリンD等）またはトポイソメラーゼII阻害剤（アムサクリン、エトポシド、エトポシドリン酸塩、テニポシドまたはドキソルビシン等）であってもよい。

【0210】

さらなる抗癌剤が、本願発明の化合物と組み合わせて使用されてもよい。該抗癌剤は、TNF関連アポトーシス誘発性リガンド（TRAIL）、タモキシフェン、アムサクリン、ベキサロテン、エストラムスチン、イロフルベン、トラベクテジン、セツキシマブ、パニツムマブ、トシツモマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、アルボシジブ、セリシクリブ、アミノルブリン酸、メチルアミノルブリネート、エファプロキシラル、ポルフィメールナトリウム、タラポルフィン、テモポルフィン、ベルテポルフィン、アリトレチノイン、トレチノイン、アナグレリド、アルセニックトリオキシド、アトラセンタン、ボルテゾミブ、カルモフル、セレコキシブ、デメコルシン、エレスクロモール、エルサミトルシン、エトグルシド、ロニダミン、ルカントン、メソプロコール、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメルセン、オマセタキシン、シチマジン、セラデノベック、テグフル、テストラクトン、チアゾフリン、チピファルニブおよびボリノスタットなどの生体または化学分子を含んでもよい。

【0211】

増殖疾患に関する、癌または腫瘍マーカー／因子／サイトカインに拮抗して定方向性の抗体、抗体フラグメント、抗体構築物（例えば、単鎖構築物）および／または修飾抗体（CDRグラフト抗体、ヒト化抗体、「完全ヒト化」抗体等）などの生物学的薬剤も本願発明の化合物での共同治療方法にて利用することができる。かかる生体分子の例が抗-HER2抗体（例、トラスツズマブ、Herceptin（登録商標））、抗-CD20抗体（例、リツキシマブ、Rituxan（登録商標）、MabThera（登録商標）、Reditux（登録商標））、抗-CD19/CD3構築物（例、EP-A-1071752を参照のこと）および抗-TNF抗体である（例、Taylor PC. Antibody therapy for rheumatoid arthritis. Curr Opin Pharmacol. 2003. 3 (3) : 323-328を参照のこと）。本願発明の化合物での共同治療方法にて利用することができる、さらなる抗体、抗体フラグメント、抗体構築物および

10

20

30

40

50

/ または修飾抗体が、Taylor PC. *Curr Opin Pharmacol.* 2003. 3 (3) : 323-328 ; Roxana A. *Maedica.* 2005. 1 (1) : 63-65に開示されている。

【0212】

上記されている組み合わせは医薬製剤の形態にて用いるために提供されるのが都合がよい。かかる組み合わせの個々の成分は、いずれか都合のよい経路にて、別々の、または組み合わせた医薬製剤にて、連続して、または同時に / 付随して投与されてもよい。連続して投与される場合、本願発明の化合物または第二の治療薬のいずれが最初に投与されてもよい。同時に投与される場合、該組み合わせは同じまたは異なる医薬組成物のいずれで投与されてもよい。同じ製剤中で組み合わせられる場合、2種の化合物は相互に安定し、該製剤の他の成分と適合しなければならないことが理解されよう。別々に処方される場合、それらは、都合よくは当該分野の化合物について知られている方法にて、いずれの都合のよい製剤にて提供されてもよい。

10

【0213】

もう一つ別の実施態様において、本願発明の化合物、特に式IまたはI'の化合物は、放射線療法などの物理療法と組み合わせて投与される。放射線療法は該化合物の投与の前、後または同時に開始されてもよい。例えば、放射線療法は該化合物の投与の1ないし10分後、1ないし10時間後または24 - 72時間後に開始されてもよい。これらの時間枠は限定的なこととして解釈されるべきではない。対象は放射線、好ましくはガンマ放射線に曝され、それにより放射線が、数時間、数日間および / または数週間にわたって単回投与または複数回投与にて提供されてもよい。ガンマ放射線は、標準的な用量および方法を用いる通常の放射線療法にしたがって送達されてもよい。理論に縛られるものではないが、本願発明の化合物は、細胞、特に癌または腫瘍細胞などの望ましくない増殖性 / 過増殖性細胞を物理的療法、例えば放射線療法に感受性にするのに使用される。

20

【0214】

したがって、本願発明は、癌の治療または予防に用いるための、式IまたはI'の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物、あるいは上記した存在を医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物であって、抗増殖剤、抗癌剤、細胞増殖抑制剤、細胞傷害剤および / または放射線療法と組み合わせて投与される、化合物または医薬組成物に関する。

30

【0215】

本願発明に関して、治療または予防を必要とする対象 / 患者などの「対象」または「患者」または「個体」は動物、脊椎動物、哺乳動物、齧歯動物（例、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ（例、マウス）、イヌ（例、ドッグ）、ネコ（例、キャット）、ウマ（例、ホース）、靈長類、サル（例、モンキーまたは類人猿）、モンキー（例、マーモセット、ヒヒ）、類人猿（例、ゴリラ、チンパンジー、オラウータン、テナガザル）またはヒトであってもよい。「動物」、「哺乳動物」等の語の意味は、当該分野にて周知であり、例えば、Wehner und Gehring (1995 ; Thieme Verlag) より推定され得る。本願発明に関して、経済的、農学的または学的に重要である動物が処置されるべきと考える。科学的に重要な有機体は、限定されるものではないが、マウス、ラットおよびウサギを包含する。農学的に重要な動物の例はヒツジ、ウシおよびブタであるが、限定されるものではなく、例えば、ネコおよびイヌは経済的に重要な動物であると考えられる。好ましくは、対象 / 患者 / 個体は哺乳動物である。より好ましくは、対象 / 患者 / 個体はヒトである。

40

【0216】

一般的合成経路の記載

本願発明の化合物は、スキーム1、2、3、4、5、6および7に記載の一般的経路により合成され得る。

【0217】

図1（スキーム1：DCM（ジクロロメタン）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド））に示されるように、市販の（トランス）-2-フェニルシクロプロパンアミン塩酸

50

塩と市販のナトリウムメトキシドの室温での溶媒としてメタノールを用いる反応により、式(II)の(トランス)-2-フェニルシクロプロパンアミン遊離塩基が得られる。対応するシスフェニルシクロプロピルアミン誘導体ならびに個々のジアステレオマー((1S, 2S)、(1R, 2R)、(1S, 2R)および(1R, 2S))を用いて、対応する立体化学配置を有する本願発明の化合物を生成することができる。これらのシクロプロパンアミンを市販のクロロアセトアルデヒドと乾燥モレキュラーシーブの存在下で溶媒としてのジクロロメタンを用いて反応させ、対応するイミン誘導体を得、それを還元剤としてのシアノ水素化ホウ素ナトリウムと反応させて、式(III)のN-(2-クロロエチル)-N-[ (トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミンの形成を誘導する。式(IV)の市販のアミンを、このクロロ誘導体、塩基としての炭酸カリウムおよび溶媒としてのN,N-ジメチルホルムアミドを用いてアルキル化し、本願発明の対象でもある、式(V)のN-[ (トランス)-2-フェニルシクロプロピル]エタン-1,2-ジアミン誘導体を形成する。溶媒としてジエチルエーテルを用い、ジエチルエーテル中2M塩酸を添加して、上記した本願発明の対象でもある、式(VI)のN-[ (トランス)-2-フェニルシクロプロピル]エタン-1,2-ジアミン誘導体の対応する塩酸塩を形成する。  
。

#### 【0218】

フェニル部分が置換されているフェニルシクロプロピル基(スキーム2にて水素と異なるR基)を含有するか、またはヘテロアリールシクロプロピル基を含有する誘導体は、適当な出発物質を用いてスキーム2に記載の一般的経路に従って合成され得る。

#### 【0219】

図2(スキーム2; DMSOはジメチルスルホキシドである)に示されるように、式(VII)の市販のニトロスチレンを、ヨウ化トリメチルスルホニウムおよびtert-ブチル酸カリウムを用いるシクロプロパン化反応に供する。式Iのニトロスチレンのヘテロアリールアナログを用い、(A)がスキーム2に示されるようにフェニル基の代わりにヘテロアリールである、本願発明の化合物を生成することができる。式(VIII)の得られたニトロシクロプロピル誘導体のニトロ基をついで亜鉛/塩酸を用いて還元し、式(IX)のシクロプロピルアミン誘導体を得る。式(IX)のこれらの化合物をジ炭酸t-ブチルと、塩基としてトリエチルアミンを、溶媒としてジクロロメタンを用い、室温で反応させて、式(X)の中間体を高収率で得る。式(X)の誘導体を市販の式(XI)の誘導体で、塩基としてNaHを、溶媒としてDMFを用いてアルキル化し、式(XII)の中間体を得る。Boc-基をHCl/ジオキサンを用いて脱保護し、本願発明の対象でもある、式(XIII)の誘導体を形成する。

#### 【0220】

図3(スキーム3; ACNはアセトニトリルである)に示されるように、中間体H(X-Br)を式(XI)の市販の誘導体と、塩基としてNaHを、溶媒としてDMFを用いて反応させ、式(XII-Br)の中間体を得る。Boc-基をHCl/Et<sub>2</sub>Oを用いて脱保護し、式(XIII-Br)の誘導体を形成する。これらのN-[ (トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル]エタン-1,2-ジアミン誘導体(XII)を式(XIV)の市販のボロン酸誘導体と、溶媒としてアセトニトリルおよび水を、塩基として炭酸カリウムを、触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いて反応させ、本願発明の対象でもある、N-[ (トランス)-2-(ビフェニル-4-イル)シクロプロピル]エタン-1,2-ジアミン誘導体(XV)を形成する。

#### 【0221】

図4(スキーム4: ACNはアセトニトリルである)に示されるように、中間体H(X-Br)を市販の式(XIV)のボロン酸誘導体と、溶媒としてアセトニトリルおよび水を、塩基として炭酸カリウムと、触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いて反応させ、式(XVI)の化合物を形成する。Boc-基をHCl/Et<sub>2</sub>Oを用いて脱保護し、式(XVII)の誘導体を形成する。これらの(トランス)

10

20

30

40

50

) - 2 - (ビフェニル - 4 - イル) シクロプロパンアミン誘導体を市販のクロロアセトアルデヒドと、乾燥モレキュラーシーブの存在下で、溶媒としてジクロロメタンを用いて反応させ、対応するイミン誘導体を得、それを還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、式(XVII)の(トランス)-2-(ビフェニル-4-イル)-N-(2-クロロエチル)シクロプロパンアミン誘導体を得る。これらの生成物を市販の式(IV)のアミンで、塩基としてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を、溶媒としてDMFを用い、本願発明の対象でもある、N-(トランス)-2-(ビフェニル-4-イル)シクロプロピル)エタン-1,2-ジアミン誘導体(XV)を形成する。

## 【0222】

図5(スキーム5: ACN(アセトニトリル)、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、THF(テトラヒドロフラン))に示されるように、市販の式(XIX)アルデヒドを、テトラヒドロフラン中でトリエチルホスホニアセテートおよびカリウムtert-ブトキシドを用い、0でHorner-Wadsworth-Emmons反応に供し、式(XX)のアクリル酸エチル誘導体を得、それを溶媒としてジメチルスルホキシド中で、ヨウ化トリメチルスルホキソニウムおよび水素化ナトリウムを用いてシクロプロパン化反応に供し、((1S,2R)および(1R,2S)に相当する個々のジアステレオマーを用いることができるが、トランス((1S,2R)、(1R,2S))混合物である)式(XXI)の(トランス)-エチルシクロプロパンカルボキシレート誘導体を得る。対応する式(XXII)の(トランス)-シクロプロパンカルボン酸誘導体への加水分解はMeOH中NaOHを用いて行った。最初にクロロギ酸エチルおよびトリエチルアミンとアセトン中で反応させ、次にアジ化ナトリウムと水中で反応させ、式(XXIII)の(トランス)-シクロプロパンカルボニルアジド誘導体の形成を導く。tert-ブタノールとの反応は式(XXIV)の(トランス)-シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル誘導体の形成をもたらす。市販の式(XXV)のボロン酸誘導体と、溶媒としてアセトニトリルおよび水を、塩基として炭酸カリウムを、および触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いて反応させ、式(XXVI)の(トランス)-シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル誘導体の形成を導く。溶媒としてジエチルエーテルを用いて、Boc-基をジエチルエーテル中2M HClで脱保護し、式(XXVII)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体の対応する塩酸塩の形成を導く。溶媒としてジクロロメタンを用いて、市販のクロロアセトアルデヒドと反応させ、対応するイミン誘導体を得、それを還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、式(XXVIII)のクロロエチルシクロプロパンアミン誘導体の形成を導く。これらの生成物を市販の式(IV)のアミンで、塩基としてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を、溶媒としてDMFを用いてアルキル化し、本願発明の対象でもある、式(XXIX)の誘導体を形成する。

## 【0223】

図6(スキーム6: ACN(アセトニトリル)、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、DPPA(ジフェニルホスホリルアジド)、MEM-C1(メトキシエトキシメチルクロリド)、p-TsOH(p-トルエンスルホン酸)、THF(テトラヒドロフラン))に示されるように、式(XXX)の市販のアルデヒドと、塩化メトキシエトキシメチルを、アセトン中、塩基として炭酸カリウムを用いて反応させ、式(XXXI)のアルデヒド誘導体を形成する。つづいてテトラヒドロフラン中でトリエチルホスホニアセテートおよびカリウムtert-ブトキシドを用い、0でHorner-Wadsworth-Emmons反応に供し、式(XXXII)のアクリル酸エチル誘導体を得、それを溶媒としてジメチルスルホキシド中で、ヨウ化トリメチルスルホキソニウムを用いてシクロプロパン化反応に供し、((1S,2R)および(1R,2S)に相当する個々のジアステレオマーを用いることができるが、トランス((1S,2R)、(1R,2S))混合物である)式(XXXIII)の(トランス)-エチルシクロプロパンカルボキシレート誘導体を得る。対応する式(XXXIV)の(トランス)-シクロプロパンカルボン酸誘導体への加水分解はMeOH中NaOHを用いて行った。tert-ブタノール中、ジフェニルホスホリルアジドとの反応は式(XXXV)の(トランス)-シクロプロピ

10

20

30

40

50

ルカルバミン酸tert-ブチル誘導体の形成をもたらす。エタノール中でのp-トルエンスルホン酸を用いる脱保護は、式(XXXXVI)の誘導体の形成を導く。塩基としてトリエチルアミンを用いて、テトラヒドロフラン中、ジ炭酸t-ブチルと反応させ、式(XXXVII)の(トランス)-シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル誘導体に導く。式(XXXVIII)の市販のプロミド誘導体で、塩基として炭酸カリウムを、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミドを用いてアルキル化し、式(XXXIX)の誘導体を形成する。これらの化合物と、式(XXV)の市販のボロン酸誘導体との、溶媒としてアセトニトリルおよび水を、塩基として炭酸カリウムを、および触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いる反応は、式(XL)の(トランス)-シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル誘導体の形成をもたらす。Boc基の、溶媒としてジエチルエーテルを用いる、ジエチルエーテル中2M HClでの脱保護は、式(XLI)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体の対応する塩酸塩の形成を導く。市販のクロロアセトアルデヒドと、溶媒としてジクロロメタンを用いて反応させ、対応するイミン誘導体を得、それを還元剤としてのシアノ水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、式(XLII)のクロロエチルシクロプロパンアミン誘導体を得る。これら生成物を、式(IV)の市販のアミンで、塩基としてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を、溶媒としてDMFを用いてアルキル化し、本願発明の対象でもある、式(XLIII)の誘導体の形成を導く。

