

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-529387  
(P2019-529387A)

(43) 公表日 令和1年10月17日(2019.10.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/64 (2006.01)</b>	C07D 213/64	4C055
<b>C07D 495/04 (2006.01)</b>	C07D 495/04 103	4C063
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C07D 401/14 CSP	4C071
<b>C07D 405/12 (2006.01)</b>	C07D 405/12	4C096
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C07D 401/12	4C188

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 157 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-512647 (P2019-512647)  
 (86) (22) 出願日 平成29年9月6日 (2017.9.6)  
 (85) 翻訳文提出日 平成31年4月30日 (2019.4.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/050313  
 (87) 国際公開番号 WO2018/048928  
 (87) 国際公開日 平成30年3月15日 (2018.3.15)  
 (31) 優先権主張番号 62/384,642  
 (32) 優先日 平成28年9月7日 (2016.9.7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 516079800  
 ファーマケア, インク.  
 アメリカ合衆国 92109 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ バンカー・ヒル・  
 ストリート 3030 스위트 300  
 (74) 代理人 100082072  
 弁理士 清原 義博  
 (72) 発明者 ローボトム, マーティン ダブリュー.  
 アメリカ合衆国 92127 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ レーガン・グレン  
 8389  
 (72) 発明者 ハッチンソン, ジョン ハワード  
 アメリカ合衆国 92103 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ ユーパス・ストリ  
 ート 1262

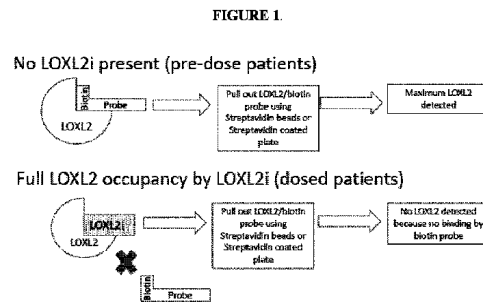
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リシルオキシダーゼ様2の化学プローブおよびその使用

(57) 【要約】

LOXL2 受容体と相互に作用するプローブ化合物、  
 そのようなプローブ化合物を作る方法、ならびに、その  
 ようなプローブ化合物をインビトロおよびインビボで使用  
 する方法が本明細書に記載される。

【選択図】 図 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

プローブ化合物であって：

( a ) 小分子リシルオキシダーゼ様 2 ( L O X L 2 ) 阻害剤 ( L O X L 2 i ) と；

( b ) L O X L 2 に結合される小分子 L O X L 2 i の検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分 ( Q ) と；

( c ) タグ部分から L O X L 2 阻害剤を分離する随意のリンカー ( L ) と、を含むプローブ化合物。

**【請求項 2】**

小分子 L O X L 2 i は、L O X L 2 対リシルオキシダーゼ ( L O X ) に対して選択的である、請求項 1 に記載のプローブ化合物。 10

**【請求項 3】**

小分子 L O X L 2 i は、L O X L 2 のリジンチロシルキノン ( L T Q ) 依存性のアミノキシターゼに結合する、請求項 1 または 2 に記載のプローブ化合物。

**【請求項 4】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換のヘテロシクリルメチルアミン化合物、あるいは置換または非置換のアリールメチルアミン化合物である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物。

**【請求項 5】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換のヘテロアリールメチルアミンである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物。 20

**【請求項 6】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換の ( 単環式のヘテロアリール ) メチルアミンである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物。

**【請求項 7】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換の ( 6 - 員の単環式のヘテロアリール ) メチルアミンである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物である。

**【請求項 8】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換のピリジニルメチルアミン、置換または非置換のピリミジニルメチルアミン、置換または非置換のピラジニルメチルアミン、置換または非置換のピリダジニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のトリアジニルメチルアミンである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物。 30

**【請求項 9】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換の ( 5 - 員の単環式のヘテロアリール ) メチルアミンである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物。

**【請求項 10】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換のイミダゾリルメチルアミン、置換または非置換のピラゾリルメチルアミン、置換または非置換のトリアゾリルメチルアミン、置換または非置換のフリルメチルアミン、置換または非置換のチエニルメチルアミン、置換または非置換のイソオキサゾリルメチルアミン、置換または非置換のチアゾリルメチルアミン、置換または非置換のオキサゾリルメチルアミン、置換または非置換のイソチアゾリルメチルアミン、置換または非置換のピロリルメチルアミン、置換または非置換のオキサジアゾリルメチルアミン、置換または非置換のチアジアゾリルメチルアミン、あるいは置換または非置換のフラザニルメチルアミンである、置換または非置換の ( 5 - 員の単環式のヘテロアリール ) メチルアミンである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物である。 40

**【請求項 11】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換の ( 二環式のヘテロアリール ) メチルアミンである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物である。

**【請求項 12】**

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換のインドリジニルメチルアミン、置換または非置換のインドリルメチルアミン、置換または非置換のベンゾフラニルメチルアミン、置換または非置換のベンゾチオフェニルメチルアミン、置換または非置換のインダゾリルメチルアミン、ベンズイミダゾリルメチルアミン、置換または非置換のプリニルメチルアミン、置換または非置換のキノリジニルメチルアミン、置換または非置換のキノリニルメチルアミン、置換または非置換のイソキノリニルメチルアミン、置換または非置換のシンノリニルメチルアミン、置換または非置換のフトラジニルメチルアミン、置換または非置換のキナゾリニルメチルアミン、置換または非置換のキノキサリニルメチルアミン、置換または非置換の 1, 8 - ナフチリジニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のプテリジニルメチルアミンである、置換または非置換の（二環式のヘテロアリール）メチルアミンである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物。

10

## 【請求項 1 3】

小分子 L O X L 2 i は、置換または非置換のキノリノニルメチルアミン、置換または非置換のイソキノリノニルメチルアミン、置換または非置換のクロモニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のクマリニルメチルアミンである、置換または非置換の二環式のヘテロシクリルメチルアミンである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物。

## 【請求項 1 4】

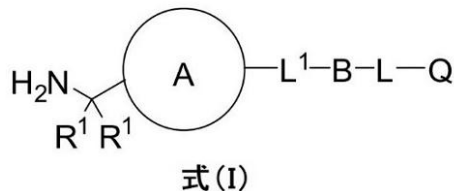
L O X L 2 に結合される小分子 L O X L 2 i の検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分 ( Q ) は、固体支持体、レポーター基、親和性精製のために使用されるタグ、固体支持体上の式 ( I ) の化合物を選別するか固定化するために使用されるタグ、ハプテン、蛍光部分、放射性部分、磁気共鳴画像 ( M R I ) 部分、比色部分、発光部分、生物発光部分、化学発光部分、オリゴヌクレオチド、あるいはそれらの組み合わせである、請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物。

20

## 【請求項 1 5】

以下の式 ( 1 ) の構造を有する化合物であって：

## 【化 1】



30

式中、

Q は、生体サンプル中の式 ( I ) の化合物の検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分であり；あるいは、

式 ( I ) の化合物が、式 ( I ) の化合物中に放射性変異体または任意の原子の同位体変異体を含む場合、Q は存在せず；

L は存在しないか、リンカーであり；

40

R<sup>1</sup> はそれぞれ独立して、H、D、または F であり；

環 A は、非置換または置換のアリール、あるいは非置換または置換の複素環であって、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、あるいは 3 の R<sup>a</sup> 基で置換され；

L<sup>1</sup> は、X<sup>1</sup> - Y<sup>1</sup> -、- Y<sup>1</sup> - X<sup>1</sup> -、または Y<sup>1</sup> であり；

X<sup>1</sup> は、- O -、- S -、- S ( = O ) -、- S ( = O )<sub>2</sub> -、- C ( = O ) -、- C ( = O ) O -、- C ( = O ) N R<sup>2</sup> -、- N R<sup>2</sup> C ( = O ) -、または - N R<sup>2</sup> - であり；

R<sup>2</sup> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルキル、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジュウテロアルキルでありであり；

Y<sup>1</sup> は存在しないか、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり；

50

Bは存在しないか、非置換または置換の単環式の炭素環、非置換または置換の二環式の炭素環、非置換または置換の単環式の複素環、あるいは非置換または置換の二環式の複素環であり、ここで、Bが置換される場合、Bは1以上の $R^b$ で置換され；

$R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、CN、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(=O)_2R^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-OC(=O)R^4$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-OCO_2R^4$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-NHC(=O)OR^4$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $C_1-C_6$ ジウテロアルキルであり、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールからなる群から選択され；

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

$R^5$ はそれぞれ独立して、H、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $C_1-C_6$ ジウテロアルキルであり、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C_1-C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_3-C_8$ シクロアルキル）、置換または非置換の $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン-（置換または非置換の $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のアリール、 $-C_1-C_4$ アルキレン-（置換または非置換のアリール）、置換または非置換のヘテロアリール、および $-C_1-C_4$ アルキレン-（置換または非置換のヘテロアリール）から選択され；あるいは、

同じN原子上の2つの $R^5$ は、それらが結合しているN原子と一体となって、置換または非置換のN含有複素環を形成する、化合物。

#### 【請求項16】

Lは存在しないか、式 $-L^2-C-L^3-$ を有するリンカーであり；

$L^2$ は、 $X^2-Y^2-$ 、 $-Y^2-X^2-$ 、または $Y^2$ であり；

$X^2$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^3-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-NR^3S(=O)_2-$ 、または $NR^3-$ であり；

$R^3$ は、H、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ フルオロアルキル、または $C_1-C_6$ ジウテロアルキルであり；

$Y^2$ は存在しないか、 $C_1-C_6$ アルキレンであり；

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

Cおよび $R^3$ が同じN原子に結合している場合、Cおよび $R^3$ は、それらが結合しているN原子と一体となって環Dを形成し、ここで、環Dは置換または非置換のN含有複素環であり、環Dが置換される場合、環Dは1、2、または3の $R^d$ で置換され；

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

10

20

30

40

50

$R^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-OC(=O)R^4$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-OCO_2R^4$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-NHC(=O)OR^4$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ フルオロアルキル、 $C_1-C_6$ ジウテロアルキルであり、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールからなる群から選択され；あるいは、

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

$L^3$ は存在しないか、 $-L^4-L^5-L^6-L^7-$ であり；

$L^4$ は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-CH(=N)-$ 、 $-CH(=N-NH)-$ 、 $-CCH_3(=N)-$ 、 $-CCH_3(=N-NH)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_p-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、 $p$ は1、2、3、4、5、または6であり；

$L^5$ は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレン、非置換または置換のアルケニレン、非置換または置換のアルキニレン、非置換または置換のシクロアルキレン、非置換または置換のヘテロシクロアルキレン、非置換または置換のアリーレン、非置換または置換のヘテロアリーレン、 $-(OCH_2CH_2)_p-$ 、あるいは $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、 $p$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり；

$L^6$ は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、または $-NHC(=O)O-$ であり；

$L^7$ は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレンである、請求項15に記載の化合物。

#### 【請求項17】

$R^1$ がそれぞれHであり；

$R^a$ はそれぞれ独立して、H、D、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-NR^2C(=O)R^4$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換または非置換の単環式の $C_2-C_6$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、および置換または非置換の単環式のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項15または16に記載の化合物。

#### 【請求項18】

$R^a$ はそれぞれ独立して、H、D、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換または非置換の単環式の $C_2-C_6$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールからなる群から選択される、請求項15から17のいずれか1つに記載の化合物。

#### 【請求項19】

$R^a$ はそれぞれ独立して、H、D、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択される、請求項15から18のいずれか1つに記載の化合物。

#### 【請求項20】

$R^a$ はそれぞれ独立して、H、D、および $-CF_3$ からなる群から選択される、請求項15から19のいずれか1つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 1】

環 A は非置換または置換の単環式の芳香族の複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、または 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される、請求項 1 5 から 2 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

環 A は非置換または置換の単環式の芳香族の 6 - 員の複素環、あるいは非置換または置換の単環式の芳香族の 5 - 員の複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、または 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される、請求項 1 5 から 2 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

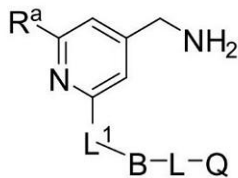
環 A は非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のピリミジニル、非置換または置換のピラジニル、非置換または置換のピリダジニル、あるいは非置換または置換のトリアジニルであり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、または 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される、請求項 1 5 から 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

## 【請求項 2 4】

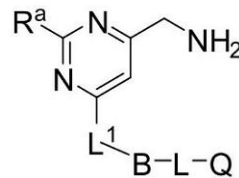
式 (I) の化合物が、式 (II) または式 (III) の構造を有する請求項 1 5 から 2 3 にいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【化 2】



式(II)

または



式(III)

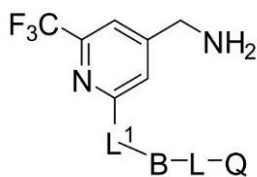
20

## 【請求項 2 5】

式 (I) の化合物は式 (IIa) の構造を有する請求項 1 5 から 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

## 【化 3】



式(IIa)

## 【請求項 2 6】

環 A は、非置換または置換のイミダゾリル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のトリアゾリル、非置換または置換のテトラゾリル、非置換または置換のフリル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のイソキサゾリル、非置換または置換のチアゾリル、非置換または置換のオキサゾリル、非置換または置換のイソチアゾリル、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のオキサジアゾリル、非置換または置換のチアジアゾリル、あるいは非置換または置換のフラゼニルである、非置換または置換の単環式の芳香族 5 - 員の複素環である、請求項 1 5 から 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

## 【請求項 2 7】

環 A は、非置換または置換の二環式の複素環である、請求項 1 5 から 2 0 のいずれか 1

50

つに記載の化合物。

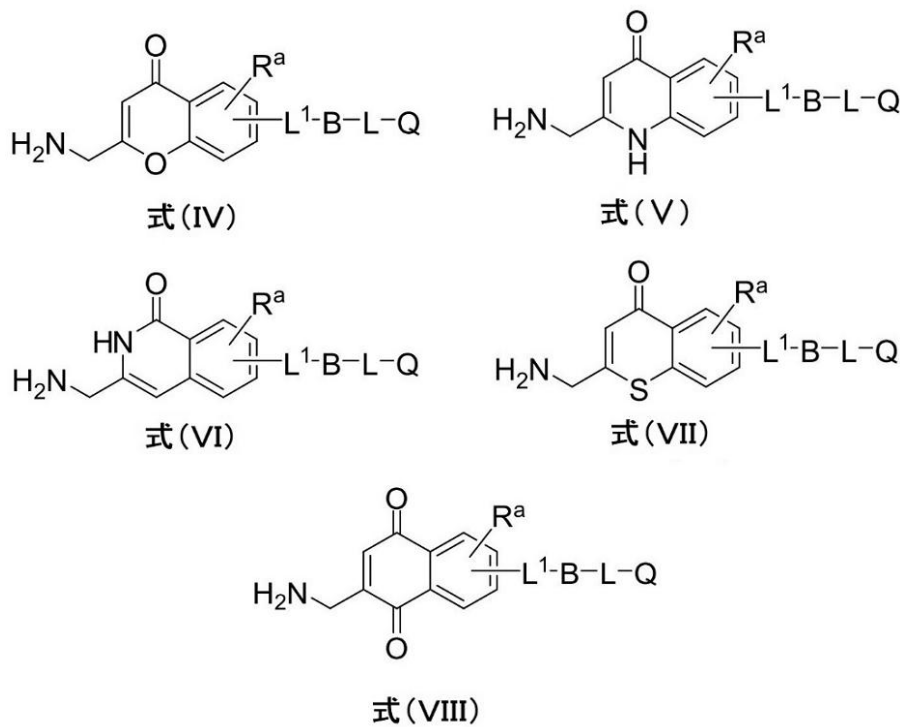
【請求項 28】

環 A は、非置換または置換のキノリノン、非置換または置換のイソキノリノン、非置換または置換のクロモン、あるいは非置換または置換のクマリンである、請求項 15 から 20 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 29】

式 (I) の化合物は、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、または式 (VIII) の構造を有する、請求項 15 から 20 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【化 4】



10

20

30

【請求項 30】

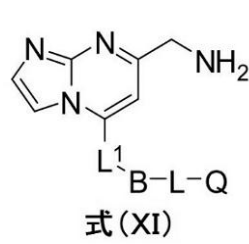
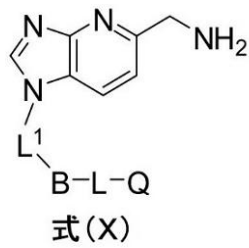
環 A は、非置換または置換のインドリジニル、非置換または置換のインドリル、非置換または置換のベンゾフラニル、非置換または置換のベンゾチオフェニル、非置換または置換のインダゾリル、非置換または置換のベンズイミダゾリル、非置換または置換のプリニル、非置換または置換のキノリジニル、非置換または置換のキノリニル、非置換または置換のイソキノリニル、非置換または置換のシンノリニル、非置換または置換のフトラジニル、非置換または置換のキナゾリニル、非置換または置換のキノキサリニル、非置換または置換の 1、8 - ナフチリジニル、あるいは非置換または置換のプテリジニルである、請求項 15 から 20 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 31】

式 (I) の化合物は、式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、または式 (XII) の構造を有する、請求項 15 から 20 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

## 【化5】



10

## 【請求項32】

環Aは、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のナフチルである、請求項15から20のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項33】

L<sup>1</sup>は存在しないか、X<sup>1</sup>、またはX<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンである、請求項15から32のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項34】

L<sup>1</sup>は存在しないか、-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)NHCH<sub>2</sub>-、-NHCH(=O)-、-NHCH(=O)CH<sub>2</sub>-、または-NH-である、請求項15から33のいずれか1つに記載の化合物。

20

## 【請求項35】

L<sup>1</sup>は存在しないか、-O-、または-O-CH<sub>2</sub>-である、請求項15から34のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項36】

L<sup>1</sup>は-O-である、請求項15から35のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項37】

Bは、単環式のC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環、二環式のC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>炭素環、単環式のC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>複素環、二環式のC<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>複素環である、請求項15から36のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項38】

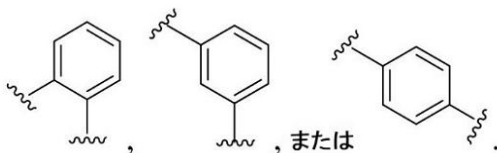
Bはフェニルである、請求項15から37のいずれか1つに記載の化合物。

30

## 【請求項39】

Bは、

## 【化6】



40

である、請求項15から38のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項40】

Bは、ナフチル、インダニル、インデニルまたはテトラヒドロナフチルである、二環式のC<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>炭素環である、請求項15から37のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項41】

環Aは、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む単環式の複素環、0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む単環式の複素環、1-4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環、あるいは0-4のN原子と1つのOまたはS原子を含む二環式の複素環である、請求項15から37のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項42】

50

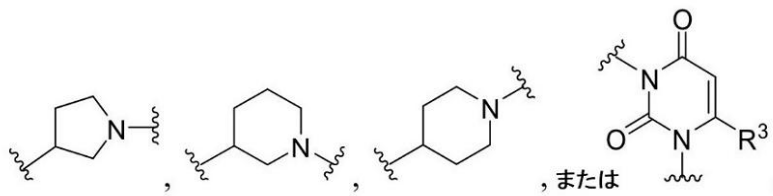
Bは、ピロリジニル、ピロリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラノニル、ジヒドロフラノニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、インドリニル、インドリノニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 ( 1 H ) - キノリノニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである、請求項 15 から 37 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【請求項 43】

Bは、

【化7】



20

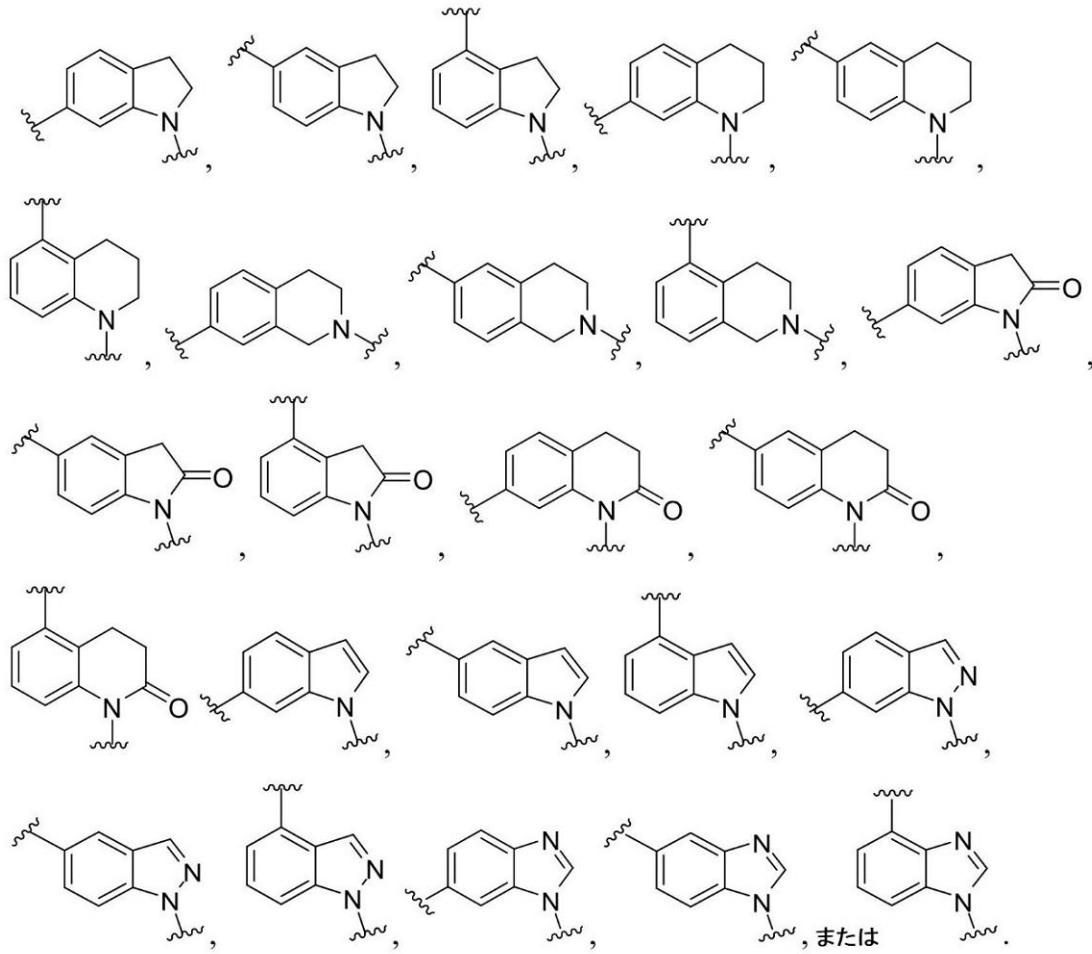
である、請求項 15 から 37 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 44】

Bは、

30

## 【化 8】



10

20

である、請求項 15 から 37 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

## 【請求項 45】

式 (I) の化合物は、式 (IIb) の構造を有する、請求項 15 から 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【化 9】



式(IIb)

40

## 【請求項 46】

式 (I) の化合物は、以下の式 (IIc) の構造を有する、請求項 45 に記載の化合物。

## 【化 1 0】



式(IIc)

10

## 【請求項 4 7】

L は、 $-L^2-C-L^3-$  であり；

$L^2$  は、 $-X^2-Y^2-$ 、 $-Y^2-X^2-$ 、または  $Y^2$  であり；

$X^2$  は、 $-O-$ 、 $-S(=O)_2NR^3-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-NR^3S(=O)_2-$ 、または  $NR^3-$  であり；

$R^3$  は、H、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  フルオロアルキル、または  $C_1-C_6$  ジュウテロアルキルでありであり；

$Y^2$  は存在しないか、 $C_1-C_6$  アルキレンであり；

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

20

C および  $R^3$  が同じ N 原子上にある場合、C および  $R^3$  は、それらが結合している N 原子と一体になって環 D を形成し、ここで、環 D は置換または非置換の単環式の N 含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式の N 含有複素環であり、環 D が置換される場合、環 D は 1、2、または 3 の  $R^d$  で置換される、請求項 1 6 から 4 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

## 【請求項 4 8】

$L^2$  は、 $-X^2-Y^2-$  であり；

$X^2$  は、 $-C(=O)NR^3-$  であり；

$Y^2$  は存在しないか、 $C_1-C_6$  アルキレンである、請求項 1 6 から 4 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 4 9】

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

40

C および  $R^3$  が同じ N 原子上にある場合、C および  $R^3$  は、それらが結合している N 原子と一体となって環 D を形成し、ここで環 D は、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピ

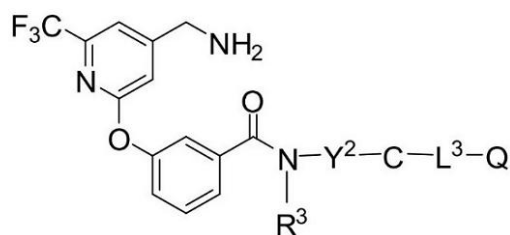
50

ロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジノニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のピペラジノニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換または非置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、あるいは置換または非置換の3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニルであり、ここで環Dが置換される場合、環Dは1、2、または3のR<sup>d</sup>で置換される、請求項16から48のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項50】

式(I)の化合物は、以下の式(II d)の構造を有する、請求項16から49のいずれか1つに記載の化合物。

【化11】



式(II d)

【請求項51】

L<sup>3</sup>は存在しないか、-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>-L<sup>6</sup>-L<sup>7</sup>-であるリンカーであり；

L<sup>4</sup>は存在しないか、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NR<sup>4</sup>-、-CH(OH)-、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-CH(=N)-、-CH(=N-NH)-、-C(CH<sub>3</sub>(=N)-、-CCH<sub>3</sub>(=N-NH)-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、または-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-であり、pは1、2、3、4、5、または6であり；

L<sup>5</sup>は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレン、非置換または置換のアルケニレン、非置換または置換のアルキニレン、非置換または置換のシクロアルキレン、非置換または置換のヘテロシクロアルキレン、非置換または置換のアリーレン、非置換または置換のヘテロアリーレン、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、あるいは-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-であり、pは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり；

L<sup>6</sup>は存在しないか、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-NR<sup>4</sup>-、-CH(OH)-、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、または-NHC(=O)O-であり；

L<sup>7</sup>は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレンである、請求項16から50のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項52】

Qは、生体サンプル中の式(I)の化合物の検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分であり、タグ部分は：固体支持体、レポーター基、親和性精製のために使用されるタグ、固体支持体上の式(I)の化合物を選別するか固定化するために使用されるタグ、ハプテン、蛍光部分、放射性部分、磁気共鳴画像(MRI)部分、比色部分、発光部分、生物発光部分、化学発光部分、オリゴヌクレオチド、あるいはそれらの組み合わせであり；あるいは、

式(I)の化合物が、式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含む場合、Qは存在しない、請求項15から51のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項 5 3】

Q は、タンパク質に特異的に結合して、緊密に結合した複合体を生成することができる親和性精製のために使用されるタグである、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 5 4】

Q は、アビジンまたはストレプトアビジンに特異的に結合することができるタグである、請求項 1 5 から 5 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 5 5】

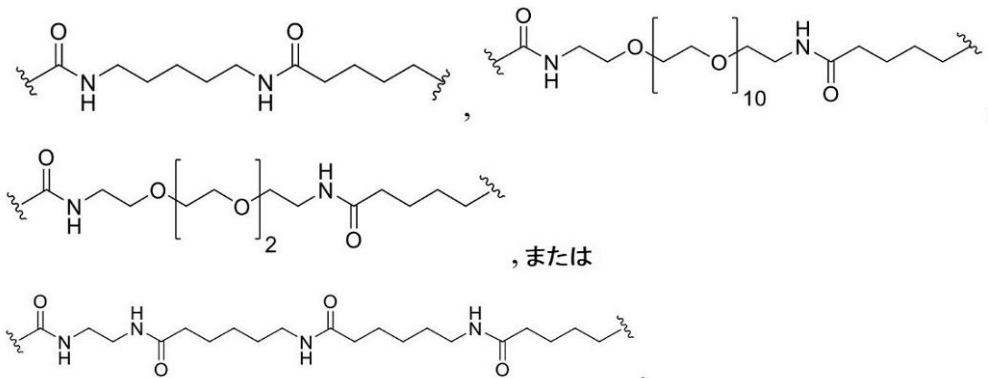
Q はビオチンまたはデスチオビオチンである、請求項 1 5 から 5 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

## 【請求項 5 6】

L は、

## 【化 1 2】



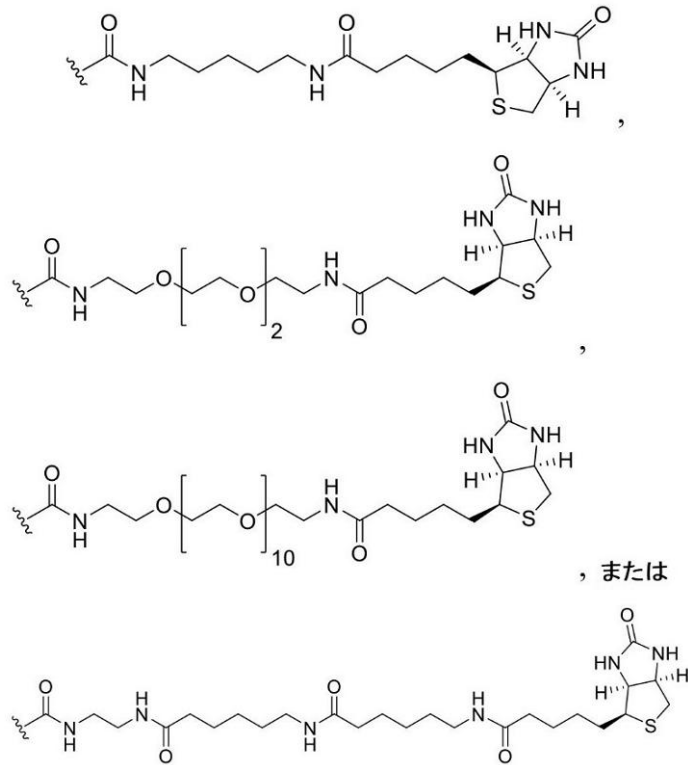
20

である、請求項 1 5 から 5 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 5 7】

- L - Q は、

## 【化 1 3】



10

20

である、請求項 5 5 または 5 6 に記載の化合物。

## 【請求項 5 8】

Q は、ピオチン、クマリン色素、ローダミン色素、キサンテン色素、シアニン色素、BODIPY 色素、ルシファーイエロー色素、ジゴキシゲニン、ダンシル、またはジニトロフェニルから選択されるハプテンである、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 5 9】

Q はタグ部分であり：蛍光部分、放射性部分、比色部分、発光部分、化学発光部分、またはそれらの組み合わせである、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

## 【請求項 6 0】

Q は蛍光部分であるタグ部分である、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 6 1】

Q は、キサンテン色素、シアニン色素、スクアライン色素、環置換のスクアライン色素、ナフタレン色素、クマリン色素、オキサジアゾール色素、アントラセン色素、オキサジン色素、アクリジン色素、アリールメチン色素、BODIPY 色素、およびテトラピロール色素からなる群から選択される蛍光部分であるタグ部分である、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

## 【請求項 6 2】

Q は、フルオレセイン色素、ローダミン色素、オレゴングリーン色素、エオシン色素、テキサスレッド色素、シアニン色素、インドカルボシアニン色素、オキサカルボシアニン色素、チアカルボシアニン色素、メロシアニン色素、Seta, SeTau, Square 色素、ダンシル色素、プロダン色素、クマリン色素、BODIPY 色素、ピリジジオキサゾール色素、ニトロベンゾオキサジアゾール色素、ベンゾオキサジアゾール色素、DRAQ5、DRAQ7、CyTRAK オレンジカスケードブルー、ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン 170、プロフラビン色素、アクリジンオレンジ色素、アクリジンイエロー色素、オーラミン色素、クレシルバイオレット色素、マラ

50

カイトグリーン色素、ポルフィン色素、フタロシアニン色素、およびビリルビン色素からなる群から選択される蛍光部分である、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 63】

Q は、キサンテン、シアニン、スクアライン、ナフタレン、クマリン、オキサジアゾール、アントラセン、ピレン、オキサジン、アクリジン、アリールメチン、テトラピロール、ダンシル、BODIPY である、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 64】

Q はシアニン、クマリン、またはダンシルである、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【請求項 65】

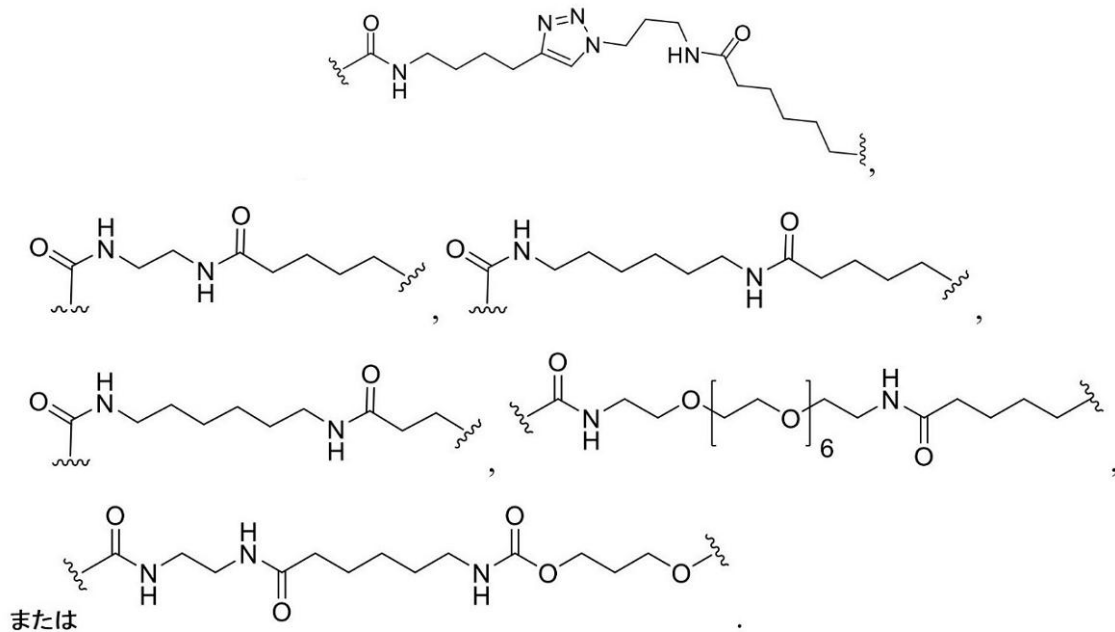
Q は、キサンテン、シアニン 2、シアニン 3、シアニン 3 B、シアニン 3 . 5、シアニン 5、シアニン 5 . 5、シアニン 7、スクアライン、ナフタレン、クマリン、オキサジアゾール、アントラセン、ピレン、オキサジン、アクリジン、アリールメチン、テトラピロール、ダンシル、BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY 581 / 591、BODIPY TR、BODIPY 630 / 650、または BODIPY 650 / 665 である、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 66】

L - は、 NH - 、 - C ( = O ) NH - 、

20

【化 14】



30

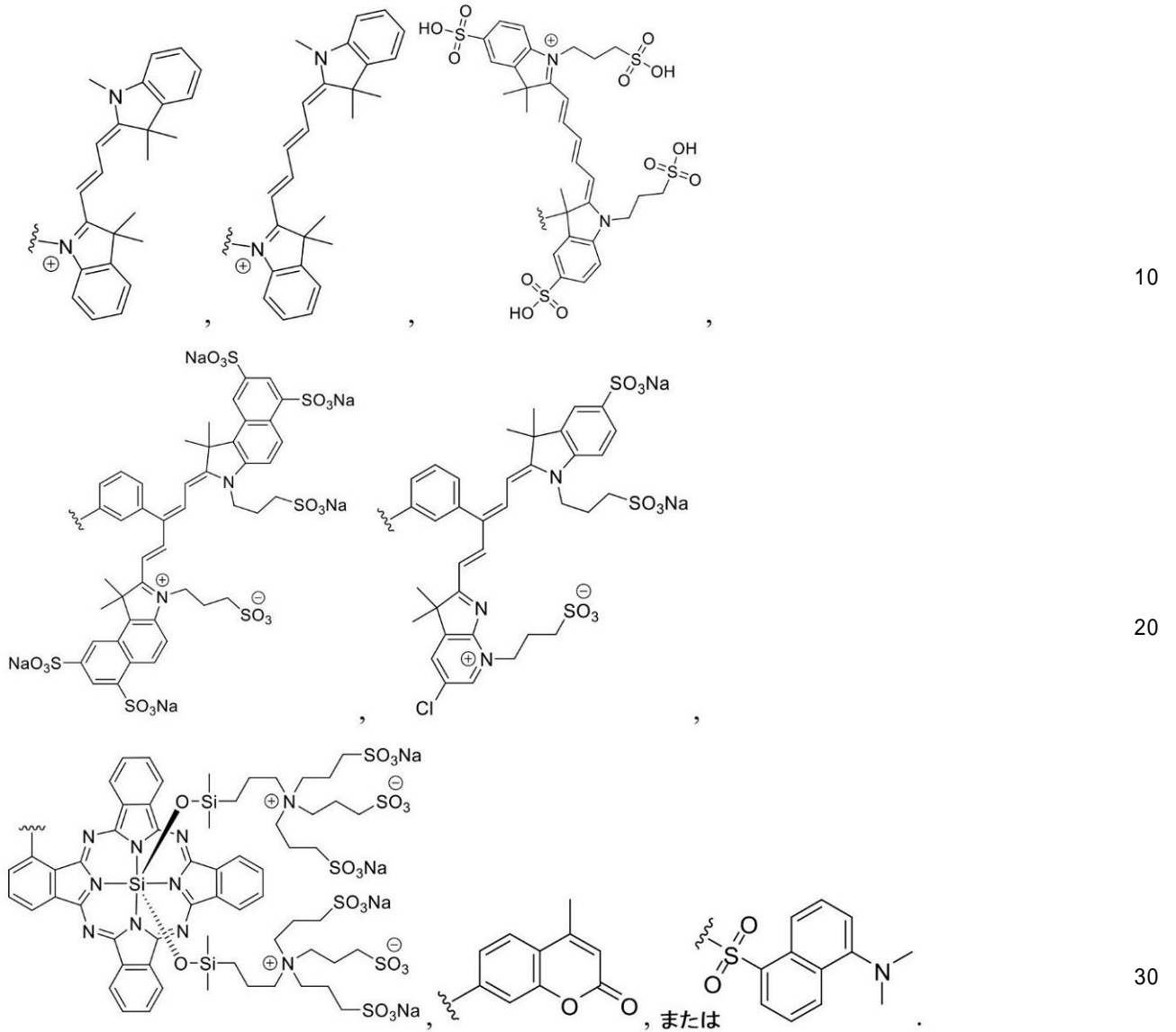
である、請求項 58 から 65 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【請求項 67】

Q は、

## 【化 1 5】



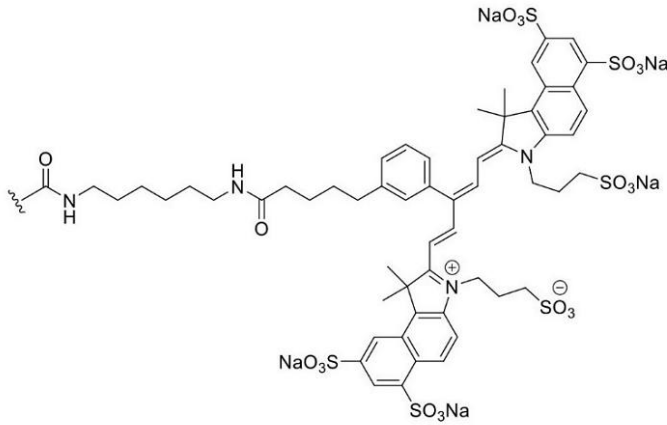
である、請求項 6 6 に記載の化合物。

## 【請求項 6 8】

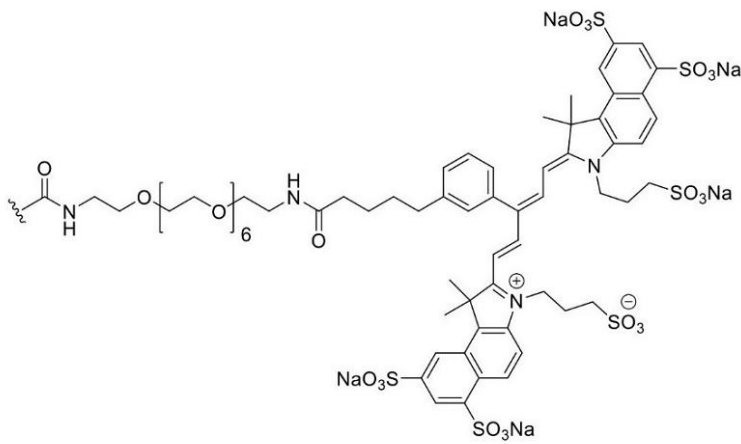
L - Q は、



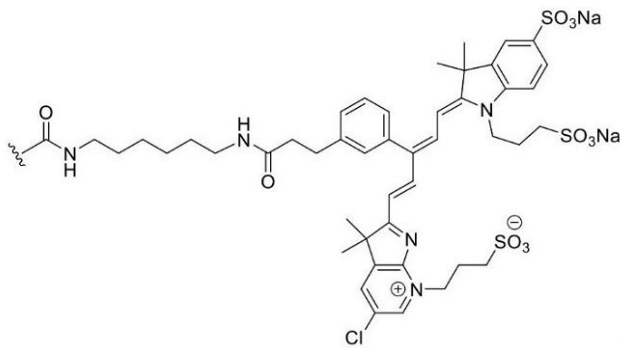
【化 1 6 - 2】



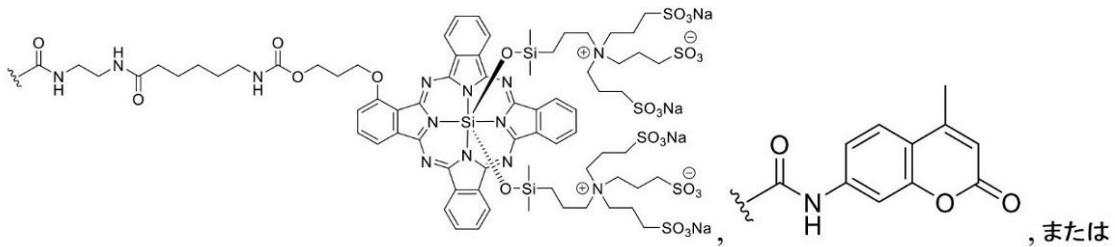
10



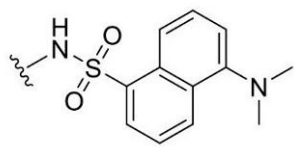
20



30



40



である、請求項 6 6 または 6 7 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

Q は化学発光部分である、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

50

## 【請求項 70】

Qは、過酸化物質またはペルオキシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 71】

Qは、ルミノール、イソルミノール、N-(4-アミノブチル)-N-エチルイソルミノール(ABEI)、N-(4-アミノブチル)-N-メチルイソルミノール(ABMI)、2,2'-アジノビス(3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸(ABTS))、3,3'、5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)、3,3'-ジアミノベンジジン(DAB)、o-フェニレンジアミン二塩酸塩(OPD)、Amplex Red、AEC、またはホモバニリン酸である、請求項 15 から 52、または 69 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

## 【請求項 72】

Qは、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)による処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である、請求項 15 から 52、または 69 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 73】

Qは、3,3'-ジアミノベンジジン(DAB)、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)、2,2'-アジノビス[3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸](ABTS)、o-フェニレンジアミン、または二塩酸塩(OPD)である、請求項 69 に記載の化合物。

20

## 【請求項 74】

Qはルシフェラーゼ酵素のための基質である、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 75】

QはD-ルシフェリン、またはセレンテラジンである、請求項 74 に記載の化合物。

## 【請求項 76】

Qは、アルカリホスファターゼ(AP)による処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 77】

Qは、ニトロブルーテトラゾリウム塩化物(NBT)、5-プロモ-4-クロロ-3-インドリルリン酸塩(BCIP)、またはp-ニトロフェニル燐酸(PNPP)である、請求項 76 に記載の化合物。

30

## 【請求項 78】

Qは、グルコースオキシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 79】

Qはニトロブルーテトラゾリウム塩化物(NBT)である、請求項 78 に記載の化合物。

## 【請求項 80】

Qは、-ガラクトシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

## 【請求項 81】

Qは、5-プロモ-4-クロロ-3-インドイル--D-ガラクトピラノシド(BCIGまたはX-Gal)である、請求項 80 に記載の化合物。

## 【請求項 82】

Qは存在せず、式(I)の化合物が、式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含む、請求項 15 から 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 83】

式(I)の化合物は、式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含み、陽電子射出断層撮影(PET)分析における使用に適している、請求項 15

50

から 8 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

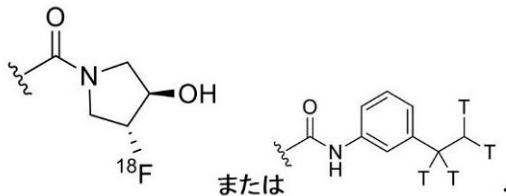
【請求項 8 4】

Q は存在せず、式 ( I ) の化合物は、トリチウム (  $^3\text{H}$  )、フッ素 - 1 8 (  $^{18}\text{F}$  )、炭素 - 1 1 (  $^{11}\text{C}$  )、炭素 - 1 4 (  $^{14}\text{C}$  )、窒素 - 1 3 (  $^{13}\text{N}$  )、酸素 - 1 5 (  $^{15}\text{O}$  )、または硫黄 - 3 5 (  $^{35}\text{S}$  ) から選択される 1 以上の原子を含む、請求項 1 5 から 8 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8 5】

- L - Q は、

【化 1 7】



10

である、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8 6】

Q はキレート化された放射性同位体を含む、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【請求項 8 7】

Q は、陽電子射出断層撮影 ( P E T ) 分析に適したキレート化された放射性同位体を含む、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8 8】

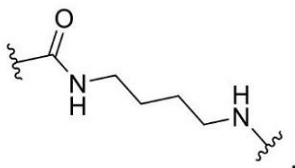
Q は、キレート化された放射性同位体を含み、ここで、Q は、ジエチレントリアミン五酢酸 ( D T P A ) キレート、1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸 ( D O T A ) キレート、または 1, 4, 7 - トリアザシクロノナン - 1, 4, 7 - トリス酢酸 ( N O T A ) キレート、または 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - テトラメチル - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸 ( D O T M A ) キレート、または放射性同位体である、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【請求項 8 9】

L は、

【化 1 8】



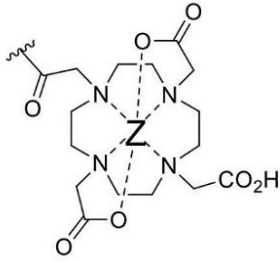
40

である、請求項 8 8 に記載の化合物。

【請求項 9 0】

Q は、

## 【化 19】



であって、Zが放射性同位体である、請求項86から89のいずれか1つに記載の化合物。

10

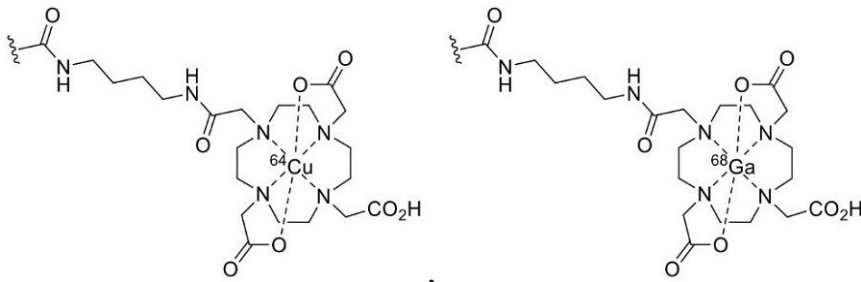
## 【請求項91】

Qは、銅 - 64 ( $^{64}\text{Cu}$ )、ガリウム - 68 ( $^{68}\text{Ga}$ )、またはテクネチウム - 99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )である、キレート化された放射性同位体を含む、請求項86から90のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項92】

- L - Qは、

## 【化 20】



20

である、請求項86から91のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項93】

Qは磁気共鳴画像(MRI)部分である、請求項15から52のいずれか1つに記載の化合物。

30

## 【請求項94】

Qは、磁気共鳴画像(MRI)に適した原子のキレートを含む、請求項15から52のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項95】

Qは磁気共鳴画像(MRI)に適した原子のキレートを含み、ここで、キレートは、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)キレート、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(DOTA)キレート、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-トリス酢酸(NOTA)キレート、または1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラメチル-1,4,7,10-四酢酸(DOTMA)キレートである、請求項15から52のいずれか1つに記載の化合物。

40

## 【請求項96】

Qは、銅、ガリウム、ツリウム、ユウロピウム、ガドリニウム、またはマンガンのキレートを含む、請求項15から52のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項97】

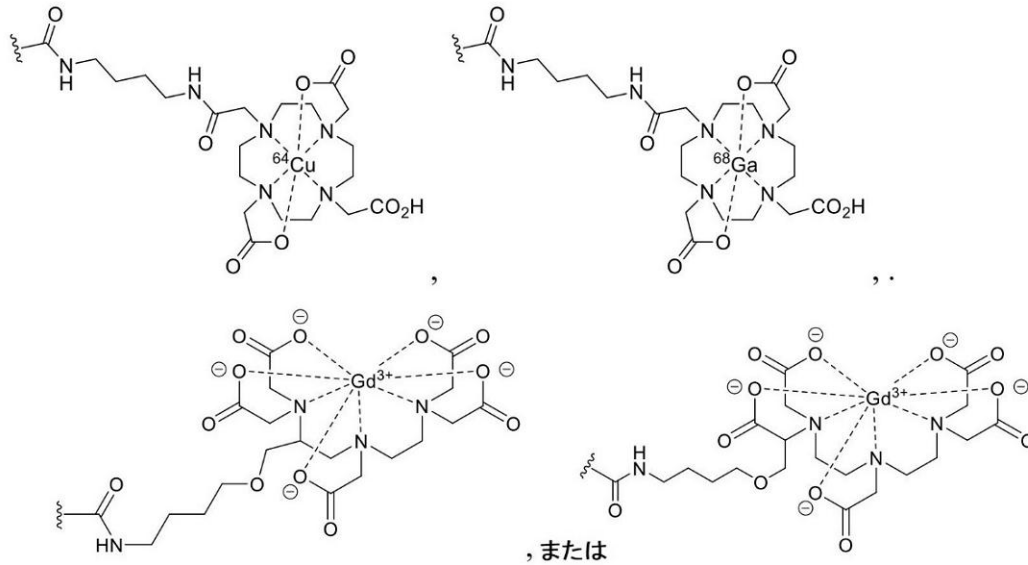
Qは、ガドテル酸、ガドジアミド、ガドベン酸、ガドペンテト酸、ガドテリドール、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、ガドプトロール、およびガドホスベセットから選択されるガドリニウムのキレートを含む、請求項15から52のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項98】

- L - Qは、

50

## 【化 2 1】



10

である、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 9 9】

Q は固体支持体である、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

## 【請求項 1 0 0】

Q は、ナノ粒子、ビーズ、または樹脂である固体支持体である、請求項 1 5 から 5 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 1 0 1】

Q は、鉄、コバルト、ニッケル、ガドリニウム、クロム、マンガン、および金から選択された 1 以上の金属を含む、ナノ粒子またはビーズである、請求項 1 0 0 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 2】

Q は、磁性または常磁性のナノ粒子あるいはビーズである、請求項 1 0 0 から 1 0 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

