

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6889661号  
(P6889661)

(45) 発行日 令和3年6月18日(2021.6.18)

(24) 登録日 令和3年5月25日(2021.5.25)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 233/48	(2006.01)	C07D 233/48
C07D 235/02	(2006.01)	C07D 235/02
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 409/12

請求項の数 54 (全 188 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-536293 (P2017-536293)  
 (86) (22) 出願日 平成28年1月8日(2016.1.8)  
 (65) 公表番号 特表2018-501286 (P2018-501286A)  
 (43) 公表日 平成30年1月18日(2018.1.18)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/012588  
 (87) 國際公開番号 WO2016/112251  
 (87) 國際公開日 平成28年7月14日(2016.7.14)  
 審査請求日 平成31年1月7日(2019.1.7)  
 (31) 優先権主張番号 62/101,933  
 (32) 優先日 平成27年1月9日(2015.1.9)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73) 特許権者 509012625  
ジェネンテック、 インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー  
ウェイ 1  
(73) 特許権者 513137422  
コンステレーション・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド  
CON STELLATION PHARMACEUTICALS, INC.  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02142、ケンブリッジ、ファースト・ストリート 215、スイート200  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

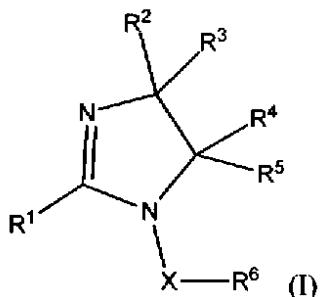
(54) 【発明の名称】 4, 5-ジヒドロイミダゾール誘導体およびヒストンジメチラーゼ (KDM2B) インヒビターとしてのその使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I) :

## 【化81】



10

(式中、

X は C (= O) または S (O) <sub>2</sub> であり；

R<sup>1</sup> は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジニル、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルからなる群から選択され、R<sup>1</sup> は、C<sub>1~6</sub>アルキル、3~10員ヘテロ環、およびC<sub>3~8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の3~10員ヘテロ環、およびC<sub>3~8</sub>シクロアルキルは、ハロ、C

20

$C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、および $C_2 \sim 4$  アルキニルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され、任意の $C_1 \sim 6$  アルキルは、ハロ、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および $C_3 \sim 8$  シクロアルキル（該 $C_3 \sim 8$  シクロアルキルは、 $C_1 \sim 6$  アルキルで任意に置換される）から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

$R^2$  および $R^3$  は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、および $C_3 \sim 8$  シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意の $C_1 \sim 6$  アルキルおよび $C_3 \sim 8$  シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；または、 $R^2$  および $R^3$  が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、および $C_2 \sim 4$  アルキニルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換された 3、4、5、または 6 員の炭素環式環を形成し；

$R^4$  および $R^5$  は、それぞれ H であり；

$R^6$  は、5 ~ 10 員ヘテロアリール、アリールを含む 7 ~ 10 員二環式ヘテロ環、または 6 ~ 10 員アリールであり、5 ~ 10 員ヘテロアリール、7 ~ 10 員二環式ヘテロ環、および 6 ~ 10 員アリールは、 $C_1 \sim 6$  アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；各々の $C_1 \sim 6$  アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および $C_1 \sim 6$  アルキル（該 $C_1 \sim 6$  アルキルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

各々の $R^b$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、アリール、および $C_2 \sim 6$  アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、アリール、および $C_2 \sim 6$  アルキニルは、ハロ、-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>c</sup>、-S-R<sup>c</sup>、-O-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-OR<sup>c</sup>、-S(O)-R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-S(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、および-N(R<sup>c</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；または、2 つの $R^b$  が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルを形成し；

各々の $R^c$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、および $C_2 \sim 6$  アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、および $C_2 \sim 6$  アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および $C_1 \sim 6$  アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2 つの $R^c$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および $C_1 \sim 3$  アルキル（該 $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

但し、

X が S(O)<sub>2</sub> であり；

$R^1$  が、任意に置換されたピペラジン-1-イルであり；

$R^2 \sim R^5$  がそれぞれ H である場合、

$R^6$  は、2,5-ジメトキシフェニルでも、3,4-ジメチルフェニルでも、4-エチルフェニルでも、4-プロモフェニルでも、2,4-ジメチルフェニルでも、4-エトキ

10

20

30

40

50

シフェニルでも、4 - クロロ - 2 - メトキシフェニルでも、4 - プロピルフェニルでも、2 - (トリフルオロメチル)フェニルでも、2 , 4 , 5 - トリメチルフェニルでも、3 - メチルフェニルでも、2 - (メチルカルボニルアミノ) - 5 - メチルフェニルでも、4 - クロロフェニルでも、4 - (イソプロピル)フェニルでも、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルでも、4 - シクロヘキシルフェニルでも、4 - (イソブチル)フェニルでも、2 - メチルフェニルでも、4 - (tert - ブチル)フェニルでも、4 - (メチルカルボニルアミノ)フェニルでも、2 - フルオロフェニルでも、フェニルでも、3 , 5 - ジメチルフェニルでも、4 - メチルフェニルでも、5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルでも、4 - フルオロフェニルでも、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン (naphthalene) - 2 - イルでも、2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルでも、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルでも、4 - (エトキシカルボニルアミノ)フェニルでも、2 , 5 - ジフルオロフェニルでも、2 - クロロフェニルでも、3 - クロロフェニルでも、4 - メトキシフェニルでも、2 - メトキシ - 4 - クロロフェニルでもないことを条件とし；  
10  
但し、

X が C (= O) であり；

R<sup>1</sup> が、任意に置換されたピペラジン - 1 - イルであり；

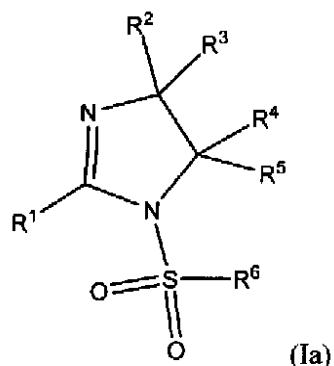
R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれ H である場合、

R<sup>6</sup> は、2 - メトキシフェニルでも、2 - メチルフェニルでも、2 - クロロフェニルでも、4 - エチルフェニルでも、3 , 5 - ジメチルフェニルでも、2 , 3 - ジメトキシフェニルでも、4 - メチルフェニルでも、4 - エトキシフェニルでも、3 , 4 - ジメチルフェニルでも、2 , 3 - ベンゾジオキサゾール - 5 - イルでも、3 - クロロフェニルでも、3 - メチルフェニルでも、4 - メトキシフェニルでも、3 , 5 - ジメトキシフェニルでも、2 - フルオロフェニルでも、4 - フルオロフェニルでも、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニルでも、2 , 3 - ジメトキシフェニルでも、4 - (tert - ブチル)フェニルでも、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルでも、2 - プロモフェニルでも、4 - クロロフェニルでも、2 - トリフルオロメチルフェニルでも、フェニルでも、4 - プロモフェニルでも、3 , 4 - ジフルオロフェニルでも、2 , 6 - ジフルオロフェニルでも、4 - エトキシフェニルでも、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニルでも、2 , 4 - ジメチルフェニルでも、4 - (トリフルオロメチル)フェニルでも、3 - メトキシフェニルでも、2 - メトキシ - 4 - クロロフェニルでもないことを条件とする) の化合物またはその塩。  
20  
30

### 【請求項 2】

式 (Ia) :

### 【化 8 3】



の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

### 【請求項 3】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ H であるか、または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5 員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H である、請求項 2 に記載の化合物またはその塩。  
40  
50

## 【請求項 4】

R<sup>6</sup> が任意に置換されたフェニルであり；

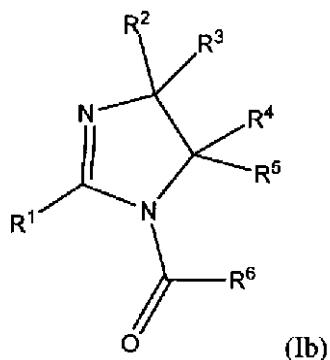
R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれHである場合；

R<sup>1</sup> は、メチルおよびエチルからなる群から選択される基で4位が置換されたピペラジン - 1 - イルではないことを条件とする、請求項 2 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 5】

式(Ib)：

## 【化 8 5】



の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 6】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれHであるか、または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれHである、請求項 5 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 7】

R<sup>6</sup> が任意に置換されたフェニルまたは2,3-ベンゾジオキサゾール - 5 - イルであり；

R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれHである場合；

R<sup>1</sup> は、メチルおよびエチルからなる群から選択される基で4位が置換されたピペラジン - 1 - イルではないことを条件とする、請求項 5 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 8】

R<sup>1</sup> は、任意に置換されたN連結ピペラジニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 9】

R<sup>1</sup> は、任意に置換されたN連結ピペリジニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 10】

R<sup>1</sup> は、任意に置換されたN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 11】

R<sup>1</sup> はピペラジン - 1 - イルであり、ピペラジン - 1 - イルは、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルおよび C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され、任意の C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、および C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 12】

R<sup>1</sup> は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジニル、およびN連結ジアザビシクロ[3

20

30

40

50

. 2 . 1 ] オクチルからなる群から選択され、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意のC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

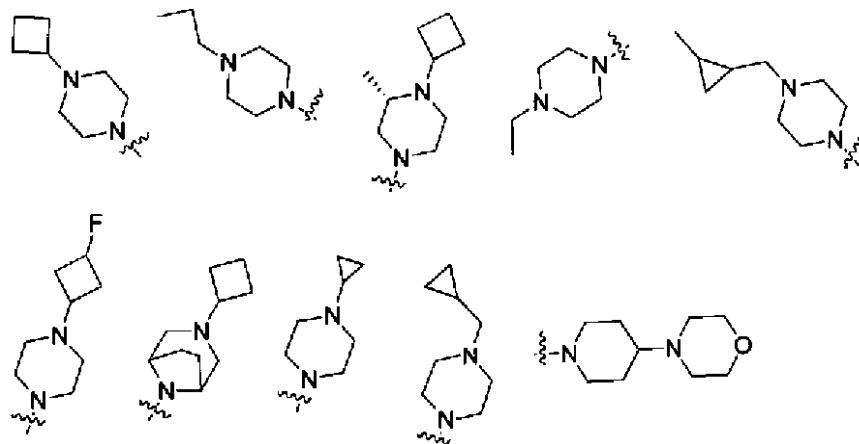
## 【請求項13】

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルから選択される基で4位が置換されたピペラジン-1-イルであり、任意のC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。 10

## 【請求項14】

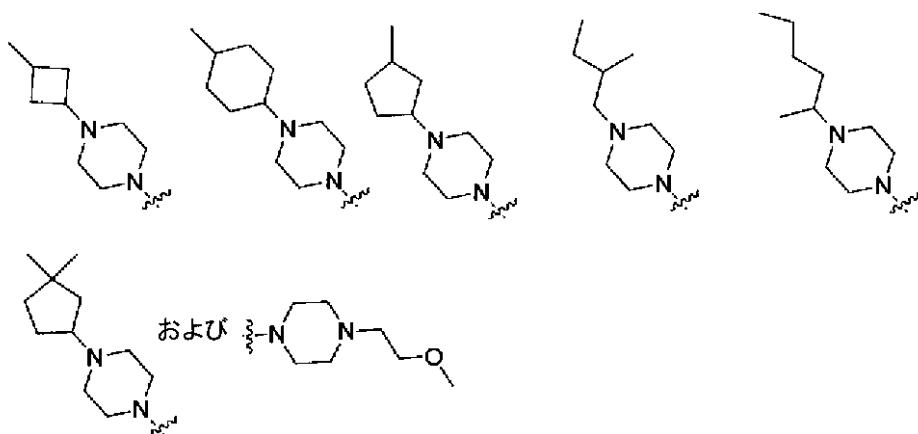
R<sup>1</sup>は、

## 【化86】



20

## 【化87】



30

からなる群から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項15】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれHであるか、またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物 40

50

またはその塩。

【請求項 1 6】

$R^6$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；各々の $C_{1 \sim 6}$  アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および $C_{1 \sim 6}$  アルキル（該 $C_{1 \sim 6}$  アルキルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される 6 ~ 10 員アリールである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。10

【請求項 1 7】

$R^6$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、炭素環、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルで置換されたフェニルであり、各々の $C_{1 \sim 6}$  アルキルおよび炭素環は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。20

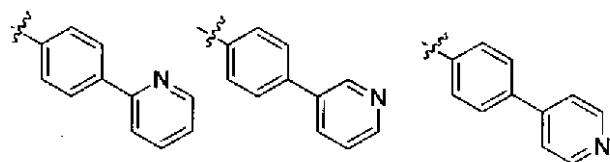
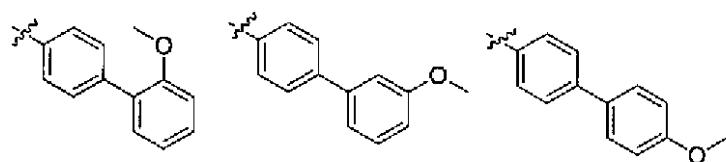
【請求項 1 8】

$R^6$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、炭素環、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルで置換されたフェニルであり、各々の $C_{1 \sim 6}$  アルキルおよび炭素環は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

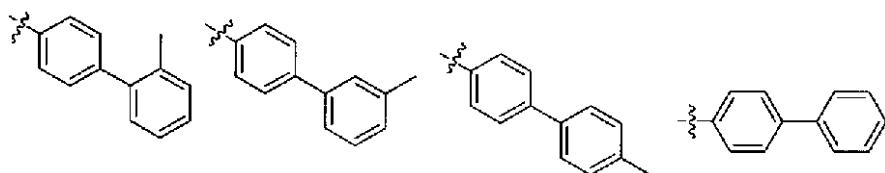
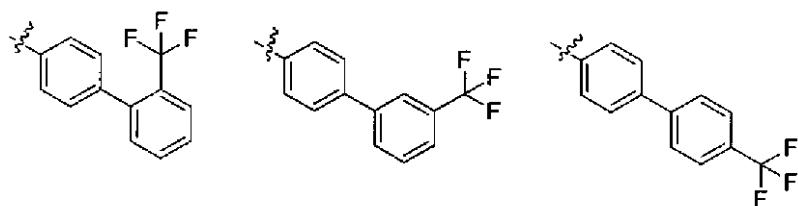
【請求項 1 9】

$R^6$  は、

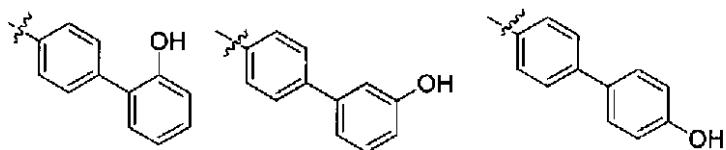
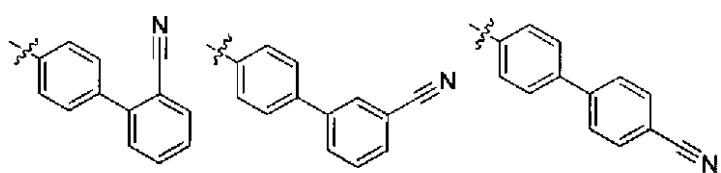
【化 8 8】



10

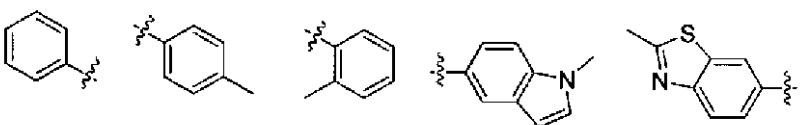
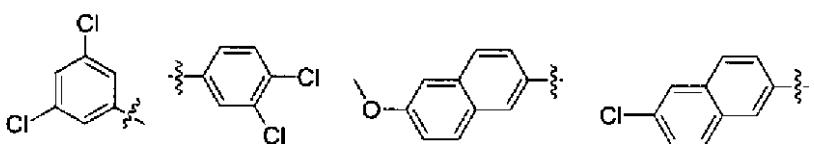
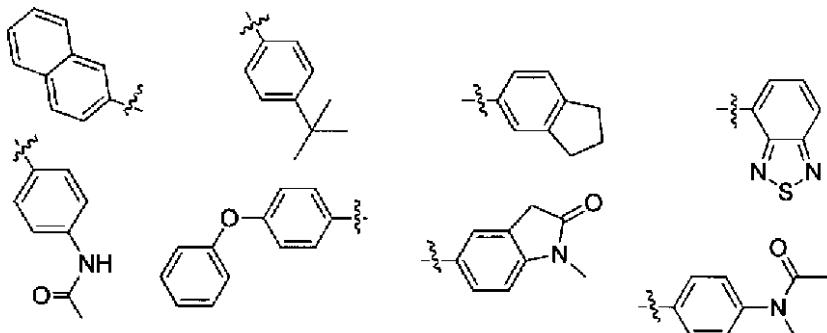
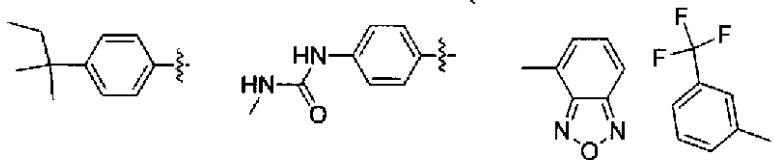
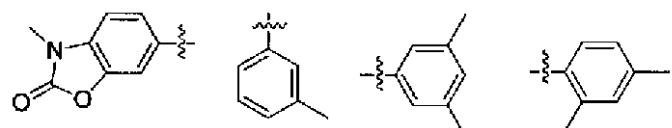
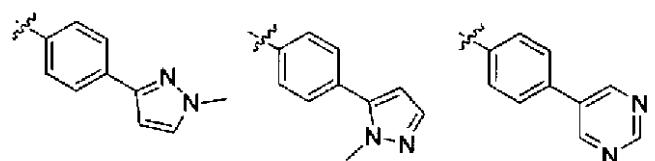
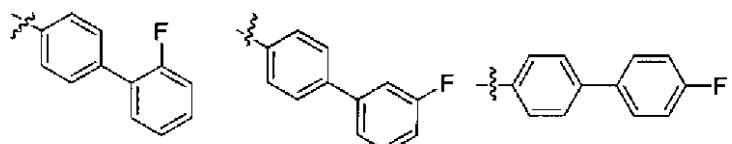
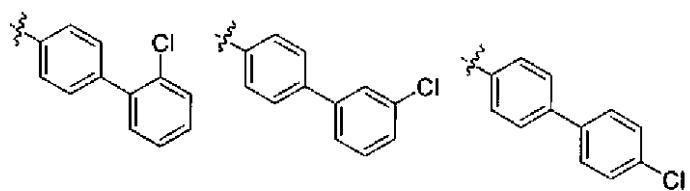
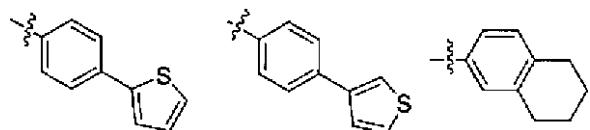


20

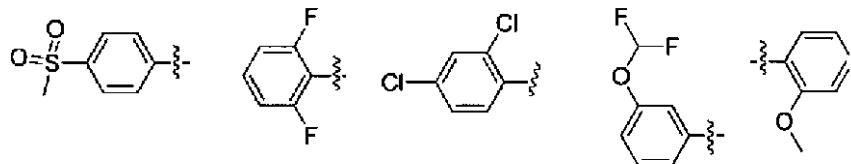
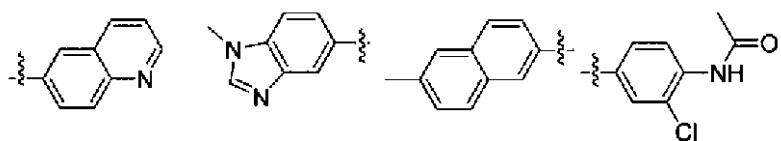


30

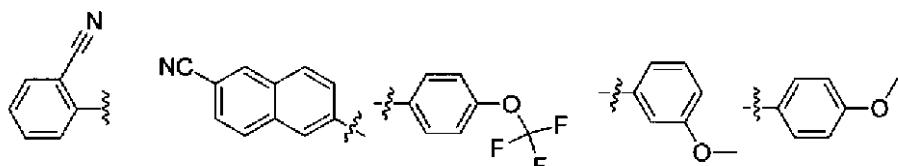
【化 8 9】



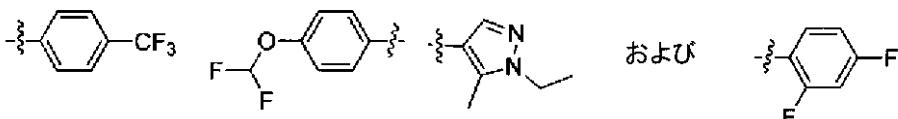
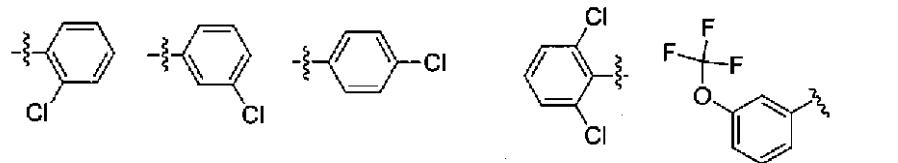
## 【化90】



10



20

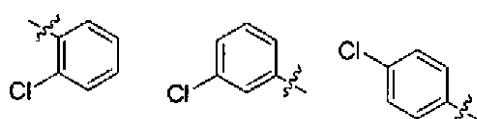


30

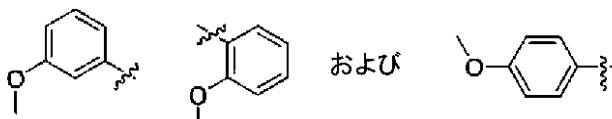
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 20】

R<sup>6</sup> は、  
【化91】



40



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

50

## 【請求項 2 1】

$R^1$  は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジニル、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルからなる群から選択され、 $R^1$  は、 $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルは、ハロおよび $C_{1\sim 4}$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の $C_{1\sim 6}$ アルキルは、ハロ、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、および $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

$R^2$  および $R^3$  は、それぞれ、Hであるか、または、 $R^2$  および $R^3$  が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

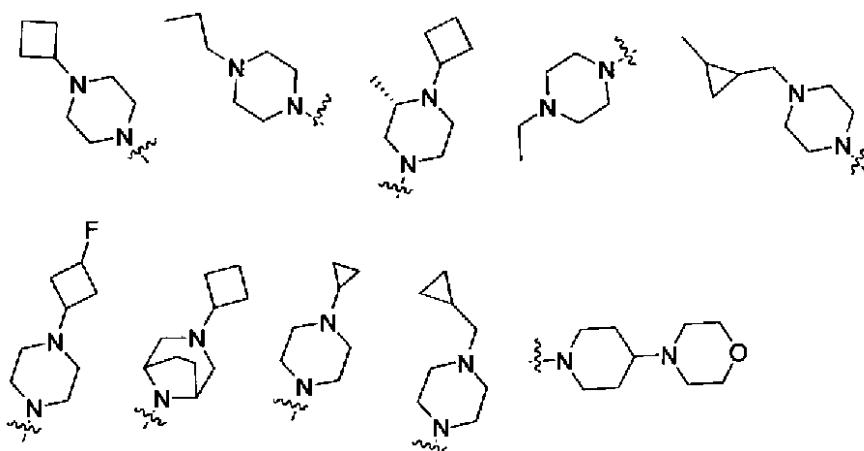
$R^4$  および $R^5$  はそれぞれHであり；

$R^6$  は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；各々の $C_{1\sim 6}$ アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および $C_{1\sim 6}$ アルキル（該 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される6~10員アリールである、請求項3または4に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 2 2】

$R^1$  は、

## 【化92】



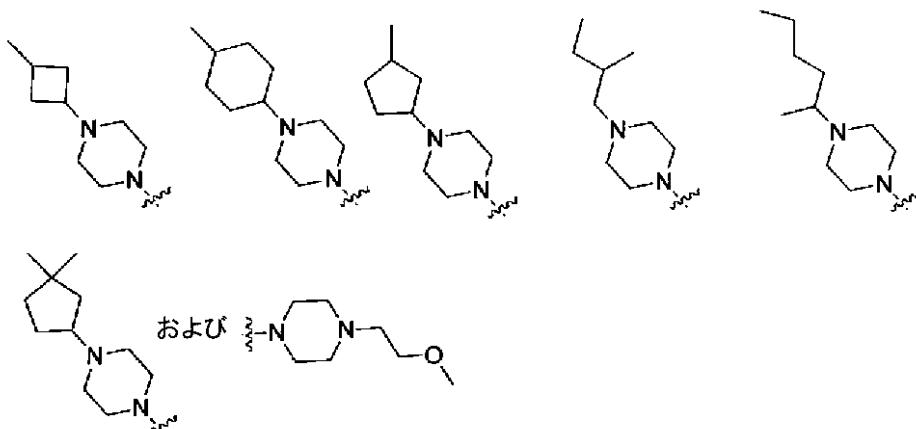
10

20

30

40

## 【化93】



10

からなる群から選択され、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ、H であるか、または、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、-O - R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> からなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意に置換され；各々の C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル（該 C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルは、ハロから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意に置換される 6 ~ 10 員アリールである、請求項 3 または 4 に記載の化合物またはその塩。

20

## 【請求項 23】

R<sup>1</sup> は、N 連結ピペラジニル、N 連結ピペリジニル、および N 連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルからなる群から選択され、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルおよび C<sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の C<sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルキルは、ハロおよび C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意に置換され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ、H であるか、または、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

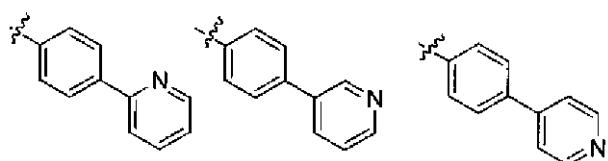
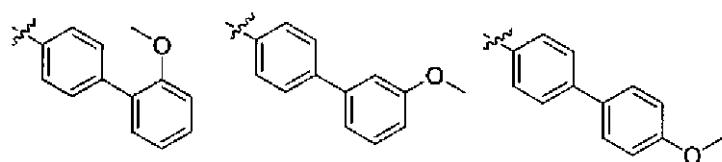
30

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

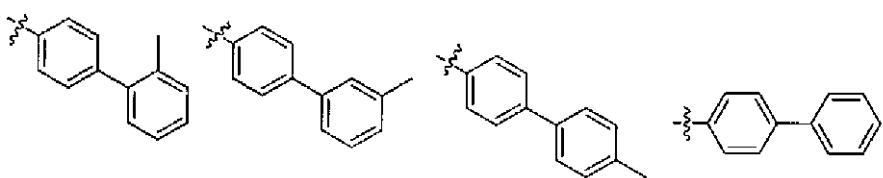
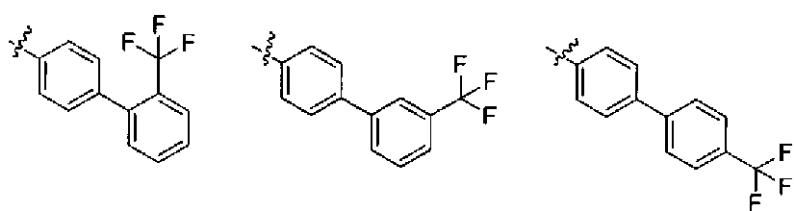
R<sup>6</sup> は、

40

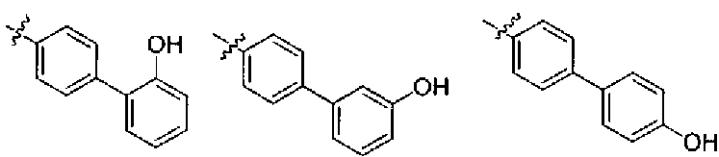
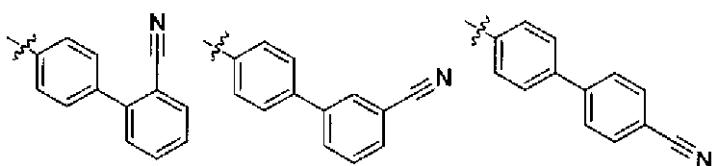
【化94】



10

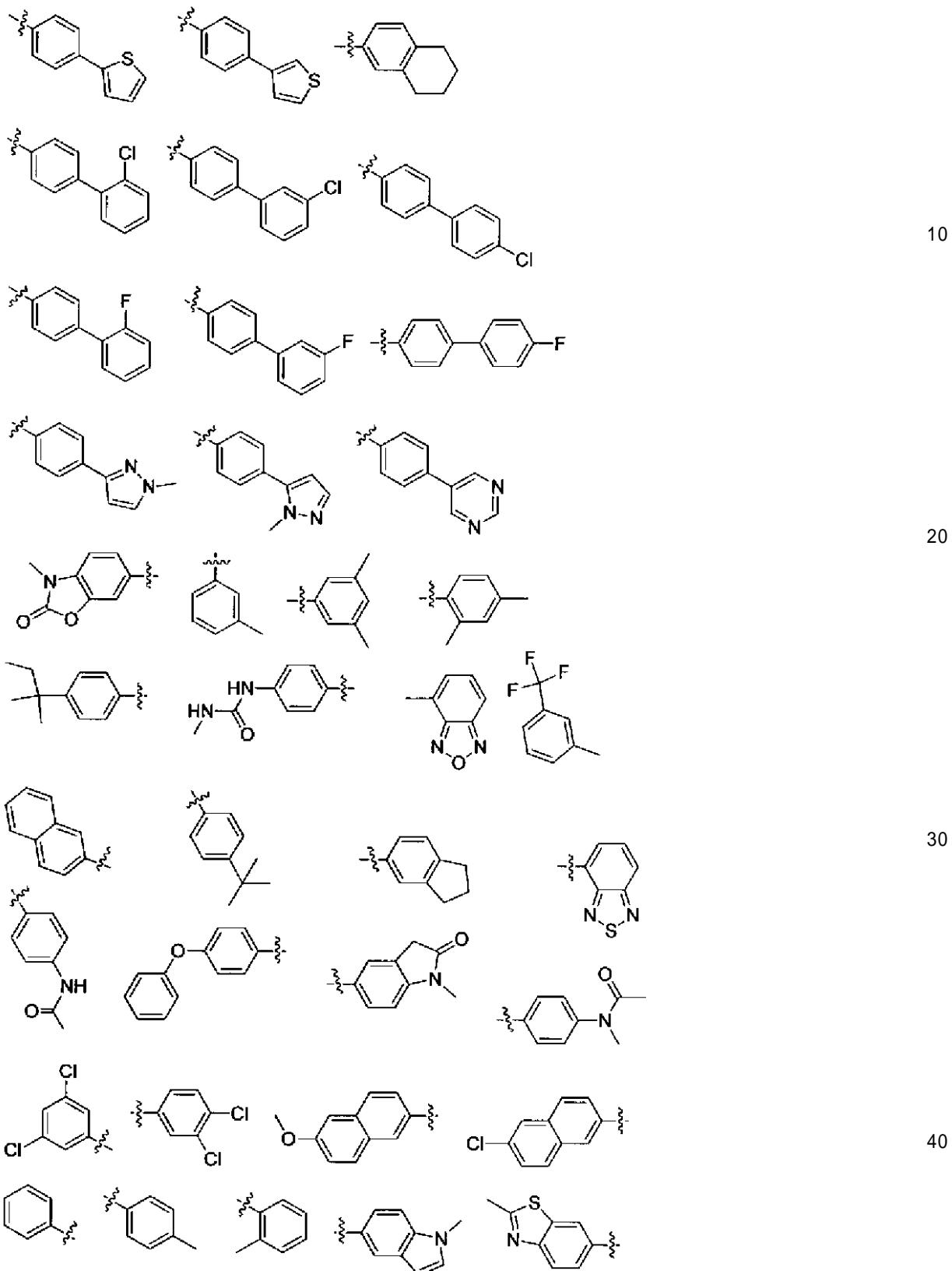


20

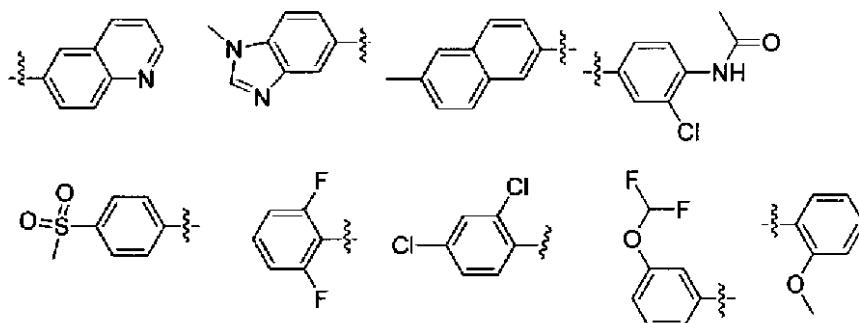


30

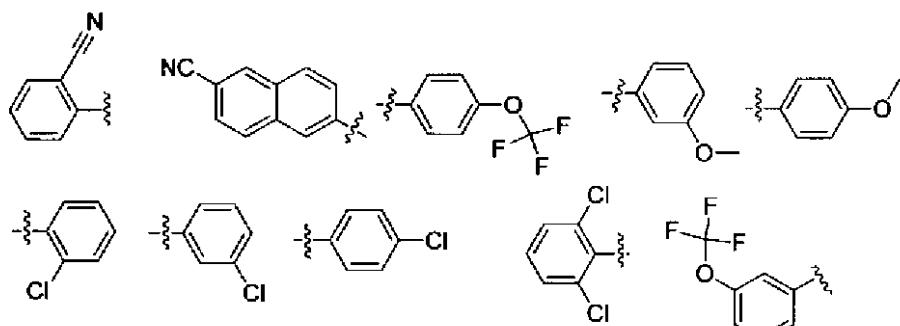
【化 9 5】



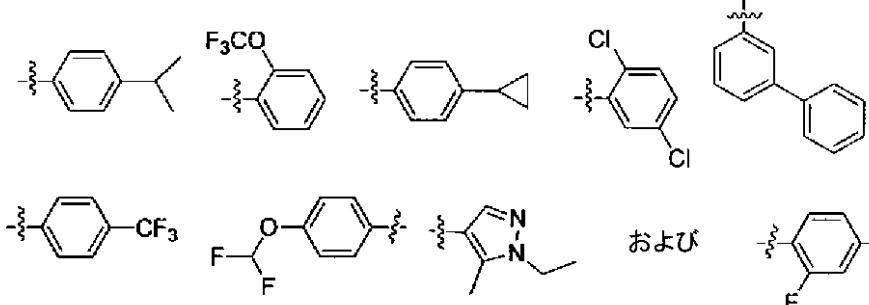
## 【化96】



10



20



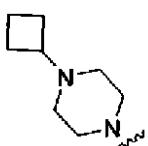
30

からなる群から選択される、請求項3または4に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項24】

R<sup>1</sup>は、

## 【化97】



40

であり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ、Hであるか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれHであり；

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロ、CN、および-O-R<sup>b</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり、各々のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、ハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される、請求項6または7に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項25】

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルから選択される基で4位が置

50

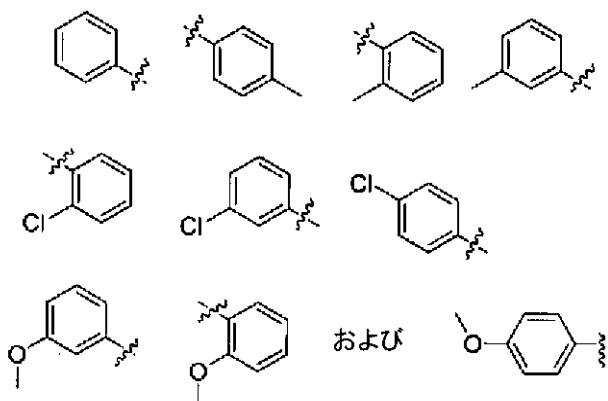
換されたピペラジン - 1 - イルであり、任意の C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロおよび C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で 任意 に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で 任意 に置換され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>6</sup> は、

**【化 9 8】**



10

20

からなる群から選択される、請求項 6 または 7 に記載の化合物またはその塩。

**【請求項 2 6】**

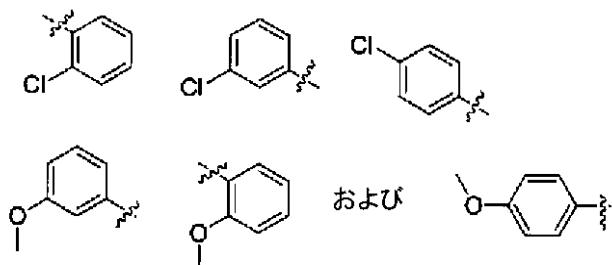
R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルおよび C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから選択される基で 4 位が置換されたピペラジン - 1 - イルであり、任意の C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロおよび C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で 任意 に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で 任意 に置換され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>6</sup> は、

**【化 9 9】**



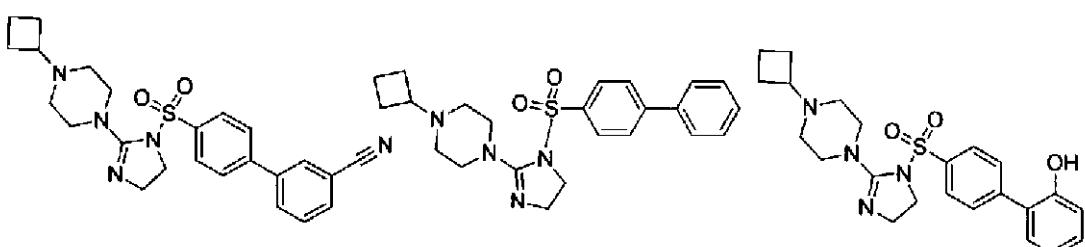
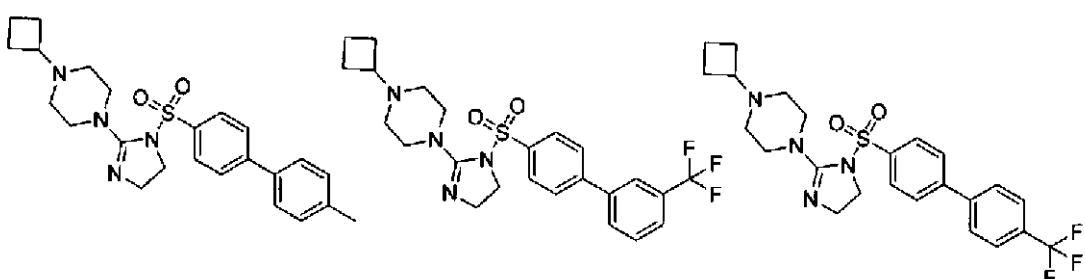
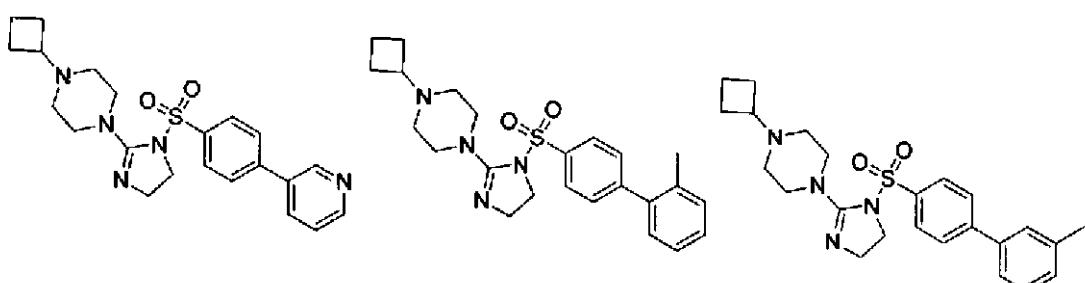
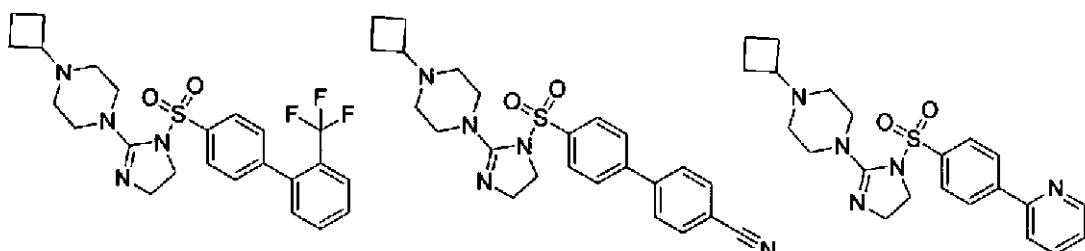
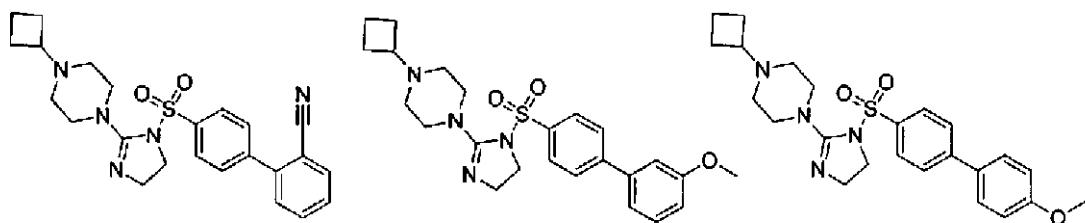
30

40

からなる群から選択される、請求項 6 または 7 に記載の化合物またはその塩。

**【請求項 2 7】**

【化 1 0 0】

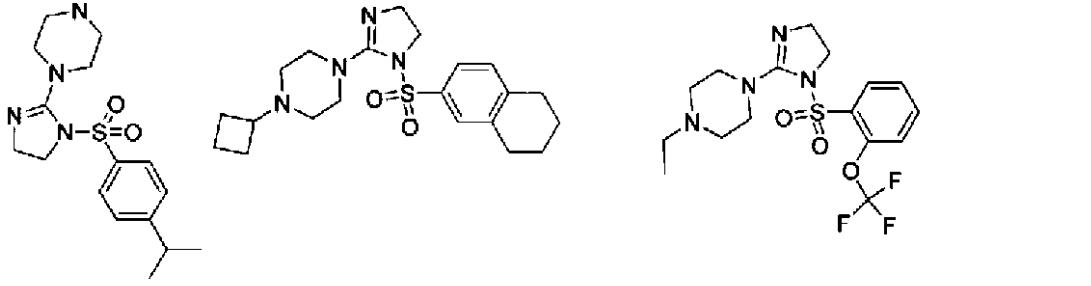
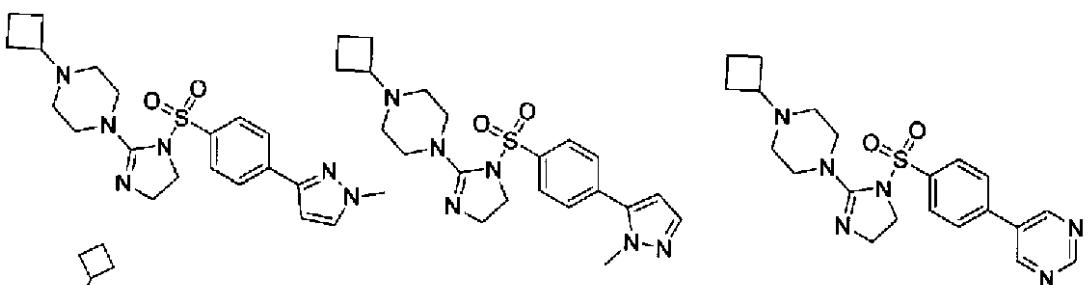
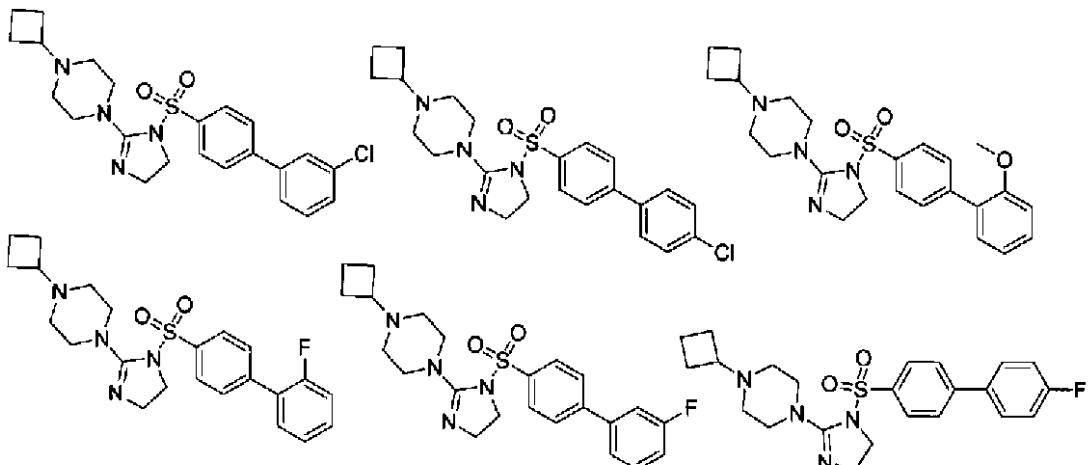
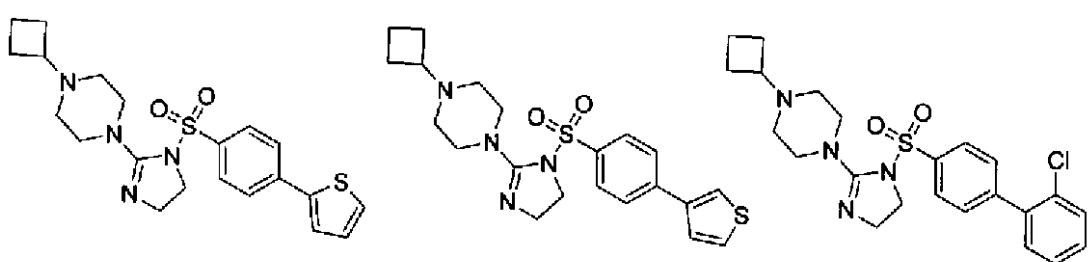
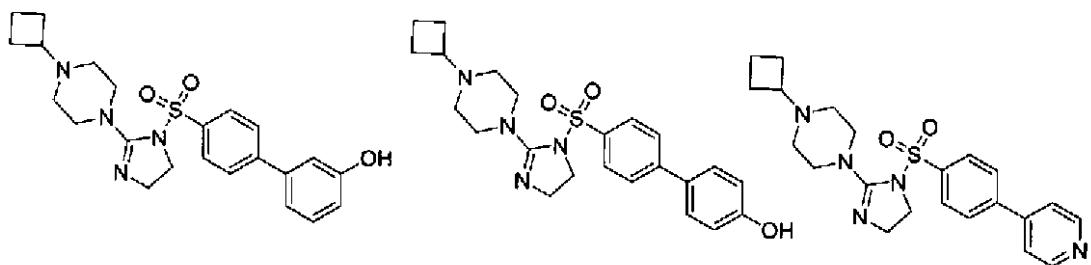