## 【0224】

図7(スキーム7: DCM(ジクロロメタン)、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、MEM-Cl(メトキシエトキシメチルクロリド)、p-TsOH(p-トルエンスルホン酸)、THT(テトラヒドロフラン)に示されるように、式(XLIV)の市販のアルデヒドを、アセトン中、塩化メトキシエトキシメチルと、塩基として炭酸カリウムを用いて反応させ、式(XLV)のアルデヒド誘導体の形成に導く。この生成物をニトロメタンおよび酢酸アンモニウムとテトラヒドロフラン中で反応させ、式(XLVI)のニトロビニル誘導体を得る。溶媒としてジメチルスルホキシド中でヨウ化トリメチルスルホキソニウムおよび水素化ナトリウムを用いるシクロプロパン化反応に供し、((1S,2R)および(1R,2S)に相当する個々のジアステレオマーを用いることができるが、トランス((1S,2R)、(1R,2S))混合物である)式(XLVII)の(トランス)-ニトロシクロプロパン誘導体の形成に導く。ついで、ニトロ基を塩酸中亜鉛を用いて還元し、式(XLVIII)の(トランス)-シクロプロピルアミン誘導体を得る。エタノール中のp-トルエンスルホン酸を用いる脱保護に付し、式(XLIX)の誘導体の形成を導く。テトラヒドロフラン中、塩基としてトリエチルアミンを用いてジ炭酸t-ブチルと反応させ、式(L)の(トランス)-シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチルを得る。式(XXXVII)の市販のプロミド誘導体で、塩基として炭酸カリウムを、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミドを用いてアルキル化し、式(L1)の誘導体を形成する。Boc-基を溶媒としてジエチルエーテルを用いるジエチルエーテル中2M HClで脱保護し、式(LII)の(トランス)-シクロプロパンアミン誘導体の対応する塩酸塩の形成を導く。市販のクロロアセトアルデヒドと、溶媒としてジクロロメタンを用いて反応させ、対応するイミン誘導体を得、それを還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、式(LIII)のクロロエチルシクロプロパンアミン誘導体の形成を導く。これらの生成物を式(IV)の市販のアミンで、塩基としてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>および溶媒としてDMFを用いてアルキル化し、本願発明の対象でもある、式(LIV)の誘導体の形成を導く。

## 【0225】

## 実施例

以下の実施例の化合物の構造に対応する名称を付すのに用いたプログラムはMDL ISIS Draw 2.5 (ISIS Draw add-in用のACD/Nameを用いる)またはChem3D Pro (CambridgeSoft製のChem3D Ultra version 11.0.1)であった。このプログラムは該分子をその入力構造の配置により(1S,2R)配置を命名し、該プログラムにより特定される(1S,2R)なる語の代わりに「トランス」なる語が用いられる。以下

の実施例に記載される構造はフェニルシクロプロピルアミン核のシクロプロピル炭素原子について一の特定の立体化学配置 (1S, 2R) を有するものとして示される。実施例で合成される化合物はすべて配置 (1R, 2S) と (1S, 2R) の両方を有する混合物であり、いわゆる、シクロプロピル環系のシクロプロピル環について「トランス」である。これは使用する出発物質のフェニルシクロプロピルアミンが「トランス」であることによるものである。シス配置の出発物質または個々のジアステレオマーを用いることができ、それらは市販されているか、合成可能であることが理解されよう。かくして、本願発明は、シクロプロピル環について特定の立体化学配置を有する化合物、例えば、トランス ((1R, 2S) および (1S, 2R)) およびシス ((1R, 2R) および (1S, 2S)) または個々のそのジアステレオマーに関する。フェニルシクロプロピルアミンのシクロプロピル環について好ましい立体化学配置はトランスである。 10

## 【0226】

実施例の化合物はまた、塩の形態にて合成または提供され得る。当業者は、実施例の塩を含め、塩の形態にすること、および/または本願発明の塩の形態を変換することに気付いており、その能力を有する。ある種の場合には、本願発明の化合物は、実施例の化合物を含め、遊離塩基と比べて、塩の形態としてより安定であり得る。

## 【0227】

名称と構造式の間で対立する場合には、構造式を支配的な定義とする。

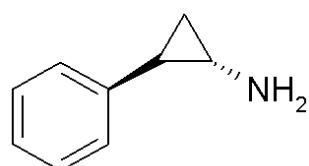
## 【0228】

本願明細書に記載の合成スキームに関して、以下の中間体（およびその類似する中間体または誘導体）は次の操作を用いて製造され得る。 20

## 【0229】

中間体 A：(トランス)-2-フェニルシクロプロパンアミン

## 【化4】



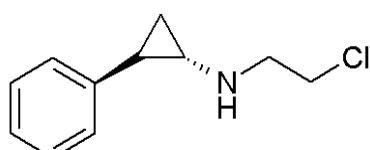
## 【0230】

NaOME (0.80 g, 11.8ミリモル) を (トランス)-2-フェニルシクロプロパンアミン塩酸塩 (2.00 g, 11.8ミリモル) のMeOH (40 mL) 中溶液に加え、1時間攪拌した。溶媒を除去して乾固させた。 30

## 【0231】

中間体 B：N-(2-クロロエチル)-N-[ (トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミン

## 【化5】



## 【0232】

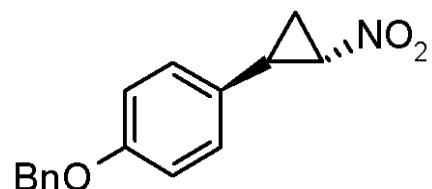
上記で得られた (トランス)-2-フェニルシクロプロパンアミンを、活性化され、乾燥したモレキュラーシーブ (3) に加え、真空とアルゴンのサイクルを数回行った。DCM (120 mL) を加え、攪拌し、クロロアセトアルデヒド (1.5 mL, 12.0ミリモル) を添加し、4時間攪拌した。反応物を0℃に冷却し、NaBH3CN (0.88 g, 14.0ミリモル) を添加した。混合物を室温で一夜攪拌した。NH4Cl (20 mL) を添加し、有機相を抽出し、MgSO4で乾燥させて濾過した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - MTBE 70:30) で精製し、1.68 g (8.56 50

ミリモル) の N - (2 - クロロエチル) - N - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル] アミンを得た。收率: 72%  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.01 (q, 1H)、1.08 (quin, 1H)、1.93 (m, 1H)、2.37 (quin, 1H)、3.08 (t, 2H)、3.67 (t, 2H)、7.04 (d, 2H)、7.15 (t, 1H)、7.25 (t, 2H) MS (M+H): 195.88

## 【0233】

中間体C: 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - [ (トランス) - 2 - ニトロシクロプロピル] ベンゼン

## 【化6】



10

## 【0234】

ヨウ化トリメチルスルホキソニウム (0.62 g、2.82ミリモル) を t - B<sub>3</sub>O<sub>2</sub>K (0.32 g、2.82ミリモル) の乾燥DMSO (5 mL) 中溶液に少しづつ添加した。10分後、1 - (ベンジルオキシ) - 4 - [ (E) - 2 - ニトロビニル] ベンゼン (0.60 g、2.35ミリモル) のDMSO (5 mL) 中溶液をカニューレを介して移し、該混合物を室温で6時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) 上に注ぎ、Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) で抽出した; 有機層をブライン (2 x 15 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、残りの有機油をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc / ヘキサン) に付して0.16 g の1 - (ベンジルオキシ) - 4 - [ (トランス) - 2 - ニトロシクロプロピル] ベンゼンを得た。[Rf = 0.5 (20% EtOAc / ヘキサン)、白色固体、26%收率]

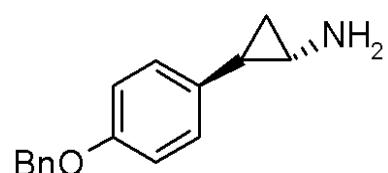
20

## 【0235】

中間体D: (トランス) - 2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル]シクロプロパンアミン

## 【化7】

30



## 【0236】

亜鉛粉末 (1.97 g、30モル) を少しづつ30分間にわたって1 - (ベンジルオキシ) - 4 - [ (トランス) - 2 - ニトロシクロプロピル] ベンゼン (中間体C、0.81 g、3.0ミリモル) のi - PrOH (25 mL) およびHCl (11 mL、2.7 N水溶液、30ミリモル) 中の激しく攪拌した溶液に添加した。17時間後、該混合物をセライトパッドを介して濾過し、それを10 mLのメタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、10 mLの水を添加し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて濾過した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) に付して精製し、0.50 g の(トランス) - 2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル]シクロプロパンアミンを得た [Rf = 0.2 (10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、白色固体、70%收率]。 $^1\text{H}$  NMR (ppm): MeOH 400 MHz: 7.45 - 7.27 (m, 5H, ArH); 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH); 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH); 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.41 - 2.34 (m, 1H, CH); 1.86 - 1.75

40

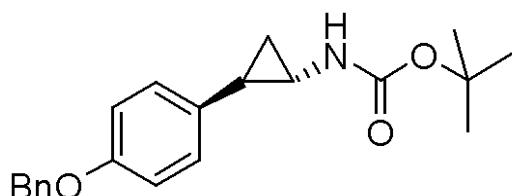
50

6 ( m , 1 H , C H ) ; 0 . 9 8 - 0 . 8 5 ( m , 2 H , C H 2 )

【 0 2 3 7 】

中間体 E : (トランス) - 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) フェニル ] シクロプロピルカルバミン酸 tert - ブチル

【 化 8 】



10

【 0 2 3 8 】

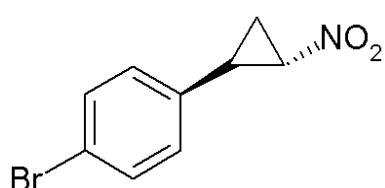
Boc2O (1.65当量) を (トランス) - 2 - [ 4 - (ベンジルオキシ) フェニル ] シクロプロパンアミン (中間体D; 1当量) および Et3N (1.65当量) の THF 中溶液に加え、3時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗残渣を EtOAc に溶かし、水および HCl (10% 水溶液) およびブライントで連続して洗浄した。有機層を無水 Na2SO4 で乾燥させて濾過した；溶媒を除去した後、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (10 - 20% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、標的化合物を得た (收率 78%)。<sup>1</sup> H NMR (ppm) : MeOH 400 MHz : 7.45 - 7.27 (m, 5 H, ArH) ; 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, ArH) ; 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, ArH) ; 5.03 (s, 2 H, CH2) ; 2.41 - 2.34 (m, 1 H, CH) ; 1.86 - 1.76 (m, 10 H, CH; t-Bu) ; 0.98 - 0.85 (m, 2 H, CH2)

20

【 0 2 3 9 】

中間体 F : 1 - ブロモ - 4 - [ (トランス) - 2 - ニトロシクロプロピル ] ベンゼン

【 化 9 】



30

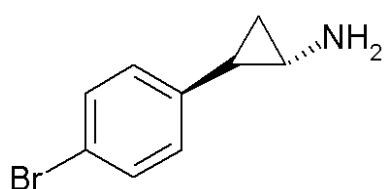
【 0 2 4 0 】

この化合物を、出発物質として市販の 1 - ブロモ - 4 - [ (トランス) - 2 - ニトロビニル ] ベンゼンを用い、中間体 C の記載と同じ方法を用いて合成した。27% 收率

【 0 2 4 1 】

中間体 G : (トランス) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロパンアミン

【 化 1 0 】



40

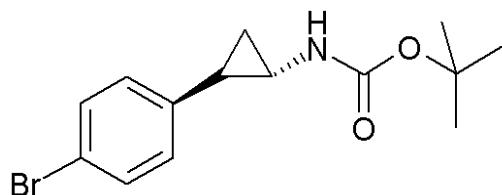
【 0 2 4 2 】

出発物質として 1 - ブロモ - 4 - [ (トランス) - 2 - ニトロシクロプロピル ] ベンゼンを用い、中間体 D の記載と同じ方法を用いてこの化合物を合成した。10% 收率 <sup>1</sup> H NMR (CD3OD) : 1.45 (m, 2 H) ; 2.61 (m, 1 H) ; 2.86 (m, 1 H) ; 6.98 (d, 2 H) ; 7.11 (d, 2 H) MS (M + H) : 211.9

【 0 2 4 3 】

50

中間体 H : (トランス) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル  
【化11】

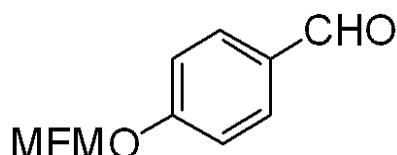


## 【0244】

10  
Boc<sub>2</sub>O (1.65当量)を(トランス) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル (中間体G; 1当量)およびEt<sub>3</sub>N (1.65当量)のTHF中溶液に添加し、3時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗残渣をEtOAcに溶かし、水およびHCl (10%水溶液)およびブラインで連続して洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した；溶媒を除去した後、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (10 - 20% EtOAc / ヘキサン)に付して精製し、(トランス) - 2 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル (收率85%)を得た。

## 【0245】

中間体I : 4 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド  
【化12】

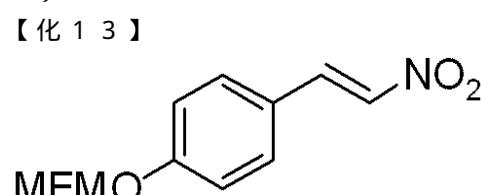


## 【0246】

塩化2 - メトキシエトキシメチル (5.10mL、45.0ミリモル)を0℃に冷却した4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (5.00g、40.9ミリモル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.20g、45.0ミリモル)のアセトン (70mL)中混合物にゆっくりと添加した。該混合物を放置して室温に到達させ、40時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗残渣をEtOAc (50mL)に溶かし、水 (50mL)およびNaOH (10%水溶液、2×20mL)で連続して洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて濾過した。溶媒を除去した後、6.85gの4 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド [Rf = 0.6 (50% AcOEt / ヘキサン)、無色油、80%收率]を得、それをさらに精製することなく用いた。

## 【0247】

中間体J : (E) - 1 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ) - 4 - (2 - ニトロビニル)ベンゼン  
【化13】