## 【請求項 1 0 3】

磁気部分はフェライト磁気ビーズである、請求項 1 0 2 に記載の化合物。

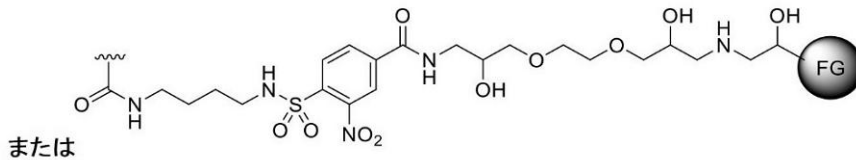
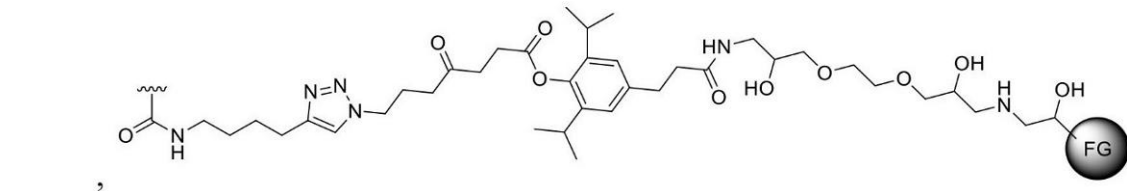
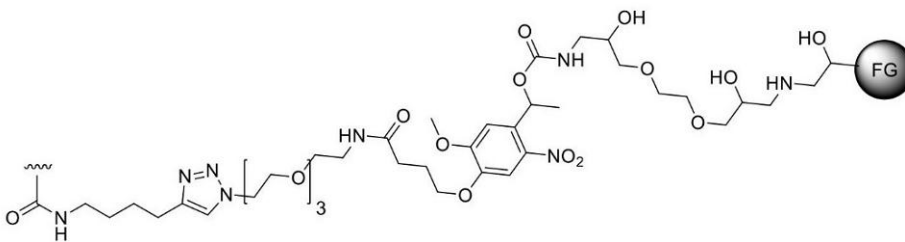
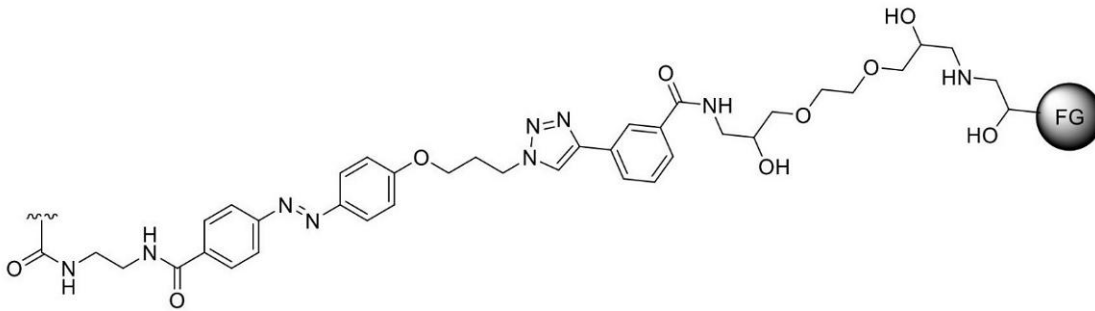
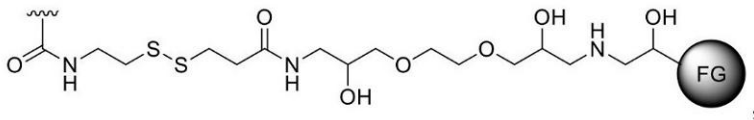
## 【請求項 1 0 4】

L $^3$  は非切断可能なリンカーである、請求項 9 9 から 1 0 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 1 0 5】

- L - Q は、

## 【化 2 2】



10

20

30

であり、FGがフェライトビーズである、請求項99から104のいずれか1つに記載の化合物。

## 【請求項106】

請求項1から105のいずれか1つに記載の化合物で標識されたLOXL2を含む組成物。

## 【請求項107】

生体サンプル中のLOXL2を定量化するための方法であって、該方法は：

(i)

(a) 小分子リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤 (LOXL2i) と；

(b) LOXL2に結合される小分子LOXL2iの検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分 (Q) と；

(c) タグ部分からLOXL2阻害剤を分離する随意のリンカー (L) と、を含むプローブ化合物を、1以上のタンパク質を含む生体サンプルに接触させる工程であって、ここで、接触は、生体サンプル中のプローブ化合物とタンパク質との間の相互作用が平衡に到達するために十分な条件下および持続時間で達成される工程と；

(ii) プローブ化合物で標識されたタンパク質を識別および定量化する工程と、を含む方法。

## 【請求項108】

40

50

生体サンプル中のLOXL2とリシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤 (LOXL2i) とのエンゲージメントを評価するための方法であって、該方法は；

(i) 小分子LOXL2リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤 (LOXL2i) を、1以上のタンパク質を含む生体サンプルに接触させる工程であって、ここで、接触は、生体サンプル中のLOXL2iとタンパク質との間の相互作用が平衡に到達するために十分な条件下および持続時間で達成される工程と；

(ii)

(a) 小分子リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤 (LOXL2i) と；

(b) LOXL2に結合される小分子LOXL2iの検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分(Q)と；

(c) タグ部分からLOXL2阻害剤を分離する随意のリンカー(L)と、を含むプローブ化合物を、工程(i)の生体サンプル中のプローブ化合物とタンパク質との間の相互作用が平衡に到達するために十分な条件下および持続時間で、工程(i)の生体サンプルに添加する工程と；

(iii) プローブ化合物で標識されたタンパク質を識別し定量化する工程と、を含む方法。

【請求項109】

標的タンパク質および非標的タンパク質とLOXL2阻害剤 (LOXL2i) との間の相互作用を評価するための方法であって；

(i) 小分子リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤 (LOXL2i) を、1以上のタンパク質を含む生体サンプルに接触させる工程であって、ここで、接触は、生体サンプル中のLOXL2iとタンパク質との間の相互作用が平衡に到達するために十分な条件下および持続時間で達成される工程と；

(ii)

(a) 小分子リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤 (LOXL2i) と；

(b) LOXL2に結合される小分子LOXL2iの検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分(Q)と；

(c) タグ部分からLOXL2阻害剤を分離する随意のリンカー(L)と、を含むプローブ化合物を、工程(i)の生体サンプル中のプローブ化合物とタンパク質との間の相互作用が平衡に到達するために十分な条件下および持続時間で、工程(i)の生体サンプルに添加する工程と；

(iii) プローブ化合物で標識されたタンパク質を識別し定量化する工程と、を含む方法。

【請求項110】

LOXL2iを再設計する工程であって、再設計されたLOXL2iを用いて工程(i) - (iii)が繰り返される場合、プローブ化合物で捕らえられたLOXL2タンパク質を除去するか変更する工程、をさらに含む、請求項109に記載の方法。

【請求項111】

生体サンプルは、タンパク質を含む細胞溶解物または組織である、請求項107から110のいずれか1つに記載の方法。

【請求項112】

生体サンプルはLOXL2を含む、請求項107から111のいずれか1つに記載の方法。

【請求項113】

プローブ化合物は、請求項1から105のいずれか1つに記載の化合物である、請求項107から112のいずれか1つに記載の方法。

【請求項114】

哺乳動物において、LOXL2を発現する組織または器官をインビボで画像化するための方法であって、該方法は；

(i)

10

20

30

40

50

( a ) 小分子リシルオキシダーゼ様 2 ( L O X L 2 ) 阻害剤 ( L O X L 2 i ) と ;  
 ( b ) 陽電子射出断層撮影 ( P E T ) 分析または磁気共鳴画像 ( M R I ) を用いて L O X L 2 に結合された小分子 L O X L 2 i を検出するのに適したタグ部分 ( Q ) と ;  
 ( c ) ( b ) のタグ部分から ( a ) の L O X L 2 i を分離する随意のリンカー ( L ) と、を含むプローブ化合物を投与する工程と ;

( i i ) 哺乳動物に陽電子射出断層撮影 ( P E T ) 分析または磁気共鳴画像 ( M R I ) を行なう工程と、  
 を含む方法。

【請求項 1 1 5】

L O X L 2 を過剰発現させる哺乳動物中の組織または器官を識別するための方法であって、該方法は :

10

( i )

( a ) 小分子リシルオキシダーゼ様 2 ( L O X L 2 ) 阻害剤 ( L O X L 2 i ) と ;  
 ( b ) 陽電子射出断層撮影 ( P E T ) 分析または磁気共鳴画像 ( M R I ) を用いて L O X L 2 に結合された小分子 L O X L 2 i を検出するのに適したタグ部分 ( Q ) と ;  
 ( c ) ( b ) のタグ部分から ( a ) の L O X L 2 i を分離する随意のリンカー ( L ) と、を含むプローブ化合物を哺乳動物に投与する工程と ;

( i i ) 哺乳動物に陽電子射出断層撮影 ( P E T ) 分析または磁気共鳴画像 ( M R I ) を行なう工程と、  
 を含む方法。

20

【請求項 1 1 6】

L O X L 2 を過剰発現させる組織または器官をエクスピボで画像化するための方法であって、該方法は :

( i )

( a ) 小分子リシルオキシダーゼ様 2 ( L O X L 2 ) 阻害剤 ( L O X L 2 i ) と ;  
 ( b ) 免疫蛍光測定法 ( I F )、免疫組織化学的検査 ( I H C )、またはオートラジオグラフィを用いて、L O X L 2 に結合された小分子 L O X L 2 i を検出するのに適したタグ部分 ( Q ) と、  
 を含むプローブ化合物で組織または器官をインキュベートする工程と ;

( i i ) 免疫蛍光検査法 ( I F )、免疫組織化学的検査 ( I H C )、またはオートラジオグラフィを行なう工程と、  
 を含む方法。

30

【請求項 1 1 7】

哺乳動物は線維症または癌であると診断されている、請求項 1 1 4 または 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

請求項 1 - 1 0 5 のいずれか 1 つに記載のプローブ化合物と容器とを含むキット。

【請求項 1 1 9】

プローブ化合物の使用についての説明書および情報をさらに含む、請求項 1 1 8 に記載のキット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

< 関連出願 >

本出願は、2016年9月7日出願された「CHEMICAL PROBES OF LYSYL OXIDASE-LIKE 2 AND USES THEREOF」と題する米国仮特許出願第 6 2 / 3 8 4 , 6 4 2 号の利益を主張し、全体として参照により取り込まれる。

【0 0 0 2】

リシルオキシダーゼ様 2 ( L O X L 2 ) のためのプローブ化合物、そのような化合物を

50

作する方法、およびそのようなLOXL2プローブ化合物を使用する方法が本明細書に記載される。

【背景技術】

【0003】

リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) は、細胞外マトリックスタンパク質の架橋を触媒するアミノキシターゼ酵素である。LOXL2も、細胞の上皮間葉転換を媒介するような細胞内のプロセスにも関与する。LOXL2シグナル伝達は例えば、線維性疾患および癌に関係している。

【発明の概要】

【0004】

本明細書に記載されるプローブ化合物は、複雑な細胞環境内のLOXL2のプロファイリングのために有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、プロテオームとLOXL2阻害剤との相互作用を評価するために使用される。プロテオームは、または与えられた条件下で、与えられた時間で、与えられた生物体、生物系、組織、または細胞によって発現されたすべてのタンパク質の組み合わせあるいは集合として定義される。本明細書に記載される方法およびプローブ化合物は、バイオマーカーの発見、インビボの画像化、および小分子スクリーニング、ならびに薬物標的の発見の分野を進歩させるために適用され得る。

【0005】

本明細書に記載されるプローブ化合物は3要素：つまり、(i) 反応性基または「ウォーヘッド (warhead)」と；(ii) リンカー領域と；(iii) タグと、を含む。反応性基または「ウォーヘッド」は、LOXL2への選択性を提供する。いくつかの実施形態では、リンカーは、標的の組織または細胞に対するプローブ化合物の特異性をコントロールするように設計され得る。タグは、複雑な細胞環境からのプローブ化合物の検出、単離、または検出および単離のために使用される。

【0006】

1つの態様において、以下を含むプローブ化合物が本明細書で提供される：  
 (a) 小分子リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤 (LOXL2i)；  
 (b) LOXL2に結合される小分子LOXL2iの検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分 (Q)；ならびに、  
 (c) タグ部分からLOXL2阻害剤を分離する随意のリンカー (L)。

【0007】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、LOXL2対リシルオキシダーゼ (LOX) に対して選択的である。いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、リジンチロシルキノン (tyrosylquinone) (LTQ) 依存性のLOXL2のアミノキシターゼに結合する。

【0008】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換のヘテロシクリルメチルアミン化合物、あるいは置換または非置換のアリールメチルアミン化合物である。

【0009】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換のヘテロアリールメチルアミンである。

【0010】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換の(単環式のヘテロアリール)メチルアミンである。

【0011】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換の6-員の単環式の(ヘテロアリール)メチルアミンである。いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換のピリジニルメチルアミン、置換または非置換のピリミジニルメチルアミン、置換または非置換のピラジニルメチルアミン、置換または非置換のピリダジ

10

20

30

40

50

ニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のトリアジニルメチルアミンである。

【0012】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換のピリジニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のピリミジニルメチルアミンである。いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換のピリジニルメチルアミンである。いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換のピリミジニルメチルアミンである。

【0013】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換の(5-員の単環式のヘテロアリール)メチルアミンである。いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換の(5-員の単環のヘテロアリール)メチルアミン、置換または非置換のイミダゾリルメチルアミン、置換または非置換のピラゾリルメチルアミン、置換または非置換のトリアゾリルメチルアミン、置換または非置換のフリルメチルアミン、置換または非置換のチエニルメチルアミン、置換または非置換のイソオキサゾリルメチルアミン、置換または非置換のチアゾリルメチルアミン、置換または非置換のオキサゾリルメチルアミン、置換または非置換のイソチアゾリルメチルアミン、置換または非置換のピロリルメチルアミン、置換または非置換のオキサジアゾリルメチルアミン、置換または非置換のチアジアゾリルメチルアミン、あるいは置換または非置換のフラゼニルメチルアミンである。

【0014】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換の(二環式のヘテロアリール)メチルアミン)である。いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換の(二環式のヘテロアリール)メチルアミンであり、それは、置換または非置換のインドリジニルメチルアミン、置換または非置換のインドリルメチルアミン、置換または非置換のベンゾフラニルメチルアミン、置換または非置換のベンゾチオフエニルメチルアミン、置換または非置換のインダゾリルメチルアミン、ベンズイミダゾリルメチルアミン、置換または非置換のプリニルメチルアミン、置換または非置換のキノリジニルメチルアミン、置換または非置換のアクリジニルメチルアミン、置換または非置換のイソキノリニルメチルアミン、置換または非置換のシンノリニルメチルアミン、置換または非置換のフタラジニルメチルアミン、置換または非置換のキナゾリニルメチルアミン、置換または非置換のキノキサリニルメチルアミン、置換または非置換の1,8-ナフチリジニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のプテリジニルメチルアミンである。

【0015】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換の(二環式のヘテロシクリル)メチルアミンである、置換または非置換の二環式のヘテロシクリルメチルアミンである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロシクリルは、置換または非置換のキノリノニルメチルアミン、置換または非置換のイソキノリノニルメチルアミン、置換または非置換のクロモニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のクマリニルメチルアミンである。

【0016】

いくつかの実施形態では、小分子LOXL2iは、置換または非置換のフェニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のナフチルメチルアミンである。

【0017】

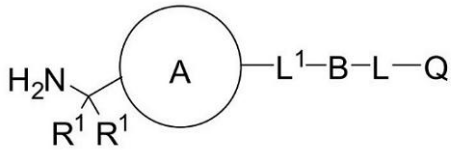
いくつかの実施形態では、LOXL2に結合される小分子LOXL2iの検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分(Q)は：固体支持体、レポーター基、親和性精製のために使用されるタグ、固体支持体上の式(I)の化合物を選別するか固定化するために使用されるタグ、ハプテン、蛍光部分、放射性部分、磁気共鳴画像(MRI)部分、比色(colorometric)部分、発光部分、生物発光部分、化学発光部分、オリゴヌクレオチド、あるいはそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0018】

1つの態様では、本明細書に記載のプロープ化合物は、以下の式(I)の構造を有する化合物であり：

【0019】

【化1】



式(1)

10

式中、

Qは、生体サンプルにおける式(I)の化合物の検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分であるか；あるいは、

式(I)の化合物が、式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含む場合、Qは存在せず；

Lは存在しないか、リンカーであり；

R<sup>1</sup>はそれぞれ独立してH、D、またはFであり；

環Aは、非置換または置換のアリール、あるいは非置換または置換の複素環であって、ここで、環Aが置換される場合、環Aは1、2、あるいは3のR<sup>a</sup>基で置換され；

L<sup>1</sup>は、X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-、-Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-、またはY<sup>1</sup>であり；

20

X<sup>1</sup>は-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>C(=O)-、または-NR<sup>2</sup>-であり；

R<sup>2</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジウテロアルキルでありでありであり；

Y<sup>1</sup>は、存在しないか、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり；

Bは存在しないか、非置換または置換の単環式の炭素環、非置換または置換の二環式の炭素環、非置換または置換の単環式の複素環、あるいは非置換または置換の二環式の複素環であり、ここで、Bが置換される場合、Bは1以上のR<sup>b</sup>で置換され；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、C(=O)R<sup>4</sup>、OC(=O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジウテロアルキルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールからなる群から選択され；

30

R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジウテロアルキルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから選択され；

40

R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジウテロアルキルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン-(置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)、置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン-(置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル)、置換または非置換のアリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン-(置換または非置換のアリール)、非置換のヘテロアリール、および-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン-(置換または非置換のヘテロアリール)から選択され；あるいは、

50

同じN原子上の2つのR<sup>5</sup>は、それらが結合しているN原子と一体となって、置換または非置換のN含有複素環を形成する。

【0020】

いくつかの実施形態では、Lは存在しないか、式 - L<sup>2</sup> - C - L<sup>3</sup> - を有するリンカーであり；

L<sup>2</sup>は、X<sup>2</sup> - Y<sup>2</sup> -、- Y<sup>2</sup> - X<sup>2</sup> -、またはY<sup>2</sup>であり；

X<sup>2</sup>は、- O -、- S -、- S (= O) -、- S (= O)<sub>2</sub> -、- S (= O)<sub>2</sub> NR<sup>3</sup> -、- C (= O) -、- C (= O) O -、- C (= O) NR<sup>3</sup> -、- NR<sup>3</sup> C (= O) -、- NR<sup>3</sup> S (= O)<sub>2</sub> -、または NR<sup>3</sup> -であり；

R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジウテロアルキルであり；

Y<sup>2</sup>は、存在しないか、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンであり；

Cは存在しないか、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル、- C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル)、置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、- C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル)、置換または非置換のアリール、- C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のアリール)、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のヘテロアリール)であり；ここで、Cが置換される場合、Cは1つ以上のR<sup>c</sup>で置換され；あるいは、

CおよびR<sup>3</sup>が同じN原子に結合している場合、CおよびR<sup>3</sup>は、それらが結合しているN原子と一体になって環Dを形成し、ここで、環Dは置換または非置換のN含有複素環であり、環Dが置換される場合、環Dは1、2、または3のR<sup>d</sup>で置換され；

R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれ独立して、D、ハロゲン、CN、- OR<sup>5</sup>、- SR<sup>5</sup>、- S (= O) R<sup>4</sup>、- S (= O)<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、- S (= O)<sub>2</sub> N (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup> S (= O)<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、C (= O) R<sup>4</sup>、OC (= O) R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub> R<sup>5</sup>、OCO<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、N (R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC (= O) N (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、- NHC (= O) R<sup>4</sup>、- NHC (= O) OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジウテロアルキルであり、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールからなる群から選択され；あるいは、

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

L<sup>3</sup>は存在しないか、- L<sup>4</sup> - L<sup>5</sup> - L<sup>6</sup> - L<sup>7</sup> - であり；

L<sup>4</sup>は存在しないか、- O -、- S -、- S (O) -、- S (O)<sub>2</sub> -、- NR<sup>4</sup> -、- CH (OH) -、- C (= O) -、- C (= O) NH -、- NHC (= O) -、- C (= O) O -、- OC (= O) -、- CH (= N) -、- CH (= N - NH) -、- CCH<sub>3</sub> (= N) -、- CCH<sub>3</sub> (= N - NH) -、- OC (= O) NH -、- NHC (= O) NH -、- NHC (= O) O -、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -、- (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -、または - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - であり、pは1、2、3、4、5、または6であり；

L<sup>5</sup>は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレン、非置換または置換のアルケニレン、非置換または置換のアルキニレン、非置換または置換のシクロアルキレン、非置換または置換のヘテロシクロアルキレン、非置換または置換のアリーレン、非置換または置換のヘテロアリーレン、- (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -、あるいは - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - であり、pは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり；

L<sup>6</sup>は存在しないか、- O -、- S -、- S (O) -、- S (O)<sub>2</sub> -、- NR<sup>4</sup> -、- CH (OH) -、- C (= O) -、- C (= O) NH -、- NHC (= O) -、- C (= O) O -、- OC (= O) -、- OC (= O) NH -、- NHC (= O) NH -、ま

10

20

30

40

50

たは -NHC(=O)O- であり；

L<sup>7</sup> は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレンである。

【0021】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換の複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、あるいは 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される。

【0022】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換の単環の芳香族の複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、あるいは 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される。

【0023】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換の単環の芳香族の 6 - 員の複素環、あるいは非置換または置換の単環式の芳香族の 5 - 員の複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、または 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される。

【0024】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のピリミジニル、非置換または置換のピラジニル、非置換または置換のピリダジニル、あるいは非置換または置換のトリアジニルであり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、または 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される。

【0025】

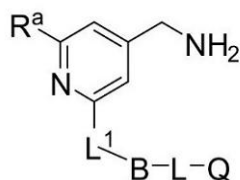
いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換のピリジニル、あるいは非置換または置換のピリミジニルであり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は R<sup>a</sup> で置換される。

【0026】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の式 (II) または式 (III) の構造を有する。

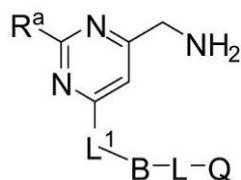
【0027】

【化 2】



式(II)

または



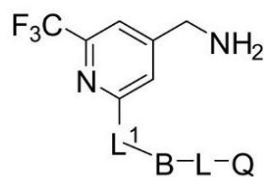
式(III)

【0028】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の式 (IIa) の構造を有する。

【0029】

【化 3】



式(IIa)

【0030】

いくつかの実施形態では、環 A は、非置換または置換のイミダゾリル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のトリアゾリル、非置換または置換のテトラゾリル、

10

20

30

40

50

非置換または置換のフリル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のイソキサゾリル、非置換または置換のチアゾリル、非置換または置換のオキサゾリル、非置換または置換のイソチアゾリル、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のオキサジアゾリル、非置換または置換のチアジアゾリル、あるいは非置換または置換のフラゼニルである、非置換または置換の単環式の芳香族 5 - 員の複素環である。

【0031】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換の二環式の複素環である。

【0032】

いくつかの実施形態では、環 A は、非置換または置換のキノリノン、非置換または置換のイソキノリノン、非置換または置換のクロモン、あるいは非置換または置換のクマリンである。

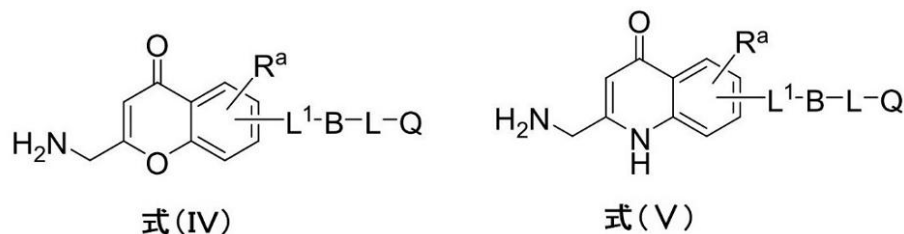
10

【0033】

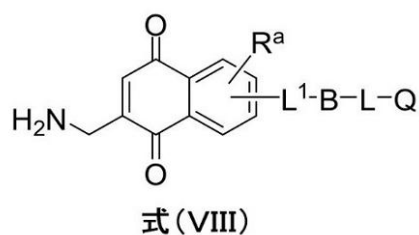
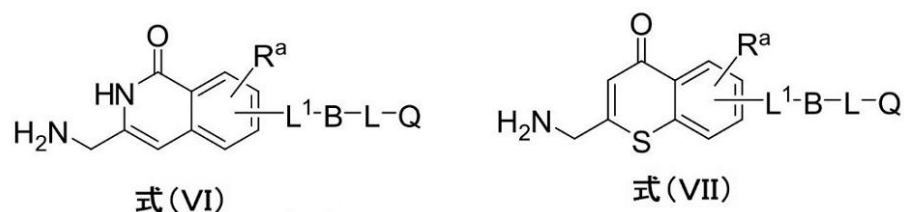
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、または式 (IX) の構造を有する。

【0034】

【化 4】



20



30

【0035】

いくつかの実施形態では、環 A は、非置換または置換のインドリジニル、非置換または置換のインドリル、非置換または置換のベンゾフラニル、非置換または置換のベンゾチオフェニル、非置換または置換のインダゾリル、非置換または置換のベンズイミダゾリル、非置換または置換のプリニル、非置換または置換のキノリジニル、非置換または置換のキノリニル、非置換または置換のイソキノリニル、非置換または置換のシンノリニル、非置換または置換のフトラジニル、非置換または置換のキナゾリニル、非置換または置換のキノキサリニル、非置換または置換の 1、8 - ナフチリジニル、あるいは非置換または置換のプテリジニルである。

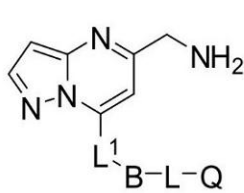
40

【0036】

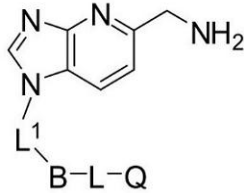
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、または式 (XII) の構造を有する。

【0037】

## 【化5】



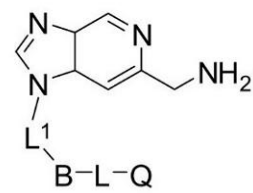
式(IX)



式(X)



式(XI)



式(XII)

10

## 【0038】

いくつかの実施形態では、小分子  $L O X L 2 i$  は、置換または非置換のピリジニルメチルアミン、あるいは置換または非置換のピリミジニルメチルアミンである。いくつかの実施形態では、環 A は、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のナフチルである。

## 【0039】

いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I I b ) の構造を有する。

## 【0040】

## 【化6】



式(IIb)

20

## 【0041】

いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I I c ) の構造を有する。

30

## 【0042】

## 【化7】



式(IIc)

40

## 【0043】

いくつかの実施形態では、Q は、生体サンプルにおける式 ( I ) の化合物の検出、単離、または検出および単離のためのタグ部分であり：それは、固体支持体、レポーター基、親和性精製のために使用されるタグ、固体支持体上の式 ( I ) の化合物を選別するか固定化するために使用されるタグ、ハプテン、蛍光部分、放射性部分、磁気共鳴画像 ( M R I ) 部分、比色 ( c o l o r o m e t r i c ) 部分、発光部分、生物発光部分、化学発光部分、オリゴヌクレオチド、あるいはそれらの組み合わせからなる群から選択され；あるいは、式 ( I ) の化合物が、式 ( I ) の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含む場合、Q は存在しない。

## 【0044】

50

いくつかの実施形態では、Qは既知のタンパク質に特異的に結合して、緊密に結合した複合体を生成することができる親和性精製のために使用されるタグである。

【0045】

いくつかの実施形態では、Qは、アビジンまたはストレプトアビジンに特異的に結合できるタグである。いくつかの実施形態では、Qはビオチンまたはデスチオビオチンである。

【0046】

いくつかの実施形態では、Qは、ビオチン、クマリン色素、ローダミン色素、(フルオレセインのような)キサンテン色素、シアニン色素、BODIPY色素、ルシファーイエロー色素、ジゴキシゲニン、ダンシル、またはジニトロフェニルから選択されるハプテンである。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、Qは、蛍光部分、放射性部分、比色部分、発光部分、化学発光部分、またはそれらの組み合わせからなる群から選択されるタグ部分である。

【0048】

いくつかの実施形態では、Qは、蛍光部分であるタグ部分である。いくつかの実施形態では、Qは、キサンテン色素、シアニン色素、スクアライン色素、環置換のスクアライン色素、ナフタレン色素、クマリン色素、オキサジアゾール色素、アントラセン色素、オキサジン色素、アクリジン染料、アリアルメチン色素、BODIPY色素、またはテトラピロール色素からなる群から選択される蛍光部分である、タグ部分である。いくつかの実施形態では、Qは、フルオレセイン色素、ローダミン色素、オレゴングリーン色素、エオシン色素、テキサスレッド色素、シアニン色素、インドカルボシアニン色素、オキサカルボシアニン色素、チアカルボシアニン色素、メロシアニン色素、Seta, SeTau, Square色素、ダンシル色素、プロダン色素、クマリン色素、BODIPY色素、ピリジルオキサゾール色素、ニトロベンゾオキサジアゾール色素、ベンゾオキサジアゾール色素、DRAQ5、DRAQ7、CyTRAKオレンジカスケードブルー、ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン 170、プロフラビン色素、アクリジンオレンジ色素、アクリジンイエロー色素、オーラミン色素、クレシルバイオレット色素、マラカイトグリーン色素、ポルフィン色素、フタロシアニン色素170、またはビリルビン色素からなる群から選択される蛍光部分である。いくつかの実施形態では、Qは、キサンテン、シアニン、スクアライン、ナフタレン、クマリン、オキサジアゾール、アントラセン、ピレン、オキサジン、アクリジン、アリアルメチン、テトラピロール、ダンシル、BODIPYである。いくつかの実施形態では、Qは、シアニン、クマリン、またはダンシルである。いくつかの実施形態では、Qは、キサンテン、シアニン2、シアニン3、シアニン3B、シアニン3.5、シアニン5、シアニン5.5、シアニン7、スクアライン、ナフタレン、クマリン、オキサジアゾール、アントラセン、ピレン、オキサジン、アクリジン、アリアルメチン、テトラピロール、ダンシル、BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY 581/591、BODIPY TR、BODIPY 630/650、またはBODIPY 650/665である。

20

30

【0049】

いくつかの実施形態では、Qは、化学発光部分であるタグ部分である。いくつかの実施形態では、Qは、過酸化物またはペルオキシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。いくつかの実施形態では、Qは、ルミノール、イソルミノール、N-(4-アミノブチル)-N-エチル イソルミノール(ABEI)、N-(4-アミノブチル)-N-メチル イソルミノール(ABMI)、2,2'-アジノ-ビス(3-エチルベンゾチアゾリン 6 スルホン酸(ABTS)、3,3'-、5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)、3,3'-ジアミノベンジジン(DAB)、o-フェニレンジアミン二塩酸塩(OPD)、Ampl ex Red、AEC、またはホモバニリン酸である。

40

【0050】

50

いくつかの実施形態では、Qは、西洋ワサビペルオキシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。いくつかの実施形態では、Qは、3,3'-ジアミノベンジジン(DAB)、(3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB))、2,2'-アジノビス[3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸](ABTS)、o-フェニレンジアミン二塩酸塩(OPD)である。

【0051】

いくつかの実施形態では、Qはルシフェラーゼ酵素のための基質である。いくつかの実施形態では、QはD-ルシフェリン、またはセレンテラジンである。

【0052】

いくつかの実施形態では、Qは、アルカリホスファターゼ(AP)による処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。いくつかの実施形態では、Qは、ニトロブルーテトラゾリウム塩化物(NBT)、5-プロモ-4-クロロ-3-インドリルリン酸塩(BCIP)、またはパラニトロフェニル燐酸(PNPP)である。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、Qは、グルコースオキシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。いくつかの実施形態では、Qは、ニトロブルーテトラゾリウム塩化物(NBT)である。

【0054】

いくつかの実施形態では、Qは、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。いくつかの実施形態では、Qは、5-プロモ-4-クロロ-3-インドイル(indoyl)-D-ガラクトピラノシド(BCIGまたはX-Gal)である。

20

【0055】

いくつかの実施形態では、Qは存在せず、式(I)の化合物は、式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含む。

【0056】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含み、陽電子射出断層撮影(PET)分析における使用に適している。いくつかの実施形態では、Qは存在せず、式(I)の化合物は、トリチウム( $^3\text{H}$ )、フッ素-18( $^{18}\text{F}$ )、炭素-11( $^{11}\text{C}$ )、炭素-14( $^{14}\text{C}$ )、窒素-13( $^{13}\text{N}$ )、酸素-15( $^{15}\text{O}$ )、または硫黄-35( $^{35}\text{S}$ )から選択される1以上の原子を含む。いくつかの実施形態では、Qはキレート化された放射性同位体を含む。

30

【0057】

いくつかの実施形態では、Qは、陽電子射出断層撮影(PET)分析に適したキレート化された放射性同位体を含む。いくつかの実施形態では、Qは、キレート化された放射性同位体を含み、ここで、Qは、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)キレート、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(DOTA)キレート、または1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-トリス酢酸(NOTA)キレートである、あるいは(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラメチル-1,4,7,10-四酢酸(DOTMA)キレート、または放射性同位体である。いくつかの実施形態では、Qは、銅64( $^{64}\text{Cu}$ )、ガリウム68( $^{68}\text{Ga}$ )、またはテクネチウム99m( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )である、キレート化された放射性同位体を含む。

40

【0058】

いくつかの実施形態では、Qは磁気共鳴画像(MRI)部分である。いくつかの実施形態では、Qは、磁気共鳴画像(MRI)に適した原子のキレートを含む。いくつかの実施形態では、Qは磁気共鳴画像(MRI)に適した原子のキレートを含み、それは、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)キレート、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(DOTA)キレート、1,4,7-トリアザシクロノ

50

ナン - 1, 4, 7 - トリス酢酸 (NOTA) キレート、または 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - テトラメチル - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸 (DOTMA) キレートである。いくつかの実施形態では、Q は、銅、ガリウム、ツリウム、ユウロピウム、ガドリニウム、またはマンガンのキレートを含む。いくつかの実施形態では、Q は、ガドテル酸、ガドジアミド、ガドベン酸、ガドペンテト酸、ガドテリドール、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、ガドプトロール、または ガドホスベセットから選択されるガドリニウムのキレートを含む。

【0059】

いくつかの実施形態では、Q は固体支持体である。いくつかの実施形態では、Q は、ナノ粒子、ビーズ、または樹脂である固体支持体である。いくつかの実施形態では、Q は、鉄、コバルト、ニッケル、ガドリニウム、クロム、マンガン、または金から選択された 1 以上の金属を含む、ナノ粒子あるいはビーズである。いくつかの実施形態では、Q は、磁性または常磁性のナノ粒子あるいはビーズである。いくつかの実施形態では、磁気部分はフェライトビーズである。

10

【0060】

様々な変数について上に記載される群の任意の組み合わせが本明細書で考慮される。明細書全体にわたって、群およびそれらの置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0061】

一態様では、そうすることが適切で実用的である場合、プローブ化合物は、本明細書に記載される化合物、あるいは薬学的に許容可能な塩またはその溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物に製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は静脈内投与、皮下投与、または経口投与による哺乳動物への投与のために製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投与による哺乳動物への投与のために製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁液、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、またはカプセルの形態をしている。

20

30

【0062】

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

【0063】

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

40

【0064】

本明細書に開示された実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【0065】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物はヒトに投与される。

【0066】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は経口で投与される。

【0067】

キットもまた提供される。キットは、本明細書に記載されるプローブ化合物および容器を含む。いくつかの実施形態では、キットは、プローブ化合物に使用における説明書または情報を含む。

【0068】

包装材料と、包装材料内の本明細書に記載されるプローブ化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩また薬学的に許容可能な溶媒和物が、L O X L 2の活性の阻害、L O X L 2とL O X L 2との相互作用の分析、あるいは生体サンプル中のL O X L 2の存在の識別のために使用されることを示すラベルとを含む製品が提供される。

10

【0069】

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

【図面の簡単な説明】

【0070】

【図1】本明細書に記載されるプローブ化合物とのターゲットエンゲージメントを評価するための一般的な戦略を表す。

20

【図2】エクスピボの生体サンプルからまたはインビトロの系における、遊離（非結合）のL O X L 2酵素を捕捉して検出し、単離させて定量化するために、ビオチン部分を含むプローブ化合物を使用するための一般的な戦略を示す。

【図3a】L O X L 2を検出し定量化するために、蛍光部分を含むプローブ化合物を使用するための戦略を表す。

【図3b】L O X L 2を検出し定量化するために、（PET画像化に有用な）放射標識された部分または放射性同位体を含むプローブ化合物を使用するための一般的な戦略を表す。

。

【図3c】L O X L 2を検出し定量化するために、（MRI画像化に有用な）造影剤部分を含むプローブ化合物を使用するための一般的な戦略を表す。

30

【図4】L O X L 2を単離、検出、および定量化するために、磁気ビーズに結合されたプローブ化合物を使用するための一般的な戦略を表す。

【図5】ビオチン化されたL O X L 2阻害剤（化合物1-1）を用いて遊離/非結合のL O X L 2を捕捉後の、ストレプトアビジンでコーティングされたプレートに結合されたL O X L 2のELISAに基づく定量化の結果を示す。ヒトとマウスのL O X L 2の濃度範囲がテストされた。精製された組み換えヒトMAO-Bは、負の対照として使用された。

【図6】（FGビーズ化学的に結合された）化合物1-7を用いて捕捉された遊離/非結合L O X L 2のウエスタンブロット解析。2人の異なるヒトドナーからの10mLの血漿は、L O X L 2阻害剤結合FGビーズとのインキュベートに先立って、37°Cで2時間、ピヒクル、あるいは1μMまたは10μMの化合物1-13aとともに事前にインキュベートされた。矢印はL O X L 2の全長を示す。

40

【図7】FGビーズに化学的に結合された化合物1-7を用いて捕捉された遊離/非結合L O X L 2のウエスタンブロット解析。投与前、および健康な志願者への化合物1-13a（150mg）またはプラセボの経口投与の2、24、および48時間後に、血液が採取され、血漿が単離された。6人の被験体が化合物1-13aを投与され（被験体2および4-8）、2人がプラセボを投与された（被験体1および3）。遊離（非化合物1-13a結合）L O X L 2が、各被験体からの8mLの血漿を用いて捕捉され、ウエスタンブロット法によって分析された。

【図8】遊離/非結合L O X L 2の分析のためのEr en n a（登録商標）に基づく蛍光

50

アッセイ。LOXL2の様々な濃度はバッファー中で希釈され、次に、化合物1-2でインキュベートし、その後、蛍光標識された検出抗体およびストレプトアビジンでコーティングした磁性微粒子(MP)でインキュベートされることによって定量化された。各濃度の2-3回反復したものについての平均の検出されたイベント(DE)が示される。

【図9】遊離/非結合LOXL2の分析のためのErenna(登録商標)に基づく蛍光アッセイ。500pg/mLのLOXL2の溶液は、37°Cで1時間、様々な濃度の化合物1-13A(またはビヒクル)で事前にインキュベートされ、次に、遊離/非結合LOXL2が化合物1-2とともにインキュベートし、その後、蛍光標識された検出抗体およびストレプトアビジンでコーティングした磁性微粒子(MP)でインキュベートされることによって定量化された。2-3回反復したものから計算された平均のpg/mLのLOXL2に計算が示される。

【図10】aは化合物1-13をマウスに投与後、すべての器官についての全体的な%注射量(%ID)/g組織体内分布データを示す。bは特定の器官についての%注射量(%ID)/g体内分布データのより接近した図を示す。

【図11】化合物1-2を使用して、Erenna(登録商標)に基づいたアッセイを用いて測定された健康な女性および男性の被験体および強皮症患者(n=それぞれ10)において、測定された血漿LOXL2の濃度を示す(\*p=0.04、実施例B-5の方法2に記載されるようなSSc(女性)vs.健康(女性)の独立t検定)。

【図12】実施例B-5の方法1に記載されるような手順を用いて、化合物1-13aと共に投与した後の、健康な人間の志願者からの血漿中の計測された循環LOXL2の%ターゲットエンゲージメントvs.血漿中の化合物1-13aへの濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0071】

人間のための多くの処置が、対象の疾患の進行に關与する特異タンパク質、またはタンパク質の小分子阻害剤を使用する。例えば、ターゲットエンゲージメントの範囲、ならびに薬動学および/または薬物動態とのその関係を理解する目的で、インビボの特異タンパク質とそのような小分子阻害剤との結合の範囲を定量化することができることはしばしば有用である。小分子タンパク質の相互作用を研究および定量化の重要な態様は、そのような複合体の検出に適している技術を開発することである。これらの技術の多くが、適切な小分子阻害剤プローブなどの検出できる結合パートナーを用いてタンパク質を捕らえことを含む。小分子阻害剤プローブは、検出、単離、またはプローブの検出および単離を可能にする部分を含む。

【0072】

本明細書に記載される小分子プローブ化合物を用いてタンパク質を捕らえた後、タグ部分は直接検出されるか、または試薬との化学的相互作用を受けて、定量化が可能な検出できる産物を形成する。いくつかの実施形態では、小分子プローブは、LOXL2阻害剤(LOXL2i)である。いくつかの実施形態において、捕捉されたタンパク質はLOXL2である。

【0073】

適切なレポータータグ部分は、これらに限定されないが、フルオロフォア、発色団、薬物、ナノ粒子、生体高分子、放射標識された部分、抗体または抗体断片、親和性部分、磁気部分、アルブミン結合部分、造影剤部分、あるいはキレート化剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、レポータータグ部分は、光の特異的な波長によって検出されるフルオロフォアである。あるいは、タグ部分はビオチン部分であり、それは、ストレプトアビジン(またはその変異体)、あるいは磁気または非磁気のビーズで被覆されたストレプトアビジンなどの結合パートナーに結合して、分離可能で検出できる分子複合体を形成する。あるいは、他の実施形態では、タグ部分は磁気部分である。いくつかの実施形態では、磁気部分は、切断可能な結合部分を介して結合される磁気ビーズであり、小分子タンパク質複合体の単離および検出を可能にする。あるいは、いくつかの実施形態では、タグ部分は放射性同位体などの放射標識された部分である。適切な放射性同位体の例としては、これ

10

20

30

40

50

らに限定されないが、陽電子射出断層撮影 (PET) 画像に有用な炭素 - 11、窒素 - 13、フッ素 - 18、水素 - 3、またはガリウム - 68 が挙げられる。あるいは、いくつかの実施形態では、レポーター部分は、MRI 使用に適している造影剤部分である。適切な造影剤部分の例としては、これらに制限されないが、ツリウム、ユウロピウム、ガドリニウム、またはマンガンが挙げられる。

#### 【0074】

従って、本明細書に記載される化合物は、少なくとも1つの適切なタグ部分を含む LOXL2 阻害剤であり、それは、エキスピボの生体サンプルまたはインビトロのシステムからの非結合のリシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) を定量化するために有用である。特に、本明細書に記載される式 (I) の化合物は、エキスピボの生体サンプルまたはインビトロのシステムからの遊離 (非結合の) LOXL2 酵素を捕捉して検出するために使用される。さらに、本明細書に記載される化合物は、ターゲットエンゲージメントアッセイの開発に有用である。いくつかの例では、化合物は、LOXL2 阻害剤の投与後、患者における LOXL2 阻害の範囲を決定するために有用である。いくつかの例では、本明細書に記載される化合物は、化合物の投与後に、哺乳動物中の LOXL2 阻害剤の薬物動態を評価し、哺乳動物中の本明細書に開示される化合物のいずれか1つの組織分布を評価するために有用である。

10

#### 【0075】

リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2)

リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) はリシルオキシダーゼ (LOX) ファミリーのメンバーであり、これは  $Cu^{2+}$  とリジンチロシルキノン (LTQ) 依存性のアミノオキシターゼを含む。このファミリーは5つの遺伝子を含む: lox (LOX)、lox11 (リシルオキシダーゼ様1、LOXL1)、lox12 (LOXL2)、lox13 (リシルオキシダーゼ様3、LOXL3)、および lox14 (リシルオキシダーゼ様4、LOXL4)。LOXファミリーは、コラーゲンとエラスチン中のリジンとヒドロキシリシンの - アミノ基の酸化的脱アミノを触媒して、これらの分子の架橋を促すことで知られている。コラーゲンとエラスチンの架橋は、細胞外マトリックスの抗張力の維持にとって必要不可欠である。

20

#### 【0076】

LOXL<sup>2</sup> は、細胞外マトリックスのリモデリングにおけるその役割に加えて細胞内機能を有することが実証されている。LOXL<sup>2</sup> は、上皮間葉転換 (EMT) トランスデュサー (Snail1) の安定性と機能的な活性を促進することにより、Snail1 を正に調節する。LOXL<sup>2</sup> は、接着斑キナーゼ (FAK) シグナル伝達経路の活性化に正に寄与し、接着斑複合体の組織化に関与する。LOXL2 遺伝子のサイレンシングは上皮細胞極性の再獲得につながり、乳腺細胞株の移動および侵襲能力を低下させる。細胞接着と細胞極性の調節は細胞内の LOXL2 によって媒介することが報告されている。LOXL<sup>2</sup> は、Snail1 依存性のメカニズムと Snail1 から独立したメカニズムによって、密着結合と細胞極性の遺伝子と同様に、転写的に E-カドヘリンを抑制する。LOXL<sup>2</sup> は、最近では、染色質に関連付けられると説明されており、LOXL2 の触媒性ドメインに依存する機能であるヒストン H3 脱アミノに関与することが報告されている。

30

40

#### 【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は細胞内の LOXL2 を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は細胞外の (分泌された) LOXL2 を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、細胞外および細胞内の LOXL2 を阻害する方法である。

#### 【0078】

線維症

LOXL<sup>2</sup> は、線維化プロセスに関与することが示されている。線維形成プロセスは、コラーゲンのような細胞外マトリックス成分の過剰な沈着を含み、これは、不完全な臓器機能と臓器不全をもたらす身体的、生化学的、および生体力学的なマトリックス特性を変

50

える。組織線維症もまた、細胞形質転換および転移を直接的に促すことによって癌の進行に関係している。腫瘍は一般に正常組織より堅く、腫瘍の硬さは腫瘍の転移に影響を及ぼす。

【0079】

過剰なLOXL2酵素活性は、腫瘍の硬さの増大に関与している。高いLOXL<sup>2</sup>は、ウィルソン病や原発性胆汁性肝硬変に苦しむ患者の肝臓由来の線維症の病変にも関与している。さらに、LOXL2に特異的なモノクローナル抗体AB0023の投与は、線維症のモデルの疾患を減少させるのに効果的であった。AB0023は、成長因子および架橋コラーゲンマトリックスとTGFベータのシグナル伝達の産生を阻害することが示された。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、線維症を有する哺乳動物へのLOXL2阻害剤の投与を含むターゲットバリデーションおよび疾患生物学の研究において使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、共有結合的にLOXL2を反応する。

【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、LOXL2阻害剤(LOXL2i)および哺乳動物の線維症の処置におけるLOXL2の役割を評価するために使用される。

【0082】

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

20

【0083】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、LOXL2iの投与後に、本明細書に開示されるプローブ化合物と線維症の細胞または組織とを接触させることを含む、組織中の線維症の減少を評価するために使用される。

【0084】

いくつかの実施形態において、線維症は、肺線維症、肝線維症、腎線維症、心線維症、腹膜線維症、目の線維症、あるいは皮膚の線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は肝線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は腎線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は心線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は腹膜線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は目の線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は皮膚の線維症を含む。

30

【0085】

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

【0086】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は肺の線維性疾患である。

40

【0087】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は肝臓の線維性疾患である。

【0088】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は心臓の線維性疾患である。

【0089】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は腎臓の線維性疾患である。

【0090】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は皮膚の線維性疾患である。

【0091】

50

いくつかの実施形態では、線維性疾患は目の線維性疾患である。

【0092】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は胃腸管の線維性疾患である。

【0093】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は骨髄の線維性疾患である。

【0094】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は耳の線維性疾患である。

【0095】

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

10

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、哺乳類の線維症の予防におけるLOXL2 iまたはLOXL2の役割を評価するために使用される。

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、哺乳類の肺機能の改善におけるLOXL2 iまたはLOXL2の役割を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、哺乳動物は肺線維症を患っていると診断された。

20

【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、哺乳類の特発性肺線維症におけるLOXL2 iまたはLOXL2の役割を評価するために使用される。

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、哺乳動物の組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増加した線維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化の制御におけるLOXL2 iまたはLOXL2の役割を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増大した線維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化は、線維症を生じさせる。

30

【0100】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、哺乳類の強皮症の処置あるいは予防におけるLOXL2 iまたはLOXL2の役割を評価するために使用される。

【0101】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、哺乳類の望ましくないあるいは異常な皮膚の肥厚の減少におけるLOXL2 iまたはLOXL2の役割を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、皮膚の肥厚は強皮症に関連付けられる。

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、哺乳動物の組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増加した線維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化の制御におけるLOXL2 iまたはLOXL2の役割を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、真皮組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲンあるいは増大した線維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化は、線維症を生じさせる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、線維症を有する哺乳類の組織中のヒドロキシプロリン含有量の減少におけるLOXL2 iまたはLOXL2の役割を評価するために使用される。

40

【0103】

癌

50

LOXL<sup>2</sup>は、癌細胞の増殖、接着、運動、および浸潤に関連するシグナル伝達に関与することが示されている。具体的には、LOXL<sup>2</sup>は、腫瘍浸潤を促すために細胞の上皮間葉転換(EMT)を引き起こす。LOXL<sup>2</sup>はさらに、腫瘍細胞の浸潤を増強する低酸素性の腫瘍環境下でアップレギュレートされる。LOXL<sup>2</sup>は、低酸素性の腫瘍環境下で血管新生を促すことが示されている。

【0104】

LOXL<sup>2</sup>発現の増加は、結腸、食道腫瘍、口の扁平上皮細胞癌、喉頭の扁平上皮癌、および頭頸部の扁平上皮癌を抱える患者の予後不良に関係している。LOXL<sup>2</sup>は、乳癌、結腸癌、胃癌、頭頸部癌、肺癌、および黒色腫に關与すると提唱されている。

【0105】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるプローブ化合物は、哺乳類の癌の処置におけるLOXL<sup>2</sup>iまたはLOXL<sup>2</sup>の役割を評価するために使用される。

【0106】

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

【0107】

用途

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、エクスピボの生体サンプルまたはインビトロのシステムからの遊離(非結合の)LOXL<sup>2</sup>酵素を定量化するために使用される。さらなるいくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ターゲットエンゲージメントアッセイの開発に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、LOXL<sup>2</sup>iの薬動学または薬物動態の評価のために有用である。

【0108】

本明細書で提供されるのは、哺乳動物における標的組織中のLOXL<sup>2</sup>発現を定量化するための方法であり：本明細書に開示されるプローブ化合物の少なくとも1つを、哺乳動物、または哺乳動物から単離させた細胞に投与する工程；細胞溶解物または組織中のプローブ化合物とタンパク質との間の相互作用が平衡に到達するために十分な時間待つ工程；および、プローブ化合物で標識されたタンパク質の量を識別し定量化する。

【0109】

さらに、哺乳動物における潜在的なLOXL<sup>2</sup>阻害剤の有効性を評価するための方法が提供され、その方法は、哺乳動物への潜在的なLOXL<sup>2</sup>阻害剤を投与する工程；本明細書に開示される化合物のいずれか1つを、哺乳動物、または哺乳動物から単離させた細胞に投与する工程；および、化合物のLOXL<sup>2</sup>活性を測定する工程を含む。