10

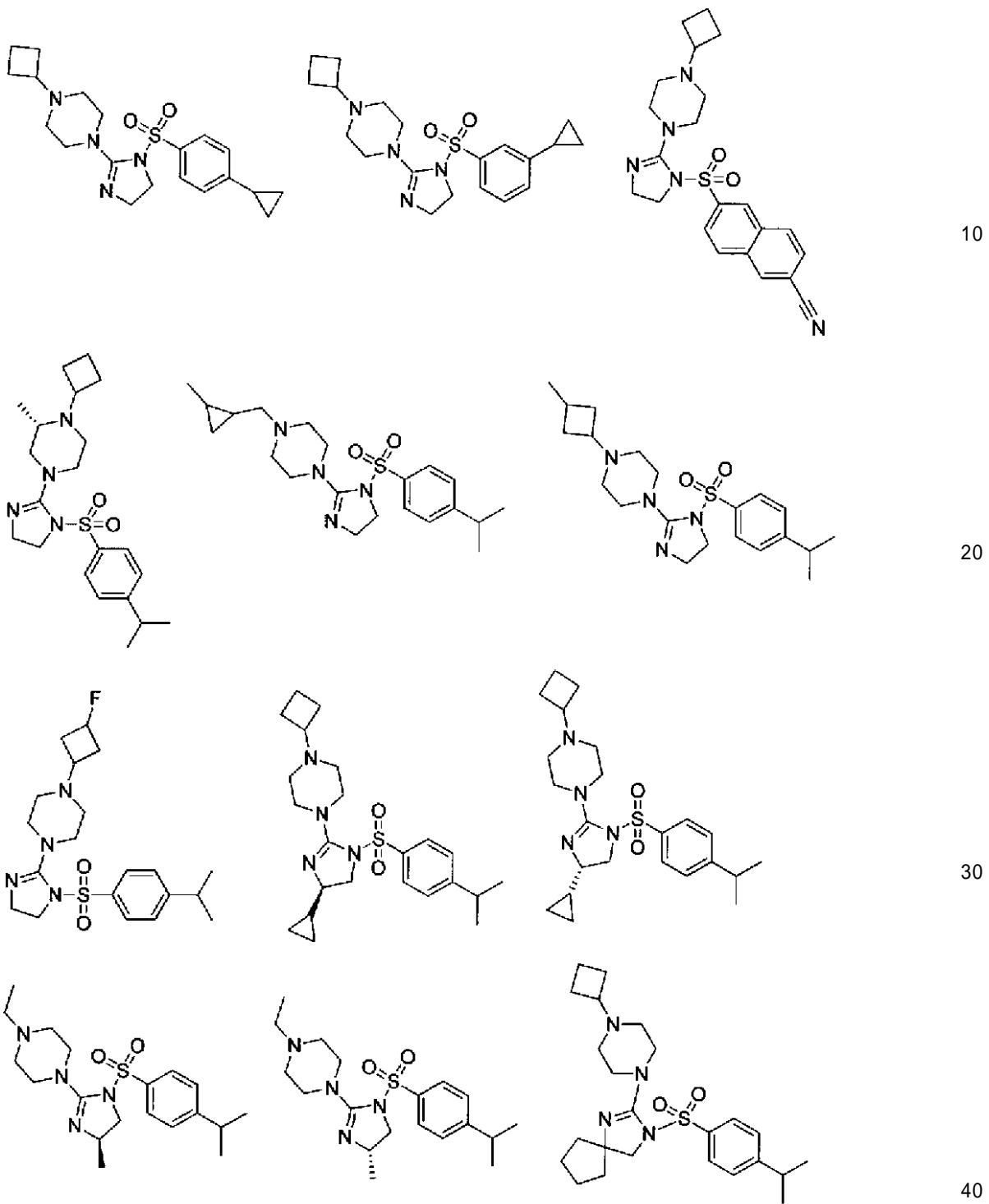
20

30

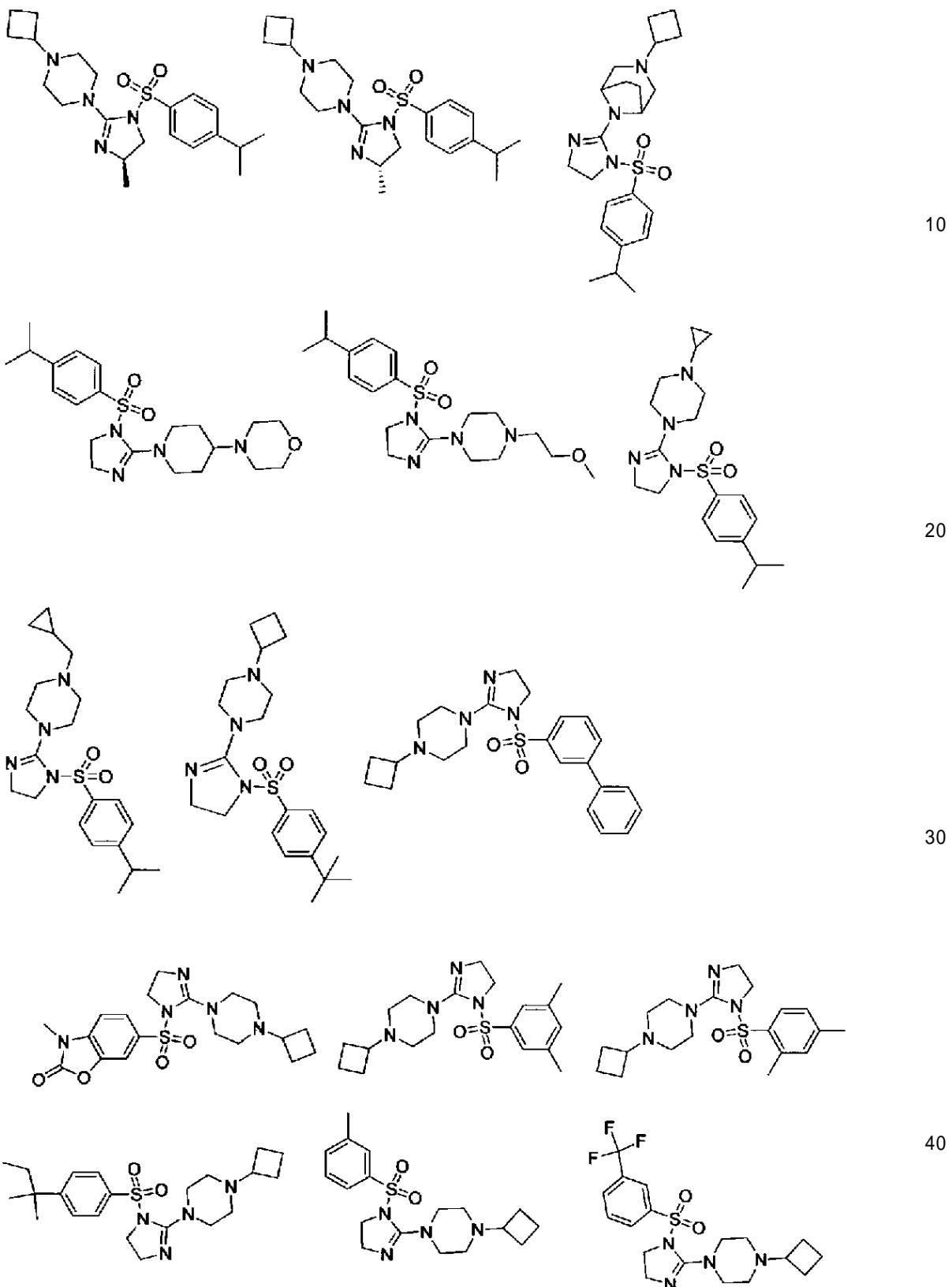
【化 101】



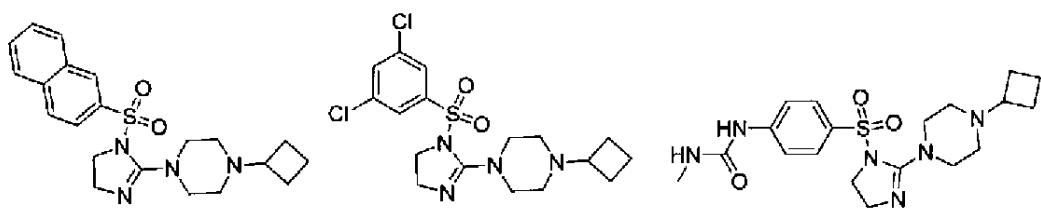
【化 102】



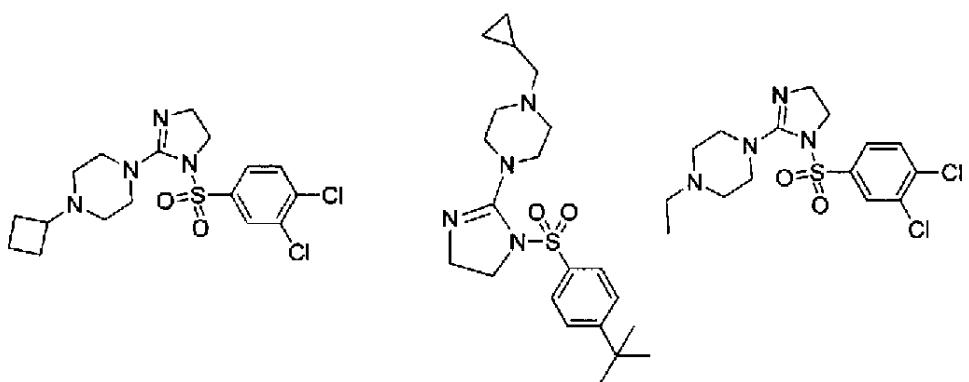
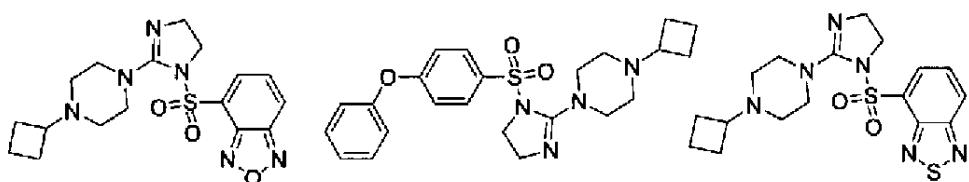
【化 103】



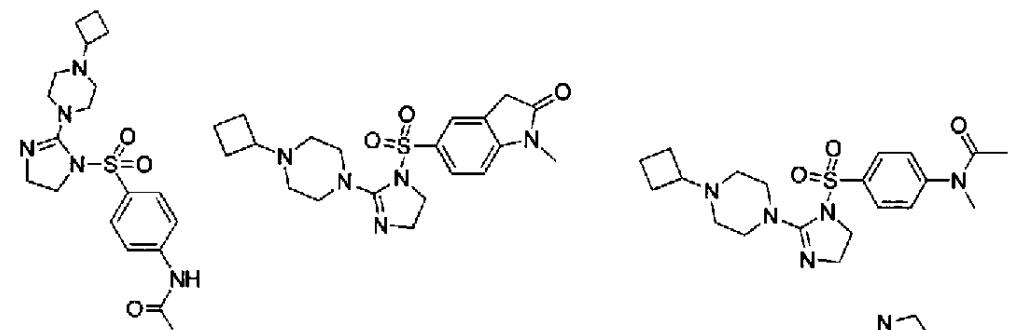
【化 104】



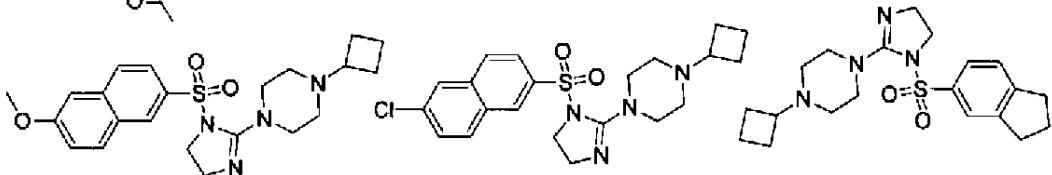
10



20

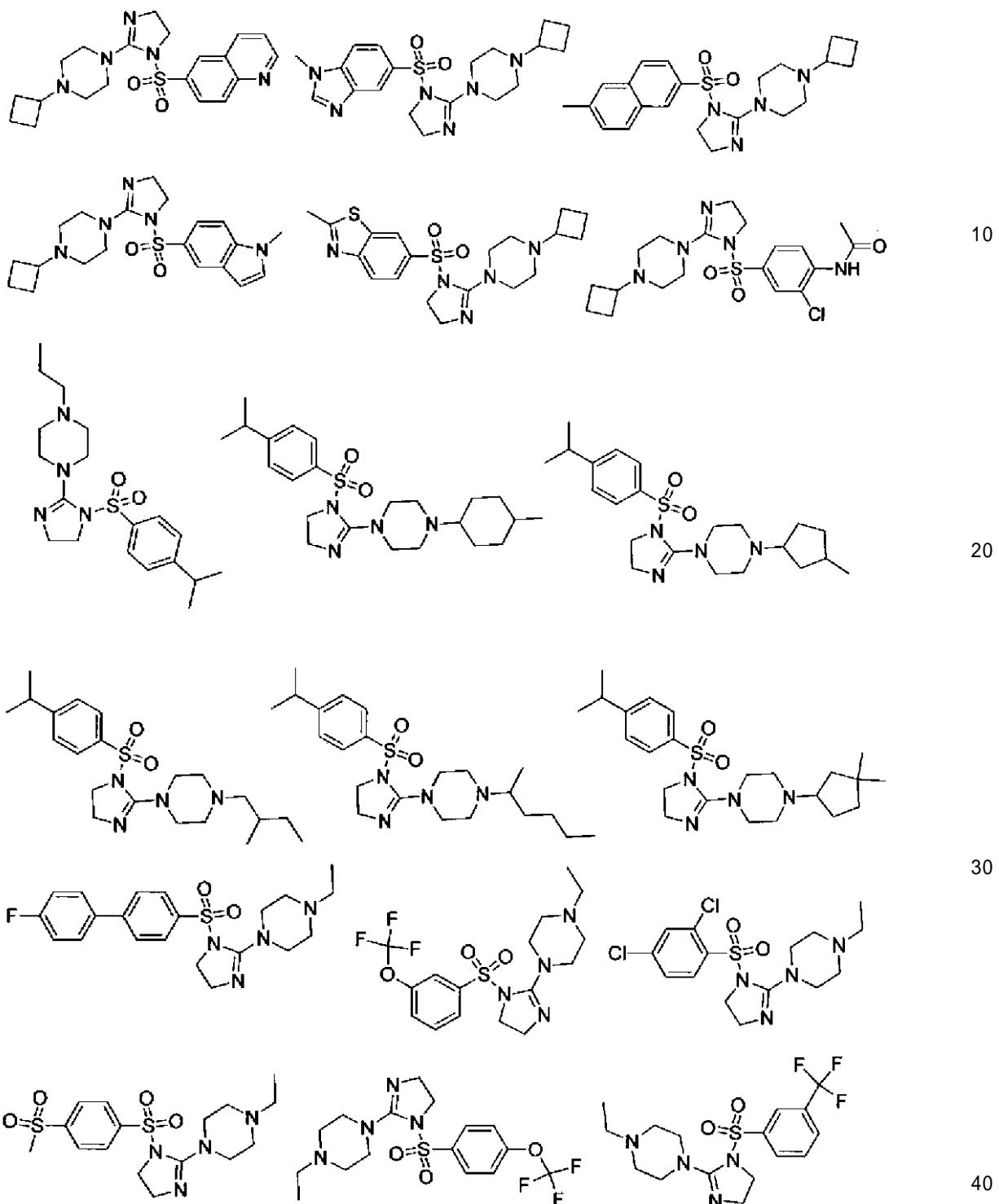


30

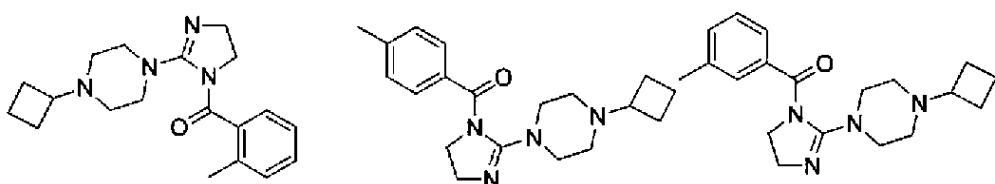
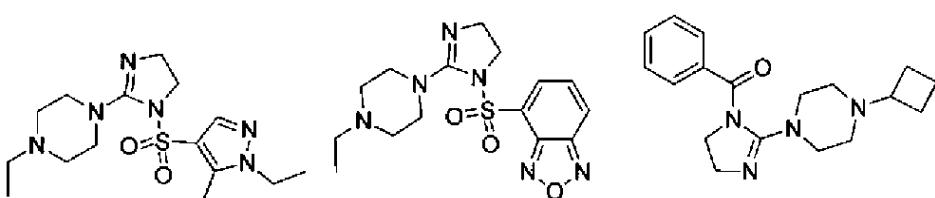
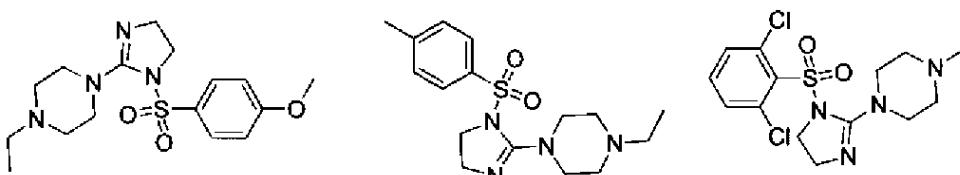
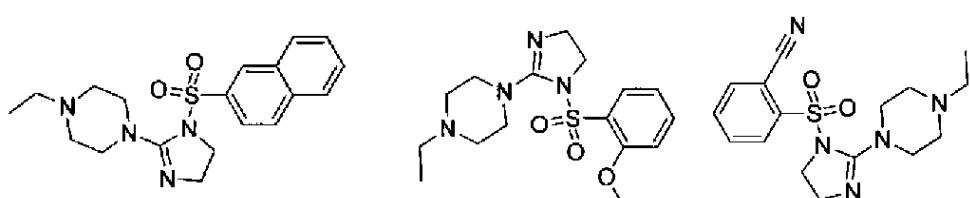
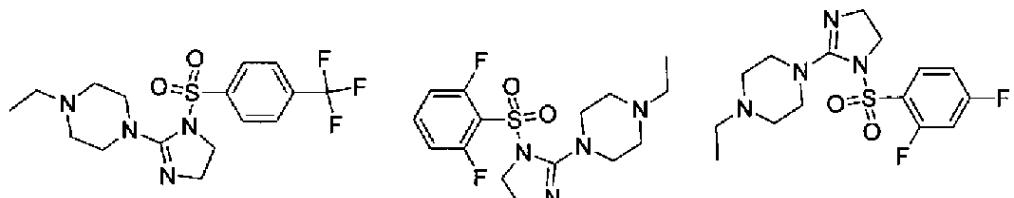
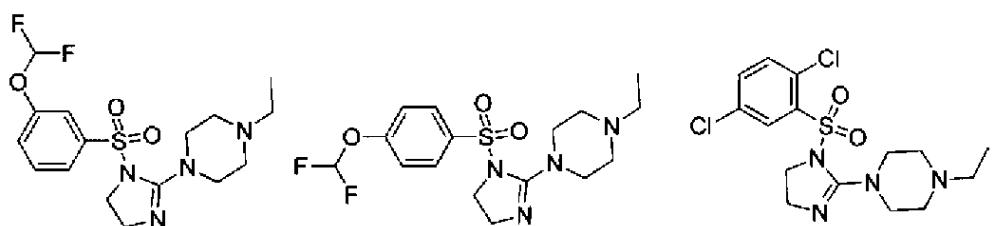


40

【化 1 0 5】



【化 106】



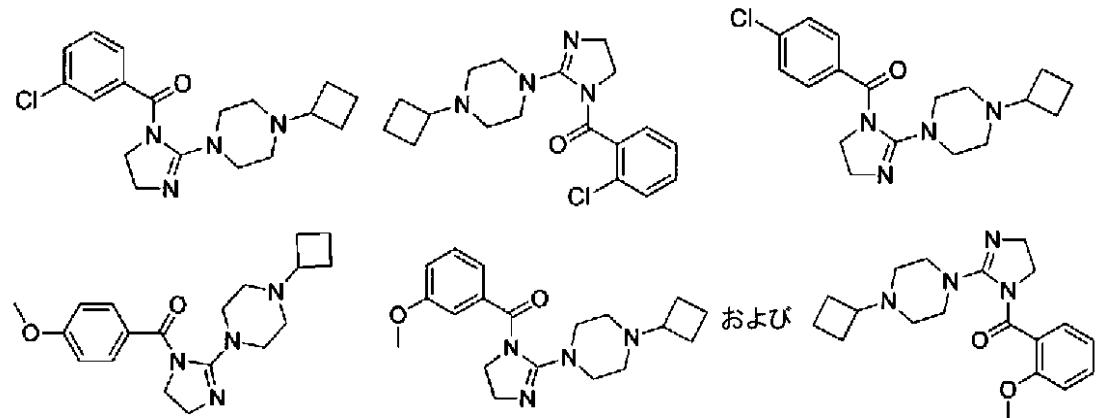
10

20

30

40

## 【化107】



から選択される、化合物またはその塩。

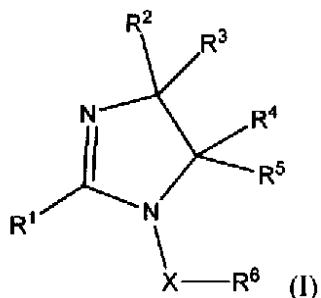
## 【請求項28】

請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物。

## 【請求項29】

癌の処置を必要とする哺乳動物において癌を処置するための組成物であって、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩；または式(I)：

## 【化108】



(式中、

XはC(=O)またはS(O)₂であり；

R¹は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジニル、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルからなる群から選択され、R¹は、C<sub>1～6</sub>アルキル、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキル（該C<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、C<sub>1～6</sub>アルキルで任意に置換される）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R²およびR³は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキルおよびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；または、R²およびR³が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基

10

20

30

40

50

で任意に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

$R^4$  および  $R^5$  は、それぞれHであり；

$R^6$  は、5～10員ヘテロアリール、アリールを含む7～10員二環式ヘテロ環、または6～10員アリールであり、5～10員ヘテロアリール、7～10員二環式ヘテロ環、および6～10員アリールは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；各々の $C_{1\sim 6}$ アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および $C_{1\sim 6}$ アルキル（該 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各々の $R^b$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリール、および $C_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリール、および $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、ハロ、-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>c</sup>、-S-R<sup>c</sup>、-O-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-OR<sup>c</sup>、-S(O)-R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-S(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、および-N(R<sup>c</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；または、2つの $R^b$ が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルを形成し；

各々の $R^c$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、および $C_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、および $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つの $R^c$ が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および $C_{1\sim 3}$ アルキル（該 $C_{1\sim 3}$ アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成する）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

### 【請求項30】

前記癌が癌幹細胞／前駆細胞を含む、請求項29に記載の組成物。

### 【請求項31】

癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の分化の誘導を必要とする哺乳動物において癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の分化を誘導するための組成物であって、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

### 【請求項32】

癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の活性の低下を必要とする哺乳動物において癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の活性を低下させるための組成物であって、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

### 【請求項33】

癌幹細胞／前駆細胞の枯渇を必要とする哺乳動物において癌幹細胞／前駆細胞を枯渇させるための組成物であって、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

### 【請求項34】

10

20

30

40

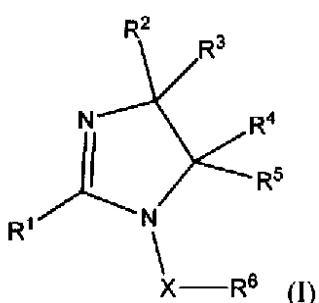
50

癌発生の減少を必要とする哺乳動物において癌発生を減少させるための組成物であって、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項35】

癌幹細胞／前駆細胞の枯渇を必要とする哺乳動物において癌幹細胞／前駆細胞を枯渇させるための組成物であって、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩；または式(I)：

【化108】



(式中、

XはC(=O)またはS(O)<sub>2</sub>であり；

R<sup>1</sup>は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジニル、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルからなる群から選択され、R<sup>1</sup>は、C<sub>1～6</sub>アルキル、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキル（該C<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、C<sub>1～6</sub>アルキルで任意に置換される）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキルおよびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれHであり；

R<sup>6</sup>は、5～10員ヘテロアリール、アリールを含む7～10員二環式ヘテロ環、または6～10員アリールであり、5～10員ヘテロアリール、7～10員二環式ヘテロ環、および6～10員アリールは、C<sub>1～6</sub>アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；各々のC<sub>1～6</sub>アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、およびC<sub>1～6</sub>アルキル（該C<sub>1～6</sub>アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

10

20

30

40

50

;

各々の R<sup>b</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、アリール、および C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、アリール、および C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニルは、ハロ、-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>c</sup>、-S-R<sup>c</sup>、-O-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-OR<sup>c</sup>、-S(O)-R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-S(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、および -N(R<sup>c</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；または、2 つの R<sup>b</sup> が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルを形成し；

各々の R<sup>c</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、および C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、および C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2 つの R<sup>c</sup> が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（該 C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成する）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

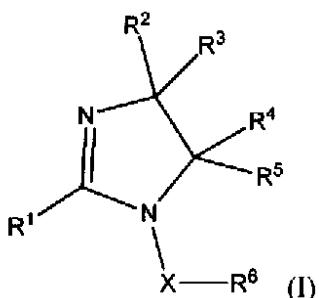
10

20

## 【請求項 3 6】

癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の活性の低下を必要とする哺乳動物において癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の活性を低下させるための組成物であって、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩；または式（I）：

## 【化 1 0 8】



30

(式中、

X は C(=O) または S(O)<sub>2</sub> であり；

R<sup>1</sup> は、N 連結ピペラジニル、N 連結ピペリジニル、および N 連結ジアザビシクロ [3.2.1] オクチルからなる群から選択され、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、3 ~ 10 員ヘテロ環、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され、任意の 3 ~ 10 員ヘテロ環、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、および C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキル（該 C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルで任意に置換される）から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

40

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルおよび C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；または、R<sup>2</sup>

50

およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれHであり；

R<sup>6</sup>は、5～10員ヘテロアリール、アリールを含む7～10員二環式ヘテロ環、または6～10員アリールであり、5～10員ヘテロアリール、7～10員二環式ヘテロ環、および6～10員アリールは、C<sub>1～6</sub>アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；各々のC<sub>1～6</sub>アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、およびC<sub>1～6</sub>アルキル（該C<sub>1～6</sub>アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各々のR<sup>b</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、アリール、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルからなる群から独立して選択され、各々のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、アリール、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルは、ハロ、-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>c</sup>、-S-R<sup>c</sup>、-O-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-OR<sup>c</sup>、-S(O)-R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-S(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、および-N(R<sup>c</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；または、2つのR<sup>b</sup>が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルを形成し；

各々のR<sup>c</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルからなる群から独立して選択され、各々のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つのR<sup>c</sup>が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、およびC<sub>1～3</sub>アルキル（該C<sub>1～3</sub>アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成する）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

### 【請求項37】

癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の分化の誘導を必要とする哺乳動物において癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の分化を誘導するための組成物であって、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩；または式（I）：

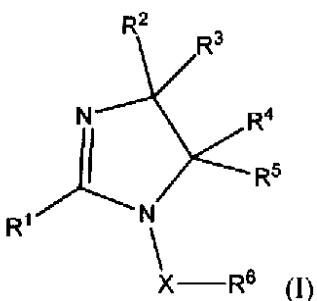
10

20

30

40

## 【化108】



10

(式中、

XはC(=O)またはS(O)<sub>2</sub>であり；

R<sup>1</sup>は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジニル、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルからなる群から選択され、R<sup>1</sup>は、C<sub>1～6</sub>アルキル、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキル（該C<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、C<sub>1～6</sub>アルキルで任意に置換される）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキルおよびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれHであり；

30

R<sup>6</sup>は、5～10員ヘテロアリール、アリールを含む7～10員二環式ヘテロ環、または6～10員アリールであり、5～10員ヘテロアリール、7～10員二環式ヘテロ環、および6～10員アリールは、C<sub>1～6</sub>アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、-O-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、および-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；各々のC<sub>1～6</sub>アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、およびC<sub>1～6</sub>アルキル（該C<sub>1～6</sub>アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各々のR<sup>b</sup>は、水素、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、アリール、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルから独立して選択され、各々のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、アリール、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルは、ハロ、-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>c</sup>、-S-R<sup>c</sup>、-O-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-OR<sup>c</sup>、-S(O)-R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-S(O)-R<sup>c</sup>、

50

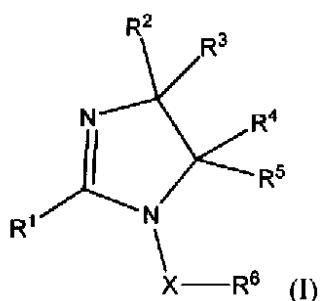
$\text{C}^{\circ}$ ) - S(=O) - R<sup>c</sup>、 - N(R<sup>c</sup>) - C(=O) - N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、および - N(R<sup>c</sup>) - S(=O)<sub>2</sub> - R<sup>c</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；または、2つのR<sup>b</sup>が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルを形成し；

各々のR<sup>c</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、およびC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルからなる群から独立して選択され、各々のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、およびC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つのR<sup>c</sup>が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、およびC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル（該C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成する）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

### 【請求項38】

癌発生の減少を必要とする哺乳動物において癌発生を減少させるための組成物であって、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩；または式(I)：

### 【化108】



(式中、

30

XはC(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>であり；

R<sup>1</sup>は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジニル、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルからなる群から選択され、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意の3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル、およびC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、任意のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル（該C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルで任意に置換される）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

40

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル、およびC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれHであり；

R<sup>6</sup>は、5～10員ヘテロアリール、アリールを含む7～10員二環式ヘテロ環、または6～10員アリールであり、5～10員ヘテロアリール、7～10員二環式ヘテロ環、および6～10員アリールは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、

50

ハロ、 - C N、 - O - R<sup>b</sup>、 - S (O)<sub>2</sub> - R<sup>b</sup>、 - N (R<sup>b</sup>) - C (O) - R<sup>b</sup>、 および - N (R<sup>b</sup>) - C (O) - N (R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；各々の C<sub>1~6</sub> アルキル、炭素環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、 - NO<sub>2</sub>、 - N (R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、 - CN、 - C (O) - N (R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、 - S (O) - N (R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> - N (R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、 - O - R<sup>b</sup>、 - S - R<sup>b</sup>、 - O - C (O) - R<sup>b</sup>、 - C (O) - OR<sup>b</sup>、 - S (O) - R<sup>b</sup>、 - S (O)<sub>2</sub> - R<sup>b</sup>、 - N (R<sup>b</sup>) - C (O) - R<sup>b</sup>、 - N (R<sup>b</sup>) - S (O) - R<sup>b</sup>、 - N (R<sup>b</sup>) - C (O) - N (R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、 - N (R<sup>b</sup>) - S (O)<sub>2</sub> - R<sup>b</sup>、 および C<sub>1~6</sub> アルキル（該 C<sub>1~6</sub> アルキルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

各々の R<sup>b</sup> は、水素、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>2~6</sub> アルケニル、アリール、および C<sub>2~6</sub> アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>2~6</sub> アルケニル、アリール、および C<sub>2~6</sub> アルキニルは、ハロ、 - N (R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、 - CN、 - C (O) - N (R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、 - S (O) - N (R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、 - S (O)<sub>2</sub> - N (R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、 - O - R<sup>c</sup>、 - S - R<sup>c</sup>、 - O - C (O) - R<sup>c</sup>、 - C (O) - R<sup>c</sup>、 - C (O) - OR<sup>c</sup>、 - S (O) - R<sup>c</sup>、 - S (O)<sub>2</sub> - R<sup>c</sup>、 - N (R<sup>c</sup>) - C (O) - R<sup>c</sup>、 - N (R<sup>c</sup>) - S (O) - R<sup>c</sup>、 - N (R<sup>c</sup>) - C (O) - N (R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、 および - N (R<sup>c</sup>) - S (O)<sub>2</sub> - R<sup>c</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；または、2つの R<sup>b</sup> が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペラジニルを形成し；

各々の R<sup>c</sup> は、水素、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>2~6</sub> アルケニル、および C<sub>2~6</sub> アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>2~6</sub> アルケニル、および C<sub>2~6</sub> アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および C<sub>1~6</sub> アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つの R<sup>c</sup> が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および C<sub>1~3</sub> アルキル（該 C<sub>1~3</sub> アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成する）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

#### 【請求項 39】

前記癌が、肺癌、白血病、またはリンパ腫である、請求項 29~38 のいずれか 1 項に記載の組成物。

#### 【請求項 40】

医学療法における使用のための、請求項 1~27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

#### 【請求項 41】

癌の治療的処置または予防的処置のための、請求項 1~27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

#### 【請求項 42】

前記癌が癌幹細胞 / 前駆細胞を含む、請求項 41 に記載の組成物。

#### 【請求項 43】

癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の分化を誘導するための、請求項 1~27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

#### 【請求項 44】

癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の活性を低下させるための、請求項 1~27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

#### 【請求項 45】

癌幹細胞 / 前駆細胞を枯渇させるための、請求項 1~27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 4 6】**

癌発生を減少させるための、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

**【請求項 4 7】**

前記癌が、肺癌、白血病、またはリンパ腫である、請求項 4 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

**【請求項 4 8】**

哺乳動物における癌を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

**【請求項 4 9】**

前記癌が癌幹細胞 / 前駆細胞を含む、請求項 4 8 に記載の使用。

10

**【請求項 5 0】**

哺乳動物における癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の分化を誘導するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

**【請求項 5 1】**

哺乳動物における癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の活性を低下させるための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

**【請求項 5 2】**

哺乳動物における癌幹細胞 / 前駆細胞を枯渇させるための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

20

**【請求項 5 3】**

哺乳動物における癌発生を減少させるための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

**【請求項 5 4】**

前記癌が、肺癌、白血病、またはリンパ腫である、請求項 4 8 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】**

30

**【0 0 0 1】****本発明の優先権**

本願は、2015年1月9日に出願された米国仮特許出願第62/101,933号からの優先権を主張し、その全体が参照によって本明細書中に組み込まれる。

**【0 0 0 2】****技術分野**

KDM2bなどのヒストンデメチラーゼのインヒビターとして有用な化合物を提供する。

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

40

**背景**

30億個のヒトゲノムのヌクレオチドを細胞の核内にパッケージングするには高度に凝縮される必要がある。この偉業を達成するために、我々の染色体内のDNAは、ヒストンと呼ばれるタンパク質のスプールに巻き付いてクロマチンとして公知の高密度の反復タンパク質 / DNAポリマーを形成する。単なるパッケージングモジュールとして働くことによどまらず、クロマチンテンプレートは、後成的制御と名付けられた新規に認識され、根本的に重要な一連の遺伝子調節機構の基盤を形成する。様々な特異的化学修飾をヒストンおよびDNAに施すことにより、後成的制御因子は、我々のゲノムの構造、機能、およびアクセシビリティを調節し、それにより、遺伝子発現に甚大な影響を及ぼす。現在、数百の後成的エフェクターが同定されており、その多くがクロマチン結合酵素またはクロマチ

50

ン修飾酵素である。意義深いことに、これらの酵素の増加は、癌などの種々の障害に関連している。したがって、この新興の遺伝子制御酵素クラスに指向する治療剤は、ヒト疾患処置への新規のアプローチとして期待される。

【0004】

過剰増殖性疾患の処置のためのKDM2デメチラーゼを阻害する化合物が現在必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

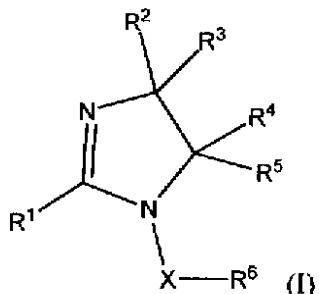
【0005】

発明の概要

10

1つの態様は、式(I)：

【化1】



20

(式中、

XはC(=O)またはS(O)<sub>2</sub>であり；

R<sup>1</sup>は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジン、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンからなる群から選択され、R<sup>1</sup>は、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、アリール、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリール、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキル（該C<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、C<sub>1～6</sub>アルキルで任意選択的に置換される）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

30

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

40

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

R<sup>6</sup>は、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロ環、または6～10員アリールであり、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロ環、および6～10員アリールは

50

、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、および-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、および $C_{1\sim 6}$ アルキル（該 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各々のR<sup>b</sup>は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリール、および $C_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、アリール、および $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、ハロ、-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>c</sup>、-S-R<sup>c</sup>、-O-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-OR<sup>c</sup>、-S(O)-R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-S(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2つのR<sup>b</sup>が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジノ環、ピペリジノ環、またはピペラジノ環を形成し；

各々のR<sup>c</sup>は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、および $C_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、および $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2つのR<sup>c</sup>が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および $C_{1\sim 3}$ アルキル（該 $C_{1\sim 3}$ アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する）の化合物またはその塩を提供する。

#### 【0006】

別の態様は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物を含む。

#### 【0007】

別の態様は、KDM2b活性に関連する疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を含む。

#### 【0008】

別の態様は、治療における式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

#### 【0009】

別の態様は、KDM2b活性に関連する疾患の処置における式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

#### 【0010】

別の態様は、KDM2b活性に関連する疾患を処置するための医薬の製造における式(

I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【 0 0 1 1 】

別の態様は、癌治療剤を含む癌処置の有効性を増大させる方法であって、( a ) 有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および ( b ) 有効量の癌治療剤を患者に投与することを含む方法を含む。

【 0 0 1 2 】

別の態様は、癌治療剤に対する抵抗性を生じている可能性が高い癌を有する個体を処置する方法であって、( a ) 有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および ( b ) 有効量の癌治療剤を個体に投与することを含む方法を含む。

【 0 0 1 3 】

別の態様は、癌の処置を必要とする哺乳動物において癌を処置する方法であって、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

10

【 0 0 1 4 】

別の態様は、癌幹細胞 / 前駆細胞 ( 複数可 ) の分化の誘導を必要とする哺乳動物において癌幹細胞 / 前駆細胞 ( 複数可 ) の分化を誘導する方法であって、有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

【 0 0 1 5 】

別の態様は、癌幹細胞 / 前駆細胞 ( 複数可 ) の活性の低下を必要とする哺乳動物において癌幹細胞 / 前駆細胞 ( 複数可 ) の活性を低下させる方法であって、有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

20

【 0 0 1 6 】

別の態様は、癌幹細胞 / 前駆細胞の枯渇を必要とする哺乳動物において癌幹細胞 / 前駆細胞を枯渇させる方法であって、有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

【 0 0 1 7 】

別の態様は、癌発生 ( cancer initiation ) の減少を必要とする哺乳動物において癌発生を減少させる方法であって、有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

30

【 0 0 1 8 】

別の態様は、癌の治療的処置または予防的処置のための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【 0 0 1 9 】

別の態様は、癌幹細胞 / 前駆細胞 ( 複数可 ) の分化を誘導するための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【 0 0 2 0 】

別の態様は、癌幹細胞 / 前駆細胞 ( 複数可 ) の活性を低下させるための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【 0 0 2 1 】

別の態様は、癌幹細胞 / 前駆細胞を枯渇させるための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

40

【 0 0 2 2 】

別の態様は、癌発生を減少させるための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【 0 0 2 3 】

別の態様は、哺乳動物における癌を処置するための医薬を調製するための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【 0 0 2 4 】

別の態様は、哺乳動物における癌幹細胞 / 前駆細胞 ( 複数可 ) の分化を誘導するための医薬を調製するための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む

50

。

【0025】

別の態様は、哺乳動物における癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の活性を低下させるための医薬を調製するための式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【0026】

別の態様は、哺乳動物における癌幹細胞／前駆細胞を枯渇させるための医薬を調製するための式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【0027】

別の態様は、哺乳動物における癌発生を減少させるための医薬を調製するための式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。 10

【0028】

別の態様は、癌の処置を必要とする個体において癌を処置する方法であって、有効量のKDM2インヒビターを前記個体に投与することを含む方法を含む。

【0029】

別の態様は、癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の分化の誘導を必要とする個体において癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の分化を誘導する方法であって、有効量のKDM2インヒビターを前記個体に投与することを含む方法を含む。

【0030】

別の態様は、癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の活性の低下を必要とする個体において癌幹細胞／前駆細胞（複数可）の活性を低下させる方法であって、有効量のKDM2インヒビターを前記個体に投与することを含む方法を含む。 20

【0031】

別の態様は、癌幹細胞／前駆細胞集団の枯渇を必要とする個体において癌幹細胞／前駆細胞集団を枯渇させる方法であって、有効量のKDM2インヒビターを前記個体に投与することを含む方法を含む。

【0032】

別の態様は、癌発生の減少を必要とする個体において癌発生を減少させる方法であって、有効量のKDM2インヒビターを前記個体に投与することを含む方法を含む。

【0033】

別の態様は、式（I）の化合物、またはその塩の調製に有用なプロセスおよび合成中間体を含む。 30

【0034】

別の態様は、ヒストンデメチラーゼ（KDM2bなど）の研究、かかるヒストンデメチラーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究、およびこれらのデメチラーゼの調節因子の比較評価のための化合物を含む。

【発明を実施するための形態】

【0035】

詳細な説明

定義

特定の官能基および化学用語の定義を、以下により詳細に記載する。化学元素を、元素周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed., 表紙裏に従って同定し、特定の官能基を、本明細書中に記載のように一般的に定義する。さらに、有機化学ならびに特定の官能部分および反応性の一般的原理は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher 40

s, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 (各々の内容全体が本明細書中に参考として援用される)に記載されている。

#### 【0036】

別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造は、構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体））の形態；例えば、各不斉中心に対してR型およびS型の立体配置、Z型およびE型の二重結合異性体、ならびにZ型およびE型の配座異性体が含まれることも意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体）の混合物が含まれる。10

#### 【0037】

さらに、別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造は、1つまたは複数の同位体が豊富な原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、水素のジュウテリウムまたはトリチウムへの置き換えまたは炭素の<sup>13</sup>Cもしくは<sup>14</sup>Cが豊富な炭素への置き換えが含まれる本構造を有する化合物が含まれる。かかる化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として有用である。

#### 【0038】

特定の鏡像異性体が好ましい場合、いくつかの実施形態では、対応する鏡像異性体を実質的に含まない鏡像異性体を提供することができ、この特定の鏡像異性体を、「光学的に富化された」ということもできる。「光学的に富化された」は、本明細書中で使用する場合、化合物が一方の鏡像異性体の比率が有意により高いように構成されていることを意味する。ある特定の実施形態では、化合物は、少なくとも約90重量%の好ましい鏡像異性体から構成されている。他の実施形態では、化合物は、少なくとも約95%、98%、または99重量%の好ましい鏡像異性体から構成されている。好ましい鏡像異性体を、当業者に公知の任意の方法（キラル高圧液体クロマトグラフィ（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化が含まれる）によってラセミ混合物から単離するか、不斉合成によって調製することができる。例えば、Jacquesら, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら, Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。30

#### 【0039】

用語「本明細書中に記載の化合物」には、本明細書中の実施例に記載の化合物、その塩、およびその遊離塩基、ならびに式(I)の化合物およびその塩が含まれる。40

#### 【0040】

用語「ヘテロ原子」は、1つまたは複数の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；または複素環の置換可能な窒素（例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなど）、NH（ピロリジニルなど）、またはNR<sup>+</sup>（N置換ピロリジニルなど））が含まれる）を意味する。

#### 【0041】

本明細書中で使用する場合、「直接結合」または「共有結合」は、単結合、二重結合、または三重結合をいう。ある特定の実施形態では、「直接結合」または「共有結合」は单50

結合をいう。

**【0042】**

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書中で使用する場合、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）、およびヨウ素（ヨード、-I）から選択される原子をいう。

**【0043】**

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書中で使用する場合、炭化水素部分を示し、この炭化水素部分は、直鎖（すなわち、非分枝）、分枝、または環状（縮合、架橋、およびスピロ縮合の多環が含まれる）であってよく、完全に飽和し得るか、1つまたは複数の不飽和単位を含み得るが、芳香族ではない。別段の指定がない限り、脂肪族基は、1~6個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1~4個の炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1~3個の炭素原子を含む。適切な脂肪族基には、直鎖または分枝鎖の、アルキル、アルケニル、およびアルキニル基、ならびにそのハイブリッド（（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなど）が含まれるが、これらに限定されない。10

**【0044】**

用語「不飽和」は、本明細書中で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

**【0045】**

単独またはより大きな部分の一部として使用される用語「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」は、3~10員の本明細書中に記載の飽和または部分不飽和の環式の脂肪族単環系、二環系、スピロ環系をいい、ここで、脂肪族環系は、本明細書中に記載するように任意選択的に置換されている。脂環式基には、制限されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、およびシクロオクタジエニルが含まれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3~6個の炭素を有する。20

**【0046】**

用語「アルキル」は、本明細書中で使用する場合、单一の水素原子の除去によって1個と6個との間の炭素原子を含む脂肪族部分に由来する一価で飽和した、直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルをいう。いくつかの実施形態では、アルキルは、1~5個の炭素原子を含む。別の実施形態では、アルキルは、1~4個の炭素原子を含む。さらなる他の実施形態では、アルキルは、1~3個の炭素原子を含む。さらに別の実施形態では、アルキルは、1~2個の炭素を含む。アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、sec-ペンチル、イソ-ペンチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-デシル、n-ウンデシル、およびドデシルなどが含まれるが、これらに限定されない。30

**【0047】**

用語「アルケニル」は、本明細書中で使用する場合、单一の水素原子の除去によって少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の脂肪族部分由来の一価の基を示す。ある特定の実施形態では、アルケニルは、2~6個の炭素原子を含む。ある特定の実施形態では、アルケニルは、2~5個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルケニルは、2~4個の炭素原子を含む。別の実施形態では、アルケニルは、2~3個の炭素原子を含む。アルケニル基には、例えば、エテニル（「ビニル」）、プロペニル（「アリル」）、ブテニル、および1-メチル-2-ブテン-1-イルなどが含まれる。40

**【0048】**

用語「アルキニル」は、本明細書中で使用する場合、单一の水素原子の除去によって少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の脂肪族部分由来の一価の基をいう。ある特定の実施形態では、アルキニルは、2~6個の炭素原子を含む。ある特50

定の実施形態では、アルキニルは、2～5個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキニルは、2～4個の炭素原子を含む。別の実施形態では、アルキニルは、2～3個の炭素原子を含む。代表的なアルキニル基には、エチニル、2-プロピニル（「プロパルギル」）、および1-プロピニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0049】

単独または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、全部で6、7、8、9、または10個の環員を有する単環系および二環系であって、系内の少なくとも1つの環が芳香族である単環系および二環系をいう。用語「アリール」を、用語「アリール環」と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態では、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、およびアントラシルなどが含まれるが、これらに限定されず、1つまたは複数の置換基を保有することができる芳香族の環系をいう。本明細書中で使用する場合、芳香環が1つまたは複数の非芳香族炭素環式環に縮合した基（インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリイミジル、またはテトラヒドロナフチルなど）も、用語「アリール」の範囲内に含まれる。アリール基は、環系内の任意の原子に結合してもよい。10

#### 【0050】

単独またはより大きな部分（例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」）の一部として使用される用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル-」は、5～10個の環原子、好ましくは5、6、または9個の環原子を有し；環状アレイ中に6、10、または14個の電子を共有し；炭素原子に加えて1～5個のヘテロ原子を有する基をいう。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄をいい、窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性窒素の任意の四級化形態が含まれる。ヘテロアリール基には、制限されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル、およびブテリジニルが含まれる。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル-」には、本明細書中で使用する場合、芳香族複素環が1つまたは複数のアリール環、脂環式の環、またはヘテロシクリル環と縮合した基も含まれる。ヘテロアリール基は、環系内の任意の原子に結合してもよい。非限定的な例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、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、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリール基は、単環式または二環式であり得る。30

#### 【0051】

本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素環」は、互換的に使用され、飽和または部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、1つまたは複数の、好ましくは1～4個の上記定義のヘテロ原子を有する安定な3～8員単環式または7～10員二環式の複素環部分をいう。ヘテロ環の環原子に関して使用する場合、用語「窒素」には、置換窒素が含まれる。例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分飽和の環において、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなど)、NH(ピロリジニルなど)、または<sup>+</sup>NR(N置換ピロリジニルなど)であり得る。40

#### 【0052】

複素環を、そのペンドント基に任意のヘテロ原子または炭素原子において結合させて安定な構造を得ることができ、任意の環原子を、1つまたは複数のオキソ(=O)基で任意選択的に置換することができる。かかる飽和または部分不飽和の複素環式ラジカルの例に50

は、制限されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサンニル、ジオキソラニル、ジアゼビニル、オキサゼビニル、チアゼビニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが含まれる。用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」、および「複素環式ラジカル」は、本明細書中で互換的に使用され、ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環系内の任意の原子である、ヘテロシクリル環が1つまたは複数のアリール、または脂環式の環に縮合した基（インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロインドリル、またはテトラヒドロキノリニルなど）も含まれる。ヘテロシクリル基は単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル部分およびヘテロシクリル部分が独立して任意選択的に置換される、ヘテロシクリルに置換されたアルキル基をいう。10

#### 【0053】

本明細書中で使用する場合、用語「部分不飽和」は、環原子の間に少なくとも1つの二重結合または三重結合を含むが、芳香族ではない環部分をいう。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書中に定義のアリール部分またはヘテロアリール部分が含まれることを意図しない。

#### 【0054】

用語「アルキレン」は、二価アルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基（すなわち、- $(CH_2)_n-$ （式中、nは正の整数、好ましくは、1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である））である。置換アルキレン鎖は、1つまたは複数のメチレン水素原子が置換基で置き換えられたポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について以下に記載の置換基が含まれる。20

#### 【0055】

本明細書中で使用する場合、用語「インヒビター」は、測定可能な親和性および活性でKDM2b酵素に結合して阻害する化合物をいう。ある特定の実施形態では、インヒビターのIC<sub>50</sub>および/または結合定数は、約50μM未満（less about）、約1μM未満、約500nM未満、約100nM未満、または約10nM未満である。30

#### 【0056】

用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」は、本明細書中で使用する場合、KDM2b酵素の、(i)本明細書中に記載の化合物およびかかるKDM2b酵素を含むサンプルと、(ii)前記化合物の非存在下でのかかるKDM2b酵素を含む等価なサンプルとの間の、活性の測定可能な低下をいう。30

#### 【0057】

「薬学的に許容され得る塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的な有効性および性質を保持し、かつ生物学的にもまたはその他の点でも望ましくないことがない塩をいい、これは無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、およびリン酸など）ならびに脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族(araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸の有機酸クラスから選択することができる有機酸（ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸(maloneic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸など）を用いて形成される。40