## 【0248】

4 - ((2 - メトキシエトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド (中間体I、1.86g、8.85ミリモル)およびNH<sub>4</sub>OAc (0.75g、9.73ミリモル)の乾燥THF (15mL)およびCH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (15mL)中混合物を20時間還流し、放置して室温に到達させた。反応物の容量をロータリーエバボレーターで約1/3にまで減少させた；得られた溶液を水 (15mL)中に注ぎ、AcOEt (2×15mL)で抽出した。有機

10

20

30

40

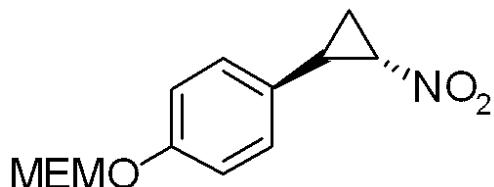
50

層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて濾過した。溶媒を除去した後、残りの褐色油をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (15 - 30% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、1.77 g の (E)-1-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-4-((2-ニトロビニル)ベンゼンを得た。[R<sub>f</sub> = 0.7 (50% AcOEt / ヘキサン)、黄色固体、79% 收率]

## 【0249】

中間体 K : 1-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-4-((トランス)-2-ニトロシクロプロピル)ベンゼン

## 【化14】



10

## 【0250】

ヨウ化トリメチルスルホキソニウム (0.76 g、3.44ミリモル) を少しづつ  $\text{NaH}$  (0.14 g、鉱油中 60%、3.44ミリモル) の乾燥 DMSO (5 mL) 中懸濁液に添加した。該混合物をガス発生が止み、透明な溶液を形成するまで (45分間)攪拌した。ついで (E)-1-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-4-((2-ニトロビニル)ベンゼン (中間体 J、0.73 g、2.86ミリモル) の DMSO (5 mL) 中溶液をカニューレーを介して移し、該反応物をさらに 20 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、 $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 15 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過した；溶媒を除去した後、残りの有機油をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (10 - 20% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、0.44 g の 1-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-4-((トランス)-2-ニトロシクロプロピル)ベンゼンを得た。[R<sub>f</sub> = 0.4 (50% AcOEt / ヘキサン)、無色油、36% 收率]。

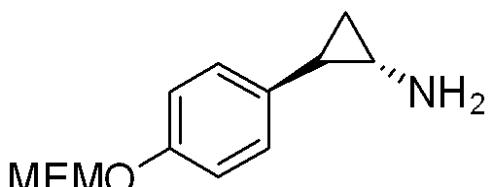
20

## 【0251】

中間体 L : (トランス)-2-((4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンアミン

30

## 【化15】



## 【0252】

亜鉛粉末 (0.99 g、15.1モル) を、少しづつ 20 分間にわたって、1-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-4-((トランス)-2-ニトロシクロプロピル)ベンゼン (中間体 K、0.40 g、1.51ミリモル) の i-PrOH (15 mL) および HC1 (5.6 mL の 2.7 N 水溶液、15.1ミリモル) 中の激しく攪拌した溶液に添加した。16 時間後、混合物を  $\text{NaOH}$  (10% 水溶液、10 mL) で塩基性にし、セライトパッドを介して濾過し、それをメタノール (10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、15 mL の水を添加し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 15 mL) で抽出した；有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (2 - 5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に付して精製し、0.26 g の (トランス)-2-((4-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンアミンを得た [R<sub>f</sub> = 0.1 (5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )]

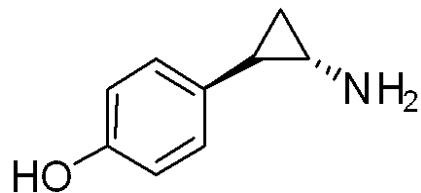
40

50

)、白色固体、73%收率]。

【0253】

中間体M：4-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)フェノール  
【化16】



10

【0254】

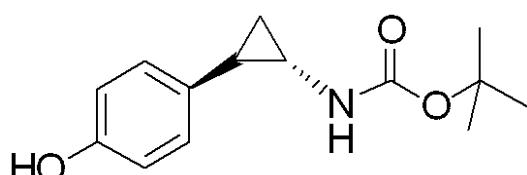
(トランス)-2-((4-(2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)シクロプロパンアミン(中間体L、62mg、0.26ミリモル)およびp-TsOH·H<sub>2</sub>O(60mg、0.31ミリモル)のEtOH(5mL)中溶液を75℃で2時間加熱した。反応物のpHをNaOH(10%水溶液)で7に調整し、該混合物を水(10mL)中に注ぎ、EtOAc(4×10mL)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて濾過した。溶媒を除去した後、褐色残渣(44mg、p-TsOHで汚染された4-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)フェノール)を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。

【0255】

20

中間体N：(トランス)-2-(4-ヒドロキシフェニル)シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル

【化17】



【0256】

BoC<sub>2</sub>O(94mg、0.43ミリモル)を、4-((トランス)-2-アミノシクロプロピル)フェノール(中間体M、0.26ミリモル)およびEt<sub>3</sub>N(59μL、0.43ミリモル)のTHF(4mL)中溶液に加え、3時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗残渣をEtOAc(10mL)に溶かし、[水(5mL)およびHCl(10%水溶液、1mL)]およびブライン(5mL)で連続して洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した；溶媒を除去した後、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(10-20%EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、26mgの(トランス)-2-(4-ヒドロキシフェニル)シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチルを得た[Rf=0.7(50%AcOEt/ヘキサン)、無色油、40%收率]。

30

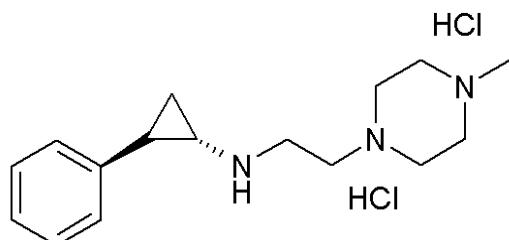
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>、250MHz、): 1.10-1.02(m, 2H)、1.46(s, 9H)、1.99-1.94(m, 1H)、2.66(br, 1H)、4.90(br, 1H)、6.46(br, 1H)、6.69(d, 2H)、6.93(d, 2H)

40

【0257】

実施例1：N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-N-[(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミン二塩酸塩

【化 1 8】



〔 0 2 5 8 〕

N - メチルピペラジン、0.68 mL (6.13ミリモル) を N - (2 - クロロエチル) - N - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミン (中間体B)、0.6 g (3.06ミリモル) の 60 mL DMF 中溶液に添加し、つづいて  $K_2CO_3$  (3.06ミリモル) を加えた。混合物を 80 度攪拌し、その進行を TLC でモニター観察し、反応完了後に溶媒を蒸発乾固させた。DCM および  $K_2CO_3$  溶液を該粗生成物に添加した。有機層を抽出し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM - MeOH 100 : 0 から 80 : 20) に付して精製した。HCl (ジエチルエーテル中 2M)、3 mL を、N - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] エタン - 1,2 - ディアミン誘導体のジエチルエーテル (10 mL) 中溶液に固体が沈殿するまで滴下した。混合物を 2 時間攪拌し、該固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させ、0.58 g の N - [ 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル ] - N - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] アミン塩酸塩を得た。收率: 56%  $^1H$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) (ppm): 1.24 (q, 1H)、1.63 (quin., 1H)、2.62 (m, 1H)、2.78 (s, 3H)、3.00 (m, 1H)、3.28 (br, 4H)、3.73 (br, 2H)、3.44 (br, 2H)、3.61 (br, 4H)、7.17 (t, 2H)、7.20 (d, 1H)、7.28 (t, 2H)、10.12 (br, 1H)、11.90 (br, 1H) MS (M + H) : 260.09

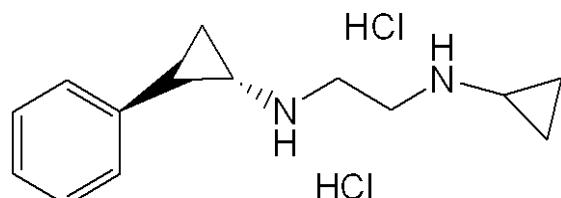
〔 0 2 5 9 〕

以下の化合物は、対応する市販のアミンを用い、実施例 1 に記載の方法に従って合成され得る。

[ 0 2 6 0 ]

実施例 2 : N - シクロプロピル - N ' - [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] エタン - 1,2 - ジアミン二塩酸塩

### 【化 1 9 】



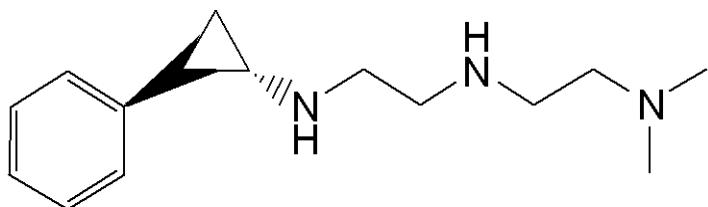
〔 0 2 6 1 〕

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 0.76 (d, 2 H), 0.91 (br, 2 H), 1.28 (q, 1 H), 1.58 (quin, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 3.41 (m, 4 H), 7.17 (d, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 7.29 (t, 2 H), 9.70 (br, 1 H), 10.02 (br, 1 H) MS (M+H): 217.05

〔 0 2 6 2 〕

実施例 3 : N,N-ジメチル-N'-(2-{[トランス]-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}エチル)エタン-1,2-ジアミン

## 【化20】



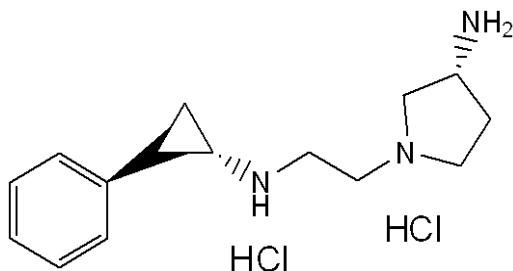
## 【0263】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.01 (q, 1H)、1.14 (quin, 1H)、2.25 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、2.45 (q, 2H)、2.57 (t, 2H)、2.82 (t, 2H)、2.89 (t, 2H)、2.96 (t, 2H)、3.37 (t, 1H)、3.57 (q, 1H)、7.04 (d, 2H)、7.15 (t, 1H)、7.25 (t, 2H) MS (M+H) : 248.09

## 【0264】

実施例4：(3R)-1-(2-{[(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}エチル)ピロリジン-3-アミン二塩酸塩

## 【化21】



20

## 【0265】

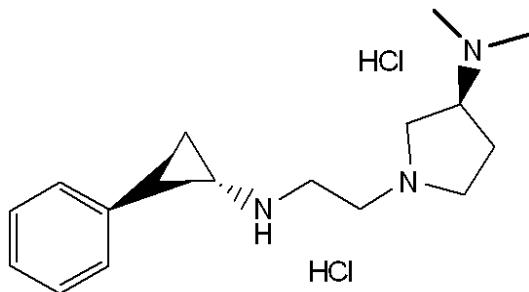
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.26 (q, 1H)、1.60 (quin, 1H)、2.59 (m, 1H)、3.03 (br, 1H)、3.44 (b, 1H)、3.92 (br, 1H)、7.18 (t, 2H)、7.20 (d, 1H)、7.29 (t, 2H)、8.61 (br, 1H)、10.04 (br, 1H) MS (M+H) : 246.01

30

## 【0266】

実施例5：(3S)-N,N-ジメチル-1-(2-{[(トランス)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}エチル)ピロリジン-3-アミン二塩酸塩

## 【化22】



40

## 【0267】

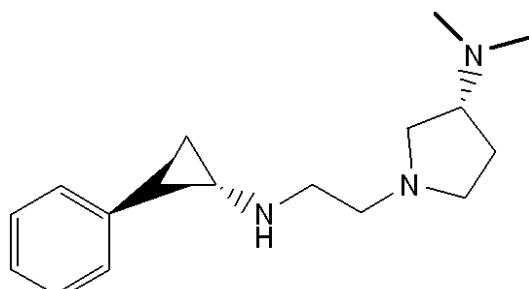
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.24 (br, 1H)、1.63 (br, 1H)、2.34 (br, 2H)、2.62 (br, 1H)、2.76 (s, 6H)、3.03 (br, 1H)、3.49 (b, 6H)、4.06 (br, 1H)、7.17 (t, 2H)、7.19 (d, 1H)、7.28 (t, 2H)、10.35 (br, 1H)、11.76 (br, 1H) MS (M+H) : 274.10

## 【0268】

実施例6：(3R)-N,N-ジメチル-1-(2-{[(トランス)-2-フェニルシ

50

クロプロピル]アミノ}エチル)ピロリジン-3-アミン  
【化23】



10

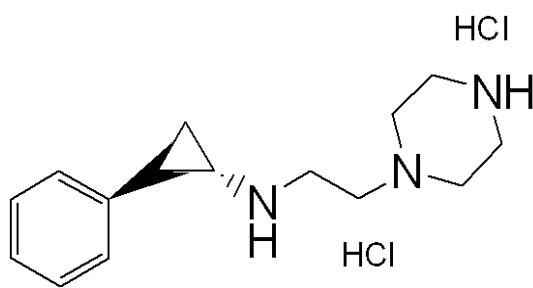
〔 0 2 6 9 〕

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 1.26 (q, 1H), 1.61 (m, 1H), 2.29 (br, 2H), 2.48 (br, 1H), 2.76 (s, 6H), 3.03 (br, 1H), 3.42 (b, 6H), 3.98 (br, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.29 (t, 2H) MS (M+H): 274.10

〔 0 2 7 0 〕

実施例 7 : N - [ ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N - ( 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル ) アミンニ塩酸塩

## 【化 2 4】



20

【 0 2 7 1 】

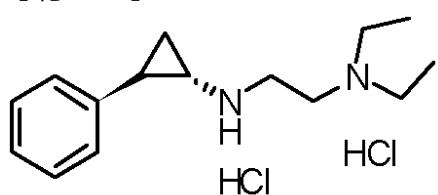
<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 1.25 (q, 1H), 1.61 (quin, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.21 (br, 4H), 3.28 (br, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.7 (m, 4H), 7.17 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.28 (t, 2H), 9.52 (br, 1H), 9.79 (br, 1H) MS (M+H): 245.95

30

〔 0 2 7 2 〕

実施例 8 : N 1 , N 1 - ジエチル - N 2 - ( ( トランス ) - 2 - フェニルシクロプロピル ) エタン - 1 , 2 - ジアミンニ塩酸塩

### 【化 2.5】



40

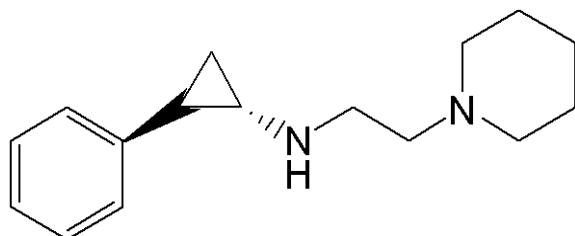
【 0 2 7 3 】

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 1.28 (t, 7H), 1.60 (quin, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.18 (q, 4H), 3.43 (br, 2H), 3.50 (br, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 10.14 (br, 1H), 10.72 (br, 1H) MS (M+H): 233.01