【0110】

さらに、本明細書で提供されるのは、哺乳動物におけるLOXL<sup>2</sup>阻害剤の薬力学を評価するための方法が提供され、その方法は、複数の哺乳動物にLOXL<sup>2</sup>阻害剤を投与する工程；本明細書に開示される化合物のいずれかを、複数の哺乳動物または複数の哺乳動物から単離させた細胞に投与する工程；および、LOXL<sup>2</sup>阻害剤の投与後の異なる時点で化合物のLOXL<sup>2</sup>活性を測定する工程を含む。

【0111】

また、本明細書で提供されるのは、哺乳動物における本明細書に開示される化合物のいずれか1つの組織分布を評価するための方法であり、その方法は、本明細書に開示される化合物のいずれか1つを複数の哺乳動物に投与する工程；および、化合物の投与後の異なる時点で、様々な型の組織について、化合物の活性測定する工程を含む。

10

20

30

40

50

## 【0112】

本明細書では、用語「固体支持体」は、表面を有する非気体、非液状材料を意味する。したがって、固体支持体は、例えば、ガラス、ケイ素、金属、プラスチックまたは複合物で構成された平坦面であり得；または、シリカゲル、制御細孔ガラス、磁気あるいはセルロースのビーズなどのビーズの形態であり得；または、コンビナトリアル合成あるいは分析に適している一連のピンを含む、ピンであり得る。

## 【0113】

化合物

「ウォーヘッド」

本明細書に記載されるプローブ化合物は、LOXL2とプローブ化合物との選択的な相互作用を可能にする「ウォーヘッド」基を含む。ウォーヘッドは、小分子リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤 (LOXL2i) である。いくつかの実施形態では、ウォーヘッドは、置換または非置換のヘテロシクリルメチルアミン、あるいは置換または非置換のアリールメチルアミンである。

10

## 【0114】

いくつかの実施形態では、「ウォーヘッド」基は置換または非置換のヘテロシクリルメチルアミンである。いくつかの実施形態では、「ウォーヘッド」基は、置換または非置換のヘテロアリールメチルアミンである。いくつかの実施形態では、「ウォーヘッド」基は、置換または非置換の(単環式のヘテロアリール)メチルアミンである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリールは6-員の単環式のヘテロアリール、または5-員の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである6-員の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリールは、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはフラザニルである、5-員の単環式のヘテロアリールである。

20

## 【0115】

いくつかの実施形態では「ウォーヘッド」基は、置換または非置換の(二環式のヘテロアリール)メチルアミンである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリールは、インドリジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1、8-ナフチリジニル、またはプテリジニルである。

30

## 【0116】

いくつかの実施形態では「ウォーヘッド」基は、置換または非置換の(二環式のヘテロシクリル)メチルアミンである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロシクリルは、キノリノニル、イソキノリノニル、クロモニルまたはクマリニルである。

## 【0117】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換されたピリジニルメチルアミンである。いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミンは置換されたピリジン-4-イルメチルアミン化合物である。いくつかの実施形態では、置換されたピリジニルメチルアミンは、「Lysyl Oxidase-Like 2 Inhibitors and Uses Thereof」と題する2016年3月3日に出願された国際特許出願PCT/US2016/020731に記載される化合物であり、そのような化合物への参照によって本明細書に取り込まれる。いくつかの実施形態では、LOXL2iは、国際特許出願PCT/US2016/020731の表1、表2、表3、または表4に記載される化合物である。

40

## 【0118】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換されたピリジニルメチルアミンであり、それは、4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-メトキシエチ

50

ル)ベンズアミド;

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

4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド;

4-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-ベンジルベンズアミド;

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

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

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-フェニルベンズアミド;

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N-ベンジルベンズアミド;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

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

3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンズアミド;

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

メチル4-(3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸塩;

エチル3-(3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸塩;

3-(3-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)

10

20

30

40

50

安息香酸；

4 - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンズアミド )

安息香酸；

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

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

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

メチル 4 - ( ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンズア  
ミド ) メチル ) 安息香酸塩；

4 - ( ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンズアミド  
 ) メチル ) 安息香酸；

3 - ( ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンズアミド  
 ) メチル ) 安息香酸；

( R ) - 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( 2 -  
ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) ベンズアミド；

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ - N - ( 3 - フルオロ - 4  
 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ベンジル ) ベンズアミド；

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( 4 - ( 4 - エチ  
ルピペラジン - 1 - イル ) ベンジル ) ベンズアミド；

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

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - フェネチルベン  
ズアミド；

( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) ( 3 , 4 -  
ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) メタノン；

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( ベンゾ [ b ] チ  
オフェン - 2 - イルメチル ) ベンズアミド；

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( ピラジン - 2 -  
イルメチル ) ベンズアミド；

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - トリデシルベンズ  
アミド；または、

3 - ( ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - フェ  
ニルベンズアミドである。

#### 【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態では、L O X L 2 i は、置換されたピリジニルメチルアミンであり  
、それは、ラセミ体 - トランス - ( 1 - ( 4 ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) -  
4 - フルオロピロリジン - 3 - オール；

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

[ 2 , 3 ' - ピピリジン ] - 4 - イルメタンアミン；

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

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

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

( 2 - フェノキシピリジン - 4 - イル ) メタンアミン；

( 2 - ( 3 - フェノキシフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ) メタンアミン；

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

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

10

20

30

40

50

- (2 - ( (1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - ( (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - ( (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - ( (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン; 10
- (2 - ( (1 - (キノリン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - ( (2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン; 20
- (2 - ( (1 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - (4 - フルオロフェネチル - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (3 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェネチル - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (4 - ( (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) (フェニル) メタノン;
- 4 - ( (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェニル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド; 30
- 2 - (4 - ( (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド;
- 2 - (4 - ( (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン;
- (R) または (S) - 2 - (4 - ( (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (エナンチオマー 1);
- (R) または (S) - 2 - (4 - ( (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (エナンチオマー 2); 40
- 2 - (4 - ( (4 - (アミノメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - メチル - N - フェニルアセトアミド;
- 2 - (4 - ( (4 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 1 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) エタノン;
- (2 - ( (1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- ;
- (2 - ( (1 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) インドリン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;
- (2 - ( (1 - ( (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) オキシ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン; 50

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

5 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ;

5 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - 1 - ( ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ;

( S ) - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ピペリジン - 1 - イル ) ( フェニル ) メタノン ;

( S ) - 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

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

4 - ( アミノメチル ) - N - ベンジルピコリンアミド ;

N - ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド ;

N - ( 4 - ( アミノメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) アセトアミドである。

#### 【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換されたピリジニルメチルアミン化合物であり、それは、4 - ( アミノメチル ) - N , N - ジメチル - 6 - ( 3 - フェノキシフェノキシ ) ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( アミノメチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 6 - ( 3 - フェノキシフェノキシ ) ピリジン - 2 - アミン ; または、

( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 3 - フェノキシフェノキシ ) ピリジン - 4 - イル ) メタンアミンである。

#### 【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換されたピリジニルメチルアミンであり、それは、2 - フルオロ - 3 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

3 - フルオロ - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - フルオロ - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - トリフルオロメチル - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - クロロ - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - ベンジルオキシ - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - ( 2 - トリフルオロメチルフェノキシ ) - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - ( 1 - ピロリジノ ) - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - ( イミダゾール - 1 - イル ) - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

2 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル - 4 - ( アミノメチル ) ピリジン ;

4 - ( アミノメチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) ピコリンアミド ;

4 - ( アミノメチル ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピコリンアミドである。

#### 【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換または非置換の6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メタンアミンである。いくつかの実施形態では、置換された6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メタンアミンは、2016年3月3日に出願される「Fluorinated Lysyl Oxidase-Like 2 Inhibitors and Uses Thereof」と題した国際特許出願PCT/US2016/020732に記載された化合物であり、それは、そのような化合物についての参照によって本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態では、LOXL-2阻害剤化合物は、2016年3月3日に出願された「Fluorinated Lysyl Oxidase-Like 2 Inhibitors and Uses Thereof」と題した国際特許出願PCT/US 2016/020732に記載された化合物であり、それは、そのような化合物についての参照によって本明細書に組み込まれる。

## 【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、国際特許出願PCT/US 2016/020732の表1に記載される化合物である。

## 【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換または非置換の6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタンアミンであり、それは、(6-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-4-イル)メタンアミン；

(2-( [1,1'-ビフェニル]-3-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

(2-(3-フェノキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

(2-(3-(フェノキシメチル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-フェニルアニリン；

(2-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-フェニルベンズアミド；

3-(4-(アミノメチル-d2)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-フェニルベンズアミド；

3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-フルオロベンジル)-ベンズアミド；

3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-ベンズアミド；

3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン；

(3-(1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)(3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)メタノン；

N-(2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド；

N-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル)-3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド；

N-(2-(1H-テトラゾール-1-イル)エチル)-3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド；

3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド；

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

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

ラセミ体-トランス-3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピ

10

20

30

40

50

リジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メタノン;

( S , S ) - トランス - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メタノン;

( R , R ) - トランス - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メタノン;

( R ) - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) ( 3 - アミノピロリジン - 1 - イル) メタノン;

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

( S ) - 1 - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

( R ) - 1 - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

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

8 - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ベンゾイル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - オン;

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ( 2 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) エチル) ベンズアミド;

ラセミ体 - 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ( ( 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メチル) ベンズアミド;

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ( 2 - ( メチルスルホニル) エチル) ベンズアミド;

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ( 1 - ( ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ベンズアミド;

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ベンズアミド;

( R ) - 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) ベンズアミド;

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ( 2 - スルファモイルエチル) ベンズアミド;

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ) エチル) ベンズアミド;

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

( 2 - ( ( 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル) メタンアミン;

2 - ( 4 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - メチル - N - フェニルアセトアミド;

( R ) - 3 - ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - フェニルピロリジン - 1 - カルボキサミド;

( S ) - 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 -

10

20

30

40

50

- イル)オキシ) - N - フェニルピロリジン - 1 - カルボキサミド ;  
 4 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オ  
 キシ) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;  
 4 - ( ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)  
 オキシ)メチル) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;  
 (R) - 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 -  
 イル)オキシ) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;  
 (S) - 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 -  
 イル)オキシ) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;  
 (S) - 3 - ( ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2  
 - イル)オキシ)メチル) - N - フェニルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;  
 (S) - 1 - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン  
 - 2 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フェニルエタノン ;  
 (S) - 1 - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン  
 - 2 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル)エタ  
 ノン ;  
 (S) - 2 - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン  
 - 2 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 (S) - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2  
 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - イル) (ピリジン - 3 - イル)メタノン ;  
 (S) - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2  
 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - イル) (ピリミジン - 5 - イル)メタノン ;  
 (S) - 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 -  
 イル)オキシ)ピペリジン - 1 - イル) ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール -  
 2 - イル)メタノン ;  
 (S) - 1 - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン  
 - 2 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン ;  
 5 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オ  
 キシ) - N - ( 2 - (メチルスルホニル)エチル)ニコチンアミド ;  
 (R) - ( 5 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2  
 - イル)オキシ)ピリジン - 3 - イル) ( 3 - アミノピロリジン - 1 - イル)メタノン ;  
 ラセミ体 - トランス - ( 5 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)  
 ピリジン - 2 - イル)オキシ)ピリジン - 3 - イル) ( - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ  
 ピロリジン - 1 - イル)メタノン ;  
 2 - ( 4 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イ  
 ル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル)エタノン  
 ;  
 tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメ  
 チル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル)アセチル)ピペラ  
 ジン - 1 - カルボン酸塩 ;  
 ( 2 - ( ( 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリ  
 ジン - 4 - イル)メタンアミン ;  
 5 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オ  
 キシ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 5 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オ  
 キシ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 ( 1 H ) - オン  
 ;  
 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)チ  
 オ) - N - フェニルベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)

10

20

30

40

50

アミノ)メチル) - N - フェニルベンズアミド ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)

アミノ)メチル) - N - ( 2 - (メチルスルホニル)エチル)ベンズアミド ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 1 - ベンジル - 6 - メチルピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 6 - メチルピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ;

4 ' - (アミノメチル) - 6 ' - (トリフルオロメチル) - 2 H - [ 1 , 2 ' - ビピリジン ] - 2 - オン ;

1 - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - ( 2 - シアノエチル)ベンズアミド ;

1 - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンゾイル)アゼチジン - 3 - カルボニトリル ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (オキセタン - 3 - イル)ベンズアミド ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - ( ( 1 - ヒドロキシシクロブチル)メチル)ベンズアミド ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルベンズアミド ;

( S ) - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) ( 3 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)エタノン ;

( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) ( 4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)メタノン ;

( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)メタノン ;

( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) ( 3 - (メトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル)メタノン ;

( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) ( 7 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 2 - イル)メタノン ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - ( ( 3 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル)ベンズアミド ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル)ベンズアミド ;

3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル)ベンズアミド ;

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

( R ) - 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) ( 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル)メタノン ;

( S ) - 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) ( 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル)メタノン ;

( 3 R , 4 R ) - 1 - ( 3 - ( ( 4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンゾイル) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イルメタン

10

20

30

40

50

スルホナート；

(3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ)フェニル) (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル)メタノン；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル)ベンズアミド；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (4 - (1 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)ブチル)ベンズアミド；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - ヒドロキシベンズアミド；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - メトキシベンズアミド；

メチル(S) - 3 - (3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ)ベンズアミド)ペンタ - 4 - イノアート；

(S) - 3 - (3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ)ベンズアミド)ペンタ - 4 - イン酸；

メチル(R) - 3 - (3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ)ベンズアミド)ペンタ - 4 - イノアート；

(R) - 3 - (3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ)ベンズアミド)ペンタ - 4 - イン酸；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ)安息香酸；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (2 - アミノフェニル)ベンズアミド；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (ピリミジン - 5 - イル)ベンズアミド；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (オキサゾール - 2 - イル)ベンズアミド；

3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ベンズアミド；

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

ラセミ体 - トランス - (3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 5 - ヒドロキシフェニル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メタノン；

ラセミ体 - トランス - (3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (ベンジルオキシ)フェニル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メタノン；

ラセミ体 - トランス - (3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 5 - メトキシフェニル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メタノン；

2 - (4 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1H - インドール - 1 - イル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル)エタン - 1 - オン；

2 - (4 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1H - インドール - 1 - イル) - N - カルバムイミドイルアセトアミド；

エチル 2 - (5 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル)酢酸；

；

10

20

30

40

50

2 - (5 - ((4 - (アミノメチル - 6 - トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル)酢酸;

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

メチル3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)カルバモイル)安息香酸塩;

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)カルバモイル)安息香酸;

N1 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - N<sup>3</sup> - フェニルイソフタルアミド;

(S) - N - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル)ベンズアミド;

N1 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - N<sup>3</sup> - (2 - (メチルスルホニル)エチル)イソフタルアミド;

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 6 - メチル - 1 - (ピリミジン - 4 - イルメチル)ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン;

1 - (2 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 6 - アザスピロ[3.4]オクタン - 6 - イル)エタノン;

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (3 - エチルフェニル)ベンズアミド;

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (4 - エチルフェニル)ベンズアミド;

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (3 - エチルフェニル)ベンズアミド;

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル)ベンズアミド;

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イル)ベンズアミド;

(R, S) - シス - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メタノン;

(S, R) - シス - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)(3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メタノン; または、

4 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - フェニルピコリンアミドである。

#### 【0126】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換または非置換のピリミジニルメチルアミンである。いくつかの実施形態では、置換または非置換のピリミジニルメチルアミンは、置換または非置換のピリミジン - 4 - イルメチルアミン化合物である。いくつかの実施形態では、置換または非置換のピリミジニルメチルアミンは、2016年6月24日に出版された「Lysyl Oxidase-Like 2 Inhibitors and Uses Thereof」と題する国際特許出願US2016/039253に記載された化合物であり、そのような化合物についての参照によって本明細書に組み込まれる。

#### 【0127】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、国際特許出願PCT/US2016/039253の表1に記載される置換または非置換のピリミジニルメチルアミン化合物である

10

20

30

40

50

。

## 【 0 1 2 8 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換または非置換のピリミジニルメチルアミンであり、それは、(6-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

(6-(3-フェノキシフェノキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-フェニルベンズアミド；

4-(3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ベンズアミド)安息香酸；

4-(3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ベンズアミド)メチル)安息香酸；

3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)ベンズアミド；

3-(3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ベンズアミド)プロパン酸；

4-(3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ベンズアミド)ブタン酸；

3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド；

(S)-(3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン；

ラセミ体-トランス-(3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン；

3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)ベンズアミド；

3-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(2-スルファモイルエチル)ベンズアミド；

2-(5-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)酢酸；

5-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン；

5-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン；

(6-(1H-インドール-6-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

(6-(1H-インドール-5-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

(6-(1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

(6-(1-エチル-1H-インドール-4-イル)オキシ)ピリジン-4-イル)メタンアミン；

メチル2-(4-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)酢酸塩；

2-(4-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)酢酸；

2-(4-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン；

2-(4-(6-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド；

10

20

30

40

50

(6 - ((1 - (2 - メチルスルホニル)エチル) - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - イル)メタンアミン;

(6 - ((1 - ベンジル - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - イル)メタンアミン;

メチル3 - ((4 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1H - インドール - 1 - イル)メチル)安息香酸塩;

3 - ((4 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1H - インドール - 1 - イル)メチル)安息香酸;

(6 - ((1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - インドール - 5 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - イル)メタンアミン;

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

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

(6 - ((1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - イル)メタンアミン;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル) - N, N - ジメチルベンズアミド;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル)ベンズアミド;

ラセミ体 - (3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル)フェニル)(3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)メタンオン;

ラセミ体 - 3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル) - N - (3 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル) - N - (2 - (メチルスルホニル)エチル)ベンズアミド;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル) - N - (2 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル)エチル)ベンズアミド;

N - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル) - 3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル)ベンズアミド;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル) - N - フェニルベンズアミド;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル) - N - ベンジルベンズアミド;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - N - フェニルベンズアミド;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - N - フェニルベンズアミド;

4 - (3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ベンズアミド)安息香酸;

3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)(メチル)アミノ)メチル) - N - フェニルベンズアミド;

N - (2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル)エチル) - 3 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)メチル)ベンズアミド;

5 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン;

2 - (4 - ((6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1H - インドール - 1 - イル)エタン - 1 - オール;

(6 - ((1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1H - インドール - 4 - イル)オキシ)ピ

10

20

30

40

50

- リミジン - 4 - イル)メタンアミン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 6 - クロロインドリン - 1 - イル)メタノン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 1 - イル)メタノン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ]ピリジン - 1 - イル)メタノン ;  
 N - ( ( 1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - ( ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル)メチル)ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - ベンジルベンズアミド ;  
 ( R ) - 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)ベンズアミド ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 4 - (ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メタノン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)メタノン ;  
 ( 6 - ( ( 1 H - インダゾール - 4 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - イル)メタンアミン ;  
 ( 1 - ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル)メタノール ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - ( ( 4 ' - フルオロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル)メチル)ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - (キノリン - 2 - イルメチル)ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ]チオフェン - 2 - イル)メチル)ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - ( ( 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル)メチル)ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - ( ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)メチル)ベンズアミド ;  
 N - ( ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 2 - イル)メチル) - 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - N - (ベンゾ [ d ]オキサゾール - 2 - イルメチル)ベンズアミド ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 ( 8 H ) - イル)メタノン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 3 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ]ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル)メタノン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b : 5 , 4 - c ' ]ジピリジン - 7 ( 6 H , 8 H , 9 H ) - イル)メタノン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 4 - フェニルピペラジン - 1 - イル)メタノン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル) ( 4 - (

- 3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン ;  
 ( 3 - ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ( 4 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) メタノン ;  
 ( S ) - メチル 3 - ( 3 - ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) ベンズアミド ) ペンタ - 4 - イノアート ;  
 ( R ) - メチル 3 - ( 3 - ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) ベンズアミド ) ペンタ - 4 - イノアート ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ベンズアミド ;  
 ( R ) - 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( ( 5 - フルオロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) メチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) ベンズアミド ;  
 N - ( ( 1 H - インドール - 2 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( ( 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - イル ) メチル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) - N - ( ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ) メチル ) ベンズアミド ;  
 N - ( ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) ベンズアミド ;  
 ( 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) フェニル ) ( 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 ( 8 H ) - イル ) メタノン ;  
 ( 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) フェニル ) ( 3 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル ) メタノン ;  
 ( 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) フェニル ) ( 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b : 5 , 4 - c ' ] ジピリジン - 7 ( 6 H , 8 H , 9 H ) - イル ) メタノン ;  
 ( 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) フェニル ) ( 4 - フェニルピペラジン - 1 - イル ) メタノン ;  
 ( 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) フェニル ) ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 1 - イル ) メタノン ;  
 ( 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) フェニル ) ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ) メタノン ;  
 ( 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) メチル ) フェニル ) ( 4 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) メタノン ;  
 ラセミ体 - 3 - ( 1 - ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) エチル ) - N - フェニルベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - N - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - N - ( ベ

- ンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメチル) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - N - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) メチル ) ベンズアミド ;  
 ( 1 - ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 4 - イル ) メタノール ;  
 ( 3 - ( ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) フェニル ) ( 4 - フェニルピペラジン - 1 - イル ) メタノン ;  
 5 - ( ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ;  
 ( R ) - 1 - ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 1 - ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - フェニルピペリジン - 4 - カルボキサミド ;  
 ( 4 - ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( フェニル ) メタノン ;  
 4 - ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - フェニルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;  
 1 - ( 4 - ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - フェニルエタノン ; または、  
 1 - ( 6 - ( アミノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ( ベンジルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 ( 1 H ) - オンである。

## 【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、LOXL2i は、置換または非置換のクロメノニルメチルアミン化合物である。いくつかの実施形態では、置換または非置換のクロメノニルメチルアミン化合物は、置換または非置換のクロメン - 4 - オニルメチルアミンである。いくつかの実施形態では、LOXL2i は、2016年7月18日に提出された「Lysyl Oxidase-like 2 (LOXL2) Inhibitors and Uses Thereof」と題する国際特許出願PCT/US2016/042826に記載された化合物であり、そのような化合物についての参照によって本明細書に組込まれる。

## 【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、LOXL2i は、国際特許出願US2016/042826の表1に記載される化合物である。

## 【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態において、LOXL2i は以下のとおりである：2 - ( アミノメチル ) - 6 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

- 2 - ( アミノメチル ) - 7 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプト - 1 - イン - 1 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - ( 3 - メチルプト - 3 - エン - 1 - イン - 1 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - ( キノリン - 3 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 7 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ( アミノメチル ) - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 H - ク

- ロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - ベンジル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (4 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド ;  
 2 - (アミノメチル) - N , N - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 (S) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル)エチル) - 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - N - (2 - スルファモイルエチル) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;  
 (R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 メチル (R) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸塩 ;  
 ラセミ体 - トランス - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - N - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;  
 2 - (アミノメチル) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - 7 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - 6 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - (アミノメチル) - 7 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル)オキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド ;  
 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;  
 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル)オキシ)酢酸 ;  
 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル)オキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド ;  
 メチル (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸塩 ;  
 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;  
 (R) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;  
 (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

- 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イ  
 ル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン  
 - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメ  
 ン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 H  
 - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - イソプトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン  
 - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン  
 ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4  
 - イル)メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 3 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル)オキシ)  
 メチル) - N - フェニルベンズアミド ;
- 3 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル)アミノ) -  
 N - フェニルベンズアミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン  
 - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - フェネトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン  
 ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル)オキシ) -  
 N - フェニルアセトアミド ;
- 3 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル)オキシ)  
 メチル) - N - フェニルベンズアミド ;
- 2 - (アミノメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン  
 - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 S, 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリ  
 ジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリ  
 ジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ) - 4  
 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((3 - フェニルプロブ - 2 - イン - 1 - イル)オキシ)  
 - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - メトキシベンジル)オキシ) - 4 H - クロメン -  
 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 -  
 オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イルメトキシ) - 4 H -  
 クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 4 H - クロ

10

20

30

40

50

メン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - フェノキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ; または、

2 - (アミノメチル) - 7 - ( ( 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) - 4 H - クロメン - 4 - オン。

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、置換または非置換のキノリノニルメチルアミンである。いくつかの実施形態において、置換または非置換のキノリノニルメチルアミン化合物は、置換または非置換のキノリン - 4 - オニルメチルアミンである。

10

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、2017年2月7日に出願された「Quinolone Lysyl Oxidase-Like 2 Inhibitors and Uses Thereof」と題する国際特許出願PCT/US2017/016847に記載の化合物であり、そのような化合物についての参照によって本明細書に取り込まれる。

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、LOXL2iは、国際特許出願 PCT/US2017/016847の表1に記載される化合物である。

【 0 1 3 5 】

いくつかの実施形態において、LOXL2iは以下のとおりである：2 - (アミノメチル)キノリン - 4 (1H) - オン ;

20

2 - (アミノメチル) - 1 - メチルキノリン - 4 (1H) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - プロモキノリン - 4 (1H) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - エチニルキノリン - 4 (1H) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - フェニルキノリン - 4 (1H) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - (フェニルエチニル)キノリン - 4 (1H) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

30

2 - (アミノメチル) - 6 - メトキシキノリン - 4 (1H) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ヒドロキシキノリン - 4 (1H) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 2 H - テトラゾール - 2 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

40

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) エチニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ( 3 - フルオロフェニル ) エチニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ( 2 - フルオロフェニル ) エチニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

50

- 2 - (アミノメチル) - 6 - フェノキシキノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (2 - フルオロフェノキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - フルオロフェノキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (4 - フルオロフェノキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ベンジルオキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((2 - フルオロベンジル)オキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((4 - フルオロベンジル)オキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (フェニルアミノ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ベンジルアミノ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((4, 4, 4 - トリフルオロプロ - 2 - イン - 1 - イル)オキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 - フェニルプロブ - 2 - イン - 1 - イル)オキシ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルアミノ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((4, 4, 4 - トリフルオロプロ - 2 - イン - 1 - イル)アミノ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 - フェニルプロブ - 2 - イン - 1 - イル)アミノ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリミジン - 5 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピラジン - 2 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (オキサゾール - 2 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2' - (アミノメチル) - [2, 6' - ビキノリン] - 4' (1'H) - オン ;
- 2' - (アミノメチル) - [3, 6' - ビキノリン] - 4' (1'H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (5 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (4 - フェニル - 4H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)キノリン - 4 (1H) - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)キノリン - 4 (1H) - オン ;

10

20

30

40

50

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ( 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アミノ ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2' - (アミノメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1, 6' - ビキノリン ] - 4' ( 1' H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 4 - フェニルピペラジン - 1 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ( 3 S, 4 S ) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( ( 3 R, 4 R ) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (アミノメチル) - N - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (アミノメチル) - 6 - イソプロポキシキノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - イソブトキシキノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - [ 6, 8' - ビキノリン ] - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 5 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 4 - クロロフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 3 - クロロフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 2 - クロロフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - イル ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン ; または、

2 - (アミノメチル) - 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キノリン - 4 ( 1 H ) - オン。

#### 【 0 1 3 6 】

「ウォーヘッド」基の同一性は、L O X L 2 とプローブ化合物と相互作用の特異性を変更することができる。

#### 【 0 1 3 7 】

1つの態様では、本明細書に記載のプローブ化合物は、以下の式 ( I ) の構造を有する

10

20

30

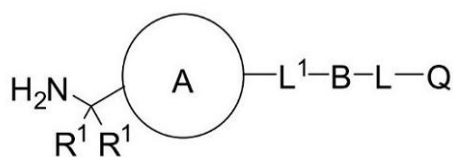
40

50

化合物であり：

【 0 1 3 8 】

【 化 8 】



式(I)

式中、

Qは、検出、単離、または生体サンプル中の式(I)の化合物の検出および単離のためのタグ部分であり；または、

式(I)の化合物が、式(I)の化合物中に放射性変異体、あるいは任意の原子の同位体変異体を含む場合、Qは存在せず；

Lは存在しないか、リンカーであり；

R<sup>1</sup>はそれぞれ独立してH、D、またはFであり；

環Aは、非置換または置換のアリール、あるいは非置換または置換の複素環であり、環Aが置換される場合、環Aは1、2、あるいは3のR<sup>a</sup>基で置換され；

L<sup>1</sup>は、X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-、-Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-、またはY<sup>1</sup>であり；

X<sup>1</sup>は-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>C(=O)-、または-NR<sup>2</sup>-であり；

R<sup>2</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユウテロアルキルでありであり；

Y<sup>1</sup>は存在しないか、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり；

Bは存在しないか、非置換または置換の単環式の炭素環、非置換または置換の二環式の炭素環、非置換または置換の単環式の複素環、あるいは非置換または置換の二環式の複素環であり、ここで、Bが置換される場合、Bは1以上のR<sup>b</sup>で置換され；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、C(=O)R<sup>4</sup>、OC(=O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、-NHC(=O)OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユウテロアルキルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリーールであり；

R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユウテロアルキルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリーールから選択され；

R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジユウテロアルキルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリーール、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン-(置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)、置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン-(置換または非置換のC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル)、置換または非置換のアリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン-(置換または非置換のアリール)、置換または非置換のヘテロアリーール、および-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン-(置換または非置換のヘテロアリーール)から選択され；あるいは、

10

20

30

40

50

同じN原子上の2つのR<sup>5</sup>は、それらが結合しているN原子と一体となって、置換または非置換のN含有複素環を形成する。

【0139】

いくつかの実施形態では、Lは存在しないか、式 - L<sup>2</sup> - C - L<sup>3</sup> - を有するリンカーであり；

L<sup>2</sup>は、X<sup>2</sup> - Y<sup>2</sup> -、- Y<sup>2</sup> - X<sup>2</sup> -、またはY<sup>2</sup>であり；

X<sup>2</sup>は - O -、- S -、- S (= O) -、- S (= O)<sub>2</sub> -、- S (= O)<sub>2</sub> NR<sup>3</sup> -、- C (= O) -、- C (= O) O -、- C (= O) NR<sup>3</sup> -、- NR<sup>3</sup> C (= O) -、- NR<sup>3</sup> S (= O)<sub>2</sub> -、または NR<sup>3</sup> - であり；

R<sup>3</sup>はH、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジュウテロアルキルでありであり；

Y<sup>2</sup>は存在しないか、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンであり；

Cは存在しないか、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル、- C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル)、置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、- C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル)、置換または非置換のアリール、- C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のアリール)、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のヘテロアリール) であり；ここで、Cが置換される場合、Cは1つ以上のR<sup>c</sup>で置換され；あるいは、

CおよびR<sup>3</sup>が同じN原子に結合している場合、CおよびR<sup>3</sup>は、それらが結合しているN原子と一体になって環Dを形成し、ここで、環Dは置換または非置換のN含有複素環であり、環Dが置換される場合、環Dは1、2、または3つのR<sup>d</sup>で置換され；

R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれ独立して、D、ハロゲン、CN、- OR<sup>5</sup>、- SR<sup>5</sup>、- S (= O) R<sup>4</sup>、- S (= O)<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、- S (= O)<sub>2</sub> N (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup> S (= O)<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、C (= O) R<sup>4</sup>、OC (= O) R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub> R<sup>5</sup>、OCO<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、N (R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC (= O) N (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、- NHC (= O) R<sup>4</sup>、- NHC (= O) OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジュウテロアルキルであり、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールからなる群から選択され；あるいは、

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

L<sup>3</sup>は存在しないか、- L<sup>4</sup> - L<sup>5</sup> - L<sup>6</sup> - L<sup>7</sup> - であり；

L<sup>4</sup>は存在しないか、- O -、- S -、- S (O) -、- S (O)<sub>2</sub> -、- NR<sup>4</sup> -、- CH (OH) -、- C (= O) -、- C (= O) NH -、- NHC (= O) -、- C (= O) O -、- OC (= O) -、- CH (= N) -、- CH (= N - NH) -、- CCH<sub>3</sub> (= N) -、- CCH<sub>3</sub> (= N - NH) -、- OC (= O) NH -、- NHC (= O) NH -、- NHC (= O) O -、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -、- (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -、または - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - であり、pは1、2、3、4、5、または6であり；

L<sup>5</sup>は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレン、非置換または置換のアルケニレン、非置換または置換のアルキニレン、非置換または置換のシクロアルキレン、非置換または置換のヘテロシクロアルキレン、非置換または置換のアリーレン、非置換または置換のヘテロアリーレン、- (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -、あるいは - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - であり、pは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり；

L<sup>6</sup>は存在しないか、- O -、- S -、- S (O) -、- S (O)<sub>2</sub> -、- NR<sup>4</sup> -、- CH (OH) -、- C (= O) -、- C (= O) NH -、- NHC (= O) -、- C (= O) O -、- OC (= O) -、- OC (= O) NH -、- NHC (= O) NH -、ま

10

20

30

40

50

たは -NHC(=O)O- であり；

L<sup>7</sup> は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレンである。

【0140】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> はそれぞれ H である。

【0141】

いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup> はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>、-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ジュウテロアルキルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、置換または非置換の C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> シクロアルキル、置換または非置換の単環式の C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールからなる群から選択される。

10

【0142】

いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup> はそれぞれ独立して、H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換または非置換単環式の C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールからなる群から選択される。

20

【0143】

いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup> はそれぞれ独立して、H、D、F、Cl、Br、-CN、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換または非置換の単環式の C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールからなる群から選択される。

【0144】

いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup> はそれぞれ独立して、H、D、F、Cl、Br、-CN、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub> からなる群から選択される。

30

【0145】

いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup> はそれぞれ独立して、H、D、または -CF<sub>3</sub> からなる群から選択される。

【0146】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換の複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、あるいは 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される。

【0147】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換の単環式の芳香族の複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、あるいは 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される。

40

【0148】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換の単環式の芳香族の 6 - 員の複素環、あるいは非置換または置換の単環式の芳香族の 5 - 員の複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、または 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される。

【0149】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換のピリジニル、非置換または置換のピリミジニル、非置換または置換のピラジニル、非置換または置換のピリダジニル、あるいは非置換または置換のトリアジニルであり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1、2、または 3 の R<sup>a</sup> 基で置換される。

50

## 【 0 1 5 0 】

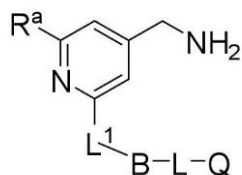
いくつかの実施形態において、環 A は、非置換または置換のピリジニル、あるいは非置換または置換のピリミジニルであり、環 A が置換される場合、環 A は R<sup>a</sup> で置換される。

## 【 0 1 5 1 】

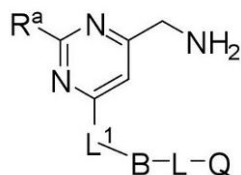
いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は式 ( I I ) または式 ( I I I ) の構造を有する：

## 【 0 1 5 2 】

## 【化 9】



式 (II)



式 (III)

又は

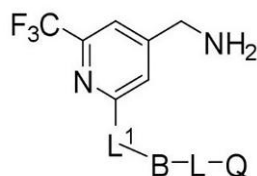
10

## 【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は式 ( I I a ) の以下の構造を有する：

## 【 0 1 5 4 】

## 【化 1 0】



式 (IIa).

20

## 【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態において、環 A は、非置換または置換のイミダゾリル、非置換または置換のピラゾリル、非置換または置換のトリアゾリル、非置換または置換のテトラゾリル、非置換または置換のフリル、非置換または置換のチエニル、非置換または置換のイソキサゾリル、非置換または置換のチアゾリル、非置換または置換のオキサゾリル、非置換または置換のイソチアゾリル、非置換または置換のピロリル、非置換または置換のオキサジアゾリル、非置換または置換のチアジアゾリル、あるいは非置換または置換のフラゼニルである、非置換または置換の単環式の芳香族の 5 - 員の複素環である。

30

## 【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態では、環 A は非置換または置換の二環式の複素環である。

## 【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態では、環 A は、非置換または置換のキノリノン、非置換または置換のイソキノリノン、非置換または置換のクロモン、あるいは非置換または置換のクマリンである。

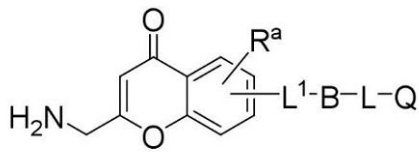
40

## 【 0 1 5 8 】

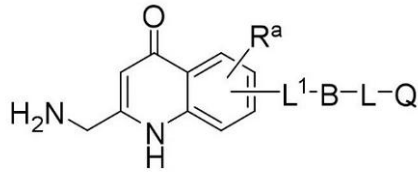
いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I V )、式 ( V )、式 ( V I )、式 ( V I I )、または式 ( V I I I ) の以下の構造を有する。

## 【 0 1 5 9 】

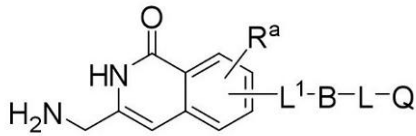
## 【化 1 1】



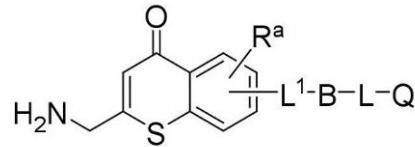
式 (IV)



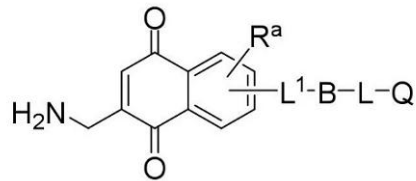
式 (V)



式 (VI)



式 (VII)



式 (VIII)

10

20

## 【0160】

いくつかの実施形態では、環 A は、非置換または置換のインドリジニル、非置換または置換のインドリル、非置換または置換のベンゾフラニル、非置換または置換のベンゾチオフエニル、非置換または置換のインダゾリル、非置換または置換のベンズイミダゾリル、非置換または置換のプリニル、非置換または置換のキノリジニル、非置換または置換のキノリニル、非置換または置換のイソキノリニル、非置換または置換のシンノリニル、非置換または置換のフトラジニル、非置換または置換のキナゾリニル、非置換または置換のキノキサリニル、非置換または置換の 1, 8 - ナフチリジニル、あるいは非置換または置換のプテリジニルである。

30

## 【0161】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IX)、式 (X)、(XI)、または式 (XII) の以下の構造を有する。

## 【0162】

## 【化 1 2】



式 (IX)



式 (X)



式 (XI)



式 (XII)

40

## 【0163】

いくつかの実施形態では、環 A は、非置換または置換のフェニル、あるいは非置換または置換のナフチルである。

## 【0164】

いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup> は存在しないか、X<sup>1</sup>、または X<sup>1</sup> - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンである。

## 【0165】

50

いくつかの実施形態では、 $X^1$  は - O - である。

【0166】

いくつかの実施形態では、 $L^1$  は存在しないか、- O -、または - O - CH<sub>2</sub> -、- C(=O) -、- C(=O)NHCH<sub>2</sub> -、- NH C(=O) -、- NH C(=O)CH<sub>2</sub> - である。

【0167】

いくつかの実施形態では、 $L^1$  は - O - または - O - CH<sub>2</sub> - である。

【0168】

いくつかの実施形態では、B は単環式の C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 炭素環、二環式の C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> 炭素環、単環式の C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> 複素環、二環式の C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> 複素環である。

10

【0169】

いくつかの実施形態では、B は単環式の C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 炭素環である。

【0170】

いくつかの実施形態では、B はフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0171】

いくつかの実施形態では、B はフェニルである。

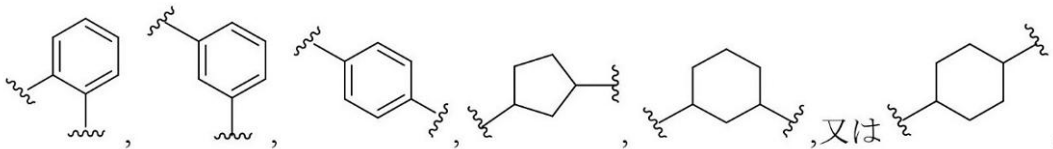
【0172】

いくつかの実施形態では、B は

【0173】

【化13】

20



である。

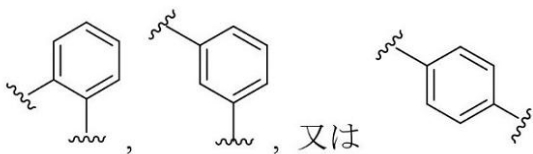
【0174】

いくつかの実施形態では、B は

【0175】

【化14】

30

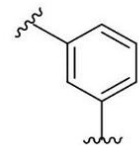


である。いくつかの実施形態では、B は

【0176】

【化15】

40



である。

【0177】

いくつかの実施形態では、B は二環式の C<sub>9</sub> - C<sub>10</sub> 炭素環である。

【0178】

いくつかの実施形態では、B はナフチル、インダニル、インデニル、またはテトラヒドロナフチルである。

50

## 【0179】

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

## 【0180】

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

10

20

## 【0181】

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

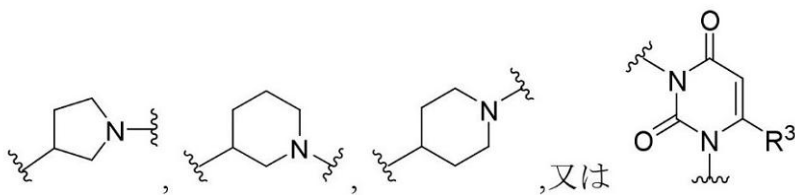
## 【0182】

いくつかの実施形態では、Bは

30

## 【0183】

## 【化16】



である。

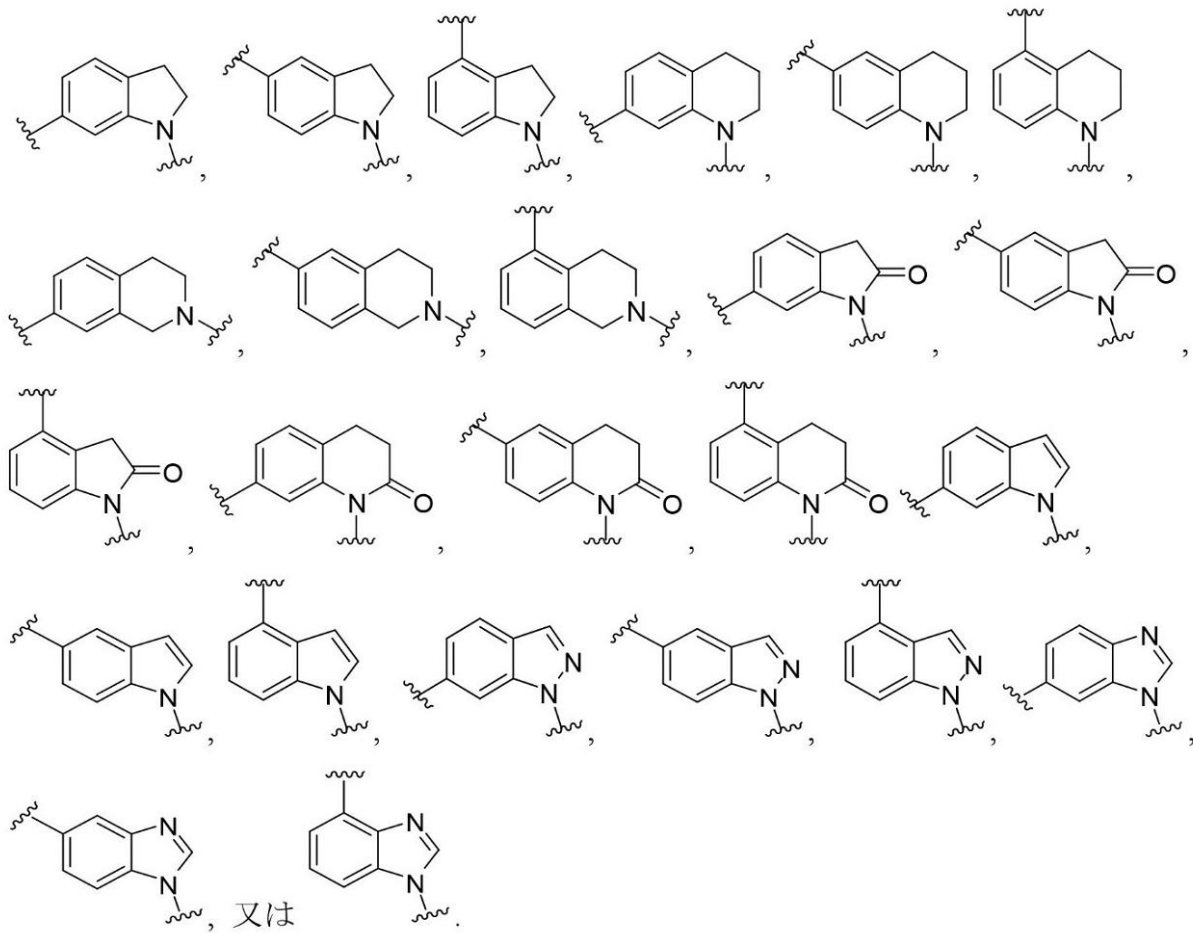
## 【0184】

40

いくつかの実施形態では、Bは

## 【0185】

【化17】



10

20

である。

【0186】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は式(IIb)の以下の構造を有する：

【0187】

30

【化18】



式(IIb).

【0188】

40

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は式(IIc)の以下の構造を有する：

【0189】

## 【化 19】



式 (IIc).

10

## 【0190】

## リンカー

リンカー領域またはスペーサー (L) は、反応性基または「ウォーヘッド (warhead)」と標識タグ (Q) との間の架橋としてみなすことができる。このプローブ要素は、プローブ化合物の反応性を阻害することができるタグによって立体障害を防ぐ役割を果たす。その最も塩基性の形態で、リンカーは、拡張アルキルまたはポリエチレングリコール (PEG) スペーサーの形態をとることができる。さらに、リンカーは、特定の組織あるいは臓器に対してプローブを標的化することを可能にする特異性因子としての役割を果たすことができる。いくつかの実施形態において、リンカーは、化合物に対してさらなる溶解性を与える。

20

## 【0191】

いくつかの実施形態において、ウォーヘッドとリンカー L は、標準的な SDS ローディングバッファー中での沸騰などのタンパク質を変性する条件下で LOXL2 から切断される。

## 【0192】

いくつかの実施形態において、リンカー領域 (L) は、光切断可能な、酵素切断可能な、酸切断可能な、アルカリ切断可能な、酸化切断可能な、あるいは還元的切断可能な基である。

## 【0193】

いくつかの実施形態において、リンカー領域 (L) は化学的、酵素的、あるいは光分解的に不安定な基を含む。

30

## 【0194】

本明細書で使用されるように、切断可能な結合または部分は、化学的、酵素的、または光分解的などの特定の条件下で切断されるか、または切断可能である結合または部分を指す。例えば、このような結合は、UV または IR のレーザーによるなどして MALDI-MS 分析の条件下で切断可能である。

## 【0195】

本明細書で使用されるように、「選択的に切断可能な」部分は、所望の化合物の他の部分の組成に影響を与えたり、これを変えたりすることなく選択的に切断可能である部分である。例えば、本明細書で提供される化合物の切断可能な部分 L は、タンパク質を含む抱合した生体分子の組成に影響を与えたりこれを変えたりすることなく、化学的、酵素的、光分解的、または他の手段によって切断可能である部分である。「非切断可能な」部分とは、所望の化合物の他の部分の組成に影響を与えたり、これを変えたりすることなく選択的に切断することができない部分である。

40

## 【0196】

いくつかの実施形態において、プローブ化合物がビーズなどの固体支持体に結合するとき、タンパクの同定と特徴づけには質量分析法を使用することができる。例えば、当初の質量スペクトルは、プローブ化合物で捕捉されたすべてのタンパク質の分子量をもたらす。その後、各々の同一性は、従来手段 (例えば、消化と分析、あるいはペプチドフラグメントとゲノム/プロテオームデータベース検索) によって決定することができる。タン

50

パク質はすべての他のもの（例えば、質量スペクトル同定、あるいはビーズからの除去後の X 線結晶学）から物理的に単離しているため、プローブ化合物を用いて研究者はタンパク質をさらに分析し、特徴づけることができる。そうするために、タンパク質は、固体支持体から洗い流され（例えば、アビジン/ストレプトアビジンのビーズを使用する場合、ビオチンでビーズを処理することで捕捉したタンパク質を置き換える）、あるいは、取り込まれた光切断可能なリンカー、あるいは酵素的または化学的に切断可能なリンカーを利用し、それによって固体支持体から捕捉された精製タンパク質を放出する。

**【0197】**

ある実施形態では、本明細書で提供される方法で使用されるプローブ化合物は、限定されないが、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型 (MALDI-TOF) 質量分析法などの質量分析法を含む生体分子の分析に使用される条件下では切断できない L 部分を有する。これらの実施形態のプローブ化合物は、例えば、混合物中の生体分子を同定するための、タンパク質-タンパク質を含む生体分子-生体分子の相互作用を判定するための、および、タンパク質-薬物またはタンパク質-薬物候補を含む生体分子-小分子の相互作用を判定するための本明細書で提供される方法において使用可能である。これらの実施形態では、分析のために L 基を切断する必要はない。

10

**【0198】**

いくつかの実施形態において、生体分子および Q タグ部分機能が低い立体障害を有する場合、スパーサー L は任意である。特定の実施形態では、立体障害はさらに「ウォーヘッド」基と協同して L O X L 2 の選択性を増強することができる。スパーサー基は疎水性であっても親水性であってもよく、その長さは L O X L 2 との効率的な相互作用および/または生体サンプルからの選別を達成するために変えられてもよい；それらは剛性であっても軟性であってもよい。

20

**【0199】**

特定の実施形態では、リンカー基 L は、タンパク質などの生体分子の分析の前または最中に切断される。分析は質量スペクトル分析、例えば、MALDI-TOF 質量スペクトル分析を含み得る。切断可能な基は、生体分子への抱合中、および抱合した生体分子の選別と洗浄の間に安定するように、選択されるが、限定されないが、質量スペクトル分析、例えば、MALDI-TOF 分析を含む生体分子の分析の条件下で切断の影響を受けやすい。ある実施形態では、切断可能な基 L はジスルフィド部分を含む。ジスルフィド結合は、限定されないが、ジチオトレイトールと 2-メルカプトエタノールによる処理を含む様々な還元条件下で切断可能である。

30

**【0200】**

別の実施形態では、L は光切断可能な基であり、これは、質量分析法の前またはその最中に適切な波長の UV 光を用いる短時間の処理によって切断可能である。レーザー光線的作用によって MALDI-TOF 質量分析法中に切断することができる結合を含む光切断可能な基を使用することができる。例えば、トリチルエーテルまたはオルトニトロで置換されたベンジルを含む置換されたアラルキル基は、MALDI-TOF 質量分析中のレーザー誘起結合切断の影響を受けやすい。他の有用な切断可能な基は、限定されないが、o-ニトロベンジル、フェナシル、およびニトロフェニルスルフェニルの基を含む。他の光切断可能な基は、国際特許公報第 WO 98 / 20166 で開示されたものを含む。

40

**【0201】**

結合切断が弱酸～中程度の酸に対する曝露後のカチオンの形成によって促される場合、他の切断可能な L 基は酸敏感な基を含む。これらの酸不安定基について、基 L の切断は、マトリックス分子の酸性度によって、あるいはトリフルオロ酢酸の蒸気などの酸でアレイの短い処理を適用することによって、質量分光分析を含む分析の前またはその最中に、達成可能である。酢酸またはトリフルオロ酢酸に対するトリチル基の曝露は、MALDI-TOF 質量分析の前またはその最中にエーテル結合の切断をもたらす。

**【0202】**

いくつかの実施形態では、リンカー L は非切断可能なリンカーである。

50

## 【0203】

いくつかの実施形態では、リンカーLは切断可能なリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーLは、中程度の還元剤またはヒドラジンをを用いる処理の後に切断にかけられる切断リンカーである。

## 【0204】

いくつかの実施形態において、リンカーLは、ジアゾベンゼン、レプリノイルエステル、ジスルフィド、ニトロベンゼンスルホンアミド、ジチオカルバマート、あるいはヒドラゾンを含む。いくつかの実施形態において、リンカーLはジアゾベンゼン、レプリノイルエステル、ジスルフィド、あるいはニトロベンゼンスルホンアミドを含む。

## 【0205】

いくつかの実施形態では、Lは存在しないか、式 - L<sup>2</sup> - C - L<sup>3</sup> - を有するリンカーであり、

L<sup>2</sup>はX<sup>2</sup> - Y<sup>2</sup> -、 - Y<sup>2</sup> - X<sup>2</sup> -、あるいはY<sup>2</sup>であり、

X<sup>2</sup>は、 - O -、 - S -、 - S(=O) -、 - S(=O)<sub>2</sub> -、 - S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>3</sup> -、 - C(=O) -、 - C(=O)O -、 - C(=O)NR<sup>3</sup> -、 - NR<sup>3</sup>C(=O) -、 - NR<sup>3</sup>S(=O)<sub>2</sub> -、または NR<sup>3</sup> - であり、

R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジュウテロアルキルであり：

Y<sup>2</sup>は、存在しないか、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンであり、

Cは存在しないか、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル、 - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル)、置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、 - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル)、置換または非置換のアリール、 - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のアリール)、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン - (置換または非置換のヘテロアリール)であり、ここで、Cが置換される場合、Cは1つ以上のR<sup>c</sup>で置換され；あるいは、

CおよびR<sup>3</sup>が同じN原子に結合している場合、CおよびR<sup>3</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に環Dを形成し、ここで、環Dは置換または非置換のN含有複素環であり、環Dが置換される場合、環Dは1、2、または3のR<sup>d</sup>で置換され；

R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれ独立して、D、ハロゲン、CN、 - OR<sup>5</sup>、 - SR<sup>5</sup>、 - S(=O)R<sup>4</sup>、 - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、 - S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、C(=O)R<sup>4</sup>、OC(=O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、 - NHC(=O)R<sup>4</sup>、 - NHC(=O)OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジュウテロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、置換または非置換のC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキル、置換または非置換のC<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールからなる群から選択され；あるいは、

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

L<sup>3</sup>は存在しないか、 - L<sup>4</sup> - L<sup>5</sup> - L<sup>6</sup> - L<sup>7</sup> - であり、

L<sup>4</sup>は存在しないか、 - O -、 - S -、 - S(O) -、 - S(O)<sub>2</sub> -、 - NR<sup>4</sup> -、 - CH(OH) -、 - C(=O) -、 - C(=O)NH -、 - NHC(=O) -、 - C(=O)O -、 - OC(=O) -、 - CH(=N) -、 - CH(=N - NH) -、 - CCH<sub>3</sub>(=N) -、 - CCH<sub>3</sub>(=N - NH) -、 - OC(=O)NH -、 - NHC(=O)NH -、 - NHC(=O)O -、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -、または - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - であり、pは1、2、3、4、5、または6であり、

L<sup>5</sup>は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレン、非置換または置換のアルケニレン、非置換または置換のアルキニレン、非置換ま

10

20

30

40

50

たは置換のシクロアルキレン、非置換または置換のヘテロシクロアルキレン、非置換または置換のアリーレン、非置換または置換のヘテロアリーレン、 $-(OCH_2CH_2)_p$ 、あるいは $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、 $p$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12であり、

$L^6$ は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、または $-NHC(=O)O-$ であり、

$L^7$ は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレンである。

#### 【0206】

いくつかの実施形態において、 $L$ は $-L^2-C-L^3-$ であり、

$L^2$ は $-X^2-Y^2-$ 、 $-Y^2-X^2-$ 、あるいは $Y^2$ であり、

$X^2$ は、 $-O-$ 、 $-S(=O)_2NR^3-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-NR^3S(=O)_2-$ 、あるいは $-NR^3-$ であり、

$R^3$ は、 $H$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ フルオロアルキル、または $C_1-C_6$ ジウテロアルキルであり、

$Y^2$ は、存在しないか、 $C_1-C_6$ アルキレンであり、

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

$C$ および $R^3$ が同じ $N$ 原子上にある場合、 $C$ および $R^3$ はそれらが結合している $N$ 原子と一緒になって環 $D$ を形成し、ここで、環 $D$ は単環式の $N$ 含有複素環あるいは置換または非置換の二環式の $N$ 含有複素環であり、環 $D$ が置換される場合、環 $D$ は1、2、または3の $R^d$ で置換される。

#### 【0207】

いくつかの実施形態では、 $L^2$ は、 $-X^2-Y^2-$ であり、 $X^2$ は $-C(=O)NR^3-$ であり、 $Y^2$ は、存在しないか、 $C_1-C_6$ アルキレンである。

#### 【0208】

いくつかの実施形態では、 $C$ は存在しないか、置換または非置換の $C_1-C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1-C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3-C_8$ シクロアルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン（置換または非置換の $C_3-C_8$ シクロアルキル）、置換または非置換の $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン（置換または非置換の $C_2-C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換または非置換のアリール、 $-C_1-C_4$ アルキレン（置換または非置換のアリール）、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-C_1-C_4$ アルキレン（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、 $C$ が置換される場合、 $C$ は1つ以上の $R^c$ で置換され；あるいは、 $C$ および $R^3$ が同じ $N$ 原子上にあるとき、 $C$ および $R^3$ はそれらが結合している $N$ 原子と一体となって、環 $D$ を形成し、ここで環 $D$ は、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジノニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のピペラジノニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換

10

20

30

40

50

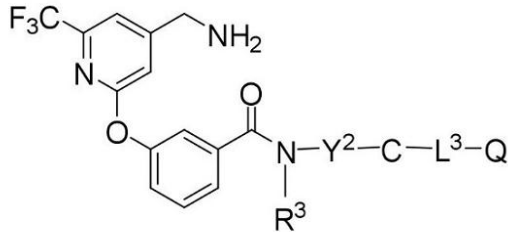
または非置換の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の 3, 4 - ジヒドロ - 2 ( 1 H ) - キノリノニルであり、ここで環 D が置換される場合、環 D は 1、2、または 3 の R<sup>d</sup> で置換される。

【 0 2 0 9 】

いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は式 ( I I d ) の以下の構造を有する :

【 0 2 1 0 】

【 化 2 0 】



式 (II d).