#### 【0058】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」には、無機塩基から誘導された塩（ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムの各塩など）が含まれる。特に、塩基付加塩は、アンモニウム塩50

、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容され得る非毒性の有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、置換アミン（天然に存在する置換アミンが含まれる）の塩、環状アミンの塩、および塩基性イオン交換樹脂（イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシリルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン（*p i p e r i z i n e*）、ピペリジン、N-エチルピペリジン、およびポリアミンの樹脂など）の塩が含まれる。特定の非毒性有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシリルアミン、コリン、およびカフェインである。10

#### 【0059】

用語「互変異性体」または「互変異性型」は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても公知）には、プロトンの移動による相互変換（ケト-エノール異性化およびイミン-エナミン異性化など）が含まれる。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の再編成による相互変換が含まれる。

#### 【0060】

「溶媒和物」は、1つまたは複数の溶媒分子と本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩との会合物または複合体をいう。溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが含まれる。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体をいう。20

#### 【0061】

「治療有効量」は、(i)特定の疾患、状態、または障害を処置するか、(ii)特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状を弱くするか、改善させるか、または除去するか、あるいは(iii)本明細書中に記載の特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状の発生を予防または遅延させる本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の量をいう。癌の場合、治療有効量の薬物は、癌細胞数を減少させ；腫瘍サイズを減少させ；末梢器官への癌細胞の浸潤を阻害し（すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる）；腫瘍成長をいくらかの程度まで和らげることができる。癌治療のために、有効性を、例えば、疾患進行までの時間（TTP）の評価および/または応答率（RR）の決定によって測定することができる。免疫障害の場合、治療有効量は、アレルギー性障害、自己免疫疾患および/もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症反応の症状（例えば、喘息）を軽減させるか、または緩和するのに十分な量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、薬物耐性を示すか薬物耐性が持続する癌細胞の活性または数を有意に減少させるのに十分な本明細書中に記載の化学物質の量である。30

#### 【0062】

「処置」（および「処置する（treat）」または「処置している（treating）」などのバリエーション）は、処置される個体または細胞の自然経過を変化させることを試みた臨床的介入をいい、予防のためにまたは臨床病理の過程の間のいずれかで行うことができる。処置の望ましい効果には、疾患の発生または再発の防止、症状の緩和、疾患の任意の直接的もしくは間接的な病理的重大性の縮小、疾患状態の安定化（すなわち、悪化しない）、転移の防止、疾患の進行速度の低下、病状の改善もしくは寛解、処置および緩解を受けていない場合に期待される生存期間と比較して長い生存期間、または予後の改善の1つまたは複数が含まれる。ある特定の実施形態では、本明細書中に記載の化合物を、疾患または障害の発症を遅延させるか、疾患または障害の進行を緩慢にするために使用する。処置を必要とする個体には、既に状態または障害を有する個体および（例えば、遺伝子もしくはタンパク質の遺伝的な変異または異常な（abberant）発現によっ4050

て) 状態または障害を有する傾向のある個体、または状態または障害を予防すべき個体が含まれる。

**【0063】**

R<sup>1</sup> が「N連結ピペラジニル、N連結ピペリジン、またはN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン」である場合、R<sup>1</sup>基は、式(I)に示すイミダゾール環の2位に窒素原子を介して連結される。

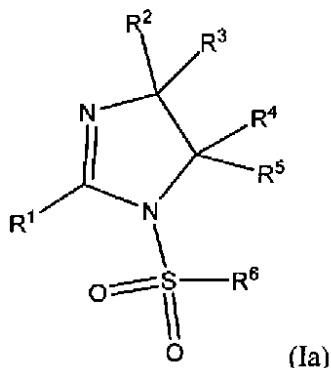
**【0064】**

典型的な意義 (value)

1つの実施形態では、化合物は、式(Ia)：

**【化2】**

10



20

の化合物またはその塩である。

**【0065】**

1つの実施形態では、化合物は、式(Ia)の化合物またはその塩であり、但し、

R<sup>1</sup> が、任意選択的に置換されたピペラジン-1-イルであり；

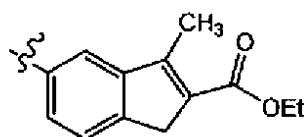
R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれHである場合、

R<sup>6</sup> は、2,5-ジメトキシフェニルでも、3,4-ジメチルフェニルでも、4-エチルフェニルでも、4-ブロモフェニルでも、2,4-ジメチルフェニルでも、4-エトキシフェニルでも、4-クロロ-2-メトキシフェニルでも、4-プロピルフェニルでも、2-(トリフルオロメチル)フェニルでも、2,4,5-トリメチルフェニルでも、3-メチルフェニルでも、2-(メチルカルボニルアミノ)-5-メチルフェニルでも、4-クロロフェニルでも、4-(イソプロピル)フェニルでも、3-クロロ-4-フルオロフェニルでも、4-シクロヘキシルフェニルでも、4-(イソブチル)フェニルでも、2-メチルフェニルでも、4-アセチルフェニルでも、4-(tert-ブチル)フェニルでも、4-(メチルカルボニルアミノ)フェニルでも、2-フルオロフェニルでも、フェニルでも、3,5-ジメチルフェニルでも、4-メチルフェニルでも、5-フルオロ-2-メチルフェニルでも、4-フルオロフェニルでも、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン(naphthalene)-2-イルでも、2,4,6-トリメチルフェニルでも、3-クロロ-4-フルオロフェニルでも、4-(エトキシカルボニルアミノ)フェニルでも、2,5-ジフルオロフェニルでも、2-クロロフェニルでも、3-クロロフェニルでも、4-メトキシフェニルでも、2-メトキシ-4-クロロフェニルでも、

30

40

## 【化3】



でもないことを条件とし；

10

但し、

$R^1$  が 4 - ベンジルピペリジノであり；

$R^2$  ~  $R^5$  がそれぞれ H である場合、

$R^6$  は 4 - メチルフェニルではないことを条件とする。

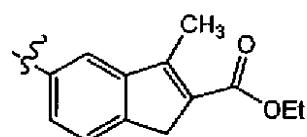
## 【0066】

1つの実施形態では、化合物は、式(Ia)の化合物またはその塩であって、  
但し、

$R^6$  が任意選択的に置換されたフェニルであるか、式：

## 【化4】

20



を有し；

$R^2$  ~  $R^5$  がそれぞれ H である場合、

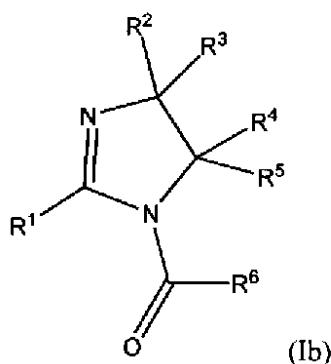
$R^1$  は、4 - ベンジルピペリジノでも、メチル、エチル、3 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、および2 - メトキシフェニルからなる群から選択される基で4位が置換されたピペラジン-1 - イルでもないことを条件とする、式(Ia)の化合物またはその塩である。

30

## 【0067】

1つの実施形態では、化合物は、式(Ib)：

## 【化5】



の化合物またはその塩である。

40

## 【0068】

1つの実施形態では、化合物は、式(Ib)の化合物またはその塩であって、

50

但し、

R<sup>1</sup> が任意選択的に置換されたピペラジン - 1 - イルであり；

R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれHである場合、

R<sup>6</sup> は、2 - メトキシフェニルでも、2 - メチルフェニルでも、2 - クロロフェニルでも、4 - エチルフェニルでも、3, 5 - ジメチルフェニルでも、2, 3 - ジメトキシフェニルでも、4 - メチルフェニルでも、4 - エトキシフェニルでも、3, 4 - ジメチルフェニルでも、2, 3 - ベンゾジオキサゾール - 5 - イルでも、3 - クロロフェニルでも、3 - メチルフェニルでも、4 - メトキシフェニルでも、3, 5 - ジメトキシフェニルでも、2 - フルオロフェニルでも、4 - フルオロフェニルでも、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニルでも、2, 3 - ジメトキシフェニルでも、4 - (tert-ブチル)フェニルでも、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルでも、2 - ブロモフェニルでも、4 - クロロフェニルでも、2 - トリフルオロメチルフェニルでも、フェニルでも、4 - ブロモフェニルでも、3, 4 - ジフルオロフェニルでも、2, 6 - ジフルオロフェニルでも、2 - (ジメチルアミノ)フェニルでも、4 - エトキシフェニルでも、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニルでも、2, 4 - ジメチルフェニルでも、4 - (トリフルオロメチル)フェニルでも、4 - (ジメチルアミノ)フェニルでも、3 - メトキシフェニルでも、2 - メトキシ - 4 - クロロでも、3 - (ジメチルアミノ)フェニルでもないことを条件とする、式(Ib)の化合物またはその塩である。  
10

#### 【0069】

1つの実施形態では、化合物は、式(Ib)の化合物またはその塩であって、  
但し、R<sup>6</sup> が任意選択的に置換されたフェニルまたは2, 3 - ベンゾジオキサゾール - 5 - イルであり；  
20

R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれHである場合、

R<sup>1</sup> は、メチル、エチル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、および4 - フルオロフェニルからなる群から選択される基で4位が置換されたピペラジン - 1 - イルではないことを条件とする、式(Ib)の化合物またはその塩である。  
。

#### 【0070】

1つの実施形態では、R<sup>1</sup> は、任意選択的に置換されたN連結ピペラジニルである。

#### 【0071】

1つの実施形態では、R<sup>1</sup> は、任意選択的に置換されたN連結ピペリジンである。  
30

#### 【0072】

1つの実施形態では、R<sup>1</sup> は、任意選択的に置換されたN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンである。

#### 【0073】

1つの実施形態では、R<sup>1</sup> はピペラジン - 1 - イルであり、ピペラジン - 1 - イルは、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、アリール、およびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリールおよびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、およびC<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のC<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、およびC<sub>2</sub> ~ 6 アルキニルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、およびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。  
40

#### 【0074】

1つの実施形態では、R<sup>1</sup> は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジン、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンから選択され、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール、およびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリールおよびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロおよびC<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のC<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、およびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアル  
50

キルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

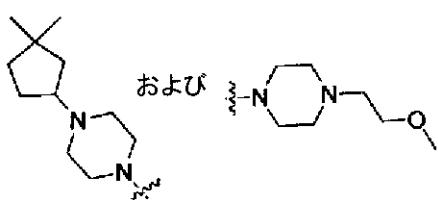
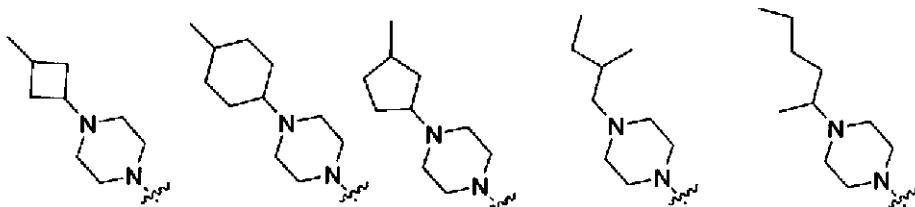
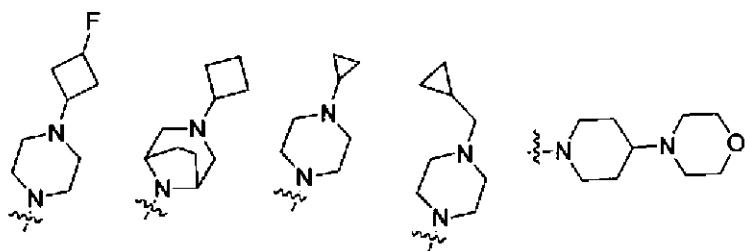
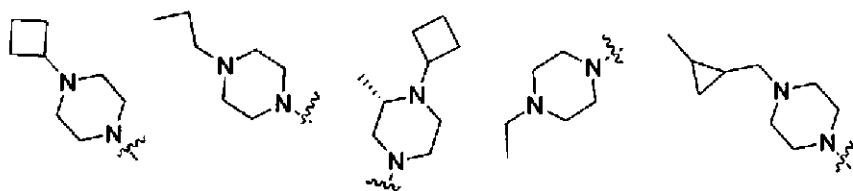
**【0075】**

1 つの実施形態では、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、アリール、および C<sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルキルから選択される基で 4 位が置換されたピペラジン - 1 - イルであり、任意のアリールおよび C<sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルキルは、ハロおよび C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

**【0076】**

1 つの実施形態では、R<sup>1</sup> は、

**【化 6】**



からなる群から選択される。

**【0077】**

1 つの実施形態では、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ H であるか、または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5 員炭素環式環を形成する。

**【0078】**

1 つの実施形態では、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H である。

**【0079】**

1 つの実施形態では、R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>

10

20

30

40

50

<sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 および - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々の C <sub>1 ~ 6</sub> アルキル、 C <sub>2 ~ 6</sub> アルケニル、 C <sub>2 ~ 6</sub> アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、 - NO <sub>2</sub> - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 - CN、 - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 - S ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 - S ( O ) <sub>2</sub> - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 - O - R <sup>b</sup>、 - S - R <sup>b</sup>、 - O - C ( O ) - R <sup>b</sup>、 - C ( O ) - R <sup>b</sup>、 - C ( O ) - OR <sup>b</sup>、 - S ( O ) - R <sup>b</sup>、 - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、 および C <sub>1 ~ 6</sub> アルキル（該 C <sub>1 ~ 6</sub> アルキルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される 6 ~ 10 員アリールである。  
10

#### 【 0 0 8 0 】

1 つの実施形態では、 R <sup>6</sup> は、 C <sub>1 ~ 6</sub> アルキル、炭素環、ハロ、 - CN、 - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 - O - R <sup>b</sup>、 - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、 および - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたフェニルで置換されたフェニルであり、各々の C <sub>1 ~ 6</sub> アルキルおよび炭素環は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

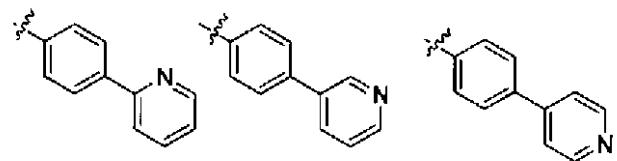
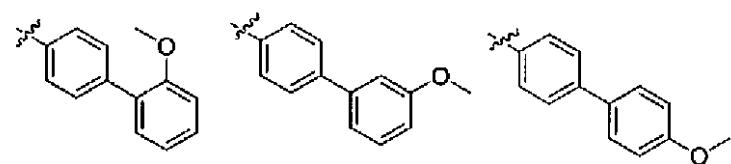
#### 【 0 0 8 1 】

1 つの実施形態では、 R <sup>6</sup> は、 C <sub>1 ~ 6</sub> アルキル、炭素環、ハロ、 - CN、 - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 - O - R <sup>b</sup>、 - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup>、 および - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたフェニルであり、各々の C <sub>1 ~ 6</sub> アルキルおよび炭素環は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される。  
20

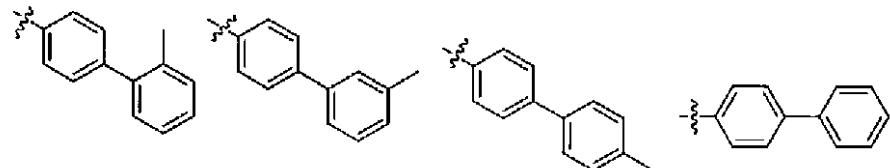
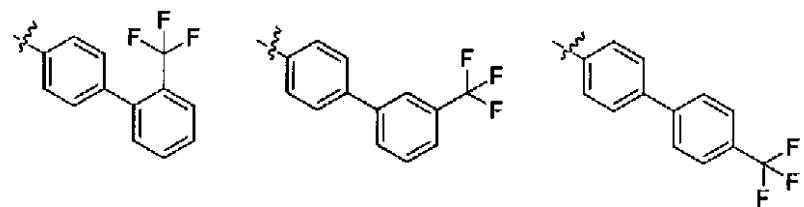
#### 【 0 0 8 2 】

1 つの実施形態では、 R <sup>6</sup> は、

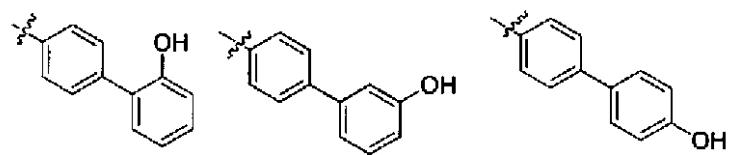
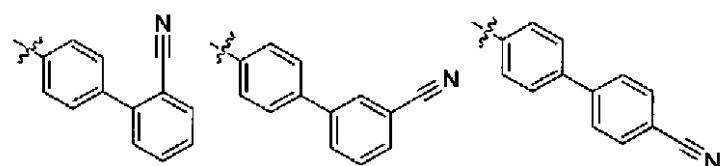
【化7】



10

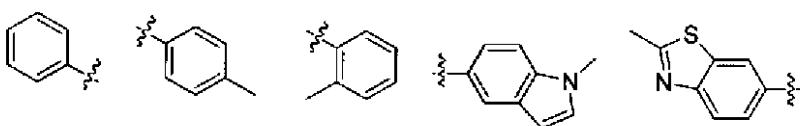
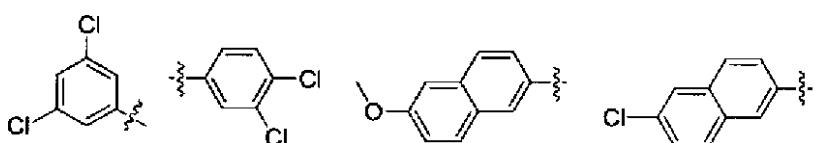
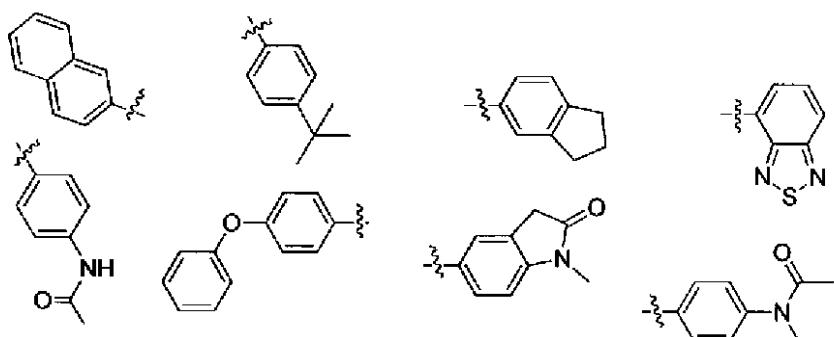
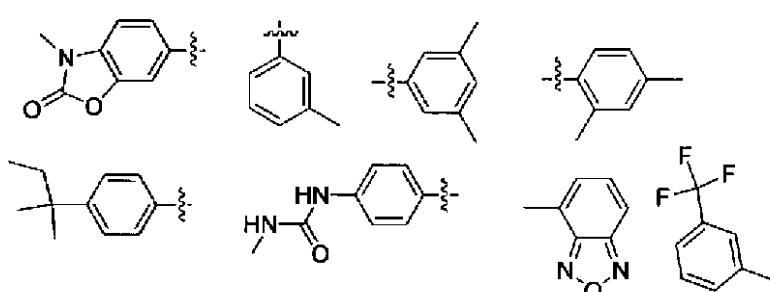
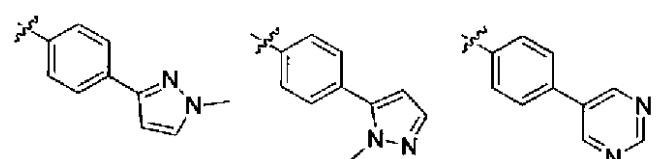
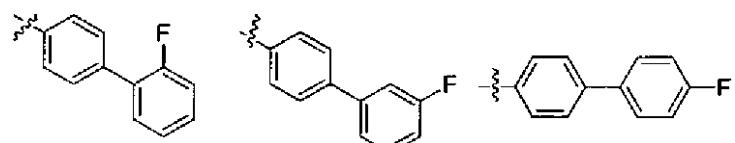
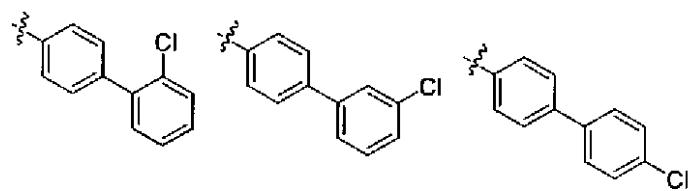
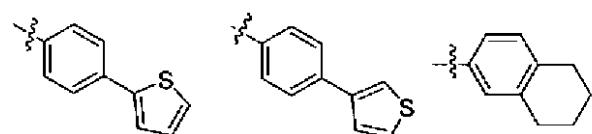


20

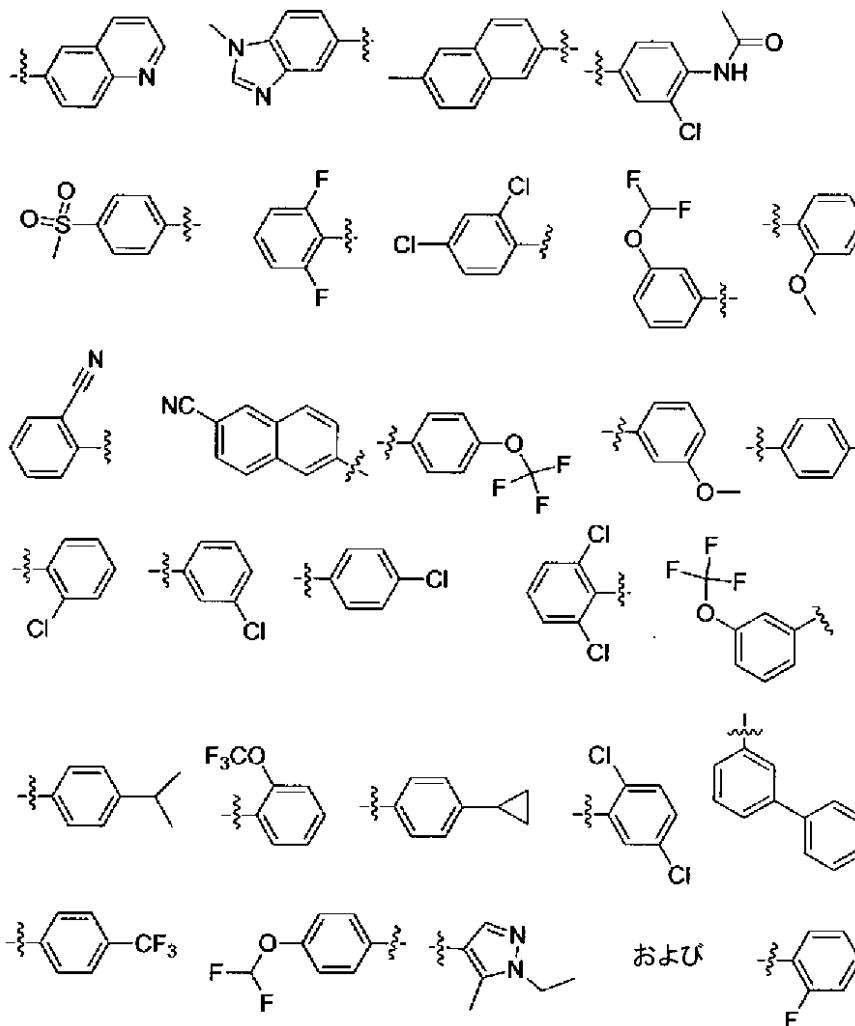


30

【化 8】



【化9】



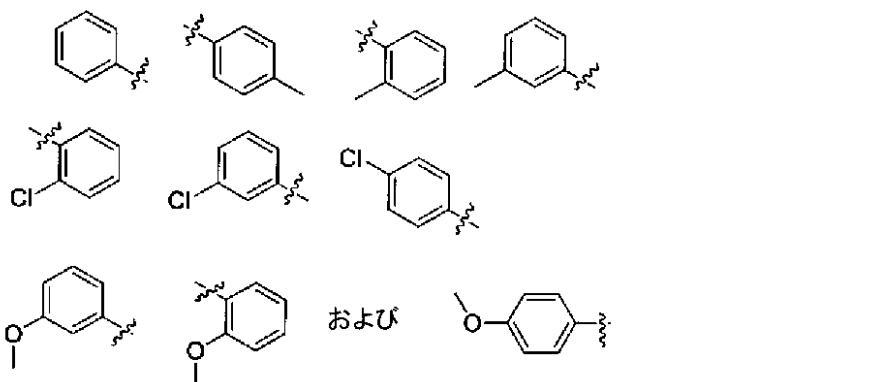
からなる群から選択される。

30

【0083】

1つの実施形態では、R<sup>6</sup>は、

【化10】



からなる群から選択される。

【0084】

1つの実施形態では、この化合物は、式(Ia)の化合物であり、

式中、

R<sup>1</sup>は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジン、およびN連結ジアザビシクロ[3.

50

2.1] オクタンからなる群から選択され、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリールおよびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ、Hであるか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれHであり；

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、および-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル（該C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される6～10員アリールである。

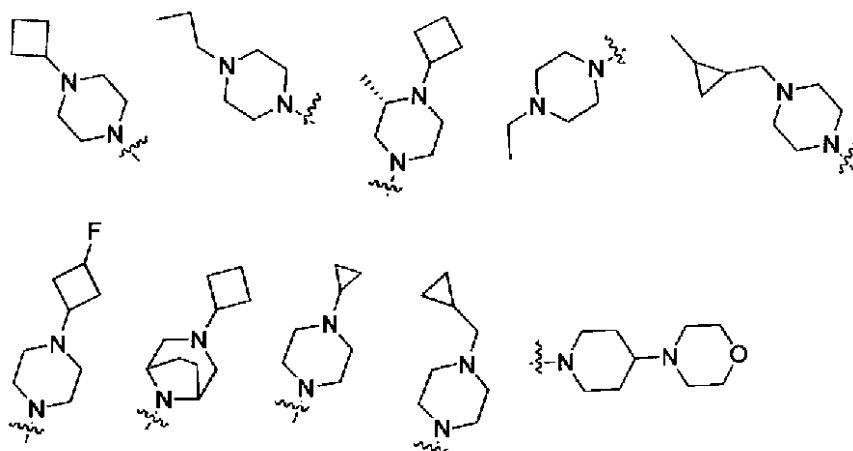
#### 【0085】

1つの実施形態では、この化合物は、式(Ia)の化合物であり、

式中、

R<sup>1</sup>は、

#### 【化11】



10

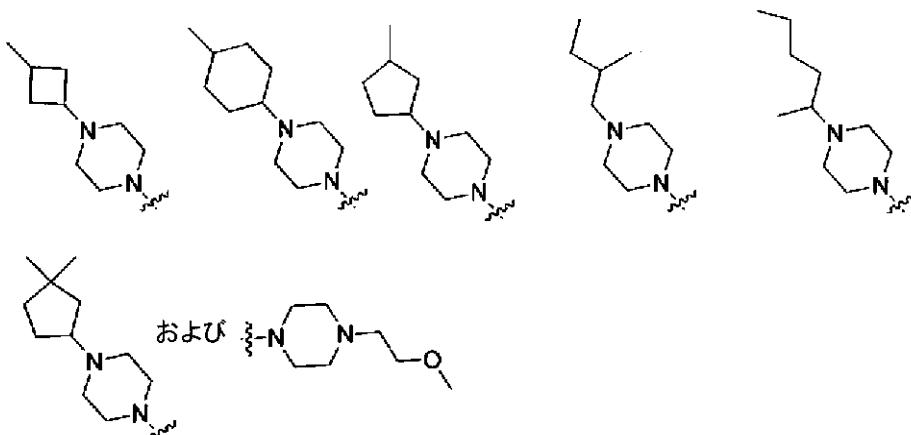
20

20

30

40

## 【化12】



10

からなる群から選択され、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ、H であるか、または、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O) - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O) - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、および -N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub> - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O) - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O) - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル（該 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換される 6 ~ 10 員アリールである。

20

## 【0086】

1つの実施形態では、この化合物は、式(Ia)の化合物であり、

式中、

R<sup>1</sup> は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジン、および N連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンからなる群から選択され、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリールおよび C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロおよび C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

30

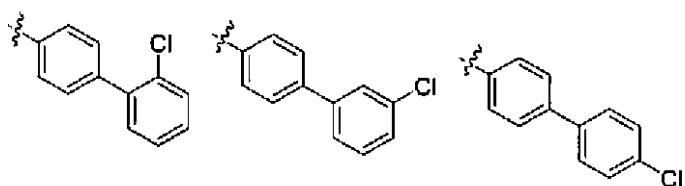
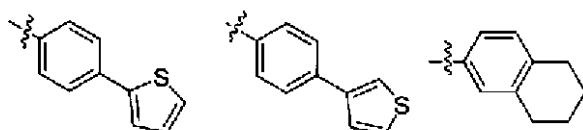
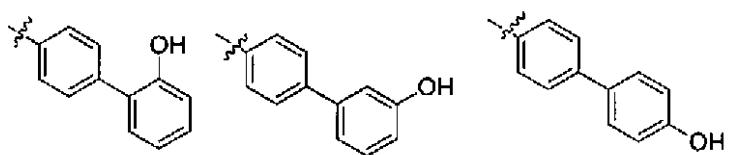
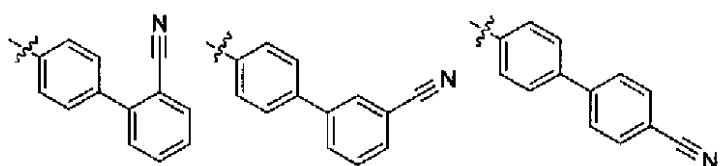
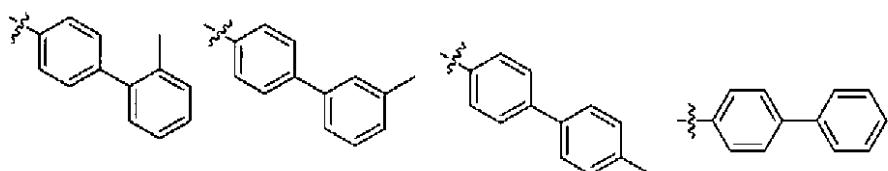
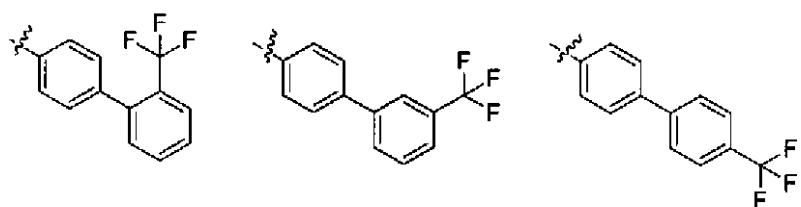
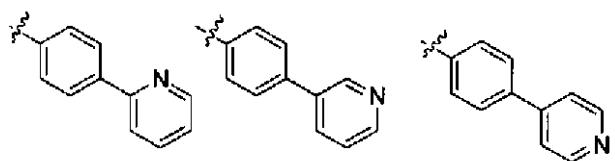
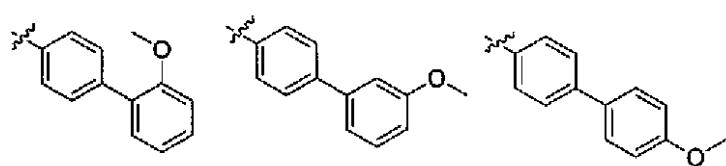
R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ、H であるか、または、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

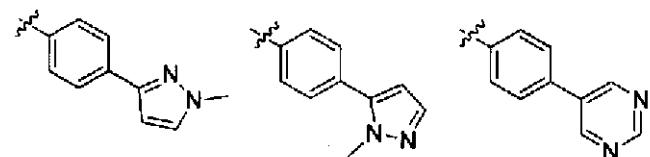
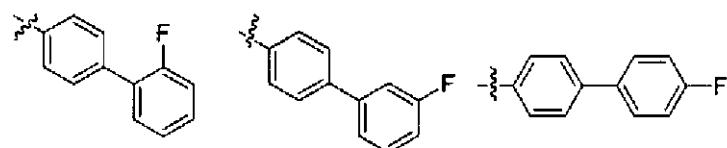
R<sup>6</sup> は、

40

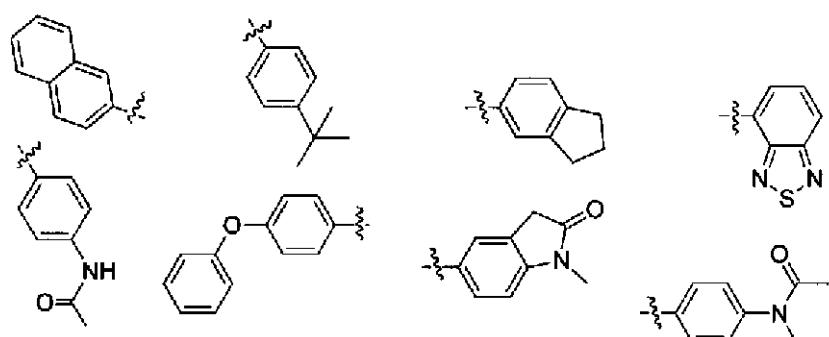
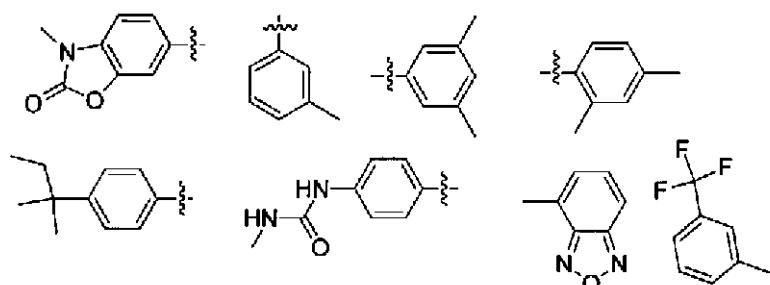
【化 1 3】



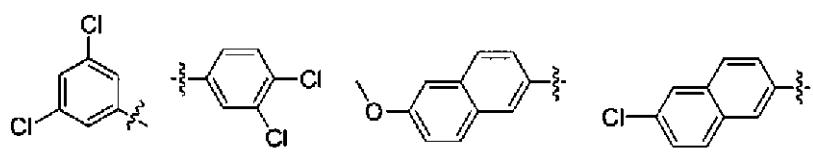
【化 14】



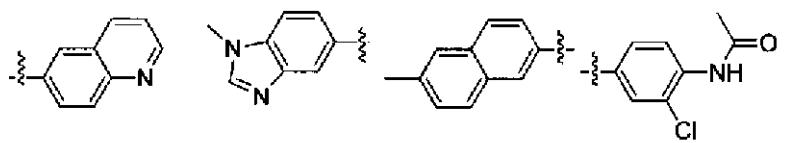
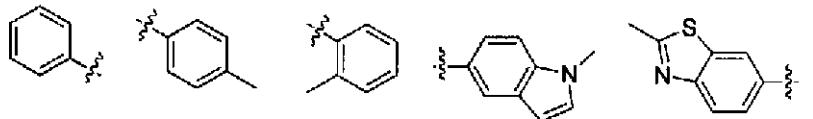
10



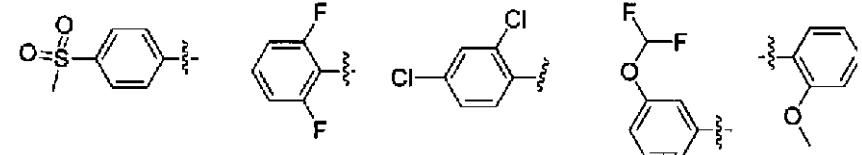
20



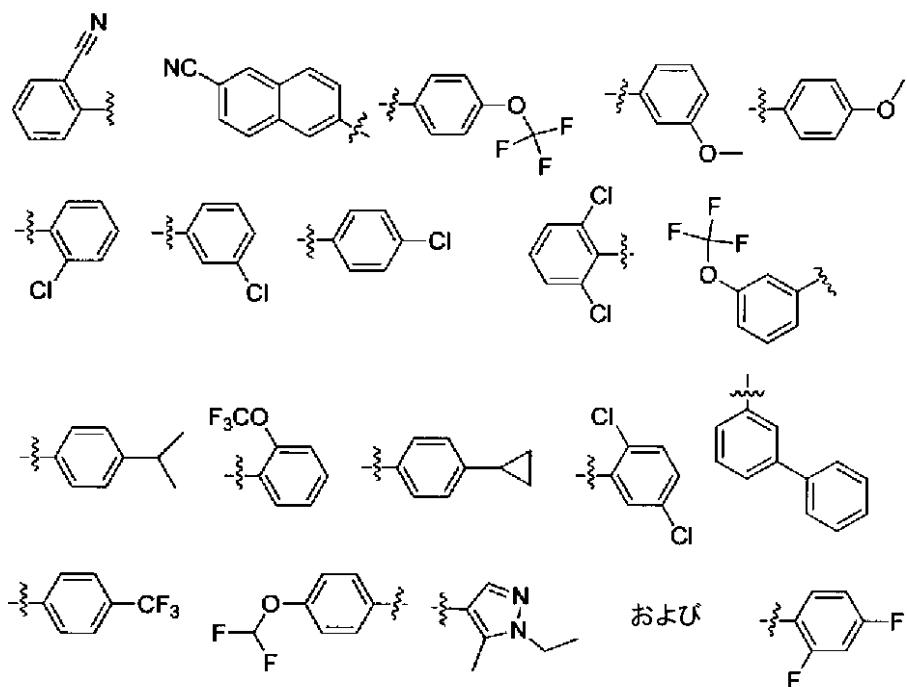
30



40



## 【化15】



10

20

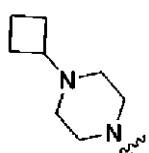
からなる群から選択される。

## 【0087】

1つの実施形態では、この化合物は、式(Ib)の化合物であり、  
式中、

$\text{R}^1$  は、

## 【化16】



30

であり；

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、それぞれ、Hであるか、または、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

$\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  はそれぞれHであり；

$\text{R}^6$  は、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ、CN、および-O-R<sup>b</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたフェニルであり、各々の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルは、ハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

40

## 【0088】

1つの実施形態では、この化合物は、式(Ib)の化合物であり、  
式中、

$\text{R}^1$  は、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、アリール、および $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキルから選択される基で4位が置換されたピペラジン-1-イルであり、任意のアリールおよび $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキルは、ハロおよび $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルは、ハロ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、および $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置

50

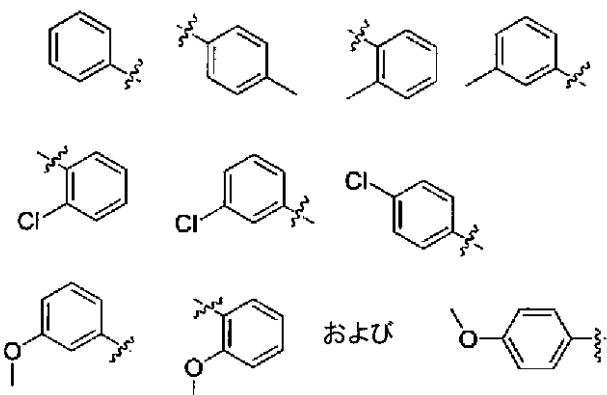
換され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>6</sup> は、