【 0 2 7 4 】

50

実施例 9 : N - [ (トランス) - 2 - フェニルシクロプロピル ] - N - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) アミン  
【化 2 6】



10

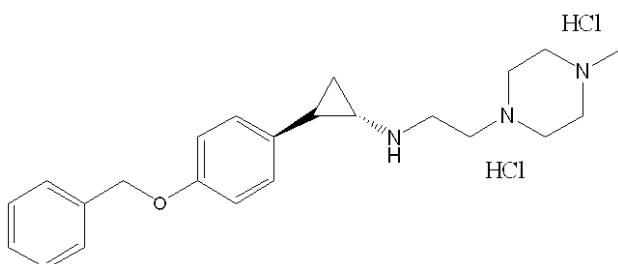
【0275】

<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.35 (q, 1H)、1.69 (qui n, 1H)、1.87 (s, 4H)、2.70 (m, 1H)、3.11 (s, 2H)、3.43 (br, 4H)、3.51 (br, 3H)、3.62 (br, 2H)、7.26 (t, 2H)、7.30 (d, 1H)、7.38 (t, 2H) MS (M+H) : 245.07

【0276】

実施例 10 : (トランス) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンアミン di 塩酸塩

【化 2 7】



20

【0277】

工程 1 :

中間体 E (300 mg、1当量) の乾燥 DMF (2倍容量) 中溶液を、1.5当量の NaH の乾燥 DMF (10倍容量) 中懸濁液に 0° で添加した。30分間攪拌した後、1.1当量の 1 - (2 - プロモエチル) - 4 - メチルピペラジンを加え、0° ないし室温で 16時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニター観察し、反応終了後、該反応混合物を水上に注ぎ、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合した抽出液を水 (10 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させて 220 mg の粗生成物を得た。それを分取用 HPLC で精製し、90 mg の (トランス) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンアミンを得た。收率 : 28%

30

【0278】

工程 2 :

0° の HCl / 1,4 - ジオキサン (4 mL) を (トランス) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンアミン (120 mg、1当量) のジオキサン (5 mL) 中冷却溶液に添加し、16時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニター観察した。反応終了後、濾過して 62 mg の (トランス) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ)フェニル) - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) シクロプロパンアミン塩酸塩を得た。收率 : 43%

40

<sup>1</sup> H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.21 (q, 1H)、1.54 (qui n, 1H)、2.76 (s, 3H)、2.91 (br, 2H)、3.09 (br, 2H)、3.28 (br, 2H)、3.44 (br, 2H)、5.08 (s, 2H)、6.94 (d, 2H)、7.11 (d, 2H)、7.33 (m, 1H)、7.40 (m, 4H)、9.50 (br, 1H)、10.92 (br, 1H) MS (M+H) : 366.2

50

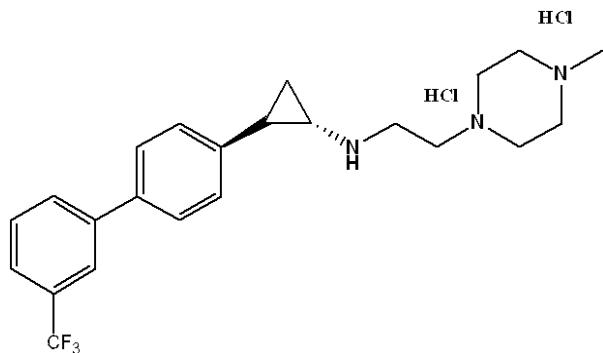
## 【0279】

以下の化合物（実施例11および12）をスキーム3に記載の方法に従って合成した。

## 【0280】

実施例11：（トランス）-N-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）-2-（3'-（トリフルオロメチル）ビフェニル-4-イル）シクロプロパンアミン二塩酸塩

## 【化28】



10

## 【0281】

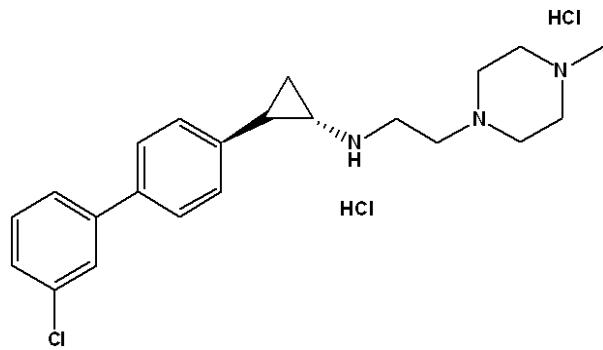
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.36 (q, 1H)、1.68 (qui n, 1H)、2.68 (m, 1H)、2.77 (s, 3H)、3.08 (br, 2H)、3.18 (br, 3H)、3.39 (br, 3H)、3.51 (br, 2H)、7.33 (d, 2H)、7.72 (d, 4H)、7.97 (m, 2H)、9.83 (br, 2H)、11.33 (br, 2H) MS (M+H) : 404.1

20

## 【0282】

実施例12：（トランス）-2-（3'-クロロビフェニル-4-イル）-N-（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）シクロプロパンアミン二塩酸塩

## 【化29】



30

## 【0283】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.34 (q, 1H)、1.67 (qui n, 1H)、2.66 (m, 1H)、2.77 (s, 3H)、3.07 (br, 2H)、3.18 (br, 3H)、3.38 (br, 6H)、3.49 (br, 2H)、7.30 (d, 2H)、7.41 (d, 1H)、7.50 (t, 1H)、7.64 (t, 3H)、7.71 (s, 1H)、9.78 (br, 2H)、11.29 (br, 2H) MS (M+H) : 370.2

40

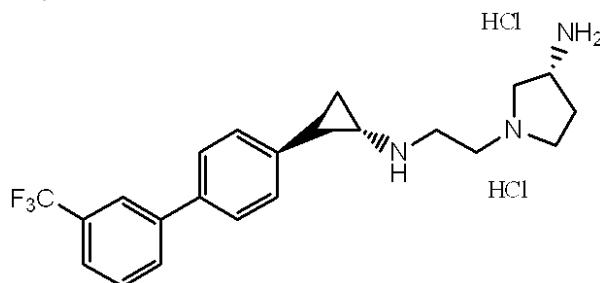
## 【0284】

以下の化合物（実施例13および14）をスキーム4に記載の方法に従って合成した。

## 【0285】

実施例13：（R）-1-（2-（（トランス）-2-（3'-（トリフルオロメチル）ビフェニル-4-イル）シクロプロピルアミノ）エチル）ピロリジン-3-アミン二塩酸塩

## 【化30】



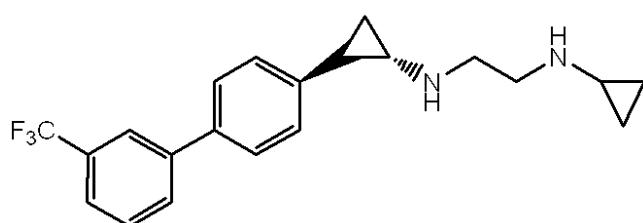
## 【0286】

<sup>1</sup> H - NMR (D<sub>2</sub>O) (ppm) : 1.53 (q, 1H)、1.64 (quin, 1H)、2.23 (m, 1H)、2.66 (m, 2H)、3.14 (m, 1H)、3.55 (br, 1H)、3.68 (s, 6H)、3.88 (m, 1H)、4.23 (m, 1H)、7.34 (d, 2H)、7.71 (m, 4H)、7.91 (m, 1H)、7.99 (s, 1H) MS (M+H) : 390.1

## 【0287】

実施例14：N1 - シクロプロピル - N2 - ((トランス) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロプロピル)エタン - 1,2 - ジアミン

## 【化31】



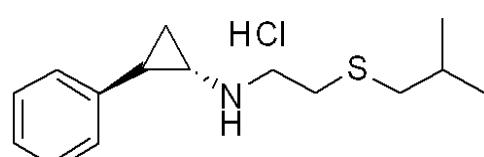
## 【0288】

<sup>1</sup> H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 0.34 (m, 2H)、0.46 (m, 2H)、1.05 (q, 1H)、1.15 (quin, 1H)、1.96 (m, 1H)、2.14 (m, 1H)、2.40 (m, 1H)、2.87 (m, 4H)、7.15 (d, 2H)、7.50 (d, 2H)、7.58 (m, 2H)、7.75 (d, 1H)、7.81 (s, 1H) MS (M+H) : 361.1

## 【0289】

実施例15：N - (トランス) - 2 - (イソブチルチオ) - エチル - 2 - フェニルシクロプロパンアミン塩酸塩

## 【化32】



## 【0290】

テトラヒドロフラン (THF、10mL) の溶液に、水素化ナトリウム 55mg (1.35ミリモル) を加え、0 に冷却した。ついで、イソブチルチオール (0.14mL、1.35ミリモル) を添加し、該溶液を室温で30分間攪拌した。この懸濁液に、中間体B (0.2g、0.67ミリモル) のTHF (1mL) 中溶液を滴下し、得られた懸濁液を室温で12時間攪拌した。ついで、該懸濁液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、所望の化合物の遊離塩基を得た。ついで、該遊離塩基をジクロロメタンに溶かし、HCl (2mL、2M) を塩化した。形成した固体を濾過し、冷エーテルで洗浄し、乾燥させて0.17g (88%) の所望の生成物を得た。<sup>1</sup> H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.05 (m, 7H)、1.21 (m, 1H)、1.44 (m, 1H)

10

20

30

40

50

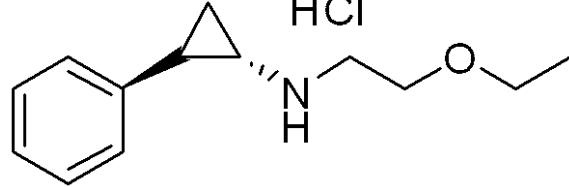
、2.41 (m, 1H)、2.92 (m, 1H)、3.20 (m, 2H)、3.61 (m, 2H)、7.16 - 7.25 (m, 5H)、8.5 (bs, 2H) MS (M + H) : 251

【0291】

実施例16：N-トランス-(2-エトキシエチル)-2-フェニルシクロプロパンア

ミン塩酸塩

【化33】



10

【0292】

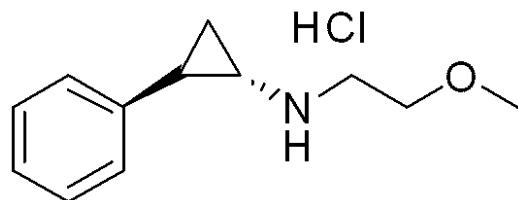
アルキル化剤としてエチル-ブロモエチルエーテルを用い、実施例15に記載の操作にしたがって該化合物を合成した。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.05 (t, 3H)、1.21 (m, 1H)、1.44 (m, 1H)、2.41 (m, 1H)、2.92 (m, 1H)、3.20 (m, 2H)、3.42 (q, 2H)、3.61 (m, 2H)、7.16 - 7.25 (m, 5H)、9.2 (bs, 2H) MS (M + H) : 206

【0293】

実施例17：N-トランス-(2-メトキシエチル)-2-フェニルシクロプロパンアミン塩酸塩

20

【化34】



【0294】

アルキル化剤としてメチル-ブロモエチルエーテルを用い、実施例15に記載の操作にしたがって該化合物を合成した。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.21 (m, 1H)、1.44 (m, 1H)、2.41 (m, 1H)、2.92 (m, 1H)、3.20 (m, 2H)、3.61 (m, 2H)、7.19 - 7.25 (m, 5H)、9.2 (bs, 2H) MS (M + H) : 192.

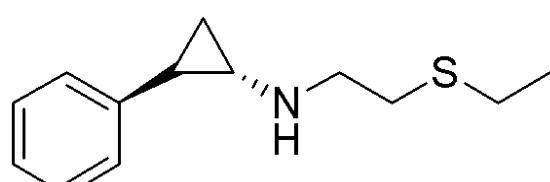
【0295】

実施例15 - 17の化合物と同様に、適切な試薬および出発物質を用い、同様の操作にしたがって合成することのできる他の化合物は、当業者が容易に理解するように、限定されるものではないが、次の化合物を包含する。

【0296】

【化35】

40

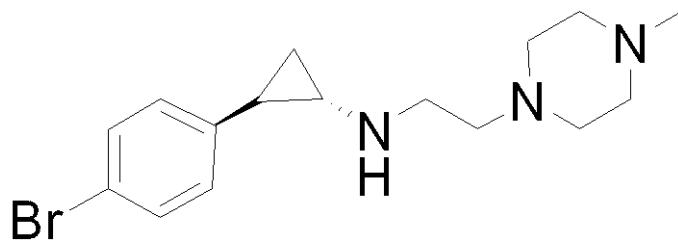


以下の化合物（実施例18）は、出発物質として中間体Gおよびアルキル化剤として1-(2-ブロモエチル)-4-メチルピペラジンを用い、スキーム2に記載の操作に従つて合成された。

【0297】

50

実施例 18 : (トランス) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) シクロプロパンアミン  
【化 3 6】



10

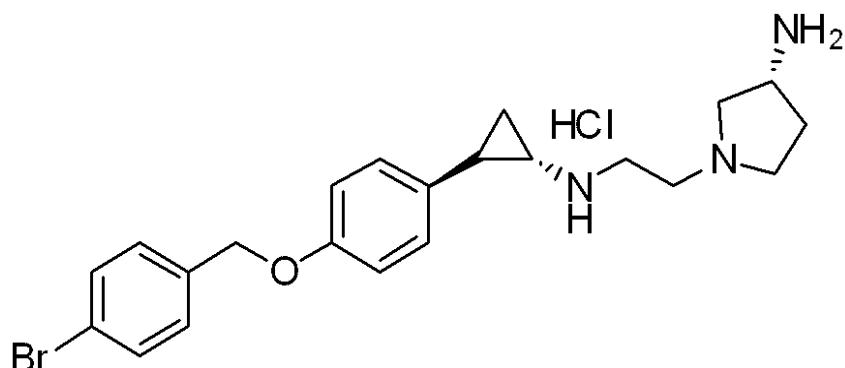
【0298】

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 0.93 (q, 1H)、1.08 (quin, 1H)、1.85 (m, 1H)、2.28 (s, 3H)、2.30 (m, 2H)、2.48 (m, 9H)、2.81 (t, 2H)、6.90 (d, 2H)、7.35 (d, 2H) MS (M + H) : 338.0

【0299】

実施例 19 : (R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4 - ブロモベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン塩酸塩

【化 3 7】



20

【0300】

30

工程 1 :

(トランス) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル (中間体N、10g、40.16ミリモル) のDMF中溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.75g、100.40ミリモル) および4 - ブロモベンジルブロミド (10.03、40.16ミリモル) を添加し、室温で18時間攪拌した。反応の終了をTLCでモニター観察し、それを水 (100mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 × 100mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を水 (50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をEtOAc : 石油エーテル (2 : 8) を用いるカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>) に付して精製し、(トランス) - 2 - (4 - (4 - ブロモベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル (11g、654.86%) を白色固体として得た。