10

【 0 2 1 1 】

いくつかの実施形態において、L<sup>3</sup> は存在しないか、あるいは - L<sup>4</sup> - L<sup>5</sup> - L<sup>6</sup> - L<sup>7</sup> - であるリンカーであり、

20

L<sup>4</sup> は存在しないか、- O -、- S -、- S ( O ) -、- S ( O )<sub>2</sub> -、- N R<sup>4</sup> -、- C H ( O H ) -、- C ( = O ) -、- C ( = O ) N H -、- N H C ( = O ) -、- C ( = O ) O -、- O C ( = O ) -、- C H ( = N ) -、- C H ( = N - N H ) -、- C C H<sub>3</sub> ( = N ) -、- C C H<sub>3</sub> ( = N - N H ) -、- O C ( = O ) N H -、- N H C ( = O ) N H -、- N H C ( = O ) O -、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> -、- ( O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> -、または - ( O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - であり、p は 1、2、3、4、5、または 6 であり、

L<sup>5</sup> は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレン、非置換または置換のアルケニレン、非置換または置換のアルキニレン、非置換または置換のシクロアルキレン、非置換または置換のヘテロシクロアルキレン、非置換または置換のアリーレン、非置換または置換のヘテロアリーレン、- ( O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> -、

30

あるいは - ( O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - であり、p は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 であり、

L<sup>6</sup> は存在しないか、- O -、- S -、- S ( O ) -、- S ( O )<sub>2</sub> -、- N R<sup>4</sup> -、- C H ( O H ) -、- C ( = O ) -、- C ( = O ) N H -、- N H C ( = O ) -、- C ( = O ) O -、- O C ( = O ) -、- O C ( = O ) N H -、- N H C ( = O ) N H -、または - N H C ( = O ) O - であり、

L<sup>7</sup> は存在しないか、非置換または置換のアルキレン、非置換または置換のヘテロアルキレンである。

40

【 0 2 1 2 】

タグ部分 ( Q )

タグは修飾された酵素の同定または精製を可能にする。ビオチン、蛍光性の小分子、および放射性同位体は、タグとしてのプローブ化合物への取り込みのために企図されたタグであり、3 つとも S D S - P A G E 後に標識されたタンパク質を視覚化するために使用することができる。他のタグが企図される。ビオチンタグは、質量分析法による修飾された酵素の親和性精製およびその後の同定、あるいは、標識されたストレプトアビジン分子を使用する直接的な視覚化のために使用される。標識された標的のより簡単な直接的な視覚化のために、蛍光性かつ放射標識されたタグがしばしば使用される。蛍光性または放射標識されたタグは、ダイナミックレンジが高く、データを生成する時間も手間も少なく済むため、ビオチンよりも優れた利点を有する。さらに、ゲルに基づいた方法を使用して、サンプル分析を多重化するために、重複しない励起 / 発光スペクトルを備えた複数の蛍光

50

タグを利用可能である。

【0213】

いくつかの実施形態では、Qは、生体サンプルにおける式(I)の化合物の検出、単離、または検出と単離のためのタグ部分であり、あるいは、式Iの化合物が、式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含む場合、Qは存在しない。

【0214】

いくつかの実施形態では、Qは、生体サンプルにおける式(I)の化合物の検出、単離、または検出と単離のためのタグ部分であり、それは、固体支持体、レポーター基、親和性精製のために使用されるタグ、固体支持体上の式(I)の化合物を選別または固定化するために使用されるタグ、ハプテン、蛍光部分、放射性部分、磁気共鳴画像(MRI)部分、比色(colorometric)部分、発光部分、生物発光部分、化学発光部分、オリゴヌクレオチド、抗体、ペプチド、あるいはこれらの組み合わせからなる群から選択され、あるいは、式Iの化合物が、式Iの化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含む場合、Qは存在しない。

10

【0215】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される式(I)の化合物は、エクスピボの生体サンプルまたはインビトロのシステムからの遊離(非結合の)LOXL2酵素を捕捉して検出するために使用される。いくつかの実施形態において、ビオチン部分を含み、一般構造A-1を有する式(I)の化合物を用いて、図2に示されるようなLOXL2を単離し、検出し、および定量化する。

20

【0216】

いくつかの実施形態において、ビオチン標識された小分子LOXL2阻害剤A-1を用いる、遊離(未結合)LOXL2を含む生体サンプルまたは系の処理により、小分子LOXL2阻害剤-LOXL2酵素複合体A-2をもたらす。いくつかの実施形態において、複合体A-2は、ストレプトアビジンでコーティングされたビーズの添加によってさらに捕捉されることで、複合体A-3が得られる。いくつかの実施形態において、ビオチン標識されたLOXL2阻害剤A-1は、ストレプトアビジンでコーティングされたビーズで処理されることで複合体A-4を得た。いくつかの実施形態において、複合体A-4を用いる、遊離(未結合)LOXL2を含有する生体サンプルまたは系の処理により、A-3が得られる。いくつかの実施形態において、適切に標識されたLOXL2抗体を用いる、A-3を含有する生体サンプルの処理により、複合体A-5が得られる。いくつかの実施形態において、こうした標識は、蛍光染料、蛍光性のフィコビリタンパク質、磁気抵抗性ナノセンサー、あるいは金属キレート化合物を含む。いくつかの実施形態において、ビーズ含有複合体A-5は生体媒質から単離され、その後の溶出により、精製された標識されたLOXL2タンパク質抗体複合体A-6が得られ、これは、適切な分析技術を使用して検知および定量化される。いくつかの実施形態において、ビーズ含有複合体A-5は生体媒質から単離され、その後の溶出により、精製された抗体A-7が得られ、これは、適切な分析技術を使用して検知および定量化される。

30

【0217】

いくつかの実施形態では、Qは、緊密に結合した複合体を生成するために、既知のタンパク質に特異的結合することができる親和性精製のために使用されるタグである。

40

【0218】

いくつかの実施形態では、Qは、アビジンまたはストレプトアビジンに特異的に結合することができるタグである。

【0219】

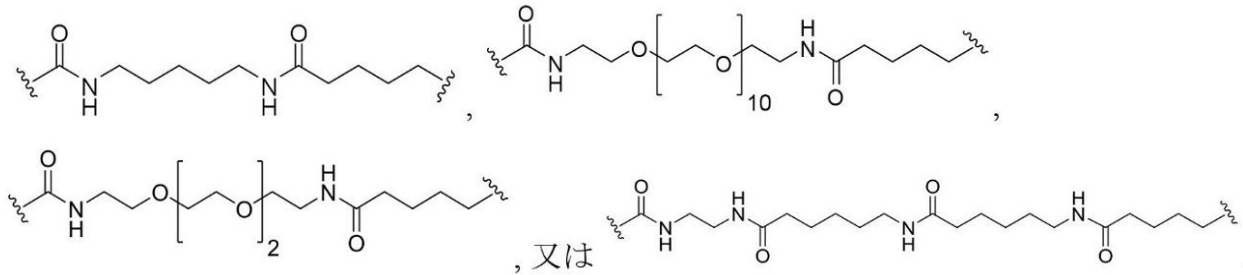
いくつかの実施形態において、Qはビオチンまたはデスチオビオチンである。

【0220】

いくつかの実施形態では、Lは

【0221】

【化 2 1】



である。

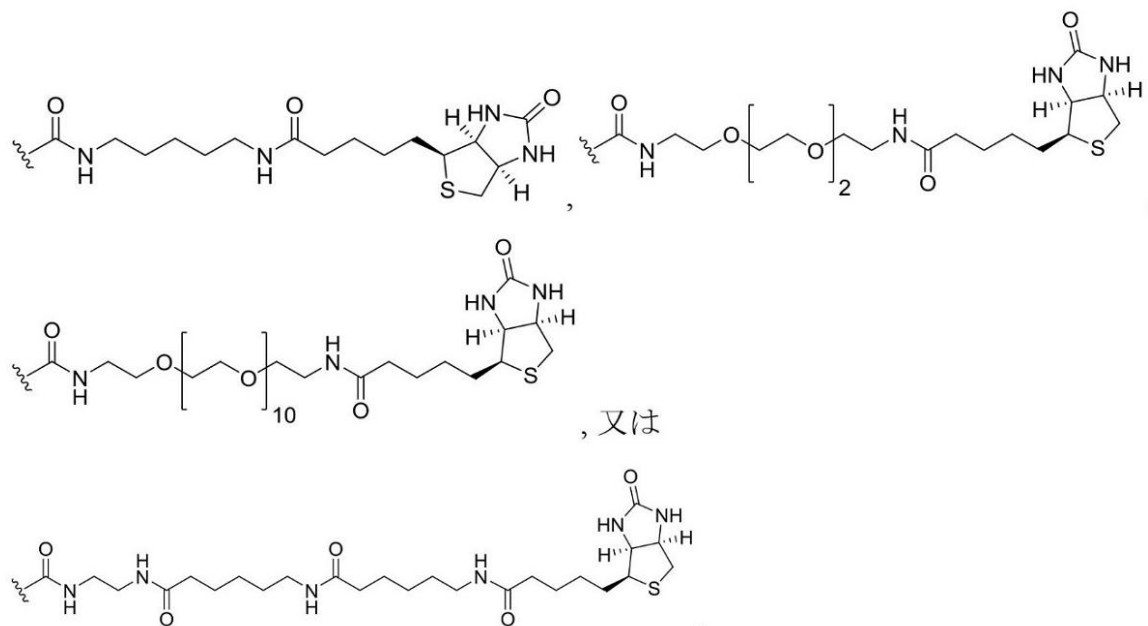
10

【 0 2 2 2】

いくつかの実施形態では、- L - Q は

【 0 2 2 3】

【化 2 2】



20

30

である。

【 0 2 2 4】

いくつかの実施形態において、親和性部分はアビジンまたはストレプトアビジンと結合する。いくつかの実施形態において、親和性部分はビオチンあるいはビオチンアナログである。

【 0 2 2 5】

いくつかの実施形態では、Q は、ビオチン、クマリン色素、ローダミン色素、(フルオレセイなどの)キサンテン色素、シアニン色素、BODIPY色素、ルシファーイエロー色素、ジゴキシゲニン、ダンシル、またはジニトロフェニルから選択されるハプテンである。

40

【 0 2 2 6】

いくつかの実施形態において、Q がハプテンである場合、蛍光消光が使用されてもよい。そのような方法は蛍光消光イムノアッセイと呼ばれる。例えば、フルオレsein誘導体がタンパク質と非特異的に抱合し、特定の(抗フルオレsein)抗体に結合するとき、あるいは、FITC 標識された抗原が対応する抗体と反応するとき、フルオレsein誘導体の蛍光は減少(消光)する。

【 0 2 2 7】

いくつかの実施形態において、蛍光部分を含み、かつ、一般構造 B - 1 を有する式 ( I ) の化合物を用いて、図 3 a で示されるように LOXL2 を検知して定量化する。

50

## 【0228】

いくつかの実施形態において、蛍光部分を含む小分子LOXL2阻害剤B-1を用いる、遊離(未結合)LOXL2を含む生体サンプルまたは系の処置により、小分子LOXL2阻害剤-LOXL2酵素複合体B-2が得られる。いくつかの実施形態において、適切な蛍光イメージングおよび分析技術を使用して、複合体B-2を検知して定量化する。

## 【0229】

適切なフルオロフォアの例としては、限定されないが、フルオレセイン、ローダミン、Oregon green、エオシン、およびTexas redなどのキサンテン；シアニン、Cy2、Cy3、Cy3B、Cy3.5、Cy5、Cy5.5、Cy7、Cy7.5、インドシアニングリーン、およびスルホCy色素などのシアニン；Seta、SeTau、およびSquare色素などのスクアライン；プロダン色素とダンシル色素などのナフタレン；ヒドロキシクマリン、アミノクマリン、およびメトキシクマリンなどのクマリン；ピリジルオキサゾール、ニトロベンゾオキサジアゾール、およびベンゾオキサジアゾールなどのオキサジアゾール；アントラキノ、DRAQ5、DRAQ7、およびCyTRAKオレンジなどのアントラセン；カスケードブルーなどのピレン；ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、およびオキサジン170などのオキサジン；プロフラビン、アクリジンオレンジ、およびアクリジンイエローなどのアクリジン；オーラミン、クリスタルバイオレット、マラカイトグリーンなどのアリアルメチン；ポルフィン、フタロシアニン、ビリルピンなどのテトラピロールが挙げられる。他の例はさらに、Alexa Fluor、DyLight Fluor、BODIPY、FluoProbes、SureLight Dyes、HiLyte Fluor、およびIRDyesを含む。さらに、緑色蛍光タンパク質(GFP)、黄色蛍光タンパク質(YFP)、および赤色蛍光タンパク質(RFP)などの蛍光タンパク質も使用について企図される。

## 【0230】

いくつかの実施形態では、フルオロフォアは、キサンテン、シアニン、スクアライン、ナフタレン、クマリン、オキサジアゾール、アントラセン、ピレン、オキサジン、アクリジン、アリアルメチン、テトラピロール、またはダンシルである。いくつかの実施形態では、フルオロフォアは、シアニン、クマリン、またはダンシルである。

## 【0231】

いくつかの実施形態では、Qは、蛍光部分、放射性部分、比色部分、発光部分、化学発光部分、またはそれらの組み合わせからなる群から選択されるタグ部分である。

## 【0232】

いくつかの実施形態では、Qは、蛍光部分であるタグ部分である。

## 【0233】

いくつかの実施形態では、Qは、キサンテン色素、シアニン色素、スクアライン色素、環置換スクアライン色素、ナフタレン色素、クマリン色素、オキサジアゾール色素、アントラセン色素、オキサジン色素、アクリジン色素、アリアルメチン色素、BODIPY色素、またはテトラピロール色素からなる群から選択される蛍光部分である、タグ部分である。

## 【0234】

いくつかの実施形態では、Qは、フルオレセイン色素、ローダミン色素、オレゴングリーン色素、エオシン色素、テキサス赤色色素、シアニン色素、インドカルボシアニン色素、オキサカルボシアニン色素、チアカルボシアニン色素、メロシアニン色素、Seta、SeTau、Square色素、ダンシル色素、プロダン色素、クマリン色素、BODIPY色素、ピリジルオキサゾール色素、ニトロベンゾオキサジアゾール色素、ベンゾオキサジアゾール色素、DRAQ5、DRAQ7、CyTRAKオレンジカスケードブルー、ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン170、プロフラビン色素、アクリジンオレンジ色素、アクリジンイエロー色素、オーラミン色素、クリスタルバイオレット色素、マラカイトグリーン色素、ポルフィン色素、フタロシアニン色素170、およびビリルピン色素からから選択される蛍光部分である。

10

20

30

40

50

## 【0235】

いくつかの実施形態では、Qは、キサンテン、シアニン、スクアライン、ナフタレン、クマリン、オキサジアゾール、アントラセン、ピレン、オキサジン、アクリジン、アリアルメチン、テトラピロール、ダンシル、またはBODIPYである。

## 【0236】

いくつかの実施形態では、Qは、シアニン、クマリン、またはダンシルである。

## 【0237】

いくつかの実施形態では、Qは、キサンテン、シアニン2、シアニン3、シアニン3B、シアニン3.5、シアニン5、シアニン5.5、シアニン7、スクアライン、ナフタレン、クマリン、オキサジアゾール、アントラセン、ピレン、オキサジン、アクリジン、アリアルメチン、テトラピロール、ダンシル、BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY 581/591、BODIPY TR、BODIPY 630/650、またはBODIPY 650/665である。

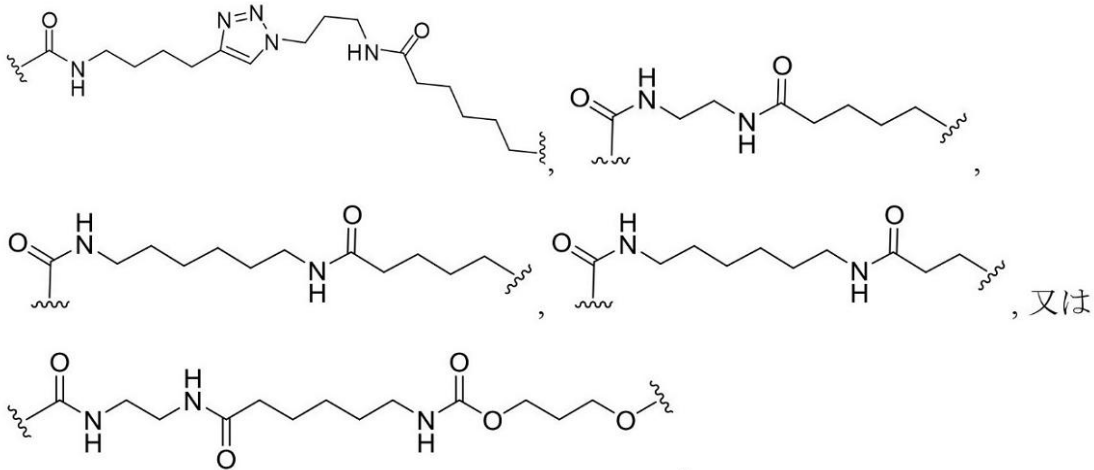
10

## 【0238】

いくつかの実施形態において、-L-は-NH-、-C(=O)NH-、

## 【0239】

## 【化23】



20

30

である。

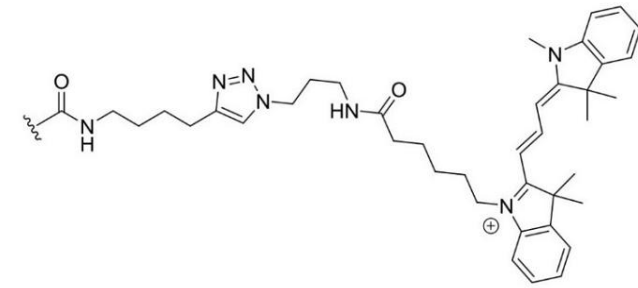
## 【0240】

いくつかの実施形態では、Qは

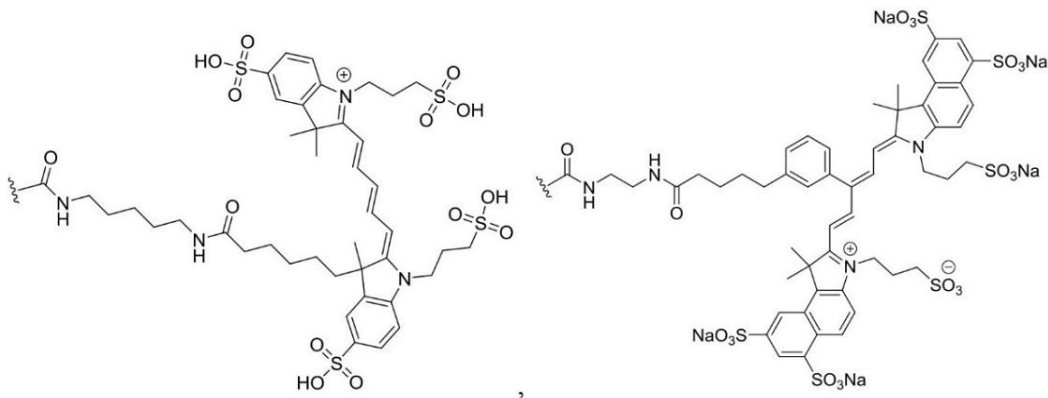
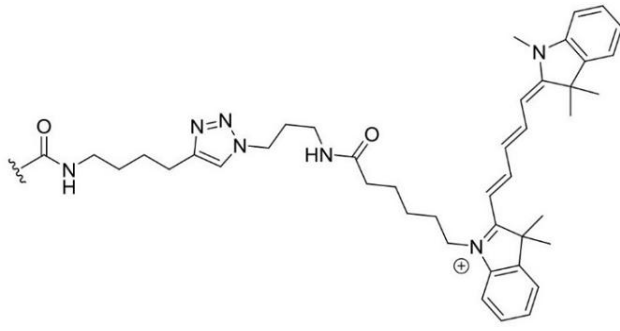
## 【0241】



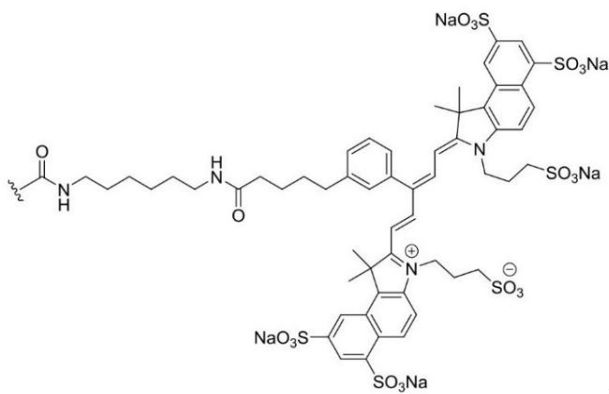
【化 2 5】



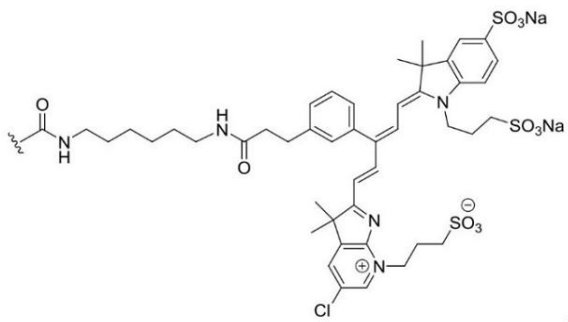
10



20



30

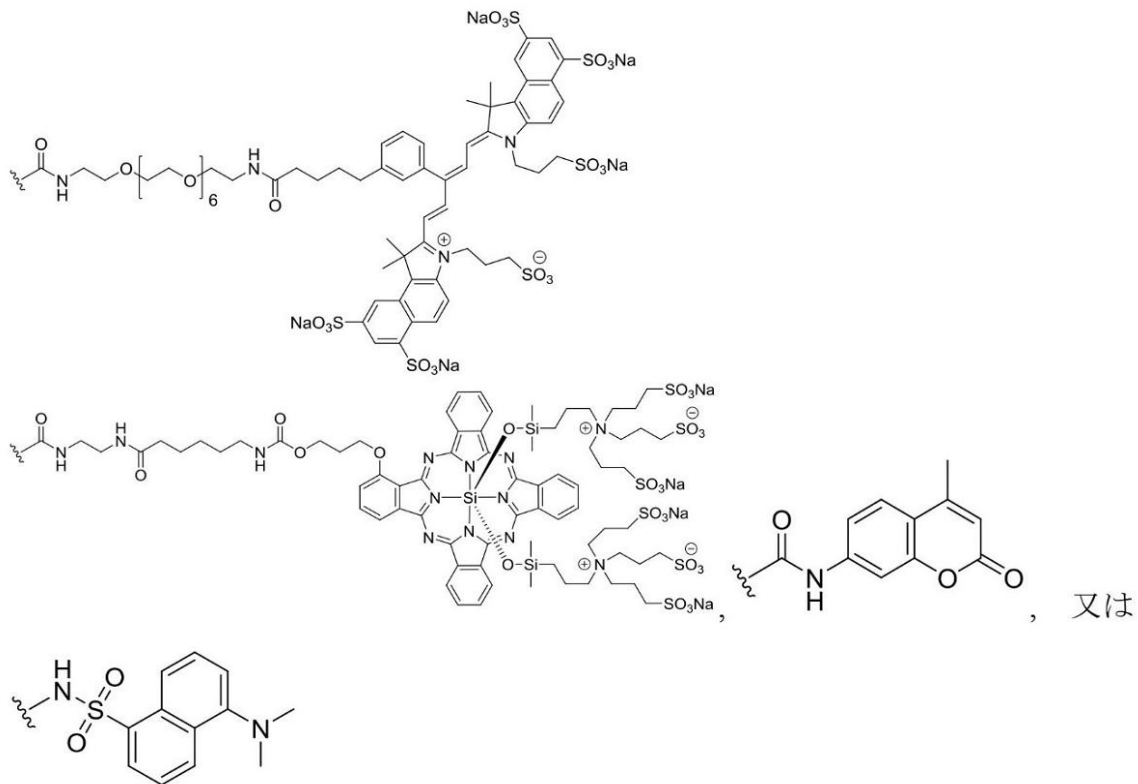


40

【 0 2 4 4】

50

## 【化 2 6】



である。

## 【0245】

いくつかの実施形態において、Qは化学発光部分であるタグ部分である。

## 【0246】

いくつかの実施形態では、Qは、過酸化物またはペルオキシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。

## 【0247】

いくつかの実施形態では、Qは、ルミノール、イソルミノール、N-(4-アミノブチル)-N-エチルイソルミノール(ABEI)、N-(4-アミノブチル)-N-メチルイソルミノール(ABMI)、2,2'-アジノビス(3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸)(ABTS)、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)、3,3'-ジアミノベンジジン(DAB)、o-フェニレンジアミン二塩酸塩(OPD)、Amplex Red、AEC、またはホモバニリン酸である。

## 【0248】

いくつかの実施形態では、Qは、西洋ワサビペルオキシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。

## 【0249】

いくつかの実施形態では、Qは、3,3'-ジアミノベンジジン(DAB)、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)、2,2'-アジノビス[3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸](ABTS)、o-フェニレンジアミン二塩酸塩(OPD)である。

## 【0250】

いくつかの実施形態では、Qはルシフェラーゼ酵素のための基質である。

## 【0251】

いくつかの実施形態では、QはD-ルシフェリン、またはセレンテラジンである。

## 【0252】

いくつかの実施形態では、Qは、アルカリホスファターゼ(AP)による処理後、光あ

10

20

30

40

50

るいは着色物を生成する化学発光部分である。

【0253】

いくつかの実施形態では、Qは、ニトロブルーテトラゾリウム塩化物(NBT)、5-プロモ-4-クロロ-3-インドリルリン酸塩(BCIP)、またはp-ニトロフェニルリン酸(PNPP)である。

【0254】

いくつかの実施形態では、Qは、グルコースオキシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。

【0255】

いくつかの実施形態では、Qは、ニトロブルーテトラゾリウム塩化物(NBT)である。

10

【0256】

いくつかの実施形態では、Qは、ベータガラクトシダーゼによる処理後、光あるいは着色物を生成する化学発光部分である。

【0257】

いくつかの実施形態では、Qは、5-プロモ-4-クロロ-3-インドリル-D-ガラクトピラノシド(BCIGまたはX-Gal)である。

【0258】

いくつかの実施形態において、放射標識された部分、または放射性同位体(陽電子射出断層撮影法(PET)画像化に役立つ)を含み、かつ、一般構造C-1を有する式(I)の化合物を用いて、図3bで示されるように、LOXL2を検知して定量化する。

20

【0259】

いくつかの実施形態において、PET画像化での使用に適した放射標識された部分を含む小分子LOXL2阻害剤C-1を用いる、遊離(未結合)LOXL2を発現する動物またはヒトの処理により、小分子LOXL2阻害剤-LOXL2酵素複合体C-2がインビボで得られる。いくつかの実施形態において、放射標識された部分は、例えば、炭素-11、窒素-13、酸素-15、フッ素-18、あるいは水素-3である。いくつかの実施形態において、放射標識された部分は銅-64またはガリウム-68である。いくつかの実施形態において、適切なPET画像化および分析技術を使用して、複合体C-2を検知して定量化する。

30

【0260】

いくつかの実施形態において、放射標識された部分はフッ素放射性同位体あるいは水素放射性同位体である。いくつかの実施形態において、放射標識された部分は $^{18}\text{F}$ あるいは $^3\text{H}$ である。

【0261】

いくつかの実施形態において、Qは存在せず、および、式(I)の化合物は式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含む。

【0262】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(I)の化合物中に任意の原子の放射性変異体または同位体変異体を含み、PET分析における使用に適している。

40

【0263】

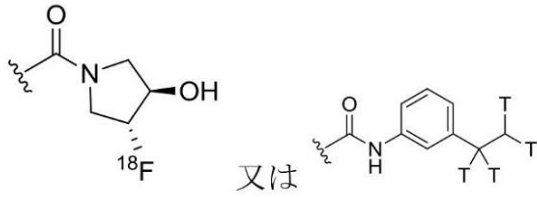
いくつかの実施形態において、Qは存在せず、式(I)の化合物は、トリチウム( $^3\text{H}$ )、フッ素-18( $^{18}\text{F}$ )、炭素-11( $^{11}\text{C}$ )、炭素-14( $^{14}\text{C}$ )、窒素-13( $^{13}\text{N}$ )、酸素-15( $^{15}\text{O}$ )、あるいは硫黄-35( $^{35}\text{S}$ )から選択された1つ以上の原子を含む。

【0264】

いくつかの実施形態では、-L-Qは

【0265】

## 【化 2 7】



である。

## 【0 2 6 6】

いくつかの実施形態では、Qはキレート化された放射性同位体を含む。

10

## 【0 2 6 7】

いくつかの実施形態では、Qは、陽電子射出断層撮影 (PET) 分析に適したキレート化された放射性同位体を含む。

## 【0 2 6 8】

いくつかの実施形態では、Qは、キレート化された放射性同位体を含み、ここで、Qは、ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) キレート、1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸 (DOTA) キレート、または 1, 4, 7 - トリアザシクロノナン - 1, 4, 7 - トリス酢酸 (NOTA) キレート、あるいは 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - テトラメチル - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸 (DOTMA) キレート、または放射性同位体である。

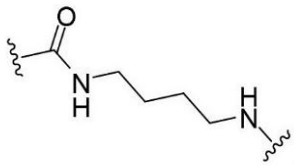
20

## 【0 2 6 9】

いくつかの実施形態では、Lは

## 【0 2 7 0】

## 【化 2 8】



30

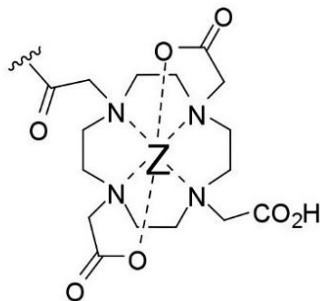
である。

## 【0 2 7 1】

いくつかの実施形態において、Qは

## 【0 2 7 2】

## 【化 2 9】



40

であり、ここで、Zは放射性同位体である。

## 【0 2 7 3】

いくつかの実施形態では、Qは、銅 - 64 ( $^{64}\text{Cu}$ )、ガリウム - 68 ( $^{68}\text{Ga}$ )、またはテクネチウム - 99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) である、キレート化された放射性同位体を含む。

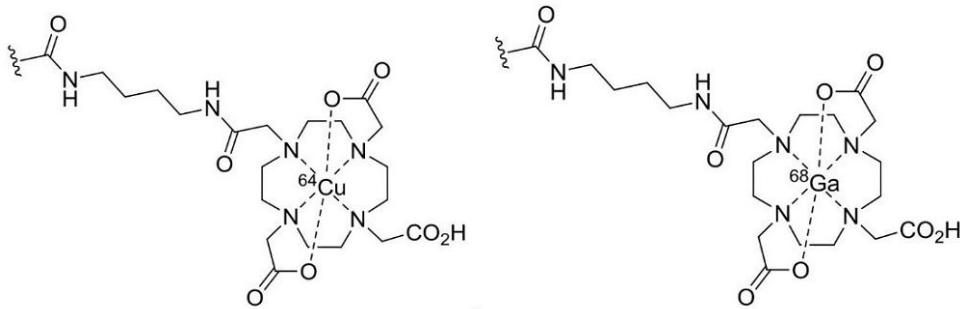
## 【0 2 7 4】

50

いくつかの実施形態では、- L - Q は

【 0 2 7 5 】

【 化 3 0 】



10

である。

【 0 2 7 6 】

いくつかの実施形態において、造影剤部分（MRI画像化に役立つ）を含み、かつ、一般構造D-1を有する式（I）の化合物を用いて、図3cで示されるように、LOXL2を検知して定量化する。

【 0 2 7 7 】

いくつかの実施形態において、MRI画像化での使用に適した造影剤を含む小分子LOXL2阻害剤D-1を用いる、遊離（未結合）LOXL2を発現する動物またはヒトの処理により、小分子LOXL2阻害剤-LOXL2酵素複合体D-2がインビボで得られる。いくつかの実施形態において、造影剤は例えば、ツリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、またはマンガンである。いくつかの実施形態において、適切なPET画像化および分析技術を使用して、複合体D-2を検知して定量化する。

20

【 0 2 7 8 】

いくつかの実施形態では、Qは磁気共鳴画像（MRI）部分である。

【 0 2 7 9 】

いくつかの実施形態では、Qは、磁気共鳴画像（MRI）に適した原子のキレートを含む。

【 0 2 8 0 】

いくつかの実施形態において、Qは磁気共鳴画像（MRI）に適した原子のキレートを含み、それは、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）キレート、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸（DOTA）キレート、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-トリス酢酸（NOTA）キレート、または1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラメチル-1,4,7,10-四酢酸（DOTMA）キレートである。

30

【 0 2 8 1 】

いくつかの実施形態では、Qは、銅、ガリウム、ツリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、またはマンガンのキレートを含む。

【 0 2 8 2 】

いくつかの実施形態では、Qは、ガドレル酸、ガドジアミド、ガドベン酸、ガドペンテト酸、ガドテリドール、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、ガドプトロール、またはガドホスペットから選択されるガドリニウムのキレートを含む。

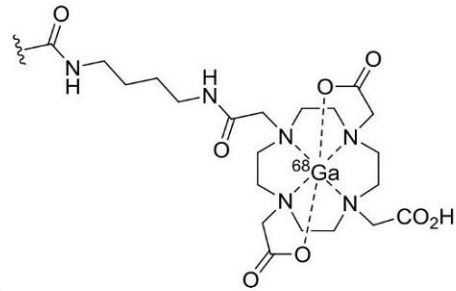
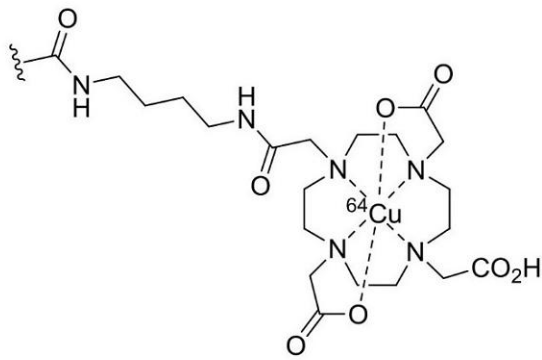
40

【 0 2 8 3 】

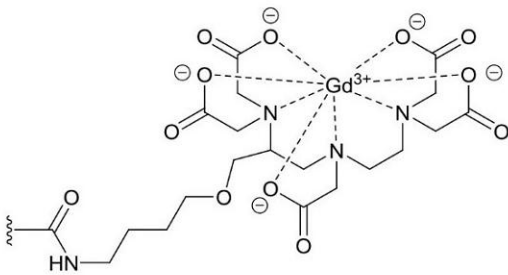
いくつかの実施形態では、- L - Q は

【 0 2 8 4 】

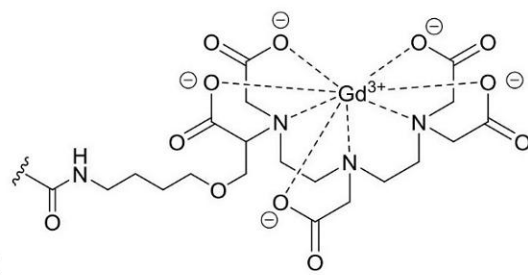
## 【化 3 1】



10



, 又は



20

である。

## 【0285】

いくつかの実施形態では、Qは固体支持体である。

## 【0286】

いくつかの実施形態では、Qは、ナノ粒子、ビーズ、または樹脂である固体支持体である。

## 【0287】

いくつかの実施形態では、Qは、鉄、コバルト、ニッケル、ガドリニウム、クロム、マンガン、または金から選択された1以上の金属を含む、ナノ粒子あるいはビーズである。

## 【0288】

いくつかの実施形態では、Qは、磁性または常磁性のナノ粒子あるいはビーズである。

## 【0289】

いくつかの実施形態では、磁気部分はフェライト磁気ビーズである。

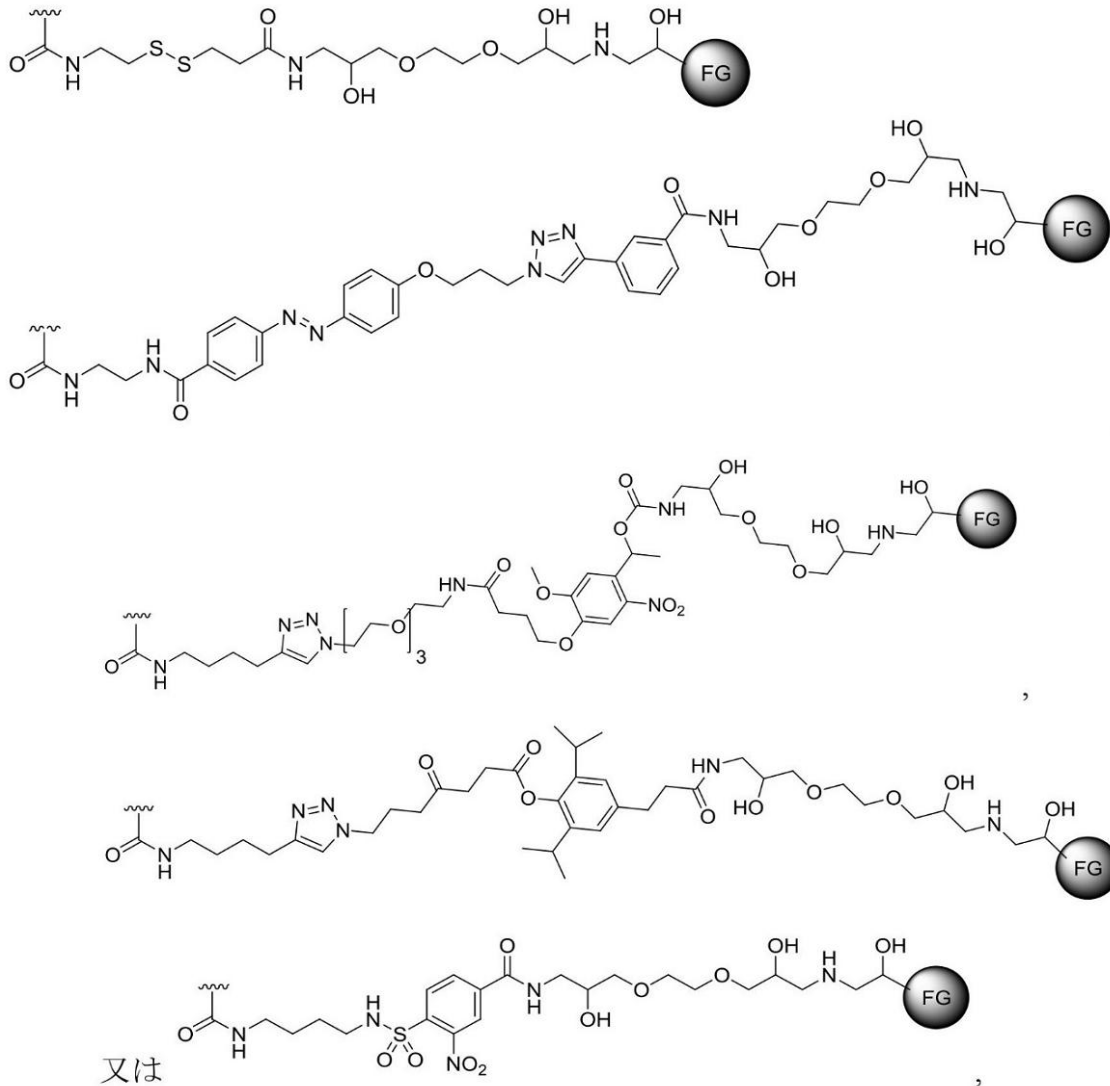
## 【0290】

いくつかの実施形態では、- L - Qは

## 【0291】

30

## 【化 3 2】



10

20

30

40

50

であり、FGはフェライトビーズである。

## 【0292】

いくつかの実施形態において、磁気ビーズを含み、かつ、一般構造E-1を有する式(I)の化合物を用いて、図4に示されるようにLOXL4を単離し、検知し、および定量化する。

## 【0293】

いくつかの実施形態において、切断可能なまたは非切断可能なリンカー(X-Y)を含む磁気ビーズで標識された小分子LOXL2阻害剤E-1を用いる、遊離(未結合)LOXL2を含む生体サンプルまたは系の処置により、小分子LOXL2阻害剤-LOXL2酵素複合体E-2が得られる。いくつかの実施形態において、リンカーX-Yは、化学切断または光切断可能なリンカーである(切断可能なリンカーの再考のために、Leriche et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, p 571-582 や引用された文献を参照のこと)。いくつかの実施形態において、リンカーX-Yは例えば、DTTまたはTCEPなどの生体適合性の中程度の還元剤によって切断され得るジスルフィド部分である。いくつかの実施形態において、リンカーX-Yは例えば、ジアゾベンゼン誘導体であり、これは、亜ジチオン酸ナトリウムなどの生体適合性の還元剤によって切断される。いくつかの実施形態において、リンカーX-Yは例えば、高いpH条件下で、あるいは代替的にヒドロキシルアミンまたはヒドラジンなどの求核分子を用いる処理によって切断されるエステル誘導体である。いくつかの実施形態において、リンカーX-Yは例えば、UV光の特定の波長で切断される、適切に置換された感光

性の誘導体である。いくつかの実施形態において、ビーズ含有複合体 E - 2 は生体媒質から単離され、その後の切断可能なリンカーの切断により、精製された L O X L 2 タンパク質 - 小分子阻害剤複合体 E - 3 と切断された磁気ビーズ含有部分 E - 4 が得られる。いくつかの実施形態において、複合体 E - 3 は適切な分析技術 ( E L I S A またはウエスタンブロッティングなど ) を使用して、直接検知されて定量化される。いくつかの実施形態において、複合体 E - 3 がさらに溶出されることで、精製された L O X L 2 タンパク質 E - 5 が得られ、これは、適切な分析技術を使用して、検知されて定量化される。いくつかの実施形態において、複合体 E - 2 が溶出されることで、精製された L O X L 2 タンパク質 E - 5 が得られ、これは、適切な分析技術を使用して、検知されて定量化される。

【 0 2 9 4 】

いくつかの実施形態では、磁気部分はフェライト磁気ビーズである。

【 0 2 9 5 】

いくつかの実施形態では、L は切断可能なリンカーである。いくつかの実施形態にて、L は、中程度の還元剤またはヒドラジンをを用いる処理下で切断にかけられる切断可能なリンカーである。いくつかの実施形態において、L は、ジアゾベンゼン、レプリノイルエステル、ジスルフィド、ニトロベンゼンスルホンアミド、ジチオカルバマート、あるいはヒドラゾンを含む。いくつかの実施形態において、L はジアゾベンゼン、レプリノイルエステル、ジスルフィド、あるいはニトロベンゼンスルホンアミドを含む。

【 0 2 9 6 】

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

【 0 2 9 7 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、限定されないが、表 1 に記載されるものを含む。

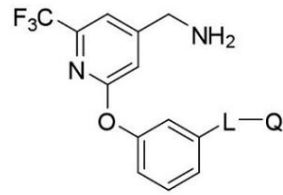
【 0 2 9 8 】

10

20

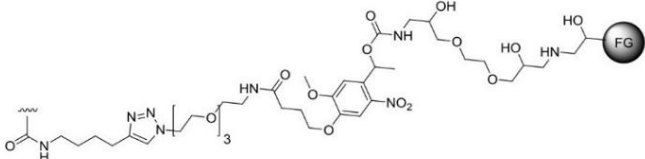
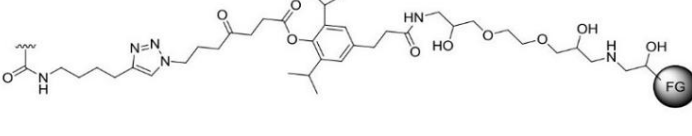
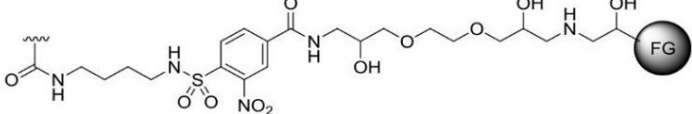
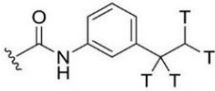
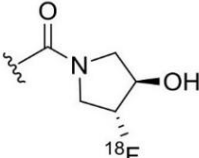
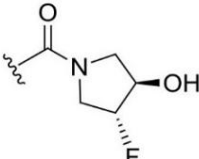
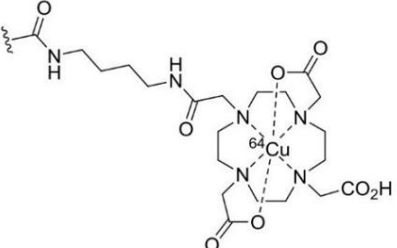
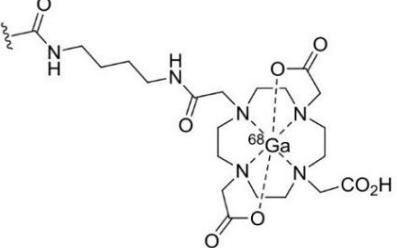
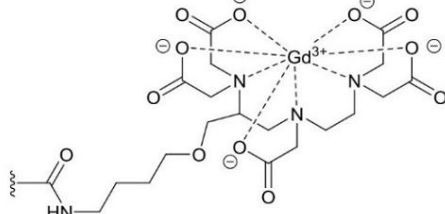
【表 1 - 1】