【化 17】



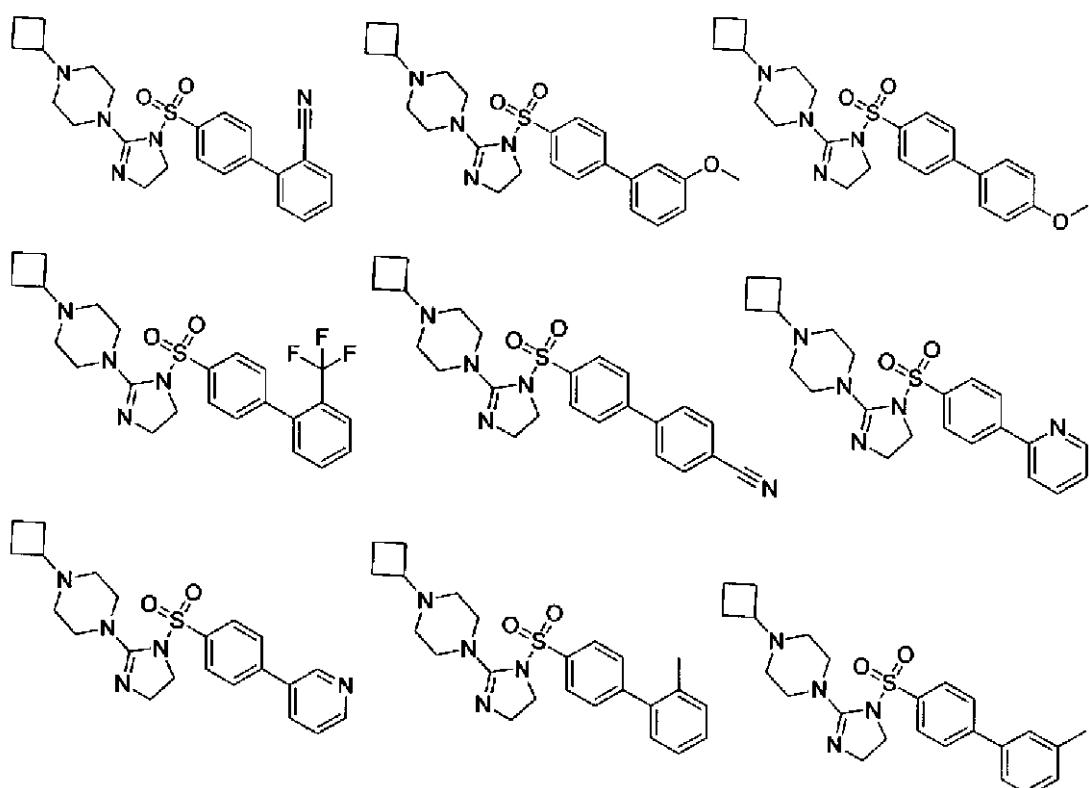
10

からなる群から選択される。

【0089】

1つの実施形態では、化合物は、

【化 18】

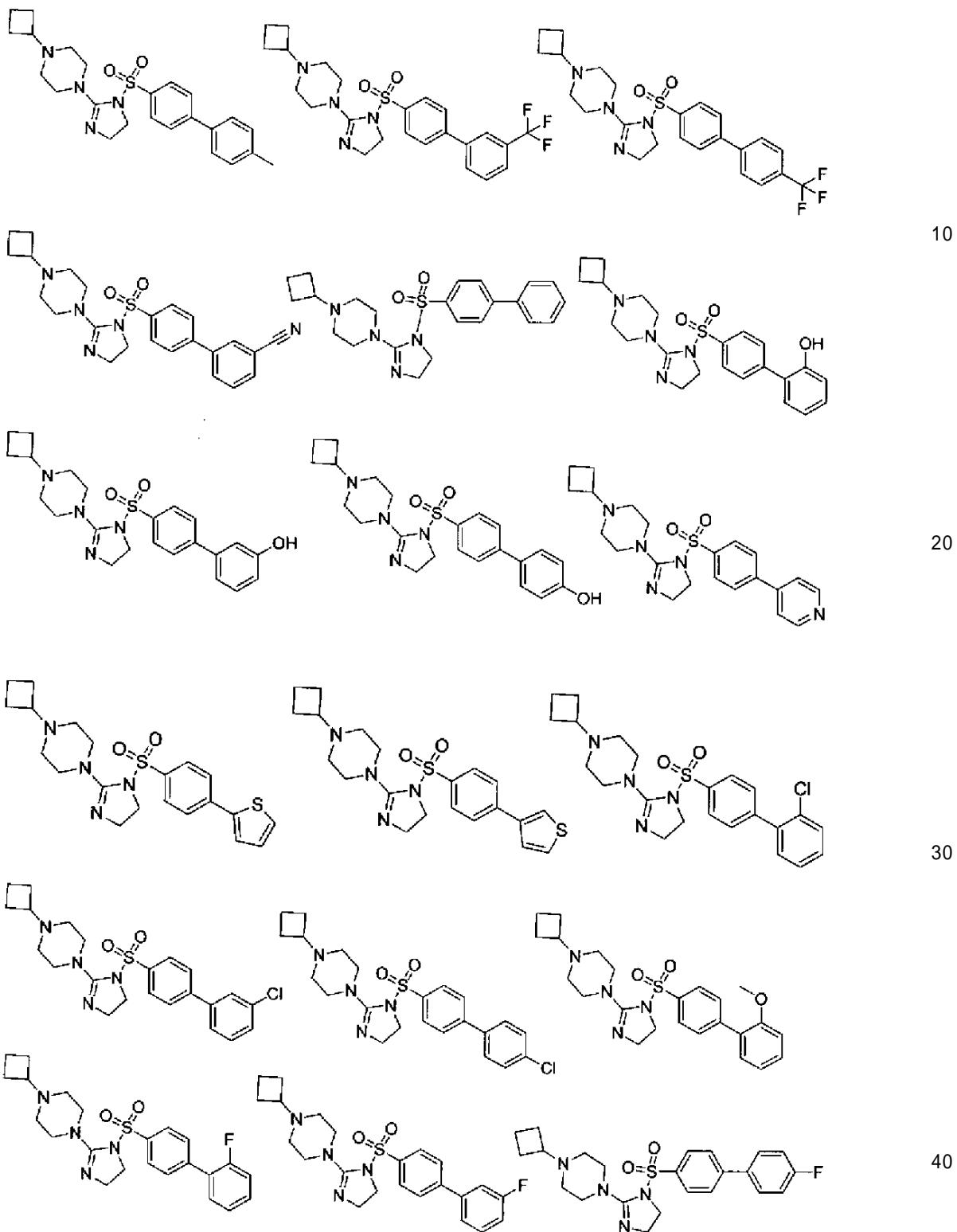


20

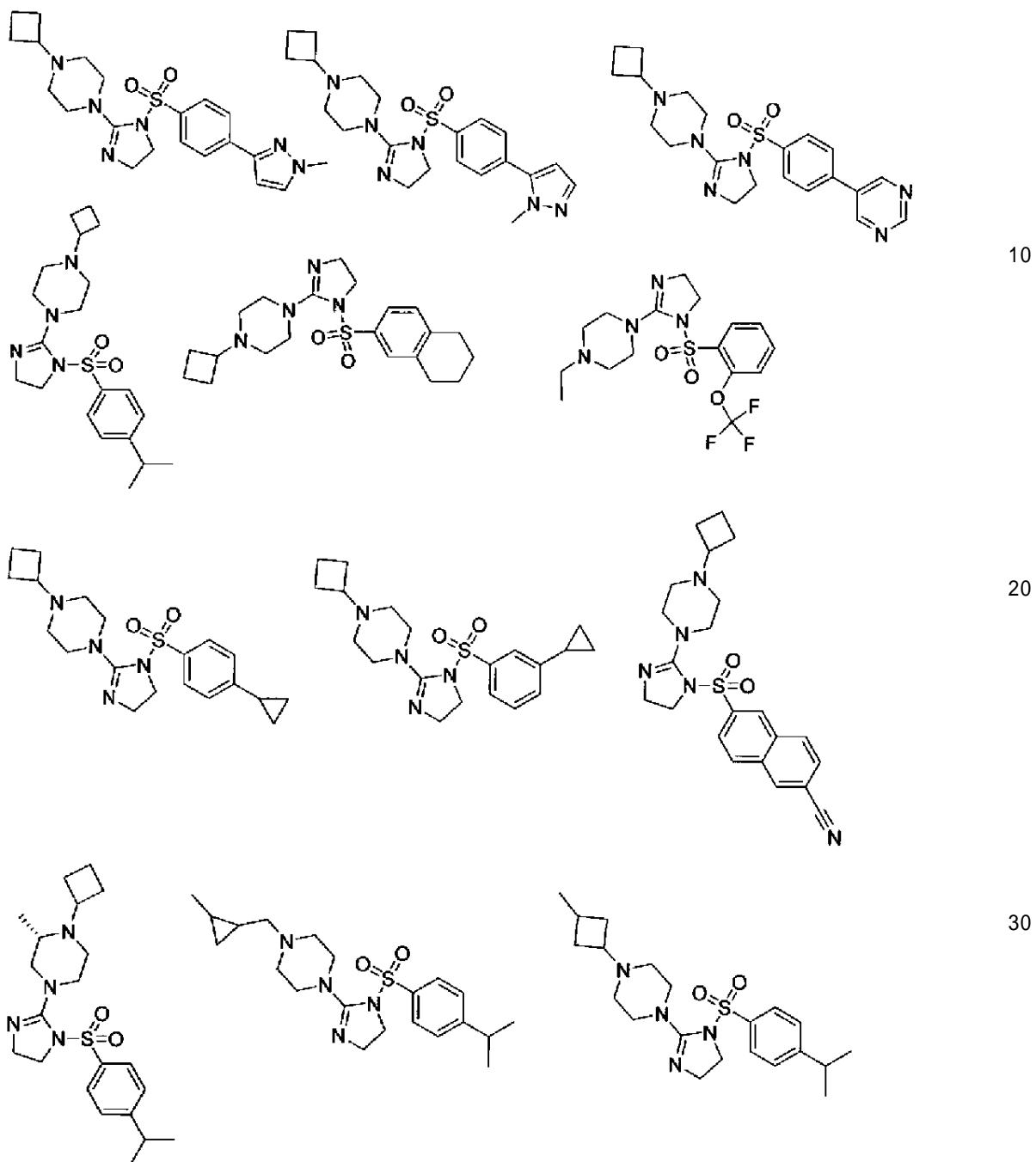
30

40

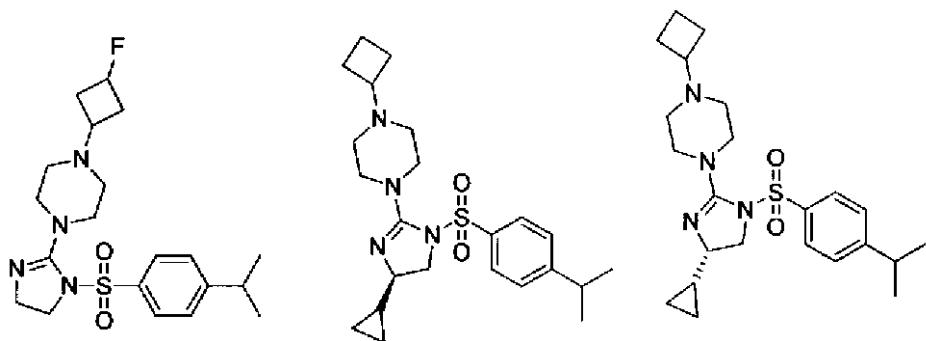
【化 19】



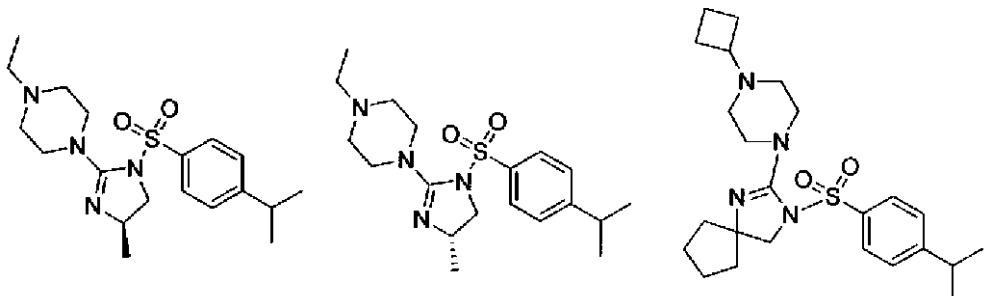
【化 2 0】



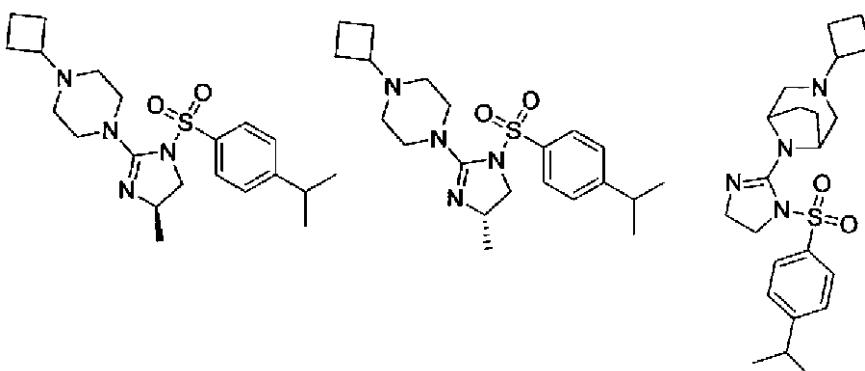
【化 21】



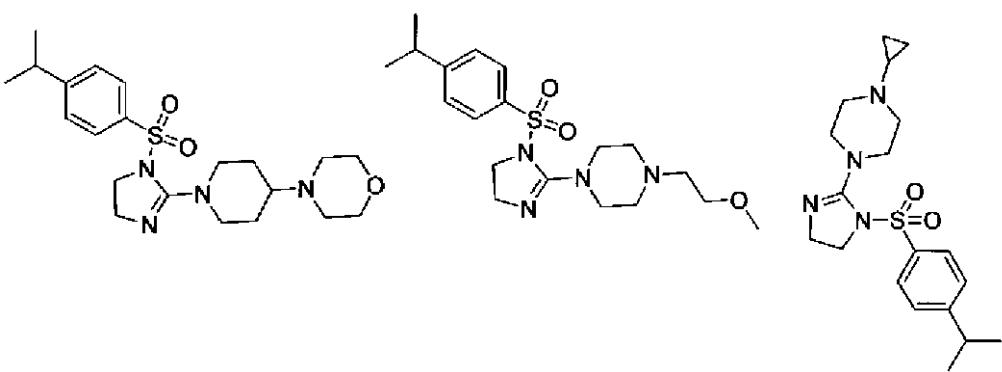
10



20

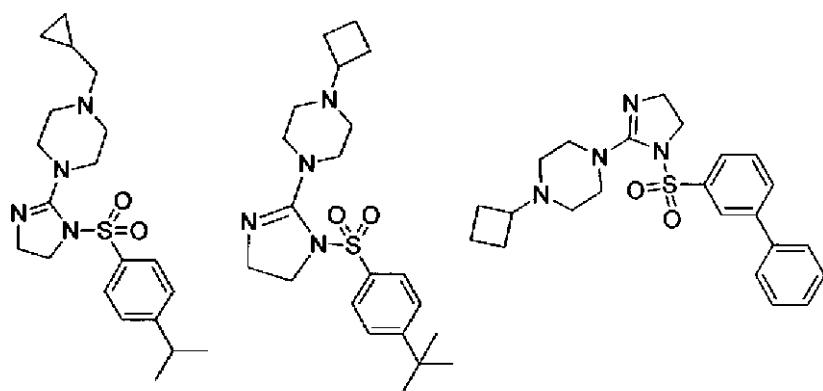


30

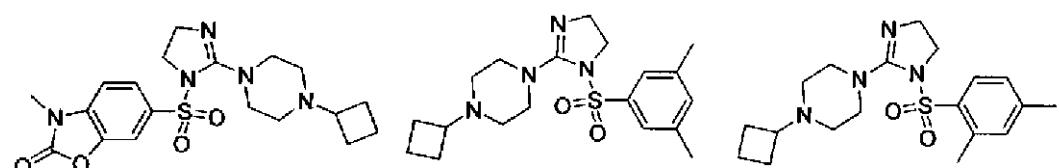


40

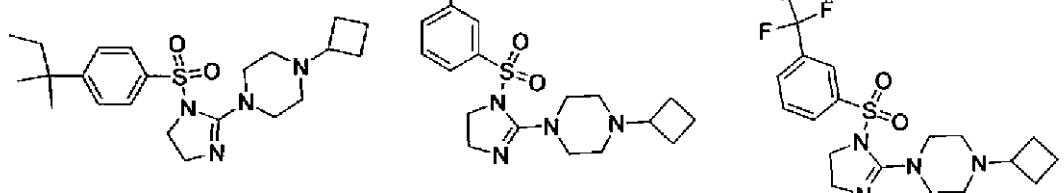
【化 2 2】



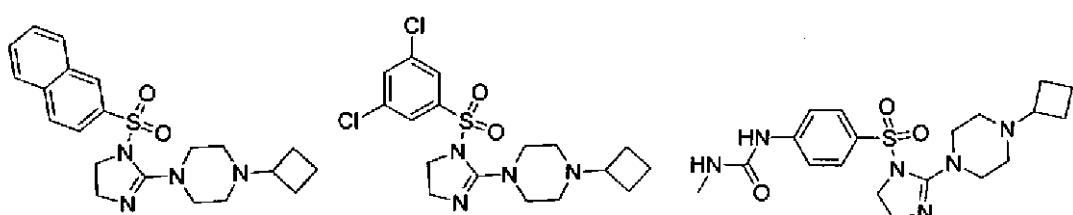
10



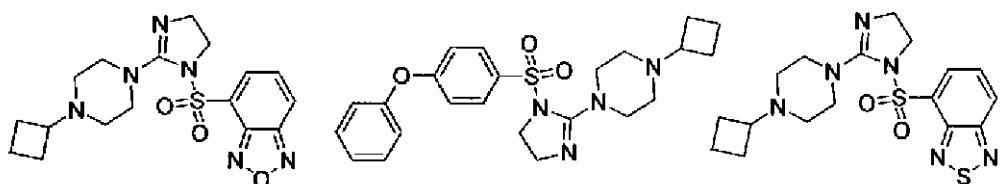
20



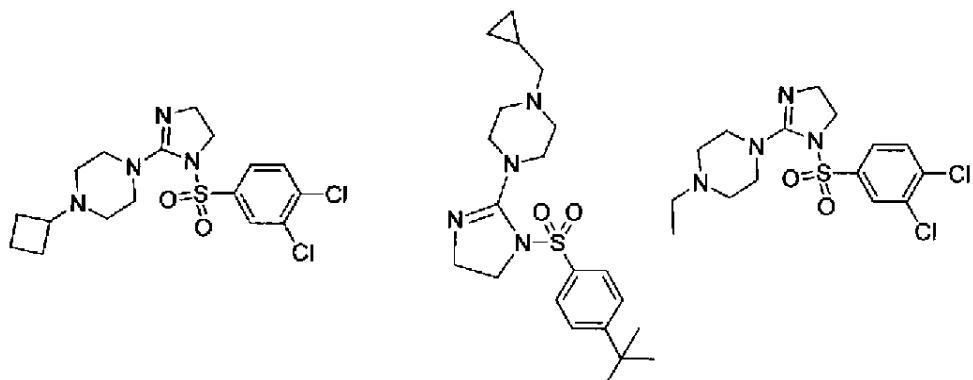
30



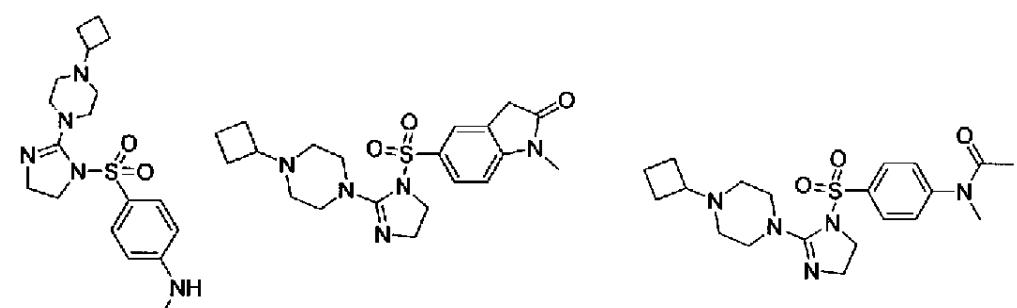
40



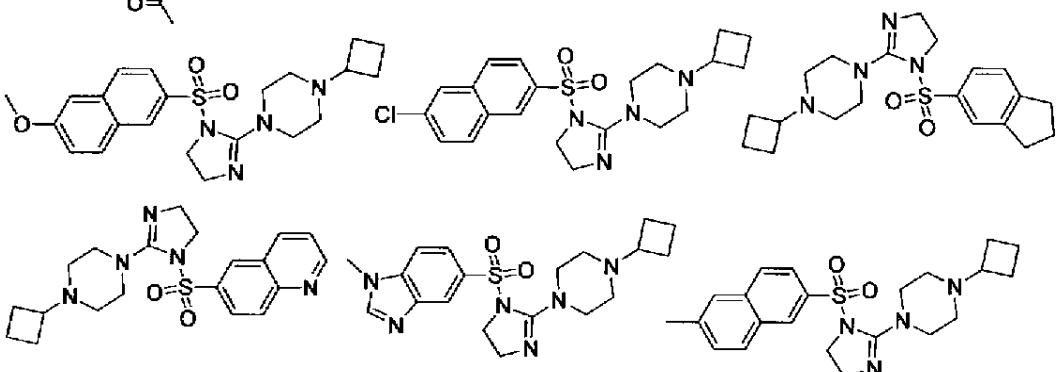
【化 2 3】



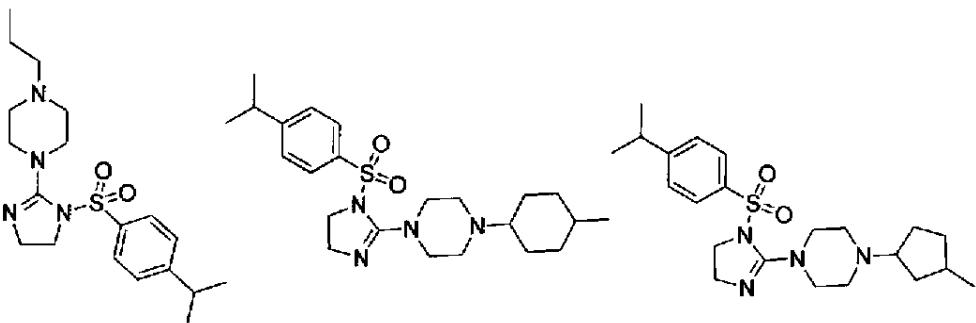
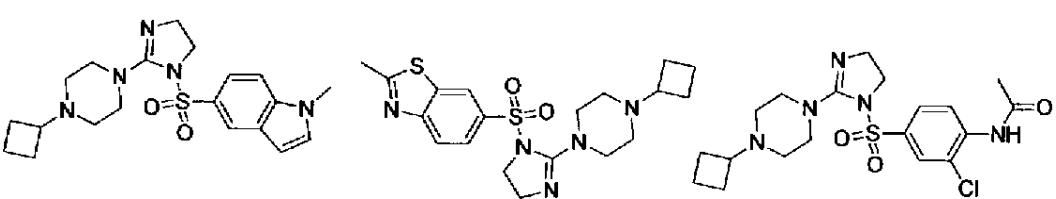
10



20

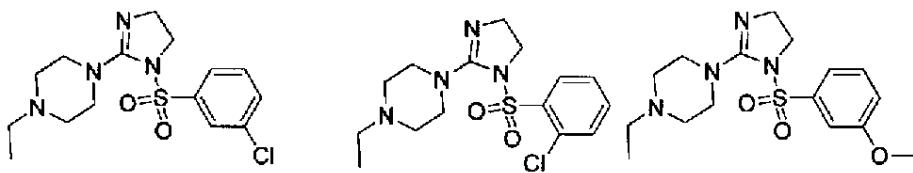
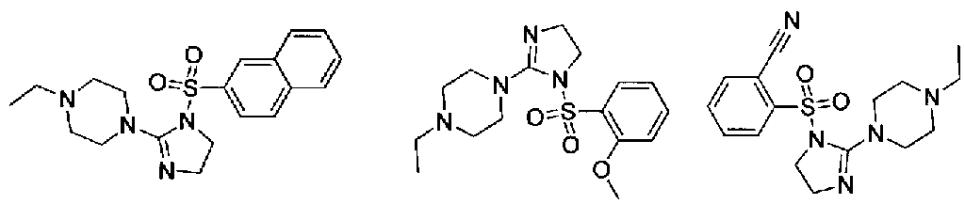
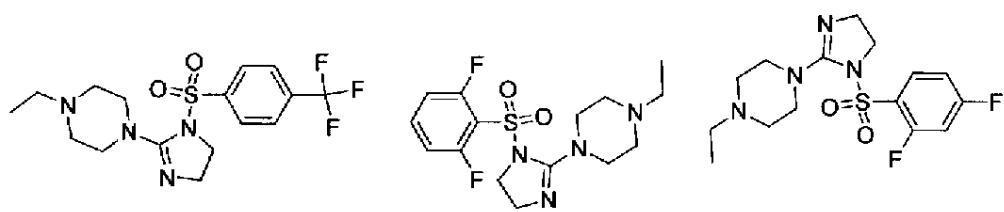
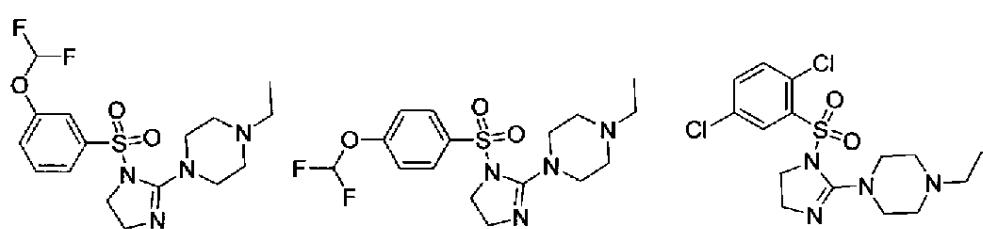
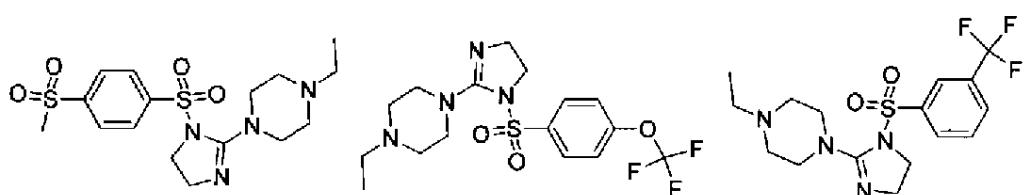
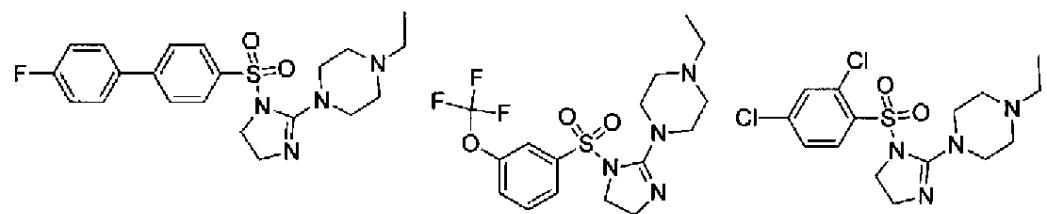
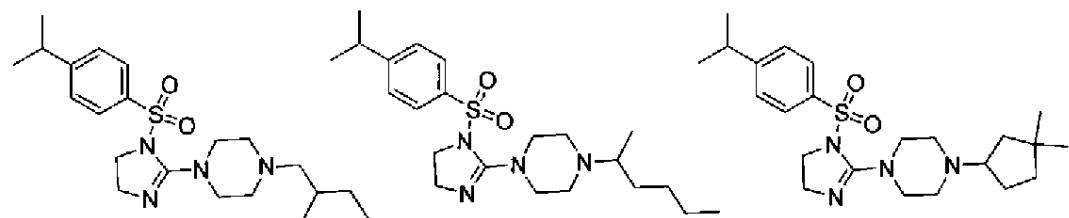


30



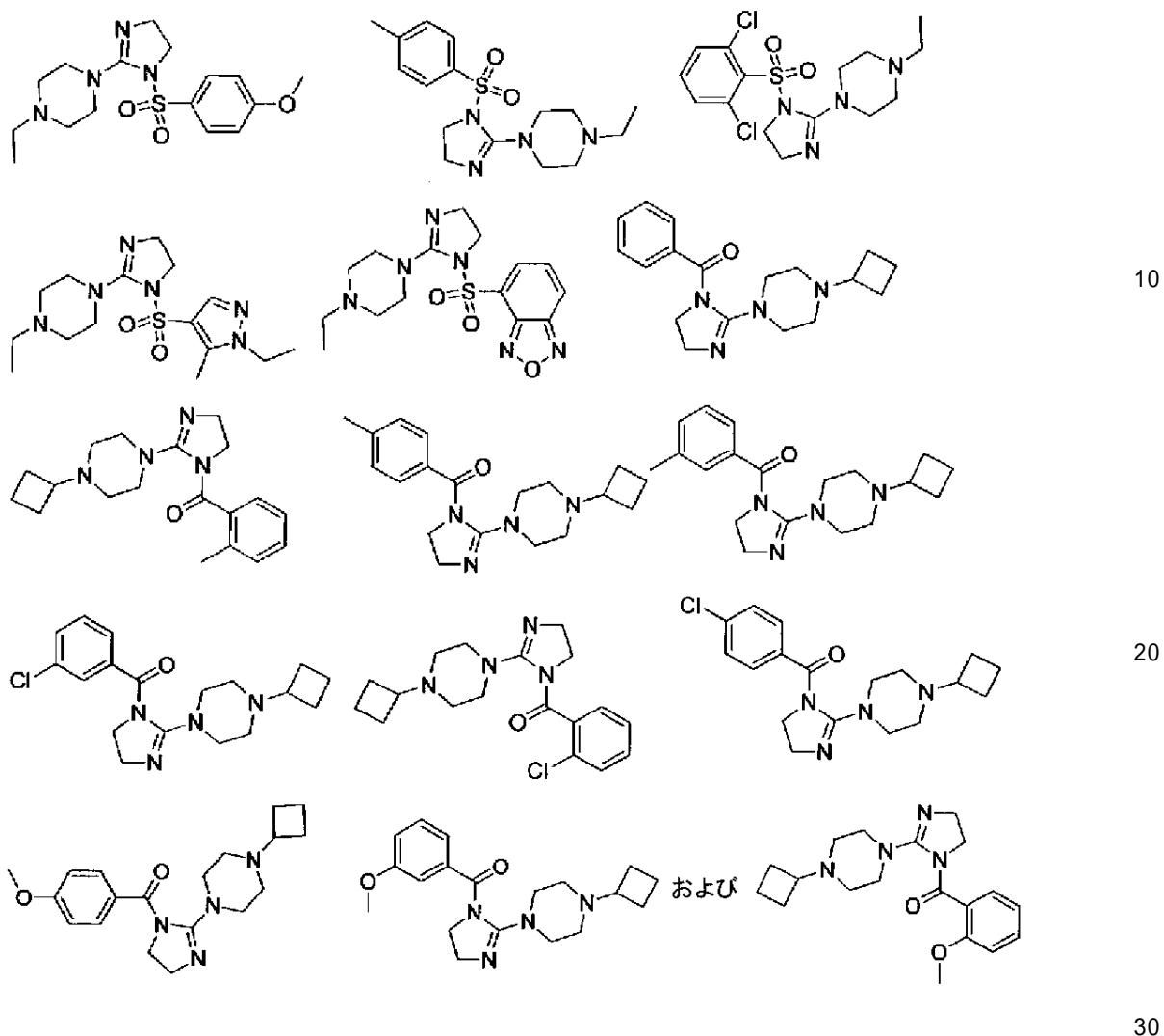
40

【化 24】



40

【化 2 5】

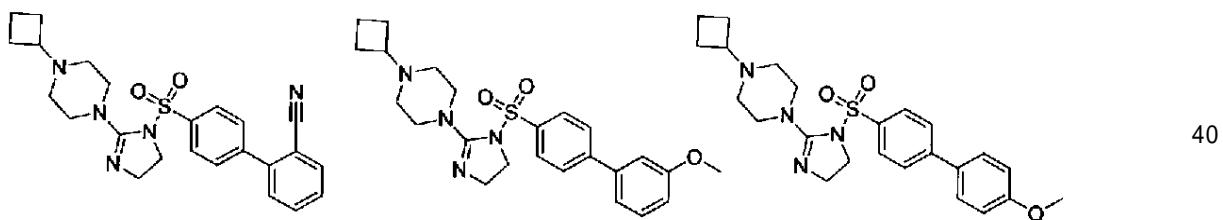


ならびにその塩から選択される。

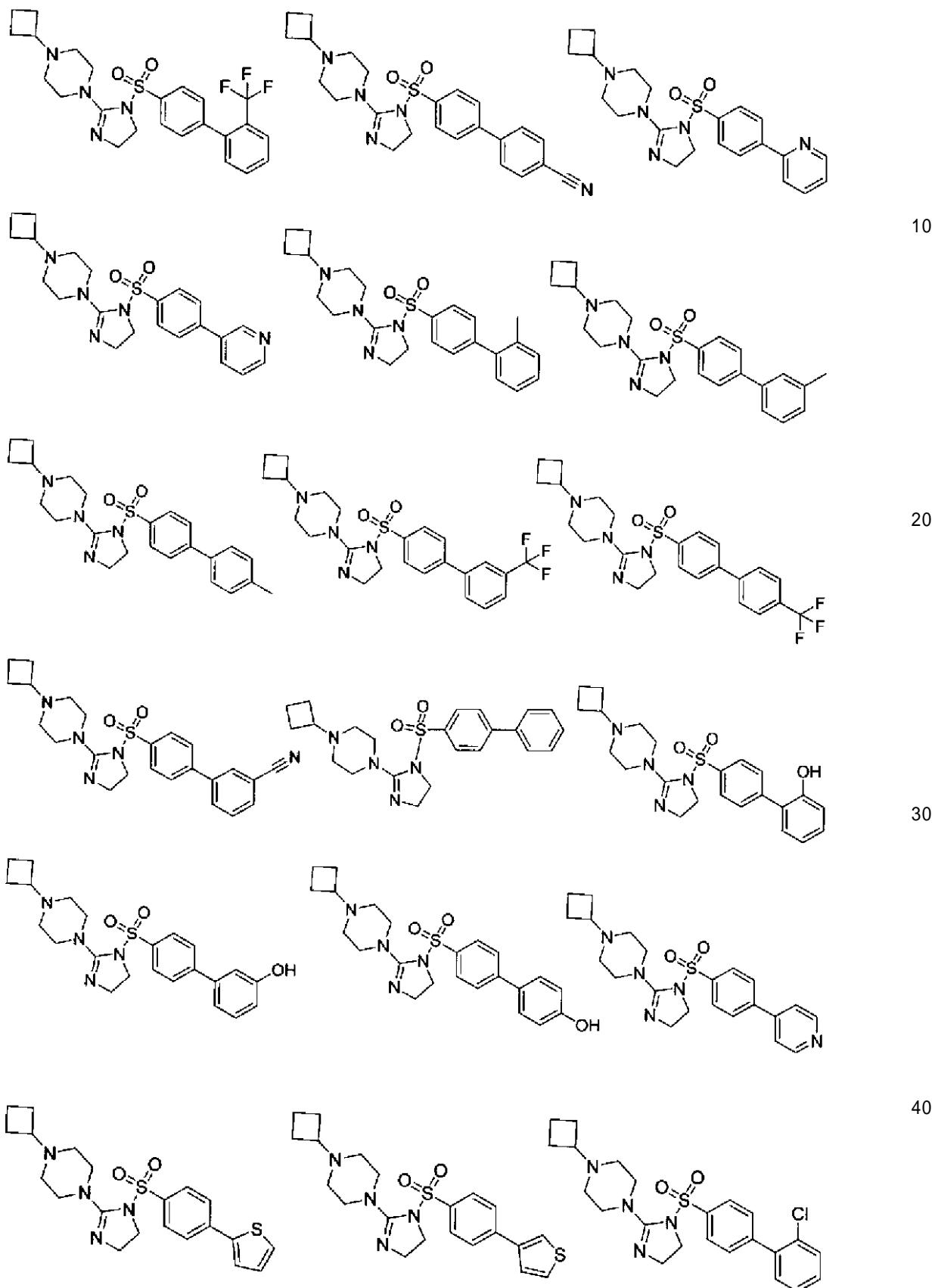
【0090】

1つの実施形態では、化合物は、

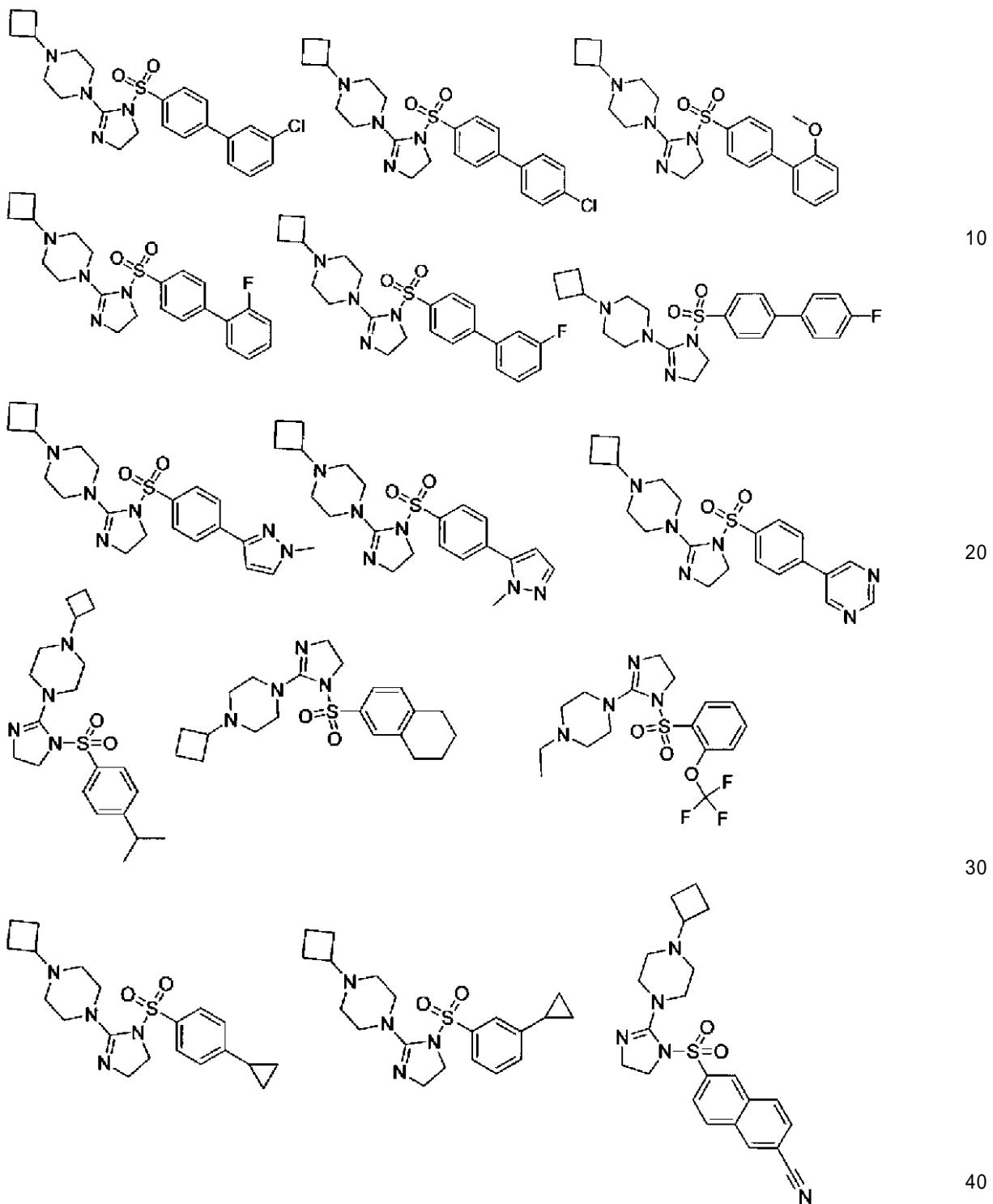
【化 2 6】



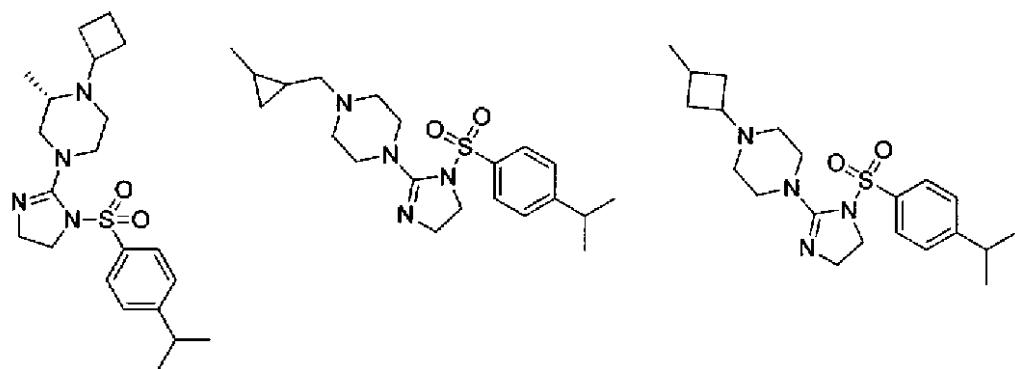
【化 27】



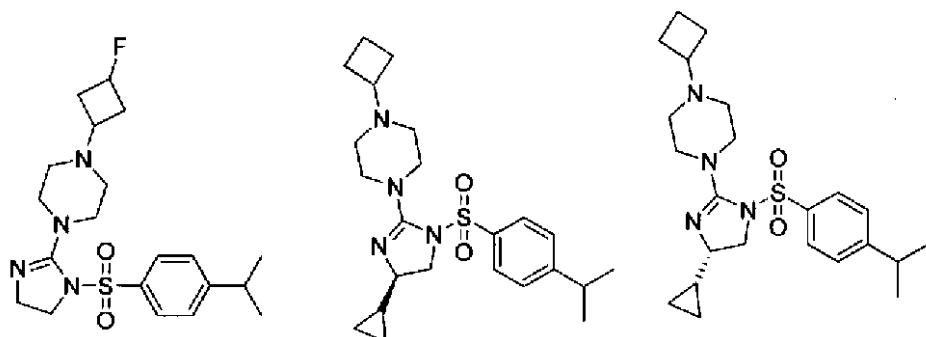
【化 2 8】



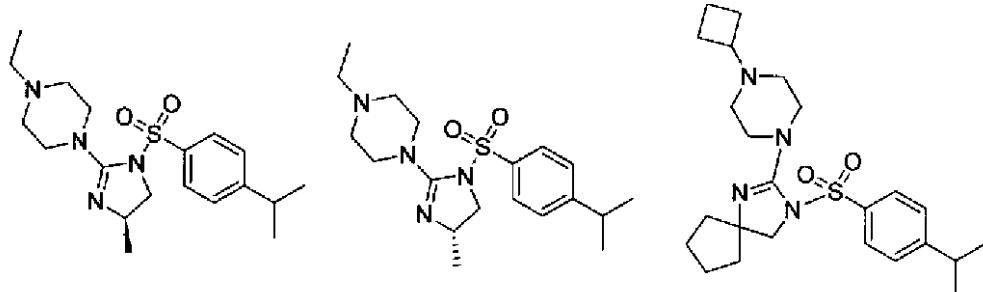
【化 29】



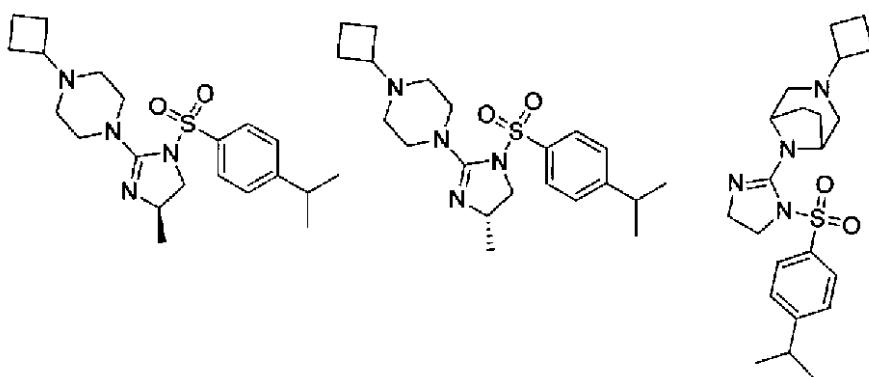
10



20

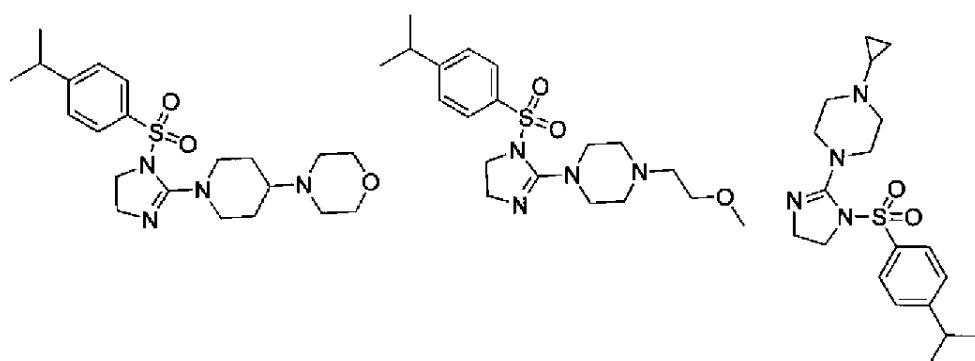


30

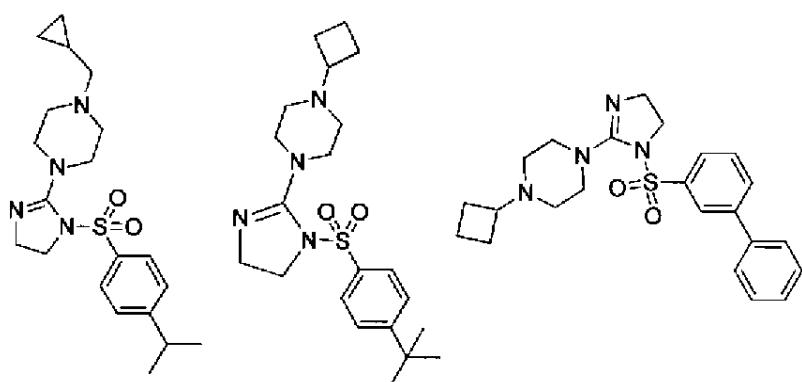


40

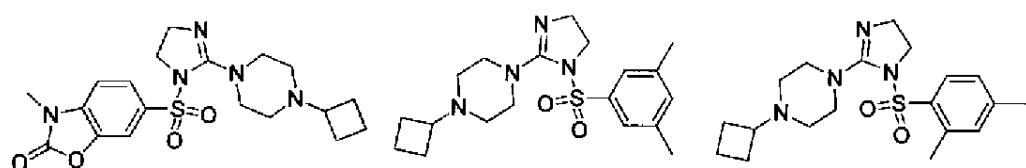
【化 3 0】



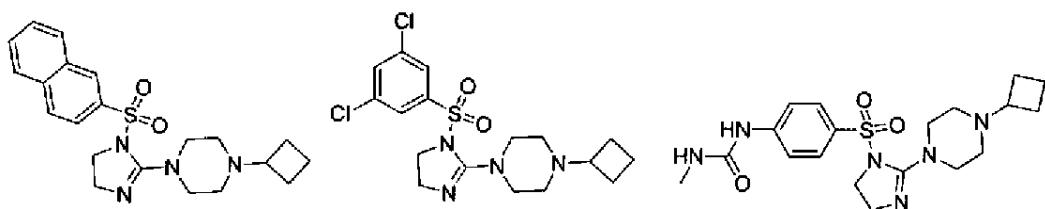
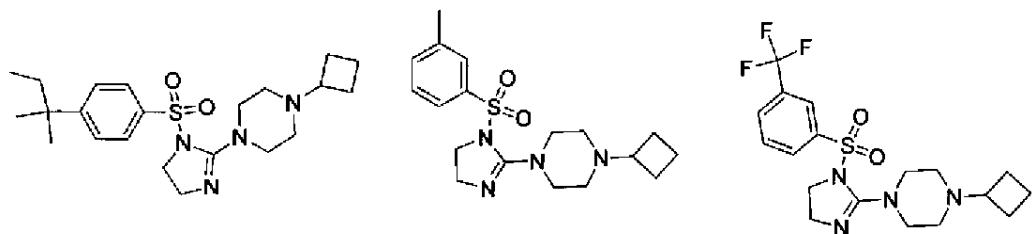
10



20

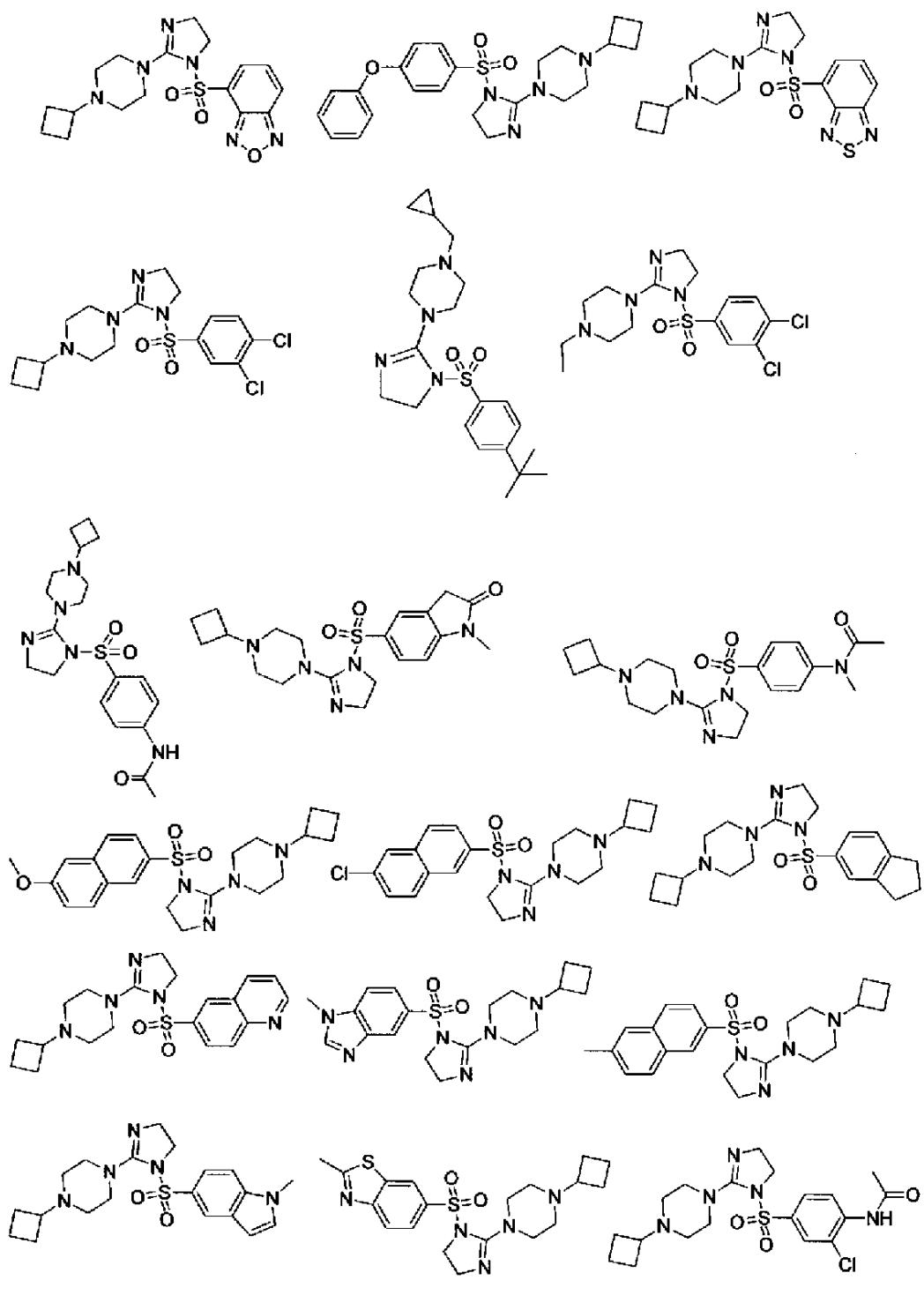


30

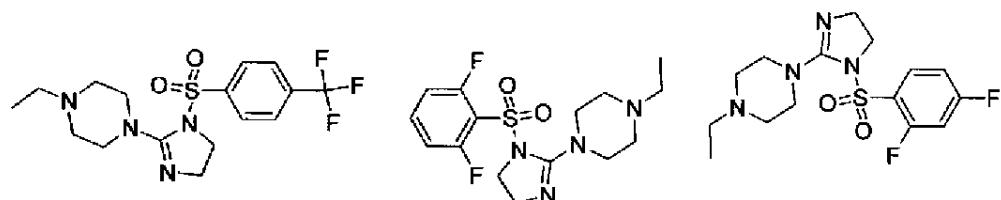
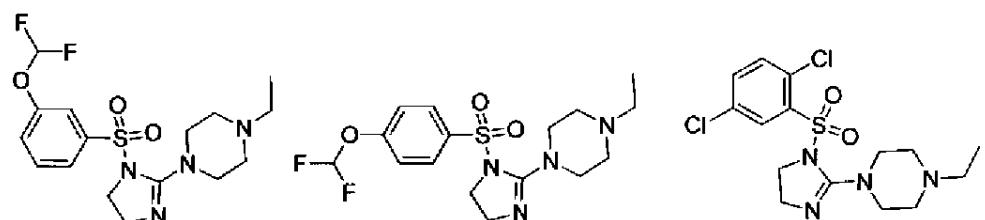
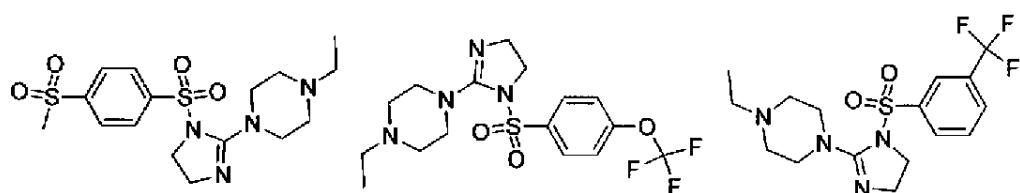
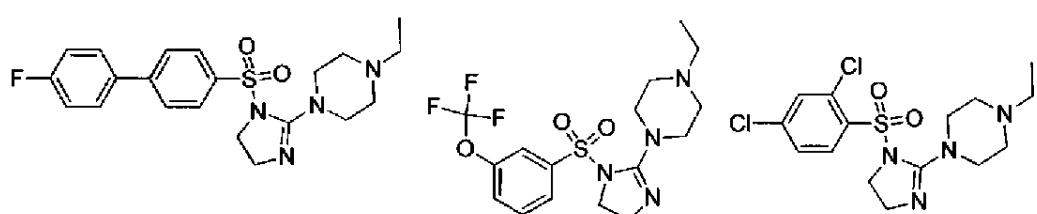
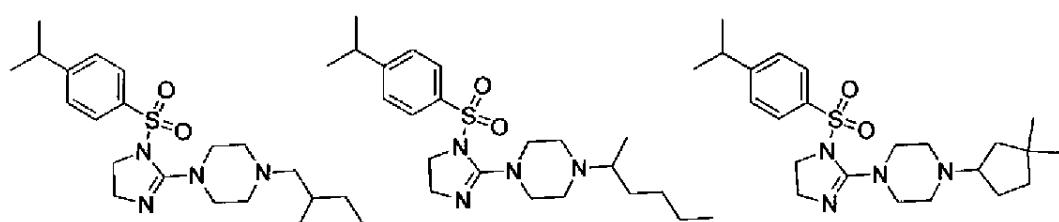
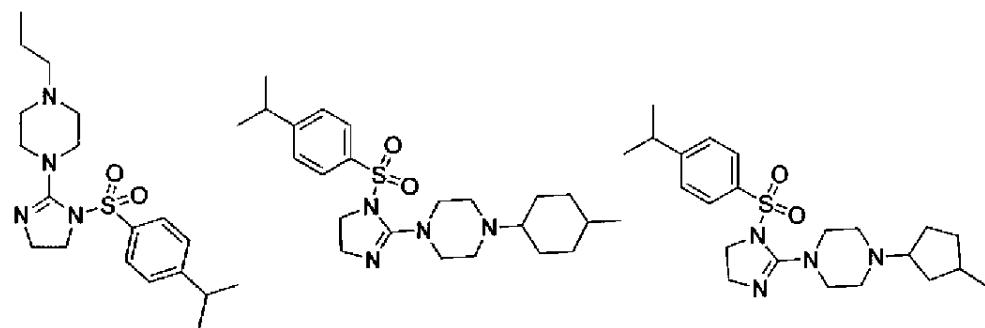


40

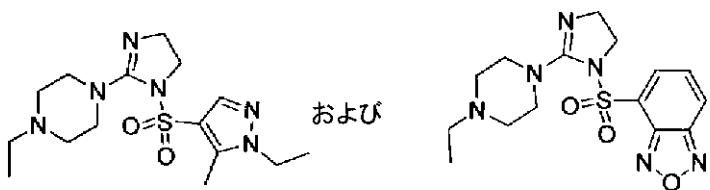
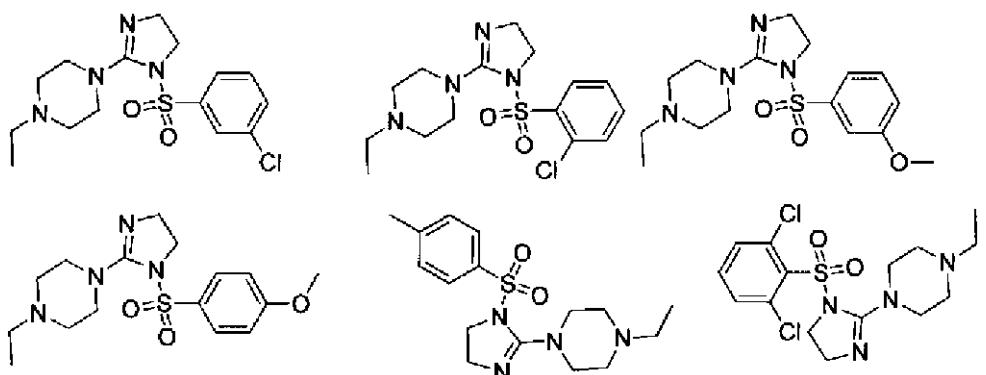
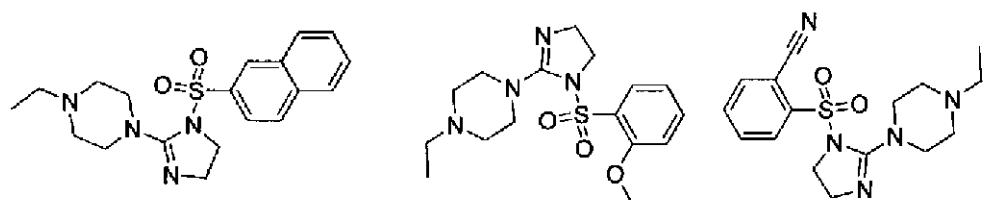
【化 3 1】