40

【0301】

工程 2 :

(トランス) - 2 - (4 - (4 - ブロモベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル (11g、26.37ミリモル) のジオキサン (110mL) 中溶液に、0 で、HCl / ジオキサン (110mL) を添加し、1時間攪拌した。反応完了後、溶媒を蒸発させ、残渣をEt<sub>2</sub>O (15mL) でトリチュレートし、粗塩を得た、該粗塩を水 (150mL) に溶かし、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液で塩基性にし、EtOAc (3 × 100mL) で抽出した。合わせた抽出液を水 (50mL)、ブライン (50mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させて(トランス) - 2 - (4 - (4

50

- プロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンアミン (8.2 g, 9.8%)を得た。

【0302】

工程3：

(トランス)-2-(4-(4-プロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロパンアミン (4.2 g, 13.24ミリモル)のDCM (42 mL) 中溶液に、4モレキュラーシーブを加え、つづいてクロロアセトアルデヒド (1.0 g, 13.24ミリモル)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、TLCでモニター観察し、反応混合物を-10℃に冷却し、Na(CN)BH<sub>3</sub> (0.99 mg, 15.88ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl (5%)でクエンチし、セライトパッドを介して濾過した。濾液をDCM (2 x 150 mL) で抽出し、合わせた抽出液を水 (50 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をEtOAc：石油エーテルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(トランス)-2-(4-(4-プロモベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-クロロエチル)シクロプロパンアミン (4 g, 8.0%)を得た。

【0303】

工程4：

(トランス)-2-(4-(4-プロモベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-クロロエチル)シクロプロパンアミン (5 g, 13.15ミリモル)の乾燥DMF (25 mL) 中溶液に、N-Bocピロリジン (5.13 g, 27.6ミリモル)を加え、ついで室温で18時間攪拌した。添加終了後、反応混合物を氷水 (50 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた抽出液を水 (50 mL)、ブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をMeOH:CHCl<sub>3</sub> (4:96)を用いるカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>) に付して精製し、(R)-1-(2-((トランス)-2-(4-(4-プロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.7 g, 24.63%)を白色固体として得た。

【0304】

工程5：

(R)-1-(2-((トランス)-2-(4-(4-プロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (0.6 g, 1.132ミリモル)のジオキサン (6 mL) 中冷却溶液に、0℃にて、HCl/1,4-ジオキサン (6 mL) を添加し、ついで室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニター観察した。反応終了後、溶媒を蒸発させ、残渣をEt<sub>2</sub>Oでトリチュレーントし、(R)-1-(2-((トランス)-2-(4-(4-プロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン塩酸塩 (500 mg, 8.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) (ppm) : 1.38 (q, 1H)、1.50 (quin, 1H)、2.17 (m, 1H)、2.52 (m, 1H)、2.61 (m, 1H)、2.95 (m, 1H)、3.43 (m, 2H)、3.58 (m, 5H)、3.78 (m, 1H)、4.17 (m, 1H)、5.11 (s, 2H)、6.99 (d, 2H)、7.14 (d, 2H)、7.37 (d, 2H)、7.56 (d, 2H) MS (M+H) : 430.1

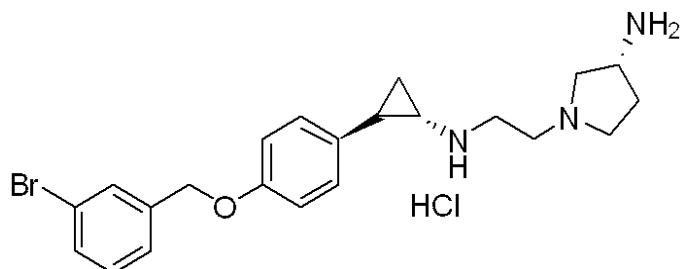
【0305】

対応する市販の臭化ベンジルおよび対応するアミンを用い、実施例19に記載の方法に従って以下の化合物は合成され得る。

【0306】

実施例20：(R)-1-(2-((トランス)-2-(4-(3-プロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン塩酸塩

## 【化38】



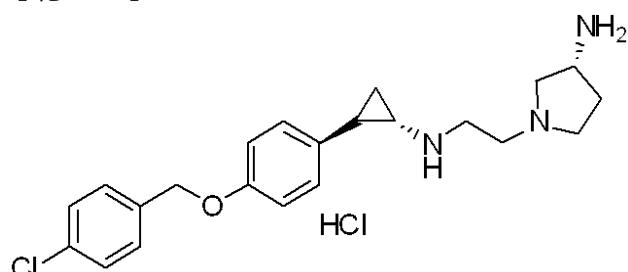
## 【0307】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.22 (q, 1H)、1.57 (quin, 1H)、2.22 (br, 1H)、2.57 (m, 1H)、2.98 (m, 1H)、3.50 (br, 7H)、3.91 (br, 3H)、5.11 (s, 2H)、6.95 (d, 2H)、7.13 (d, 2H)、7.36 (t, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、8.65 (br, 2H)、10.04 (br, 2H)  
MS (M+H) : 430.1

## 【0308】

実施例21：(R)-1-((2-((trans)-2-(4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン塩酸塩

## 【化39】



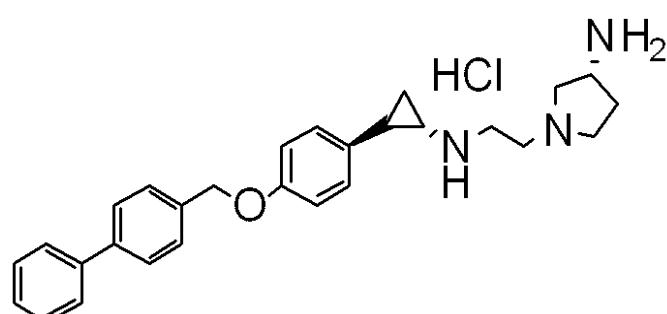
## 【0309】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.22 (q, 1H)、1.54 (quin, 1H)、2.25 (br, 1H)、2.96 (m, 1H)、3.45 (br, 4H)、3.83 (br, 7H)、5.09 (s, 2H)、6.94 (d, 2H)、7.12 (d, 2H)、7.45 (s, 4H)、8.50 (br, 2H)、9.90 (br, 1H)  
MS (M+H) : 386.2

## 【0310】

実施例22：(R)-1-((2-((trans)-2-(4-(ビフェニル-4-イルメトキシ)フェニル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン塩酸塩

## 【化40】



## 【0311】

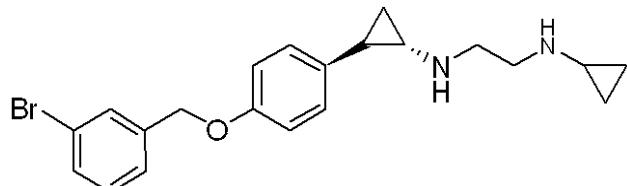
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) (ppm) : 1.36 (q, 1H)、1.50 (quin, 1H)、2.19 (m, 1H)、2.51 (br, 1H)、2.61 (br, 1H)、2.94 (br, 1H)

b r , 1 H ) 、 3.46 ( b r , 1 H ) 、 3.59 ( b r , 6 H ) 、 3.82 ( b r , 1 H ) 、 4.18 ( b r , 1 H ) 、 5.16 ( b r , 2 H ) 、 7.01 ( b r , 2 H ) 、 7.12 ( b r , 2 H ) 、 7.41 ( b r , 1 H ) 、 7.50 ( b r , 4 H ) 、 7.63 ( b r , 4 H ) MS ( M + H ) : 428.2

## 【0312】

実施例23：N1-((トランス)-2-(4-(3-ブロモベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)-N2-シクロプロピルエタン-1,2-ジアミン

## 【化41】



10

## 【0313】

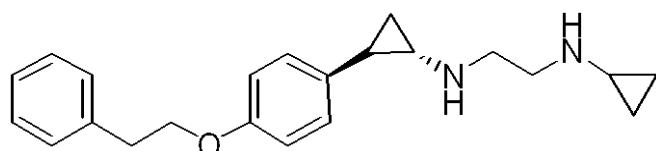
<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) : 0.33 ( m , 2 H ) 、 0.43 ( m , 2 H ) 、 0.90 ( q , 1 H ) 、 1.02 ( quin , 1 H ) 、 1.84 ( m , 1 H ) 、 2.11 ( m , 1 H ) 、 2.26 ( m , 1 H ) 、 2.83 ( m , 4 H ) 、 5.00 ( s , 2 H ) 、 6.85 ( d , 2 H ) 、 6.97 ( d , 2 H ) 、 7.24 ( t , 1 H ) 、 7.34 ( d , 1 H ) 、 7.44 ( d , 1 H ) 、 7.58 ( s , 1 H ) MS ( M + H ) : 401.0

20

## 【0314】

実施例24：N1-シクロプロピル-N2-((トランス)-2-(4-フェネトキシフェニル)シクロプロピル)エタン-1,2-ジアミン

## 【化42】



30

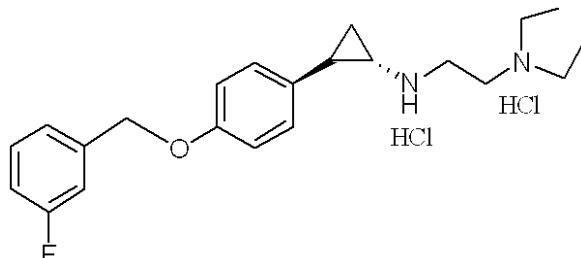
## 【0315】

<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) : 0.32 ( m , 2 H ) 、 0.43 ( m , 2 H ) 、 0.89 ( q , 1 H ) 、 1.00 ( quin , 1 H ) 、 1.83 ( m , 1 H ) 、 2.10 ( m , 1 H ) 、 2.25 ( m , 1 H ) 、 2.83 ( m , 4 H ) 、 3.08 ( t , 2 H ) 、 4.14 ( t , 2 H ) 、 6.79 ( d , 2 H ) 、 6.96 ( d , 2 H ) 、 7.27 ( m , 4 H ) MS ( M + H ) : 337.1

## 【0316】

実施例25：N1,N1-ジエチル-N2-((トランス)-2-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)エタン-1,2-ジアミン二塩酸塩

## 【化43】



40

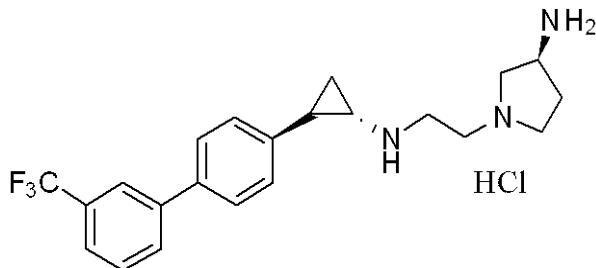
## 【0317】

<sup>1</sup>H-NMR ( D<sub>2</sub>O ) ( ppm ) : 1.29 ( t , 6 H ) 、 1.40 ( q , 1 H ) 、 1.53 ( quin , 1 H ) 、 2.51 ( m , 1 H ) 、 2.98 ( m , 1 H ) 、 3.29 ( q , 4 H ) 、 3.56 ( m , 2 H ) 、 3.64 ( m , 2 H ) 、 5.10 ( s , 2 H ) 、 7.01 (

50

d, 2 H)、7.13 (t, 4 H)、7.47 (t, 2 H) MS (M + H) : 357.4  
 【0318】

実施例26：(S)-1-(2-((トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン塩酸塩  
 【化44】



10

## 【0319】

工程1：

(トランス)-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル(中間体H、5 g、16.02ミリモル)、3-トリフルオロメチル安息香酸(3.6 g、19.23ミリモル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.9 g、57.69ミリモル)のCH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O(4:1)中溶液を20分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.185 g、0.160ミリモル)を添加し、4時間加熱還流した。反応終了後、該反応混合物を水(100 mL)中に注ぎ、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をEtOAc:石油エーテル(2:8)を用いるカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)に付して精製し、(トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル(5 g、83%)を得た。

20

## 【0320】

工程2：

(トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル(5 g)のジエチルエーテル(50 mL)中溶液に、0にて、HCl/ジエチルエーテル(20 mL)を添加し、1時間攪拌した。完了後、溶媒を蒸発させ、残渣をEt<sub>2</sub>O(20 mL)でトリチュレートし、粗塩を得た。該粗塩を水(50 mL)に溶かし、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液で塩基性にし、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた抽出液を水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗(トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロパンアミン(3.6 g、98.09%)を白色固体として得た。

30

## 【0321】

工程3：

(トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロパンアミン(3.6 g、38.26ミリモル)のDCM(36 mL)中溶液に、4モレキュラーシーブを加え、つづいてクロロアセトアルデヒド(5.8 mL、38.26ミリモル)を添加し、ついで室温で1時間攪拌した。終了後、TLCでモニター観察し、反応混合物を-10で冷却し、Na(CN)BH<sub>3</sub>(2.88 g、45.92ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後に、該反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl(5%)でクエンチし、セライトパッドを介して濾過した。濾液をDCM(2×50 mL)で抽出し、合わせた抽出液を水(40 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をEtOAc:石油エーテルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(トランス)-N-(2-クロロエチル)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロパンアミン(3.2 g、72.72%)を液体とし

40

50

て得た。

【0322】

工程4：

(トランス)-N-(2-クロロエチル)-2-(3'--(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロパンアミン(750mg、2.21ミリモル)の乾燥DMF(7.5mL)中溶液に、(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(864mg、4.64ミリモル)を添加し、室温で48時間攪拌した。反応終了後、該反応混合物を氷水(25mL)中に注ぎ、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた抽出液を水(25mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をMeOH:CHCl<sub>3</sub>(4:96)を用いるカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>)に付して精製し、(S)-1-(2-(トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(400mg、37%)を白色固体として得た。

【0323】

工程5：

(S)-1-(2-(トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(400mg)のジオキサン(5mL)中の冷却溶液に、0℃にて、HCl/1,4-ジオキサン(5mL)を添加し、室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニター観察した。反応終了後、溶媒を蒸発させ、残渣をEt<sub>2</sub>Oでトリチュレートし、(S)-1-(2-(トランス)-2-(3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン塩酸塩(250mg、62%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O)(ppm)：1.36(q, 1H)、1.47(quin, 1H)、2.09(m, 1H)、2.49(m, 2H)、2.97(m, 1H)、3.42(m, 3H)、3.52(s, 4H)、3.74(m, 1H)、4.07(m, 1H)、7.16(s, 2H)、7.52(m, 4H)、7.71(m, 1H)、7.80(s, 1H) MS(M+H)：390.2