表 1



化合物番号	-L-Q	
1-1		10
1-2		
1-3		20
1-4		30
1-5		
1-6		40
1-7		
1-8		

【表 1 - 2】

化合物 番号	-L-Q
1-9	
1-10	
1-11	
1-12	
1-13	
1-13a	
1-14	
1-15	
1-16	

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物 番号	-L-Q
1-17	
1-18	
1-19	
1-20	
1-21	
1-22	

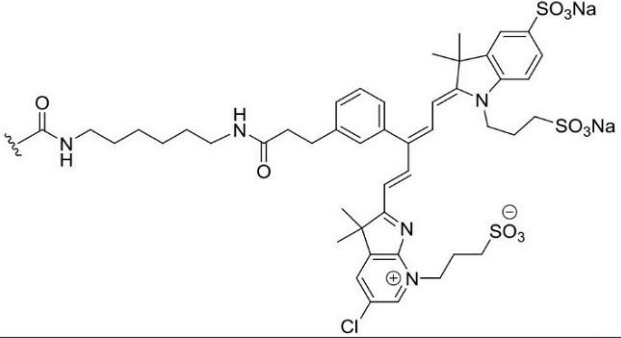
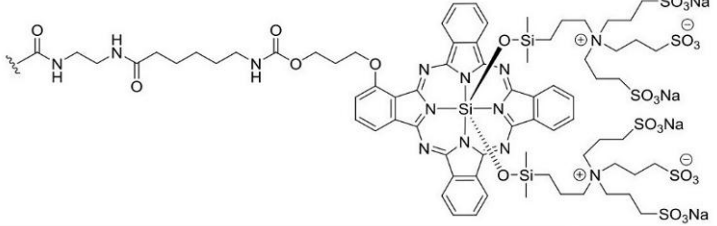
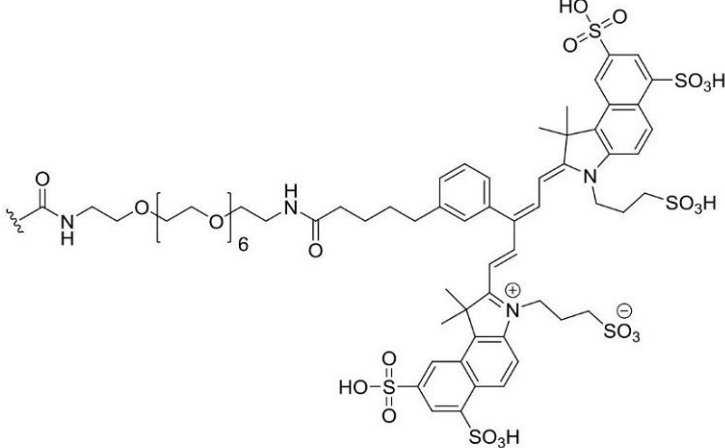
10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物 番号	-L-Q
1-23	
1-24	
1-25	

10

20

30

## 【 0 3 0 2 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、限定されないが、以下を含む： 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( 5 - ( 5 - ( ( 3 a S , 4 S , 6 a R ) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - イル ) ペンタンアミド ) ペンチル ) ベンズアミド ( 化合物 1 - 1 ) ;

3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( 37 - オキソ - 41 - ( ( 3 a S , 4 S , 6 a R ) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - イル ) - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 18 , 21 , 24 , 27 , 30 , 33 - ウンデカオキサ - 36 - アザヘンテトラコンタイル ) ベンズアミド ( 化合物 1 - 2 ) ;

1 - ( 6 - ( ( 3 - ( 4 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンズアミド ) ブチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ) アミノ ) - 6 - オキソヘキシル ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - ( ( 1 E , 3 E ) - 3 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチルインドリン - 2 - イリデン ) プロブ - 1 - エン - 1 - イル ) - 3 H - インドール - 1 - イウム ( 化合物 1 - 3 ) ;

1 - ( 6 - ( ( 3 - ( 4 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロ

40

50

メチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル)アミノ) - 6 - オキソヘキシル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((1 E, 3 E, 5 E) - 5 - (1, 3, 3 - トリメチルインドリン - 2 - イリデン)ペンタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル) - 3 H - インドール - 1 - イウム(化合物 1 - 4);

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンズアミド(化合物 1 - 5);

N - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 5 - (ジメチルアミノ)ナフタレン - 1 - スルホンアミド(化合物 1 - 6);

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (21 - (FG - ピーズ) - 10, 17, 21 - トリヒドロキシ - 7 - オキソ - 12, 15 - ジオキサ - 3, 4 - ジチア - 8, 19 - ジアザヘニコシル)ベンズアミド(化合物 1 - 7);

(E) - 3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (2 - (4 - ((4 - (3 - (4 - (3 - ((3 - (2 - (3 - ((2 - (FG - ピーズ) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)エトキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル)カルバモイル)フェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロポキシ)フェニル)ジアゼニル)ベンズアミド)エチル)ベンズアミド(化合物 1 - 8);

1 - (4 - (4 - ((2 - (2 - (4 - (4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)エトキシ)エチル)アミノ) - 4 - オキソプトキシ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル)エチル(2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - (FG - ピーズ) - エチル)アミノ)プロポキシ)エトキシ)プロピル)カルバマート(化合物 1 - 9);

4 - (1 - (FG - ピーズ) - 1, 5, 12 - トリヒドロキシ - 15 - オキソ - 7, 10 - ジオキサ - 3, 14 - ジアザヘプタデカン - 17 - イル) - 2, 6 - ジイソプロピルフェニル 7 - (4 - (4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - オキソヘプタノアート(化合物 1 - 10);

4 - (N - (4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル)スルファモイル) - N - (3 - (2 - (3 - ((2 - (FG - ピーズ) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)エトキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - ニトロベンズアミド(化合物 1 - 11);

3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (3 - (1, 1, 2, 2 - テトラ - 3 H - エチル)フェニル)ベンズアミド(化合物 1 - 12);

(3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)((3 R, 4 R) - 3 - 18フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メタノン(化合物 1 - 13);

(3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)((3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メタノン(化合物 1 - 13 a);

2, 2', 2'' - (10 - (2 - ((4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - トリイル)三酢酸 - 6 4 銅複合体(化合物 1 - 14);

10

20

30

40

50

- 2, 2', 2'' - (10 - (2 - (4 - (3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - トリイル)三酢酸 - 68ガリウム複合体(化合物1 - 15);
- 2, 2' - ((15 - (3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 1 - カルボキシラト - 2, 5 - ビス(カルボキシラトメチル) - 15 - オキソ - 9 - オキサ - 2, 5, 14 - トリアザペンタデカン - 7 - イル)アザンジイル)ジアセテート - ガドリニウム(III)複合体(化合物1 - 16);
- 1 - (3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 9 - カルボキシラト - 10, 13, 16 - トリス(カルボキシラトメチル) - 1 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 10, 13, 16 - テトラアザオクタデカン - 18 - oate - ガドリニウム(III)複合体(化合物1 - 17);
- 2 - ((1E, 3E, 5E) - 5 - (3 - (6 - (5 - (3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ペンチル)アミノ) - 6 - オキソヘキシル) - 3 - メチル - 5 - スルホ - 1 - (3 - スルホプロピル)インドリン - 2 - イリデン)ペンタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 5 - スルホ - 1 - (3 - スルホプロピル) - 3H - インドール - 1 - イウム(化合物1 - 18);
- 3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (13 - オキソ - 17 - (3aS, 4S, 6aR) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1H - チエノ[3, 4-d]イミダゾール - 4 - イル) - 3, 6, 9 - トリオキサ - 12 - アザヘプタデシル)ベンズアミド(化合物1 - 19);
- 3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (2 - (6 - (6 - (5 - (3aS, 4S, 6aR) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1H - チエノ[3, 4-d]イミダゾール - 4 - イル)ペンタンアミド)ヘキササンアミド)ヘキササンアミド)エチル)ベンズアミド(化合物1 - 20);
- ペンタ - ナトリウム2 - ((1E, 3Z, 5Z) - 3 - (3 - (5 - (2 - (3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)エチル)アミノ) - 5 - オキソペンチル)フェニル) - 5 - (1, 1 - ジメチル - 6, 8 - ジスルホナト - 3 - (3 - スルホナトプロピル) - 1H - ベンゾ[e]インドール - 2(3H) - イリデン)ペンタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチル - 3 - (3 - スルホナトプロピル) - 1H - ベンゾ[e]インドール - 3 - イウム - 6, 8 - ニスルホン酸塩(化合物1 - 21);
- 3 - (2 - ((1E, 3Z, 5Z) - 3 - (3 - (5 - (6 - (3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ヘキシル)アミノ) - 5 - オキソペンチル)フェニル) - 5 - (1, 1 - ジメチル - 6, 8 - ジスルホ - 3 - (3 - スルホプロピル) - 1H - ベンゾ[e]インドール - 2(3H) - イリデン)ペンタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチル - 6, 8 - ジスルホ - 1H - ベンゾ[e]インドール - 3 - イウム - 3 - イル)プロパン - 1 - スルホナート(化合物1 - 22);
- ビス - ナトリウム(Z) - 2 - ((2Z, 4E) - 3 - (3 - (3 - (6 - (3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ヘキシル)アミノ) - 3 - オキソプロピル)フェニル) - 5 - (5 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 7 - (3 - スルホナトプロピル) - 3H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 7 - イウム - 2 - イル)ペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - イリデン) - 3, 3 - ジメチル - 1 - (3 - スルホナトプロピル)インドリン - 5 - スルホナート(化合物1 - 23);
- 3 - (2 - ((1E, 3Z, 5Z) - 3 - (3 - (1 - (3 - (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 1, 27 - ジ

オキソ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 - ヘプトキサ - 2 , 26 - ジアザヘントリアコンタン ( diazahentriacontan ) - 31 - イル ) フェニル ) - 5 - ( 1 , 1 - ジメチル - 6 , 8 - ジスルホ - 3 - ( 3 - スルホプロピル ) - 1H - ベンゾ [ e ] インドール - 2 ( 3H ) - イリデン ) ペンタ - 1 , 3 - ジエン - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - 6 , 8 - ジスルホ - 1H - ベンゾ [ e ] インドール - 3 - イウム - 3 - イル ) プロパン - 1 - スルホナート ( 化合物 1 - 25 ) 。

【 0303 】

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

10

【 0304 】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【 0305 】

「薬学的に許容可能な」とは、本明細書で使用されるように、担体または希釈剤などの材料を指し、これは、化合物の生物学的活性あるいは特性を抑制せず、比較的無毒であり、つまり、この材料は望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、あるいはそれが含まれている組成物の成分のいずれかにも有害なやり方で相互作用することなく、個体に投与される。

20

【 0306 】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、適切なアニオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のカチオンの形態、あるいは他の実施形態では、適切なカチオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のアニオン形態からなる治療上有効な薬剤の形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhousse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. 医薬品の塩は一般に、非イオン性の種よりも胃液と腸液で溶解性が強く、かつ迅速に溶解可能であり、したがって、固体の剤形に役立つ。さらに、その溶解度がしばしばpHに応じたものであるため、消化管の1つまたは別の部分における選択的な溶解が可能であり、こうした能力は遅延放出および徐放の挙動の1つの態様として操作可能である。さらに、塩成形分子が中性の形態と平衡状態になり得るため、生体膜の通過を調節することができる。

30

40

【 0307 】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される化合物を酸と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物(つまり遊離塩基形態)は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させる。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が挙げられる。有機酸としては、限定されないが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸; 2,2-ジクロロ酢酸; 2-ヒドロキシエタンスルホン酸; 2-オキシグルタル酸; 4-アセトアミド安息香酸; 4-アミノサリチル酸; 酢酸; アジピン酸; アスコルビン酸(L); アスパラギン酸(L); ベンゼンスルホン酸; 安息香酸; 樟脳酸(+); カンフル

50

- 10 - スルホン酸 (+) ; カプリン酸 (デカン酸) ; カプロン酸 (ヘキサン酸) ; カプリル酸 (オクタン酸) ; 炭酸 ; 桂皮酸 ; クエン酸 ; シクラミン酸 ; ドデシル硫酸 ; エタン - 1, 2 - ニスルホン酸 ; エタンスルホン酸 ; ギ酸 ; フマル酸 ; ガラクタル酸 ; ゲンチジン酸 ; グルコヘプトン酸 (D) ; グルコン酸 (D) ; グルクロン酸 (D) ; グルタミン酸 ; グルタル酸 ; グリセロリン酸 ; グリコール酸 ; 馬尿酸 ; イソ酪酸 ; 乳酸 (DL) ; ラクトピオン酸 ; ラウリン酸 ; マレイン酸 ; リンゴ酸 (-L) ; マロン酸 ; マンデル酸 (DL) ; メタンスルホン酸 ; フマル酸モノメチル ; ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸 ; ナフタレン - 2 - スルホン酸 ; ニコチン酸 ; オレイン酸 ; シュウ酸 ; パルミチン酸 ; パモ酸 ; リン酸 ; プロピオン酸 ; ピログルタミン酸 (-L) ; サリチル酸 ; セバシン酸 ; ステアリン酸 ; コハク酸 ; 硫酸 ; 酒石酸 (+L) ; チオシアン酸 ; トルエンスルホン酸 (p) ; および、ウンデシレン酸が挙げられる。

10

## 【0308】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、塩化物塩、硫酸塩、臭化物塩、メシレート塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、あるいはリン酸塩として調製される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は塩酸塩として調製される。

## 【0309】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される化合物を塩基と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性であり、塩基と反応させる。こうした状況下で、本明細書に記載される化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えば、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンと取り替えられる。いくつかの場合、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N - メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミンなどの有機塩基と協調する。他の場合では、本明細書に記載される化合物は、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N - メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩として調製される。

20

30

## 【0310】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は、溶媒和物の付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は随意に、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態で存在する。

40

## 【0311】

本明細書に記載される方法と製剤は、本明細書に記載される化合物のN - オキシド (適切な場合)、結晶形態 (多形体としても知られている)、あるいは薬学的に許容可能な塩と同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。

## 【0312】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の有機ラジカル (例えば、アルキル基、芳香族環) の部位は、様々な代謝反応に弱い。有機ラジカルへの適切な置換基の取り込みにより、この代謝経路は減らされ、最小限に抑えられ、または除去される。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らすまたは取り除くための適

50

切な置換基は、一例として、ハロゲン、ジューテリウム、アルキル基、ハロアルキル基、またはジウテロアルキル基である。

【0313】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体で（例えば、放射性同位体で）、あるいは、限定されないが、発色団あるいは蛍光性の部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含む他の手段によって、標識される。

【0314】

本明細書に記載される化合物は同位体標識された化合物を含み、これは、1つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるという事実を除けば、様々な式と構造において詳述されるものと同一である。本化合物に組み入れることができる同位体の例としては、例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ などの、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。1つの態様において、本明細書に記載される同位体標識された化合物、例えば、 $^3\text{H}$ と $^{14}\text{C}$ などの放射性同位体が組み入れられる化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイに役立つ。1つの態様では、重水素のような同位体を用いる置換は、例えば、インビボでの半減期の増大または必要用量の減少などの一層の代謝安定性に起因する特定の治療上の利点を与えるものである。

10

【0315】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の立体中心を有し、各立体中心はRあるいはS配置のいずれかで独立して存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、アトロプ異性体、およびエピマー形態と、これらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべてのシス(cis)、トランス(trans)、syn、anti、entgegen(E)、およびzusammen(Z)の異性体と、これらの適切な混合物を含む。

20

【0316】

個々の立体異性体は、必要に応じて、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体選択的な合成および/または立体異性体の分離などの方法によって得られる。ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、一对のジアステレオマー異性体化合物/塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離/分解技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の分離、および再結晶化またはクロマトグラフィーまたはその任意の組み合わせによる分離によって行われる。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. いくつかの実施形態では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

30

40

【0317】

化合物の合成

本明細書に記載される式(I)の化合物は、本明細書に記載される方法と組み合わせて標準的な合成技術を用いて、あるいは当該技術分野で知られている方法を用いて合成される。

【0318】

別段の定めのない限り、質量分光法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、および薬理学の従来の方法が使用される。

【0319】

50

化合物は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc に記載されるような標準的な有機化学技術を用いて調製される。アミン類、アルコール類、およびカルボン酸などの、官能性を一時的に保護する保護基の使用の標準的な手順は、例えば、Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley and Sons, Inc に記載されている。溶媒、反応温度、反応時間の変化、および様々な化学試薬や他の反応条件などの本明細書に記載される合成形質転換の代替的な反応条件が用いられることもある。出発物質は市販の供給源から入手可能であるか、または容易に調製される。

【0320】

ピリジンは、周知の合成経路を用いて調製され（例えば、Allais et al Chem. Rev., 2014, 114, p10829-10868 及び引用文献を参照）、これらを、様々な方法を用いてさらに官能化することで2-置換ピリジンが得られる。いくつかの実施形態において、2-クロロピリジンは、適切な塩素化試薬を使用してピリジンを直接塩素化することで得られる。いくつかの実施形態において、塩素化試薬はCl<sub>2</sub>である。いくつかの実施形態において、2-クロロピリジンは、POCl<sub>3</sub>による2-ヒドロキシピリジンの処理により調製される。他の実施形態において、2-クロロピリジンは、適切な塩素化試薬によるピリジン-N-オキシドの塩素化によって調製される。いくつかの実施形態において、塩素化試薬はPOCl<sub>3</sub>、ホスゲン、またはトリホスゲンである。2-トリフルオロメチル置換ピリジンは、様々な経路によって調製される。いくつかの実施形態において、2-ヨードピリジンを（トリフルオロメチル）銅と反応させることで、2-トリフルオロメチルピリジンを得ることができる（Cottet and Schlosser Eur. J. Org. Chem., 2002, 2, p327-330を参照）。

【0321】

いくつかの実施形態において、スキーム1に示されるように、一般構造1-8を有する式(I)のアミド結合化合物が調製される。

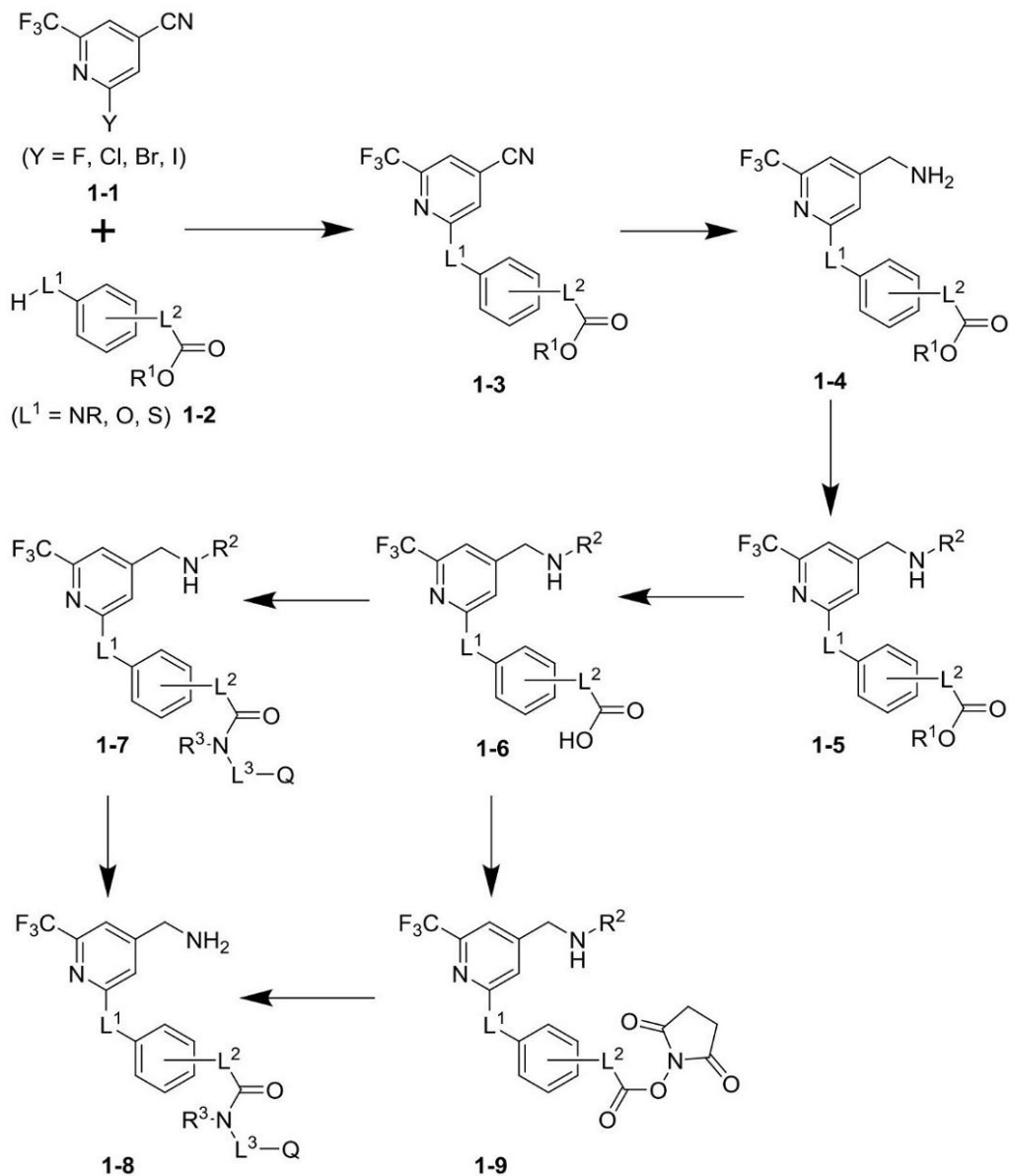
【0322】

10

20

## 【化 3 3】

## スキーム 1



10

20

30

## 【 0 3 2 3】

いくつかの実施形態において、4-シアノ-2-ハロピリジン1-1を、適切な極性溶媒を用いて適切な塩基の存在下で適切に置換されたフェニル誘導体1-2で処理することにより、1-3を得る。いくつかの実施形態において、適切な塩基は $\text{K}_2\text{CO}_3$ または代替的に $\text{KO}^t\text{Bu}$ である。いくつかの実施形態において、適切な極性溶媒はDMFである。いくつかの実施形態において、4-シアノピリジン誘導体1-3は、適切な還元剤を用いて、対応するメチルアミノ誘導体1-4に変換される。いくつかの実施形態において、適切な還元剤は、THF-MeOHなどの適切な溶媒中の $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ 、あるいは代替的にEtOAc-MeOHなどの適切な溶媒中の炭素上の水素/パラジウムである。いくつかの実施形態において、1-4のアミノ部分が適切な保護基で保護されることで1-5が得られる。いくつかの実施形態において、ピリジンまたはDIEAなどの適切な有機塩基の存在下において、および、THFまたはDCMなどの適切な溶媒下において、Fmoc-Clを用いるアミン誘導体1-4の処理により、1-5 ( $\text{R}^2 = \text{Fmoc}$ )が得られる。他の実施形態において、ピリジンまたはDIEAなどの適切な有機塩基の存在下において、および、THFまたはDCMなどの適切な溶媒下において、Boc<sub>2</sub>Oを

40

50

用いるアミン誘導体 1 - 4 の処理により、1 - 5 ( $R^2 = \text{Boc}$ ) が得られる。いくつかの実施形態において、エステルは、適切な有機溶媒を有する水性の  $\text{LiOH}$  を使用して加水分解されることで、酸 1 - 6 を得る。いくつかの実施形態において、適切な溶媒は  $\text{MeOH}$  または  $\text{THF}$  である。いくつかの実施形態において、カルボン酸 1 - 6 と適切に置換されたアミン  $\text{HNR}^3$  ( $L^3 - Q$ ) との間の標準的なペプチドカップリング反応条件により、アミド誘導体 1 - 7 が得られる。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件を使用することにより、1 - 8 が得られる。いくつかの実施形態において、カルボン酸 1 - 6 と  $N$  - ヒドロキシスクシンイミドとの間の標準的なカップリング条件により、活性化されたエステル 1 - 9 が得られる。

【0324】

いくつかの実施形態において、 $\text{DMF}$  などの適切な溶媒中での適切に置換されたアミン  $\text{HNR}^3$  ( $L^3 - Q$ ) を用いる 1 - 9 の反応と、その後のアミン脱保護により、1 - 8 が得られる。

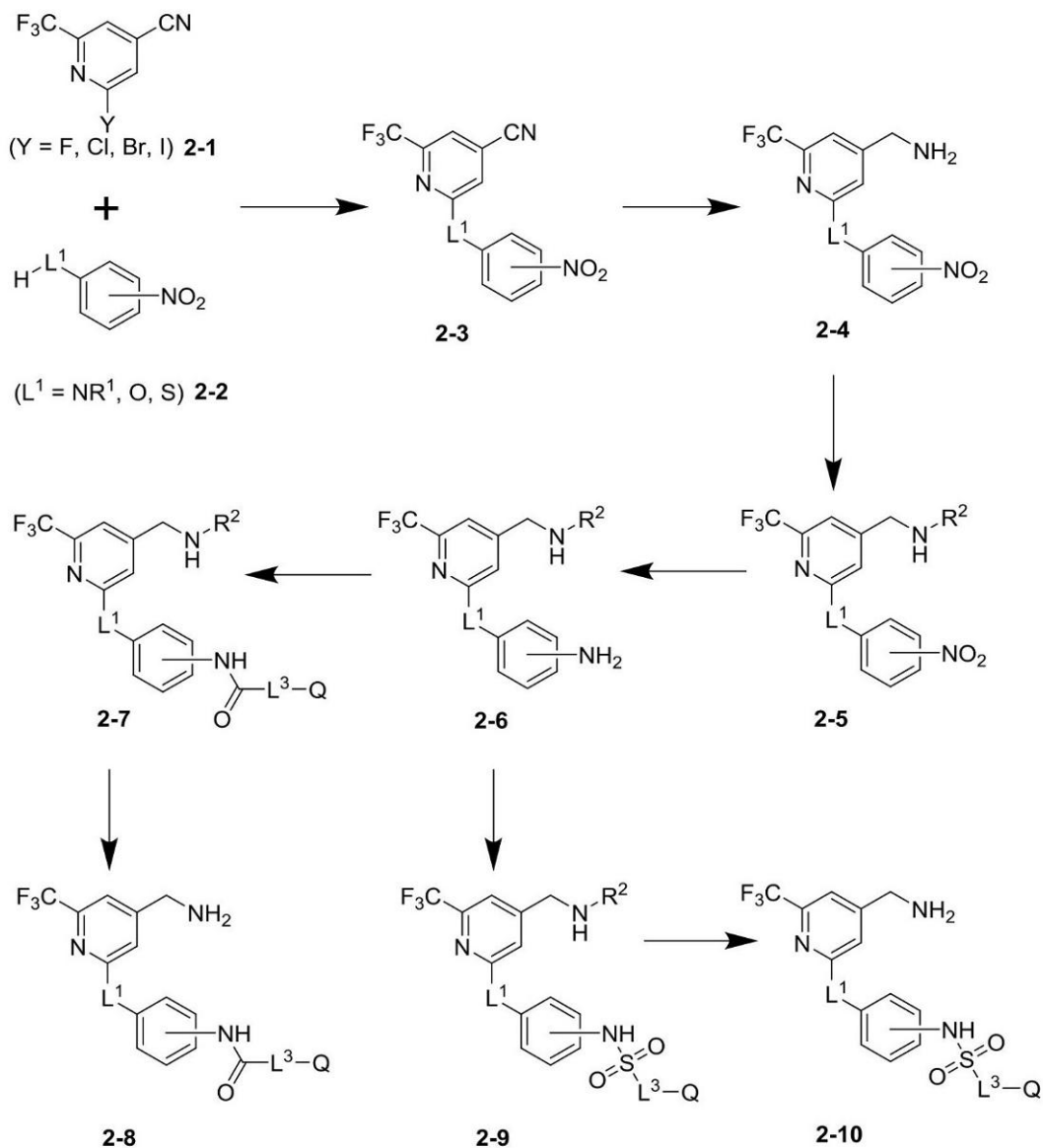
【0325】

いくつかの実施形態において、スキーム 2 に示されるように、一般構造 2 - 8 または 2 - 10 を有する式 (I) のアミドまたはスルホンアミド - 結合化合物が調製される。

【0326】

【化 3 4】

### スキーム 2



10

20

30

40

50

## 【0327】

いくつかの実施形態において、4-シアノ-2-ハロピリジン2-1を、適切な極性溶媒を用いて適切な塩基の存在下で置換されたニトロフェニル誘導体2-2で処理することにより、2-3を得る。いくつかの実施形態において、適切な塩基は $K_2CO_3$ または代替的に $KO^tBu$ である。いくつかの実施形態において、適切な極性溶媒はDMFである。いくつかの実施形態において、4-シアノピリジン誘導体2-3は、適切な還元剤を用いて、対応するメチルアミノ誘導体2-4に変換される。いくつかの実施形態において、還元剤は、THF-MeOHなどの適切な溶媒中の $NaBH_4/CoCl_2$ 、あるいは代替的にTHFなどの適切な溶媒中の $BH_3-DMS$ である。いくつかの実施形態において、2-4のアミノ部分が適切な保護基で保護されることで2-5が得られる。いくつかの実施形態において、ピリジンまたはDIEAなどの適切な有機塩基の存在下において、および、THFまたはDCMなどの適切な溶媒下において、Fmoc-Clを用いるアミン誘導体2-4の処理により、2-5 ( $R^2 = Fmoc$ ) が得られる。他の実施形態において、ピリジンまたはDIEAなどの適切な有機塩基の存在下において、および、THFまたはDCMなどの適切な溶媒下において、Boc<sub>2</sub>Oを用いるアミン誘導体2-4の処理により、2-5 ( $R^2 = Boc$ ) が得られる。いくつかの実施形態において、2-5は、適切な還元剤を用いる処置によって、アニリン誘導体2-6に変換される。いくつかの実施形態において、適切な還元剤は、THF-H<sub>2</sub>O中の $Na_2S_2O_6$ 、あるいは代替的にEtOAc-MeOHなどの適切な溶媒中の炭素上の水素/パラジウムである。いくつかの実施形態において、アニリン2-6と、適切に置換されたカルボン酸 $Q-L^3-CO_2H$ 、あるいは酸塩化物 $Q-L^3-COCl$ 、または $Q-L^3-CO-(N-オキシ-スクシンイミド)$ などの活性化されたエステルとの間の標準的なカップリング反応条件によって、アミド誘導体2-7が得られる。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件を使用することにより、2-8が得られる。いくつかの実施形態において、ピリジンまたはDIEAなどの適切な有機塩基の存在下において、および、DMFまたはDCMなどの適切な溶媒下において、適切に置換された塩化スルホニル $Q-L^3-SO_2Cl$ を用いるアニリン2-6の反応によって、スルホンアミド2-9が得られる。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件下での2-9の処置により、2-10が得られる。

10

20

30

## 【0328】

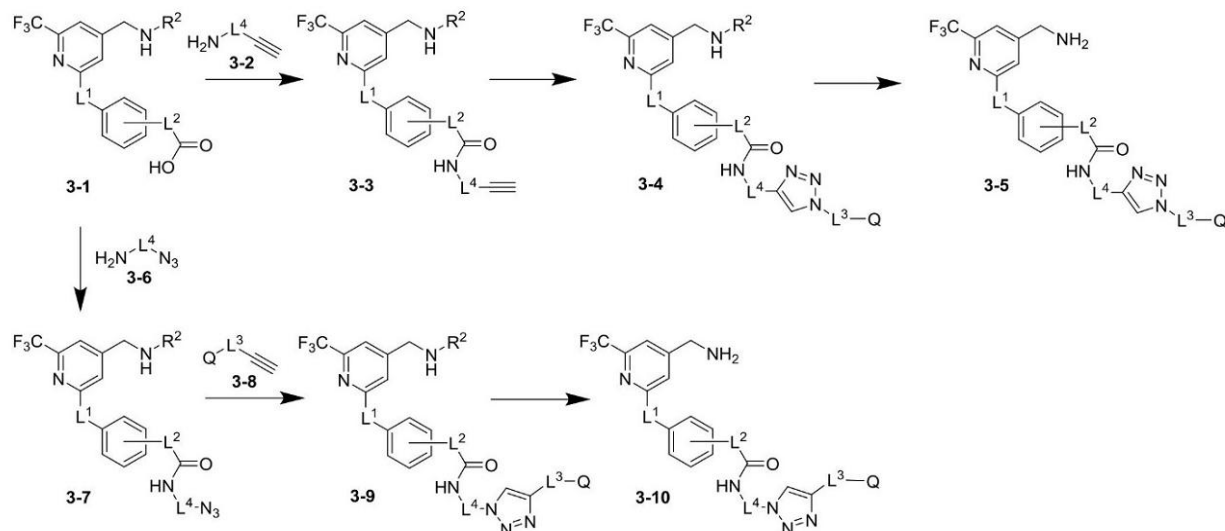
いくつかの実施形態において、スキーム3に示されるように、一般構造3-5または3-10を有する式(I)のトリアゾール結合化合物が調製される。

40

## 【0329】

## 【化35】

## スキーム3



50

## 【0330】

いくつかの実施形態において、(スキーム1で示されるように調製された)カルボン酸3-1と適切に置換されたアミン3-2との間の標準的なペプチドカップリング条件により、アルキン含有アミド誘導体3-3が得られる。いくつかの実施形態において、<sup>t</sup>BuOH-H<sub>2</sub>OあるいはDMSO-H<sub>2</sub>Oなどの溶媒中で、CuSO<sub>4</sub>またはCuIなどの触媒の存在下において、および、アスコルビン酸ナトリウムと安息香酸の存在下において、適切に置換されたアジドN<sub>3</sub>-L<sup>3</sup>-Qを用いるアルキン誘導体3-3の処置により、トリアゾール誘導体3-4が得られる。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件を使用することにより、3-5が得られる。いくつかの実施形態において、カルボン酸3-1と適切に置換されたアミン3-6との間の標準的なペプチドカップリング反応条件により、アジド含有アミド誘導体3-7が得られる。いくつかの実施形態において、<sup>t</sup>BuOH-H<sub>2</sub>OあるいはDMSO-H<sub>2</sub>Oなどの溶媒中で、CuSO<sub>4</sub>またはCuIなどの適切な触媒の存在下において、および、アスコルビン酸ナトリウムと安息香酸の存在下において、適切に置換されたアルキン3-8を用いるアジド誘導体3-7の処置により、トリアゾール3-9が得られる。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件下での3-9の処置により、3-10が得られる。

10

## 【0331】

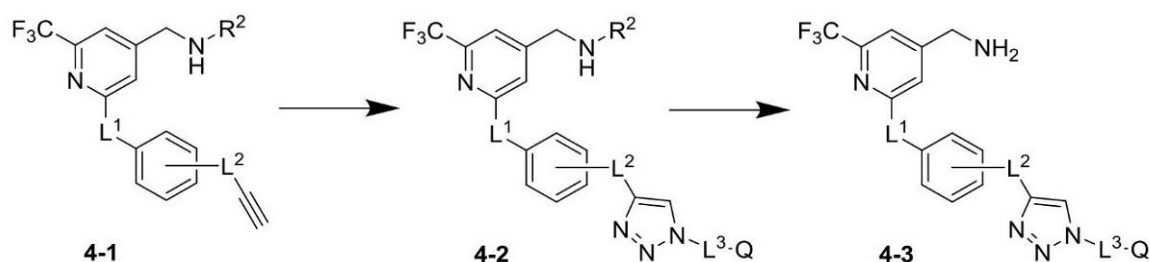
いくつかの実施形態において、スキーム4に示されるように、一般構造4-3を有する式(I)のトリアゾール結合化合物が調製される。

20

## 【0332】

## 【化36】

## スキーム4



30

## 【0333】

いくつかの実施形態において、<sup>t</sup>BuOH-H<sub>2</sub>OあるいはDMSO-H<sub>2</sub>Oなどの溶媒中で、CuSO<sub>4</sub>またはCuIなどの触媒の存在下において、および、アスコルビン酸ナトリウムと安息香酸の存在下において、適切に置換されたアジドN<sub>3</sub>-L<sup>3</sup>-Qを用いるアルキン誘導体4-1(スキーム1で概略された一般的な手順を用いて調製される)の処置により、トリアゾール誘導体3-4が得られる。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件を使用することにより、4-3が得られる。

## 【0334】

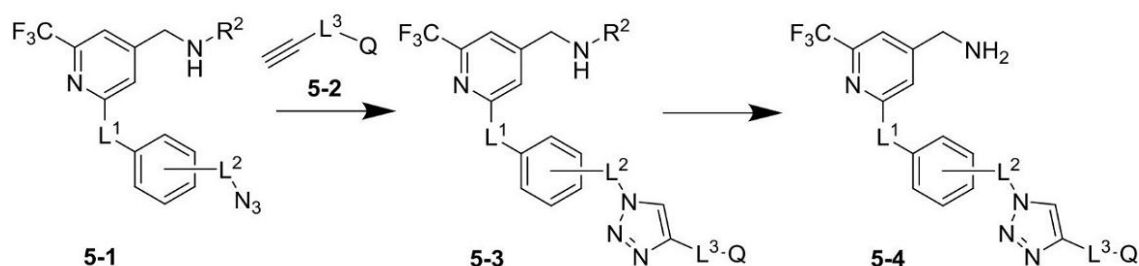
いくつかの実施形態において、スキーム5に示されるように、一般構造5-3を有する式(I)のトリアゾール結合化合物が調製される。

40

## 【0335】

## 【化37】

## スキーム5



10

## 【0336】

いくつかの実施形態において、 $t\text{BuOH} - \text{H}_2\text{O}$ あるいは $\text{DMSO} - \text{H}_2\text{O}$ などの溶媒中で、 $\text{CuSO}_4$ または $\text{CuI}$ などの適切な触媒の存在下において、および、アスコルビン酸ナトリウムと安息香酸の存在下において、適切に置換されたアルキン5-2を用いるアジド誘導体5-1（スキーム1で概略された一般的な手順を用いて調製される）の処置により、トリアゾール誘導体5-3が得られる。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件を使用することにより、5-4が得られる。

## 【0337】

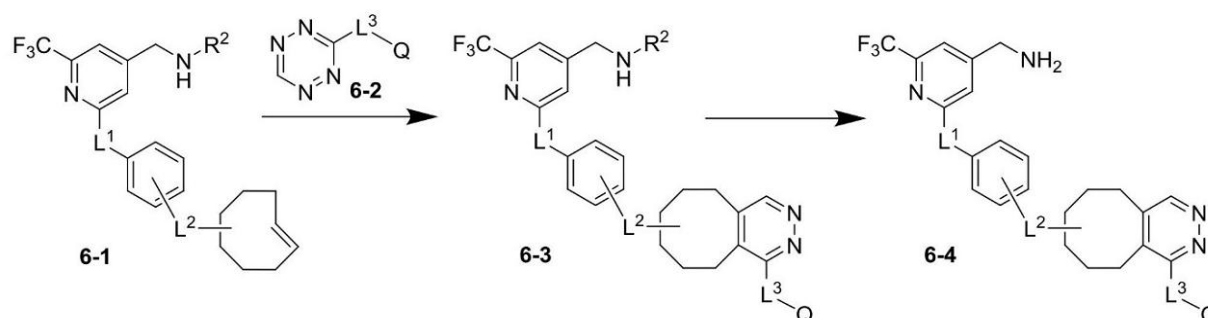
いくつかの実施形態において、スキーム6に示されるように、一般構造6-4を有する式(I)のピリダジン結合化合物が調製される。

20

## 【0338】

## 【化38】

## スキーム6



30

## 【0339】

いくつかの実施形態において、 $\text{H}_2\text{O}$ あるいは $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$ などの適切な溶媒中で、適切に置換されたテトラジン誘導体6-2を用いるトランス-シクロオクテン(TCO)誘導体6-1（スキーム1に概説された基本手順を使用して調製される）の処置により、ピリダジン誘導体6-3が得られる（Knall and Slugovc, Chem. Soc. Rev., 2013, 42, p5131-5142と、本明細書で引用される文献を参照のこと）。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件を使用することにより、6-4が得られる。

40

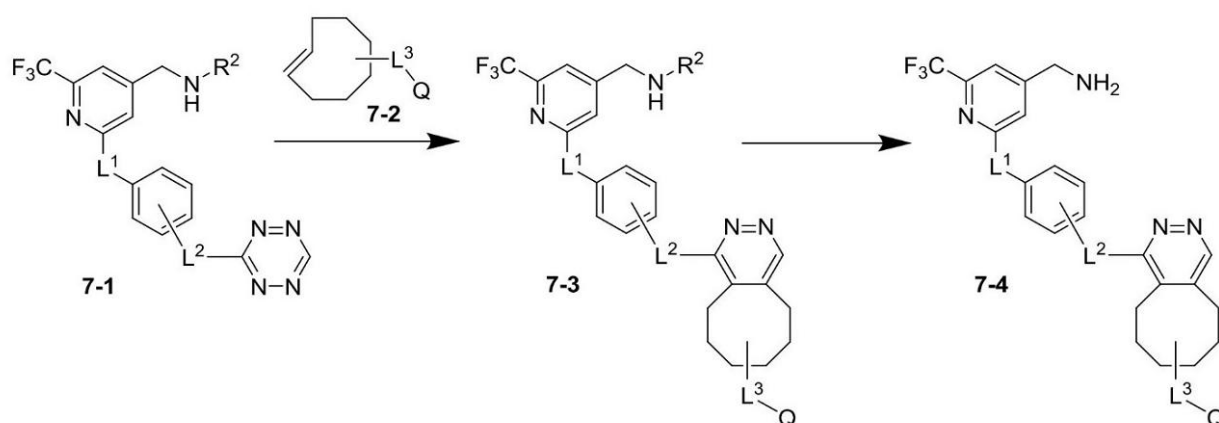
## 【0340】

いくつかの実施形態において、スキーム7に示されるように、一般構造7-4を有する式(I)のピリダジン結合化合物が調製される。

## 【0341】

## 【化 3 9】

## スキーム 7



## 【 0 3 4 2】

いくつかの実施形態において、 $H_2O$ あるいは $MeCN-H_2O$ などの適切な溶媒中で、適切に置換されたトランス-シクロオクテン (TCO) 誘導体 7-2 を用いるテトラジン誘導体 7-1 (スキーム 1 で概説された基本手順を使用して調製される) の処置により、ピリダジン誘導体 7-3 が得られる。いくつかの実施形態において、標準的なアミン脱保護条件を使用することにより、7-4 が得られる。

20

## 【 0 3 4 3】

いくつかの実施形態において、実施例に記載されるように、化合物は調製される。

## 【 0 3 4 4】

特定の化学用語

別段の定めのない限り、本出願で使用される以下の用語の定義を下に示す。用語「含む (including)」に加えて、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含まれる (included)」などの他の形態の使用は、限定的なものではない。本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成上の目的のためのものであり、記載される主題を制限すると解釈されるものではない。

30

## 【 0 3 4 5】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$  は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3 \dots C_1 - C_x$  を含む。ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$ 」として指定された基は、その部分に 1 乃至 4 の炭素原子があることを示す (すなわち、基は、1 つの炭素原子、2 つの炭素原子、3 つの炭素原子、または 4 つの炭素原子を含有する)。したがって、ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$  アルキル」は、アルキル基に 1 乃至 4 の炭素原子があることを示す (すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、および *t*-ブチルから選択される)。

## 【 0 3 4 6】

「アルキル」基とは脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分枝鎖または直鎖である。いくつかの実施形態では、「アルキル」基は、1 乃至 10 の炭素原子、すなわち、 $C_1 - C_{10}$  アルキルを有する。「1 乃至 10」などの数の範囲は、本明細書で出てくるときは常に、所定の範囲内の各々の整数を指す。例えば、「1 乃至 10 の炭素原子」とは、アルキル基が、1 つの炭素原子、2 つの炭素原子、3 つの炭素原子などから最大で 10 の炭素原子からなることを意味するが、本定義は数の範囲が指定されていない用語「アルキル」の登場も包含するものである。いくつかの実施形態では、アルキルは  $C_1 - C_6$  アルキルである。1 つの態様では、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、または *t*-ブチルである。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルが挙げられる。

40

50

## 【0347】

「アルキレン」基は二価アルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基のいずれかがアルキルからの第2の水素原子の除去によるアルキレンであってもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは $C_1 - C_6$ アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンは $C_1 - C_4$ アルキレンである。典型的なアルキレン基は、限定されないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ などを含む。

## 【0348】

「ジュウテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の水素原子が重水素と取り替えられる場合のアルキル基を指す。

10

## 【0349】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在するアルキル基の一種を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は、式 $-C(R)=CR_2$ を有し、Rはアルケニル基の残りの部分を指し、それは同じこともあれば、異なることもある。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。アルケニル基の非限定的な例としては、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 、および $-CH_2CH=CH_2$ が挙げられる。

## 【0350】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在するアルキル基の一種を指す。1つの実施形態では、アルキニル基は式 $-C\equiv C-R$ を有し、Rはアルキニル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。アルキニル基の非限定的な例としては、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ が挙げられる。

20

## 【0351】

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

## 【0352】

用語「アルキルアミン」は $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指し、xが0で、yが2であるか、あるいはxが1で、yが1であるか、あるいは、xが2でyが0である。

30

## 【0353】

用語「芳香族」とは、 $4n+2$ 電子(nは整数である)を含む、非局在化された $\pi$ 電子系を有する平面環を指す。用語「芳香族」は、炭素環式アリール(「アリール」、例えば、フェニル)と複素環式アリール(または「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族」)基(例えばピリジン)の両方を含んでいる。この用語は単環式または縮合環の多環式(つまり、隣接する炭素原子対を共有する環)基を含んでいる。

## 【0354】

用語「炭素環式」あるいは「炭素環」は、環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である、環または環系を指す。したがって、該用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1つの原子を含有している「複素環式」または「複素環」と、炭素環式とを区別している。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の2つの環の少なくとも1つは、芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の両方の環は、芳香族である。

40

## 【0355】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、芳香族環を指す。1つの態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリールは $C_6 - C_{10}$ アリールである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル(つまり、アリーレン基)である。

## 【0356】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の脂肪族の非芳香族ラジカルを指し、

50

環を形成する原子（つまり骨格原子）の各々は炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、随意に芳香環で縮合され、付着点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3～10の環状原子を有する基を含む。いくつかの実施形態では、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、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニルおよびビシクロ[1.1.1]ペンチルの中から選択される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである。

#### 【0357】

用語「ハロ」あるいは代替的に「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、プロモ、あるいはヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロはフルオロ、クロロ、またはプロモである。

#### 【0358】

用語「フルオロアルキル」は、1つ以上の水素原子がフッ素原子と取り替えられるアルキルを指す。1つの態様では、フルオロアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキルである。

#### 【0359】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、-NH-、-N(アルキル)-、硫黄、あるいはこれらの組み合わせ）から選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに付けられる。1つの態様では、ヘテロアルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアルキルである。

#### 【0360】

用語「複素環」あるいは「複素環式」とは、環に1～4つのヘテロ原子を含む芳香族複素環（ヘテロアリアルとしても知られている）およびヘテロシクロアルキル環（ヘテロ脂環式基としても知られている）を指し、ここで環のヘテロ原子はO、S、およびNから選択され、ここで、環の各複素環基は、その環系中に3～10の原子を有し、ただし、どの環も2つの隣接するOあるいはS原子を含んでいないとする。非芳香族複素環基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に3乃至10の原子を有する環を含み、芳香族複素環基は、その環系に5乃至10の原子を有する環を含む。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ペペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン(pyrrolin)-2-イル、ピロリン(pyrrolin)-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル(only)、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1,3-ジオニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1,3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、およびベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラ

10

20

30

40

50

ジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能であれば、C結合される（またはC連結される）か、あるいはN結合される。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル（N結合された）またはピロール-3-イル（C結合された）を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル（両方ともN結合された）またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル（すべてC結合された）を含む。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン-2-オンなどの、1つまたは2つのオキソ(=O)部分と随意に置換される。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の両方の環は芳香族である。

10

#### 【0361】

「ヘテロアリアル」あるいは代替的には「ヘテロ芳香族」との用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択された1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。ヘテロアリアル基の実例となる例は、単環式のヘテロアリアルと二環式のヘテロアリアルを含む。単環式のヘテロアリアルは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。二環式ヘテロアリアルはインドリジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフチリジニル、およびプテリジニルを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0-4のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1-4のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルはC<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルは5-員または6-員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリアルはC<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>ヘテロアリアルである。

20

30

#### 【0362】

「ヘテロシクロアルキル」あるいは「ヘテロ脂環式」基は、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはアリアルまたはヘテロアリアルで縮合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピロリジン-2,5-ジチオニル、ピロリジン-2,5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、またはチアゾリジン-2-オニルである。ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、および少糖類を含む、炭水化物の環状形態もすべて含んでいる。1つの態様では、ヘテロシクロアルキルはC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルはC<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に0-2のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に0-2のN原子、0-2のO原子、および0-1のS原子を含有する。

40

#### 【0363】

用語「結合」あるいは「単結合」とは、結合によって結合された原子がより大きな下部

50

構造の一部であると考えられるときの2つの原子間あるいは2つの部分間の化学結合を指す。1つの態様では、本明細書に記載される基が単結合であるときに、参照された基は存在せず、それによって、残りの特定された基の間での単結合の形成が可能になる。

【0364】

用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれたまたは付加された化学物質と認識されることが多い。

【0365】

「随意に置換された」または「置換された」との用語は、参照された基がハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(アルキル)、-N(アルキル)<sub>2</sub>、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>アルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH(アルキル)、-S(=O)<sub>2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから選択される個々に、かつ独立して選択された1つ以上の追加の基で随意に置換されることを意味する。他のいくつかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-S(=O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヘテロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルコキシ、-SC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、および-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH<sub>2</sub>、-OH、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、および-OCF<sub>3</sub>から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換された基は、前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子(非環式または環式)上の随意の置換基は、オキソ(=O)を含む。

10

20

30

【0366】

本明細書で使用されるように、製剤、組成物、あるいは成分に関して「許容可能な」との用語は、処置されている被験体の健康状態に持続的な有害作用を持たないことを意味する。

【0367】

用語「修飾する」とは、本明細書で使用されるように、ほんの一例として、標的の活性を増強するか、標的の活性を阻害するか、標的の活性を制限するか、あるいは標的の活性を拡大することを含む、標的の活性を変更するために、標的と直接あるいは間接的に相互作用することを意味する。

【0368】

本明細書で使用されるように、用語「モジュレーター」は、標的と直接あるいは間接的に相互作用する分子を指す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、分解剤(degrader)、またはそれらの組み合わせの相互作用を含む。いくつかの実施形態では、モジュレーターはアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、モジュレーターは分解剤である。

40

【0369】

用語「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、本明細書で使用されるように、生物学的作用の所望の部位への化合物あるいは組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入(静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む)、局所投与、および直腸投与を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物および方法を用いて使用され

50

得る投与技術に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、経口で投与される。

【0370】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者に対する選択された治療薬の投与を包含することを意味しており、同じあるいは異なる投与経路によって、または同じあるいは異なるときに薬剤が投与される治療レジメンを含むことを意図している。

【0371】

「有効な量」あるいは「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている十分な量の薬剤あるいは化合物を指す。結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少および/または緩和、あるいは生体系の他の所望の変化を含む。例えば、治療用途のための「有効な量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々のケースでの適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して随意に決定される。

10

【0372】

用語は「増強する」あるいは「増強すること」は、本明細書で使用されるように、効能または持続時間のいずれかにおいて所望の効果を増加させるか延ばすことを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかで、系に対する他の治療薬の効果を増加または延長する能力を指す。「増強有効量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