【化 3 2】



【化33】

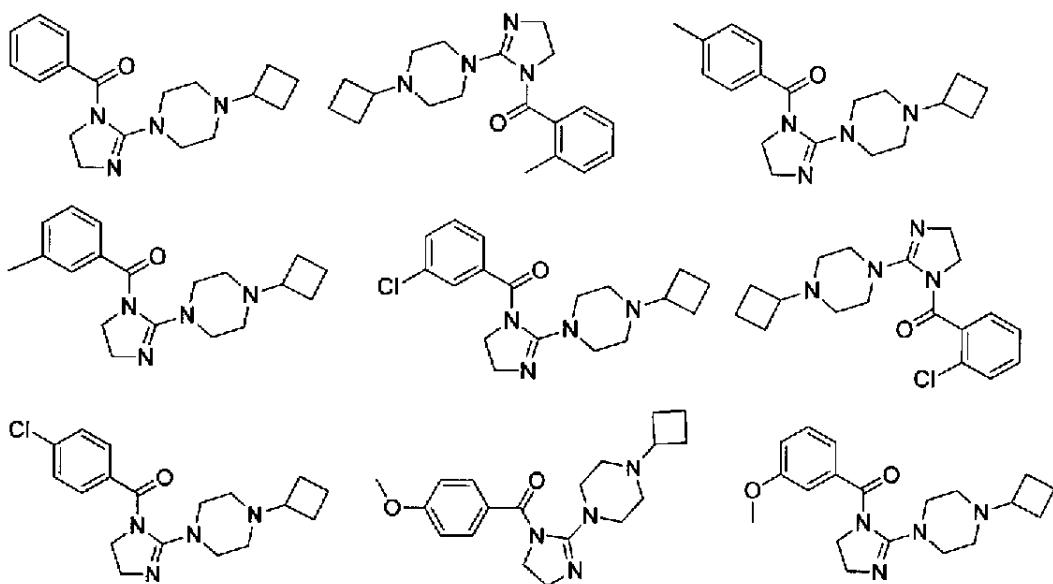


ならびにその塩から選択される。

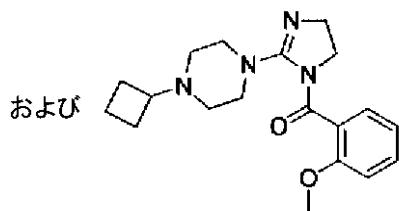
【0091】

1つの実施形態では、化合物は、

【化34】



## 【化35】



ならびにその塩から選択される。

10

## 【0092】

使用、製剤化、および投与

薬学的に許容され得る組成物

別の態様は、本明細書中に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を含む。1つの実施形態では、組成物は、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含む。別の実施形態では、組成物は、KDM2bを測定可能に阻害するのに有効な量の化合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、組成物を、ある特定の実施形態をそれを必要とする患者へ投与するために製剤化する。

## 【0093】

用語「患者」または「個体」は、本明細書中で使用する場合、動物（ヒトなどの哺乳動物など）をいう。1つの実施形態では、患者または個体はヒトをいう。

20

## 【0094】

用語「薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクル」は、製剤化された化合物の薬理学的活性を壊さない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物中で使用することができる薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスファートなど）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレン・ポリオキシプロピレン・ブロック重合体、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれるが、これらに限定されない。

30

## 【0095】

本明細書中に記載の化合物を含む組成物を、経口、非経口（吸入噴霧、局所、経皮、直腸、経鼻、口内、舌下、腔、腹腔内、肺内、皮内、硬膜外による）、または埋め込み型リザーバを介して投与することができる。用語「非経口」には、本明細書中で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液囊内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。

## 【0096】

40

1つの実施形態では、本明細書中に記載の化合物を含む組成物を、経口投与のための固体投薬形態として製剤化する。経口投与のための固体投薬形態には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。ある特定の実施形態では、本明細書中に記載の化合物を含む固体経口投薬形態は、1つまたは複数の、(i)不活性で薬学的に許容され得る賦形剤または担体（クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなど）、および(ii)充填剤または增量剤（デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、またはケイ酸など）、(iii)結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロジノン、スクロース、またはアカシアなど）、(iv)保水剤（グリセロールなど）、(v)崩壊剤（寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、または炭酸ナトリ

50

ウムなど)、(v i )溶解遅延剤(パラフィンなど)、(v i i )吸収加速剤(第四級アンモニウム塩など)、(v i i i )湿潤剤(セチルアルコールまたはグリセロールモノステアラートなど)、(i x )吸収剤(カオリンまたはベントナイト粘土など)、および(x )滑沢剤(タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、またはラウリル硫酸ナトリウムなど)をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態を、カプセル剤、錠剤、または丸剤として製剤化する。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態は、緩衝剤をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態のためのかかる組成物を、1つまたは複数の賦形剤(ラクトースまたは乳糖、およびポリエチレングリコールなど)を含む軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として製剤化することができる。

10

#### 【0097】

ある特定の実施形態では、本明細書中に記載の化合物を含む組成物の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、腸溶コーティングなどのコーティングまたはシェルを任意選択的に含む。コーティングまたはシェルは、乳白剤を任意選択的に含むことができ、有効成分のみまたは有効成分を優先的に、腸管のある特定の部分中に、任意選択的に遅延様式で放出する組成物であり得る。包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれ、この高分子物質およびワックスは、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコール(po l e t h y l e n e g l y c o l)などの賦形剤を使用した軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

20

#### 【0098】

別の実施形態では、組成物は、マイクロカプセル化された本明細書中に記載の化合物を含み、任意選択的に、1つまたは複数の賦形剤をさらに含む。

#### 【0099】

別の実施形態では、組成物は、経口投与のための本明細書中に記載の化合物を含む液体投薬製剤を含み、1つまたは複数の薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを任意選択的にさらに含む。ある特定の実施形態では、液体投薬形態は、任意選択的に、1つまたは複数の不活性希釈剤(水または他の溶媒など)、溶解補助剤、および乳化剤(エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、またはソルビタンの脂肪酸エステルなど)、ならびにその混合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、液体経口組成物は、1つまたは複数のアジュバント(湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香味物質、および芳香剤など)を任意選択的にさらに含む。

30

#### 【0100】

注射用調製物(例えば、滅菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液)を、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒の滅菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョン(例えば、1,3-ブタンジオール溶液として)であり得る。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液, U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、従来のように溶媒または懸濁媒質として滅菌固定油を使用する。この目的のために、任意の低刺激性の固定油(合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる)を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射液の調製で使用する。

40

#### 【0101】

注射用製剤を、例えば、細菌保持フィルターでの濾過または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態での安定剤を含むことによって滅菌することができる。

50

## 【0102】

本明細書中に記載の化合物の効果を延長させるために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩慢させることができることが望ましくあり得る。水溶性の低い結晶性または無定形の材料の液体懸濁液を使用して実行することができる。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、同様に、結晶のサイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与型の化合物形態の吸収を、化合物を油ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって遅延させる。注射用デポー形態を、ポリラクチド・ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中の化合物のマイクロカプセルマトリクスの形成によって作製する。化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が含まれる。また、デポー注射製剤を、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによって調製する。

10

## 【0103】

ある特定の実施形態では、直腸投与または膣投与のための組成物を、本明細書中に記載の化合物を適切な非刺激性の賦形剤または担体(カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ワックス(例えば、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または膣腔で融解して化合物を放出するもの)など)と混合することによって調製することができる坐剤として製剤化する。

## 【0104】

本明細書中に記載の化合物の局所投与または経皮投与のための例示的な投薬形態には、軟膏剤、ペースト、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、または貼付剤が含まれる。本明細書中に記載の化合物を、滅菌条件下で薬学的に許容され得る担体、および任意選択的な防腐剤または緩衝液と混合する。さらなる製剤例には、眼科用製剤、点耳薬、点眼薬、経皮貼布剤が含まれる。経皮投薬形態を、本明細書中に記載の化合物を媒質(例えば、エタノールまたはジメチルスルホキシド)に溶解または分配(dispersing)させることによって作製することができる。吸収促進薬もまた、皮膚を通過する化合物の流動を増大させるために使用することができる。律速膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に化合物を分散させるかのいずれかによって速度を調節することができる。

20

## 【0105】

本明細書中に記載の化合物の鼻アロゾルまたは吸入製剤を、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の従来の溶解補助剤もしくは分散剤を使用して生理食塩水溶液として調製することができる。

30

## 【0106】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物を、食品を使用するか、または使用せずに投与することができる。ある特定の実施形態では、薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用せずに投与する。ある特定の実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用して投与する。

## 【0107】

40

任意の特定の患者についての具体的な投薬レジメンおよび処置レジメンは、種々の要因(年齢、体重、健康全般、性別、食事、投与時期、排泄速度、薬物の組み合わせ、担当医の処置判断、および処置される特定の疾患の重症度が含まれる)に依存する。組成物中の本明細書中に記載の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

## 【0108】

1つの実施形態では、用量あたりで非経口投与される本発明の化合物の治療有効量は、約0.01~100mg/kg、あるいは約0.1~20mg/kg患者体重/日の範囲である。化合物の典型的な初期使用範囲は0.3~15mg/kg/日である。別の実施形態では、経口単位投薬形態(錠剤およびカプセル剤など)は、約5~約100mgの本発明の化合物を含む。

50

**【0109】**

例示的な錠剤の経口投薬形態は、約 2 m g、5 m g、25 m g、50 m g、100 m g、250 m g、または500 m g の本明細書中に記載の化合物を含み、約 95 ~ 30 m g の無水ラクトース、約 5 ~ 40 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 5 ~ 30 m g のポリビニルピロリドン (PVP) K30、および約 1 ~ 10 m g のステアリン酸マグネシウムをさらに含む。錠剤の製剤化プロセスは、粉末化した成分を共に混合し、PVP 溶液をさらに混合することを含む。得られた組成物を、乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を使用して打錠することができる。一例としてのエアロゾル製剤は、約 2 ~ 500 m g の本明細書中に記載の化合物を適切な緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）へ溶解させ、必要に応じて等張化剤（例えば、塩化ナトリウムのような塩）を添加することによって調製することができる。溶液を、例えば、0.2 ミクロンのフィルターを使用して濾過して不純物および夾雑物を除去することができる。  
10

**【0110】****化合物および薬学的に許容され得る組成物の使用**

別の態様は、KDM2b の阻害のための本明細書中に記載の化合物の使用を含む。本明細書中に記載の化合物を使用して、ヒストンリジン残基上のメチルマークの除去を阻害（ヒストン H1、H2A、H2B、H3、および H4 (H3K36 など) のモノメチル化、ジメチル化、またはトリメチル化（例えば、KDM2b 基質 H3K36me2 が含まれる）からのメチルマークの除去の阻害が含まれる）し、それにより、これらのヒストンタンパク質の DNA および / または他のタンパク質との相互作用を変化させ、ある特定のその後の遺伝子発現またはタンパク質発現を変化させることもできる。本明細書中に記載の化合物を使用して、KDM2b を阻害し、癌幹細胞 / 前駆細胞集団の活性を低下させ、そして / または癌幹細胞 / 前駆細胞集団を枯渇させることもできる。  
20

**【0111】**

ある特定の実施形態では、本明細書中に記載の化合物の結合活性または阻害活性を、化合物を公知の放射性リガンドに結合した KDM2b 酵素とインキュベートする競合実験の実施によって決定することができる。KDM2b またはその変異体のインヒビターとしての化合物の詳細なアッセイ条件を、以下の実施例に記載する。

**【0112】**

ある特定の実施形態では、KDM2b 活性の検出を、直接結合（非触媒的）アッセイまたは酵素的（触媒的）アッセイのいずれかであり得る in vitro アッセイを使用して達成する。かかるアッセイで使用される基質のタイプには、以下が含まれ得る：標的リジン残基を含むヒストン配列の N 末端由来の多数の残基に対応する短い合成ペプチド、単一の組換えヒストンポリペプチド、組換えヒストンタンパク質で再構成したヒストン八量体、および再構成ヌクレオソーム（再構成八量体および特異的組換え DNA フラグメントを使用）。再構成ヌクレオソームは、モノヌクレオソームまたはオリゴヌクレオソームであり得る。  
30

**【0113】**

別の態様は、患者における KDM2b 活性の阻害に応答する疾患を処置または予防する方法を含む。本方法は、治療有効量の本明細書中に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含む。  
40

**【0114】**

別の態様は、治療における本明細書中に記載の化合物の使用を含む。別の態様は、治療における本明細書中に記載の化合物を含む薬学的組成物の使用を含む。

**【0115】**

別の態様は、KDM2b 活性に関連する疾患の処置における本明細書中に記載の化合物の使用を含む。別の態様は、KDM2b 活性に関連する疾患の処置における本明細書中に記載の化合物を含む薬学的組成物の使用を含む。

**【0116】**

別の態様は、KDM2b 活性に関連する疾患の処置のための医薬の製造における本明細  
50

書中に記載の化合物の使用を含む。別の態様は、KDM2b活性に関連する疾患の処置のための医薬の製造における本明細書中に記載の化合物を含む薬学的組成物の使用を含む。

#### 【0117】

ある特定の実施形態では、疾患または状態は、過剰増殖性疾患、癌、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心血管疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、囊胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー性障害、炎症、神経学的障害、ホルモン関連疾患、臓器移植術に関する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関連する状態、トロンビン誘導性血小板凝集、肝臓疾患、T細胞活性化に関する病理学的免疫状態、CNS障害、または骨髄増殖性障害である。

10

#### 【0118】

ある特定の実施形態では、1つまたは複数の症状を生じた後に処置を施すことができる。他の実施形態では、無症状で処置を施すことができる。例えば、(例えば、症状の経歴および/または遺伝的因子もしくは他の感受性因子を考慮して)症状の発生前に感受性個体に処置を施すことができる。症状が治まった後、例えば、その再発を防止または遅延させるために処置を継続することもできる。

#### 【0119】

別の態様は、有効量の本明細書中に記載の化合物の、かかる処置を必要とする哺乳動物(例えば、ヒト)への投与による癌、薬物耐性癌、または別の増殖性障害を処置、緩和、または予防する方法を含む。ある特定の実施形態では、処置すべき疾患は、癌である。

20

#### 【0120】

本明細書中に記載の化合物および方法を使用して処置することができる癌の例には、副腎癌、腺房細胞癌、聴神経腫、末端部黒子黒色腫(acral lentiginous melanoma)、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺癌、腺様囊胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織新生物、副腎皮質癌、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、アンドロゲン依存性癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型型奇形性ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ性白血病(B-cell chronic lymphocytic leukemia)、B細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、ブレンナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、脳癌、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛癌、脈絡叢乳頭腫、腎明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸癌、結腸直腸癌、ドゴー病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性癌、内分泌腺新生物、内胚葉洞腫瘍、腸管症関連T細胞リンパ腫、食道癌、胎児内胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化器癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨巨細胞腫、グリア腫瘍、多形性膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢癌、胃がん(gastric cancer)、血管芽細胞腫、頭頸部癌、血管周囲細胞腫、血液学的悪性疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ性白血病(acute lymphocytic leukemia)(例えば、T細胞またはB細胞)、急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia)、慢性リンパ性白血病(chronic lymphocytic leukemia)、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁層B細胞リンパ腫、肥満細胞性白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺腫瘍癌、甲状腺腫瘍癌

30

40

50

、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織新生物、急性骨髄白血病 (acute myeloid leukemia)、慢性骨髄白血病 (chronic myeloid leukemia)、菌状息肉症、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽腔癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黑色腫、眼癌、乏突起星状細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神經鞘膜腫、視神經腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽細胞腫 (pinealoblastoma)、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胎胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性 (primary) 腹膜癌、前立腺癌、膀胱癌、咽頭癌 (pharyngeal cancer)、腹膜偽粘液腫 (pseudomyxoma peritonei)、腎細胞癌、腎髓質癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸癌、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍 (small blue round cell tumors)、小細胞癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾性辺縁層リンパ腫、扁平上皮癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、胃癌 (stomach cancer)、T細胞リンパ腫、睾丸癌、莢膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌 (throat cancer)、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視覚路神経膠腫、外陰癌、腫瘍、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウォーシン腫瘍、およびウィルムス腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。10

#### 【0121】

別の実施形態は、良性増殖性障害の処置方法を含む。良性増殖性障害の例には、良性軟部腫瘍、骨腫瘍、脳脊髄腫瘍、眼瞼腫瘍および眼窩腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、膀胱の囊胞性新生物、血管腫、声帯結節、ポリープ、および囊胞、キャッスルマン病、慢性毛巣病、皮膚線維腫、毛髪囊腫、化膿性肉芽腫、および若年性ポリポーシス症候群が含まれるが、これらに限定されない。20

#### 【0122】

別の実施形態は、上記疾患、特に癌における *in vivo* でのタンパク質メチル化、遺伝子発現、細胞増殖、細胞分化、および / またはアポトーシスの調節に有用な治療方法であって、薬理学的に活性な量および治療有効量の 1 つまたは複数の本明細書中に記載の化合物をかかる治療を必要とする患者に投与することを含む方法を含む。30

#### 【0123】

別の実施形態は細胞の本明細書中に記載の化合物との接触によって内因性または異種性のプロモーター活性を制御する方法を含む。

#### 【0124】

別の実施形態は、本明細書中に記載の疾患、障害、疾病、および / または状態の処置および / または予防および / または改善のために使用される薬学的組成物の生成のための本明細書中に記載の化合物の使用を含む。40

#### 【0125】

別の実施形態は、ヒストンデメチラーゼの阻害に応答するか感受性を示す疾患および / または障害、特に、上記の疾患（例えば、癌など）の処置および / または予防のために使用される薬学的組成物の生成のための本明細書中に記載の化合物の使用を含む。

#### 【0126】

本明細書中に記載の化合物を、障害の処置または障害の重症度の軽減に有効な任意の投与量および任意の投与経路を使用して投与することができる。正確な必要量は、患者の種、年齢、および全身状態（例えば、障害の重症度）、特定の化合物、およびその投与様式などに応じて患者によって異なる。所与の患者による本明細書中に記載の化合物の総 1 日使用量を、健全な医学的判断の範囲内で主治医が決定する。任意の特定の患者のための特50

に有効な投与レベルは、種々の要因（処置される障害および障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、健康全般、性別、および食事；使用される特定の化合物の投与時期、投与経路、および排泄速度；処置の持続時間；使用した特定の化合物と組み合わせるか同時に使用される薬物、および医学分野で周知の同様の要因が含まれる）に依存する。

#### 【0127】

別の実施形態は、生物サンプルにおけるKDM2b活性を阻害する方法であって、前記生物サンプルを本明細書中に記載の化合物と接触させる工程を含む方法を含む。

#### 【0128】

用語「生物サンプル」には、本明細書中で使用する場合、制限されないが、細胞、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、もしくは他の体液またはその抽出物が含まれる。10

#### 【0129】

化合物および他の薬剤の共投与

本明細書中に記載の化合物またはその塩を、単独または他の処置用薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、薬学的併用製剤または投薬レジメンの第2の薬剤は、本明細書中に記載の化合物に対して、相互に悪影響を及ぼさないような補完的活性を有し得る。化合物を、1単位の薬学的組成物で共に投与するか、または個別に投与することができる。1つの実施形態では、化合物または薬学的に許容され得る塩を、増殖性疾患および癌を処置するために細胞毒性剤と共に投与することができる。20

#### 【0130】

用語「共投与」は、本明細書中に記載の化合物およびさらに活性な薬学的成分（複数可）（細胞毒性剤および放射線処置が含まれる）の同時投与または任意の個別の連続的投与様式のいずれかをいう。投与が同時でない場合、化合物を、相互に近い時間に投与する。さらに、化合物を同一の投薬形態で投与するかどうかは問わない（例えば、ある化合物を局所的に投与することができ、別の化合物を経口投与することができる）。

#### 【0131】

典型的には、処置される疾患または状態に対する活性を有する任意の薬剤を、共投与することができる。かかる薬剤の例を、Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. DeVita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者は、関連する薬物および疾患の特定の特徴に基づいてどの薬剤の組み合わせが有用であるかを判別することができる。30

#### 【0132】

1つの実施形態では、処置方法は、本明細書中に記載の化合物および少なくとも1つの細胞毒性剤の共投与を含む。用語「細胞毒性剤」は、本明細書中で使用する場合、細胞機能を阻害または防止し、かつ/または細胞死もしくは細胞破壊を引き起こす物質をいう。細胞毒性剤には、放射性同位体（例えば、At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>、およびLuの放射性同位体）；化学療法剤；成長抑制剤；酵素およびそのフラグメント（核酸分解酵素など）；および毒素（小分子毒素または細菌、真菌、植物、もしくは動物に由来する酵素活性毒素（そのフラグメントおよび/またはバリアントが含まれる）など）が含まれるが、これらに限定されない。40

#### 【0133】

例示的な細胞毒性剤を、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aのインヒビター；脂肪酸合成のインヒビター；細胞周期シグナル伝達インヒビター；HDACインヒ50

ビター、プロテアソームインヒビター；および癌代謝のインヒビターから選択することができる。

## 【0134】

「化学療法剤」には、癌処置で有用な化合物が含まれる。化学療法剤の例には、エルロチニブ(タルセバ(登録商標)、Genentech / OSI Pharm.)、ボルテゾミブ(ベルケイド(登録商標)、Millennium Pharm.)、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスボラミドA、カルフィルゾミブ、17-AA-G(ゲルダナマイシン)、ラジシコール、乳酸デヒドロゲナーゼA(LDH-A)、フルベストラント(ファスロデックス(登録商標)、AstraZeneca)、スニチブ(ステント(登録商標)、Pfizer / Sugen)、レトロゾール(フェマラ(登録商標)、Novartis)、メシリ酸イマチニブ(グリベック(登録商標)、Novartis)、フィナスナート(バタラニブ(登録商標)、Novartis)、オキサリプラチン(エロキサチン(登録商標)、Sanofi)、5-FU(5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン(シロリムス、ラパミューン(登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ(タイケルブ(登録商標)、GSK572016、Glaaxo Smith Kline)、ロナファミブ(SCH66336)、ソラフェニブ(ネクサバー(登録商標)、Bayer Labs)、ゲフィチニブ(イレッサ(登録商標)、AstraZeneca)、AG1478、アルキル化剤(チオテバおよびサイトキサン(登録商標)シクロホスファミド(cyclophosphamide)など)；スルホン酸アルキル(ブルスルファン、インプロスルファン、およびピポスルファンなど)；アジリジン(ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなど)；エチレンイミンおよびメチルメラミン(methylmelamine)(アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチルメラミン(trimethylomelamine)が含まれる)；アセトゲニン(特に、ブタラシンおよびブタラシノン)；カンプトテシン(トポテカンおよびイリノテカンが含まれる)；ブリオスタチン；カリスタチン；CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼレシン、およびビセレシンの合成アナログが含まれる)；クリプトフィシン(特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8)；副腎皮質ステロイド(プレドニゾンおよびプレドニゾロンが含まれる)；酢酸シプロテロン；5-レダクターゼ(フィナステリドおよびデュタステリドが含まれる)；ボリノスタッット、ロミデプシン、パノビノスタッット、バルプロ酸、モセチノスタッドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン(合成アナログのKW-2189、およびCB1-TM1が含まれる)；エロイテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スponギスタチン；ナイトロジエンマスター(クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イフオスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンビキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスターなど)；ニトロソ尿素(カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラミムスチン(ranimustine)など)；抗生物質(エンジイン抗生物質(例えば、カリチアマイシン、特に、カリチアマイシン1Iおよびカリチアマイシン1I(Angew Chem. Int'l. Ed. Engl. 1994 33: 183-186)など)；ジネミシン(ジネミシンAが含まれる)；ビスホスホナート(クロドロナートなど)；エスペラミシン；ならびにネオカルチノスタッテン発色団および関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、アドリアマイシン(登録商標)(ドキソルビシン)、モルホリノ-ドキソルビシン、シアノモルホリノ-ドキソルビシン、2-ピロリノ-ドキソルビシン、およびデオキシドキソルビシン)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトイシン(マイトイシンCなど)、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペ

10

20

30

40

50

プロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗物質（メトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）など）；葉酸アナログ（デノブテリン、メトレキサート、ブテロブテリン、トリメトレキサートなど）；プリンアナログ（フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミブリン、チオグアニンなど）；ピリミジンアナログ（アンシタбин、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフルール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなど）；アンドロゲン（カルステロン、ドロモスターロンプロピオナート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど）；抗アドレナル（アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど）；葉酸補給剤（フォリン酸（f<sup>10</sup>rolinic acid）など）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；エリブチニウムアセタート；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド（メイタンシンおよびアンサミトシンなど）；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダムノール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）ポリサッカリド複合体（JHS Natural Products, Eugene, Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA、およびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビニノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド（例えば、タキソール（パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.）、アブラキサン（登録商標）（クレモフォール非含有）、パクリタキセルのアルブミン結合ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.）、およびタキソテール（登録商標）（ドセタキセル、ドキセタキセル；Sanofi-Aventis））；クロランムブシル；ジェムザール（登録商標）（ゲムシタбин）；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトレキサート；白金アナログ（シスプラチンおよびカルボプラチンなど）；ビンプラスチン；エトポシド（VP-16）；イフオスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ナベルビン（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトラキサート；ダウノマイシン；アミノブテリン；カペシタбин（ゼローダ（登録商標））；イバンドロナート；CPT-11；トポイソメラーゼインヒビターRFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド（レチノイン酸など）；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体が含まれる。

### 【0135】

化学療法剤には、（i）腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤（抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節因子（SERM）（例えば、タモキシフェン（ノルバデックス（登録商標）；クエン酸タモキシフェンが含まれる）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナブリストン、およびフェアストン（登録商標）（クエン酸トレミフィン）が含まれる）など）；（ii）副腎内のエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼインヒビター（例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、メガーゼ（登録商標）（酢酸メゲストロール）、アロマシン（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、ホルメスタンエ、ファドロゾール、リビサー（登録商標）（ボロゾール）、フェマラ（登録商標）（レトロゾール；Novartis）、およびアリミデックス（登録商標）（アナストロゾール；Astrazeneca）など）；（iii）抗アンドロゲン（フルタ

10

20

30

40

50

ミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン；ブセレリン、トリプテレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全てのトランスレチノイン酸（transretionical acid）、フェンレチニド、ならびにトロキサシタピン（1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ）など）；（iv）プロテインキナーゼインヒビター；（v）脂質キナーゼインヒビター；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド（特に、異常な細胞増殖に関するシグナル伝達経路における遺伝子発現を阻害するもの）（例えば、PKC-、Raf、およびH-Rasなど）；（vii）リボザイム（VEGF発現インヒビター（例えば、アンギオザイム（登録商標））およびHER2発現インヒビターなど）；（viii）ワクチン（遺伝子療法ワクチン（例えば、アロベクチン（登録商標）、ロイベクチン（登録商標）、およびバキシド（登録商標））；プロリュウキン（登録商標）、rIL-2；トポイソメラーゼ1インヒビター（ルルトテカン（登録商標）など）；アバレリクス（登録商標）rmRHなど）；ならびに（ix）上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体も含まれる。

#### 【0136】

化学療法剤には、抗体（アレムツズマブ（キャンパス）、ベバシズマブ（アバスチン（登録商標）、Genentech）；セツキシマブ（エルビタックス（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（ベクチビックス（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（リツキサン（登録商標）、Genentech/Biogen Idec）、ペルツズマブ（オムニターグ（登録商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（ベキサール、Corixa）、および抗体薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ（登録商標）、Wyeth）など）も含まれる。本発明の化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有するさらなるヒト化モノクローナル抗体には、以下が含まれる：アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピノイズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カントツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペケツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルブリズマブ、シブロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トリリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、およびインターロイキン-12p40タンパク質を認識するように遺伝子改変された、排他的な組換えヒト配列の全長IgG<sub>1</sub>抗体である抗インターロイキン-12（ABT-874/J695、Wyeth Research and Abbott Laboratories）。

#### 【0137】

化学療法剤には、「EGFRインヒビター」も含まれ、このEGFRインヒビターは、EGFRに結合するか、またはそうでなければ直接相互作用してそのシグナル伝達活性を防止または低下させる化合物をいい、代替的に「EGFRアンタゴニスト」ともいう。かかる薬剤の例には、EGFRに結合する抗体および小分子が含まれる。EGFRに結合する抗体の例には、MAb579(ATCC CRL HB 8506)、MAb455(ATCC CRL HB 8507)、MAb225(ATCC CRL 8508)、MAb528(ATCC CRL 8509)(Mendelsohnらの米国特許第4,943,533号を参照のこと)およびそのバリエント(キメラ化225(C225またはセツキシマブ；エルブチック（登録商標）)および再形成ヒト225(H225)(W

O 9 6 / 4 0 2 1 0 号、Imclone Systems Inc. を参照のこと)など) ; IMC - 11F8、完全ヒトEGFR標的化抗体(Imclone) ; タイプII変異体EGFRに結合する抗体(米国特許第5,212,290号) ; 米国特許第5,891,996号に記載のEGFRに結合するヒト化抗体およびキメラ抗体 ; およびEGFRに結合するヒト抗体(ABX - EGFまたはパニツムマブ(WO98/50433号、Abgenix / Amgenを参照のこと)など) ; EMD55900(Straglio et al. Eur. J. Cancer 32A : 636 - 640 (1996)) ; EMD7200(マツズマブ)(EGFおよびTGF- の両方とEGFR結合を競合するEGFRに指向するヒト化EGFR抗体)(EMD / Merck) ; ヒトEGFR抗体、HuMax - EGFR(GenMab) ; E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、およびE7.6.3として公知であり、米国特許第6,235,883号に記載の完全ヒト抗体 ; MDX - 447(Medarex Inc) ; ならびにmAb806またはヒト化mAb806(Johnsら、J. Biol. Chem. 279 (29) : 30375 - 30384 (2004))が含まれる。抗EGFR抗体を、細胞毒性剤とコンジュゲートさせ、それにより、免疫コンジュゲートを生成することができる(例えば、欧州特許第659,439A2号、Merck Patent GmbHを参照のこと)。EGFRアンタゴニストには、小分子(米国特許第5,616,582号、同第5,457,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,534号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,484号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572号、同第6,399,602号、同第6,344,459号、同第6,602,863号、同第6,391,874号、同第6,344,455号、同第5,760,041号、同第6,002,008号、および同第5,747,498号、ならびに以下のPCT公開: WO98/14451号、WO98/50038号、WO99/09016号、およびWO99/24037に記載の化合物など)が含まれる。特定の小分子EGFRアンタゴニストには、OSI - 774(CP - 358774、エルロチニブ、タルセバ(登録商標)Genentech / OSI Pharmaceuticals) ; PD183805(CI1033、2 - プロペンアミド, N - [4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 7 - [3 - (4 - モルホリニル)プロポキシ] - 6 - キナゾリニル] - , ジヒドロクロリド, Pfizer Inc.) ; ZD1839、ゲフィチニブ(イレッサ(登録商標))4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン、AstraZeneca) ; ZM105180((6 - アミノ - 4 - (3 - メチルフェニル - アミノ) - キナゾリン、Zeneca) ; BIBX - 1382(N8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - N2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピリミド[5,4 - d]ピリミジン - 2,8 - ジアミン、Boehringer Ingelheim) ; PKI - 166((R) - 4 - [4 - [(1 - フェニルエチル)アミノ] - 1H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 6 - イル] - フェノール) ; (R) - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - [(1 - フェニルエチル)アミノ] - 7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン) ; CL - 387785(N - [4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 6 - キナゾリニル] - 2 - ブチニアミド) ; EKB - 569(N - [4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 7 - エトキシ - 6 - キノリニル] - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテンアミド)(Wyeth) ; AG1478(Pfizer) ; AG1571(SU5271; Pfizer) ; デュアルEGFR / HER2チロシンキナーゼインヒビター(ラパチニブ(タイケルブ(登録商標)、GSK572016、またはN - [3 - クロロ - 4 - [(3フルオロフェニル)メトキシ]フェニル] - 6 [5 [[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル] - 2 - フラニル] - 4 - キナゾリンアミン)など)が含まれる。

化学療法剤には、「チロシンキナーゼインヒビター」（前の段落に記載のEGFR標的化薬物が含まれる）；小分子HER2チロシンキナーゼインヒビター（Takedaから入手可能なTAK165など）；CP-724,714（Erbb2受容体チロシンキナーゼの経口選択性インヒビター）（Pfizer and OSI）；デュアル-HERインヒビター（EGFRに優先的に結合するが、HER2およびEGFRの両方を過剰発現する細胞を阻害するEKB-569（Wyethから入手可能）など）；ラバチニブ（GSK572016；Glaxo-SmithKlineから入手可能）、経口HER2およびEGFRチロシンキナーゼインヒビター；PKI-166（Novartisから入手可能）；pan-HERインヒビター（カネルチニブ（CI-1033；Pharmacia）など）；Raf-1インヒビター（Raf-1シグナル伝達を阻害するISI Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス剤ISIS-5132など）；非HER標的化TKインヒビター（メシリ酸イマチニブ（グリベック（登録商標）、Glaxo SmithKlineから入手可能）など）；多標的化チロシンキナーゼインヒビター（スニチニブ（ステント（登録商標）、Pfizerから入手可能）など）；VEGF受容体チロシンキナーゼインヒビター（バタラニブ（PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AGから入手可能）など）；MAPK細胞外制御キナーゼIインヒビターCI-1040（Pharmaciaから入手可能）；キナゾリン（PD153035、4-(3-クロロアニリノ)キナゾリンなど）；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン（CGP59326、CGP60261、およびCGP62706など）；ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン、4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド）；ニトロチオフェン部分を含むチロホスチン；PD-0183805（Warner-Lambert）；アンチセンス分子（例えば、HERコード核酸に結合するもの）；キノキサリン（米国特許第5,804,396号）；トリホスチン（米国特許第5,804,396号）；ZD6474（AstraZeneca）；PTK-787（Novartis/Schering AG）；pan-HERインヒビター（CI-1033（Pfizer）など）；アフィニタク（ISIS 3521；Isis/Lilly）；メシリ酸イマチニブ（グリベック（登録商標））；PKI166（Novartis）；GW2016（Glaxo SmithKline）；CI-1033（Pfizer）；EKB-569（Wyeth）；セマキシニブ（Pfizer）；ZD6474（AstraZeneca）；PTK-787（Novartis/Schering AG）；INC-1C11（Imclone）；ラパマイシン（シロリムス、ラパミューン（登録商標））；または以下の特許公報のいずれかに記載のもの：米国特許第5,804,396号；WO1999/09016号（American Cyanamid）；WO1998/43960号（American Cyanamid）；WO1997/38983号（Warner Lambert）；WO1999/06378号（Warner Lambert）；WO1999/06396号（Warner Lambert）；WO1996/30347号（Pfizer, Inc.）；WO1996/33978号（Zeneca）；WO1996/3397号（Zeneca）、およびWO1996/33980号（Zeneca）も含まれる。

### 【0139】

化学療法剤には、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスボリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスピラギナーゼ、BCG生菌、ベバクジマブ、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサン、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラストム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、レナリドミド、レバミソール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロナート、ペガデマーゼ、ペガ

スバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドジナトリウム、ブリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルビシン、ゾレドロナート、およびゾレドロン酸、およびその薬学的に許容され得る塩も含まれる。

## 【0140】

化学療法薬には、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チキソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチラート、ヒドロコルチゾン-17-バレラート、アクロメタソンジプロピオナート、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルバート、クロベタゾン-17-ブチラート、クロベタゾール-17-プロピオナート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、および酢酸フルプレドニデン；免疫選択性抗炎症性ペプチド（IMSAID）（フェニルアラニン-グルタミン-グリシン（FEG）およびそのDイソ型（feg）（IMULAN BioTherapeutics, LLC）など）；抗リウマチ薬（アザチオプリン、シクロスボリン（シクロスボリンA）、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノサイクリン、スルファサラジンなど）、腫瘍壞死因子（TNF）遮断薬（エタネルセプト（エンブレル）、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒューミラ）、セルトリズマブペゴール（シムジア）、ゴリムマブ（シムポニ）など）、インターロイキン1（IL-1）遮断薬（アナキンラ（Kinereet）など）、T細胞共刺激遮断薬（アバタセプト（オレンシア）など）、インターロイキン6（IL-6）遮断薬（トリリズマブ（アクテメラ（登録商標））など）；インターロイキン13（IL-13）遮断薬（レブリキズマブなど）；インターフェロン（IFN）遮断薬（ロンタリズマブなど）；7インテグリン遮断薬（rhUMAb-7など）；IgE経路遮断薬（抗M1プライムなど）；分泌型ホモ三量体LTa3および膜結合型ヘテロ三量体LTa1/2遮断薬（抗リンホトキシン（LTa）など）；放射性同位体（例えば、At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>、およびLuの放射性同位体）；種々の治験剤（チオプラチン、PS-341、フェニルブチラート、ET-18-OCH<sub>3</sub>、またはファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（L-739749、L-744832）など）；ポリフェノール（ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸、およびその誘導体など）；オートファジーインヒビター（クロロキンなど）；-9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、マリノール（登録商標））；-ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコポレクチン、および9-アミノカンプトテシン）；ポドフィロトキシン；テガフル（ウフトラル（登録商標））；ベキサロテン（タルグレチン（登録商標））；ビスホスホナート（クロドロナート（例えば、ボネフォス（登録商標）、またはオスタック（登録商標））、エチドロナート（ジドロカル（登録商標））、NE-58095、ゾレドロン酸/ゾレドロナート（ゾメタ（登録商標））、アレンドロナート（フォサマックス（登録商標））、パミドロナート（アレディア（登録商標））、チルドロナート（スケリド（登録商標））、またはリセドロナート（アクトネル（登録商標））など）；および上皮成長因子受容体（EGFR）；ワクチン（セラトープ（登録商標）ワクチンなど）；ペリホシン、COX-2インヒビター（例えば、セレコキシブまたはエトロキシブ）、プロテオソームインヒビター（例えば、PS341）；CCl-779；チピファルニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；Bcl-2インヒビター（オブリメルセンナトリウム（ゲナセンス（登録商標）など）；ピキサントロン；ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（ロナフルニブ（SCH6636、サラサル（商標））など）；および上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体；ならびに上記の2つまたはそれを超える物質の組

10

20

30

40

50

み合わせ( C H O P ( シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびブレドニゾロンの併用療法の略語) ; および F O L F O X ( 5 - F U およびロイコボリンを組み合わせたオキサリプラチン(エロキサチン(商標)) )を使用した処置レジメンの略語)など)も含まれる。

#### 【 0 1 4 1 】

化学療法剤には、鎮痛効果、解熱効果、および抗炎症効果を有する非ステロイド性抗炎症薬も含まれる。N S A I D には、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択性インヒビターが含まれる。N S A I D の具体例には、アスピリン、プロピオン酸誘導体(イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、およびナプロキセンなど)、酢酸誘導体(インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナクなど)、エノール酸誘導体(ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、およびイソキシカムなど)、フェナム酸誘導体(メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸など)、および C O X - 2 インヒビター(セレコキシブ、エトロキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブなど)が含まれる。N S A I D は、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛および片頭痛、術後疼痛、炎症および組織傷害に起因する軽度から中程度の疼痛、発熱、腸閉塞、ならびに腎症痛などの状態の症状軽減に適応することができる。

#### 【 0 1 4 2 】

化学療法剤には、アルツハイマー病処置薬( t r e a t m e n t ) ( 塩酸ドネペジルおよびリバスチグミンなど) ; パーキンソン病処置薬( L - D O P A / カルビドパ、エンタカポン、ロピンロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジル、およびアマンタジンなど) ; 多発性硬化症( M S ) 処置剤( インターフェロン( 例えば、アボネックス(登録商標) およびレビフ(登録商標) )、酢酸グラチラマー、およびミトキサントロンなど) ; 哮息処置薬( アルブテロールおよびモンテルカストナトリウムなど) ; 統合失調症処置剤( ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドールなど) ; 抗炎症剤( コルチコステロイド、T N F 遮断薬、I L - 1 R A 、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなど) ; 免疫調節剤および免疫抑制剤( シクロスボリン、タクロリムス、ラバマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンなど) ; 神経栄養因子( アセチルコリンエステラーゼインヒビター、M A O インヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病薬剤など) ; 心血管疾患処置剤( 遮断薬、A C E インヒビター、利尿薬、ニトラート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチンなど) ; 肝臓疾患処置剤( コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤など) ; 血液障害処置剤( コルチコステロイド、抗白血病薬剤、および成長因子など) ; および免疫不全障害処置剤( グロブリンなど) が含まれる。

#### 【 0 1 4 3 】

さらに、化学療法剤には、本明細書中に記載の任意の化学療法剤の薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体、ならびに 2 つまたはそれを超えるこれらの組み合わせが含まれる。

#### 【 0 1 4 4 】

単回投薬形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる(上記のさらなる治療剤を含む組成物中の)本明細書中に記載の化合物およびさらなる薬剤の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物を、0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g 体重 / 日の投薬量の本発明の化合物を投与することができるように製剤化する。

#### 【 0 1 4 5 】

さらなる治療剤および本明細書中に記載の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって

10

20

30

40

50

、かかる組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法における必要量未満であり得るか、またはより低い用量を使用することを考慮すると患者に対する副作用を抑えることができる。ある特定の実施形態では、かかる組成物中において 0.01 ~ 1,000 µg / kg 体重 / 日の投薬量のさらなる治療剤を投与することができる。

#### 【0146】

特に、個体における癌を処置する方法であって、(a) 本明細書中に記載の化合物および(b) 細胞毒性剤(例えば、標的療法薬(targeted therapy)、化学療法薬(chemotherapy)、および/または放射線療法薬(radiotherapy))を個体に投与する工程を含む方法を本明細書中に提供する。

#### 【0147】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は標的療法薬である。ある特定の実施形態では、標的療法薬は、1つまたは複数の EGFR アンタゴニスト、RAF インヒビター、および/または PI3K インヒビターである。

#### 【0148】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬は EGFR アンタゴニストである。任意の方法のある特定の実施形態では、EGFR アンタゴニストは、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミンおよび/またはその薬学的に(pharmaceutical)許容され得る塩である。ある特定の実施形態では、EGFR アンタゴニストは、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミンである。ある特定の実施形態では、EGFR アンタゴニストは、N-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-6-(5-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)キナゾリン-4-アミン、ジ4-メチルベンゼンスルホナートまたはその薬学的に許容され得る塩(例えば、ラパチニブ)である。

#### 【0149】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬は RAF インヒビターである。ある特定の実施形態では、RAF インヒビターは BRAF インヒビターである。ある特定の実施形態では、RAF インヒビターは CRAF インヒビターである。ある特定の実施形態では、BRAF インヒビターはベムラフェニブである。ある特定の実施形態では、RAF インヒビターは、3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)フェニル)ベンズアミドまたはその薬学的に許容され得る塩(例えば、AZ628(CAS番号 878739-06-1))である。

#### 【0150】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬は PI3K インヒビターである。

#### 【0151】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は化学療法薬である。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はタキサンである。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。

#### 【0152】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチニンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチニンである。任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はタキサンおよび白金製剤である。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチニンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチニンである。

#### 【0153】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はビンカアルカリイド(vinca alkaloid)である。ある特定の実施形態では、ビンカアルカリイドはビノレル

10

20

30

40

50

ビンである。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はヌクレオシドアナログである。ある特定の実施形態では、ヌクレオシドアナログはゲムシタビンである。

【0154】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は放射線療法薬である。

【0155】

任意の方法のある特定の実施形態では、本明細書中に記載の化合物を、細胞毒性剤（例えば、標的療法薬、化学療法薬、および／または放射線療法薬）と同時に投与する。ある特定の実施形態では、本明細書中に記載の化合物を、細胞毒性剤（例えば、標的療法薬、化学療法剤、および／または放射線療法薬）の投与前および／または同時に投与する。

【0156】

任意の方法のある特定の実施形態では、癌は、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）、膵臓癌、白血病（例えば、AML、CML、ALL（例えば、T細胞またはB細胞）、MCL）、リンパ腫、膀胱癌、前立腺癌、および／またはセミノーマである。ある特定の実施形態では、癌は肺癌である。ある特定の実施形態では、肺癌はNSCLCである。ある特定の実施形態では、癌は白血病である。ある特定の実施形態では、癌はリンパ腫である。

10

【実施例】

【0157】

実施例

以下の実施例に示すように、ある特定の例示的な実施形態では、化合物を以下の一般的手順に従って調製する。本明細書中に記載のように、一般的方法にはある特定の化合物の合成を示しているが、以下の一般的方法および当業者に公知の他の方法を、典型的に全ての化合物ならびにこれらの各化合物のサブクラスおよび種に適用することができると理解されたい。