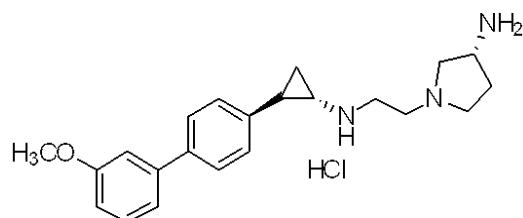
【0324】

対応する市販のボロン酸および対応するアミンを用い、実施例26に記載の方法に従つて以下の化合物は合成され得る。

【0325】

実施例27：(R)-1-(2-(トランス)-2-(3'-(メトキシビフェニル-4-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-アミン塩酸塩

【化45】



【0326】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(ppm)：1.35(q, 1H)、1.68(quin, 1H)、2.25(br, 2H)、2.65(m, 1H)、3.13(m, 2H)、3.50(br, 6H)、3.78(s, 3H)、3.93(br, 2H)、6.92(d, 1H)、7.17(s, 1H)、7.23(d, 1H)、7.30(d, 2H)、7.37(t, 1H)、7.61(d, 2H)、8.73(br, 3H)、10.15(br, 2H) MS(M+H)：352.2

【0327】

10

20

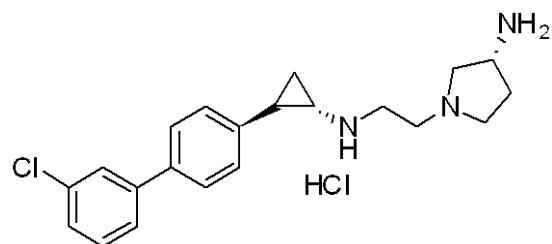
30

40

50

実施例 28 : (R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン塩酸塩

【化46】



10

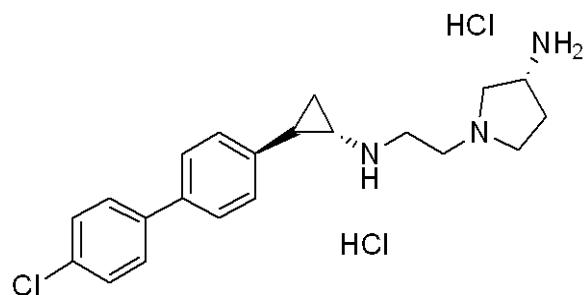
【0328】

<sup>1</sup> H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.37 (q, 1H)、1.67 (quin, 1H)、2.26 (br, 1H)、2.65 (m, 1H)、3.13 (m, 2H)、3.52 (br, 5H)、3.96 (br, 4H)、7.30 (d, 2H)、7.43 (d, 1H)、7.47 (t, 1H)、7.65 (t, 3H)、7.71 (s, 1H)、8.63 (br, 2H)、10.13 (br, 2H) MS (M + H) : 356.1

【0329】

実施例 29 : (R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4' - クロロビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン二塩酸塩

【化47】



20

【0330】

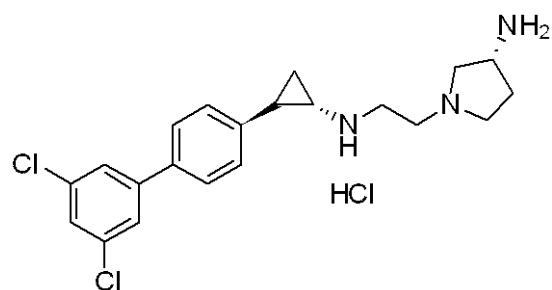
<sup>1</sup> H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.35 (q, 1H)、1.70 (quin, 1H)、2.13 (br, 1H)、2.35 (br, 1H)、2.70 (m, 1H)、3.13 (m, 1H)、3.50 (br, 3H)、3.63 (br, 4H)、3.98 (br, 2H)、7.30 (d, 2H)、7.43 (d, 1H)、7.50 (d, 2H)、7.63 (d, 2H)、7.70 (d, 2H)、8.70 (br, 3H)、10.20 (br, 2H) MS (M + H) : 356.1

30

【0331】

実施例 30 : (R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (3',5' - ジクロロビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン塩酸塩

【化48】



40

【0332】

<sup>1</sup> H - NMR (D<sub>2</sub>O) (ppm) : 1.49 (q, 1H)、1.59 (quin, 1H)、2.19 (m, 1H)、2.61 (m, 2H)、3.08 (m, 1H)、3.50 (br, 5H) MS (M + H) : 356.1

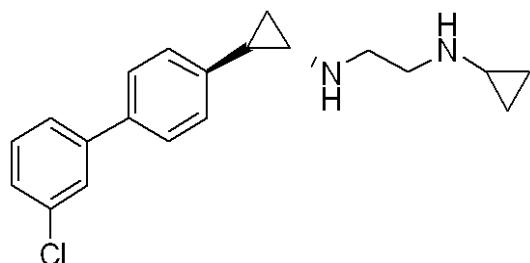
50

, 3 H ) 、 3.63 ( m , 5 H ) 、 3.82 ( m , 1 H ) 、 4.18 ( m , 1 H ) 、 7.28 ( m , 2 H ) 、 7.44 ( d , 1 H ) 、 7.57 ( m , 4 H ) MS ( M + H ) : 390 . 0

## 【0333】

実施例 31 : N1 - ((トランス) - 2 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) シクロプロピル) - N2 - シクロプロピルエタン - 1,2 - ジアミン

## 【化49】



10

## 【0334】

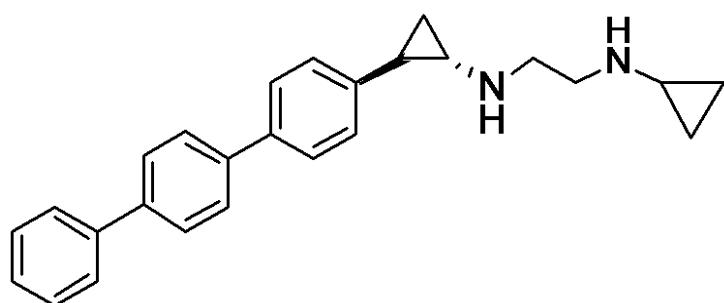
<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) : 0.33 ( m , 2 H ) 、 0.44 ( m , 2 H ) 、 1.01 ( q , 1 H ) 、 1.11 ( quin , 1 H ) 、 1.93 ( m , 1 H ) 、 2.11 ( m , 1 H ) 、 2.37 ( m , 1 H ) 、 2.84 ( m , 4 H ) 、 7.11 ( d , 2 H ) 、 7.29 ( d , 1 H ) 、 7.34 ( t , 1 H ) 、 7.44 ( t , 3 H ) 、 7.54 ( s , 1 H ) MS ( M + H ) : 327.1

20

## 【0335】

実施例 32 : N1 - ((トランス) - 2 - ([1,1';4',1'']) - テルフェニル - 4 - イル) シクロプロピル) - N2 - シクロプロピルエタン - 1,2 - ジアミン

## 【化50】



30

## 【0336】

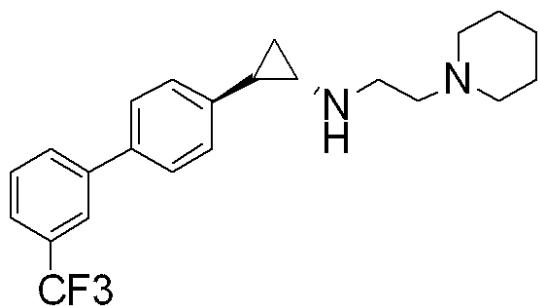
<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) : 0.35 ( m , 2 H ) 、 0.45 ( m , 2 H ) 、 1.04 ( q , 1 H ) 、 1.12 ( quin , 1 H ) 、 1.94 ( m , 1 H ) 、 2.12 ( m , 1 H ) 、 2.38 ( m , 1 H ) 、 2.87 ( m , 4 H ) 、 7.13 ( d , 2 H ) 、 7.35 ( t , 1 H ) 、 7.46 ( t , 2 H ) 、 7.53 ( d , 2 H ) 、 7.62 ( d , 2 H ) 、 7.65 ( s , 4 H ) MS ( M + H ) : 369.1

40

## 【0337】

実施例 33 : (トランス) - N - (2 - (ビペリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (3' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロプロパンアミン

## 【化51】



【0338】

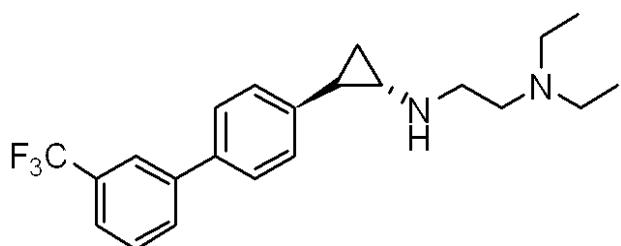
<sup>1</sup> H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.03 (q, 1H)、1.14 (quin, 1H)、1.46 (br, 2H)、1.63 (br, 4H)、1.95 (m, 1H)、2.5 (m, 8H)、2.89 (m, 2H)、7.13 (d, 2H)、7.48 (d, 2H)、7.54 (m, 2H)、7.73 (d, 1H)、7.80 (s, 1H) MS (M+H) : 389.1

10

【0339】

実施例34：N1,N1-ジエチル-N2-((トランス)-2-(3'--(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロピル)エタン-1,2-ジアミン

## 【化52】



20

【0340】

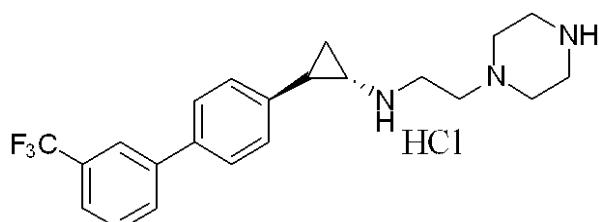
<sup>1</sup> H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 1.03 (t, 7H)、1.16 (quin, 1H)、1.97 (m, 1H)、2.41 (m, 1H)、2.56 (quin, 6H)、2.83 (t, 2H)、7.16 (d, 2H)、7.50 (d, 2H)、7.57 (m, 2H)、7.75 (d, 1H)、7.82 (s, 1H) MS (M+H) : 377.1

30

【0341】

実施例35：(トランス)-N-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-2-(3'--(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロパンアミン塩酸塩

## 【化53】



40

【0342】

<sup>1</sup> H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.35 (q, 1H)、1.67 (quin, 1H)、2.67 (m, 1H)、3.10 (br, 1H)、3.29 (br, 8H)、3.42 (br, 3H)、3.57 (s, 1H)、7.32 (d, 2H)、7.70 (d, 4H)、7.95 (s, 1H)、7.98 (d, 1H)、9.46 (br, 2H)、9.81 (br, 2H) MS (M+H) : 390.2

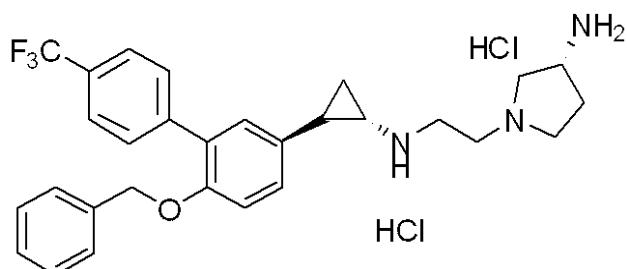
【0343】

実施例36：(R)-1-(2-((トランス)-2-(6-(ベンジルオキシ)-4-((トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)シクロプロピルアミノ)エチル)ピロ

50

## リジン - 3 - アミン二塩酸塩

## 【化54】



10

## 【0344】

## 工程1：

(トランス) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - プロモフェニル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル (1 g、2.4ミリモル)、4 - トリフルオロメチルボロン酸 (545 mg、2.86ミリモル) および  $K_2CO_3$  (1.17 g、8.58ミリモル) の  $ACN : H_2O$  (4 : 1) 中溶液を20分間脱気した。 $Pd(PPh_3)_4$  (27 mg、0.02ミリモル) を添加し、4時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、 $EtOAc$  (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗残渣を  $EtOAc : 石油エーテル$  (2 : 8) を用いるカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>) に付して精製し、(トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル (800 mg、69.56 %) を得た。

20

## 【0345】

## 工程2：

(トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル) シクロプロピルカルバミン酸tert - ブチル (800 mg、1.65ミリモル) のジエチルエーテル (8 mL) 中溶液に、0 °で、 $HCl$  / デジエチルエーテル (8 mL) を加え、1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を  $Et_2O$  (5 mL) でトリチュレートし、粗塩を得た。該粗塩を水 (20 mL) に溶かし、 $Na_2CO_3$  溶液で塩基性にし、 $EtOAc$  (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた抽出液を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗 (トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル) シクロプロパンアミン (520 mg、82.5 %) を白色固体として得た。

30

## 【0346】

## 工程3：

(トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル) シクロプロパンアミン (520 mg、2.08ミリモル) のDCM (6 mL) 中溶液に、4 モレキュラーシーブを加え、つづいてクロロアセトアルデヒド (0.33 mL、2.5ミリモル) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、 $TLC$  でモニター観察し、反応混合物を -10 °に冷却し、 $Na(CN)BH_3$  (157 mg、2.5ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、該反応混合物を  $NH_4Cl$  (5 %) でクエンチし、セライトパッドを介して濾過した。濾液を DCM (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた抽出液を水 (20 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過して蒸発させた。該残渣を  $EtOAc : 石油エーテル$  を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル) - N - (2 - クロロエチル) シクロプロパンアミン (500 mg、83.3 %) を液体として得た。

40

## 【0347】

50

## 工程 4 :

(トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) - N - (2 - クロロエチル) シクロプロパンアミン (500 mg、1.12ミリモル) の乾燥 DMF (5 mL) 中溶液、(R) - ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (438 mg、2.3ミリモル) を添加し、室温で48時間攪拌した。反応終了後、該反応混合物を氷水 (20 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた抽出液を水 (25 mL)、ブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗残渣を  $\text{MeOH} : \text{CHCl}_3$  (4 : 96) を用いるカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>) に付して精製し、(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (400 mg、60.6%) を白色固体として得た。  
10

## 【0348】

## 工程 5 :

(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸tert - ブチル (400 mg、0.67ミリモル) のジオキサン (8 mL) 中の冷却した溶液に、0 で、 $\text{HCl} / 1,4$  - ジオキサン (4 mL) を添加し、室温で16時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニター観察した。反応終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を  $\text{Et}_2\text{O}$  でトリチュレートし、(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (380 mg、95%) を白色固体として得た。  
20

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.32 (q, 1H)、1.59 (quin, 1H)、2.25 (br, 2H)、2.62 (m, 1H)、3.08 (m, 1H)、3.40 - 4.00 (br, 12H)、5.15 (s, 2H)、7.18 (d, 2H)、7.23 (d, 1H)、7.30 (m, 1H)、7.35 (s, 4H)、7.77 (s, 4H)、8.60 (br, 3H)、10.10 (br, 2H) MS (M + H) : 496.2