20

【0373】

用語「医薬配合」は、本明細書で使用されるように、1より多い活性成分の混合または組み合わせにより生じた生成物を意味し、活性成分の固定された配合と固定されていない配合の両方を含む。用語「固定された組み合わせ」は、有効成分、例えば本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が共に、単一の実体または用量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。用語「固定されていない組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、特定の介在時間の制限なく、同時に、同時発生的に、または連続して、別々の実体として患者に投与されることを意味し、こうした投与は、患者の身体に有効レベルの2つの化合物を提供する。後者の用語はカクテル療法、例えば、3つ以上の有効成分の投与にも当てはまる。

30

【0374】

用語「キット」および「製造品」は、同義語として用いられる。

【0375】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例として、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバーがあげられる：ヒト；チンパンジー等のヒト以外の霊長類、および他の類人猿とサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物。1つの態様では、哺乳動物はヒトである。

40

【0376】

本明細書で使用される用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」または「処置 (treatment)」は、予防的および/または治療的に、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和、軽減または改善すること、追加の症状を予防すること、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を妨げること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の後退を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を軽減すること、あるいは疾患または疾病の症状を止めることを含む。

【0377】

50

### < 医薬組成物 >

いくつかの実施形態では、プローブ化合物は医薬組成物へと調剤される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えばRemingtonの：The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa. : Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980 ; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見ることができ、これらの文献は、開示のために引用することで本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0378】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は単独で、または医薬組成物中の薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤と組み合わせて、投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。これらの方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃または十二指腸の栄養管、肛門坐剤および直腸の浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下を含む、注射または注入）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、頬側、および局所（上皮、真皮、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、腔を含む）の投与を介した送達を含むが、最も適切な経路は、例えばレシピエントの疾病または障害に左右され得る。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物は、例えば局所注入、注射、カテーテル、または移植によって、処置を必要としている領域へと局所的に投与され得る。投与はまた、病変組織または臓器の部位での直接注射によるものであり得る。

20

#### 【0379】

### < サンプル、解析技術、および器具使用 >

特定の実施形態では、本明細書に開示される方法の1つ以上は、サンプルを含む。いくつかの実施形態において、サンプルは細胞サンプルまたは組織サンプルである。いくつかの例では、サンプルは細胞サンプルである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法と共に使用するためのサンプルは、哺乳動物の細胞から得られる。いくつかの例では、哺乳動物細胞は、霊長類、ヒト、類人猿、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、またはげっ歯類の細胞である。いくつかの例では、哺乳動物は、ヒト、類人猿、イヌ、ネコ、ウサギ、シロイタチ、マウス、ラット、ハムスター、アレチネズミ、ハムスター、チンチラまたはモルモットである。いくつかの例では、哺乳動物はヒトである。

30

#### 【0380】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法と共に使用するためのサンプルは、哺乳動物細胞から得られる。いくつかの例では、哺乳動物細胞は、上皮細胞、結合組織細胞、ホルモン分泌細胞、神経細胞、骨格筋細胞、血液細胞、または免疫系細胞である。

40

#### 【0381】

いくつかの実施形態では、該方法に使用されるサンプルは、個体からの組織または流体に由来する。サンプルは、限定されないが、組織（例えば、結合組織、筋組織、神経組織、または上皮組織）、全血、解離した骨髄、骨髄穿刺液、胸膜液、腹腔液、中枢髄液、腹液（abdominal fluid）、腓液、脳脊髄液、脳液、腹水、心膜液、尿、唾液、気管支洗浄液、汗、涙、耳流体（ear flow）、痰、陰嚢水腫液、精液、腔液、ミルク、羊水、および呼吸器、腸管、または尿生殖路の分泌物を含む。いくつかの実施

50

形態では、サンプルは、生検から得られたサンプルまたは腫瘍組織サンプルなどの組織サンプルである。いくつかの実施形態では、サンプルは血清サンプルである。

【0382】

本明細書で使用されるように、「サンプル」は検出されることになっている物質を含む組成物を指す。本明細書の目的のために、サンプルは、限定されないがLOXL2等の生体分子を含むことができるものを指す。サンプルは、生体液、任意の有機体から得られた生体組織、または有機体の細胞または有機体からの細胞等の生体サンプルであり得る。体液の例として、尿、血液、血漿、血清、唾液、精液、便通、唾液、脳脊髄液、涙、粘液、精子、羊水等があげられる。生体組織は細胞の集団であり、結合組織、上皮組織、筋肉組織および神経組織を含む、ヒト、動物、植物、細菌、真菌、またはウイルスの構造の構造物質の1つを形成するそれらの細胞間質と一緒に、通常は特定の種類のものである。生体組織の例としてさらに、臓器、腫瘍、リンパ節、動脈、および個体の細胞があげられる。したがって、サンプルは生体サンプルを含む（例えば生物（例えばヒト、動物、植物、細菌、真菌、原生生物、ウイルス）から始まる源から得られた任意の物質）。生体サンプルは、固形物質（例えば組織、細胞ペレット剤および生検、死体からの組織）、および生体液（例えば尿、血液、唾液、羊水および含嗽液（頰側細胞を含む））を含む任意の形態であり得る。ある実施形態では、固形物質は流体と混じり合っている。本明細書の実施形態では、質量分光分析のためのサンプルは、式(I) - LOXL2複合体などの、式(I) - 生体分子複合体の化合物の混合物を含むサンプルを含む。

10

【0383】

いくつかの実施形態では、サンプルは、周知の、かつ通例の臨床法を使用してサンプルを得る適切な手段によって個体から得られる。個体から組織サンプルを得るための手順は周知である。例えば、針吸引生検などから組織サンプルを収集および処理するための手順は周知であり、提供される方法で使用するためのサンプルを得るために利用される。典型的に、そのような組織サンプルの収集のために、細い中空針が、細胞のサンプリングのために腫瘍などの瘤へと挿入され、染色後に顕微鏡で検査される。

20

【0384】

< サンプルの調製および解析 >

いくつかの実施形態では、サンプルは溶液である。いくつかの例では、サンプル溶液は、緩衝液（例えば、リン酸緩衝食塩水）または培地などの溶液を含む。

30

【0385】

いくつかの実施形態では、サンプル（例えば細胞または細胞溶液）は、LOXL2等のサンプル中の生体分子とのプローブ相互作用の解析のために、本明細書に記載されるプローブでインキュベートされる。いくつかの例では、サンプル（例えば細胞または細胞溶液）は、本明細書に記載のプローブを加える前に、LOXL2iの存在下でさらにインキュベートされる。いくつかの例では、サンプルは対照と比較される。いくつかの例では、その対照はLOXL2iではなくプローブを含む。いくつかの例では、サンプルと対照との間のプローブとタンパク質の相互作用間で差異が観察される。いくつかの例では、差異は、LOXL2等のサンプル中のLOXL2iと生体分子の間の相互作用に相関する。

40

【0386】

いくつかの例では、サンプルは、第1の細胞溶液と第2の細胞溶液に分けられる。いくつかの場合には、第1の細胞溶液は、システイン反応性のプローブ-タンパク質複合体の第1の群を生成するために、本明細書に記載のプローブで第1の細胞溶液をインキュベートする前に、長時間、LOXL2iでインキュベートされる。いくつかの例では、長時間は、約5、10、15、20、30、60、90、120分、またはそれ以上である。いくつかの例では、第2の細胞溶液は、プローブ-タンパク質複合体の第2の群を生成するために第2のプローブを含む。いくつかの例では、第1および第2のプローブは同じである。いくつかの実施形態では、第2の細胞溶液はさらに対照を含む。

【0387】

いくつかの実施形態では、プローブ-タンパク質複合体はさらに、フルオロフォアなど

50

の発色団に結合される。いくつかの例では、プローブ-タンパク質複合体は分離され、ゲル電気泳動法またはキャピラリー電気泳動法などの電気泳動システムを利用して可視化される。典型的なゲル電気泳動法は、アガロースベースのゲル、ポリアクリルアミドベースのゲル、またはデンブレンベースのゲルを含む。いくつかの例では、プローブ-タンパク質は、未変性電気泳動条件にさらされる。いくつかの例では、プローブ-タンパク質は、変性電気泳動条件にさらされる。

【0388】

いくつかの例では、収集後のプローブ-タンパク質複合体はさらに、タンパク質断片を生成するために断片化される。いくつかの例では、断片化は、機械的ストレス、圧力、または化学的手段によって生成される。いくつかの例では、プローブ-タンパク質複合体からのタンパク質は、化学的手段によって断片化される。いくつかの実施形態では、化学的手段はプロテアーゼである。

10

【0389】

いくつかの例では、断片化はランダム断片化である。いくつかの例では、断片化が具体的な長さのタンパク質断片を生成する、または剪断力がアミノ酸部位の特定の配列で生じる。

【0390】

いくつかの例では、タンパク質断片は、液体クロマトグラフィー(LC)(例えば、高速液体クロマトグラフィー)、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)、マトリックス支援レーザー脱離/イオン化(MALDI-TOF)、ガスクロマトグラフィー/質量分析(GC-MS)、キャピラリー電気泳動質量分析(CE-MS)、または核磁気共鳴イメージング(NMR)などによるプロテオミクス法によってさらに解析される。

20

【0391】

いくつかの実施形態では、LC法は、サンプルをその個別部分へと分離するための、当該技術分野で周知の適切なLC法である。この分離は、サンプルの移動相および固定相との相互作用に基づいて生じる。混合物を分離するとき利用される多くの固定/移動相の組み合わせが存在するため、それらの相の物理状態に基づいて分類されるいくつかの異なるタイプのクロマトグラフィーがある。いくつかの実施形態では、LCは、順相クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、置換クロマトグラフィー、分配クロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、キラルクロマトグラフィー、および水性順相クロマトグラフィーとしてさらに分類される。

30

【0392】

いくつかの実施形態では、LC法は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法である。いくつかの実施形態では、HPLC法は、順相クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、置換クロマトグラフィー、分配クロマトグラフィー、キラルクロマトグラフィー、または水性順相クロマトグラフィーとしてさらに分類される。

【0393】

いくつかの実施形態では、本開示のHPLC法は、当該技術分野で周知の任意の標準的な技術によって実行される。典型的なHPLC法は、親水性相互作用液体クロマトグラフィー(HILIC)、静電反発力親水性相互作用液体クロマトグラフィー(ERLIC)および逆相液体クロマトグラフィー(RPLC)を含む。

40

【0394】

いくつかの実施形態では、LCは、LC-MS法として質量分析に結び付けられる。いくつかの実施形態では、LC-MS法は、超高性能液体クロマトグラフィーエレクトロスプレーイオン化四重極飛行時間型質量分析(UPLC-ESI-QTOF-MS)、超高性能液体クロマトグラフィーエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析(UPLC-ESI-MS/MS)、逆相液体クロマトグラフィー質量分析(RPLC-MS)、親水性相互作用液体クロマトグラフィー質量分析(HILIC-MS)、親水性相互作用液体

50

クロマトグラフィー三連四重極タンデム質量分析 (HILIC-QQQ)、静電反発力親水性相互作用液体クロマトグラフィー質量分析 (ERLIC-MS)、液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析 (LC-TOF-MS)、液体クロマトグラフィー四極子飛行時間型質量分析 (LC-QTOF-MS)、液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS)、タンデム質量分析と結び付けられた多次元液体クロマトグラフィー (LC/LC-MS/MS) を含む。いくつかの例では、LC-MS法は、LC/LC-MS/MSである。いくつかの実施形態では、本開示のLC-MS法は、当技術分野で周知の標準的な技術によって実行される。

【0395】

いくつかの実施形態では、GCは、GC-MS法として質量分析に結び付けられる。いくつかの実施形態では、GC-MS法は、二次元ガスクロマトグラフィー飛行時間型質量分析 (GC\*GC-TOFMS)、ガスクロマトグラフィー飛行時間型質量分析 (GC-QTOF-MS) およびガスクロマトグラフィータンデム質量分析 (GC-MS/MS) を含む。

10

【0396】

いくつかの実施形態では、CEは、CE-MS法として質量分析に結び付けられる。いくつかの実施形態では、CE-MS法は、キャピラリー電気泳動-負のエレクトロスプレーイオン化質量分析 (CE-ESI-MS)、キャピラリー電気泳動-負のエレクトロスプレーイオン化-四重極飛行時間型質量分析 (CE-ESI-QTOF-MS) およびキャピラリー電気泳動-四重極飛行時間型質量分析 (CE-QTOF-MS) を含む。

20

【0397】

いくつかの実施形態では、核磁気共鳴 (NMR) 法は、本明細書に開示される1つ以上のシステム結合タンパク質またはタンパク質断片の検出のための当技術分野で周知の適切な方法である。いくつかの実施形態では、NM方法は、一次元 (1D) NMR法、二次元 (2D) NMR法、固体NMR法およびNMRクロマトグラフィーを含む。典型的な1D NMR法は、<sup>1</sup>H素、<sup>13</sup>C素、<sup>15</sup>N素、<sup>17</sup>O素、<sup>19</sup>F素、<sup>31</sup>Pリン、<sup>39</sup>Kカリウム、<sup>23</sup>Naナトリウム、<sup>33</sup>S硫黄、<sup>87</sup>ストロンチウム、<sup>27</sup>Alアルミニウム、<sup>43</sup>Caカルシウム、<sup>35</sup>塩素、<sup>37</sup>塩素、<sup>63</sup>Cu銅、<sup>65</sup>Cu銅、<sup>57</sup>Fe鉄、<sup>25</sup>Mgマグネシウム、<sup>199</sup>Hg水銀、または<sup>67</sup>Zn亜鉛のNMR法、分極移動 (DEPT) 法による歪みのない強化、アタッチドプロトンテスト (APT) 法、およびINADEQUATE (1D-incredible natural abundance double quantum transition experiment) 法を含む。典型的な2D NMR法は、相関分光法 (COSY)、全相関分光法 (TOCSY)、2D-INADEQUATE、2D-アデクエイト二重量子遷移実験 (2D-adequate double quantum transfer experiment) (ADEQUATE)、核オーバーハウザー効果分光法 (NOSEY)、回転フレームNOE分光法 (ROESY)、異種核多量子相関分光法 (heteronuclear multiple-quantum correlation spectroscopy) (HMQC)、異種核単一量子コヒーレンス分光法 (heteronuclear single quantum coherence spectroscopy) (HSQC)、近距離カップリング (short range coupling) および遠距離カップリング (long range coupling) の方法を含む。典型的な固体NMR法は、固体<sup>13</sup>C素NMR、高解像度のマジック角回転 (HR-MAS) および交差分極のマジック角回転 (CP-MAS) のNMR法を含む。典型的なNMR技術として、拡散秩序化分光法 (diffusion ordered spectroscopy) (DOSY)、DOSY-TOCSYおよびDOSY-HSQCがあげられる。

30

40

【0398】

いくつかの実施形態では、タンパク質断片は、Weerapana et al., "Quantitative reactivity profiling predicts functional cysteines in proteomes," Na

50

ture, 468:790-795(2010)に記載されるような方法によって解析される。

【0399】

いくつかの実施形態では、質量分析法からの結果は、タンパク質同定のためにアルゴリズムによって解析される。いくつかの実施形態では、アルゴリズムは、タンパク質同定のために質量分析法からの結果をタンパク質の配列データベースと組み合わせる。いくつかの実施形態では、アルゴリズムは、ProLuCIDアルゴリズム、Probity、Scaffold、SEQUEST、またはMascotを含む。

【0400】

<デジタル処理デバイス>

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、デジタル処理デバイスまたはその使用を含む。さらなる実施形態では、デジタル処理デバイスは、デバイスの機能を実行する1つ以上のハードウェア中央処理装置(CPU)を含んでいる。またさらなる実施形態では、デジタル処理デバイスは、実行可能な命令を行うように構成された操作オペレーティングシステムをさらに含む。いくつかの実施形態では、デジタル処理デバイスは、コンピュータネットワークに随意に接続される。さらなる実施形態では、デジタル処理デバイスはワールド・ワイド・ウェブにアクセスするようにインターネットに随意に接続される。またさらなる実施形態では、デジタル処理デバイスは、クラウド・コンピューティング・インフラストラクチャーに随意に接続される。他の実施形態では、デジタル処理デバイスは、イントラネットに随意に接続される。他の実施形態では、デジタル処理デバイスは、データ記憶装置に随意に接続される。

10

20

【0401】

本明細書の記載に従い、適切なデジタル処理デバイスとして、限定されないが、サーバーコンピュータ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、ノート型コンピュータ、サブノート型コンピュータ、ネットブックコンピュータ、ネットパッドコンピュータ、セットトップコンピュータ、メディアストリーミングデバイス、ハンドヘルドコンピュータ、インターネットアプライアンス、モバイルスマートフォン、タブレットコンピュータ、携帯情報端末、ビデオゲーム機、および媒体があげられる。適切なタブレットコンピュータは、ブックレット、スレートまたは変換可能な構成を含む。

【0402】

いくつかの実施形態では、デジタル処理デバイスは、実行可能な命令を行うように構成されたオペレーティングシステムを含む。オペレーティングシステムは、例えば、デバイスのハードウェアを管理し、アプリケーションの実行のためのサービスを提供する、プログラムおよびデータを含むソフトウェアである。

30

【0403】

いくつかの実施形態では、デバイスは記憶装置および/またはメモリデバイスを含む。記憶装置および/またはメモリデバイスは、一時的または永久的にデータまたはプログラムを記憶するために使用される1つ以上の物理的な機器である。いくつかの実施形態において、デバイスは揮発性メモリであり、記憶した情報を維持するための電力を必要とする。いくつかの実施形態において、デバイスは不揮発性メモリであり、デジタル処理デバイスに電力が供給されないときに記憶した情報を保持する。さらなる実施形態において、不揮発性メモリはフラッシュメモリを含む。いくつかの実施形態において、不揮発性メモリは、ダイナミックランダムアクセスメモリ(DRAM)を含む。いくつかの実施形態において、不揮発性メモリは、強誘電体ランダムアクセスメモリ(FRAM(登録商標))を含む。いくつかの実施形態において、不揮発性メモリは、相変化ランダムアクセスメモリ(PRAM)を含む。他の実施形態において、デバイスは、非限定的な例として、CD-ROM、DVD、フラッシュメモリ装置、磁気ディスクドライブ、磁気テープドライブ、光ディスクドライブ、およびクラウドコンピューティングベースの記憶装置を含む記憶装置である。さらなる実施形態において、記憶装置および/またはメモリデバイスは、本明細書に開示されるものなどのデバイスの組み合わせである。

40

50

## 【0404】

いくつかの実施形態では、デジタル処理デバイスは、ユーザーに視覚情報を送るディスプレイを含む。いくつかの実施形態では、ディスプレイは、陰極線管（CRT）、液晶ディスプレイ（LCD）、薄膜トランジスタ液晶ディスプレイ（TFT-LCD）、有機発光ダイオード（OLED）ディスプレイ、プラズマディスプレイ、ビデオプロジェクター、またはそれらの組み合わせを含む。

## 【0405】

いくつかの実施形態では、デジタル処理デバイスは、ユーザーからの情報を受け取るための入力装置を含む。いくつかの実施形態において、入力装置はキーボードである。いくつかの実施形態において、入力装置は、非限定的な例として、マウス、トラックボール、トラックパッド、ジョイスティック、ゲームコントローラ、またはスタイラスを含むポインティング装置である。いくつかの実施形態において、入力装置はタッチスクリーンまたはマルチタッチスクリーンである。他の実施形態において、入力装置は、声または他の音入力を捕らえるマイクロホンである。他の実施形態では、入力装置は、動作入力または視覚入力を捉えるためのビデオカメラあるいは他のセンサーである。またさらなる実施形態において、入力装置は本明細書に開示されるものなどのデバイスの組み合わせである。

## 【0406】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるシステムと方法は、随意にネットワーク化されたデジタル処理デバイスのオペレーティングシステムによって実行可能な命令を含むプログラムでコードされた、1つ以上の非一時的コンピュータ可読記憶媒体を含む。さらなる実施形態では、コンピュータ可読記憶媒体は、デジタル処理デバイスの有形の構成要素である。またさらなる実施形態では、コンピュータ可読記憶媒体は、デジタル処理デバイスから随意に取り除くことができる。いくつかの実施形態では、コンピュータ可読記憶媒体は、非限定的な例として、CD-ROM、DVD、フラッシュメモリ装置、ソリッドステート記憶装置、磁気ディスクドライブ、磁気テープドライブ、光ディスクドライブ、クラウドコンピューティングシステムおよびサービスなどを含む。場合によっては、プログラムと命令は媒体上で永久に、実質的に永久に、半永久に、または非一時的に符号化される。

## 【0407】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるシステムと方法は、少なくとも1つのコンピュータプログラム、またはその使用を含む。コンピュータプログラムは、デジタル処理デバイスのCPUで実行可能であり、特定のタスクを実行するために書き込まれる一連の指示を含む。いくつかの実施形態では、コンピュータ可読命令は、特定のタスクを実行する、または特定の抽象データ型を実装する、機能、オブジェクト、アプリケーションプログラムインターフェース（API）、データ構造などのプログラムモジュールとして実装される。

## 【0408】

いくつかの実施形態において、コンピュータ可読指示の機能性は、様々な環境に所望されるものとして組み合わせられ、または分配されてもよい。いくつかの実施形態では、コンピュータプログラムは1つの命令列を含む。いくつかの実施形態において、コンピュータプログラムは複数の命令列を含む。いくつかの実施形態では、コンピュータプログラムは1つの位置から提供される。他の実施形態では、コンピュータプログラムは複数の位置から提供される。様々な実施形態において、コンピュータプログラムは、1つ以上のソフトウェアモジュールを含む。様々な実施形態において、コンピュータプログラムは、一部または全体として、1つ以上のウェブアプリケーション、1つ以上のモバイルアプリケーション、1つ以上のスタンドアロンアプリケーション、1つ以上のウェブブラウザプラグイン、拡張、アドイン、またはアドオン、あるいはこれらの組み合わせを含む。

## 【0409】

< 組成物、プローブ - タンパク質組成物を生成するプロセス >

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、プローブ - LOXL2タン

10

20

30

40

50

パク質複合体の組成物、およびプローブ - L O X L 2 タンパク質複合体とサンプルを含む組成物である。

【 0 4 1 0 】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、本明細書に記載のプローブおよび L O X L 2 タンパク質を含むプローブ - タンパク質組成物である。いくつかの実施形態において、さらに本明細書に記載されるのは、本明細書に記載のプロセスによって生成されたプローブ - タンパク質組成物である。

【 0 4 1 1 】

< キット / 製品 >

本明細書には、特定の実施形態において、本明細書に記載される 1 つ以上の方法と共に使用するためのキットおよび製品が開示される。いくつかの実施形態において、本明細書には、L O X L 2 との L O X L 2 i の標的結合を識別および / または定量化するためのキットが記載される。いくつかの例において、本明細書にはまた、L O X L 2 上の結合部位をマッピングするためのキットが記載される。場合によっては、本明細書には、L O X L 2 i と相互作用するタンパク質の識別のためのキットが記載される。

10

【 0 4 1 2 】

いくつかの実施形態では、そのようなキットは、本明細書に記載のプローブ等の L O X L 2 i プローブ、および本明細書に記載の方法の 1 つ以上を実行するのに適した試薬を含む。いくつかの例では、キットはさらに、細胞サンプルなどのサンプル、および緩衝液または培地などの適切な溶液を含む。いくつかの実施形態では、キットはさらに、本明細書に記載される方法の 1 つ以上で使用するための組換えタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、キットの追加のコンポーネントは、バイアル、チューブなどの 1 つ以上の容器を受け取るように区画されている担体、パッケージ、または容器を含み、容器の各々は、本明細書に記載される方法で使用される別個の要素の 1 つを含む。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、プレート、シリンジ、および試験管があげられる。他の実施形態において、容器は、ガラスまたはプラスチックのような様々な材料から形成される。

20

【 0 4 1 3 】

本明細書で提供される製品は、パッケージング材を含む。製薬用のパッケージング材の例としては、限定されないが、ボトル、チューブ、バッグ、容器、および選択される製剤および意図した使用様式に適した任意のパッケージング材が挙げられる。

30

【 0 4 1 4 】

例えば、容器は、本明細書に記載のプローブの 1 つ以上、および本明細書に開示される方法で使用される 1 つ以上の試薬を含む。そのようなキットは随意に、識別用の記載またはラベル、あるいは本明細書に記載される方法での使用に関する説明書を含む。

【 0 4 1 5 】

キットはまた、内容物をリストするラベル、および / または使用説明書、および使用説明書を伴う添付文書を含む。1 セットの説明書も典型的に含まれる。

【 0 4 1 6 】

一実施形態では、ラベルは容器の上にある、または容器に付随する。1 つの実施形態において、ラベルを形成する文字、数字または他の表示が、容器自体に貼り付けられ、成形され、または刻まれている場合、ラベルは容器上にある ; ラベルは、例えば添付文書として容器を保持するレセプタクルまたは運搬装置内に存在するとき、容器に付随する。1 つの実施形態において、ラベルは、内容物が特定の治療用途に用いられるべきものであるということを示すために用いられる。ラベルは、本明細書に記載の方法等で、内容物を使用するための指示をさらに示す。

40

【 0 4 1 7 】

< サービス >

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、サービスとしても機能する。いくつかの例では、サービスプロバイダーは、本明細書に記載されるプローブの 1 つ以上を用いる分析のために、顧客からサンプルを得る。いくつかの実施形態では、サービスプ

50

ロバイダーは、本明細書に記載される方法の1つ以上を使用してサンプルを解析し、次に顧客にその結果を提供する。いくつかの例では、サービスプロバイダーは、本明細書に記載のプローブの1つ以上および本明細書に記載される方法の1つ以上を利用する解析のために、適切な試薬を顧客に提供する。いくつかの場合では、顧客は、本明細書に記載される方法の1つ以上を実行し、その後、解析のためにその結果をサービスプロバイダーに提供する。いくつかの実施形態では、サービスプロバイダーはその後、結果を解析し、顧客に結果を提供する。いくつかの場合では、顧客は、（顧客の場所で）ローカルにまたは（例えば、ネットワークを介して到達可能なサーバー上で）遠隔にインストールされたソフトウェアとインタラクトすることによって、結果をさらに解析する。典型的な顧客として、製薬会社、臨床検査室、医師、患者などがあげられる。いくつかの例では、顧客は、本明細書に記載される方法、システム、組成物、およびキットを使用する必要がある、またはそれを望む適切な顧客または関係者である。

10

【0418】

&lt;実施例&gt;

以下の実施例は、例示的目的のためだけに提供され、および本願で提供される特許請求の範囲を制限しない。

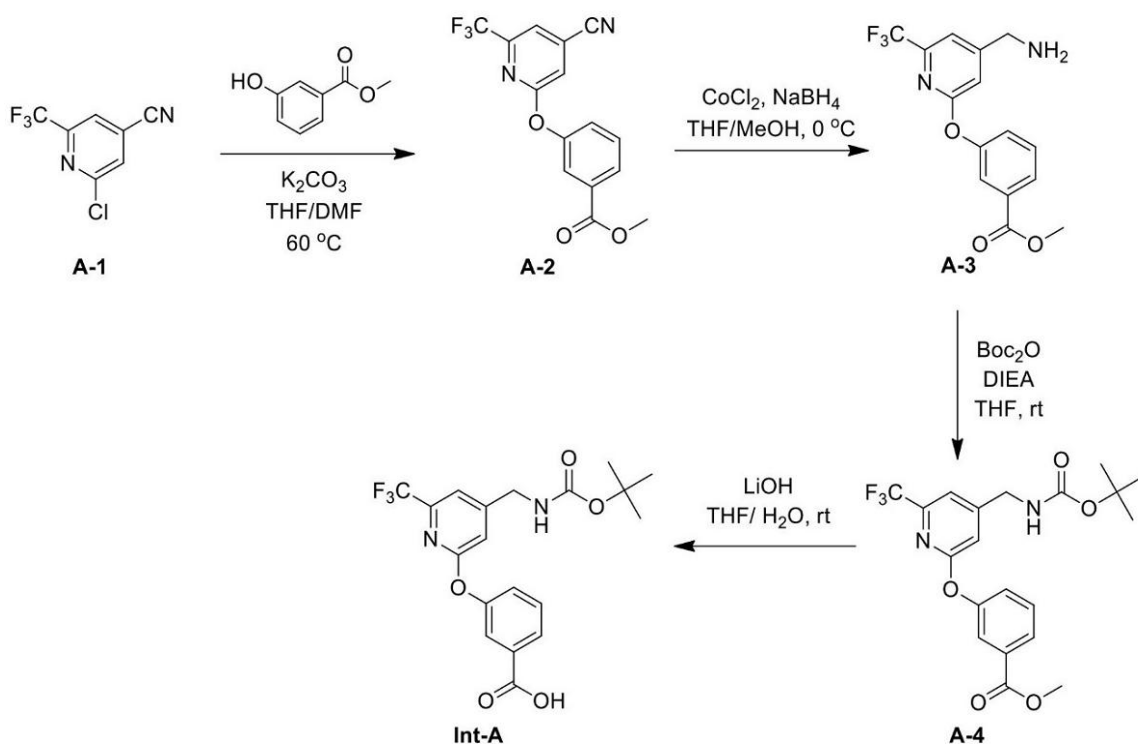
【0419】

Int-Aの合成

【0420】

【化40】

20



30

40

【0421】

<工程1：メチル3-((4-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸塩(A-2)>

THF/DMF(4:1、55ml)の混合物中の2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)イソニコチニトリルA-1(4.0g、19.4mmol)およびメチル3-ヒドロキシベンゾアート(3.24g、21.3mmol)の溶液に、炭酸カリウム(8.

50

0 g、58 mmol)を加えた。反応混合物を60 で2時間加熱した。THFを減圧下で蒸発させ、残りの反応混合物を、水(200 mL)と酢酸エチル(100 mL)に分割した。有機層を分離し、水層をEtOAc(1×100 mL)で再抽出した。結合した有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、その後、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製し(シリカゲル;ヘキサン中の0-50%のEtOAcで溶出)、淡黄色固形物(5.63 g、91%)として化合物A-2を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 8.21(m, 1H), 8.07(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.55(m, 1H), 3.85(s, 3H); LCMS Mass: 323.0(M<sup>+</sup>+1)。

【0422】

<工程2:メチル3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸塩(A-3)>

0 でTHF/MeOH(1:1、140 mL)中のメチル3-(4-シアノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸塩A-2(1.5 g、4.65 mmol)の攪拌溶液に、CoCl<sub>2</sub>(1.8 g、13.98 mmol)、その後NaBH<sub>4</sub>(1.77 g、46.5 mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を0 で20分間攪拌した。混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を濃縮し、結果として生じた残留物を水(200 mL)とEtOAc(200 mL)に分割した。水-有機層をセライトに通して濾過し、有機層を分離し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、さらなる精製を必要としないコハク油(1.38 g、92%)として化合物A-3を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 7.83(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.65(br m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.33(br m, 1H), 3.80-3.83(m, 5H); LCMS Mass: 327.0(M<sup>+</sup>+1)。

【0423】

<工程3:メチル3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸塩(A-4)>

0 のTHF(25 mL)中のエステルA-3(1.38 g、4.24 mmol)の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート(1.29 g、5.94 mmol)およびDIEA(2.21 mL、12.74 mmol)を加えた。混合物を室温(RT)に暖め、更に4時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をEtOAc(50 mL)と水(50 mL)に分割した。有機層を分離し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル;ヘキサン中の0-60%のEtOAc)、コハク油(1.42 g、78%)として化合物A-4を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 7.85(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.48-7.51(m, 2H), 7.13(br m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.84(s, 3H), 1.36(s, 9H); LCMS Mass: 427.0(M<sup>+</sup>+1)。

【0424】

<工程4:3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)安息香酸(Int-A)>

THF/H<sub>2</sub>O(6:1、21 mL)の混合物中のエステルA-4(1.42 g、3.34 mmol)の攪拌溶液に、4M LiOH水溶液(17 mL、68 mmol)を加えた。混合物をRTで16時間攪拌し、水(30 mL)で希釈し、水性飽和クエン酸を使用してpH3-4に酸性化した。混合物をEtOAc(2×50 mL)で抽出し、結合させた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト固形物(1.2 g、87%)としてInt-Aを得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 13.17(br s, 1H), 7.83(m, 1H), 7.66(br m, 1H), 7.53-7.62(m, 2H), 7.44-7.51(m, 2H), 7.12(br m, 1H), 4.25(m, 2H), 1.36(s, 9H); LCMS

10

20

30

40

50

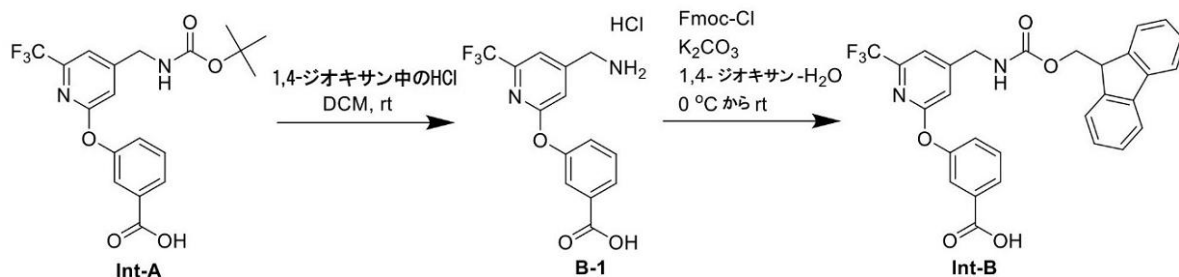
Mass : 413.0 (M<sup>+</sup> + 1)。

【0425】

Int-Bの合成

【0426】

【化41】



10

【0427】

<工程1：3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) 安息香酸 ( B - 1 ) >

RTでDCM中のInt-A (3g、7.28mmol)の攪拌溶液に、1,4-ジオキサンの追加の4M HClを加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、さらなる精製を必要としない淡黄色固形物として化合物B-1 (2.54g、100%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.19 (br s, 1H), 8.63 (br s, 3H), 7.82 - 7.85 (m, 2H), 7.45 - 7.66 (m, 4H), 4.18 - 4.25 (m, 2H); LCMS Mass : 313.0 (M<sup>+</sup> + 1)。

20

【0428】

<工程2：3 - ( ( 4 - ( ( ( ( 9H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) メチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) 安息香酸 ( Int - B ) >

0でアミンB-1 (2.54g、7.28mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.07g、22.2mmol)、1,4-ジオキサン (74mL)、および水 (74mL)の攪拌混合物に、(9H-フルオレン-9-イル)メチルクロロ炭酸塩 (2.11g、8.14mmol)を滴加した。混合物をRTに暖め、15時間攪拌した。反応混合物をEt<sub>2</sub>O (2 × 50mL)で洗浄し、水層を分離し、水性飽和クエン酸を使用してpH3に酸性化した。水層をEtOAc (2 × 75mL)で抽出し、結合させた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、その後に減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製し (シリカゲル; ヘキサン中0-100%のEtOAc、その後DCM中の0-10%のMeOHで溶出)、淡黄色固形物としてInt-B (2.7g、69%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.17 (br s, 1H), 7.66 - 8.02 (m, 15H), 4.20 - 4.40 (m, 5H); LCMS Mass : 535.0 (M<sup>+</sup> + 1)。

30

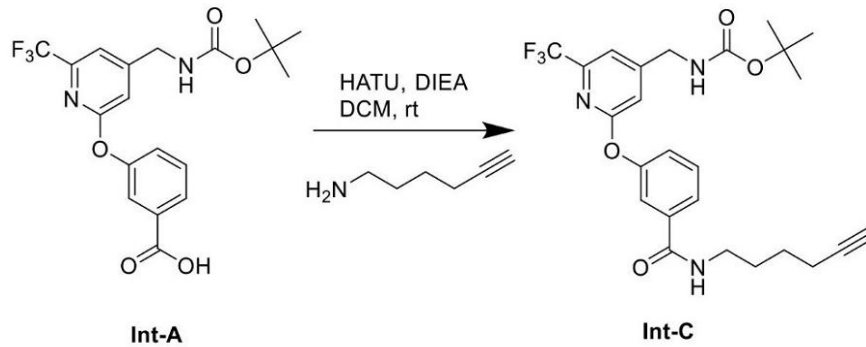
40

【0429】

Int-Cの合成

【0430】

## 【化 4 2】



10

## 【 0 4 3 1】

室温でDCM (10 mL) 中の Int-A (600 mg、1.45 mmol) の攪拌溶液に、HATU (633 mg、1.67 mmol) を加え、その混合物を室温で20分間、攪拌した。ヘキサン-5-イン-1-アミン塩酸塩 (214  $\mu$ L、1.6 mmol) および DIEA (430 mg、3.33 mmol) を加え、混合物をRTで3.2時間攪拌した。反応混合物を、水とブラインの混合物で希釈した。混合物をEtOAcで繰り返し抽出し、結合させた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製して (シリカゲル; ヘキサン中0-100%のEtOAcで溶出)、白色固形物として化合物 Int-C (610 mg、86%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 8.52 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.20 - 4.28 (m, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 1.40 - 1.62 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。

20

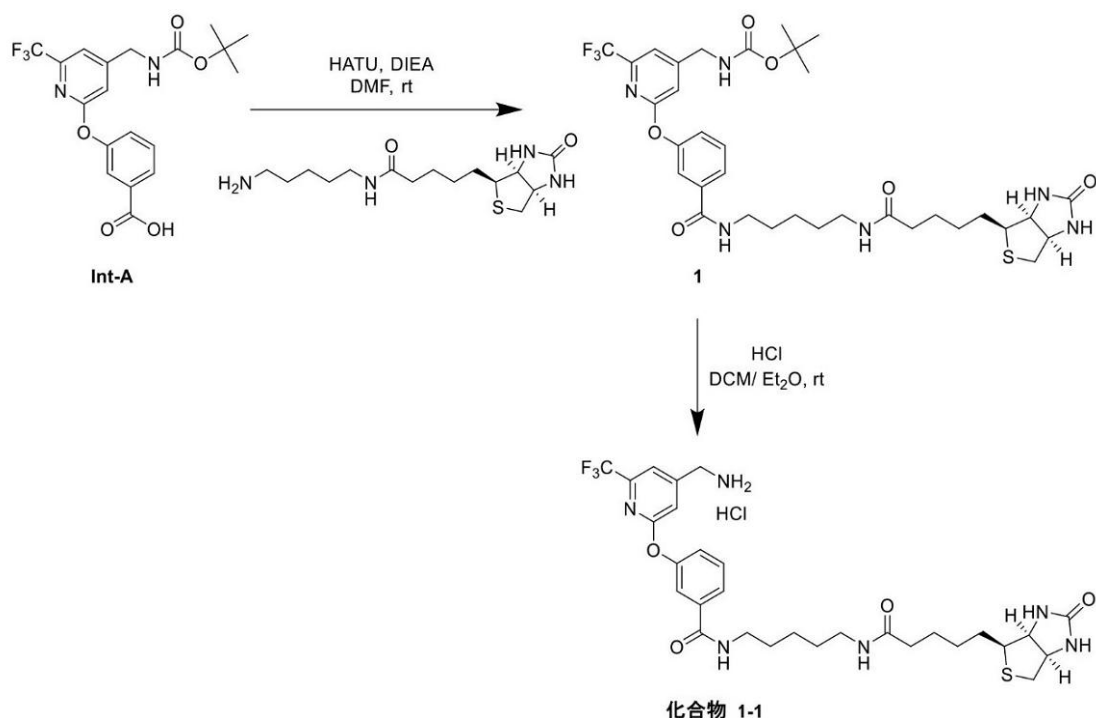
## 【 0 4 3 2】

実施例 1: 3 - ( (4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - N - (5 - (5 - ( (3a S, 4 S, 6a R) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1H - チエノ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル) ペンタンアミド) ペンチル) ベンズアミド塩酸塩 (化合物 1 - 1)

30

## 【 0 4 3 3】

## 【化 4 3】



## 【 0 4 3 4】

<工程 1 : tert - ブチル ( ( 2 - ( 3 - ( ( 5 - ( 5 - ( ( 3 a S , 4 S , 6 a R ) - 2 - オキシヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - イル ) ペンタンアミド ) ペンチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メチル ) カルバミン酸 ( 1 ) >

室温で DMF ( 2 mL ) 中の Int - A ( 207 mg 、 0.50 mmol ) の攪拌溶液に、HATU ( 174 mg 、 0.46 mmol ) を加え、その混合物を室温で 20 分間、攪拌した。N - ( 5 - アミノペンチル ) - 5 - ( ( 3 a S , 4 S , 6 a R ) - 2 - オキシヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - イル ) ペンタンアミド ( EZ - リンク ( 商標 ) ペンチルアミン - ビオチン ; ThermoFisher Scientific , USA ; カタログ番号 21345 ) ( 150 mg 、 0.46 mmol ) および DIEA ( 239  $\mu$ L 、 1.37 mmol ) を加え、混合物を RT で 6.5 時間攪拌した。反応混合物を、水、ブライン、および水性 1 M HCl の混合物で希釈した。混合物を EtOAc で繰り返し抽出し、結合させた有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製し ( シリカゲル ; DCM 中の 0 - 20 % の MeOH で溶出 ) 、白色固形物として化合物 1 ( 248 mg 、 75 % ) を得た。LCMS Mass : 623.0 ( MH<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> ) 。

30

40

## 【 0 4 3 5】

<工程 2 : 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( 5 - ( 5 - ( ( 3 a S , 4 S , 6 a R ) - 2 - オキシヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - イル ) ペンタンアミド ) ペンチル ) ベンズアミド塩酸塩 ( 化合物 1 - 1 ) >

RT で DCM ( 2 mL ) 中の 1 ( 248 mg 、 0.34 mmol ) の攪拌混合物に、Et<sub>2</sub>O ( 2 mL 、 4.0 mmol ) 中の 2 M HCl を加え、混合物を RT で 18 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、白色固形物として表題化合物 1 - 1 ( 216 mg 、 96 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz 、 DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.50 - 8.70 ( m , 4 H ) , 7.83 ( m , 1 H ) , 7.73 - 7.77 ( m , 3 H ) , 7.62

50

(m, 1H), 7.40 - 7.60 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 4.10 - 4.30 (m, 4H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 2.90 - 3.20 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 2H), 1.20 - 1.60 (m, 12H)。

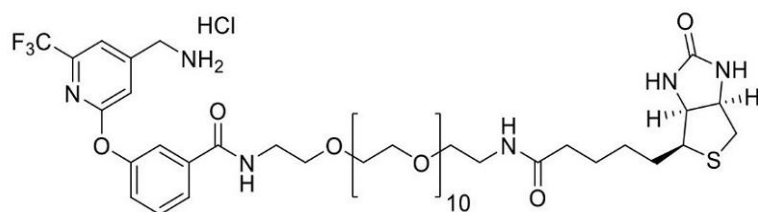
【0436】

実施例2：3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (37 - オキソ - 41 - ((3aS, 4S, 6aR) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1H - チエノ[3, 4-d]イミダゾール - 4 - イル) - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 - ウンデカオキサ - 36 - アザヘンテトラコンタイル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1 - 2)

10

【0437】

【化44】



化合物 1-2

20

【0438】

表題化合物(1 - 2)は、実施例1のための手順を使用して、工程1のN - (35 - アミノ - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 - ウンデカオキサペンタトリアコンタイル) - 5 - ((3aS, 4S, 6aR) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1H - チエノ[3, 4-d]イミダゾール - 4 - イル)ペンタンアミド(EZ-Link(商標)アミン-PEG11-ビオチン; ThermoFisher Scientific, USA; カタログ番号26136)を使用して、調製された。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)： 8.60(m, 1H), 8.51(br s, 3H), 7.77 - 7.83(m, 3H), 7.65(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.37(m, 1H), 6.39(br s, 2H), 4.30(m, 1H), 4.21 - 4.24(m, 2H), 4.12(m, 1H), 3.65 - 3.90(br m, 40H), 3.48 - 3.53(m, 5H), 3.35 - 3.45(m, 5H), 3.16 - 3.20(m, 2H), 3.09(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.04 - 2.07(m, 2H), 1.60(m, 1H), 1.35 - 1.53(m, 3H), 1.30(m, 1H); LCM Mass: 1066.0(M<sup>+</sup> + 1)。

30

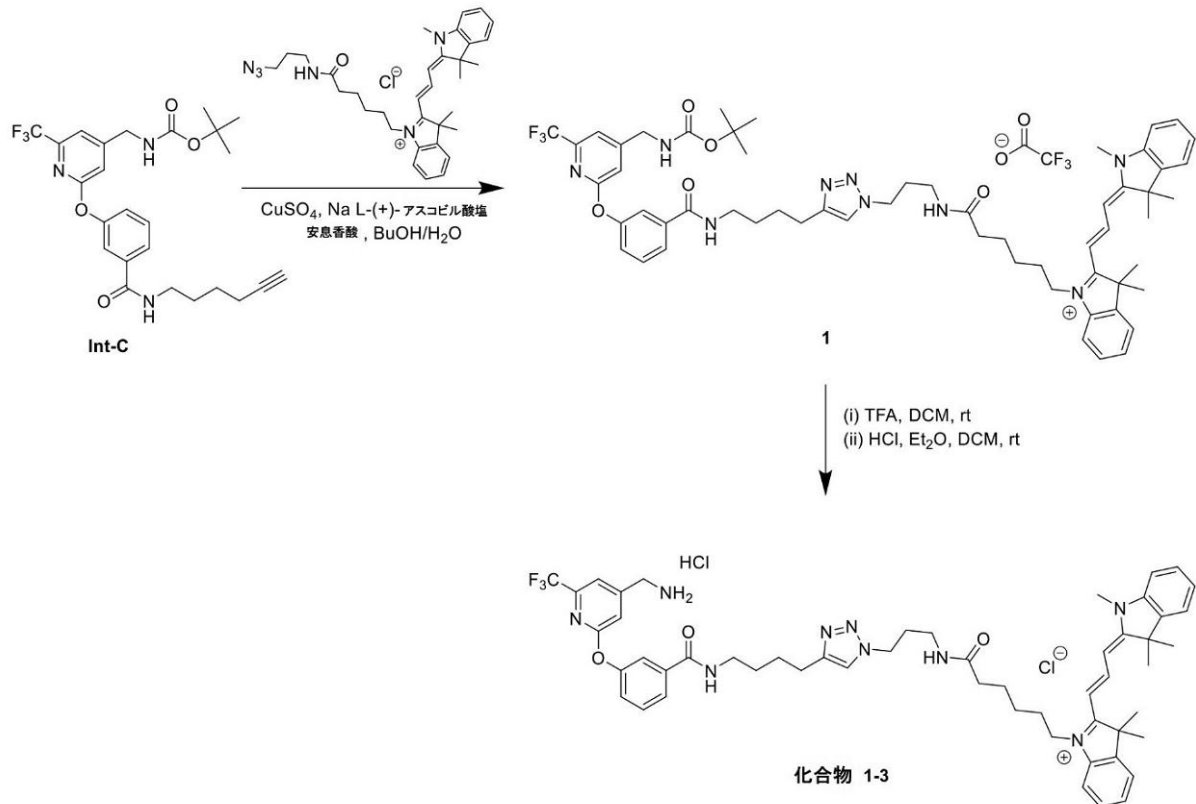
【0439】

実施例3：1 - (6 - ((3 - (4 - (4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル)アミノ) - 6 - オキソヘキシル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((1E, 3E) - 3 - (1, 3, 3 - トリメチルインドリン - 2 - イリデン)プロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 3H - インドール - 1 - イウム塩化物塩酸塩(化合物1 - 3)

40

【0440】

## 【化 4 5】



10

20

## 【 0 4 4 1】

<工程 1 : 1 - ( 6 - ( ( 3 - ( 4 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) メチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンズアミド ) プチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ) アミノ ) - 6 - オキソヘキシル ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - ( ( 1 E , 3 E ) - 3 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチルインドリン - 2 - イリデン ) プロパ - 1 - エン - 1 - イル ) - 3 H - インドール - 1 - イウムトリフルオロ酢酸塩 ( 1 ) >

30

Int - C ( 21 mg , 0 . 043 mmol ) 、 1 - ( 6 - ( ( 3 - アジドプロピル ) アミノ ) - 6 - オキソヘキシル ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - ( ( 1 E , 3 E ) - 3 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチルインドリン - 2 - イリデン ) プロパ - 1 - エン - 1 - イル ) - 3 H - インドール - 1 - イウム塩化物 ( Cyanine 3 アジ化物 ; Lumiprobe , Florida USA ; カタログ番号 D1030 ) ( 25 mg , 0 . 043 mmol ) 、 CuSO<sub>4</sub> ( 触媒反応、1 . 25 mol % ) 、 ナトリウム L - ( + ) - アスコビル酸塩 ( 触媒反応、25 mol % ) 、 安息香酸 ( 触媒反応、10 mol % ) 、 n - ブタノール ( 1 . 3 mL ) および水 ( 2 . 6 mL ) の混合物を、RT で 16 時間 攪拌 した。混合物に、DMSO ( 1 . 5 mL ) 、 CuSO<sub>4</sub> ( 触媒反応、1 . 25 mol % ) および ナトリウム L - ( + ) - アスコビル酸塩 ( 触媒反応、25 mol % ) を加え、さらに 16 時間 攪拌 を 続けた。反応混合物を EtOAc ( 5 mL ) で希釈し、有機層を分離させた。水層を追加の EtOAc で再抽出し、そして結合させた有機層を減圧下で濃縮させた。残留物を MeCN に溶解し、分取逆相 HPLC ( Waters X Terra ( 登録商標 ) Prep MS C - 18 OBD 5 μM 50 x 100 mm カラム ; 18 分間、0 . 1 % の TFA を含む 0 - 95 % の MeCN / H<sub>2</sub>O で、次に 10 分間、95 % の MeCN / H<sub>2</sub>O で溶出 ) で精製して、ピンク色固形物として化合物 1 ( 21 mg , 48 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 51 ( m , 1 H ) , 8 . 31 ( m , 1 H ) , 7 . 82 - 7 . 88 ( m , 2 H ) , 7 . 72 ( m , 1 H ) , 7 . 56 - 7 . 62 ( m , 4 H ) , 7 . 48 - 7 . 55 ( m , 2 H ) , 7 . 21 - 7 . 45 ( m , 7 H ) , 7

40

50

. 08 (m, 1H), 6.40 - 6.50 (m, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 4H), 4.00 - 4.15 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 2.92 - 3.02 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 2.03 - 2.10 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.50 - 1.75 (m, 20H), 1.30 - 1.40 (m, 11H); LCMS Mass: 1031.0 (M<sup>+</sup>).

【0442】

<工程2: 1 - (6 - ((3 - (4 - (4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル)アミノ) - 6 - オキソヘキシル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((1E, 3E) - 3 - (1, 3, 3 - トリメチルインドリン - 2 - イリデン)プロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 3H - インドール - 1 - イウム塩化物塩酸塩 (化合物1 - 3)>

10

RTでDCM (3 mL)中の1 (19 mg, 0.018 mmol)の攪拌溶液に、DCM (0.5 mL)中の20%のTFAを加え、混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させた。残留物をDCM (1.5 mL)に溶解し、これにEt<sub>2</sub>O (52 μL, 0.1 mmol)中の2 M HClを加えて、混合物をRTで25分間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、ピンク色固形物として化合物1 - 3 (18 mg, 100%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 8.55 - 8.70 (m, 4H), 8.32 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.20 - 7.65 (m, 12H), 6.42 - 6.50 (m, 2H), 4.15 - 4.25 (m, 4H), 4.02 - 4.12 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 2.55 - 2.62 (m, 2H), 2.03 - 2.10 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.50 - 1.75 (m, 20H), 1.30 - 1.40 (m, 2H); LCMS Mass: 931.0 (M<sup>+</sup>).