20

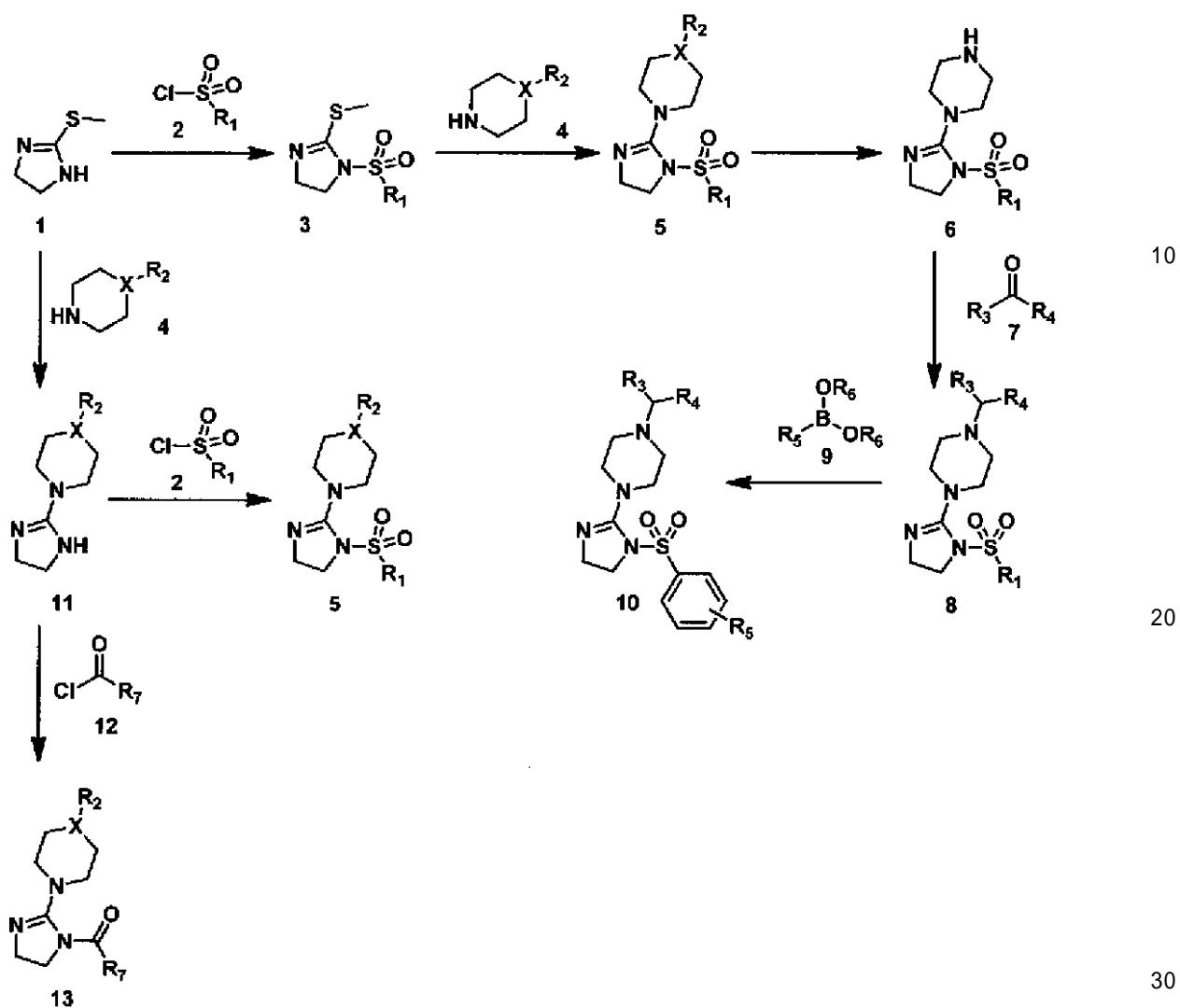
【0158】

スキーム1-2に例示した一般的合成方法を使用して、以下に詳述した実施例の化合物を調製した。

【0159】

スキーム1

【化36】



式(5)、(8)、(10)、および(13)の化合物を、スキーム1に示す一般的合成方法によって調製することができる。

【0160】

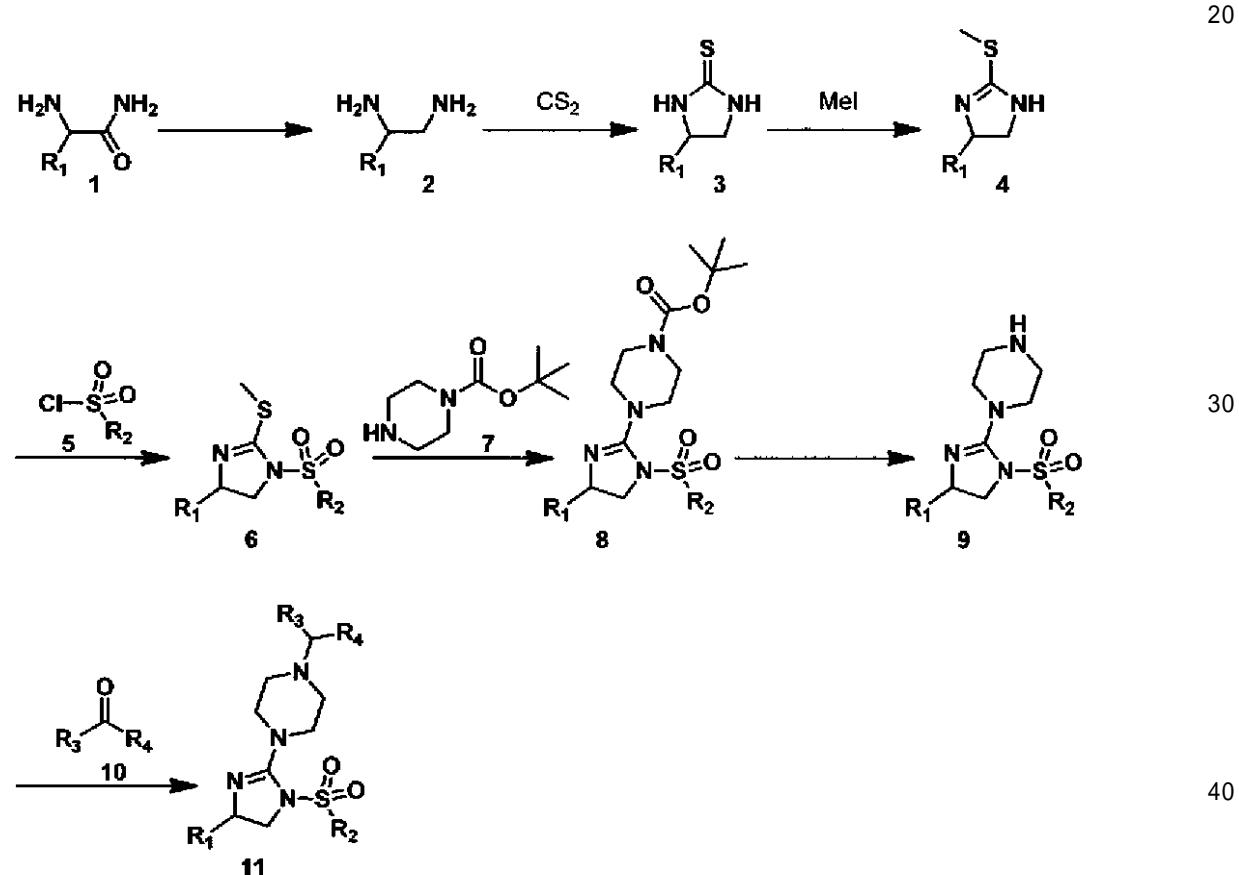
有機溶媒(DCMなどであるが、これに限定されない)中、無機塩基(ジイソプロピルエチルアミンなどであるが、これに限定されない)の存在下でのほぼ室温で約2時間~12時間の種々の時間の置換スルホニルクロリド(2)での(1)の処理により、スルホニアミド(3)を得る。約110~130で約6時間~16時間の種々の時間のスルホニアミド(3)とアミン(4)との間の反応(無溶媒)により、式(5)の化合物を得ることができる。あるいは、約110~130で約6時間~16時間の種々の時間のアミン(4)での(1)の処理(無溶媒)によってイミダゾリン(11)を得ることによって式(5)の化合物に到達することができる。有機溶媒(DCMなどであるが、これに限定されない)中、無機塩基(ジイソプロピルエチルアミンなどであるが、これに限定されない)の存在下でのほぼ室温で約2時間~12時間の種々の時間のイミダゾリン(11)の置換スルホニルクロリド(2)との反応により、式(5)の化合物を得ることができる。式(5; X = NH、 $\text{R}_2 = t\text{-ブチルカルバマート}$ )の化合物を、酸性条件下にて有機塩基(酢酸エチルまたはDCMなどであるが、これらに限定されない)中、約0~室温で約2時間~10時間の種々の時間の酸(HClまたはトリフルオロ酢酸などであるが、これらに限定されない)で処理して、ピペラジン(6)を得ることができる。ほぼ室温の有機溶媒(DCMまたはDMFなどであるが、これらに限定されない)中での還元剤(ナ

トリウムトリアセトキシボロヒドリドまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどであるが、これらに限定されない)の存在下における還元的アミノ化条件下の種々のケトンまたはアルデヒド(7)でのピペラジン(6)の処理により、式(8)の化合物を得ることができる。式(8、R<sub>1</sub>=適切にハロゲン置換された芳香族またはヘテロ芳香族)の化合物を、共溶媒として水と組み合わせた適切な有機溶媒(1,4-ジオキサンなどであるが、これに限定されない)中、無機塩基(酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸セシウムなどであるが、これらに限定されない)の存在下にて約110度約30分間~約18時間の種々の時間パラジウム触媒条件下(1,1'-[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)などであるが、これに限定されない)にてアリールもしくはヘテロアリールボロン酸またはアリールもしくはヘテロアリールボロン酸エステル(9)でクロスカップリングして式(10)の化合物を得ることができる。イミダゾリン(11)を、有機溶媒(DCMなどであるが、これに限定されない)中、無機塩基(トリエチルアミンなどであるが、これに限定されない)の存在下にてほぼ室温で約2時間~12時間の種々の時間、種々の酸塩化物(12)で処理して式(13)の化合物を得ることができる。

## 【0161】

## スキーム2

## 【化37】



式(11)の化合物を、スキーム2に示す一般的合成方法によって調製することができる。

## 【0162】

置換された2-アミノアセトアミド(1)を、有機溶媒(THFなどであるが、これに限定されない)中、還元剤(ボランジメチルスルフィドなどであるが、これに限定されない)の存在下で還流温度付近の温度にて約5時間還元条件下で1,2-ジアミン(2)に

10

20

30

40

50

変換することができる。有機溶媒（エタノールなどであるが、これに限定されない）および共溶媒としての水中、還流温度付近の温度で約5時間の二硫化炭素での1,2-ジアミン（2）の処理により、チオ尿素（3）を得る。チオ尿素（3）を、有機溶媒（メタノールなどであるが、これに限定されない）中、およそ80にて約5時間ヨウ化メチルで処理してイミダゾリン（4）を得ることができる。有機溶媒（DCMなどであるが、これに限定されない）中、無機塩基（ジイソプロピルエチルアミンなどであるが、これに限定されない）の存在下でのほぼ室温で約2時間～12時間の種々の時間のイミダゾリン（4）の置換スルホニルクロリド（5）との反応により、スルホンアミド（6）を得ることができる。約110～130で約6時間～16時間の種々の時間のスルホンアミド（6）とピペラジン（7）との間の反応（無溶媒）により、t-ブチルカルバマートピペラジン（8）を得ることができる。化合物t-ブチルカルバマートピペラジン（8）を、有機塩基（酢酸エチルまたはDCMなどであるが、これらに限定されない）中、約0～室温で約2時間～10時間の種々の時間、酸性条件下にて酸（HClまたはトリフルオロ酢酸などであるが、これらに限定されない）で処理してピペラジン（9）を得ることができる。ほぼ室温における有機溶媒（DCMまたはDMFなどであるが、これらに限定されない）中、還元剤（ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどであるが、これらに限定されない）の存在下で、還元的アミノ化条件下での種々のケトンまたはアルデヒド（10）でのピペラジン（9）の処理により、式（11）の化合物を得ることができる。

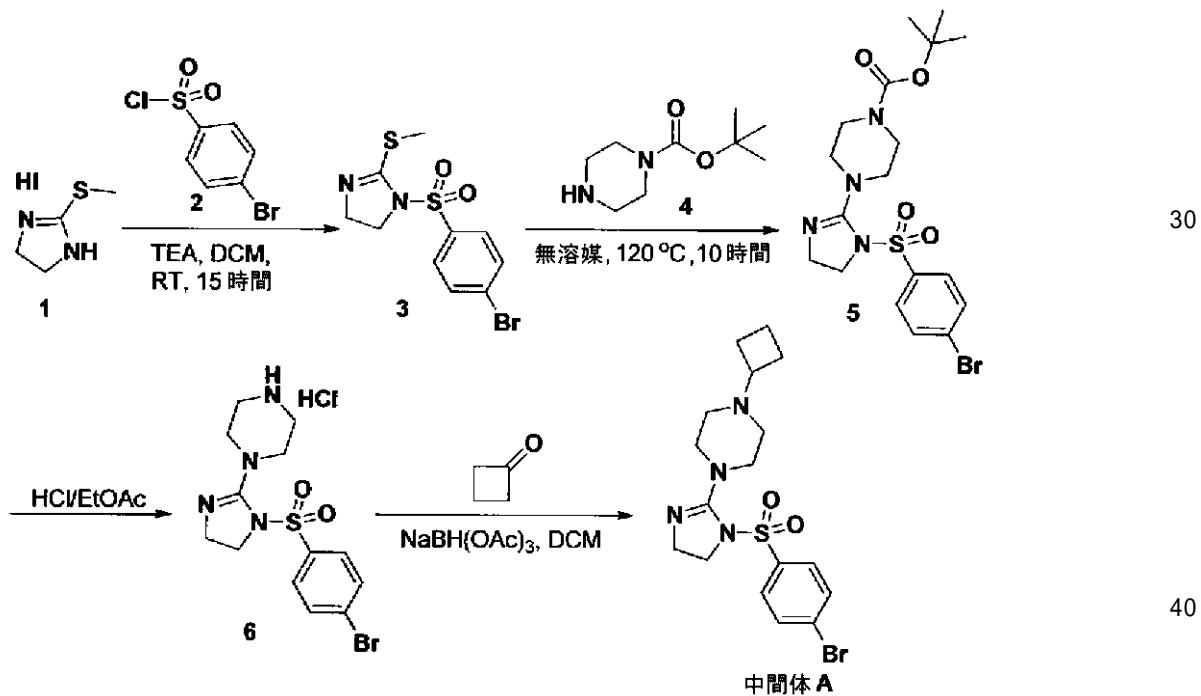
【0163】

10

中間体Aの一般的手順

【化38】

20



30

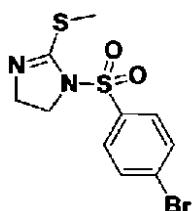
【0164】

工程1：

1-((4-プロモフェニル)スルホニル)-2-(メチルチオ)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

40

## 【化39】



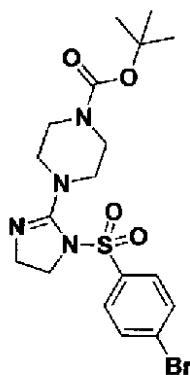
2 - (メチルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾールヨウ化水素酸塩 ( 2 0 . 10  
0 g、 8 1 . 9 3 m m o l ) を含む D C M ( 1 5 0 m L ) の懸濁液に、トリエチルアミン  
( 1 2 . 4 g、 1 2 2 . 9 0 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 3 0 分間攪  
拌後、4 - ブロモベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 2 2 . 0 g、 8 6 . 0 3 m m o l  
) を分割して添加した。混合物を 1 0 時間攪拌し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を  
シリカゲルクロマトグラフィ ( 石油エーテル / E t O A c = 5 : 1 ) によって精製して  
、表題化合物 ( 2 5 . 0 g、 9 1 % ) を白色固体として得た。

## 【0165】

工程2：

t e r t - プチル 4 - ( ( 4 - ブロモフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ  
- 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシラート 20

## 【化40】



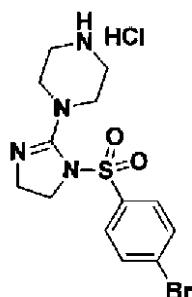
1 - ( ( 4 - ブロモフェニル ) スルホニル ) - 2 - ( メチルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロ  
- 1 H - イミダゾール ( 2 0 . 0 g、 5 9 . 6 6 m m o l ) と t e r t - プチルピペラジ  
ン - 1 - カルボキシラート ( 2 2 . 2 g、 1 1 9 . 3 2 m m o l ) との混合物を、 1 2 0  
( 無溶媒 ) で 1 5 時間加熱した。室温への冷却後、残渣を石油エーテルで希釈した。得  
られた沈殿物を濾過によって回収し、真空中で乾燥させて、表題化合物 ( 2 1 . 0 g、 7 40  
4 % ) を白色固体として得た。

## 【0166】

工程3：

1 - ( 1 - ( ( 4 - ブロモフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ  
ール - 2 - イル ) ピペラジン塩酸塩

## 【化41】



10

tert - ブチル 4 - ( ( 4 - プロモフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシラート ( 21 . 0 g , 44 . 36 mmol ) を含む E t O A c ( 200 mL ) の溶液に、 H C l ( 4 M の E t O A c 溶液、 50 mL , 200 mmol ) を 0 °C でゆっくり添加した。添加後、混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、その後に室温でさらに 6 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物 ( 17 . 0 g , 94 % ) を白色固体として得た。これはさらに精製する必要が無かった。

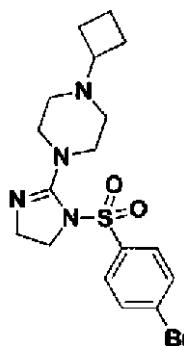
## 【0167】

20

工程4：

1 - ( 1 - ( ( 4 - プロモフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 4 - シクロブチルピペラジン

## 【化42】



30

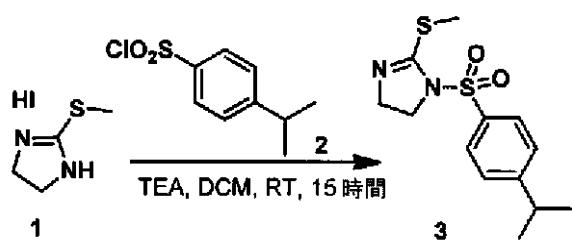
1 - ( 1 - ( ( 4 - プロモフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン塩酸塩 ( 15 . 0 g , 36 . 61 mmol ) およびシクロブタノン ( 10 . 3 g , 146 . 44 mmol ) を含む D C M ( 180 mL ) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。次いで、 N a B H ( O A c )<sub>3</sub> ( 15 . 5 g , 73 . 22 mmol ) を分割して添加した。添加後、反応混合物をさらに 8 時間攪拌し、次いで、飽和 N H<sub>4</sub> C l 水溶液 ( 40 mL ) の添加によってクエンチした。混合物を D C M ( 100 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ ( 石油エーテル / E t O A c = 1 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 中間体 A ) ( 11 . 0 g , 70 % ) を白色固体として得た。

40

## 【0168】

中間体 B の一般的手順

## 【化43】



## 【0169】

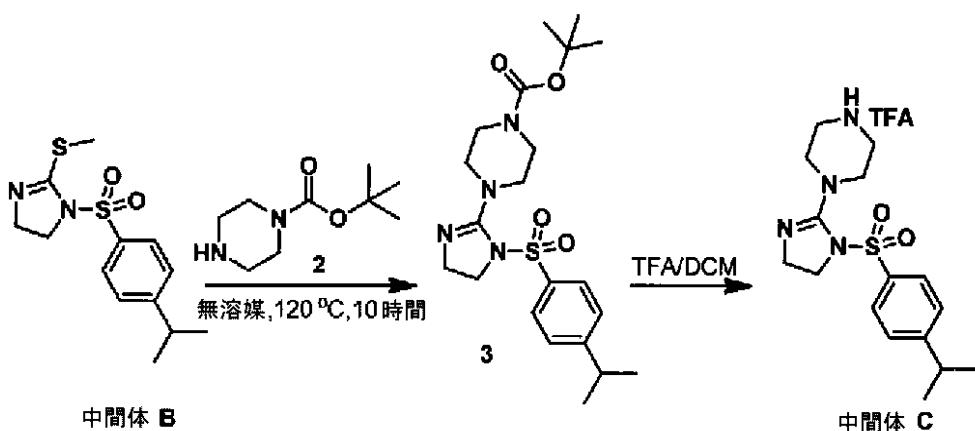
1 - ((4 - イソプロピルフェニル)スルホニル) - 2 - (メチルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール

2 - (メチルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾールヨウ化水素酸塩 (10.0 g、40.97 mmol) を含む D C M (150 mL) の懸濁液に、トリエチルアミン (9.1 g、90.13 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌後、4 - イソプロピルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (9.9 g、45.06 mmol) を分割して添加した。混合物を 10 時間攪拌後、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / E t O A c = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (10.0 g、82%) を白色固体として得た。

## 【0170】

中間体 C の一般的手順

## 【化44】



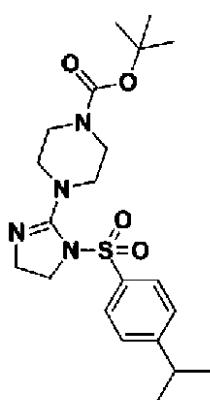
## 【0171】

工程 1 :

t e r t - ブチル 4 - ((4 - イソプロピルフェニル)スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

40

## 【化45】



10

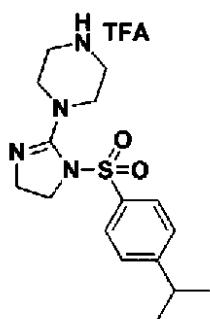
1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 2 - ( メチルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール ( 中間体 B 、 10 . 0 g 、 33 . 51 mmol ) と t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラート ( 12 . 5 g 、 67 . 02 mmol ) との混合物を、 130 ( 無溶媒 ) で 12 時間加熱した。室温への冷却後、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ ( 石油エーテル / E t O A c = 2 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 8 . 5 g 、 58 % ) を褐色固体として得た。 20

## 【0172】

工程 2 :

1 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン

## 【化46】



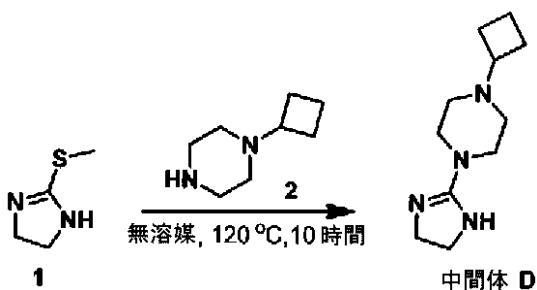
30

t e r t - ブチル 4 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシラート ( 8 . 0 g 、 18 . 32 mol ) を含む D C M ( 50 mL ) の溶液に、 T F A ( 20 mL ) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮して、表題化合物 ( 中間体 C 、 8 . 3 g 、 100 % ) を褐色固体として得た。これはさらなる精製を必要としなかった。 40

## 【0173】

中間体 D の一般的手順

## 【化47】



10

## 【0174】

1 - シクロブチル - 4 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン

40 mL 容バイアルに、2 - メチルスルファニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール ( 1000 mg 、 8.61 mmol ) および 1 - シクロブチルピペラジン ( 1811 mg 、 12.91 mmol ) を添加した。混合物を、溶媒を用いずに 120 で一晩加熱した。ヘプタンを添加し、沈澱が形成された。沈澱を濾過によって回収して、表題化合物 ( 1700 mg 、 95 % ) を茶色がかった橙色の固体として得た。これはさらなる精製を必要としなかった。

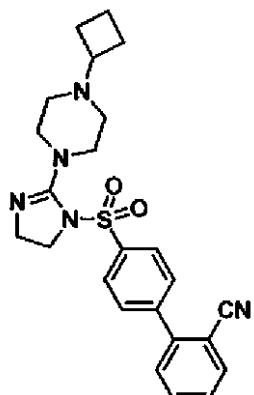
20

## 【0175】

実施例 1

2 - [ 4 - [ [ 2 - ( 4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル ] スルホニル ] フェニル ] ベンゾニトリル

## 【化48】



30

1 - ( 1 - ( ( 4 - ブロモフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 4 - シクロブチルピペラジン ( 中間体 A 、 100 mg 、 0.234 mmol ) 、 ( 2 - シアノフェニル ) ボロン酸 ( 52 mg 、 0.351 mmol ) 、 Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 17 mg 、 0.023 mmol ) 、 および 炭酸セシウム ( 153 mg 、 0.468 mmol ) を含むジオキサン ( 2.5 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 0.5 mL ) の混合物に、 110 で 40 分間マイクロ波を照射した。冷却後、反応混合物を EtOA<sub>c</sub> ( 20 mL ) で希釈し、水 ( 10 mL ) で洗浄した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィ ( アセトニトリル / 2 - 52% / 0.1% NH<sub>4</sub>OH 水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 25 mg 、 24 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 8.08 - 8.06 ( m , 2 H ) , 7.91 - 7.84 ( m , 4 H ) ,

40

8.08 - 8.06 ( m , 2 H ) , 7.91 - 7.84 ( m , 4 H ) ,

50

7.67 - 7.62 (m, 2H), 4.04 - 4.02 (m, 2H),  
 , 3.44 - 3.42 (m, 4H), 3.10 - 3.07 (m, 3H)  
 ), 2.73 - 2.70 (m, 4H), 2.19 - 2.17 (m, 2H),  
 2.02 - 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.81 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 450.

## 【0176】

以下の化合物を、実施例1に類似の様式で調製した：

## 実施例2～30

## 【表1-1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例2	1-シクロブチル-4-[1-[4-(3-メトキシフェニル)フェニル]スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 3.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.39 - 3.37 (m, 4H), 3.03 - 2.99 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.51 - 2.48 (m, 4H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H)	455
実施例3	1-シクロブチル-4-[1-[4-(4-メトキシフェニル)フェニル]スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.52 - 2.50 (m, 4H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H)	455
実施例4	1-シクロブチル-4-[1-[4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]フェニル]スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.37 (m, 4H), 3.01 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 1H), 2.50 - 2.48 (m, 4H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.71 (m, 2H)	493
実施例5	4-[4-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェニル]ベンゾトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 4H), 3.99 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 4H), 3.03 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 4H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 2H)	450

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例6	1-シクロブチル-4-[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.69 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 3.03 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 2.89 – 2.87 (m, 1H), 2.52 – 2.49 (m, 4H), 2.12 – 2.10 (m, 2H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.79 – 1.77 (m, 2H)	426	10
実施例7	1-シクロブチル-4-[1-[4-(3-ピリジル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.90 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.69 – 8.60 (m, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 3.04 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 2.89 – 2.84 (m, 1H), 2.52 – 2.48 (m, 4H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.77 (m, 2H)	426	20
実施例8	1-シクロブチル-4-[1-[4-(o-トリル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.96 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.39 – 3.37 (m, 4H), 3.03 – 3.01 (m, 2H), 2.87 – 2.85 (m, 1H), 2.52 – 2.50 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 2H)	439	30
実施例9	1-シクロブチル-4-[1-[4-(m-トリル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.37 – 3.30 (m, 4H), 3.02 – 2.99 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.51 – 2.45 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H)	439	40
実施例10	1-シクロブチル-4-[1-[4-(p-トリル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.94 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.38 – 3.36 (m, 4H), 3.02 – 2.99 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.51 – 2.49 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.12 – 2.09 (m,	439	

【表 1 - 3】

		2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 2H)	
実施例11	1-シクロブチル-4-[1-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.02 – 7.90 (m, 6H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 3.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 – 3.36 (m, 4H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.51 – 2.49 (m, 4H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.94 – 1.90 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H)	493 10
実施例12	1-シクロブチル-4-[1-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 – 7.89 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.40 – 3.38 (m, 4H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.90 – 2.87 (m, 1H), 2.53 – 2.51 (m, 4H), 2.12 – 2.11 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H)	493 20
実施例13	3-[4-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェニル]ベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 4H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 1H), 2.51 – 2.45 (m, 4H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H).	450 30
実施例14	1-シクロブチル-4-[1-(4-フェニルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 3.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 4H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.89 – 2.83 (m, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 4H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H).	425 40
実施例15	2-[4-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェノ	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 3.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.90 – 2.82	441

【表1 - 4】

	ール	(m, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 4H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H)	
実施例16	3-[4-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェニル]フェノール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.40 – 3.31 (m, 4H), 3.04 – 3.00 (m, 2H), 2.92 – 2.89 (m, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 4H), 2.13 – 2.09 (m, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 2H)	441
実施例17	4-[4-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェニル]フェノール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.92 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.40 – 3.36 (m, 4H), 3.04 – 2.94 (m, 3H), 2.57 – 2.50 (m, 4H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H)	441
実施例18	1-シクロブチル-4-[1-[4-(4-ピリジル)フェニル]スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.66 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 8.07 – 8.00 (m, 4H), 7.79 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.45 – 3.30 (m, 4H), 3.05 – 3.01 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 4H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H)	426
実施例19	1-シクロブチル-4-[1-[4-(2-チエニル)フェニル]スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.93 – 7.87 (m, 4H), 7.61 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 3.05 – 3.00 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 4H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H)	431
実施例20	1-シクロブチル-4-[1-[4-(3-チエニル)フェニル]スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.94 – 7.86 (m, 5H), 7.56 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 4H), 3.02 – 2.98 (m, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 4H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.79 – 1.74 (m, 2H)	431

【表 1 - 5】

実施例21	1-[1-[4-(2-クロロフェニル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-シクロブチル-ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 4H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H).	459	
実施例22	1-[1-[4-(3-クロロフェニル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-シクロブチル-ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 4H), 3.03 – 2.98 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 4H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.77 – 1.71 (m, 2H)	459	10
実施例23	1-[1-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-シクロブチル-ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 4H), 3.03 – 2.99 (m, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 1H), 2.53 – 2.44 (m, 4H), 2.12 – 2.03 (m, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H).	459	20
実施例24 G02848813	1-シクロブチル-4-[1-[4-(2-メトキシフェニル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.40 – 3.32 (m, 4H), 3.03 – 2.99 (m, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.52 – 2.42 (m, 4H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H)	455	30
実施例25	1-シクロブチル-4-[1-[4-(2-フルオロフェニル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 4H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 4H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H)	443	40

【表 1 - 6】

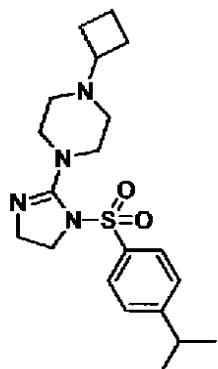
実施例26	1-シクロブチル-4-[1-[4-(3-フルオロフェニル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 4H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 4H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H)	443	10
実施例27	1-シクロブチル-4-[1-[4-(4-フルオロフェニル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 4H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 4H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H)	443	
実施例28	1-シクロブチル-4-[1-[4-(1-メチルピラゾール-3-イル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.42 – 3.31 (m, 4H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 4H), 2.13 – 2.05 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H)	429	20
実施例29	1-シクロブチル-4-[1-[4-(2-メチルピラゾール-3-イル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.40 – 3.33 (m, 4H), 3.06 – 2.98 (m, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 1H), 2.52 – 2.44 (m, 4H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H)	429	30
実施例30	5-[4-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェニル]ピリミジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.22 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.45 – 3.31 (m, 4H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.54 – 2.48 (m, 4H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H)	427	40

【0177】

## 実施例31

1-シクロブチル-4-(1-((4-イソプロピルフェニル)スルホニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピペラジン

## 【化49】



10

1 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - デヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン ( 中間体 C 、 5 . 0 g 、 11 . 10 mmol ) 、 シクロブタノン ( 3 . 9 g 、 55 . 50 mmol ) 、 およびトリエチルアミン ( 5 . 6 g 、 55 . 50 mmol ) を含む DCM ( 60 mL ) の溶液を、 室温で 2 時間攪拌後、 NaBH(AcO)<sub>3</sub> ( 9 . 4 g 、 44 . 40 mmol ) を分割して添加した。反応混合物を、 さらに 1 時間攪拌し、 次いで、 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 40 mL ) の添加によってクエンチした。有機層を分離後、 水層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の添加によって pH 8 ~ 9 に調整した。水性混合物を、 DCM ( 100 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、 真空中で濃縮した。残渣を、 シリカゲルクロマトグラフィ ( DCM / MeOH = 20 : 1 ) によって精製して、 表題化合物 ( 1 . 2 g 、 27 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) δ 7 . 84 ( d , J = 8 . 4 Hz , 2 H ) , 7 . 50 ( d , J = 8 . 4 Hz , 2 H ) , 3 . 94 ( t , J = 7 . 6 Hz , 2 H ) , 3 . 60 - 3 . 40 ( m , 5 H ) , 3 . 05 - 2 . 90 ( m , 7 H ) , 2 . 29 - 2 . 23 ( m , 2 H ) , 2 . 17 - 2 . 05 ( m , 2 H ) , 1 . 87 - 1 . 73 ( m , 2 H ) , 1 . 27 ( d , J = 6 . 8 Hz , 6 H ) . LCMS M/Z ( M + H ) 391 .

20

## 【0178】

以下の化合物を、 実施例 31 に類似の様式で調製した。

## 実施例 32 ~ 37

30

【表2-1】

<u>実施例</u>	<u>化合物名</u>	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例32	1-シクロブチル-4-(1-テトラリン-6-イルスルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.40 – 3.28 (m, 4H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 5H), 2.50 – 2.43 (m, 4H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.81 (m, 4H), 1.77 – 1.70 (m, 2H)	403 10
実施例33	1-エチル-4-[1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.82–7.75 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 6H), 2.55 – 2.40 (m, 6H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	407 20
実施例34	1-シクロブチル-4-[1-(4-シクロプロピルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.38 – 4.18 (m, 4H), 4.03 – 3.87 (m, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 2H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.55 – 2.30 (m, 4H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.80 (m, 2H), 1.19 – 1.12 (m, 2H), 0.89 – 0.84 (m, 2H)	389
実施例35	1-シクロブチル-4-[1-(3-シクロプロピルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 4H), 3.98 – 3.84 (m, 3H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.42 – 3.29 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 2.50 – 2.27 (m, 4H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.14 – 1.08 (m, 2H), 0.83 – 0.77 (m, 2H)	389 30
実施例36	6-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]ナフタレン-2-カルボニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 – 8.37 (m, 2H), 8.18 – 8.12 (m, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 3H), 3.95 – 3.88 (m, 3H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.45 – 3.31 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 3H), 2.48 – 2.40 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 2H)	424 40

【表 2 - 2】

実施例37	1-シクロブチル-4-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-2-メチルピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.80 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 3.91–3.62 (m, 5H), 3.48–3.30 (m, 2H), 3.08–2.75 (m, 6H), 2.40–2.12 (m, 4H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.35–1.18 (m, 9H)	405
-------	---	---	-----

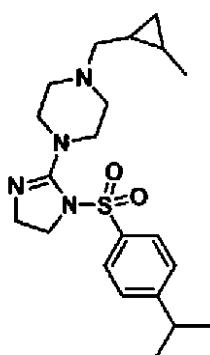
【0179】

10

## 実施例 38

1 - [ 1 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] - 4 - [ ( 2 - メチルシクロプロピル ) メチル ] ピペラジン

【化 50】



20

1 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン ( 中間体 C、200 mg、0.44 mmol ) を含む DCM ( 15 mL ) の溶液に、D I P E A ( 143 mg、1.11 mmol ) および 1 - ( プロモメチル ) - 2 - メチルシクロプロパン ( 132 mg、0.89 mmol ) を添加した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を、逆相クロマトグラフィ ( アセトニトリル 25 - 55 % / 0.1% NH<sub>4</sub>OH 水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 15 mg、8 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 7.83 ( d, *J*=8.4 Hz, 2H ), 7.49 ( d, *J*=8.4 Hz, 2H ), 3.94 ( t, *J*=7.6 Hz, 2H ), 3.40–3.31 ( m, 4H ), 3.08–2.90 ( m, 3H ), 2.80–2.65 ( m, 4H ), 2.56–2.45 ( m, 1H ), 2.28–2.23 ( m, 1H ), 1.27 ( d, *J*=6.8 Hz, 6H ), 1.08 ( d, *J*=5.2 Hz, 3H ), 0.64–0.53 ( m, 2H ), 0.37–0.30 ( m, 2H ). LCMS M/Z ( M+H ) 405.

30

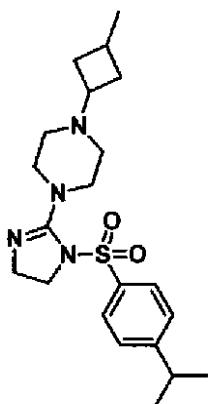
【0180】

40

## 実施例 39

1 - [ 1 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] - 4 - ( 3 - メチルシクロブチル ) ピペラジン

## 【化51】



10

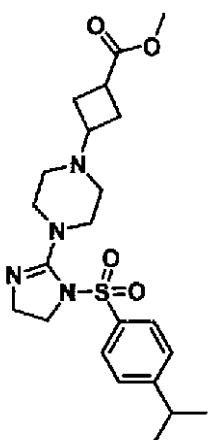
## 【0181】

工程1：

メチル3 - ( 4 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) シクロブタンカルボキシラート

## 【化52】

20



30

1 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン ( 中間体 C、500 mg、1.11 mmol ) 、メチル3 - オキソシクロブタンカルボキシラート ( 284 mg、2.22 mmol ) 、およびトリエチルアミン ( 247 mg、2.44 mmol ) を含む DCM ( 20 mL ) の溶液を、室温で 2 時間攪拌後、NaBH(AcO)<sub>3</sub> ( 470 mg、2.22 mmol ) を分割して添加した。反応混合物をさらに 1 時間攪拌後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 10 mL ) の添加によってクエンチした。有機層を分離した。水層を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の添加によって pH 8 ~ 9 に調整し、DCM ( 20 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ ( DCM / MeOH = 20 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 400 mg、80 % ) を白色固体として得た。

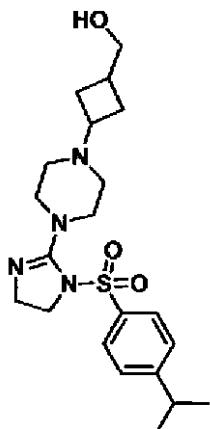
40

## 【0182】

工程2：

( 3 - ( 4 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) シクロブチル ) メタノール

## 【化 5 3】



10

0 のメチル 3 - ( 4 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) シクロブタンカルボキシラート ( 4 0 0 m g 、 0 . 8 9 m m o l ) を含む T H F ( 2 0 m L ) の溶液に、 N a B H 4 ( 6 7 m g 、 1 . 7 8 m m o l ) および L i C l ( 7 6 m g 、 1 . 7 8 m m o l ) を添加した。エタノール ( 1 0 m L ) をゆっくり添加し、混合物を室温で 5 時間攪拌後、飽和 N H 4 C l 水溶液 ( 5 m L ) の添加によってクエンチした。溶媒を真空中で除去し、水性残渣を飽和 N a H C O 3 水溶液の添加によって pH 8 ~ 9 に調整した。混合物を E t O A c ( 2 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を水 ( 1 0 m L × 2 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ ( D C M / M e O H = 2 0 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 8 0 m g 、 7 5 % ) を白色固体として得た。

20

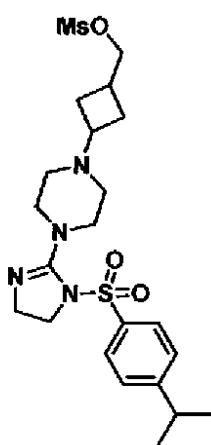
## 【 0 1 8 3 】

工程 3 :

( 3 - ( 4 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) シクロブチル ) メチルメタンスルホナート

30

## 【化 5 4】



40

( 3 - ( 4 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) シクロブチル ) メタノール ( 2 0 0 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) を含む D C M ( 2 0 m L ) の溶液に、トリエチルアミン ( 7 2 m g 、 0 . 7 1 m m o l ) およびメタンスルホニルクロリド ( 8 2 m g 、 0 . 7 1 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c (

50

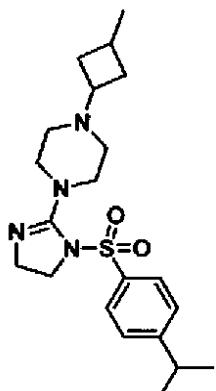
20 mL)で希釈し、水(10 mL × 2)で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物(230 mg、97%)を白色固体として得た。これはさらなる精製を必要としなかった。

## 【0184】

工程4：

1 - [ 1 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] - 4 - ( 3 - メチルシクロブチル ) ピペラジン

## 【化55】



10

20

(3 - (4 - (1 - ((4 - イソプロピルフェニル) スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) シクロブチル) メチルメタンスルホナート(80 mg、0.16 mmol)を含むDMF(8 mL)の溶液に、NaBH<sub>4</sub>(12 mg、0.32 mmol)を添加した。反応混合物を80 °Cで8時間攪拌した。冷却後、溶液を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2 mL)の添加によってクエンチし、混合物をEtOAc(10 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を、水(6 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル46 - 66% / 0.1% NH<sub>4</sub>OH水溶液)によって精製して、表題化合物(10 mg、15%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.91 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.45 - 3.35 (m, 4 H), 3.04 - 2.82 (m, 3 H), 2.70 - 2.58 (m, 1 H), 2.55 - 2.40 (m, 4 H), 2.33 - 2.23 (m, 2 H), 2.15 - 2.03 (m, 1 H), 1.52 - 1.41 (m, 2 H), 1.32 - 1.25 (m, 6 H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS  
M/Z (M + H)<sup>+</sup> 405.

## 【0185】

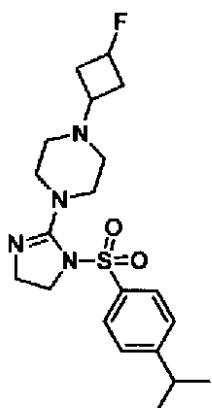
実施例40

1 - (3 - フルオロシクロブチル) - 4 - [ 1 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] ピペラジン

30

40

## 【化56】

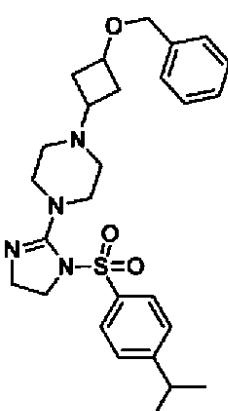


## 【0186】

工程1：

1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) シクロブチル ) - 4 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン

## 【化57】



30

1 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン ( 中間体 C、500 mg、1.11 mmol ) 、 3 - ( ベンジルオキシ ) シクロブタノン ( 391 mg、2.22 mmol ) 、 およびトリエチルアミン ( 247 mg、2.44 mmol ) を含む DCM ( 20 mL ) の溶液を、室温で 2 時間攪拌後、 NaBH(AcO)<sub>3</sub> ( 470 mg、2.22 mmol ) を分割して添加した。反応混合物をさらに 1 時間攪拌し、次いで、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 10 mL ) の添加によってクエンチした。有機層を分離した。水層を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の添加によって pH 8 ~ 9 に調整し、DCM ( 20 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ ( DCM / MeOH = 20 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 420 mg、76 % ) を白色固体として得た。

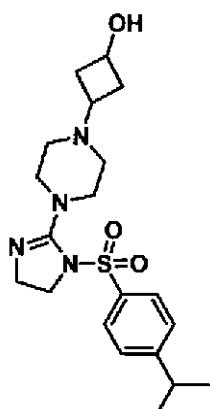
40

## 【0187】

工程2：

3 - ( 4 - ( 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) シクロブタノール

## 【化58】



10

1 - (3 - (ベンジルオキシ)シクロブチル) - 4 - (1 - ((4 - イソプロピルフェニル)スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペラジン (420 mg、0 . 85 mmol) を含む TFA (10 mL) の溶液を、80 で 10 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を MeOH (20 mL) に溶解後、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (234 mg、1 . 69 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (20 mL) に溶解し、水 (10 mL) で洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 2 : 1) によって精製して、表題化合物 (300 mg、87 %) を白色固体として得た。

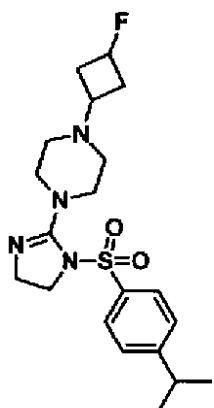
20

## 【0188】

工程 3 :

1 - (3 - フルオロシクロブチル) - 4 - [1 - ((4 - イソプロピルフェニル)スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル] ピペラジン

## 【化59】



30

0 の 3 - (4 - (1 - ((4 - イソプロピルフェニル)スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) シクロブタノール (100 mg、0 . 25 mmol) を含む DCM (8 mL) 溶液に、DAST (198 mg、1 . 23 mmol) を添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、室温で 5 時間攪拌した。反応物を、MeOH (5 mL) の添加によってケンチした。溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 49 - 59 % / 0 . 1 % NH<sub>4</sub>OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (2 mg、2 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7 . 83 (d, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 7 . 49 (d, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 5

40

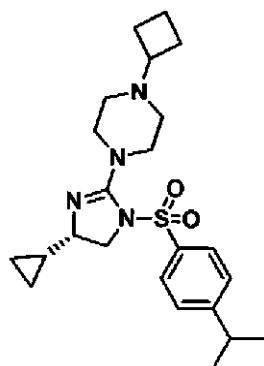
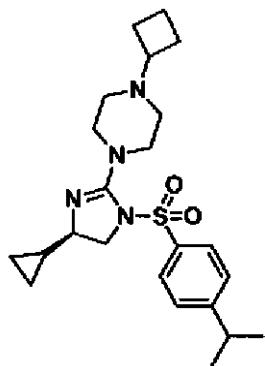
50

. 2 . 1 - 5 . 1 9 ( m , 0 . 5 H ) , 5 . 0 7 - 5 . 0 4 ( m , 0 . 5 H ) , 3 . 9 4 ( d , J = 7 . 6 Hz , 2 H ) , 3 . 4 2 - 3 . 3 3 ( m , 4 H ) , 3 . 1 5 - 3 . 1 0 ( m , 1 H ) , 3 . 0 9 - 2 . 9 0 ( m , 3 H ) , 2 . 5 5 - 2 . 4 7 ( m , 4 H ) , 2 . 3 8 - 2 . 2 . 2 8 ( m , 4 H ) , 1 . 7 5 ( d , J = 6 . 8 Hz , 6 H ) . L C M S M / Z ( M + H ) 4 0 9 .

## 【0189】

実施例41および42

( R ) - 1 - シクロプロチル - 4 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジンおよび ( S ) - 1 - シクロプロチル - 4 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン  
【化60】



10

20

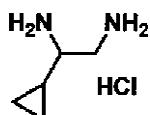
## 【0190】

工程1：

1 - シクロプロピルエタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩

## 【化61】

30



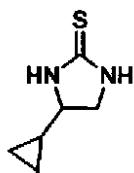
2 - アミノ - 2 - シクロプロピルアセトアミド ( 2 1 0 m g 、 1 . 8 4 m m o l ) を含む T H F ( 2 5 m L ) の溶液に、ボラン ( 1 M の M e 2 S 溶液、 1 2 m L 、 1 2 . 0 m m o l ) を室温でゆっくり添加した。反応混合物を、還流温度で 5 時間加熱した。冷却後、混合物を、 M e O H ( 1 2 m L ) および H C l ( 1 0 % M e O H 中に 1 0 % 、 2 0 m L ) をゆっくり添加することによってクエンチした。溶媒を真空中で濃縮して、粗生成物 ( 2 3 5 m g 、 9 4 % ) を白色固体として得た。これはさらなる精製を必要としなかった。  
【0191】

40

工程2：

4 - シクロプロピルイミダゾリジン - 2 - チオン

## 【化62】



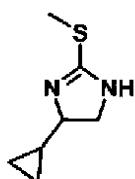
室温の1 - シクロプロピルエタン - 1 , 2 - ディアミン塩酸塩 ( 235 mg、 1 . 73 mmol ) およびトリエチルアミン ( 640 mg、 6 . 34 mmol ) を含む EtOH / H<sub>2</sub>O ( 30 mL、 2 : 1 ) の混合物に、 CS<sub>2</sub> ( 685 mg、 9 . 0 mmol ) を滴下して添加した。得られた混合物を 60 °C で 5 時間加熱後、 HCl ( 36 %、 3 mL ) を添加し、混合物を 95 °C でさらに 9 時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の添加によって pH 8 ~ 9 に調整した。溶液を EtOAc ( 50 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 ( 150 mg、 61 % ) を黄色固体として得た。

## 【0192】

工程3 :

5 - シクロプロピル - 2 - ( メチルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール

## 【化63】



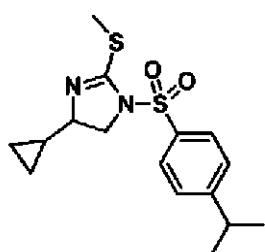
室温の 4 - シクロプロピルイミダゾリジン - 2 - チオン ( 150 mg、 1 . 06 mmol ) を含む MeOH ( 30 mL ) の溶液に、 MeI ( 396 mg、 2 . 79 mmol ) を添加した。得られた混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 ( 155 mg、 94 % ) を黄色固体として得た。

## 【0193】

工程4 :

4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 2 - ( メチルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール

## 【化64】



周囲温度の 5 - シクロプロピル - 2 - ( メチルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール ( 155 mg、 0 . 94 mmol ) およびトリエチルアミン ( 190 mg、 1 . 88 mmol ) を含む DCM ( 20 mL ) の溶液に、 4 - イソプロピルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 410 mg、 1 . 88 mmol ) をゆっくり添加した。混合物を 5 時

間攪拌し、次いで、水(25mL)の添加によってクエンチした。得られた溶液をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=1:5)によって精製して、表題化合物(200mg、63%)を黄色オイルとして得た。  
LCMS M/Z(M+H) 339.

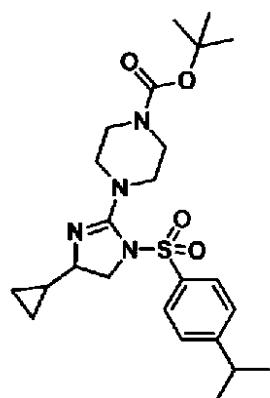
## 【0194】

工程5：

tert-ブチル4-(4-シクロプロピル-1-((4-イソプロピルフェニル)スルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

10

## 【化65】



20

4-シクロプロピル-1-((4-イソプロピルフェニル)スルホニル)-2-(メチルチオ)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール(200mg、0.59mmol)およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート(2.5g、13.44mmol)の混合物を、120(無溶媒)に16時間加熱した。室温への冷却後、混合物を、シリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=5:1)によって精製して、表題化合物(200mg、71%)を黄色固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 4.00-3.96(m, 1H), 3.58-3.52(m, 5H), 3.34-3.30(m, 4H), 2.98-2.94(m, 1H), 2.65-2.62(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.24(d, J=6.8Hz, 6H), 0.31-0.28(m, 2H), 0.07-0.01(m, 3H).