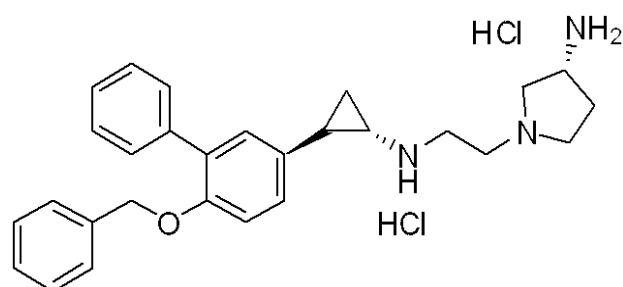
## 【0349】

対応する市販のボロン酸を用い、実施例 36 に記載の方法に従って、以下の化合物は合成され得る。  
30

## 【0350】

実施例 37 : (R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (ベンジルオキシ) ビフェニル - 3 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン二塩酸塩

## 【化55】



## 【0351】

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) (ppm) : 1.28 (q, 1H)、1.59 (quin, 1H)、2.25 (br, 2H)、2.62 (m, 1H)、3.06 (m, 1H)、3.40 - 4.00 (br, 10H)、5.15 (s, 2H)、7.13 (m, 3H)、7.34 (m, 6H)、7.40 (m, 2H)、7.54 (d, 2H)、8.66 (br, 3H)、10.10 (br, 2H) MS (M + H) : 428.3  
40

## 【0352】

## 実施例 3 8 : 生物学的アッセイ

本願発明の化合物は、その L S D 1 を阻害する能力について試験され得る。本願発明の化合物の L S D 1 阻害能は次のように試験され得る。ヒト組換え L S D 1 蛋白を BPS Bioscience Inc. より入手した。目的とする発明者らの阻害剤による L S D 1 酵素活性およびその阻害割合をモニター観察するために、ジメチル化 H 3 - K 4 ペプチド (Millipore) を基質として選択した。デメチラーゼ活性を、好気条件下、触媒工程の間に產生される H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の放出を Amplex (登録商標) Red ペルオキシド / ペルオキシダーゼ連結アッセイキット (Invitrogen) を用いて測定することで評価した。

## 【 0 3 5 3 】

簡単には、固定量の L S D 1 を、種々の濃度 (例、阻害剤の強度に応じて、0 ~ 75 μM) の阻害剤の不在および / または存在下、15 分間、氷上でインキュベートした。トランニルシプロミン (Biomol International) を阻害対照として用いた。実験では、阻害剤の各濃度を 3 回重複して試験した。阻害剤と相互作用する酵素を除去した後、12.5 μM のジメチル化 H 3 - K 4 ペプチドを各反応物に加え、この試験体を暗所で 1 時間 37° で放置した。酵素反応体を 50 mM のリン酸ナトリウム、pH 7.4 緩衝液中にセットアップした。インキュベーションの最後に、Amplex (登録商標) Red 試薬および西洋ワサビペルオキシダーゼ (H P R) 溶液を、供給者 (Invitrogen) の仕様説明書に従って、該反応物に添加し、暗所中室温で 30 分の必要以上の時間放置してインキュベートした。1 μM

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液をキットの性能を試験する対照として用いた。該アッセイにて H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の存在による Amplex (登録商標) Red のレソルフインへの変換を、マイクロプレートリーダー (Infinite 200, Tecan) を用いて蛍光 (540 nm での励起、590 nm での発光) によりモニター観察した。任意のユニットを用い、阻害剤の不在および / または存在下で產生される H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> のレベルを測定した。

## 【 0 3 5 4 】

L S D 1 の最大デメチラーゼ活性を阻害剤の不在下で得、L S D 1 の不在下での基底の蛍光について修正した。各阻害剤の K<sub>i</sub> を最大活性の半分で評価した。

## 【 0 3 5 5 】

以下の表 1 に示される結果は、多数の実施例の化合物について、L S D 1 阻害実験の結果を示す。パルネート (Parnate) (2 - トランスフェニルシクロプロピルアミン) は酵素製剤に応じて約 15 ~ 35 マイクロモルの K<sub>i</sub> を有することが判明した。該実験は本願発明の化合物が予期せぬことに強力な L S D 1 阻害作用を有することを示す。

## 【 0 3 5 6 】

実施例 3 9 : 生物学的アッセイ - 本願発明の化合物の L S D 1 についての選択性を測定するためのモノアミンオキシダーゼアッセイ

## 【 0 3 5 7 】

ヒト組換えモノアミンオキシダーゼ蛋白 M A O - A および M A O - B を Sigma Aldrich より入手した。M A O は第一、第二および第三アミンの酸化的脱アミノ反応を触媒する。目的とする阻害剤による M A O 酵素活性および / またはその阻害割合をモニター観察するために、蛍光ベースの (阻害剤) スクリーニングアッセイをセットアップした。3 - (2 - アミノフェニル) - 3 - オキソプロパンアミン (キヌラミン (kynuramine) 二臭化水素酸塩、Sigma Aldrich)、非蛍光性化合物を基質として選択した。キヌラミンは両方の M A O 活性について非特異的である。M A O 活性による酸化的脱アミノ化を受けると、キヌラミンは 4 - ヒドロキシキノリン (4 - H Q) に変わり、蛍光生成物が得られる。

## 【 0 3 5 8 】

モノアミンオキシダーゼ活性は、キヌラミンの 4 - ヒドロキシキノリンへの変換を測定することで評価された。アッセイは、底部が透明である、96 - ウエルのブラックプレート (Corning) にて、最終容量を 100 μL として行われた。アッセイ緩衝液は 100 mM H E P E S、pH 7.5 であった。各実験は同じ実験を 3 回重複して行った。

## 【 0 3 5 9 】

簡単には、固定量の M A O (M A O - A は 0.25 μg、および M A O - B は 0.5 μ

10

20

30

40

50

g)を、種々の濃度(例、阻害剤の強度に応じて、0~50 μM)の阻害剤の不在および/または存在下、反応緩衝液中、15分間、氷上でインキュベートした。トラニルシプロミン(Biomol International)を阻害対照として用いた。

【0360】

阻害剤と相互作用する酵素を除去した後、60~90 μMのキヌラミンを、MAO-BアッセイおよびMAO-Aアッセイの各々の反応体に加え、この反応体を暗所で1時間37で放置した。基質の酸化的脱アミノ反応を、50 μL(v/v)の2N NaOH添加することで停止させた。キヌラミンの4-ヒドロキシキノリンへの変換をマイクロプレートリーダー( Infinite 200, Tecan)を用いて蛍光(320 nmでの励起、360 nmでの発光)によりモニター観察した。任意のユニットを用い、阻害剤の不在および/または存在下で產生される蛍光のレベルを測定した。

【0361】

最大の酸化的脱アミノ化活性が、阻害剤の不在下、キヌラミン脱アミノ化より形成される4-ヒドロキシキノリンの量を測定することで得られ、MAO酵素の不在下での基底の蛍光について修正した。各阻害剤のKiはVmax/2で測定された。

【0362】

表1: MAO-A、MAO-BおよびLSD1阻害実験からのデータの要約

【表1】

10

20

30

40

実施例 番号	MAO A (Ki)	MAO B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	I	II	IV
2	II	III	III
3	I	II	III
4	I	I	IV
5	I	I	IV
6	II	II	IV
7	I,II	I	IV
8	II	I	IV
9	I	II	IV
10	II	II	IV
11	II	II	IV
12	ND	II	IV
13	II	II	IV
14	II	II,III	III
15	II	II	III
16	II	II	III
17	II	II	III

【0363】

ND = 測定せず

表1にて報告されるKi値の範囲は、MAO-Aについて、I = 40 μMより大きい、およびII = 1 μMと40 μMの間; MAO-Bについて、I = 40 μMより大きい、II = 1 μMと40 μMの間、およびIII = 0.1 μMと1 μMの間; LSD1について、I = 40 μMより大きい、II = 1 μMと40 μMの間、III = 0.1 μMと1 μMの

50

間、および  $I\ V = 0.001 \mu M$  と  $0.1 \mu M$  の間である。実施例 7 は MAO - A で約 40  $\mu M$  の  $K_i$  値を有する。

【0364】

実施例の化合物のうち大部分は MAO - A および MAO - B について  $1 \mu M$  よりも大きな  $K_i$  ( $I\ C_{50}$ ) 値を有するのに対して、 LSD 1 の  $K_i$  値はナノモルの、 100 ナノモルよりもずっと小さいナノモルの範囲にあった。本願明細書に記載のこれらのアッセイにて、トランス - 2 - フェニルシクロプロピルアミン (トランニルシプロミン) は MAO - A について約  $2 \mu M$  の  $K_i$  を有し、 MAO - B について約  $0.6 \mu M$  の  $K_i$  を有し、 LSD 1 について約  $15 - 35 \mu M$  の  $K_i$  を有することが判明した。

【0365】

したがって、本願発明は、 LSD 1 について選択的な阻害剤を提供する。 LSD 1 選択的阻害剤は、 LSD 1 について、 MAO - A および / または MAO - B に対する  $K_i$  値よりも少なくとも 2 倍小さな、  $K_i$  値を有する。 LSD 1 選択的阻害剤の一例が、例えば、実施例 1 および実施例 2 に示されるものであり、 LSD 1 について、 MAO - A および MAO - B 阻害に対する  $K_i$  値よりも少なくとも約 10 倍小さな  $K_i$  値を有する。 LSD 1 選択的阻害剤のもう一つ別の例が実施例 4 に示されており、それは LSD 1 について MAO - A および MAO - B の  $I\ C_{50}$  よりも 100 倍以上小さな  $K_i$  値を有する。

10

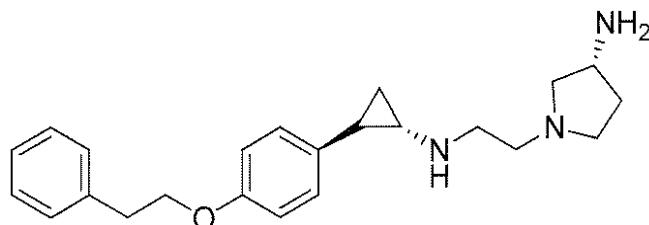
【0366】

本願明細書に記載の合成方法またはその変形を用い、当業者に容易に理解されるような、適当な試薬および出発物質を用いて合成され得る、以下に示される、実施例の化合物に類似する他の化合物も包含されるが、それに限定されない：

20

【0367】

【化 56】

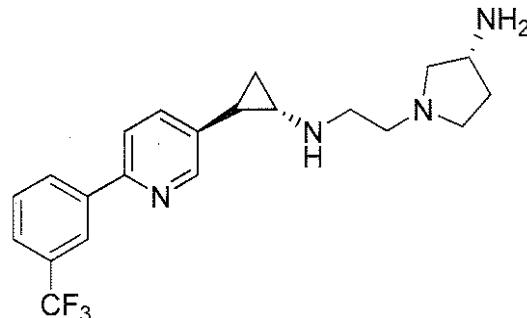


30

(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (4 - フェネトキシフェニル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン

【0368】

【化 57】

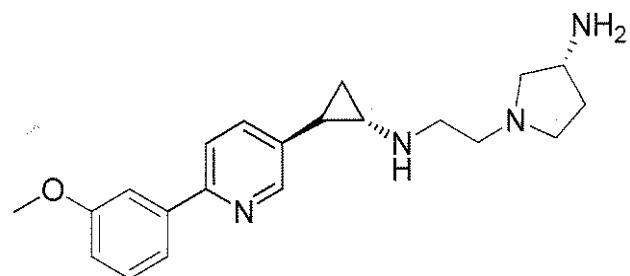


40

(R) - 1 - (2 - ((トランス) - 2 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イル) シクロプロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - アミン

【0369】

【化 5 8】

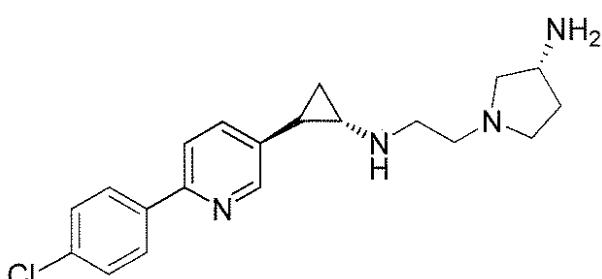


10

(R)-1-(2-((trans)-2-(6-(3-methoxyphenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-amine

【0370】

【化 5 9】

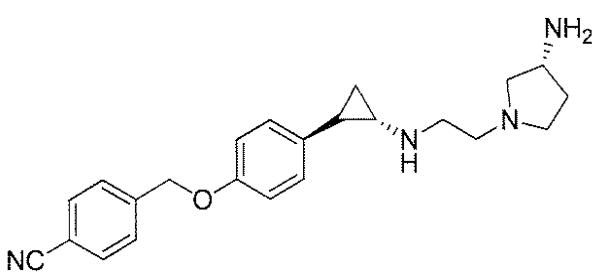


20

(R)-1-(2-((trans)-2-(6-(4-chlorophenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-amine

【0371】

【化 6 0】



30

4-((4-((trans)-2-((R)-3-amino-1-(cyclopropylmethyl)propyl)amino)ethyl)oxy)benzonitrile

【0372】

理論に拘束されるものではなく、本願発明のこれらの化合物は、本願明細書の開示されるアッセイにて記載されるように、LSD1の強力な選択的阻害剤であると考えられる。

【0373】

実施例40：癌細胞系実験

ヒト結腸癌細胞系HCT116をAmerican Type Culture Collection (ATCC; CCL-247)より入手した。HCT116細胞系は10%ウシ胎仔血清を捕捉したDMEM GlutaMAX (Invitrogen)中に維持された。

【0374】

細胞を、加湿インキュベータ中、37°C、5%CO<sub>2</sub>で増殖させた。

【0375】

アラマーブルーアッセイ (AlamarBlue Assay)

40

50

薬物を添加する24時間前に、100  $\mu$ lの培地中、6000細胞/ウェルの密度で、細胞を96-ウェルプレートに置いた。ついで、100  $\mu$ M~0.45 nM(各濃度を3回重複して試験する)の薬物を投与した。そのために、2倍のスクリーニング濃度の薬物希釈プレートを調製した。72時間後に、アラマーブルー(Biosource, Invitrogen)生存能力アッセイを製造業者のプロトコルに従って行った。簡単には、培地で希釈したアラマーブルーを細胞に加え、5%溶液を得た。細胞を37度3時間および室温で30分間インキュベートした。薬物不含細胞、および薬物を含まず、トリトンX-100で溶解させた細胞を対照として用いた。530 nmの励起および590 nmの発光波長で蛍光をモニター観察した。Infinite F200 Microplate Reader(Tecan Group, Ltd.)を用いて結果を定量化した。EC<sub>50</sub>を、細胞増殖を50%まで阻害するのに必要な薬物の用量として、Origin 7.0コンピュータプログラムを用いて計算した。