20

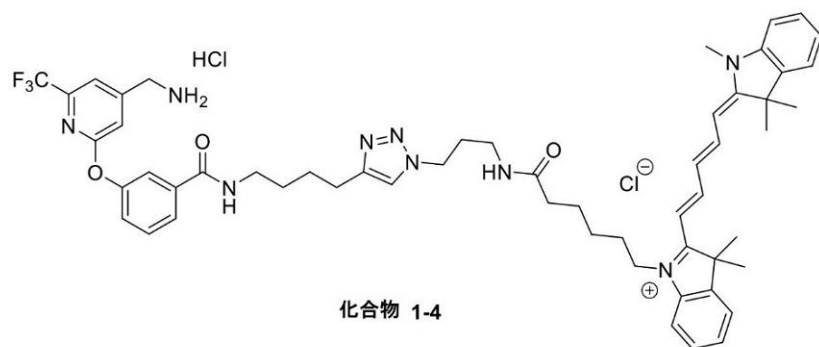
【0443】

実施例4: 1 - (6 - ((3 - (4 - (4 - (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)プロピル)アミノ) - 6 - オキソヘキシル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((1E, 3E, 5E) - 5 - (1, 3, 3 - トリメチルインドリン - 2 - イリデン)ペンタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル) - 3H - インドール - 1 - イウム塩化物塩酸塩 (化合物1 - 4)

30

【0444】

【化46】



40

【0445】

表題化合物 (1 - 4) は、実施例3のための手順を使用して、工程1の1 - (6 - ((3 - アジドプロピル)アミノ) - 6 - オキソヘキシル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((1E, 3E, 5E) - 5 - (1, 3, 3 - トリメチルインドリン - 2 - イリデン)ペンタ -

50

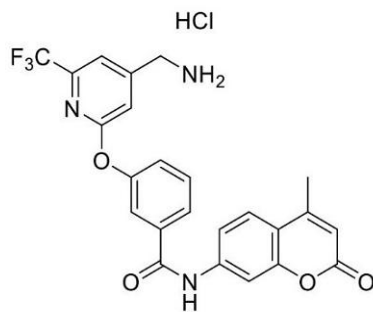
1,3-ジエン-1-イル)-3H-インドール-1-イウム塩化物 (Cyanine 5 アジ化物; Lumiprobe, Florida USA; カタログ番号 D3030) を使用して調製された。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.50 - 8.60 (m, 5H), 8.25 - 8.35 (m, 2H), 7.80 - 7.90 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.47 - 7.63 (m, 5H), 7.30 - 7.40 (m, 4H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.20 - 6.30 (m, 2H), 4.15 - 4.25 (m, 4H), 4.02 - 4.12 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 2.55 - 2.62 (m, 2H), 2.03 - 2.10 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.50 - 1.75 (m, 20H), 1.30 - 1.40 (m, 2H); LCMS Mass: 957.0 (M<sup>+</sup>)。 10

【0446】

実施例 5: 3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル)ベンズアミド塩酸塩 (化合物 1-5);

【0447】

【化 47】



20

【0448】

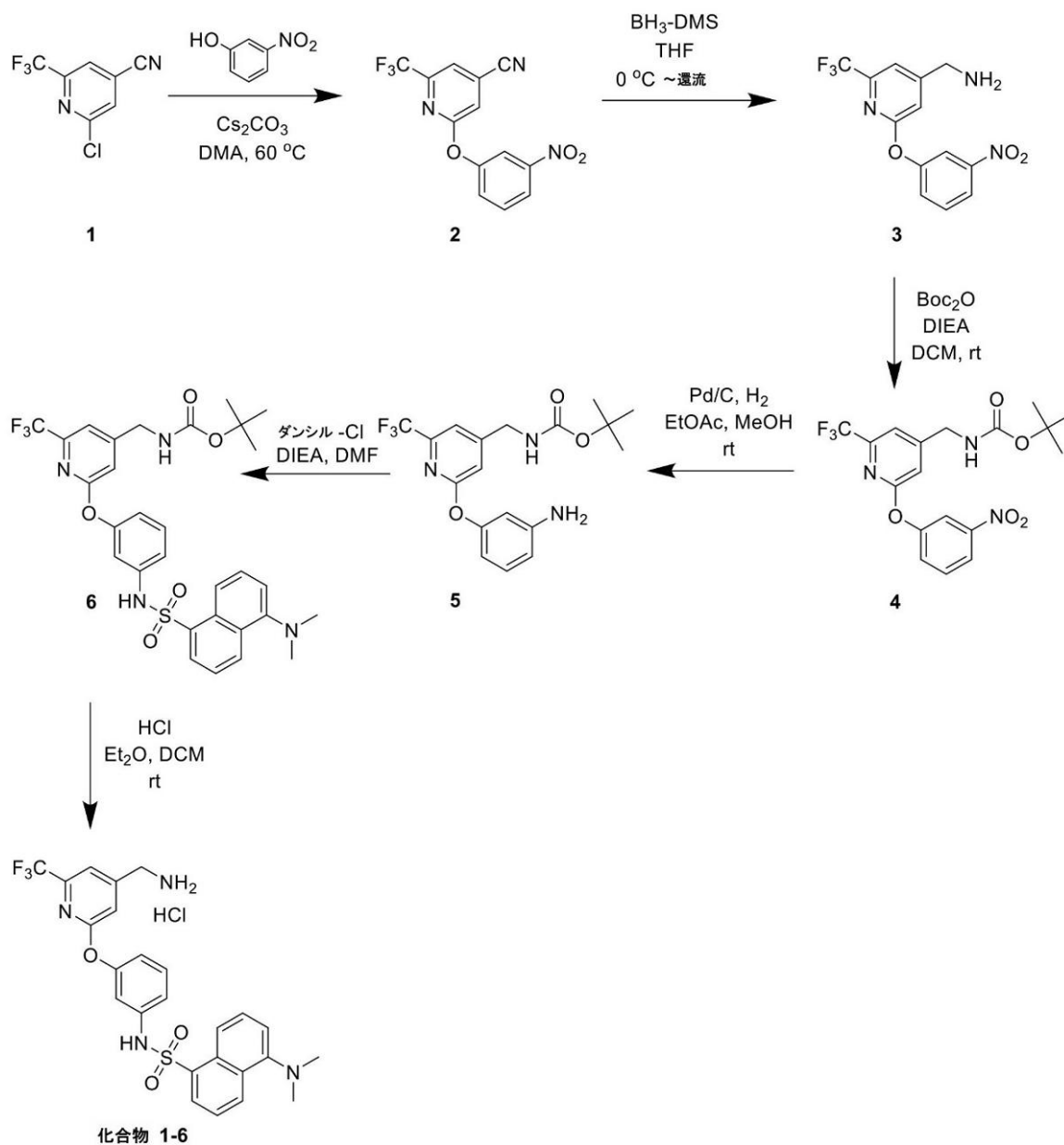
表題化合物 (1-5) を、工程 1 の 7-アミノ-4-メチルクマリンを使用して、実施例 1 のための手順を使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.76 (s, 1H), 8.50 - 8.75 (brs, 3H), 7.70 - 7.95 (m, 6H), 7.66 (m, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); LCMS Mass: 470.0 (M<sup>+</sup> + 1)。 30

【0449】

実施例 6: N-(3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-5-(ジメチルアミノ)ナフタリン-1-スルホンアミド塩酸塩 (化合物 1-6)

【0450】

## 【化 4 8】



10

20

30

50

## 【 0 4 5 1】

<工程 1 : 2 - ( 3 - ニトロフェノキシ ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) イソニコチノニト릴 ( 2 ) >

2 - クロロ - 6 - ( トリフルオロメチル ) イソニコチノニト릴 1 ( 1 g、4.84 mmol)、3 - ニトロフェノール ( 1.35 g、9.7 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 4.73 g、14.5 mmol) および DMA ( 24 mL) の攪拌混合物を、 $60^\circ\text{C}$  で 1.5 時間加熱した。反応混合物を水とブラインで希釈し、次に EtOAc ( 4 × 30 mL) で抽出した。結合させた有機層を水、次にブラインで洗浄し、乾燥させ (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し ( シリカゲル ; ヘキサン中の 0 - 40 % の EtOAc で溶出 )、固形物として化合物 2 ( 750 mg、50 % ) を得た。

40

## 【 0 4 5 2】

<工程 2 : ( 2 - ( 3 - ニトロフェノキシ ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メタンアミン ( 3 ) >

$0^\circ\text{C}$  で THF ( 7 mL) 中のニト릴 2 ( 744 mg、2.41 mmol) の攪拌溶液に、ボラン - 硫化ジメチル ( THF 中の 2 M 溶液、2.77 mL、5.54 mmol) を

50

滴加した。混合物を室温に暖めて、次に60 で1.5時間加熱した。混合物をRTに冷まし、次にMeOH(3mL)で注意深くクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて、オレンジ色の油として化合物3を得て、それはさらに精製されることはなかった。LCMS Mass: 314.0 (M<sup>+</sup> + 1)。

## 【0453】

<工程3: tert-ブチル((2-(3-ニトロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(4)>

0 でアミン3(760mg)、ジ-tertブチルジカルボナート(622mg、4.85mmol)およびDCM(12mL)の攪拌混合物に、DIEA(1.27mL、7.30mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、16時間攪拌した。混合物を水とブラインで希釈し、次にDCM(3×30mL)で抽出した。結合させた有機層を、水性1M HCl(2×20mL)、1:1の水/ブライン(5×20mL)で洗浄し、次に乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル;ヘキサン中の0-40%のEtOAcで溶出)、油として化合物4(505mg、2工程にわたり51%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 8.11-8.13(m, 2H), 7.70-7.80(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.21(m, 1H), 4.20-4.30(m, 2H), 1.38(s, 9H); LCMS Mass: 414.0 (M<sup>+</sup> + 1)。

10

## 【0454】

<工程4: tert-ブチル((2-(3-アミノフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(5)>

化合物4(459mg、1.11mmol)、炭素(触媒反応、10mol%)上の10wt%のPd、およびEtOAc:MeOH(1:1、12mL)の混合物を、RTで、H<sub>2</sub>ガスの1大気下で攪拌した。3時間後に、混合物をセライトで濾過し、セライトパッドを追加のEtOAc:MeOH(1:1、100mL)で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、黄色の油として化合物5(511mg)を得て、さらなる精製は行わなかった。LCMS Mass: 328.0 (MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)。

20

## 【0455】

<工程5: tert-ブチル((2-(3-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(6)>

0 で、化合物5(430mg)、ダンシルクロリド(393mg、1.46mmol)、およびDMFの攪拌混合物に、DIEA(390μL、2.24mmol)を加えた。混合物を室温に暖めて、16時間攪拌した。混合物を水とブラインで希釈し、次にEtOAcで繰返し抽出した。結合させた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル;ヘキサン中の0-40%のEtOAc、その後DCM中の0-10%のEtOAcで溶出)、黄色油として化合物6(378mg、2工程にわたり56%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 10.86(br s, 1H), 8.43(m, 1H), 8.32(m, 1H), 8.18(m, 1H), 7.50-7.62(m, 3H), 7.47(m, 1H), 7.20-7.30(m, 2H), 6.90(m, 1H), 6.68-6.94(m, 3H), 4.15-4.25(m, 2H), 2.79(s, 6H), 1.35(s, 9H); LCMS Mass: 617.0 (M<sup>+</sup> + 1)。

30

40

## 【0456】

<工程6: N-(3-((4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド塩酸塩(化合物1-6)>

RTでDCM(6mL)中の6(375mg、0.608mmol)の攪拌混合物に、Et<sub>2</sub>O(6mL、12.0mmol)中の2M HClを加え、混合物をRTで4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、白色固形物として表題化合物1-6(274mg

50



よびDMF (0.5 mL)の攪拌溶液に、DIEA (18  $\mu$ L、1.07 mmol)を滴加し、その混合物をRTで25分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次に水とブラインで希釈し、その後にEtOAc (3 x 10 mL)で抽出した。結合させた有機層を、水性飽和1M HCl (2 x 4 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製して (シリカゲル; ヘキサン中の0 - 100%のEtOAcで溶出)、白色固形物として化合物2 (214 mg、57%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 12.35 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.80 - 7.95 (m, 2H), 7.60 - 7.78 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.23 - 7.43 (m, 6H), 7.14 (m, 1H), 4.20 - 4.40 (m, 5H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 4H), 2.55 - 2.65 (m, 2H); LCMS Mass: 696.0 (M<sup>+</sup> - 1)。

10

## 【0461】

<工程3: 3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - N - (21 - (FG-bead) - 10, 17, 21 - トリヒドロキシ - 7 - オキシ - 12, 15 - ジオキサ - 3, 4 - ジチア - 8, 19 - ジアザヘンイコシル)ベンズアミド (化合物1 - 7)>

化合物1 - 7は、以下の方法で調製され、そのまま使用された; NH<sub>2</sub>誘導体化高性能磁性ナノ粒子ビーズ (FG-beads; 200から300 nmol/mgのNH<sub>2</sub>を含有)を、Nacalai USA, San Diego CA (カタログ番号: TAS 8848N1130; 脱イオン水中の20 mg/mLの懸濁液の1 mL)から得た。

20

## 【0462】

NH<sub>2</sub>誘導体化FG-beads 3 (0.25 mLの脱イオン水中に5 mg)を、1.5 mLのマイクロチューブに入れた。その混合物をRTで5分間、15,000 x gで遠心分離にかけた。チューブを磁石の上に置き、上清を取り除いて捨てた。以下の洗浄手順を3回行った: ビーズを分散させるためにDMF (1 mL)を添加し、混合物をRTで5分間、15,000 x gで遠心分離にかけた。チューブを磁石の上に置き、上清を取り除いて捨てた。

## 【0463】

RTで5 mgのFG-beads 3を含むチューブに、DMF (400  $\mu$ L)を加え、次に化合物2 (DMF 0.02 mmol中の0.1 Mの溶液の200  $\mu$ L)を加えた。1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水化物 (HOBt) (DMF、0.1 mmol中の0.5 Mの溶液の200  $\mu$ L)を加え、次に1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) (DMF、0.1 mmol中の0.5 Mの溶液の200  $\mu$ L)を加えた。チューブに封をし、RTで一晩、優しく回転させた。混合物を5分間、15,000 x gで遠心分離にかけ、次にチューブを磁石の上において、上清を取り除いて捨てた。以下の洗浄手順を3回行った: ビーズを分散させるためにDMF (1 mL)を添加し、混合物をRTで5分間、15,000 x gで遠心分離にかけた。チューブを磁石の上に置き、上清を取り除いて捨てた。

30

## 【0464】

FG-beadsに付いた未反応のNH<sub>2</sub>基をアセチル化 (キャップ付加) するために、得られた誘導体化FG-beadsを、RTでDMF (1 mL)中の20%の無水酢酸に再懸濁し、チューブに封をして1時間、優しく回転させた。混合物を5分間、15,000 x gで遠心分離にかけ、次にチューブを磁石の上において、上清を取り除いて捨てた。以下の洗浄手順を3回行った: ビーズを分散させるためにDMF (1 mL)を添加し、混合物をRTで5分間、15,000 x gで遠心分離にかけた。チューブを磁石の上に置き、上清を取り除いて捨てた。

40

## 【0465】

得られた誘導体化FG-beadsを、RTでDMF (1 mL)中の30%のピペリジンに再懸濁し、チューブに封をして30分間、優しく回転させた。混合物を5分間、15

50

, 000 x g で遠心分離にかけ、次にチューブを磁石の上において、上清を取り除いて捨てた。以下の洗浄手順を3回行った：DMF (1 mL) を加えてビーズを分散させた。その混合物をRTで5分間、15,000 x g で遠心分離にかけた。チューブを磁石の上に置き、上清を取り除いて捨てた。さらなる洗浄手順を3回行った：ビーズを分散させるために水 (1 mL) 中の50%のメタノールを加え、混合物をRTで5分間、15,000 x g で遠心分離にかけた。チューブを磁石の上に置き、上清を取り除いて捨てた。

## 【0466】

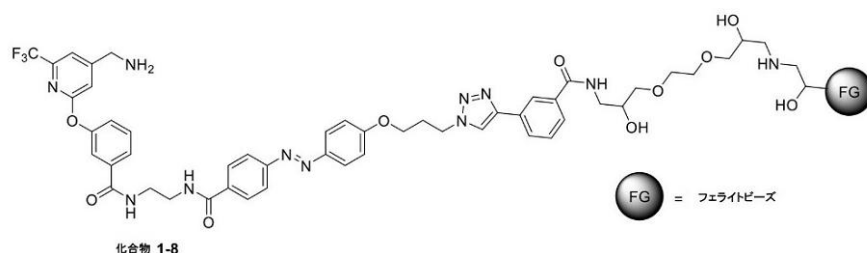
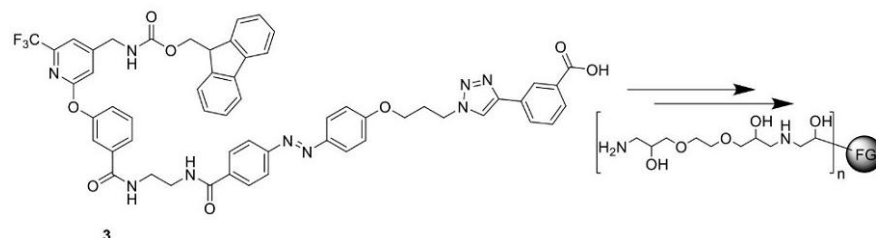
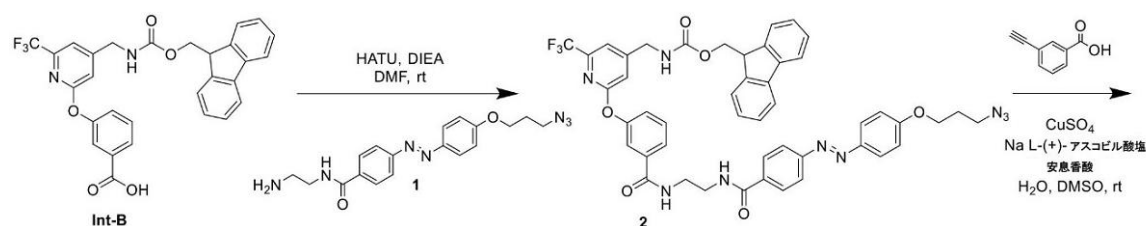
得られた化合物1-7を、50%のメタノール(0.5 mL)に再懸濁し、使用前に最大1ヶ月間まで、4°Cで保管した。

## 【0467】

実施例8：(E)-3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ-N-(2-(4-(4-(3-(4-(3-(3-(2-(3-(2-(FG-bead)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ)エトキシ)-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)ジアゼニル)ベンズアミド)エチル)ベンズアミド(化合物1-8)

## 【0468】

## 【化50】



## 【0469】

<工程1：(E)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-(3-(2-(4-(4-(3-アジドプロポキシ)フェニル)ジアゼニル)ベンズアミド)エチル)カルバモイル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(2)>

RTでDMF(6 mL)中のInt-B(500 mg、0.935 mmol)の攪拌溶

液に、HATU (380 mg、1.0 mmol) を加え、その混合物を室温で20分間、  
 攪拌した。(E)-N-(2-アミノエチル)-4-{2-[4-(3-アジドプロポキ  
 シ)フェニル]ジアゼニル}ベンズアミド塩酸塩1 (Sigma-Aldrich, US  
 A; カタログ番号771139) (378 mg、0.935 mmol) およびDIEA (488  $\mu$ L、2.80 mmol) を加え、その混合物をRTで16時間攪拌した。反応混  
 合物を水で希釈し、EtOAcで繰り返し抽出した。結合させた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、  
 濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、4:1のMeOH:EtOAcを用いた研和により精製して、黄色固形物として化合物2 (610 mg、74%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 8.74 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.97-8.03 (m, 3H), 7.84-7.92 (m, 6H), 7.76 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 5H), 7.12-7.18 (m, 3H), 4.27-4.40 (m, 4H), 4.10-4.26 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 2H); LCMS Mass: 884.0 (M<sup>+</sup>+1)。

10

20

30

40

## 【0470】

<工程2: (E)-3-(1-(3-(4-(4-(2-(3-(4-(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)エチル)カルバモイル)フェニル)ジアゼニル)フェノキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)安息香酸(3)>

化合物2 (200 mg、0.226 mmol)、3-エチニル安息香酸 (35 mg、0.242 mmol)、CuSO<sub>4</sub> (触媒反応、1.25 mol%)、ナトリウムL-(+)-アスコビル酸塩 (触媒反応、25 mol%)、安息香酸 (触媒反応、10 mol%)、DMSO (3 mL)、および水 (1 mL) の混合物を、RTで16時間攪拌した。その混合物に、3-エチニル安息香酸 (30 mg、0.205 mmol)、追加のCuSO<sub>4</sub> (触媒反応、1.25 mol%)、ナトリウムL-(+)-アスコビル酸塩 (触媒反応、25 mol%)、および安息香酸 (触媒反応、10 mol%) を加えた。反応混合物を45 で2時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮させ、次にDMSO (4 mL) で希釈した。混合物を分取逆相HPLC (Waters X Terra (登録商標) Prep MS C-18 OBD 5  $\mu$ M 50 x 100 mm カラム; 18分間、0.1%のTFAを含む25-100%のMeCN/H<sub>2</sub>Oで、次に8分間、100%のMeCN/H<sub>2</sub>Oで溶出) で精製して、黄色固形物として化合物3 (58 mg、25%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 8.80 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.97-8.10 (m, 4H), 7.83-7.90 (m, 7H), 7.75 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.25-7.43 (m, 5H), 7.10-7.15 (m, 3H), 4.56-4.62 (m, 2H), 4.26-4.38 (m, 4H), 4.10-4.24 (m, 3H), 3.41-3.48 (m, 4H), 2.35-2.44 (m, 2H); LCMS Mass: 1031.0 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【0471】

<工程3: (E)-3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(2-(4-(4-(3-(4-(3-(2-(3-(FG-bead)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ)エトキシ)-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)フェニル)ジアゼニル)ベンズアミド)エチル)ベンズアミド(化合物1-8)>

表題化合物(1-8)を、実施例7、工程3に記載される手順を使用して、化合物3から調製した。調製した化合物1-8はそのまま使用された。

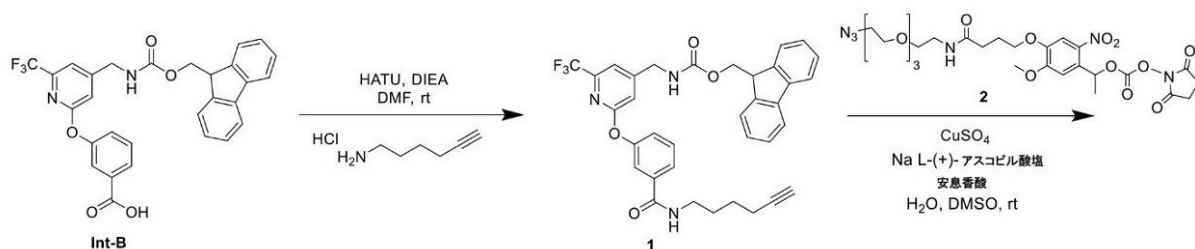
## 【0472】

50

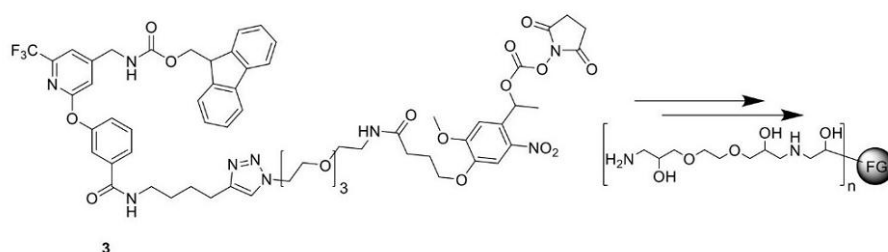
実施例 9 : 1 - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンズアミド ) プチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) エトキシ ) エチル ) アミノ ) - 4 - オキソプロトキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( F G - b e a d s ) - エチル ) アミノ ) プロポキシ ) エトキシ ) プロピル ) カルバミン酸 ( 化合物 1 - 9 )

【 0 4 7 3 】

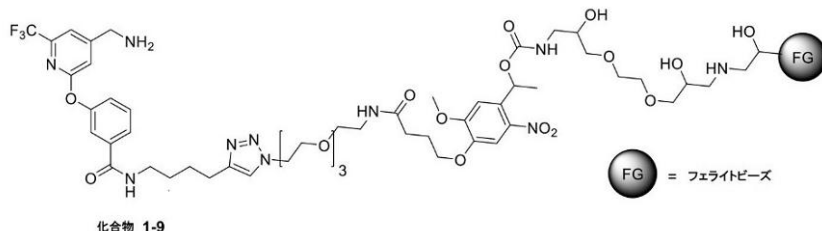
【 化 5 1 】



10



20



30

【 0 4 7 4 】

< 工程 1 : ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル ( ( 2 - ( 3 - ( ヘキシシン - 5 - イン - 1 - イルカルバモイル ) フェノキシ ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メチル ) カルバミン酸 ( 1 ) >

表題化合物 ( 1 ) ( 1 0 4 m g 、 8 2 % ) を、ヘキシシン - 5 - イン - 1 - アミン塩酸塩を使用して、実施例 8、工程 1 のための手順を使用して調製した。<sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8 . 5 2 ( m , 1 H ) , 8 . 0 3 ( m , 1 H ) , 7 . 8 5 - 7 . 9 0 ( m , 2 H ) , 7 . 6 2 - 7 . 7 4 ( m , 4 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 5 4 ( m , 2 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 4 3 ( m , 5 H ) , 7 . 1 4 ( m , 1 H ) , 4 . 2 8 - 4 . 4 0 ( m , 4 H ) , 4 . 2 3 ( m , 1 H ) , 3 . 2 0 - 3 . 2 8 ( m , 2 H ) , 2 . 7 5 ( m , 1 H ) , 2 . 1 2 - 2 . 2 0 ( m , 2 H ) , 1 . 5 1 - 1 . 6 2 ( m , 2 H ) , 1 . 4 0 - 1 . 5 0 ( m , 2 H ) ; L C M S M a s s : 6 1 4 . 0 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

40

【 0 4 7 5 】

< 工程 2 : ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル ( ( 2 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 - ( 1 6 - ( 4 - ( 1 - ( ( ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) エチル ) - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ ) - 1 3 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 1 2 - アザヘキサデシル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) プチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イ

50

ル)メチル)カルバミン酸(3)>

化合物1(25mg、0.041mmol)、1-(4-(1-アジド-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザヘキサデカン-16-イル)オキシ)-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチル(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)炭酸塩(PC Azido-NHS Ester; Click Chemistry Tools, Scottsdale AZ, USA; カタログ番号1161)(26mg、0.041mmol)、CuSO<sub>4</sub>(触媒反応、1.25mol%)、ナトリウムL-(+)-アスコビル酸塩(触媒反応、25mol%)、安息香酸(触媒反応、10mol%)、DMSO(2mL)、および水(0.4mL)の混合物を、RTで4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮させ、次にDMSOで希釈した。混合物を分取逆相HPLC(Waters XTerra(登録商標)Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mmカラム; 0.1%のTFAを含む0-100%のMeCN/H<sub>2</sub>Oで溶出)で精製して、固形物として化合物3(21mg、41%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 8.51(br m, 1H), 8.03(br m, 1H), 7.85-7.94(m, 3H), 7.78(m, 1H), 7.60-7.75(m, 4H), 7.57(m, 1H), 7.47-7.53(m, 2H), 7.26-7.42(m, 5H), 7.12-7.15(m, 2H), 6.27(m, 1H), 4.32-4.42(m, 4H), 4.28-4.31(m, 2H), 4.21(m, 1H), 4.00-4.07(m, 2H), 3.92-3.96(m, 3H), 3.70-3.90(m, 5H), 3.39-3.44(m, 6H), 3.32-3.37(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 3.12-3.19(m, 2H), 2.74(s, 3H), 2.55-2.64(m, 2H), 2.19-2.24(m, 2H), 1.90-1.98(m, 2H), 1.67-1.71(m, 3H), 1.50-1.63(m, 4H); LCMS Mass: 1254.0(M<sup>+</sup>)。 10

【0476】

<工程3: 1-(4-(4-(2-(2-(4-(4-(3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアミド)ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)エチル)アミノ)-4-オキソソプトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチル(2-ヒドロキシ-3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-2-(FG-bead)-エチル)アミノ)プロポキシ)エトキシ)プロピル)カルバミン酸(化合物1-9)> 30

表題化合物(1-9)は、実施例7、工程3のための手順を使用して、その手順への以下の重要な修正を用いて、化合物3から調製されてもよい; 記載されたHOBt/EDC媒介アミドカップリングの代わりに、化合物3は、加熱の有無に関わらず、DMFなどの溶媒の存在下で、NH<sub>2</sub>誘導体化FG-beadsを用いて直接処理されてもよい。調製した化合物1-9はそのまま使用してもよい。

【0477】

実施例10: 3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(3-(1,1,2,2-テトラ-<sup>3</sup>H-エチル)フェニル)ベンズアミド(化合物1-12)

【0478】

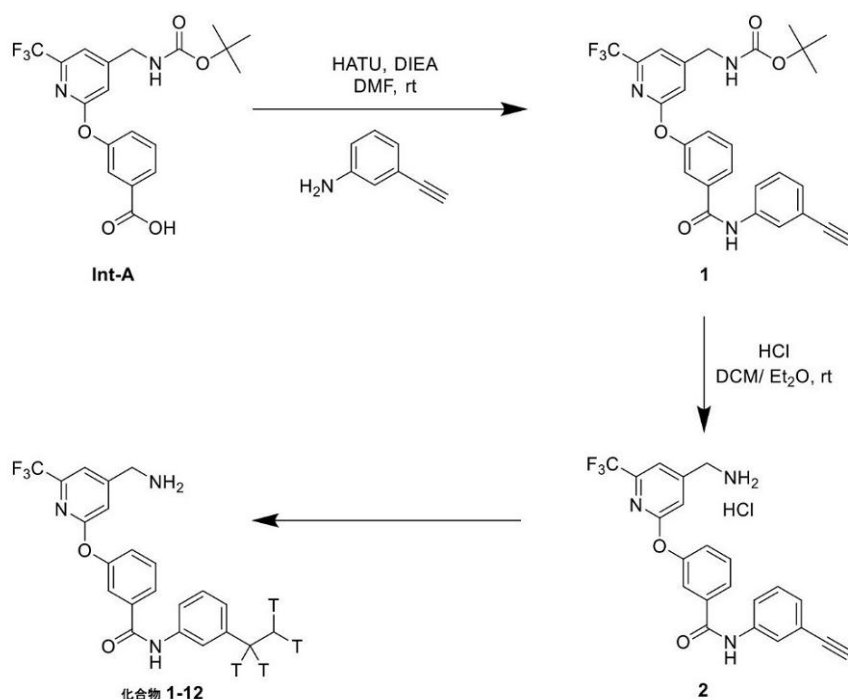
10

20

30

40

## 【化52】



10

20

## 【0479】

<工程1: tert-ブチル((2-(3-(3-エチニルフェニル)カルバモイル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(1)>

室温でDMF(13mL)中のInt-A(1g、2.43mmol)の攪拌溶液に、HATU(1.85g、4.86mmol)を加え、その混合物を室温で20分間、攪拌した。混合物を0に冷まし、および3-エチニルアニリン(341mg、2.91mmol)とDIEA(1.27mL(7.29mmol))を加えた。混合物を室温に暖めて、1時間攪拌した。混合物を水とブラインの混合物で希釈した。混合物をEtOAcで繰り返し抽出し、結合させた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製して(シリカゲル;ヘキサン中の0-65%のEtOAcで溶出)、淡黄色油として化合物1(1g、81%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 10.35(s, 1H), 7.10-8.00(m, 11H), 4.18-4.27(m, 3H), 1.36(s, 9H)。

30

## 【0480】

<工程2: 3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ-N-(3-エチニルフェニル)ベンズアミド塩酸塩(2)>

RTでDCM(5.4mL)中の1(278mg、0.54mmol)の攪拌混合物に、Et<sub>2</sub>O(5.4mL、10.8mmol)中の2M HClを加え、混合物をRTで16時間攪拌した。Et<sub>2</sub>O(1.35mL、2.70mmol)中の追加の2M HClを加え、混合物をさらに2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、白色固形物として化合物2(230mg、95%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 10.45(s, 1H), 8.67(br s, 3H), 7.20-8.00(m, 10H), 4.20-4.40(m, 3H); LCM Mass: 412.0(M<sup>+</sup>+1)。

40

## 【0481】

<工程3: 3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ-N-(3-(1,1,2,2-テトラ-<sup>3</sup>H-エチル)フェニル)ベン

50

ズアミド (化合物 1 - 12) >

炭素 (0.4 mg) 上の 10% のパラジウムをトリチウム反応槽に加え、その後に DMF (0.3 mL) 中の化合物 2 (0.4 mg) の溶液を加えた。反応槽をトリチウム線に取り付け、-200 においてトリチウムガスで 0.5 の大気に加圧した。その溶液を RT で 30 分間攪拌し、次に -200 に冷却し、余分なガスを除去した。反応フラスコを MeOH で数回すすぎ、セライトパッドに通して各 MeOH を洗浄した。結合させた MeOH 溶液を減圧下で濃縮した。粗製物質 (21 mCi) を、セミ分取逆相 HPLC により精製して、化合物 1 - 12 (8 mCi、>99% 純粋) を得て、これを EtOH に溶解させた。比活性は質量分光法によって測定される 58 Ci/mmol であると判定された。

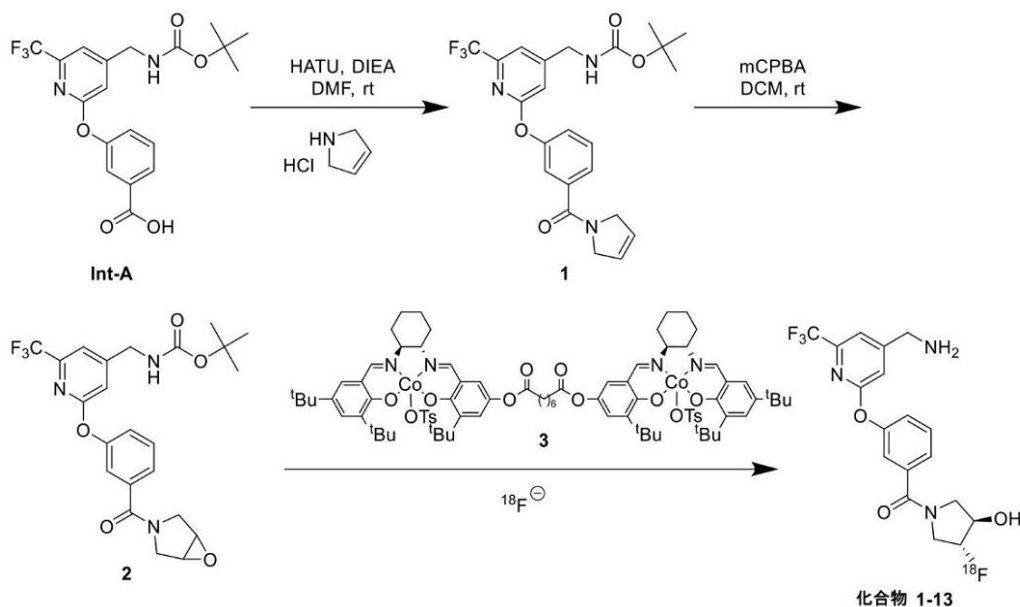
10

【0482】

実施例 11: (3 - ((4 - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)フェニル)((3R, 4R) - 3 - <sup>18</sup>Fフルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)メタノン塩酸塩 (化合物 1 - 13)

【0483】

【化53】



20

30

【0484】

<工程 1: tert - ブチル ((2 - (3 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - カルボニル)フェノキシ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)メチル)カルバミン酸 (1) >

RT で DMF (4 mL) 中の Int - A (500 mg、1.21 mmol) の攪拌溶液に、HATU (460 mg、1.21 mmol) を加え、混合物を RT で 20 分間攪拌した。2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール塩酸塩 (141 mg、1.33 mmol) および DIEA (632 μL、3.63 mmol) を加えて、混合物を RT で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を、水とブラインの混合物で希釈した。混合物を EtOAc で繰り返し抽出し、結合させた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製し (シリカゲル; ヘキサン中の 0 - 80% の EtOAc で溶出)、無色の油として化合物 1 (443 mg、79%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>): 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 4H), 4.17 - 4.20 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); LCMS Mass: 408.0 (MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)。

40

50

## 【0485】

<工程2: tert-ブチル((2-(3-(6-オキサ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(2)>

RTでDCM中の化合物1(50mg、0.108mmol)の攪拌溶液に、mCPBA(70%; 330mg、1.35mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水性Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>で希釈し、次に飽和水性NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水性Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>で洗浄し、次に飽和水性NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製して(シリカゲル; ヘキサン中の-80%のEtOAcで溶出)、白色固形物として化合物2(30mg、59%)を得た。LCMS Mass: 424.0(MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)。

10

## 【0486】

<工程3: (3-((4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)((3R,4R)-3-<sup>18</sup>Fフルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン塩酸塩(化合物1-13)>

Chromafix PS-HCO<sub>3</sub>カートリッジを、H<sub>2</sub>O(10mL)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10mLのH<sub>2</sub>O中に260mg)で、次にH<sub>2</sub>O(10mL)で、前もって整えた。次に、カートリッジに水性[<sup>18</sup>F]フッ化物](2.5mLのH<sub>2</sub>O中)(Siemens Eclipse cyclotron製造)を載せ、使用直前に調製されたMeOH(1mL)中の(S,S,S,S)-(結合サレン)Co<sub>2</sub>(OTs)<sub>2</sub>複合体3(20mg)(T.J.A.Graham et al, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 5291-4に記載の手順を使用して調製)の溶液で溶出した。混合物を、N<sub>2</sub>の流れ下で、40℃で濃縮乾固した。乾燥した(S,S,S,S)-(結合サレン)Co<sub>2</sub>(OTs)<sup>18</sup>F複合体をRTに冷まし、次に無水MeCN(0.5mL×2)を加え、60℃で加熱して乾燥させた。乾燥した(S,S,S,S)-(結合サレン)Co<sub>2</sub>(OTs)<sup>18</sup>F複合体をRTに冷まし、MeCN(0.5mL)中の化合物2(12mg)の溶液を加えて、混合物を60℃で25分間加熱した。混合物をH<sub>2</sub>O(1mL)でクエンチし、ろ過し、セミ分取逆相HPLC(Agilent Eclipse XDB-フェニル 逆相カラム、9.4×250mm、5μm、流速5mL/分、および30分にわたりH<sub>2</sub>O中の40%のMeCNで溶出、R<sub>t</sub>17.9分)で精製した。得られたN-Boc保護<sup>18</sup>F標識生成物を、1Mのギ酸アンモニウム溶液(20mL)で希釈し、light C-18カートリッジに載せて、EtOH(1mL)で溶出した。得られた溶液を50℃で濃縮した。4MHCl(0.1mL)を加え、混合物を5分間攪拌した。水性の2M NaOHを使用してpHを中和した。Agilent Eclipse XDB-フェニル逆相カラム(4.6×150mm、5μm)を分析に使用し、MeCN/H<sub>2</sub>O(流速: 1mL/分; t=0-2分: H<sub>2</sub>O中の5%のMeCN、t=2-13分: H<sub>2</sub>O中の5-95%のMeCN、t=12-13分: H<sub>2</sub>O中の95-5%のMeCN、およびt=13-14分: H<sub>2</sub>O中の5%のMeCN; R<sub>t</sub>7.1分)で溶出した。トレーサーは、それぞれの基準の保持時間と一致し、および95%の放射化学的純度を上回り、0.75-3.2mCiが得られた(0.3-1.3%の放射化学的収率、TOIで修正された減衰、110分の合成時間)。

20

30

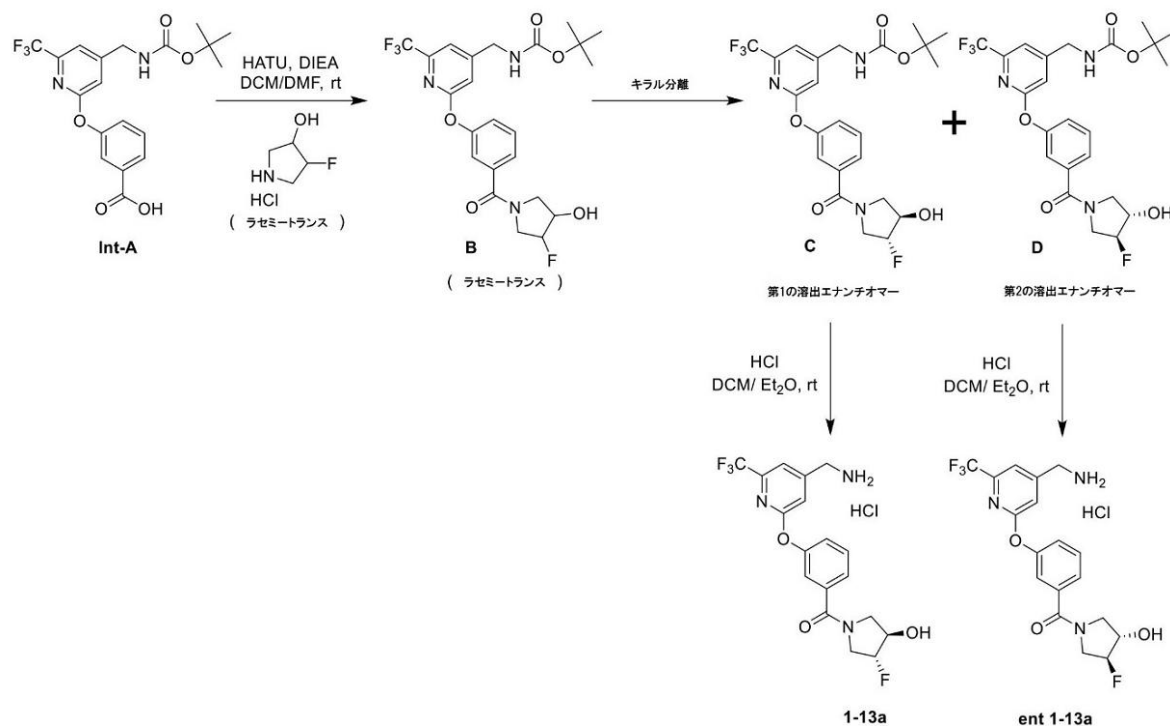
40

## 【0487】

実施例12: (R,R)-トランス-(3-((4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン塩酸塩(1-13a)

## 【0488】

## 【化54】



10

20

## 【0489】

<工程1：ラセミ-トランス-tert-ブチル((2-(3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(B)>

2つの別個の同等の反応バッチを以下のように作った：DCM/DMF(3:1、11 mL)の混合物中のInt-A(750 mg、1.82 mmol)の攪拌溶液に、HATU(1.0 g、2.63 mmol)を加え、混合物をRTで20分間攪拌した。ラセミ-トランス-4-フルオロ-3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩(Synthonix; 304 mg、2.14 mmol)とDIEA(938 mg、7.27 mmol)を加え、混合物をRTで2.5時間攪拌した。この時点で、両方の反応バッチを組み合わせ、DCMを減圧下で蒸発させた。残りの反応混合物を、水(200 mL)とEtOAc(200 mL)に分割した。有機層を分離させ、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、その後減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製し(シリカゲル;ヘキサン中で10-100%のEtOAcで溶出)、白色固形物として化合物B(1.58 g、87%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.60(m, 1H), 7.47-7.56(m, 2H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.14(s, 1H), 5.56(m, 1H), 4.93(m, 1H), 4.10-4.30(m, 3H), 3.45-3.90(m, 4H), 1.38(s, 9H); LCMS Mass: 522.0 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )。 30

30

40

## 【0490】

<工程2：(R,R)-トランス-tert-ブチル((2-(3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(C)、および(S,S)-トランス-tert-ブチル((2-(3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(D)>

化合物C(102 mg)および化合物D(88 mg)は共に、キラルHPLC分離(Chiral Pak ADH、250 x 20 mm、5  $\mu\text{m}$ カラム、10%のMeOH:イ 50

50

ソプロパノール(1:1)および90%のヘキサン(0.1%のDEAを含有)により均一濃度で溶出、流速18mL/分)により化合物B(300mg、0.60mmol)から得られ、化合物Cを最初に溶出し、化合物Dを2番目に溶出した。

## 【0491】

化合物C:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.45 - 3.90 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); LCMS Mass: 500.0 ( $M^+ + 1$ )。キラルHPLC分析:  $R_t = 11.84$ 分 (Chiral Pak ADH、250×4.6mm、5 $\mu$ mカラム、25分にわたり10%のMeOH:EtOH(1:1)および90%のヘキサン(0.1%のDEAを含有)により均一濃度で溶出; 流速1.0mL/分)。

10

## 【0492】

化合物D:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.45 - 3.90 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); LCMS Mass: 500.0 ( $M^+ + 1$ )。キラルHPLC分析:  $R_t = 14.71$ 分 (Chiral Pak ADH、250×4.6mm、5 $\mu$ mカラム、25分にわたり10%のMeOH:EtOH(1:1)および90%のヘキサン(0.1%のDEAを含有)により均一濃度で溶出; 流速1.0mL/分)。

20

## 【0493】

<工程3: (S, S)-トランス-(3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル(3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン塩酸塩(化合物ent-13a)>

RTでDCM(2mL)中の化合物D(87mg、0.174mmol)の攪拌溶液に、Et<sub>2</sub>O(2.0mL、4.0mmol)中の2M HClを加え、混合物をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、白色固形物として表題化合物(77mg、100%mmol)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.61 (br s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 5.57 (br m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12 - 4.30 (br m, 3H), 3.30 - 3.92 (m, 4H); LCMS Mass: 400.0 ( $M^+ + 1$ )。

30

## 【0494】

<工程4: (R, R)-トランス-(3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル(3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン塩酸塩(1-13a)>

RTでDCM(2mL)中の化合物C(102mg、0.204mmol)の攪拌溶液に、Et<sub>2</sub>O(2.0mL、4.0mmol)中の2M HClを加え、混合物をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、白色固形物として表題化合物(102mg、100%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.61 (br s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 5.62 (br m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12 - 4.30 (br m, 3H), 3.30 - 3.92 (m, 4H); LCMS Mass: 400.0 ( $M^+ + 1$ )。

40

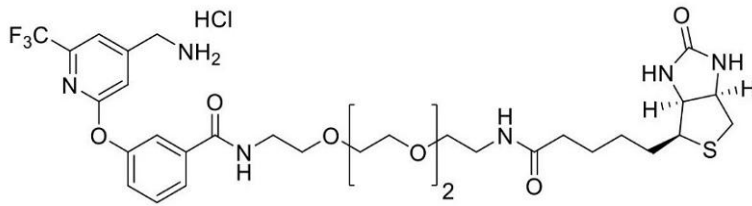
## 【0495】

実施例13: 3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(13-オキソ-17-(3aS, 4S, 6aR)-2-オキソソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-3,6,9-トリオキサ-12-アザヘプタデシル)ベンズアミド塩酸塩(化合物1-19)

50

【 0 4 9 6 】

【 化 5 5 】



化合物 1-19

10

【 0 4 9 7 】

表題化合物 ( 1 - 1 9 ) は、実施例 1 のための手順を使用して、工程 1 の N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エチル ) - 5 - ( ( 3 a S , 4 S , 6 a R ) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - イル ) ペンタンアミド ( EZ - Link ( 商標 ) Amine - PEG 3 - Biotin ; ThermoFisher Scientific , USA ; カタログ番号 2 1 3 4 7 ) を使用して調製された。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 \text{ MHz } , \text{ DMSO } - d\_6 ) : 8 . 6 4 ( m , 1 \text{ H } ) , 8 . 6 1 ( \text{ br s } , 3 \text{ H } ) , 7 . 8 0 - 7 . 9 0 ( m , 2 \text{ H } ) , 7 . 7 8 ( m , 1 \text{ H } ) , 7 . 6 5 ( m , 1 \text{ H } ) , 7 . 5 6 ( m , 1 \text{ H } ) , 7 . 5 0 ( s , 1 \text{ H } ) , 7 . 3 7 ( m , 1 \text{ H } ) , 6 . 3 9 ( \text{ br s } , 2 \text{ H } ) , 4 . 3 0 ( m , 1 \text{ H } ) , 4 . 2 1 - 4 . 2 4 ( m , 2 \text{ H } ) , 4 . 1 2 ( m , 1 \text{ H } ) , 3 . 6 5 - 3 . 9 0 ( \text{ br m } , 8 \text{ H } ) , 3 . 3 4 - 3 . 4 1 ( m , 5 \text{ H } ) , 3 . 0 4 - 3 . 1 8 ( m , 4 \text{ H } ) , 2 . 8 2 ( m , 1 \text{ H } ) , 2 . 5 7 ( m , 1 \text{ H } ) , 2 . 0 4 - 2 . 0 7 ( m , 2 \text{ H } ) , 1 . 6 0 ( m , 1 \text{ H } ) , 1 . 3 5 - 1 . 5 3 ( m , 3 \text{ H } ) , 1 . 2 0 - 1 . 3 0 ( m , 2 \text{ H } ) ; \text{ LCM S Mass } : 7 1 3 . 0 ( \text{ M } ^ + + 1 ) 。

20

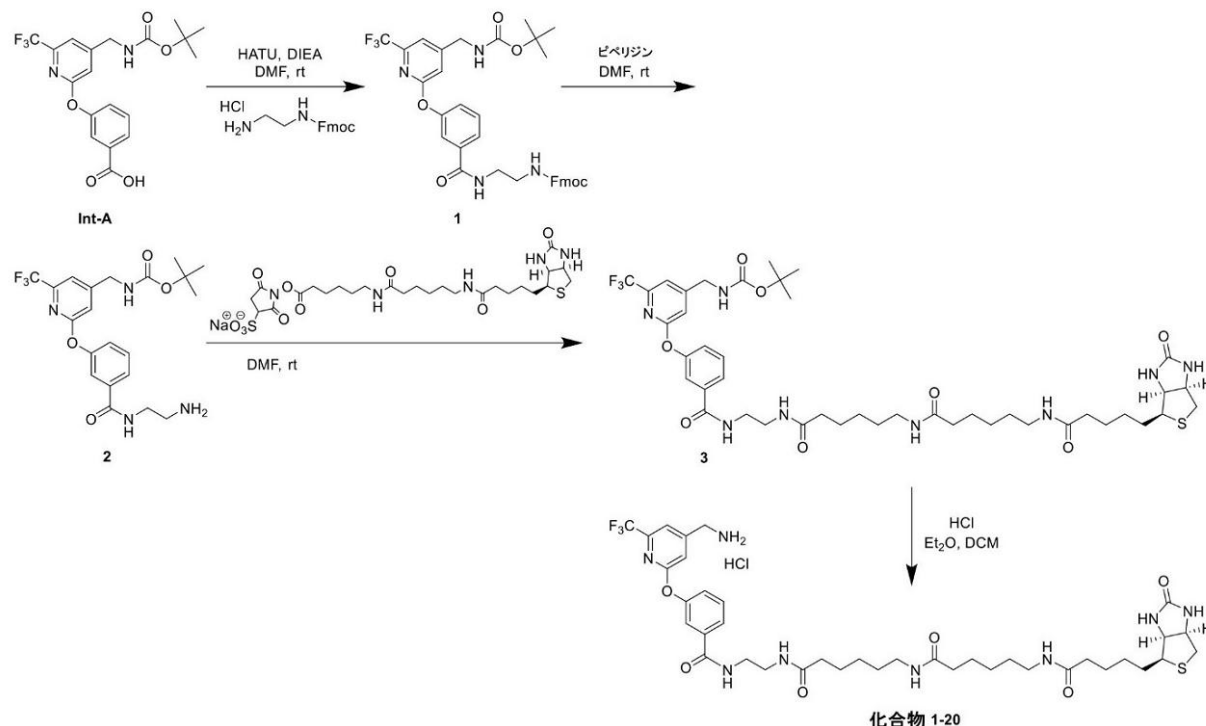
【 0 4 9 8 】

実施例 1 4 : 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( 2 - ( 6 - ( 6 - ( 5 - ( ( 3 a S , 4 S , 6 a R ) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - イル ) ペンタンアミド ) ヘキサンアミド ) ヘキサンアミド ) エチル ) ベンズアミド塩酸塩 ( 化合物 1 - 2 0 )