30

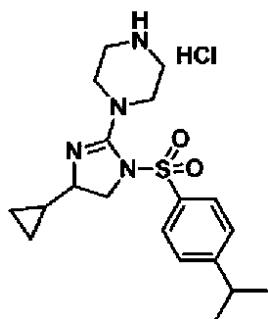
## 【0195】

工程6：

1-(4-シクロプロピル-1-((4-イソプロピルフェニル)スルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピペラジン塩酸塩

40

## 【化 6 6】



10

室温の tert - ブチル 4 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシラート ( 200 mg, 0 . 42 mmol ) を含む EtOAc ( 5 mL ) の溶液に、 HCl ( 4 M の EtOAc 溶液、 2 mL, 8 . 0 mmol ) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物 ( 160 mg, 92 % ) を黄色固体として得た。

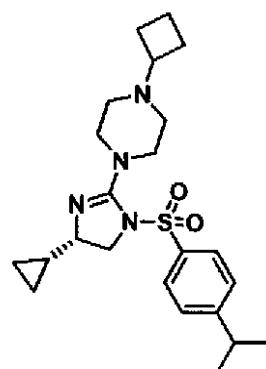
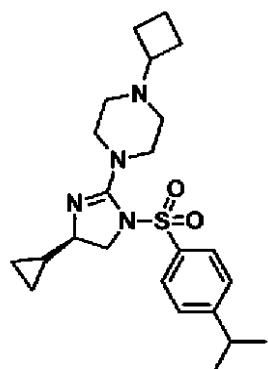
## 【0196】

工程 7 :

20

( R ) - 1 - シクロブチル - 4 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジンおよび ( S ) - 1 - シクロブチル - 4 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン

## 【化 6 7】



30

1 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン塩酸塩 ( 160 mg, 0 . 39 mmol ) およびシクロブタノン ( 1 . 0 mL ) を含む DCE ( 20 mL ) の溶液を、室温で 20 分間攪拌後、 NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 182 mg, 0 . 84 mmol ) を添加した。反応混合物をさらに 3 時間攪拌し、水 ( 20 mL ) の添加によってクエンチし、EtOAc ( 25 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィ ( アセトニトリル 42 - 72 % / 0 . 1 % NH<sub>4</sub>OH 水溶液 ) によって精製して、ラセミ生成物を得た。ラセミ生成物を、 SFC ( キラル AD ( 250 × 30 mm, 5 μm ), 25 % IPA / NH<sub>4</sub>OH / 60 mL / 分 ) によってさらに精製して、 ( R ) - 1 - シクロブチル - 4 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン ( 13 . 9 mg, 8 . 3 %, 第 1 のピーク ) および ( S ) - 1 - シクロブチル - 4 - ( 4 - シクロプロピル - 1 - ( ( 4 - イソプロピルフェニル )

40

50

スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペラジン (10 . 3 mg、6 . 2 %、第2のピーク)を得た。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例41 :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7 . 79 (d, J = 8 . 0 Hz, 2 H), 7 . 34 (d, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 4 . 00 - 3 . 92 (m, 1 H), 3 . 54 - 3 . 48 (m, 1 H), 3 . 45 - 3 . 32 (m, 4 H), 2 . 98 - 2 . 94 (m, 1 H), 2 . 87 - 2 . 78 (m, 1 H), 2 . 62 - 2 . 59 (m, 1 H), 2 . 50 - 2 . 42 (m, 4 H), 2 . 07 - 2 . 00 (m, 2 H), 1 . 94 - 1 . 87 (m, 2 H), 1 . 78 - 1 . 72 (m, 2 H), 1 . 24 (d, J = 7 . 2 Hz, 6 H), 0 . 30 - 0 . 20 (m, 2 H), 0 . 12 - 0 . 00 (m, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 431. 実施例42 :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7 . 79 (d, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 7 . 34 (d, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 4 . 00 - 3 . 93 (m, 1 H), 3 . 54 - 3 . 48 (m, 1 H), 3 . 45 - 3 . 30 (m, 4 H), 2 . 97 - 2 . 94 (m, 1 H), 2 . 87 - 2 . 78 (m, 1 H), 2 . 62 - 2 . 59 (m, 1 H), 2 . 50 - 2 . 43 (m, 4 H), 2 . 07 - 2 . 04 (m, 2 H), 1 . 94 - 1 . 89 (m, 2 H), 1 . 76 - 1 . 73 (m, 2 H), 1 . 24 (d, J = 7 . 2 Hz, 6 H), 0 . 32 - 0 . 24 (m, 2 H), 0 . 07 - 0 . 00 (m, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 431.

## 【0197】

以下の化合物を、実施例41および42に類似の様式で調製した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。

実施例43~47

【表3-1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例43	(R)-1-エチル-4-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.85 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 3.35 – 3.22 (m, 4H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.0 Hz, 3H)	379
実施例44	(S)-1-エチル-4-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.14 – 4.11 (m, 1H), 3.45 – 3.18 (m, 6H), 3.05 – 2.97 (m, 1H), 2.72 – 2.47 (m, 6H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.15 (m, J=7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.4 Hz, 3H)	379
実施例45	2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-3-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノン-1-エン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.57 – 2.48 (m, 4H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.43 – 1.38 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.14 – 1.10 (m, 2H), 0.98 – 0.96 (m, 2H)	445
実施例46	(R)-1-シクロブチル-4-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.45 – 3.20 (m, 6H), 3.04 – 2.98 (m, 1H), 2.90 – 2.86 (m, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 4H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 6H), 0.80 (d, J=6.0 Hz, 3H)	405
実施例47	(S)-1-シクロブチル-4-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.45 – 3.27 (m, 6H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 4H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.8 Hz,	405

## 【表 3 - 2】

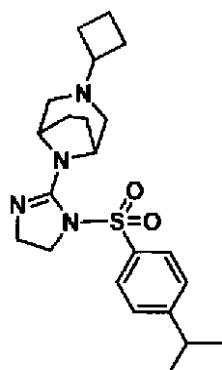
		6H), 0.80 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)	
--	--	-------------------------------	--

## 【0198】

## 実施例 4 8

3 - シクロブチル - 8 - [ 1 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン 10

## 【化 6 8】



10

20

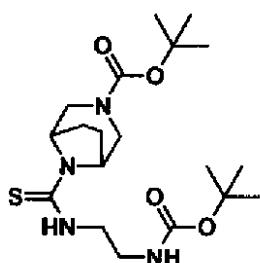
## 【0199】

## 工程 1 :

tert - ブチル 8 - ( ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) カルバモチオイル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボキシラート

## 【化 6 9】

30



tert - ブチル 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボキシラート ( 2 . 0 g、9 . 42 mmol ) を含む THF ( 50 mL ) の溶液に、tert - ブチル ( 2 - イソチオシアナトエチル ) カルバマート ( 1 . 9 g、9 . 42 mmol ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 ( 3 . 9 g、100% ) を黄色オイルとして得た。これはさらなる精製を必要としなかった。

40

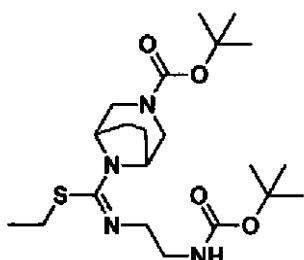
## 【0200】

## 工程 2 :

( E ) - tert - ブチル 8 - ( 11 , 11 - ジメチル - 9 - オキソ - 10 - オキサ - 3 - チア - 5 , 8 - ジアザドデカ - 4 - エン - 4 - イル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボキシラート

50

## 【化70】



10

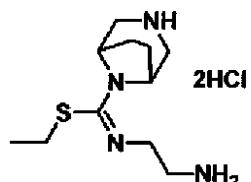
tert - ブチル 8 - ((2 - ((tert - ブトキカルボニル)アミノ)エチル)カルバモチオイル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボキシラート ( 3 . 9 g 、 9 . 41 mmol ) を含む EtOH ( 50 mL ) の溶液に、ヨードエタン ( 1 . 5 g 、 9 . 88 mmol ) を添加した。反応混合物を還流温度で 8 時間加熱した。溶媒を真空中での濃縮によって除去し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ ( DC M / MeOH = 10 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 . 0 g 、 72 % ) を無色オイルとして得た。

## 【0201】

工程3：

( E ) - エチル N - ( 2 - アミノエチル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ 20  
タン - 8 - カルボイミドチオアート二塩酸塩

## 【化71】



30

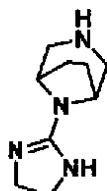
( E ) - tert - ブチル 8 - ( 11 , 11 - ジメチル - 9 - オキソ - 10 - オキサ - 3 - チア - 5 , 8 - ジアザドデカ - 4 - エン - 4 - イル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボキシラート ( 3 . 0 g 、 6 . 78 mmol ) を含む EtOAc ( 30 mL ) の溶液に、 HCl ( 4 M EtOAc 溶液、 20 mL 、 80 mmol ) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、溶媒を真空中で濃縮して、表題化合物 ( 2 . 1 g 、 100 % ) を得た。

## 【0202】

工程4：

8 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン 40

## 【化72】



( E ) - エチル N - ( 2 - アミノエチル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン 50

クタン - 8 - カルボイミドチオアート二塩酸塩 (2.0 g、6.34 mmol) を含む EtOH (50 mL) および MeOH (10 mL) の攪拌溶液に、NaOEt (2.2 g、31.72 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、1 N HCl (水溶液) の添加によって pH 5 ~ 6 に調整した。溶媒を真空中での濃縮によって除去して、表題化合物 (1.0 g、71%) を黄色オイルとして得た。

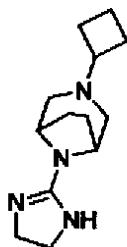
## 【0203】

工程5：

3 - シクロブチル - 8 - [ (4,5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 3,8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン

## 【化73】

10



8 - (4,5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 3,8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン (1.0 g、5.55 mmol) およびシクロブタノン (778 mg、11.10 mmol) を含む DCM (20 mL) の溶液を室温で1時間攪拌後、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.4 g、11.10 mmol) を添加した。反応混合物をさらに4時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 0 - 30% / 0.1% NH<sub>4</sub>OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (300 mg、23%) を無色オイルとして得た。

20

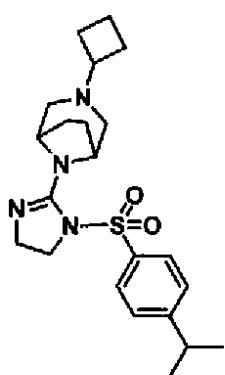
## 【0204】

工程6：

3 - シクロブチル - 8 - [ 1 - (4 - イソプロピルフェニル) スルホニル - 4,5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] - 3,8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン

30

## 【化74】



40

3 - シクロブチル - 8 - (4,5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 3,8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン (200 mg、0.85 mmol) を含む DMF (10 mL) の溶液に、トリエチルアミン (173 mg、1.71 mmol) および 4 - イソプロピルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (205 mg、0.94 mmol) を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を、逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 66 - 96% / 0.1% NH<sub>4</sub>OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (5 mg、1%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (450 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00 - 1.15 ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 - 1.35 ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 - 1.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60 - 1.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.80 - 1.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.00 - 2.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.20 - 2.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40 - 2.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 - 2.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 - 2.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.00 - 3.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.20 - 3.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 - 3.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 - 3.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 - 3.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 - 4.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 - 4.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.40 - 4.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.60 - 4.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.80 - 4.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.00 - 5.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.20 - 5.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.40 - 5.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.60 - 5.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.80 - 5.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.00 - 6.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.20 - 6.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.40 - 6.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.60 - 6.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80 - 6.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.00 - 7.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.20 - 7.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.40 - 7.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.60 - 7.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.80 - 7.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.00 - 8.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.20 - 8.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.40 - 8.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.60 - 8.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.80 - 8.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 9.00 - 9.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 9.20 - 9.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 9.40 - 9.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 9.60 - 9.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 9.80 - 9.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 10.00 - 10.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 10.20 - 10.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 10.40 - 10.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 10.60 - 10.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 10.80 - 10.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 11.00 - 11.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 11.20 - 11.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 11.40 - 11.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 11.60 - 11.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 11.80 - 11.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 12.00 - 12.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 12.20 - 12.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 12.40 - 12.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 12.60 - 12.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 12.80 - 12.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 13.00 - 13.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 13.20 - 13.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 13.40 - 13.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 13.60 - 13.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 13.80 - 13.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 14.00 - 14.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 14.20 - 14.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 14.40 - 14.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 14.60 - 14.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 14.80 - 14.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 15.00 - 15.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 15.20 - 15.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 15.40 - 15.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 15.60 - 15.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 15.80 - 15.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 16.00 - 16.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 16.20 - 16.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 16.40 - 16.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 16.60 - 16.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 16.80 - 16.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 17.00 - 17.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 17.20 - 17.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 17.40 - 17.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 17.60 - 17.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 17.80 - 17.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 18.00 - 18.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 18.20 - 18.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 18.40 - 18.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 18.60 - 18.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 18.80 - 18.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 19.00 - 19.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 19.20 - 19.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 19.40 - 19.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 19.60 - 19.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 19.80 - 19.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 20.00 - 20.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 20.20 - 20.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 20.40 - 20.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 20.60 - 20.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 20.80 - 20.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 21.00 - 21.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 21.20 - 21.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 21.40 - 21.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 21.60 - 21.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 21.80 - 21.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 22.00 - 22.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 22.20 - 22.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 22.40 - 22.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 22.60 - 22.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 22.80 - 22.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 23.00 - 23.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 23.20 - 23.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 23.40 - 23.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 23.60 - 23.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 23.80 - 23.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 24.00 - 24.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 24.20 - 24.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 24.40 - 24.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 24.60 - 24.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 24.80 - 24.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 25.00 - 25.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 25.20 - 25.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 25.40 - 25.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 25.60 - 25.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 25.80 - 25.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 26.00 - 26.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 26.20 - 26.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 26.40 - 26.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 26.60 - 26.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 26.80 - 26.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 27.00 - 27.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 27.20 - 27.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 27.40 - 27.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 27.60 - 27.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 27.80 - 27.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 28.00 - 28.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 28.20 - 28.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 28.40 - 28.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 28.60 - 28.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 28.80 - 28.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 29.00 - 29.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 29.20 - 29.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 29.40 - 29.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 29.60 - 29.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 29.80 - 29.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 30.00 - 30.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 30.20 - 30.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 30.40 - 30.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 30.60 - 30.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 30.80 - 30.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 31.00 - 31.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 31.20 - 31.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 31.40 - 31.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 31.60 - 31.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 31.80 - 31.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 32.00 - 32.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 32.20 - 32.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 32.40 - 32.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 32.60 - 32.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 32.80 - 32.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 33.00 - 33.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 33.20 - 33.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 33.40 - 33.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 33.60 - 33.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 33.80 - 33.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 34.00 - 34.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 34.20 - 34.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 34.40 - 34.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 34.60 - 34.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 34.80 - 34.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 35.00 - 35.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 35.20 - 35.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 35.40 - 35.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 35.60 - 35.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 35.80 - 35.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 36.00 - 36.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 36.20 - 36.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 36.40 - 36.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 36.60 - 36.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 36.80 - 36.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 37.00 - 37.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 37.20 - 37.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 37.40 - 37.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 37.60 - 37.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 37.80 - 37.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 38.00 - 38.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 38.20 - 38.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 38.40 - 38.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 38.60 - 38.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 38.80 - 38.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 39.00 - 39.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 39.20 - 39.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 39.40 - 39.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 39.60 - 39.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 39.80 - 39.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 40.00 - 40.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 40.20 - 40.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 40.40 - 40.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 40.60 - 40.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 40.80 - 40.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 41.00 - 41.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 41.20 - 41.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 41.40 - 41.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 41.60 - 41.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 41.80 - 41.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 42.00 - 42.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 42.20 - 42.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 42.40 - 42.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 42.60 - 42.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 42.80 - 42.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 43.00 - 43.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 43.20 - 43.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 43.40 - 43.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 43.60 - 43.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 43.80 - 43.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 44.00 - 44.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 44.20 - 44.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 44.40 - 44.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 44.60 - 44.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 44.80 - 44.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 45.00 - 45.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 45.20 - 45.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 45.40 - 45.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 45.60 - 45.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 45.80 - 45.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 46.00 - 46.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 46.20 - 46.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 46.40 - 46.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 46.60 - 46.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 46.80 - 46.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 47.00 - 47.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 47.20 - 47.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 47.40 - 47.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 47.60 - 47.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 47.80 - 47.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 48.00 - 48.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 48.20 - 48.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 48.40 - 48.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 48.60 - 48.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 48.80 - 48.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 49.00 - 49.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 49.20 - 49.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 49.40 - 49.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 49.60 - 49.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 49.80 - 49.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 50.00 - 50.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 50.20 - 50.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 50.40 - 50.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 50.60 - 50.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 50.80 - 50.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 51.00 - 51.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 51.20 - 51.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 51.40 - 51.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 51.60 - 51.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 51.80 - 51.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 52.00 - 52.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 52.20 - 52.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 52.40 - 52.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 52.60 - 52.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 52.80 - 52.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 53.00 - 53.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 53.20 - 53.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 53.40 - 53.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 53.60 - 53.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 53.80 - 53.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 54.00 - 54.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 54.20 - 54.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 54.40 - 54.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 54.60 - 54.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 54.80 - 54.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 55.00 - 55.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 55.20 - 55.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 55.40 - 55.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 55.60 - 55.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 55.80 - 55.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 56.00 - 56.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 56.20 - 56.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 56.40 - 56.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 56.60 - 56.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 56.80 - 56.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 57.00 - 57.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 57.20 - 57.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 57.40 - 57.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 57.60 - 57.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 57.80 - 57.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 58.00 - 58.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 58.20 - 58.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 58.40 - 58.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 58.60 - 58.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 58.80 - 58.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 59.00 - 59.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 59.20 - 59.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 59.40 - 59.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 59.60 - 59.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 59.80 - 59.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 60.00 - 60.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 60.20 - 60.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 60.40 - 60.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 60.60 - 60.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 60.80 - 60.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 61.00 - 61.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 61.20 - 61.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 61.40 - 61.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 61.60 - 61.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 61.80 - 61.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 62.00 - 62.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 62.20 - 62.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 62.40 - 62.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 62.60 - 62.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 62.80 - 62.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 63.00 - 63.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 63.20 - 63.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 63.40 - 63.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 63.60 - 63.75 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 63.80 - 63.95 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 64.00 - 64.15 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 64.20 - 64.35 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 64.40 - 64.55 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 64.60 - 64.75 ppm (m,

0.0 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26 - 4.24 (m, 2H), 3.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.00 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 6H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS M/Z (M+H) 417.

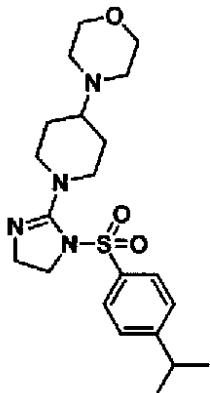
## 【0205】

実施例 4 9

10

4-[1-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-ピペリジル]モルホリン

## 【化75】



1ドラムのバイアルに、1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-2-メチルスルファニル-4,5-ジヒドロイミダゾール(中間体B、40mg、0.134mmol)、4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン(51.4mg、0.302mmol)、およびDIEA(0.094mL、0.536mmol)を添加した。バイアルに蓋をし、混合物を125℃に48時間加熱した。粗残渣を、逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル5-85% / 0.1% キ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(45mg、71%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 3.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (td, J = 12.8, 11.9, 2.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 6H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 6H). LCMS M/Z (M+H) 421.

## 【0206】

以下の化合物を、実施例49に類似の様式で調製した。

実施例 5 0 ~ 5 2

20

30

30

40

【表4】

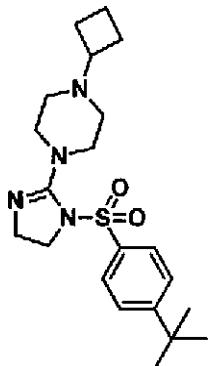
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例50	1-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシエチル)ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 – 3.14 (m, 4H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 – 2.49 (m, 6H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	396
実施例51	1-シクロプロピル-4-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 4H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 4H), 2.53 – 2.47 (m, 4H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	378
実施例52	1-(シクロプロピルメチル)-4-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 3.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.23 – 3.17 (m, 4H), 3.00 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.50 (m, 4H), 2.23 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.92 – 0.80 (m, 1H), 0.52 – 0.44 (m, 2H), 0.15 – 0.07 (m, 2H)	392

## 【0207】

実施例53

1-[1-(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-シクロブチル-ピペラジン

## 【化76】



1-シクロブチル-4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピペラジン(中間体D、2.5mg、0.120mmol)を含むDMF(1mL)に、4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリド(3.07mg、0.132mmol)およびDIEA(3.41mg、0.264mmol)を添加した。混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を、逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30

10

20

30

40

50

- 7.0% / 0.1% NH<sub>4</sub>OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (15.6 mg、32%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 3.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 4H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 9H). LCMS M/Z (M+H)<sup>+</sup> 406.

## 【0208】

10

以下の化合物を、実施例 5.3 に類似の様式で調製した。実施例 6.9 については、1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ビペラジンを、中間体 D に類似の様式で調製した。

実施例 5.4 ~ 6.8

【表 5 - 1】

<u>実施例</u>	<u>化合物名</u>	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例54	1-シクロブチル-4-[1-(3-フエニルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 3H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 4H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 4H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H)	426 10
実施例55	6-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]-3-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.89 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.23 – 3.12 (m, 4H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 4H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H)	420 20
実施例56	1-シクロブチル-4-[1-(3, 5-ジメチルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 3.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.20 – 3.11 (m, 4H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 10H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H)	378 30
実施例57	1-シクロブチル-4-[1-(2, 4-ジメチルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.77 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 4H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 – 2.21 (m, 4H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H)	378 40

【表 5 - 2】

実施例58	1-シクロブチル-4-[1-[4-(1, 1-ジメチルプロピル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 5H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 4H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 5H), 1.27 (s, 6H), 0.57 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)	420	10
実施例59	1-シクロブチル-4-[1-( <i>m</i> -トルルスルホニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 4H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 7H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H)	363	
実施例60	1-シクロブチル-4-[1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 – 8.09 (m, 3H), 7.90 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 4H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 4H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H)	417	20
実施例61	1-シクロブチル-4-[1-(2-ナフチルスルホニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 11.1, 8.0 Hz, 2H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.14 (m, 4H), 2.89 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H)	400	30
実施例62	1-シクロブチル-4-[1-(3, 5-ジクロロフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 1.9, 0.7 Hz, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.16 – 3.13 (m, 4H), 3.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.37 – 2.34 (m, 4H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H)	417	40

【表 5 - 3】

実施例63	1-[4-[[2-(4-シクロプロピルビペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェニル]-3-メチル-尿素	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.17 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 6.35 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 4H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 6.1, 3.5 Hz, 4H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H)	422	
実施例64	4-[[2-(4-シクロプロピルビペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.47 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 4H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 2.32 – 2.27 (m, 4H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H)	391	10
実施例65	1-シクロプロチル-4-[1-(4-フェノキシフェニル)スルホニル]-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ビペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 4H), 3.83 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.21 – 3.15 (m, 4H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 4H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H)	442	20
実施例66	4-[[2-(4-シクロプロチルビペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]-2,1,3-ベンゾチアジアゾール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.49 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 6H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 4H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H)	408	30
実施例67	1-シクロプロチル-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)スルホニル]-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ビペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 4H), 3.04 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 4H), 2.03 – 1.93 (m,	417	40

【表 5 - 4】

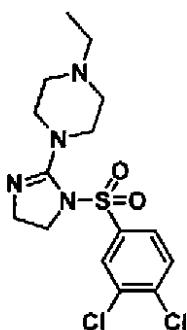
		2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H)		
実施例68	1-[1-(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 3.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 4H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 4H), 2.23 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.90 – 0.79 (m, 1H), 0.52 – 0.44 (m, 2H), 0.13 – 0.07 (m, 2H)	406	10

【0209】

実施例 69

1 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) スルホニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] - 4 - エチル - ピペラジン

【化77】



1 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 4 - エチル - ピペラジン ( 中間体 D と同様に作製、 30 mg 、 0 . 1 6 5 mm o l ) を含む D M F ( 1 m L ) に、 3 , 4 - ジクロロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 5 2 . 5 mg 、 0 . 2 1 5 mm o l ) および D I E A ( 0 . 0 7 2 m L 、 0 . 4 1 3 mm o l ) を添加した。混合物を 8 0 で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を逆相クロマトグラフィ ( アセトニトリル 5 - 8 5 % / 0 . 1 % NH<sub>4</sub>O H 水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 6 . 7 mg 、 7 % ) を得た。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 8 . 0 9 ( d , J = 2 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 9 4 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 8 6 ( d d , J = 8 . 5 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 9 4 ( t , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 3 . 2 1 - 3 . 1 2 ( m , 4 H ) , 3 . 0 4 ( t , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 2 . 4 8 - 2 . 4 3 ( m , 4 H ) , 2 . 3 8 ( q , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 1 . 0 2 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) . L C M S M / Z ( M + H ) 3 9 1 .

【0210】

実施例 7 0

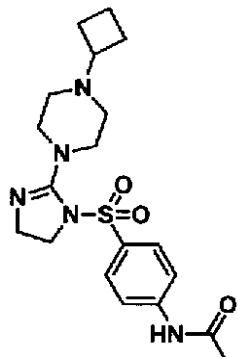
20

30

40

50

N - [ 4 - [ [ 2 - ( 4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル ] スルホニル ] フェニル ] アセトアミド  
【化 78】



10

1 ドラムのバイアルに、2 - メチルスルファニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール ( 50 mg 、 0 . 430 mmol ) 、 4 - アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド ( 130 . 7 mg 、 0 . 559 mmol ) 、 D I E A ( 111 . 3 mg 、 0 . 861 mmol ) 、および D M F ( 1 . 5 mL ) を添加した。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を D C M に溶解し、水で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、この残渣に D I E A ( 222 . 5 mg 、 1 . 72 mmol ) および 1 - シクロブチルピペラジン ( 181 . 1 mg 、 1 . 29 mmol ) を添加した。反応混合物を、無溶媒で 120 °C に一晩加熱した。粗残渣を、逆相クロマトグラフィ ( アセトニトリル 5 - 50 % / 0 . 1 % NH<sub>4</sub>OH 水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 18 . 3 mg 、 10 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz , D M S O - d<sub>6</sub> ) δ = 10 . 37 ( s , 1 H ) , 7 . 78 ( s , 4 H ) , 3 . 82 ( t , J = 7 . 6 Hz , 2 H ) , 3 . 20 - 3 . 14 ( m , 4 H ) , 2 . 92 ( t , J = 7 . 5 Hz , 2 H ) , 2 . 82 - 2 . 72 ( m , 1 H ) , 2 . 36 - 2 . 31 ( m , 4 H ) , 2 . 09 ( s , 3 H ) , 2 . 02 - 1 . 95 ( m , 2 H ) , 1 . 84 - 1 . 75 ( m , 2 H ) , 1 . 69 - 1 . 61 ( m , 2 H ) . L C M S M / Z ( M + H ) 406 .

20

【0211】

30

以下の化合物を、実施例 70 に類似の様式で調製した。  
実施例 71 ~ 81

【表 6 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例71	5-[[2-(4-シクロブチルビペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]-1-メチル-1-インドリン-2-オン	測定せず	419 10
実施例72	N-[4-[[2-(4-シクロブチルビペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェニル]-N-メチルアセトアミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 3.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 4H), 2.03 – 1.89 (m, 5H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H)	421
実施例73	1-シクロブチル-4-[1-[(6-メトキシ-2-ナフチル)スルホニル]-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 30.4, 8.9 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 5H), 3.21 – 3.13 (m, 4H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 4H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H)	430 20
実施例74	1-[1-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-シクロブチルピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.22 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.19 – 3.14 (m, 4H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 4H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H)	433 30
実施例75	1-シクロブチル-4-(1-イソダン-5-イルスルホニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.20 – 3.14 (m, 4H), 2.98 – 2.89 (m, 6H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 4H), 2.11 – 1.94 (m, 4H), 1.85 – 1.74 (m,	390 40

【表 6 - 2】

		2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H)		
実施例76	6-[[2-(4-シクロブチルビペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]キノリン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.10 (dd, J= 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.66 – 8.62 (m, 1H), 8.21 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J= 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J= 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 4H), 2.91 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.40 – 2.37 (m, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H)	401	10
実施例77	5-[[2-(4-シクロブチルビペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]-1-メチル-ベンゾイミダゾール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 – 8.16 (m, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 5H), 3.22 – 3.14 (m, 4H), 2.84 – 2.75 (m, 3H), 2.41 – 2.36 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H)	404	20
実施例78	1-シクロブチル-4-[1-[(6-メチル-2-ナフチル)スルホニル]-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.51 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 15.9, 8.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, J= 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J= 8.4, 1.7 Hz, 1H), 3.92 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 4H), 2.91 – 2.75 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.41 – 2.34 (m, 4H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H)	414	30
実施例79	5-[[2-(4-シクロブチルビペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]-1-メチル-インドール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (dd, J= 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, J= 3.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, J= 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 5H), 3.22 – 3.14 (m, 4H), 2.83 – 2.77 (m, 3H), 2.41 – 2.35 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H)	403	40

【表 6 - 3】

実施例80	6-[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.19 – 3.13 (m, 4H), 2.94 – 2.81 (m, 6H), 2.39 – 2.33 (m, 4H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 11.1, 8.9 Hz, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 2H)	421
実施例81	N-[2-クロロ-4-[[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]フェニル]アセトアミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 4H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H)	440

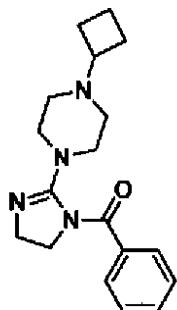
【0212】

20

## 実施例 8 2

[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]-フェニル-メタノン

【化79】



30

バイアル中の塩化ベンゾイル (0.033 mL、0.288 mmol) に、1-シクロブチル-4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピペラジン (中間体 D、50 mg、0.240 mmol) およびTEA (0.067 mL、0.480 mmol) を含むDCM (1.5 mL) の溶液を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を、逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 5 - 85% / 0.1% NH<sub>4</sub>OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (38 mg、42%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.46 (ddt, J = 8.3, 6.5, 1.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.03 – 1.84 (m, 6H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 313.

【0213】

以下の化合物を、実施例 8 2 に類似の様式で調製した。

50

## 実施例 8 3 ~ 9 1

【表 7 - 1】

<u>実施例</u>	<u>化合物名</u>	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例83	[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]-(o-トリル)メタノン	測定せず	327 10
実施例84	[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]-( $\rho$ -トリル)メタノン	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 3.81 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 3.43 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 3.03 (t, $J$ = 4.9 Hz, 4H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 4H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H)	327 20
実施例85	[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]-( $m$ -トリル)メタノン	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.41 – 7.32 (m, 4H), 3.82 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 3.44 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 3.05 – 2.99 (m, 4H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (s, 4H), 1.92 – 1.84 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 2H)	327 30
実施例86	(3-クロロフェニル)-[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]メタノン	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 3.83 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (t, $J$ = 4.9 Hz, 4H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.04 – 1.81 (m, 6H), 1.74 – 1.55 (m, 4H)	347 40
実施例87	(2-クロロフェニル)-[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]メタノン		347

【表 7 - 2】

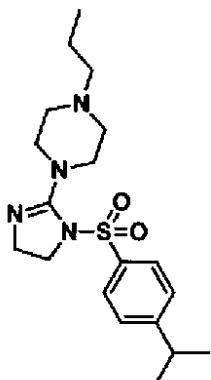
実施例88	(4-クロロフェニル)-[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]メタノン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 6H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H)	347	
実施例89	[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]-(4-メキシフェニル)メタノン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 5H), 3.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.08 – 3.01 (m, 4H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 4H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 2H)	343	10
実施例90	[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]-(3-メキシフェニル)メタノン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 3H), 3.86 – 3.74 (m, 5H), 3.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H)	343	20
実施例91	[2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]-(2-メキシフェニル)メタノン		343	30

## 【0 2 1 4】

## 実施例 92

1 - [ 1 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] - 4 - プロピル - ピペラジン

## 【化 8 0】



1 - [ 1 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) スルホニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾール - 2 - イル ] ピペラジン ( 中間体 C、20 mg、0.054 mmol ) およびプロパナー

40

50

ル(6.23mg、0.107mmol)を含むDMFに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(45.47mg、0.215mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌後、少量の3N HClを使用してクエンチした。次いで、混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を使用して塩基性にし、DCMで抽出した。合わせた有機層を真空中で蒸発させた。粗残渣を、逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30-70%/0.1%NH<sub>4</sub>O<sup>+</sup>水溶液)によって精製して、表題化合物(10.1mg、50%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 4H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H)<sup>+</sup> 380.

#### 【0215】

以下の化合物を、実施例92に類似の様式で調製した。

実施例93~97

【表 8 - 1】

<u>実施例</u>	<u>化合物名</u>	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例93	1-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-(4-メチルシクロヘキシリ)ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.77 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 4H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.62 – 2.51 (m, 6H), 2.22 (ddd, J = 12.0, 9.2, 6.0 Hz, 1H), 1.86 – 1.60 (m, 4H), 1.52 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 1.13 (m, 6H), 0.99 – 0.78 (m, 4H)	434 10
実施例(Example)94	1-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-(3-メチルシクロヘンチル)ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 3.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 4H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.74 – 2.61 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 2.07 – 1.60 (m, 4H), 1.56 – 1.26 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.01 – 0.90 (m, 4H)	420 20
実施例95	1-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-(2-メチルブチル)ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 4H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 4H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.67 – 1.51 (m, 1H), 1.49 – 1.35 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.14 – 1.02 (m, 1H), 0.92 – 0.83 (m, 6H)	480 30
実施例96	1-[1-(4-イソプロピルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-(1-メチルペンチル)ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 3.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 4H), 3.00 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 – 2.43 (m, 5H), 1.56 – 1.41 (m, 1H), 1.33 – 1.25 (m, 5H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.92 – 0.83 (m, 3H)	422 40

【表 8 - 2】

実施例97	1-(3, 3-ジメチルシクロペ ンチル)-4-[1-(4-イソ プロピルフェニル)スルホニル -4, 5-ジヒドロイミダゾール -2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 3.83 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.88 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 1.85 (ddd, $J$ = 11.4, 8.0, 4.5 Hz, 1H), 1.62 (dd, $J$ = 12.2, 7.2 Hz, 1H), 1.57 – 1.32 (m, 3H), 1.22 (d, $J$ = 6.9 Hz, 7H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)	434
			10

## 【0216】

以下の化合物を、実施例 6 9 に類似の様式で調製した。

実施例 9 8 ~ 1 2 0

【表 9 - 1】

<u>実施例</u>	<u>化合物名</u>	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例98	1-エチル-4-[1-[4-(4-フルオロフェニル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.96 – 7.90 (m, 4H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 4H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 4H), 2.39 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	417
実施例99	1-エチル-4-[1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 3H), 3.92 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 4H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.37 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	407
実施例100	1-[1-(2, 4-ジクロロフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチルピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.93 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 4H), 2.38 – 2.28 (m, 6H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	391
実施例101	1-エチル-4-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.21 – 8.17 (m, 2H), 8.15 – 8.11 (m, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 4H), 2.98 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	402
実施例102	1-エチル-4-[1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.21 – 3.15 (m, 4H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.38 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	407

【表 9 - 2】

実施例103	1-エチル-4-[1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.26 – 8.22 (m, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 8.14 – 8.11 (m, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 3.95 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 4H), 2.95 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.37 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)	391	
実施例104	1-[1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチル-ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.16 (m, 1H), 3.90 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.18 (t, $J$ = 5.1 Hz, 5H), 2.95 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.43 (m, 4H), 2.37 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)	389	10
実施例105	1-[1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチル-ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.62 – 7.24 (m, 3H), 3.87 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 4H), 2.95 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (t, $J$ = 5.0 Hz, 4H), 2.38 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)	389	20
実施例106	1-[1-(2, 5-ジクロロフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチル-ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.07 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, $J$ = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.35 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.03 (dd, $J$ = 6.0, 3.9 Hz, 4H), 2.37 – 2.29 (m, 6H), 0.99 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)	391	30
実施例107	1-エチル-4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.13 – 8.08 (m, 2H), 8.07 – 8.02 (m, 2H), 3.91 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.14 (m, 4H), 2.95 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.38 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)	391	
実施例108	1-[1-(2, 6-ジフルオロフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチル-ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.39 – 6.60 (m, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 2H), 3.09 – 3.03 (m, 4H), 2.37 – 2.30 (m, 6H), 0.98 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)	359	40

【表 9 - 3】

実施例109	1-[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチルピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.03 – 7.96 (m, 1H), 7.61 (ddd, <i>J</i> = 11.4, 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.41 – 2.30 (m, 6H), 1.03 – 0.97 (m, 3H)	359	
実施例110	1-エチル-4-[1-(2-ナフチルスルホニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.59 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.06 (m, 3H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 4H), 2.89 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.53 – 2.45 (m, <i>J</i> = 2.5 Hz, 4H), 2.41 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	373	10
実施例111	1-エチル-4-[1-(2-メキシフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 5H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 6H), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	353	20
実施例112	2-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニルベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.18 – 8.14 (m, 2H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 6H), 2.44 – 2.30 (m, 6H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	348	30
実施例113	1-[1-(3-クロロフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチルピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.90 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.68 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.38 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	357	40

【表 9 - 4】

実施例114	1-[1-(2-クロロフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチルピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.13 – 8.09 (m, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 7.9, 5.4, 3.3 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.28 – 3.24 (m, 2H), 3.10 – 3.03 (m, 4H), 2.35 – 2.28 (m, 6H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	357	
実施例115	1-エチル-4-[1-(3-メキシフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 5H), 3.23 – 3.17 (m, 4H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	353	10
実施例116	1-エチル-4-[1-(4-メキシフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 5H), 3.22 – 3.16 (m, 4H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.43 (m, 4H), 2.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	353	20
実施例117	1-エチル-4-[1-(p-トリルスルホニル)-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.77 – 7.74 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 3.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 4H), 2.94 – 2.87 (m, 2H), 2.45 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.42 – 2.34 (m, 5H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	337	30
実施例118	1-[1-(2, 6-ジクロロフェニル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]-4-エチルピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.74 – 7.63 (m, 3H), 3.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 4H), 2.30 – 2.18 (m, 6H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	391	
実施例119	1-エチル-4-[1-(1-エチル-5-メチルピラゾール-4-イル)スルホニル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イル]ピペラジン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.81 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 4H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 – 2.31 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	355	40

【表 9 - 5】

実施例120	4-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル]スルホニル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.13 – 3.07 (m, 4H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 6H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	365
--------	---	---	-----

10

## 【0217】

## 実施例121

インヒビターのIC<sub>50</sub>を決定するためのKDM2B TR-FRETアッセイ

全長KDM2Bをクローニングし、発現させ、均一になるまで精製した。KDM2Bデメチラーゼ活性の化合物阻害を、TR-FRETアッセイテクノロジー(Cisbio)を使用した-L-ケトグルタラート(keotglutarate)(2-OG)および鉄(Fe<sup>2+</sup>)の存在下でのビオチン-H3K36me2ペプチド基質(H2N-RKSAPATGGV(KM<sub>e</sub>2)KPHRYRPGTV-NTPEGBi<sub>ot</sub>; New England Peptide)のメチル化状態のモニタリングによって評価した。具体的には、384ウェルProxiPlate KDM2B(最終濃度5 mM)中で、DMSO(最終濃度0.25%DMSO)または化合物のDMSO連続希釈物のいずれかの存在下にてアスコルベート(最終濃度500 μM)およびDTT(最終濃度2 mM)を、ビオチン-H3K36me2ペプチド基質(最終濃度200 nM)、2-OG(最終濃度0.3 μMまたは6 μM; Sigma K2010)、およびFe<sup>2+</sup>(最終濃度100 μM; Sigma F1543)を含む50 mM HEPES(pH 6.5)および0.01% Triton-X100と組み合わせ、混合した。室温で2時間のインキュベーション後、EU-抗H3K36me1抗体(最終濃度2 nM; Cisbio番号64CUSKAZ)とストレプトアビシン-d2(最終濃度50 nM; Cisbio番号64CUS000)との混合物を含む200 mM KF、200 mM EDTA、0.1% BSA、および50 mM HEPES(pH 6.5)を添加した。1時間のインキュベーション後、プレートをEnvision装置で読み取り、読み取り値を阻害率に変換し、IC<sub>50</sub>値を、4パラメータロジスティックモデル(XLFIT5)を使用して得た。上記のKDM2B TR-FRETアッセイは、本発明のさらなる実施形態を示す。

20

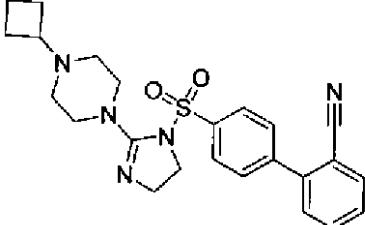
## 【0218】

実施例121に記載のアッセイ由来の代表的な化合物のデータを、以下の表に提供する。

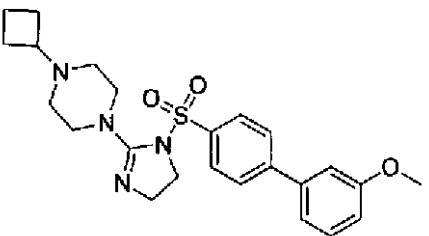
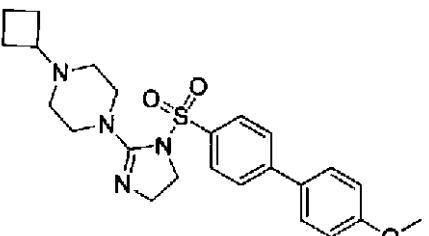
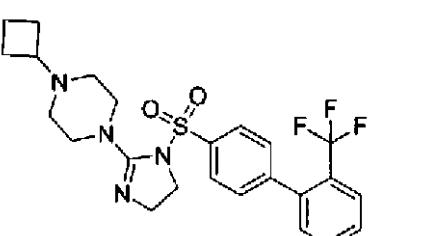
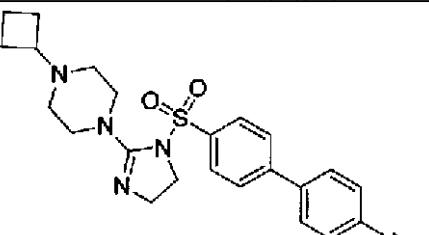
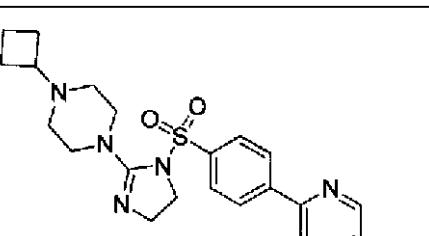
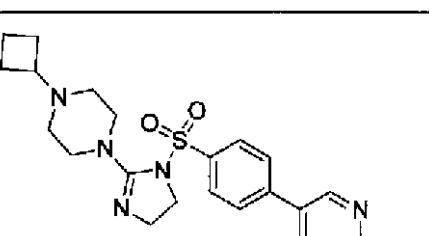
30

【表 10 - 1】

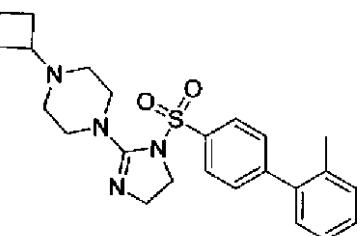
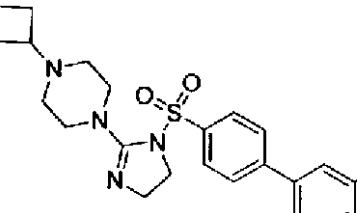
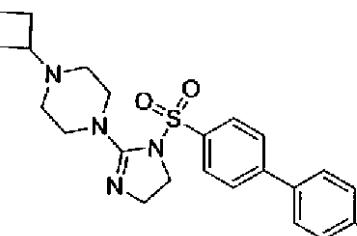
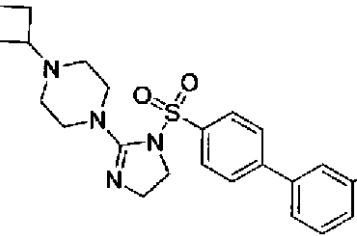
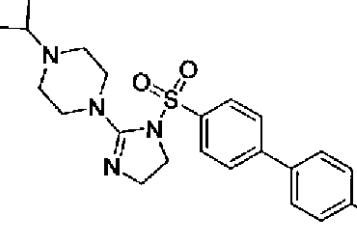
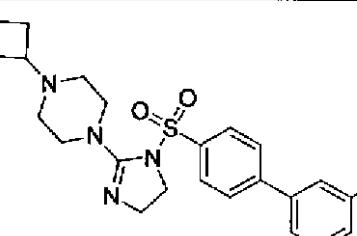
表

実施例	構造	KDM2B HTRF $IC_{50}$ (nM)	
1		0.053	10

【表 1 0 - 2】

2		0.098	
3		0.080	10
4		0.102	20
5		0.097	30
6		0.102	
7		0.151	40

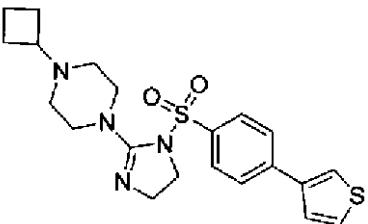
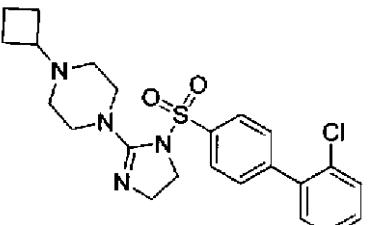
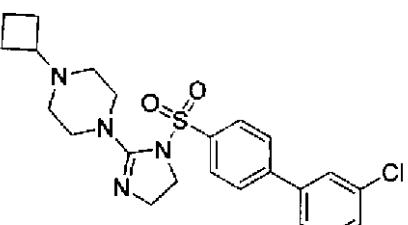
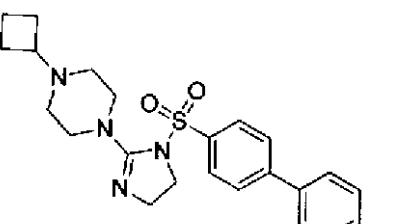
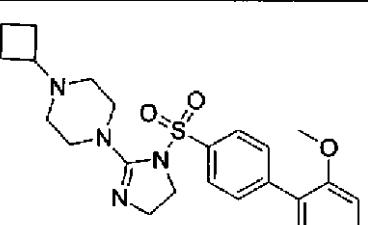
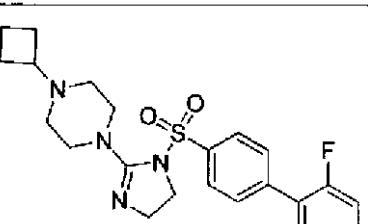
【表 10 - 3】

8		0.077	
9		0.074	10
10		0.145	20
11		0.134	30
12		0.380	
13		0.145	40

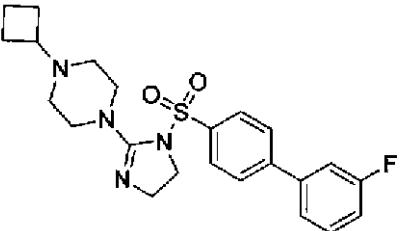
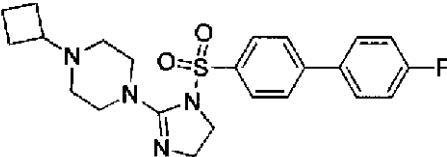
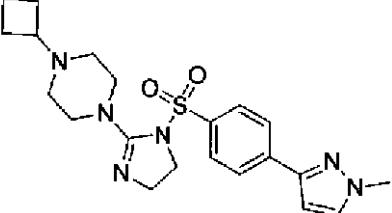
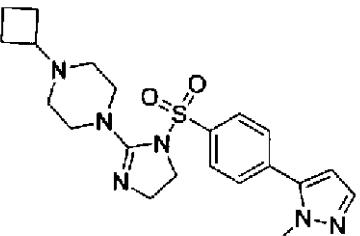
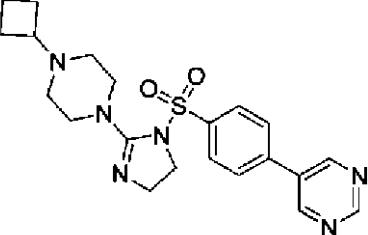
【表 10 - 4】

14		0.048	
15		0.037	10
16		0.034	20
17		0.021	30
18		0.095	
19		0.027	40

【表 1 0 - 5】

20		0.021	
21		0.084	10
22		0.120	20
23		0.275	30
24		0.050	
25		0.046	40

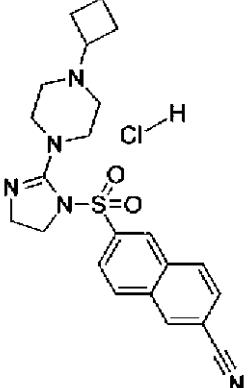
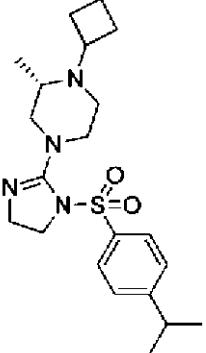
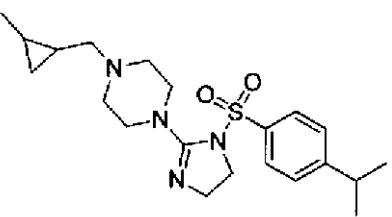
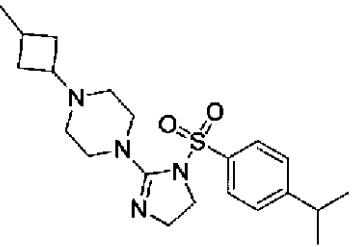
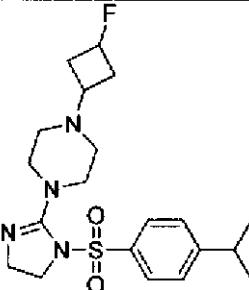
【表 1 0 - 6】