## 【0376】

HCT-116細胞で、実施例10の化合物((トランス)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)シクロプロパンアミン、式(I)の化合物)で得られたEC<sub>50</sub>値(  $\mu$ M)は約11  $\mu$ Mであった。理論で拘束されることを意図としないが、(A')について芳香族基(およびその置換されたバージョン)等、アリールアルキル、アリールおよびアリールアルコキシ(およびその置換されたバージョン)を有する式Iの化合物は優れた細胞透過性および活性を有するとするのが発明者の見解である。これらの型の基は式Iの化合物のシクロプロピル環に対してメタまたはパラ位とることができ、好ましくはパラ位にある。

## 【0377】

LSD1の以前の報告で、それは細胞増殖および成長に関与することが見出された。有る実験は癌の治療標的としてLSD1を関連付けた。Huangら(2007) PNAS 104:8023-8028により、LSD1のポリアミン阻害剤が癌細胞、特に結腸直腸癌にて異常な程サイレントであった遺伝子の再発現を適度に惹起することが判明した(Huang et al. Clin Cancer Res. (2009) Dec 1; 15 (23) : 7217-28, Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934284)。Scoumanneら((2007) J. Biol. Chem. May 25; 282 (21) : 15471-5)により、LSD1の欠損がG2/Mにて部分的細胞循環停止をもたらし、DNA損傷により誘発される増殖抑制に対して細胞を敏感にすることが判明した。Kahlら((2006) Cancer Res. 66 (23) : 11341-7)により、LSD1発現が前立腺癌の積極性と相關することが判明した。Metzgerらは、siRNAおよびパーギリンによるLSD1制御がアンドロゲン受容体(AR)を調整し、ARが一の役割を果たす、前立腺、精巣および脳腫瘍などの癌にて治療的効能があるかもしれないと報告した。Leeら((2006) Chem. Biol. 13: 563-567)はトランニルシプロミンがある癌細胞系にてEgr-1遺伝子発現を活性化すると報告した。多くの文書にてEgr-1が腫瘍抑制遺伝子であるとの一連の証拠が集まっている。例えば、Calogeroらは(2004) Cancer Cell International 4:1にて、EGR-1の外因的発現は成長の停止をもたらし、一次癌細胞系にて最終的には細胞死に至ると報告し；Lucernaら(2006) Cancer Research 66, 6708-6713は、ある実験において、Egr-1の持続的発現が抗血管形成作用を惹起し、腫瘍成長を阻害することを示し；Ferraroら((2005) J. Clin. Oncol. Mar 20; 23 (9) : 1921-6)は、Egr-1が再発の危険の高い肺癌患者にてダウンレギュレートされ、療法に対してより耐性である可能性があると報告した。かくして、LSD1の阻害を介するEgr-1発現の増加はある種の癌の治療方法である。最近の実験はまた、LSD1を脳腫瘍と関連付けた(Schulteら(2009) Cancer Res. Mar 1; 69 (5) : 2065-71)。他の実験はLSD1を乳癌と関連付けた(Limsら、Carcinogenesis. 2009 Dec 30. [Epub ahead of print] PMIS: 20042638)。

## 【0378】

かくして、一連の証拠はLSD1を多くの癌と関連付け、LSD1が癌の治療標的であることを示唆する。本願発明者らは一連のLSD1阻害剤であって、LSD1が治療標的として癌などと関連付けられる疾患を治療するのに用いることができる阻害剤を見出した。したがって、本願発明のフェニルシクロプロピルアミン化合物は、結腸直腸癌、脳腫瘍

10

20

30

40

50

、乳癌、肺癌および前立腺癌などの疾患を治療するのに用いることができる。

【0379】

文献にて報告される以前の実験は、フェニルシクロプロピルアミンのアミン基上の置換基が化合物の、LSD1と構造的に顕著に類似する、アミンオキシダーゼを阻害する能力を減少させることを示した。例えば、Zirkleら((1962) J. Med. Chem. 1265-1284)は、アミノ基上のメチル置換基では活性がわずかに減少したのに対して、より大きなアルキル基およびアラルキルなどの環系を担持する基を有する置換基ではMAO活性が実質的に減少することを見出した。本願発明の発明者らは、予期せぬことに、フェニルシクロプロピルアミンのアミン基上の種々の置換が強力なLSD1阻害剤を生成することを見出した。さらには、芳香族基を有するフェニルシクロプロピルアミン核のフェニル環上でパラ位に置換基を有する式Iの化合物が、高い活性および選択性をもたらす。本願発明の結果は、本願明細書に記載されるようなフェニルプロピルアミン核へのさらなる修飾が強力なLSD1阻害剤をもたらしうることを示す。実施例は、MAO-AおよびMAO-Bと比べて、LSD1を選択的に阻害する化合物を示す。かくして、本願発明者らは、新規な一連のフェニルシクロプロピルアミンを含有するLSD1阻害剤であって、腫瘍学にて生物学的に関連する標的である、LSD1に対して予期せぬ効能および選択性を有する、阻害剤を同定した。  
10

【0380】

本願明細書に開示のすべての刊行物および特許出願は、本願発明の関連する分野における当業者のレベルを表す。刊行物および特許出願の内容はすべて出典明示により本願明細書の一部とする。刊行物および特許出願の単なる言及は、それらが本願の先行技術であるとの要件を必ずしも構成するものではない。  
20

【0381】

上記した発明は、理解を明確にする目的で例証または実施例としてある程度詳細に記載されているが、特定の変形および修飾が添付した特許請求の範囲の範囲内で実施され得ることは明らかであろう。

【図1】

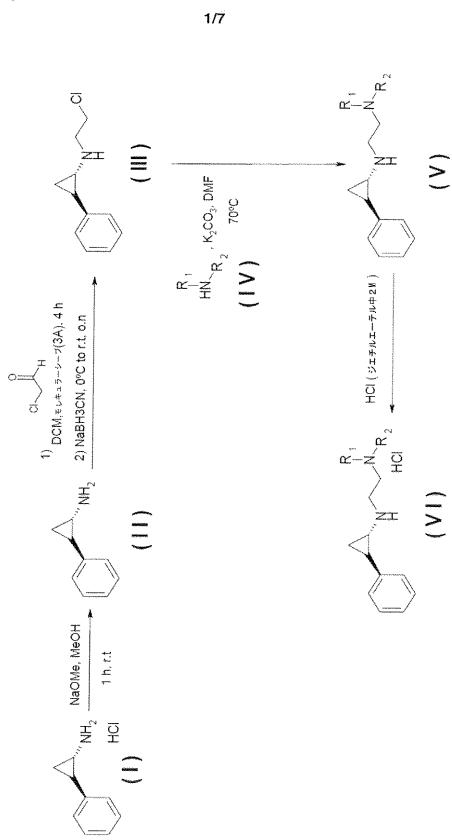


Fig.1

【図3】

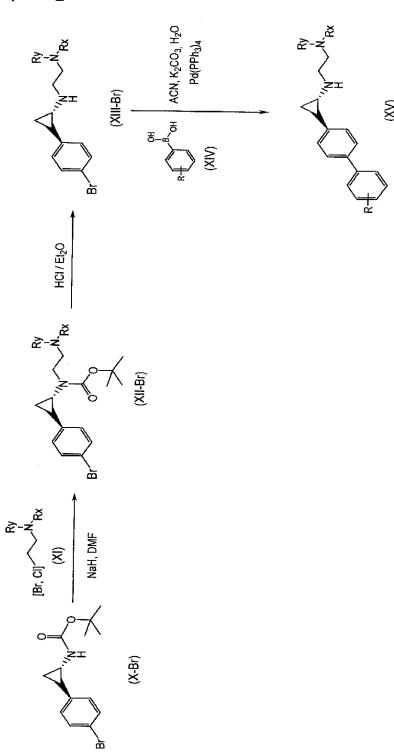


Fig.3

【図2】

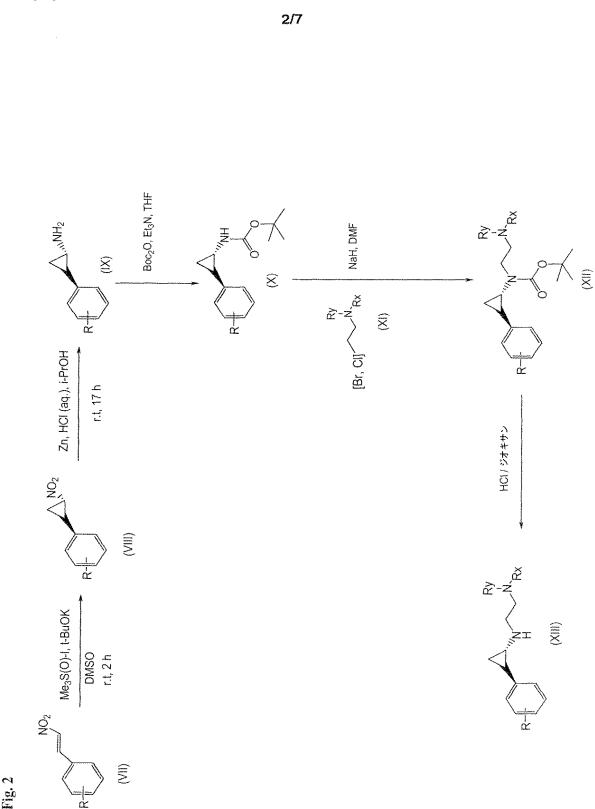


Fig.2

【図4】

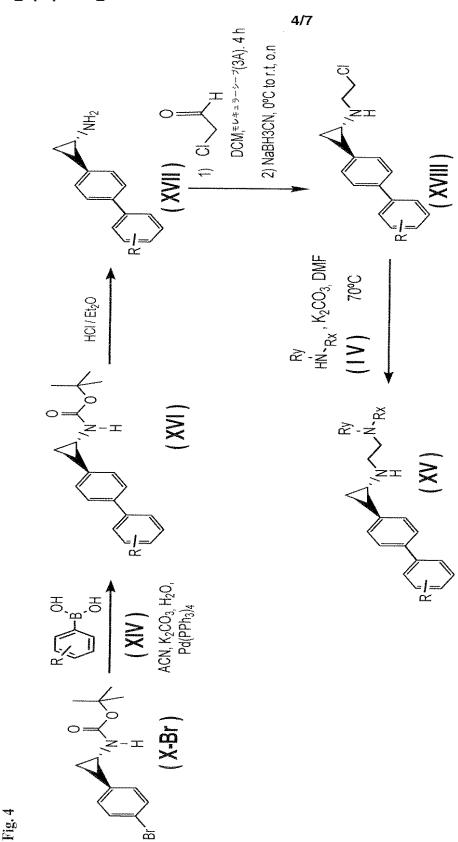
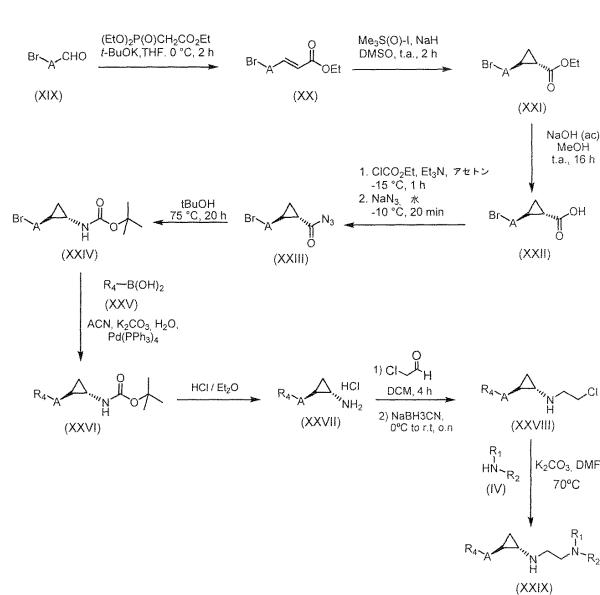


Fig.4

【図5】

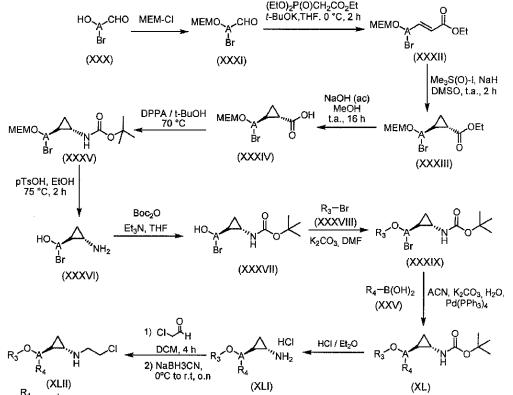
5/7

Fig. 5



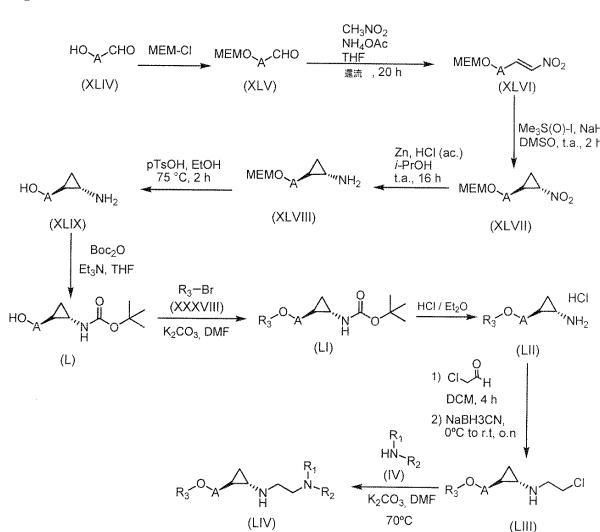
【図6】

Fig. 6



【図7】

7/7



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 C	217/60	C 0 7 C 323/25
A 6 1 K	31/40	C 0 7 C 217/60
A 6 1 K	31/495	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K	31/137	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K	31/4453	A 6 1 K 31/137
A 6 1 P	43/00	A 6 1 K 31/4453
A 6 1 P	35/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 アルベルト・オルテガ・ムニョス

スペイン、エ-08924バルセロナ、サンタ・コロマ・デ・グラマネート、プリメロ3ア、パサ  
ッジエ・カラルト16番

(72)発明者 フリオ・カストロ-パロミノ・ラリア

スペイン、エ-08330バルセロナ、プレミア・デ・マール、カリエ・エンリケ・グラナドス・  
ヌメロ29

(72)発明者 マシュー・コリン・ソーア・ファイフ

スペイン、エ-08028バルセロナ、バルディリ・レイシャック10-12番 オリゾン・ジェ  
ノミックス・ソシエダード・アノニマ内

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表2005-526129(JP, A)

国際公開第2007/005896(WO, A1)

Journal of Medicinal &amp; Pharmaceutical Chemistry, 1962年, Vol.5, pp.1265-1284

Journal of Medicinal &amp; Pharmaceutical Chemistry, 1962年, Vol.5, pp.1243-1265

Chemical Abstracts, 1975年, Vol.82, p.424, Abstract No.43225n

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 211/40

C 0 7 C 217/08

C 0 7 C 217/60

C 0 7 C 323/25

C 0 7 D 207/14

C 0 7 D 295/12

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4453

A 6 1 K 31/495

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

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