30

【 0 4 9 9 】

## 【化56】



10

20

## 【0500】

<工程1：tert-ブチル（（2-（3-（（2-（3-（（9H-フルオレン-9-イル）メチル）カルバモイル）エチル）フェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）メチル）カルバミン酸（1）>

RTでDCM（5 mL）とDMF（4 mL）の混合物中のInt-A（500 mg、2.1 mmol）の攪拌溶液に、HATU（920 mg、2.42 mmol）を加え、混合物をRTで20分間攪拌した。（9H-フルオレン-9-イル）メチル（2-アミノエチルカルバマート）塩酸塩（463 mg、1.45 mmol）と、DIEA（632 μL、3.63 mmol）を加えて、混合物をRTで1時間攪拌した。反応混合物を、水、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインの混合物で希釈した。混合物を繰り返しDCMで抽出した。結合させた有機層を、水と水性の2 M HClの混合物で洗浄し、その後に分離させ、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物をDCMを用いた研和によって精製し、白色固形物として化合物1（320 mg、39%）を得た。LCMS Mass：677.0（M<sup>+</sup>+1）。

30

## 【0501】

<工程2：tert-ブチル（（2-（3-（（2-アミノエチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）メチル）カルバミン酸（2）>

ピペリジン（2.26 mL）とDMF（5.30 mL）中の化合物1（256 mg、0.378 mmol）の混合物を、RTで10分間攪拌した。反応混合物を、水とブラインの混合物で希釈した。混合物をEtOAcで繰り返し抽出し、結合させた有機層を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、Et<sub>2</sub>OとDCMの混合物を用いた研和により精製して、黄色固形物として化合物2（43 mg、25%）を得た。LCMS Mass：455.0（M<sup>+</sup>+1）。

40

## 【0502】

<工程3：tert-ブチル（（2-（3-（（2-（6-（6-（5-（（3aS, 4S, 6aR）-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル）ペンタンアミド）ヘキサンアミド）ヘキサンアミド）エチル）カルバモイル）フェノキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）メチル）カルバミン酸（

50

3 ) >

化合物 2 ( 25 mg、0.055 mmol )、EZ-link ( 登録商標 ) スルホ - N H S - L C - L C ビオチン ( T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c , U S A ; カタログ番号 21338 ) ( 72 mg、0.108 mmol )、および DMF ( 0.5 mL ) の混合物を、RT で 2.5 時間 攪拌した。反応混合物を、水、ブライン、および E t <sub>2</sub> O の混合物で希釈した。観察された固形物を、ろ過により回収して乾燥させ、白色固形物として化合物 3 ( 16 mg、32% ) を得た。LCMS Mass : 907.0 ( M<sup>+</sup> )。

【0503】

< 工程 4 : 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - N - ( 2 - ( 6 - ( 6 - ( 5 - ( ( 3 a S , 4 S , 6 a R ) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [ 3 , 4 - d ] イミダゾール - 4 - イル ) ペンタンアミド ) ヘキサアミド ) ヘキサアミド ) エチル ) ベンズアミド塩酸塩 ( 化合物 1 - 20 ) >

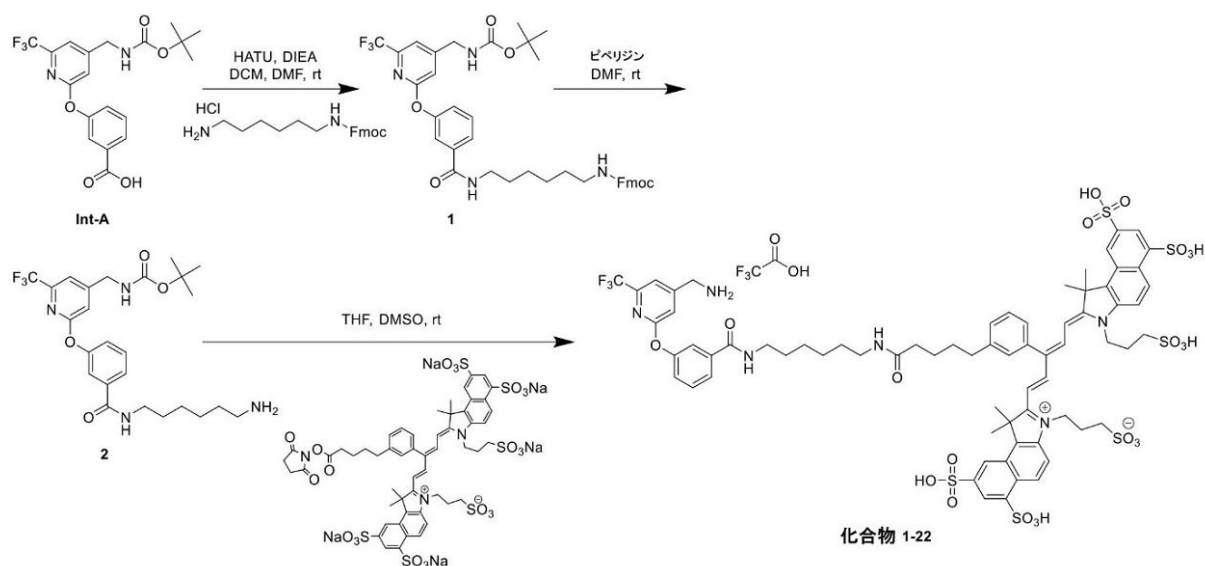
RT で D C M ( 0.35 mL ) 中の化合物 3 ( 16 mg、0.0176 mmol ) の攪拌混合物に、E t <sub>2</sub> O ( 0.35 mL、0.704 mmol ) 中の 2 M H C l を加えて、混合物を RT で 10 分間 攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗製の残留物を E t <sub>2</sub> O を用いた研和によって精製し、黄色固形物として表題化合物 1 - 20 ( 10 mg、68% ) を得た。LCMS Mass : 807.0 ( M<sup>+</sup> + 1 )。

【0504】

実施例 15 : 3 - ( 2 - ( ( 1 E , 3 Z , 5 Z ) - 3 - ( 3 - ( 5 - ( ( 6 - ( 3 - ( ( 4 - ( アミノメチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ベンズアミド ) ヘキシル ) アミノ ) - 5 - オキソペンチル ) フェニル ) - 5 - ( 1 , 1 - ジメチル - 6 , 8 - ジスルホ - 3 - ( 3 - スルホプロピル ) - 1 H - ベンゾ [ e ] インドール - 2 ( 3 H ) - イリデン ) ペンタ - 1 , 3 - ジエン - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - 6 , 8 - ジスルホ - 1 H - ベンゾ [ e ] インドール - 3 - イウム - 3 - イル ) プロパン - 1 - スルホン酸塩トリフルオロ酢酸 ( 化合物 1 - 22 )

【0505】

【化 57】



【0506】

< 工程 1 : tert - ブチル ( ( 2 - ( 3 - ( ( 6 - ( Fmoc - アミノ ) ヘキシル ) カルバモイル ) フェノキシ ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メチル ) カルバミン酸 ( 1 ) >

RT で D C M ( 10 mL ) と DMF ( 1 mL ) 中の Int - A ( 700 mg、1.69

mmol)の攪拌溶液に、HATU(742mg、1.95mmol)を加え、混合物をRTで10分間攪拌した。DIEA(886μL、5.09mmol)およびFmoc-1,6-ジアミノヘキサン塩酸塩(764mg、2.03mmol)を加えて、混合物をRTでさらに3時間、攪拌した。混合物を水とDCMに分割し、水層を分離し、DCMでさらに抽出した。結合させた有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製して(シリカゲル;ヘキサン中の10-100%のEtOAcで溶出)、オフホワイト固形物として化合物1(1.05g、85%)を得た。LCMS Mass: 733.0(M<sup>+</sup>+1)。

## 【0507】

<工程2:tert-ブチル((2-(3-(6-アミノヘキシル)カルバモイル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(2)>

ピペリジン(0.5mL)とDMF(2mL)中の化合物1(250mg、0.341mmol)の混合物を、RTで15分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製の残留物を精製して(シリカゲル;ヘキサン中で10-100%のEtOAc、次いでDCM中のMeOHで溶出)、白色固形物として化合物2(62mg、36%)を得た。LCMS Mass: 511.0(M<sup>+</sup>+1)。

## 【0508】

<工程3:3-(2-(1E,3Z,5Z)-3-(3-(5-(6-(3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾアミド)ヘキシル)アミノ)-5-オキソペンチル)フェニル)-5-(1,1-ジメチル-6,8-ジスルホ-3-(3-スルホプロピル)-1H-ベンゾ[e]インドール-2(3H)-イリデン)ペンタ-1,3-ジエン-1-イル)-1,1-ジメチル-6,8-ジスルホ-1H-ベンゾ[e]インドール-3-イウム-3-イル)プロパン-1-スルホン酸塩トリフルオロ酢酸(化合物1-22)>

RTでTHF(0.3mL)中の化合物2(3.8mg、0.0074mmol)の攪拌溶液に、DMSO(1mL)中のIRDye(登録商標)680LT NHSエステル(Li-Cor;カタログ番号P/N929-71500)(10mg、0.007mmol)の溶液を加えた。混合物を16時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取逆相HPLC(Waters XTerra(登録商標)Prep MSC-18 OBD 5μM 50x100mmカラム;0.1%のTFAを含む10-70%のMeCN/H<sub>2</sub>Oで溶出)で精製して、固形物としてN-Boc脱保護化合物1-22(12mg、100%)を直接得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 8.96-8.98(m,2H),8.60-8.62(m,2H),8.30-8.50(m,5H),8.21(s,2H),7.95(m,1H),7.70-7.80(m,4H),7.58(s,1H),7.40-7.56(m,2H),7.30(m,1H),7.20-7.28(m,2H),7.10-7.15(m,2H),5.70-5.75(m,2H),3.90-4.30(m,11H),3.10-3.20(m,2H),2.95-3.05(m,4H),2.65-2.70(m,2H),2.40-2.60(m,6H),2.10-2.15(m,2H),1.85-2.05(m,14H),1.50-1.55(m,4H),1.10-1.45(m,4H),1.15-1.20(m,4H);LCMS Mass: 1589.0(M<sup>+</sup>+1)。

## 【0509】

実施例16:3-(2-(1E,3Z,5Z)-3-(3-(1-(3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキソ)フェニル)-1,27-ジオキソ-5,8,11,14,17,20,23-ヘプタオキサ-2,26-ジアザヘントリアコンタン-31-イル)フェニル)-5-(1,1-ジメチル-6,8-ジスルホ-3-(3-スルホプロピル)-1H-ベンゾ[e]インドール-2(3H)-イリデン)ペンタ-1,3-ジエン-1-イル)-1,1-ジメチル-6,8-ジス

10

20

30

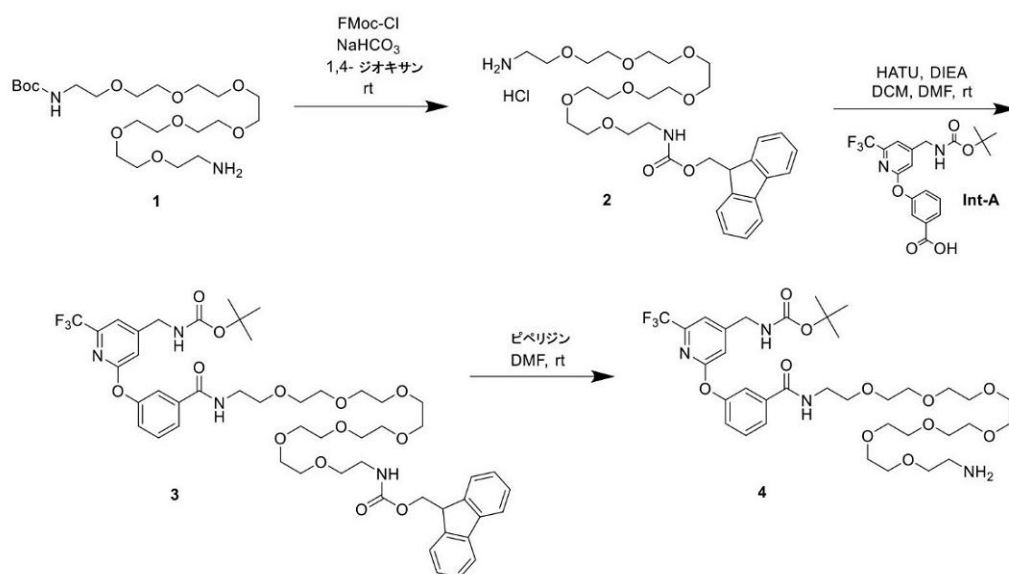
40

50

ルホ - 1 H - ベンゾ [ e ] インドール - 3 - イウム - 3 - イル) プロパン - 1 - スルホン  
酸塩トリフルオロ酢酸 (化合物 1 - 25)

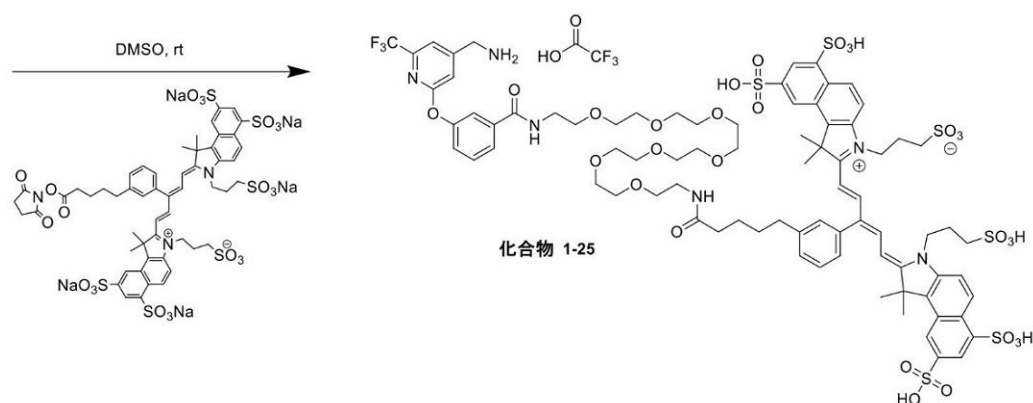
【 0 5 1 0 】

【 化 5 8 】



10

20



30

【 0 5 1 1 】

< 工程 1 : ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル ( 2 3 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - ヘプタオキサトリコシル ) カルバミン酸塩酸塩 ( 2 ) >

0 で 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) 中の、 tert - ブチル ( 2 3 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - ヘプタオキサトリコシル ) カルバミン酸 1 ( 5 0 0 m g 、 1 . 0 7 m m o l ) 、 および Na H C O 3 ( 2 6 9 m g 、 3 . 2 m m o l ) の 攪 拌 混 合 物 に、 1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中の 9 - フルオレニルメチルクロロ炭酸塩 ( 3 0 4 m g 、 1 . 1 7 m m o l ) の 溶 液 を 加 え た 。 混 合 物 を 室 温 に 暖 め て、 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 D C M と E t 2 O を 加 え て 混 合 物 を 濾 過 し た 。 得 ら れ た 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 残 留 物 を 精 製 し て ( シ リ カ ゲ ル ; ヘ キ サ ン 中 の 1 0 0 % の E t O A c 、 次 い で D C M 中 の 1 0 % の M e O H で 溶 出 ) 、 無 色 の 油 を 得 た 。 得 ら れ た 油 を D C M ( 7 m L ) 中 に 溶 解 し、 こ れ に エー テ ル ( 9 m L 、 1 8 m m o l ) 中 の 2 M H C l を 加 え た 。 混 合 物 を 室 温 で 4 時 間 攪 拌 し た 。 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て、 半 固 形 物 と し て 化 合 物 2 ( 4 7 9 m g 、 8 1 % ) を 得 た 。 L C M S M a s s : 5 9 1 . 0 ( M + + 1 ) 。

40

【 0 5 1 2 】

< 工程 2 : tert - ブチル ( ( 2 - ( 3 - ( ( 2 3 - F m o c - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - ヘプタオキサトリコシル ) カルバモイル ) フェノキシ ) - 6 -

50

(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(3)>

RTでDCM(1mL)とDMF(1mL)中のInt-A(171mg、0.40mmol)の攪拌溶液に、HATU(180mg、0.40mmol)を加えて、混合物をRTで15分間攪拌した。DIEA(216μL、2.2mmol)および化合物2(260mg、0.40mmol)を加えて、混合物をRTでさらに3時間、攪拌した。混合物を水とDCMに分割し、水層を分離し、DCMでさらに抽出した。結合させた有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル;ヘキサン中の100%のEtOAc、その後DCM中の1-20%のMeOHで溶出)、油として化合物3(186mg、47%)を得た。LCMS Mass: 986.0 (M<sup>+</sup>+1)。

10

【0513】

<工程3:tert-ブチル((2-(3-(23-アミノ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル)カルバモイル)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバミン酸(4)>

ピペリジン(0.3mL)とDMF(1.2mL)中の化合物3(180mg、0.183mmol)の混合物を、RTで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、分取逆相HPLC(Waters XTerra(登録商標)Prep MSC-18 OBD 5μM 50x100mmカラム;0.1%のTFAを含む15-65%のMeCN/H<sub>2</sub>Oで溶出)で精製した。得られた純粋な断片を部分的に濃縮して、水性飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基化した。混合物をEtOAcで繰り返し抽出し、結合させた有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として化合物4(75mg、54%)を得た。LCMS Mass: 763.0 (M<sup>+</sup>+1)。

20

【0514】

<工程4:3-(2-(1E,3Z,5Z)-3-(3-(1-(3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキソ)フェニル)-1,27-ジオキソ-5,8,11,14,17,20,23-ヘプタオキサ-2,26-ジアザヘントリアコンタン-31-イル)フェニル)-5-(1,1-ジメチル-6,8-ジスルホ-3-(3-スルホプロピル)-1H-ベンゾ[e]インドール-2(3H)-イリデン)ペンタ-1,3-ジエン-1-イル)-1,1-ジメチル-6,8-ジスルホ-1H-ベンゾ[e]インドール-3-イウム-3-イル)プロパン-1-スルホン酸塩トリフルオロ酢酸(化合物1-25)>

30

RTでDMSO(0.2mL)中の化合物4(18mg、0.0235mmol)の攪拌溶液に、DMSO(0.8mL)中のIRDye(登録商標)680LT NHSエステル(Li-Cor;カタログ番号P/N929-71500)(20mg、0.014mmol)の溶液を加えた。混合物をRTで16時間攪拌し、次いで40℃で5時間加熱し、さらに16時間RTにおいた。混合物を分取逆相HPLC(Waters XTerra(登録商標)Prep MSC-18 OBD 5μM 50x100mmカラム;0.1%のTFAを含む10-95%のMeCN/H<sub>2</sub>Oで溶出)で直接精製して、固形物としてN-Boc脱保護化合物1-25(14mg、31%)を直接得た。LCMS Mass: 1841.0 (M<sup>+</sup>+1)。

40

【0515】

実施例A-1:非経口医薬組成物

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

【0516】

実施例A-2:経口溶液

経口送達用の医薬組成物を調製するために、十分な量の本明細書に記載される化合物、

50

またはその薬学的に許容な塩を、（随意の可溶化剤、随意の緩衝液、および味を隠す賦形剤と共に）水に加え、20 mg/mLの溶液を得る。

【0517】

実施例 A - 3 : 経口錠剤

20 - 50 重量%の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、20 - 50 重量%の微結晶性セルロース、1 - 10 重量%の低置換ヒドロキシプロピルセルロース、1 - 10 重量%のステアリン酸マグネシウム、および他の適切な賦形剤を混合することによって、錠剤を調製する。錠剤は直接の圧縮によって調製される。圧縮錠剤の全重量を、100 - 500 mgで維持する。

【0518】

実施例 A - 4 : 経口カプセル

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

【0519】

別の実施形態において、10 - 500 mgの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ4のカプセル、またはサイズ1のカプセル（ヒプロメロースまたはハードゼラチン）に入れ、カプセルを閉じる。

【0520】

実施例 B - 1 : ヒト LOXL2 アミノキシダーゼ活性アッセイ

ヒト LOXL2 を安定して発現する CHO 細胞からの 10 - 20 × 濃縮した調整培地を使用して、LOXL2 アミノキシダーゼ活性を、Amplex Red 蛍光を測定することによって評価する。アミノキシダーゼ活性を分析するために、10 μL の濃縮した調整培地を、37 °C で 2 時間、DMSO 中の 2 μL の試験化合物および 73 μL のアッセイ緩衝液 (Assay Buffer) (50 mM のホウ酸塩緩衝液、pH 8) でインキュベートする。2 時間のインキュベート後、アッセイ緩衝液に希釈した 10 mM の 1, 5 - ジアミノペンタン (DAP) 5 μL および 10 μL の Amplex Red Mix (8.5 μL のアッセイ緩衝液 + 10 mM の Amplex Red 0.5 μL + 500 U/mL のホースラディッシュペルオキシダーゼ 1 μL) を加え、プレートを混合し、蛍光測定のためにすぐに FlexStation 上に置く。蛍光を、励起 = 544 nm および発光 = 590 nm で 1 時間、2 分ごとに動的モードで読み取る。アミノキシダーゼ活性を、曲線の直線部分の勾配から計算する。

【0521】

【表 2】

実施例	化合物	IC <sub>50</sub>
1	1-1	A
2	1-2	A
3	1-3	A
4	1-4	A
5	1-5	A
6	1-6	B
12	1-13a	A
13	1-19	A
14	1-20	A
15	1-22	C

A は <300nM; B は 300nM から 1000nM; C は >1000nM

10

20

30

40

50

## 【0522】

実施例 B - 2 : L O X L 2 ヒト血液アミノキシダーゼ活性のアッセイ

ヒト全血に関するヒト L O X L 2 のアミノキシダーゼ活性を、Amplex Red アッセイを使用して測定する。簡潔に言えば、水中で再組織された 0.5 - 2  $\mu$ g の組換え、ヒト L O X L 2 (Sino Biologicals, Beijing, China) を、ヘパリンバキュティナ管に収集された 192  $\mu$ L のヒト血液に加え、次に DMSO 中の 2  $\mu$ L の試験化合物を加えた。サンプルを混合し、37 °C で 2 時間インキュベートする。2 時間のインキュベート後、血液を室温で 15 分間、2000 x g で遠心分離にかけ、血漿を分離する。50  $\mu$ L の血漿を除去し、40 mM の DAP の 25  $\mu$ L (水中に希釈) および 25  $\mu$ L の Amplex Red Mix (23.5  $\mu$ L、50 mM のホウ酸塩緩衝液、pH 8 + 0.5  $\mu$ L、10 mM の Amplex Red + 1  $\mu$ L、500 U/ml のホースラディッシュペルオキシダーゼ) と混合する。サンプルを混合し、蛍光測定のためにすぐに Flex Station に置く。蛍光を、励起 = 544 nm および発光 = 590 nm で 1 時間、2 分ごとに動的モードで読み取る。アミノキシダーゼ活性を、曲線の直線部分の勾配から計算する。

10

## 【0523】

実施例 B - 3 : ビオチン化標識 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) を使用した L O X L 2 の E L I S A ベースの定量化

E L I S A ベースのアッセイを使用して L O X L 2 を定量化するために、ビオチン化 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) を、適切な結合を可能にするために、37 °C で 2 時間などの、適切な時間と温度で組換えマウスまたはヒトの L O X L 2 でインキュベートした。インキュベート後、次いで混合物を 96 ウェルのストレプトアビジンコーティングされたプレートに移し、室温で 1 - 2 時間インキュベートして、ビオチン化標識 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) / L O X L 2 複合体を捕らえた。次に各ウェルを洗浄して過剰な / 未結合の L O X L 2 を除去し、その後 E L I S A 検出のために、R & D Systems cat # A F 2 6 3 9 からの市販の抗体などの、ヤギの抗 L O X L 2 抗体でインキュベートした。ホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP) 結合抗ヤギ抗体を使用して検出を行った。

20

## 【0524】

図 5 は、ビオチン化された L O X L 2 阻害因子 (化合物 1 - 1) に結合されたヒトまたはマウスの L O X L 2 の E L I S A ベースの定量化の結果を示す。ヒトとマウスの L O X L 2 の濃度範囲を試験した。精製された組換えヒト M A O - B を、負の対照として使用した。

30

## 【0525】

実施例 B - 4 : ビオチン化標識 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) を使用した L O X L 2 のウエスタンベースの定量化

ウエスタンベースのアッセイを使用して L O X L 2 を定量化するために、10  $\mu$ M 等の適切な量の L O X L 2 阻害剤 1 - 1 3 a または DMSO を、1 ng、10 ng または 100 ng 等の適切な量の L O X L 2 で、37 °C で 1 - 2 時間等の適切な時間と適切な温度で事前にインキュベートした。次に、5  $\mu$ M 等の適切な量のビオチン化標識 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) を加え、37 °C で 1 時間等の適切な時間と適切な温度で、L O X L 2 でインキュベートした。その後、ビオチン化標識 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) / L O X L 2 複合体を、ストレプトアビジンでコーティングされた磁気ビーズで単離した。適切な時間、ストレプトアビジン磁気ビーズでインキュベートした後、磁石 (例えば DynaMag (商標) - 2 Magnet) を使用してビオチン化標識 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) / L O X L 2 ビーズ結合複合体を捕らえ、そして上清を除去した。ビオチン化標識 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) / L O X L 2 ビーズ結合複合体をその後、適切な溶液で洗浄し、そしてビオチン化標識 L O X L 2 阻害剤 (化合物 1 - 1) / L O X L 2 複合体を、1 X BOLT (登録商標) Sample Reducing Agent (Thermo Fisher, Waltham, MA) を含む 1 X BOLT (登録商

40

50

標) LDS Sample Buffer (Thermo Fisher, Waltham, MA) を使用してビーズから溶出し、90 で10分間インキュベートした。

【0526】

次に抗LOXL2抗体でウエスタンブロットを行い、ビオチン化LOXL2阻害剤(化合物1-1)へのLOXL2結合の量を定量化した。

【0527】

LOXL2阻害剤1-13aでの事前のインキュベートは、ビオチン化LOXL2阻害剤によって捕捉される未結合の/遊離したLOXL2の量を70-100%まで減らすことが観察された。

【0528】

実施例B-5: LOXL2阻害剤結合フェライトビーズを用いた生体液中でのLOXL2検出

【0529】

方法1: 遊離した/未結合のLOXL2の判定のためのウエスタンベースの磁気ビーズアッセイ

50%のメタノール中に10mg/mlで、結合FG-beadsの3-(4-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-N-(21-(FG-bead)-10,17,21-トリヒドロキシ-7-オキソ-12,15-ジオキサ-3,4-ジチア-8,19-ジアザヘンイコシル)ベンズアミド(実施例7: 化合物1-7)を、室温で5分間、15,000xgで遠心分離にかけ、水を吸引する。

Wash Buffer (20mM Tris pH8, 0.2% NP-40, 120mM NaCl)中の10mg/mlにビーズを再懸濁し、1mgのビーズ(100μL)をLOXL2を含む1-10mLの血漿、血清、または他の生体液に加え、37で0.5-2時間、回転させながらインキュベートする。磁気分離(例えば、DynaMag (商標)-15 Magnet)を使用して、室温で10分間、ビーズを血漿または他のマトリックスから分離し、次に血漿/マトリックスを取り除く。ビーズを1mLのWash Bufferに再懸濁し、室温で5分間、4500xgで遠心分離にかけて、すべてのビーズを管の底に移動させる。ビーズを1.5mLの微量遠心管に移し、磁気分離(例えばDynaMag (商標)-2 Magnet)を使用してWash Bufferで3回洗浄する。最後の洗浄後、ビーズを、1X BOLT (登録商標) Sample Reducing Agent (Thermo Fisher, Waltham, MA)を含む40μLの1X BOLT (登録商標) LDS Sample Buffer (Thermo Fisher, Waltham, MA)に再懸濁し、90°Cで10分間インキュベートする。サンプルを1分間、10,000xgで遠心分離機にかけ、次に2分間、DynaMag (商標)-2 Magnetを使用して磁氣的に分離した。40μLの各上清を、10ウェルの4-12%のBis-Tris Plusゲル(Thermo Fisher, Waltham, MA)のうちの1つのウェルに載せ、1X MES SDS Running Buffer (Thermo Fisher, Waltham, MA)で45分間、164ボルトでゲルを泳動する。メーカーの推奨にしたがって、ゲルをiBlot (Thermo Fisher, Waltham, MA)を使用して、ニトロセルロースに移す。プロットをBullet Blocking One (Nacalai USA, Inc)で、室温で5分間インキュベートし、次にSignal Enhancer Solution 1 (Nacalai USA, Inc)に希釈した抗LOXL2抗体(例えば、R&D Systemsのヤギポリクローナル)を用いて4°Cで一晩インキュベートする。プロットを、PBS/0.1%のツイーン-20中で素早くすすぎ、次に3回、それぞれPBS/ツイーン溶液中で10分間、洗浄する。Signal Enhancer 2 (Nacalai USA, Inc)に希釈した二次赤外線吸収染料(IRdye)-結合二次抗体(LI-COR Biosciences, Lincoln, NE)をプロットに加えて、室温で45分から1時間、暗闇でインキュベートする。プロットをPBS/ツイーンで上記のように洗浄し、その後、LI-COR Odyssey

20

30

40

50

50

10

20

30

40

50

ey ( L I - C O R , L i n c o l n , N E ) での画像化の前に P B S ですすぐ。

【 0 5 3 0 】

2人の異なるヒトドナーからの10mLの血漿を、LOXL2阻害剤結合FGビーズでのインキュベートに先立って、37°Cで2時間、1µMまたは10µMのいずれかの化合物1-13aで事前にインキュベートすると、遊離した/未結合のLOXL2の量は、ビクセル対照に対してそれぞれおよそ63%および100%減少した(図6を参照)。

【 0 5 3 1 】

遊離した/未結合のLOXL2の量を、化合物1-13Aの投与前、または単回の経口投与後の2、24または48時間において、6人の健康な被験体からの8mLの血漿、および偽薬を投与された2人の健康な被験体で評価した。平均では、遊離した/未結合のLOXL2の量は、150mgの化合物1-13aを受けた被験体において、投与後2時間でおおよそ60%減少した。表3は、健康なボランティアに投与された化合物1-13aの単回漸増投与(single rising dose)後の2時間と24時間での、化合物1-13aの血漿濃度とターゲットエンゲージメントとの関係を示す。図12は、健康なボランティアへの化合物1-13aの投与後に得られた血漿サンプルから測定された、%ターゲットエンゲージメントと血漿濃度の関係を示す。IC<sub>50</sub>は0.905µMであるとわかった。

10

【 0 5 3 2 】

化合物1-13aの単回経口投与後の、平均のヒト血漿薬物濃度とパーセントターゲットエンゲージメント(TE)

20

【 0 5 3 3 】

【表3】

用量	150 mg		450 mg		1000 mg		プラセボ	
	2時間	24時間	2時間	24時間	2時間	24時間	2時間	24時間
時間 投与後								
平均血漿 化合物2濃度 (nM)	966	BLOQ	4382	3.5	12855	8.0	0	0
平均血漿 %TE	62%	20%	78%	-13%	92%	1%	15%	5%

30

健康なヒト被験体(男女)に、溶液中の化合物2を投与した。血液サンプルを一定間隔で採取し、および血漿を単離して、LOXL2標的結合と共に化合物1-13aの濃度について分析した。プラセボデータは、単回量試験(n=10)のすべてのプラセボ被験体の平均である。

40

【 0 5 3 4 】

方法2:遊離した/未結合のLOXL2の判定のためのErennaベースの蛍光磁気ビーズアッセイ。

LOXL2を含む血漿、血清または他の生体液を、振動させながら、室温で2-15時間、96ウェルのポリプロピレンのV底プレートにおいて、15-35nMの化合物1-2でインキュベートする。インキュベート後、ストレプトアビジンでコーティングした10µgの磁気微粒子(MP)を各ウェルに加えて、振動させながら室温で30分から2時間、インキュベートする。磁気分離を使用してMPを1回洗浄し、20µLの蛍光結合抗LOXL2抗体を各ウェルに加え(例えばAlexaFluor 647に結合したR&D Systemsの抗LOXL2ヤギIgGポリクローナル抗体)、振動させながら室

50

温で30分から2時間インキュベートする。MPを磁気分離を用いて4回洗浄して、新たなプレートに移す。すべての液体をプレートから吸引し、溶出緩衝液を加え、そして振動させながら室温で10分間インキュベートする。溶離物を、中和緩衝液を含む384ウェルのプレートに移して封をし、Erenna（登録商標）上で読み取る。

【0535】

様々な濃度のLOXL2を、室温で15時間、34 nMの化合物1-2でインキュベートし、その後、ストレプトアビジンでコーティングされた磁気微粒子とAlexaFluor 647結合抗LOXL2抗体でインキュベートした。遊離した/未結合のLOXL2の信号に、500 pg/mLまでの線形増加があった（図8を参照）。

【0536】

LOXL2の500 pg/mLの溶液の100 μLを、化合物1-13aの濃度を増加させながら事前にインキュベートした場合、遊離した/未結合のLOXL2の量には、ストレプトアビジンでコーティングした磁気微粒子とAlexaFluor 647結合抗LOXL2抗体を使用して検出される、濃度に応じた減少があった（図9を参照）。

【0537】

実施例B-6：<sup>18</sup>F-PET画像化を用いた化合物組織の分布試験

これらの試験では、未処理のマウスまたはプレオマイシンを注入されたマウスに、30-50 μCiの化合物1-13（<sup>18</sup>F標識）を静脈注射し、放射性同位体の注入後に90-120分間、PET画像化を行った。次に、<sup>18</sup>F標識された化合物1-13の投与後2.5時間でこれらの動物を死なせ、残りの放射能の濃度を判定するために、シンチレーション測定によって組織と血液を分析した。

【0538】

特異的結合を判定するために、2.5-4時間前等の、PET-リガンド注入前の適切な時点で、マウスのサブセットに化合物1-13aの遮断薬または媒介物を投与した（60 mg/kg POで送達）。

【0539】

図10のaは、すべての臓器に関する、すべての%注射用量(%ID)/g体内分布データを示す。図10のbは、特定の臓器に関する図10のaからの%注射用量(%ID)/g体内分布データのより詳細な図である。

【0540】

リガンドの最も高い初期濃度が、肝臓、腎臓および肺で観察された。

【0541】

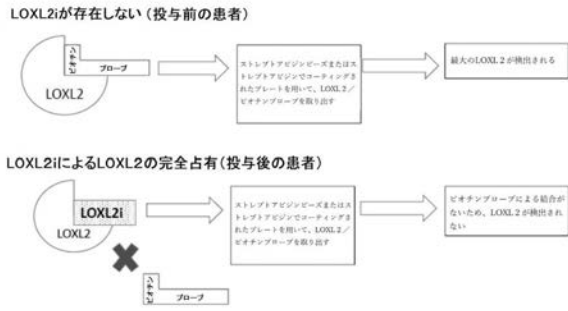
本明細書中に記載される実施例と実施形態は、例示を目的としているだけのものであり、当業者に提案される様々な改良または変更が、本出願の精神と範囲、および添付の特許請求の範囲の範囲に包含される。

10

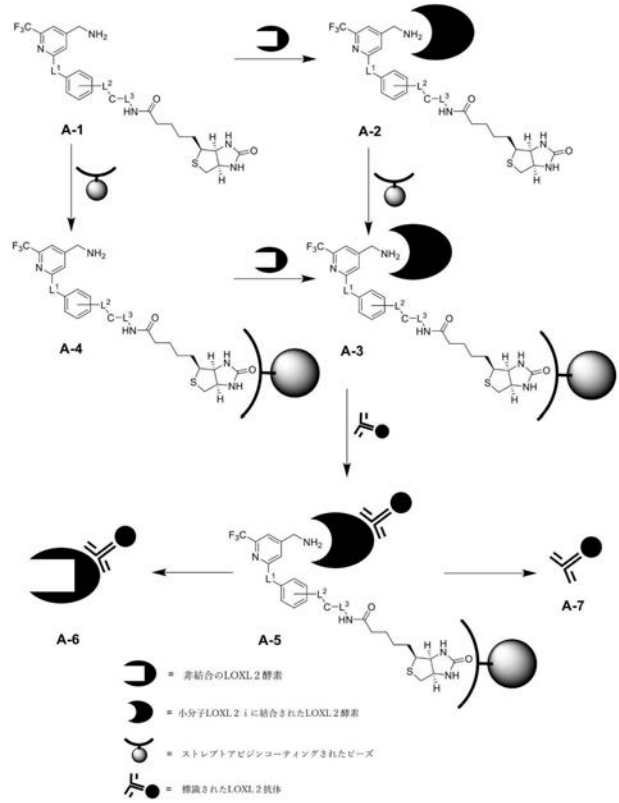
20

30

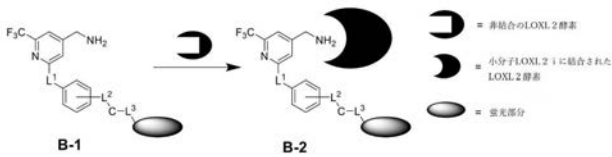
【 図 1 】



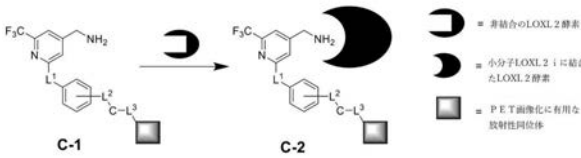
【 図 2 】



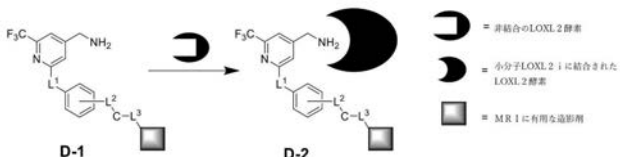
【 図 3 a 】



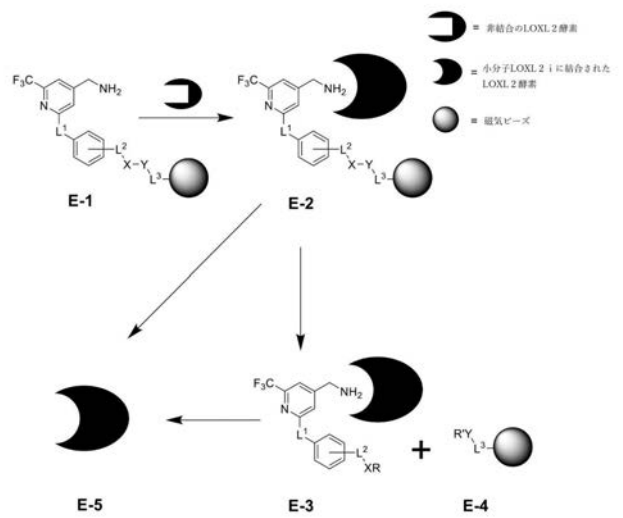
【 図 3 b 】



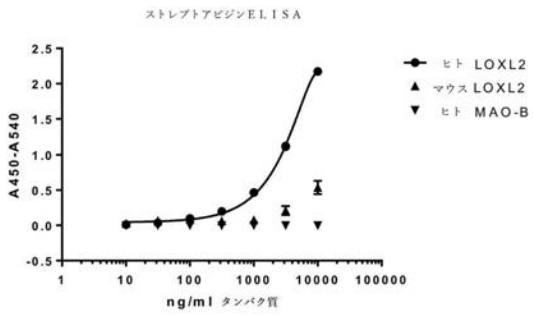
【 図 3 c 】



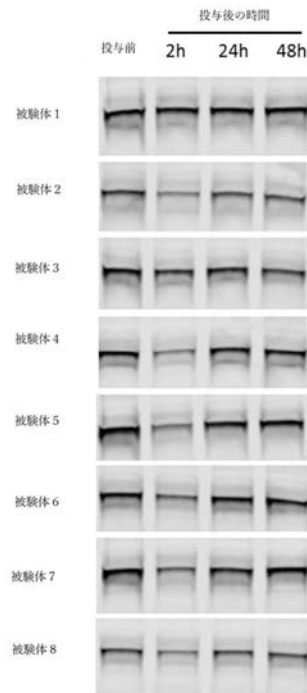
【 図 4 】



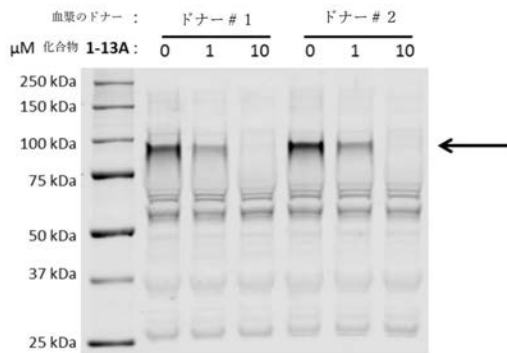
【 図 5 】



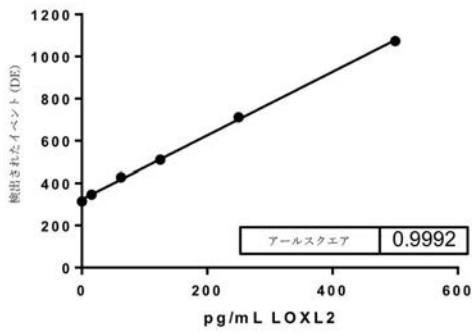
【 図 7 】



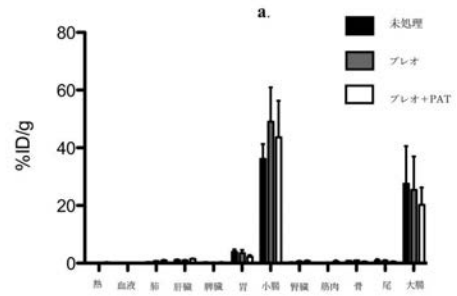
【 図 6 】



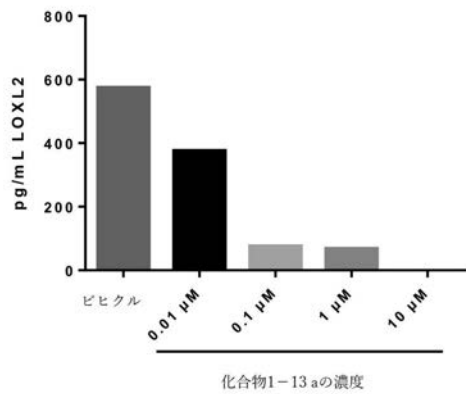
【 図 8 】



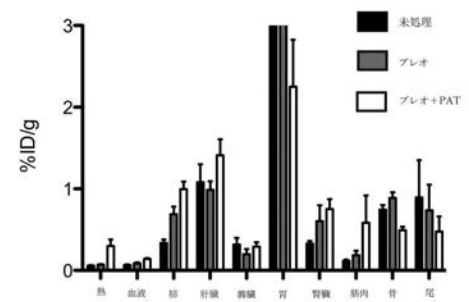
【 図 10 】



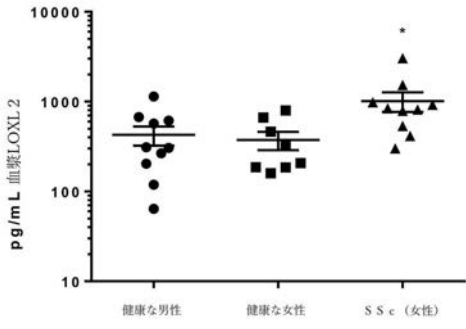
【 図 9 】



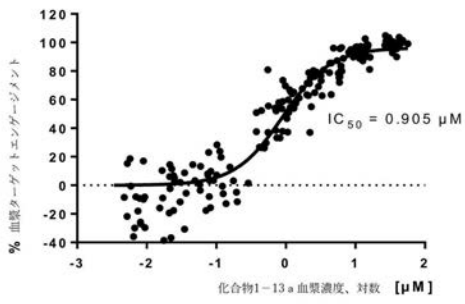
【 図 10 】



【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2017/050313</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>G01N 33/573(2006.01)i, G01N 33/58(2006.01)i, G01N 33/543(2006.01)i, A61K 51/04(2006.01)i, A61K 49/08(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N 33/573; C09B 23/00; C07D 213/22; C09B 23/01; C07K 16/40; C07D 401/12; G01N 33/58; G01N 33/543; A61K 51/04; A61K 49/08		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eCOMPASS(Kipo internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: LOXL2, imaging		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014-0120102 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 01 May 2014 See abstract; paragraphs [0108], [0136], [0188]-[0193]; and claims 1-20.	1-3,107-111
A		15-17
X	ALTON, G. et al., "Stereochemistry of benzylamine oxidation by copper amine oxidases", Archives of Biochemistry and Biophysics, 1995, Vol. 316, No. 1, pp. 353-361 See figure 4.	15-17
X	Chemical Abstract compound, STN express, RN 853220-93-6 (Entered STN: 29 June 2005) See the structure.	15-17
X	US 6673943 B2 (WAGGONER, A. S. et al.) 06 January 2004 See column 26, example 3.	15,16
A	WUEST, M. et al., "Targeting lysyl oxidase for molecular imaging in breast cancer", Breast Cancer Research, 2015, Vol. 17, No. 107, internal pages 1-15 See the whole document.	1-3,15-17,107-111
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 22 December 2017 (22.12.2017)		Date of mailing of the international search report <b>22 December 2017 (22.12.2017)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer KIM, Sun Hee Telephone No. +82-42-481-5405

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2017/050313****Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 114-117  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 114-117 pertain to a method for treating a human body, and thus relate to a subject matter not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2.  Claims Nos.: 46, 67, 73, 75, 77, 79, 81, 89, 101, 103, 119  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claims 46, 67, 73, 75, 77, 79, 81, 89, 101, 103, 119 refer to the multiple dependent claim which does not comply with PCT Rule 6.4(a).
3.  Claims Nos.: 4-14,18-45,47-66,68-72,74,76,78,80,82-88,90-100,102,104-106,112,113,118  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/US2017/050313**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2016-144703 A1 (PHARMAKEA, INC.) 15 September 2016 See abstract; paragraphs [00156],[00157]; and claim 1.	1-3, 15-17, 107-111

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2017/050313**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 2014-0120102 A1	01/05/2014	AU 2013-337908 A1	30/04/2015		
		AU 2016-256820 A1	01/12/2016		
		CA 2889208 A1	08/05/2014		
		CN 104755501 A	01/07/2015		
		EA 201590630 A1	30/10/2015		
		EP 2914632 A1	09/09/2015		
		HK 1212356 A1	10/06/2016		
		HK 1214615 A1	29/07/2016		
		JP 2016-500700 A	14/01/2016		
		KR 10-2015-0074179 A	01/07/2015		
		MX 2015005448 A	06/11/2015		
		SG 10201703240 A	29/06/2017		
		SG 11201503065 A	28/05/2015		
		WO 2014-070939 A1	08/05/2014		
		US 6673943 B2	06/01/2004	AT 210292 T	15/12/2001
				AT 302412 T	15/09/2005
				CA 2178308 A1	08/12/1996
CA 2178308 C	10/04/2007				
DE 69617531 T2	08/08/2002				
DE 69635089 T2	14/06/2006				
EP 0747700 A2	11/12/1996				
EP 0747700 A3	07/05/1997				
EP 0747700 B1	05/12/2001				
EP 0943918 A1	22/09/1999				
EP 0943918 B1	17/08/2005				
ES 2170204 T3	01/08/2002				
ES 2248942 T3	16/03/2006				
GB 2301833 A	18/12/1996				
GB 2301833 B	16/07/1997				
JP 09-104825 A	22/04/1997				
JP 2843296 B2	06/01/1999				
US 2003-0220502 A1	27/11/2003				
US 6008373 A	28/12/1999				
US 6130094 A	10/10/2000				
US 6479303 B1	12/11/2002				
US 6545164 B1	08/04/2003				
WO 2016-144703 A1	15/09/2016	AU 2016-229268 A1	21/09/2017		

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 8 G 65/326 (2006.01)</b>	C 0 8 G 65/326	4 J 0 0 5
<b>G 0 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/53	D
<b>G 0 1 N 33/543 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/543	5 0 1 A
<b>G 0 1 N 33/553 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/543	5 4 1 A
<b>G 0 1 N 33/545 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/543	5 4 1 B
<b>A 6 1 B 5/055 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/543	5 7 5
<b>G 0 1 T 1/161 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/553	
<b>G 0 1 R 33/465 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/545	A
	A 6 1 B 5/055	3 8 3
	G 0 1 T 1/161	A
	G 0 1 R 33/465	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 エバンズ, ジリアン フランシス  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サンディエゴ オルメダ・プレイス 1 8 7 7  
 8

(72)発明者 バイン, グレッチェン  
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ コルテ・ジャーディン・デル・  
 マー 1 0 5 2 2

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA03 BA13 BA42 BB10 CA01 DA27  
 4C063 AA01 AA03 AA05 BB07 BB08 BB09 CC12 CC42 CC79 DD03  
 DD06 DD08 DD12 EE10  
 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD06 EE13 FF04 GG06 HH08 JJ01  
 JJ05 KK14 LL10  
 4C096 AA11 FC14  
 4C188 EE02 EE26 FF07  
 4J005 AA04 BD05 BD06

专利名称(译)	赖氨酰氧化酶样2化学探针及其用途		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019529387A</a>	公开(公告)日	2019-10-17
申请号	JP2019512647	申请日	2017-09-06
[标]申请(专利权)人(译)	东陶机器保养墨水		
申请(专利权)人(译)	医药保健, 油墨.		
[标]发明人	ハッチンソンジョンハワード エバンズジリアンフランシス		
发明人	ローボトム, マーティン ダブリュー. ハッチンソン, ジョン ハワード エバンズ, ジリアン フランシス バイン, グレッチェン		
IPC分类号	C07D213/64 C07D495/04 C07D401/14 C07D405/12 C07D401/12 C08G65/326 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/553 G01N33/545 A61B5/055 G01T1/161 G01R33/465		
CPC分类号	A61K49/0032 A61K49/0052 A61K49/085 A61K49/10 A61K51/0455 A61K51/0497 A61K2123/00 G01N33/5088 G01N33/573		
FI分类号	C07D213/64 C07D495/04.103 C07D401/14.CSP C07D405/12 C07D401/12 C08G65/326 G01N33/53.D G01N33/543.501.A G01N33/543.541.A G01N33/543.541.B G01N33/543.575 G01N33/553 G01N33/545.A A61B5/055.383 G01T1/161.A G01R33/465		
F-TERM分类号	4C055/AA01 4C055/BA03 4C055/BA13 4C055/BA42 4C055/BB10 4C055/CA01 4C055/DA27 4C063/AA01 4C063/AA03 4C063/AA05 4C063/BB07 4C063/BB08 4C063/BB09 4C063/CC12 4C063/CC42 4C063/CC79 4C063/DD03 4C063/DD06 4C063/DD08 4C063/DD12 4C063/EE10 4C071/AA01 4C071/BB01 4C071/CC02 4C071/CC21 4C071/DD06 4C071/EE13 4C071/FF04 4C071/GG06 4C071/HH08 4C071/JJ01 4C071/JJ05 4C071/KK14 4C071/LL10 4C096/AA11 4C096/FC14 4C188/EE02 4C188/EE26 4C188/FF07 4J005/AA04 4J005/BD05 4J005/BD06		
优先权	62/384642 2016-09-07 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本文描述了与LOXL2受体相互作用的探针化合物，制备此类探针化合物的方法以及在体外和体内使用此类探针化合物的方法。 [选型图]图1

FIGURE 1.