26		0.138	
27		0.071	10
28		0.049	20
29		0.049	30
30		0.060	

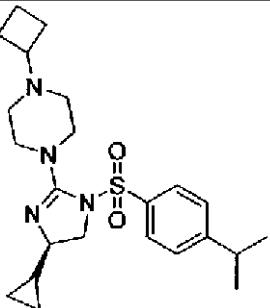
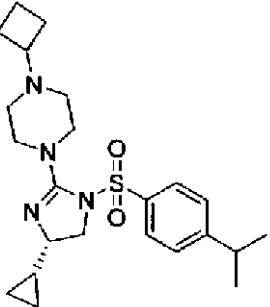
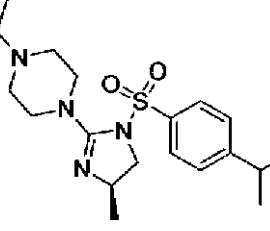
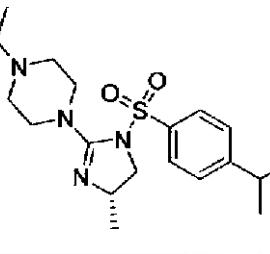
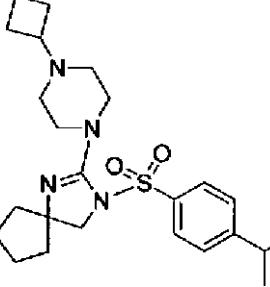
【表 1 0 - 7】

31		0.043	10
32		0.016	
33		8.507	20
34		0.058	30
35		0.087	40

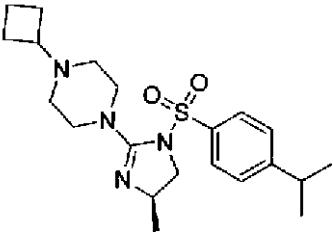
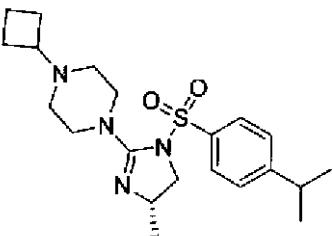
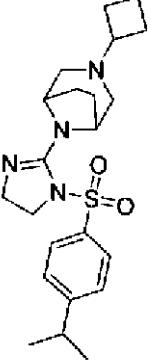
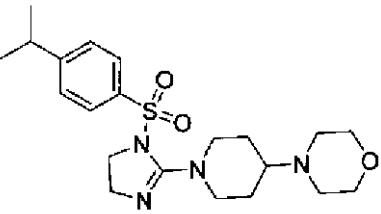
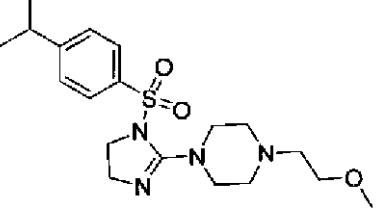
【表 1 0 - 8】

36		0.130	10
37		0.689	20
38		0.492	
39		0.860	30
40		0.391	40

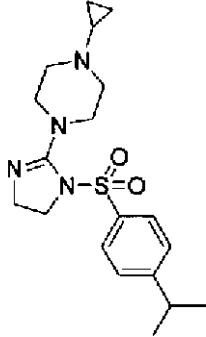
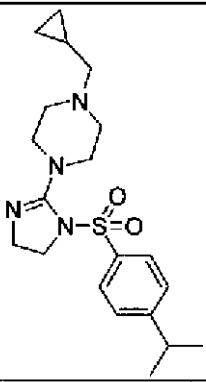
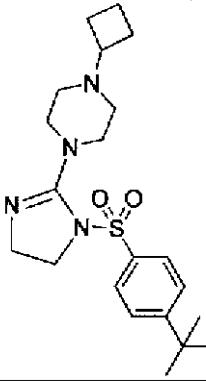
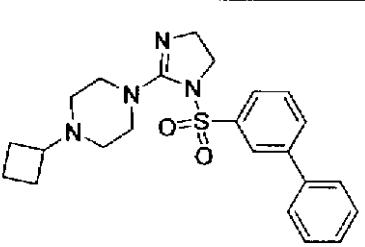
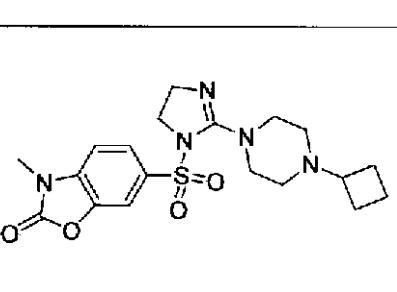
【表 1 0 - 9】

41		0.039	10
42		0.047	
43		8.755	20
44		0.519	30
45		0.049	40

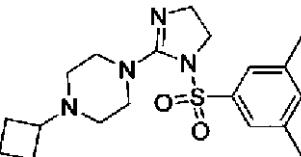
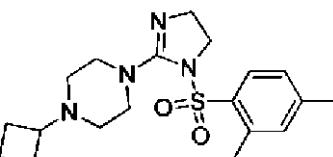
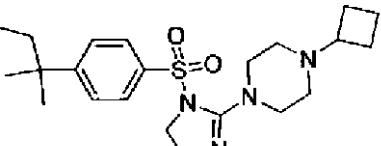
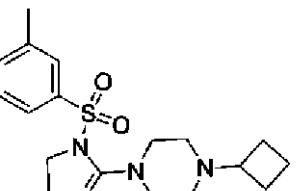
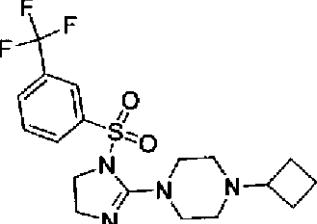
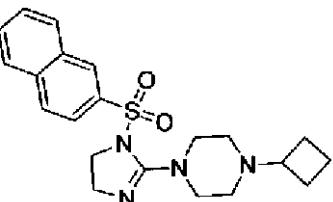
【表 10 - 10】

46		0.054	
47		0.114	10
48		1.187	20
49		4.222	30
50		2.909	40

【表 10 - 11】

51		0.321	10
52		0.198	20
53		0.081	30
54		0.049	
55		0.360	40

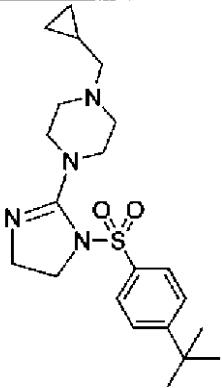
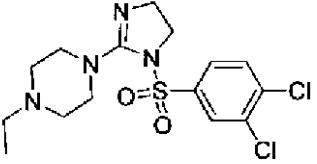
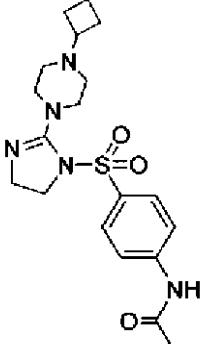
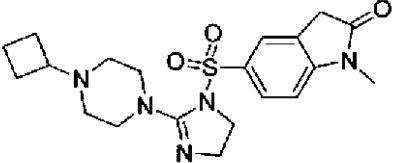
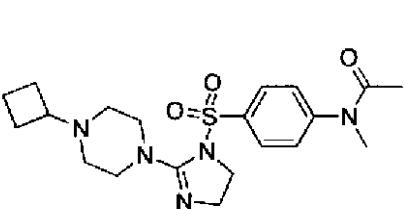
【表 10 - 12】

56		0.088	
57		0.139	10
58		0.035	20
59		0.146	30
60		0.278	
61		0.062	40

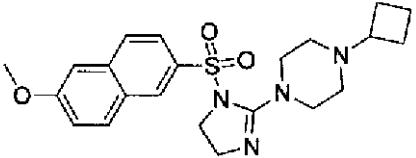
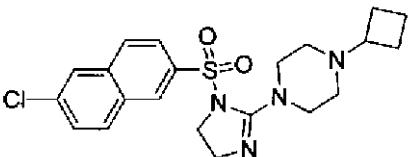
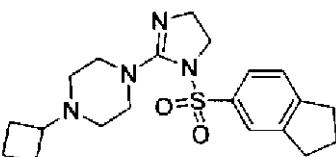
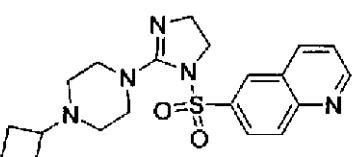
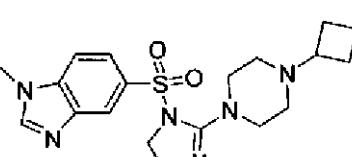
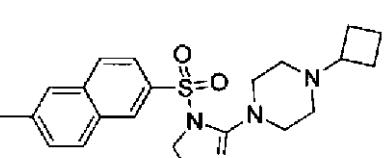
【表 10 - 13】

62		0.306	
63		0.138	10
64		0.500	20
65		0.050	30
66		0.141	
67		0.136	40

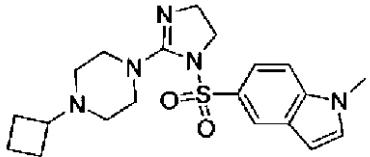
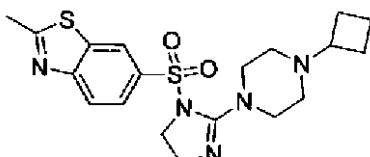
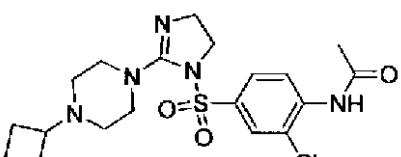
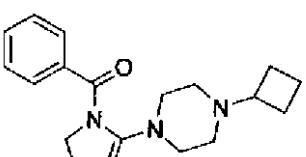
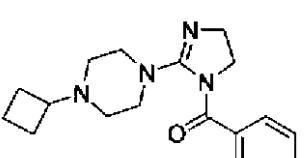
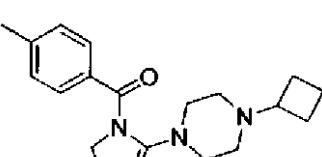
【表 10 - 14】

68		0.201	10
69		11.462	
70		0.094	20
71		5.697	30
72		0.209	40

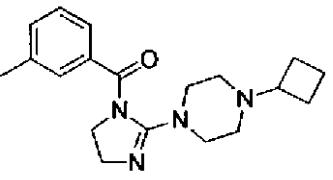
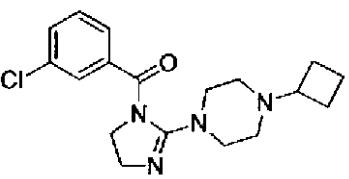
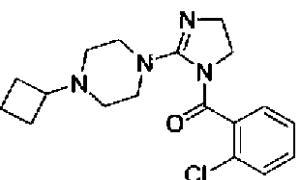
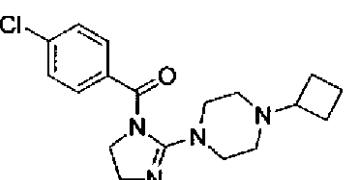
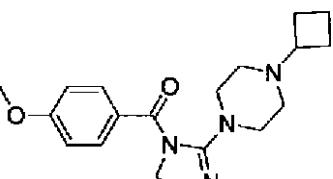
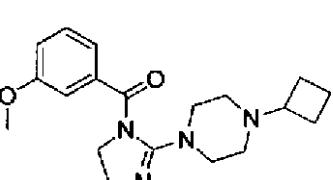
【表 10 - 15】

73		0.041	
74		0.041	10
75		0.031	20
76		0.174	30
77		0.195	
78		0.077	40

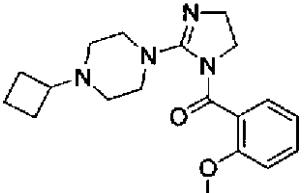
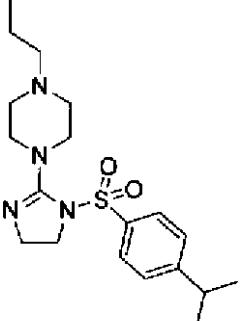
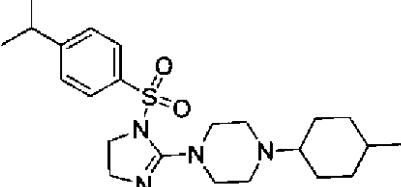
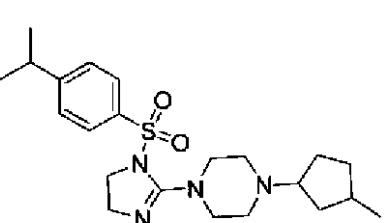
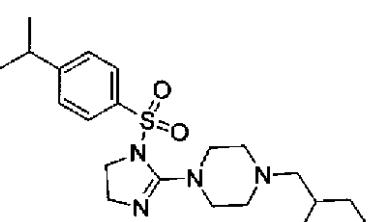
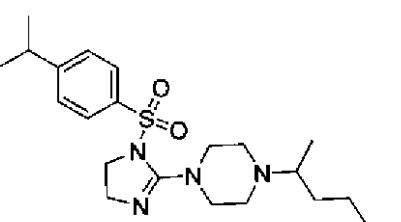
【表 10 - 16】

79		0.062	
80		0.112	10
81		0.127	20
82		7.004	
83		3.066	30
84		2.698	40

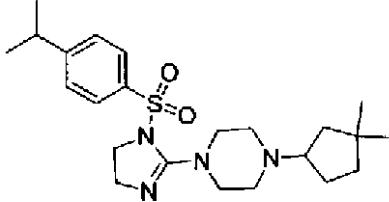
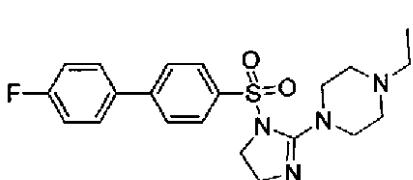
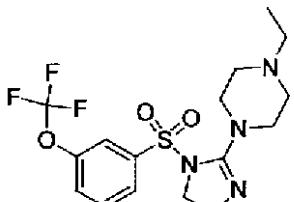
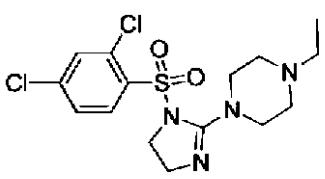
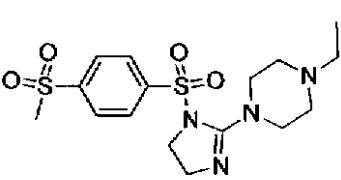
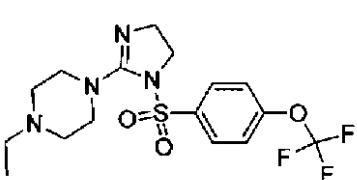
【表 10 - 17】

85		3.125	
86		2.041	10
87		2.225	20
88		2.212	30
89		4.384	
90		2.290	40

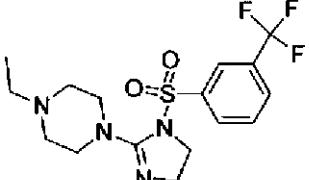
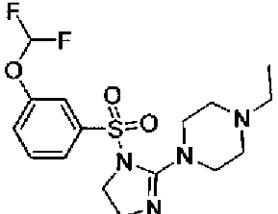
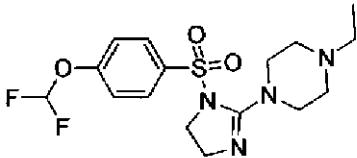
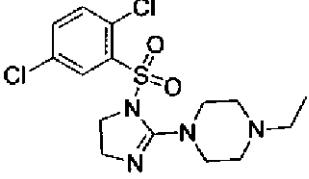
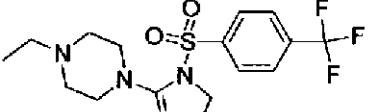
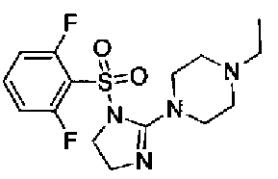
【表 10 - 18】

91		11.477	
92		0.150	10
93		2.261	20
94		1.417	30
95		0.585	
96		3.246	40

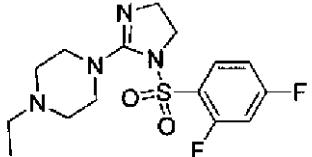
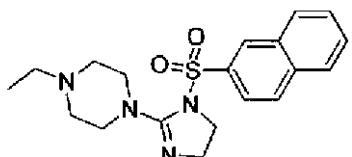
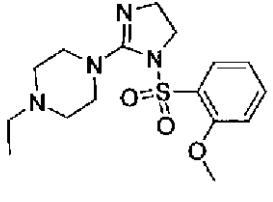
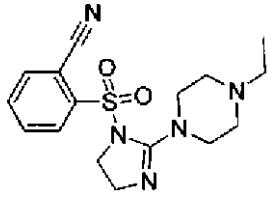
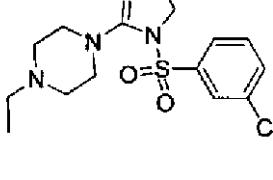
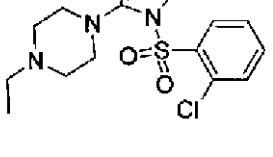
【表 10 - 19】

97		10.462	
98		1.020	10
99		6.222	20
100		2.831	30
101		1.119	
102		1.655	40

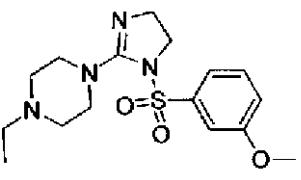
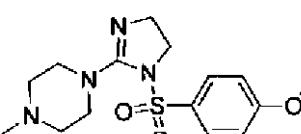
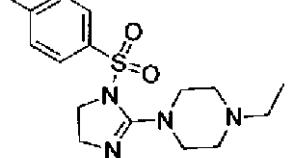
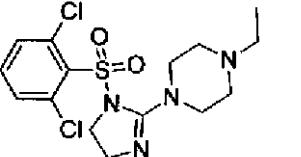
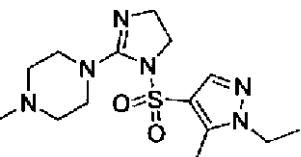
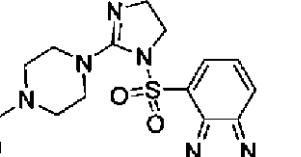
【表 10 - 20】

103		6.992	
104		7.759	10
105		3.307	20
106		3.569	30
107		3.915	
108		12.844	40

【表 10 - 21】

109		6.329	
110		0.998	10
111		13.288	20
112		9.813	30
113		9.064	
114		2.805	40

【表 10 - 22】

115		3.573	
116		5.453	10
117		3.758	20
118		1.023	30
119		11.405	
120		13.314	40

【0219】

多数の実施形態を記載しているが、これらの実施例を、本明細書中に記載の化合物および方法を利用する他の実施形態を得るために変更することができる。したがって、本発明の範囲を、例で示した特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって定義すべき

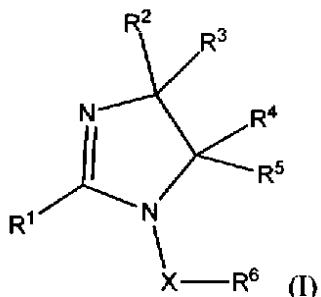
である。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I) :

【化81】



10

(式中、

XはC(=O)またはS(O)<sub>2</sub>であり；

R<sup>1</sup>は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジン、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンからなる群から選択され、R<sup>1</sup>は、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、アリール、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリール、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキル（該C<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、C<sub>1～6</sub>アルキルで任意選択的に置換される）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

R<sup>6</sup>は、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロ環、または6～10員アリールであり、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロ環、および6～10員アリールは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、および-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>

20

30

40

50

からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々の  $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、 $C_{2\sim 6}$  アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および  $C_{1\sim 6}$  アルキル（該  $C_{1\sim 6}$  アルキルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各々の R<sup>b</sup> は、水素、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、アリール、および  $C_{2\sim 6}$  アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、アリール、および  $C_{2\sim 6}$  アルキニルは、ハロ、-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>c</sup>、-S-R<sup>c</sup>、-O-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-R<sup>c</sup>、-C(O)-OR<sup>c</sup>、-S(O)-R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-S(O)-R<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)-C(O)-N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、および -N(R<sup>c</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>c</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの R<sup>b</sup> が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジノ環、ピペリジノ環、またはピペラジノ環を形成し；

各々の R<sup>c</sup> は、水素、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、および  $C_{2\sim 6}$  アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、および  $C_{2\sim 6}$  アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および  $C_{1\sim 6}$  アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2 つの R<sup>c</sup> が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_{1\sim 3}$  アルキル（該  $C_{1\sim 3}$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

但し、

X が S(O)<sub>2</sub> であり；

R<sup>1</sup> が、任意選択的に置換されたピペラジン-1-イルであり；

R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれ H である場合、

R<sup>6</sup> は、2,5-ジメトキシフェニルでも、3,4-ジメチルフェニルでも、4-エチルフェニルでも、4-ブロモフェニルでも、2,4-ジメチルフェニルでも、4-エトキシフェニルでも、4-クロロ-2-メトキシフェニルでも、4-プロピルフェニルでも、2-(トリフルオロメチル)フェニルでも、2,4,5-トリメチルフェニルでも、3-メチルフェニルでも、2-(メチルカルボニルアミノ)-5-メチルフェニルでも、4-クロロフェニルでも、4-(イソプロピル)フェニルでも、3-クロロ-4-フルオロフェニルでも、4-シクロヘキシリルフェニルでも、4-(イソブチル)フェニルでも、2-メチルフェニルでも、4-アセチルフェニルでも、4-(tert-ブチル)フェニルでも、4-(メチルカルボニルアミノ)フェニルでも、2-フルオロフェニルでも、フェニルでも、3,5-ジメチルフェニルでも、4-メチルフェニルでも、5-フルオロ-2-メチルフェニルでも、4-フルオロフェニルでも、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン(naphthalene)-2-イルでも、2,4,6-トリメチルフェニルでも、3-クロロ-4-フルオロフェニルでも、4-(エトキシカルボニルアミノ)フェニルでも、2,5-ジフルオロフェニルでも、2-クロロフェニルでも、3-クロロフェニルでも、4-メトキシフェニルでも、2-メトキシ-4-クロロフェニルでも、

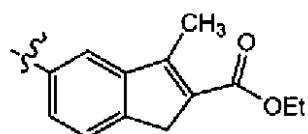
10

20

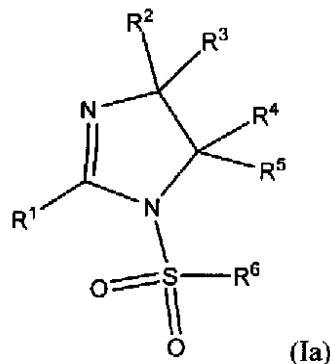
30

40

【化82】

でもないことを条件とし；但し、X が S ( O ) , であり；R<sup>1</sup> が 4 - ベンジルピペリジノであり；R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれ H である場合、R<sup>6</sup> は 4 - メチルフェニルではないことを条件とし、但し、X が C ( = O ) であり；R<sup>1</sup> が、任意選択的に置換されたピペラジン - 1 - イルであり；R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれ H である場合、

R<sup>6</sup> は、2 - メトキシフェニルでも、2 - メチルフェニルでも、2 - クロロフェニルでも、4 - エチルフェニルでも、3 , 5 - ジメチルフェニルでも、2 , 3 - ジメトキシフェニルでも、4 - メチルフェニルでも、4 - エトキシフェニルでも、3 , 4 - ジメチルフェニルでも、2 , 3 - ベンゾジオキサゾール - 5 - イルでも、3 - クロロフェニルでも、3 - メチルフェニルでも、4 - メトキシフェニルでも、3 , 5 - ジメトキシフェニルでも、2 - フルオロフェニルでも、4 - フルオロフェニルでも、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニルでも、2 , 3 - ジメトキシフェニルでも、4 - ( t e r t - ブチル ) フェニルでも、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルでも、2 - プロモフェニルでも、4 - クロロフェニルでも、2 - トリフルオロメチルフェニルでも、フェニルでも、4 - プロモフェニルでも、3 , 4 - ジフルオロフェニルでも、2 , 6 - ジフルオロフェニルでも、2 - ( ジメチルアミノ ) フェニルでも、4 - エトキシフェニルでも、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニルでも、2 , 4 - ジメチルフェニルでも、4 - ( トリフルオロメチル ) フェニルでも、4 - ( ジメチルアミノ ) フェニルでも、3 - メトキシフェニルでも、2 - メトキシ - 4 - クロロでも、または 3 - ( ジメチルアミノ ) フェニルでもないことを条件とする) の化合物またはその塩。

(項目2)式(Ia)：【化83】の化合物である、項目1に記載の化合物またはその塩。

10

20

30

40

50

(項目3)

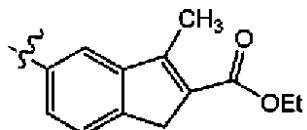
R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれHであるか、または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれHである、項目2に記載の化合物。

(項目4)

R<sup>6</sup> が任意選択的に置換されたフェニルであるか、または、式：

【化84】



10

を有し；

R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれHである場合；

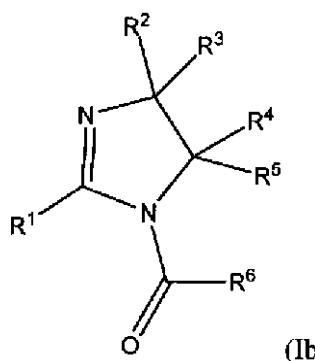
R<sup>1</sup> は、4 - ベンジルピペラジノでも、メチル、エチル、3 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、および2 - メトキシフェニルからなる群から選択される基で4位が置換されたピペラジン - 1 - イルでもないことを条件とする、項目2に記載の化合物。

20

(項目5)

式(Ib)：

【化85】



30

の化合物である、項目1に記載の化合物またはその塩。

(項目6)

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれHであるか、または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

40

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれHである、項目5に記載の化合物。

(項目7)

R<sup>6</sup> が任意選択的に置換されたフェニルまたは2,3 - ベンゾジオキサゾール - 5 - イルであり；

R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> がそれぞれHである場合；

R<sup>1</sup> は、メチル、エチル、3 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、および4 - フルオロフェニルからなる群から選択される基で4位が置換されたピペラジン - 1 - イルではないことを条件とする、項目5に記載の化合物。

(項目8)

50

R<sup>1</sup> は、任意選択的に置換された N 連結ピペラジニルである、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

R<sup>1</sup> は、任意選択的に置換された N 連結ピペリジンである、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

R<sup>1</sup> は、任意選択的に置換された N 連結ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンである、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 11)

R<sup>1</sup> はピペラジン - 1 - イルであり、ピペラジン - 1 - イルは、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、C<sub>2 ~ 6</sub> アルケニル、C<sub>2 ~ 6</sub> アルキニル、アリール、および C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリールおよび C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1 ~ 4</sub> アルキル、C<sub>2 ~ 4</sub> アルケニル、および C<sub>2 ~ 4</sub> アルキニルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、C<sub>2 ~ 6</sub> アルケニル、および C<sub>2 ~ 6</sub> アルキニルは、ハロ、C<sub>1 ~ 4</sub> アルコキシ、および C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 12)

R<sup>1</sup> は、N 連結ピペラジニル、N 連結ピペリジン、および N 連結ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンからなる群から選択され、R<sup>1</sup> は、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、アリール、および C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリールおよび C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルは、ハロおよび C<sub>1 ~ 4</sub> アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の C<sub>1 ~ 6</sub> アルキルは、ハロ、C<sub>1 ~ 4</sub> アルコキシ、および C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

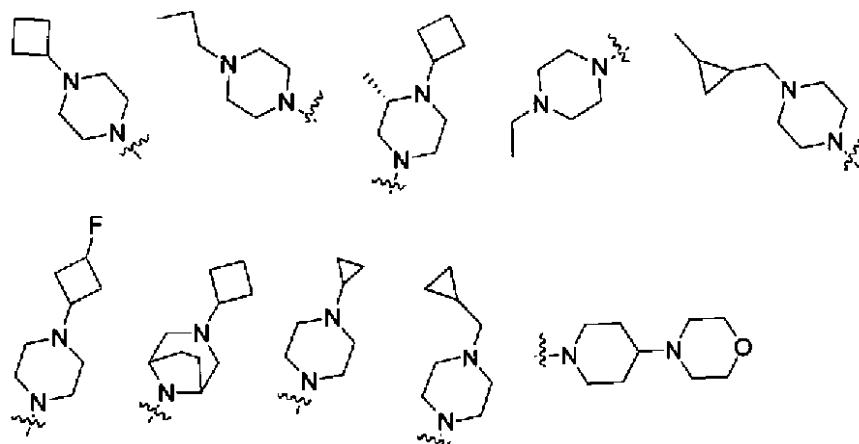
(項目 13)

R<sup>1</sup> は、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、アリール、および C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルから選択される基で 4 位が置換されたピペラジン - 1 - イルであり、任意のアリールおよび C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルは、ハロおよび C<sub>1 ~ 4</sub> アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の C<sub>1 ~ 6</sub> アルキルは、ハロ、C<sub>1 ~ 4</sub> アルコキシ、および C<sub>3 ~ 8</sub> シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 14)

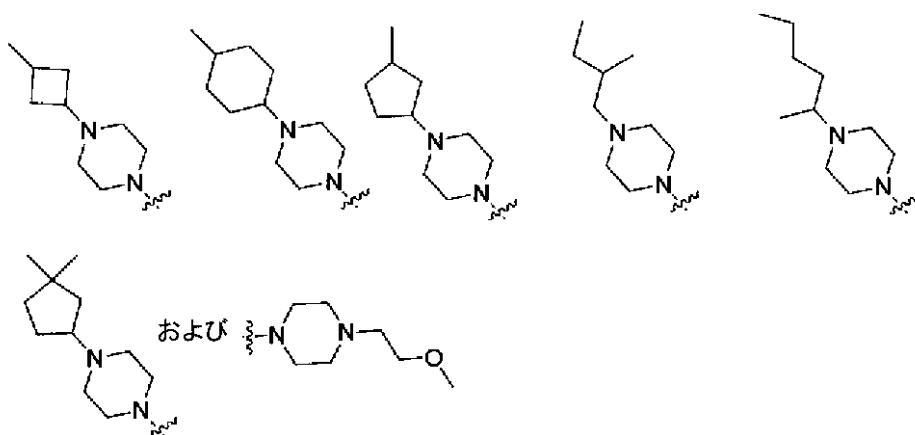
R<sup>1</sup> は、

【化 8 6】



10

【化 8 7】



20

30

からなる群から選択される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5)

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ H であるか、または  $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成する、項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6)

$\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  はそれぞれ H である、項目 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7)

$\text{R}^6$  は、 $\text{C}_{1~6}$  アルキル、 $\text{C}_{2~6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2~6}$  アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{S(O)}-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{S(O)}_2-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^b$ 、 $-\text{S}-\text{R}^b$ 、 $-\text{O}-\text{C(O)}-\text{R}^b$ 、 $-\text{C(O)}-\text{R}^b$ 、 $-\text{C(O)}-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S(O)}-\text{R}^b$ 、 $-\text{S(O)}_2-\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{C(O)}-\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{S(O)}_2-\text{R}^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々の  $\text{C}_{1~6}$  アルキル、 $\text{C}_{2~6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2~6}$  アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)}-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{S(O)}-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{S(O)}_2-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^b$ 、 $-\text{S}-\text{R}^b$ 、 $-\text{O}-\text{C(O)}-\text{R}^b$ 、 $-\text{C(O)}-\text{R}^b$ 、 $-\text{C(O)}-\text{OR}^b$ 、

40

50

- S ( O ) - R <sup>b</sup>、 - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> )  
- S ( O ) - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) <sub>2</sub>  
- R <sup>b</sup>、 および C <sub>1 ~ 6</sub> アルキル (該 C <sub>1 ~ 6</sub> アルキルは、ハロから独立して選択される  
1つまたは複数の基で任意選択的に置換される) からなる群から独立して選択される 1つ  
または複数の基で任意選択的に置換される 6 ~ 10 員アリールである、項目 1 ~ 16 のい  
ずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 18)

R <sup>6</sup> は、C <sub>1 ~ 6</sub> アルキル、炭素環、ハロ、- CN、- C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- O  
- R <sup>b</sup>、 - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、 および - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup> からなる群から独立  
して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたフェニルで置換されたフェ  
ニルであり、各々の C <sub>1 ~ 6</sub> アルキルおよび炭素環は、ハロからなる群から独立して選択  
される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記  
載の化合物。

10

(項目 19)

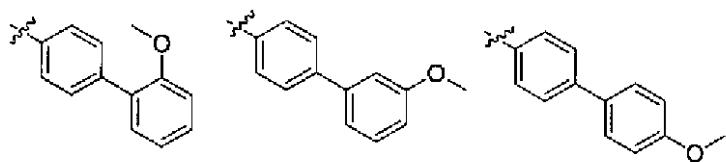
R <sup>6</sup> は、C <sub>1 ~ 6</sub> アルキル、炭素環、ハロ、- CN、- C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- O  
- R <sup>b</sup>、 - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup>、 および - N ( R <sup>b</sup> ) - C  
( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) , からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択  
的に置換されたフェニルであり、各々の C <sub>1 ~ 6</sub> アルキルおよび炭素環は、ハロからなる  
群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 16  
のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

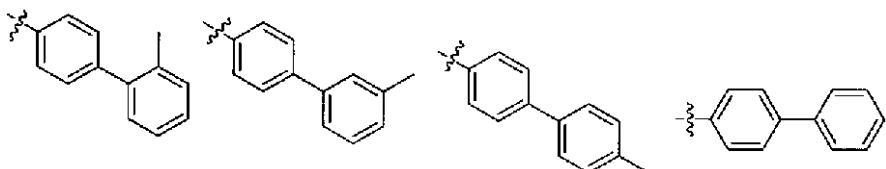
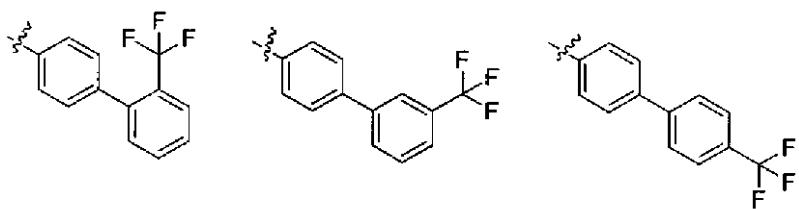
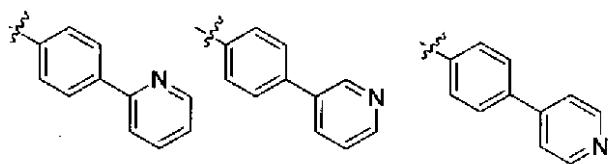
(項目 20)

R <sup>6</sup> は、

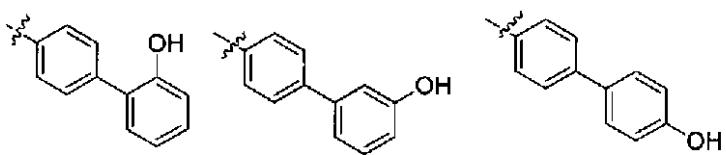
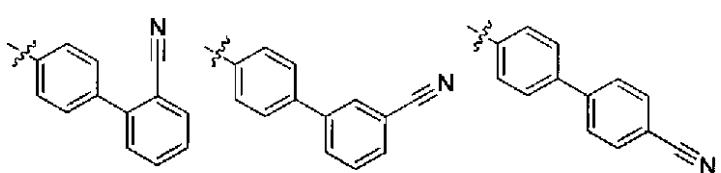
【化 8 8】



10

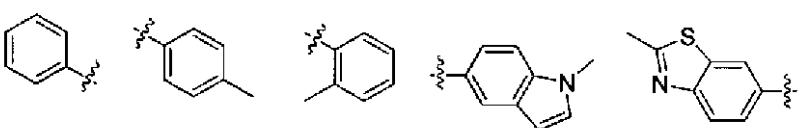
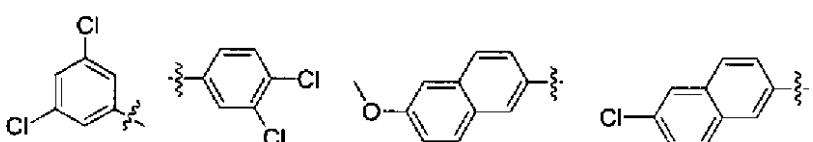
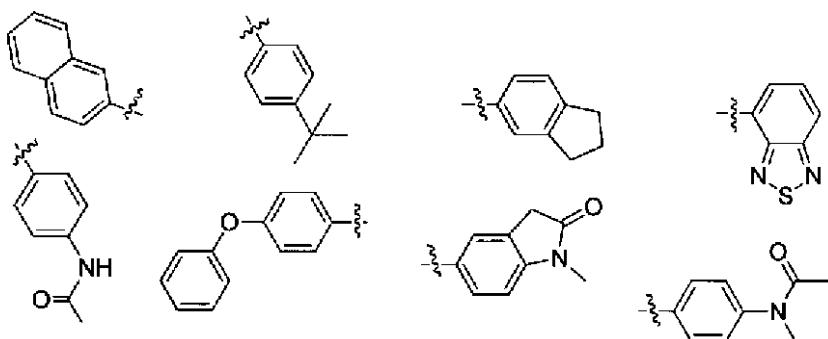
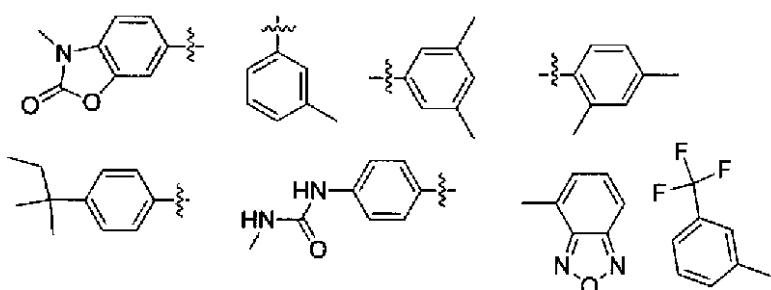
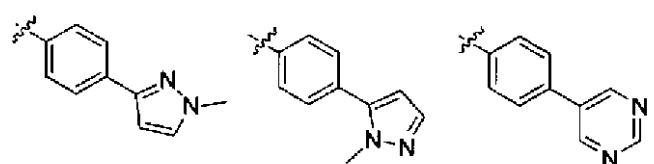
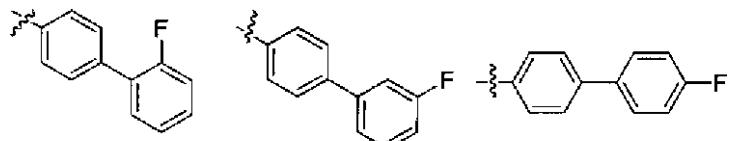
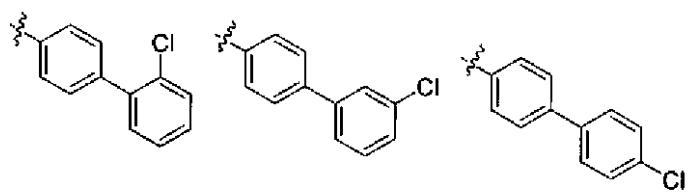
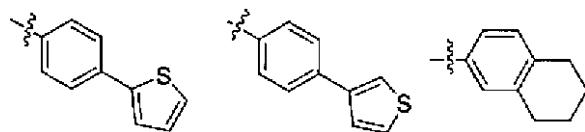


20

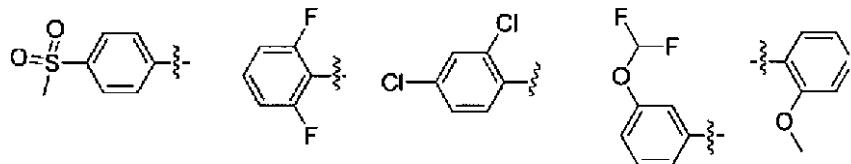
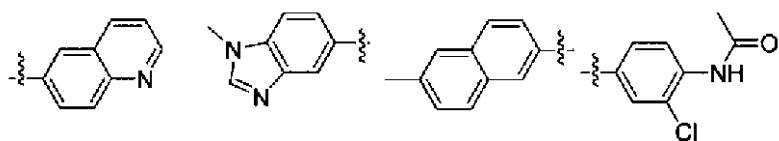


30

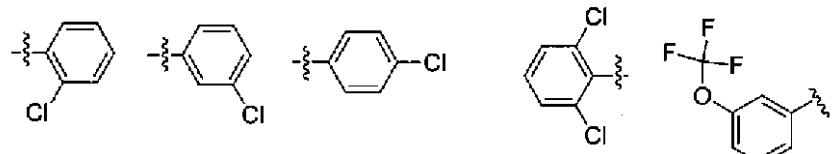
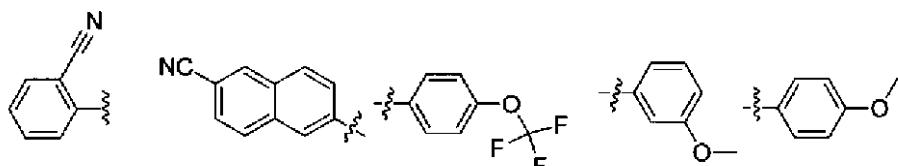
【化 8 9】



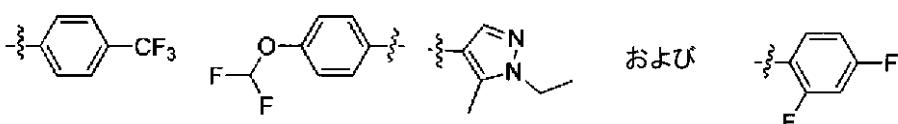
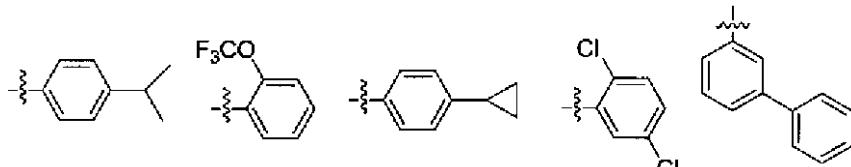
【化90】



10



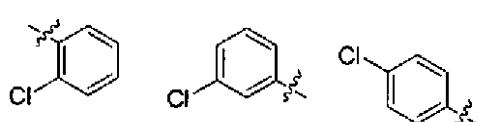
20



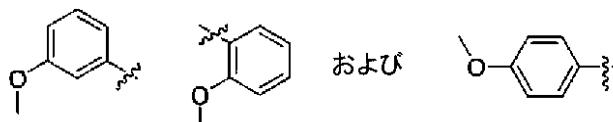
30

からなる群から選択される、項目1～16のいずれか1項に記載の化合物。

(項目21)

R<sup>6</sup>は、  
【化91】

40

からなる群から選択される、項目1～16のいずれか1項に記載の化合物。

50

(項目 22)

R<sup>1</sup> は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジン、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンからなる群から選択され、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリールおよびC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキルは、ハロおよびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は、それぞれ、Hであるか、または、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はそれぞれHであり；

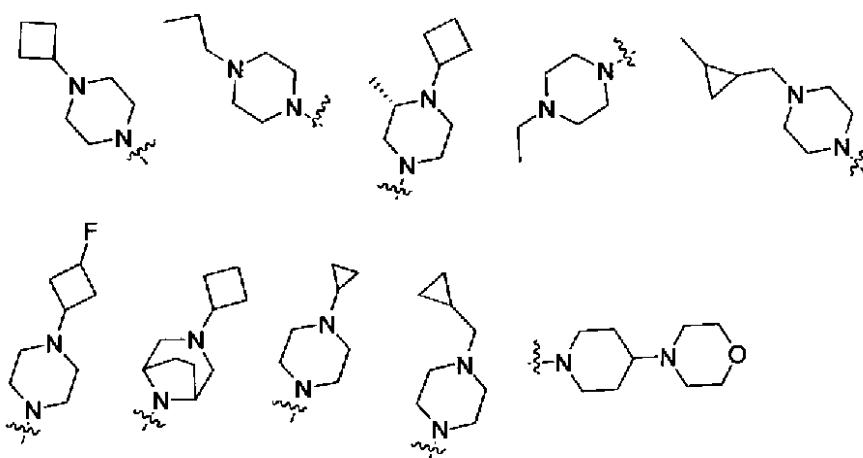
R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々のC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、およびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル（該C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される6~10員アリールである；

、項目3または4に記載の化合物。

(項目 23)

R<sup>1</sup> は、

【化92】



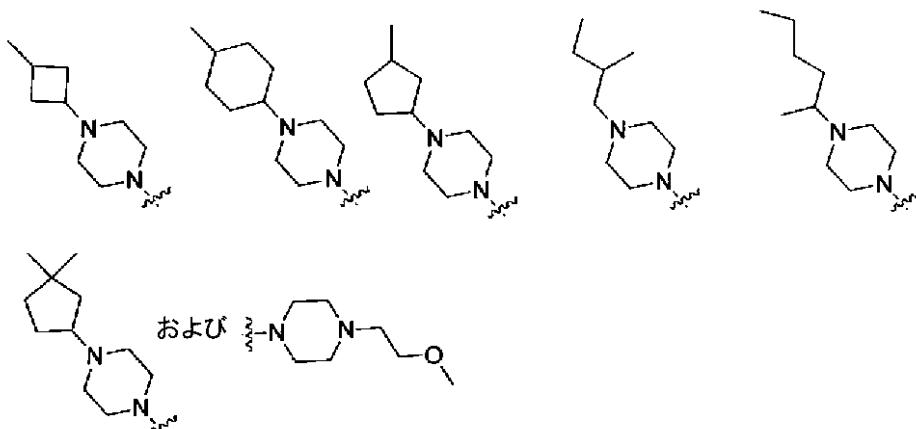
10

20

30

40

【化93】

からなる群から選択され、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ、H であるか、または、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O) - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O) - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、-NO<sub>2</sub> - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O) - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O) - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub> - N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、および C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル（該 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換される 6 ~ 10 員アリールである；

、項目 3 または 4 に記載の化合物。(項目 24)

R<sup>1</sup> は、N 連結ピペラジニル、N 連結ピペリジン、および N 連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンからなる群から選択され、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリールおよび C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロおよび C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ、H であるか、または、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；R<sup>6</sup> は、

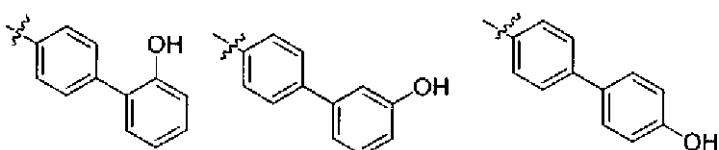
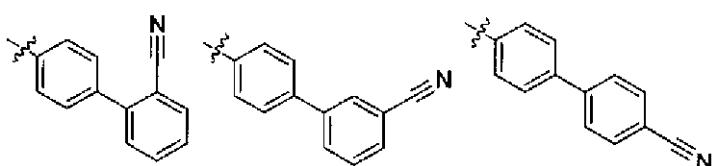
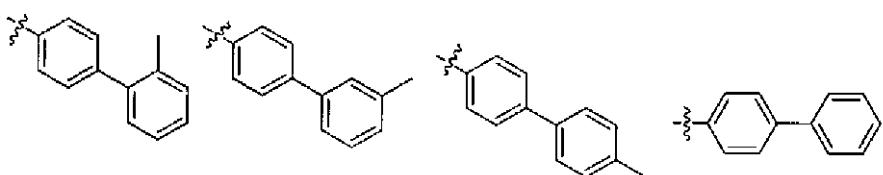
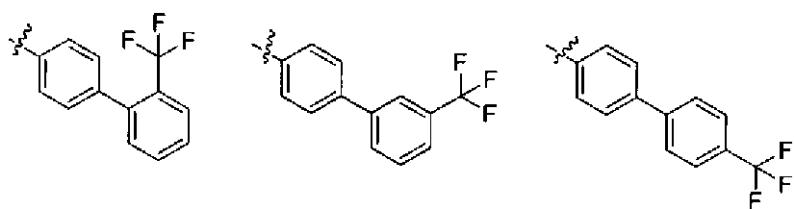
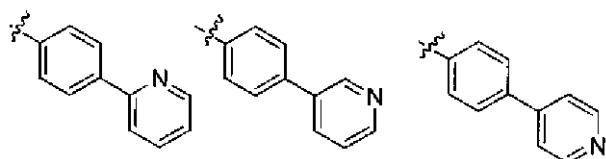
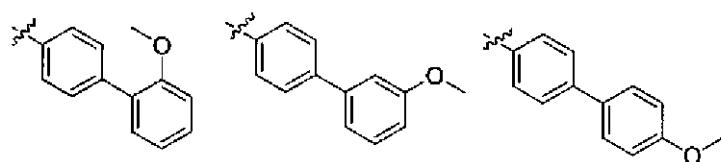
10

20

30

40

【化94】

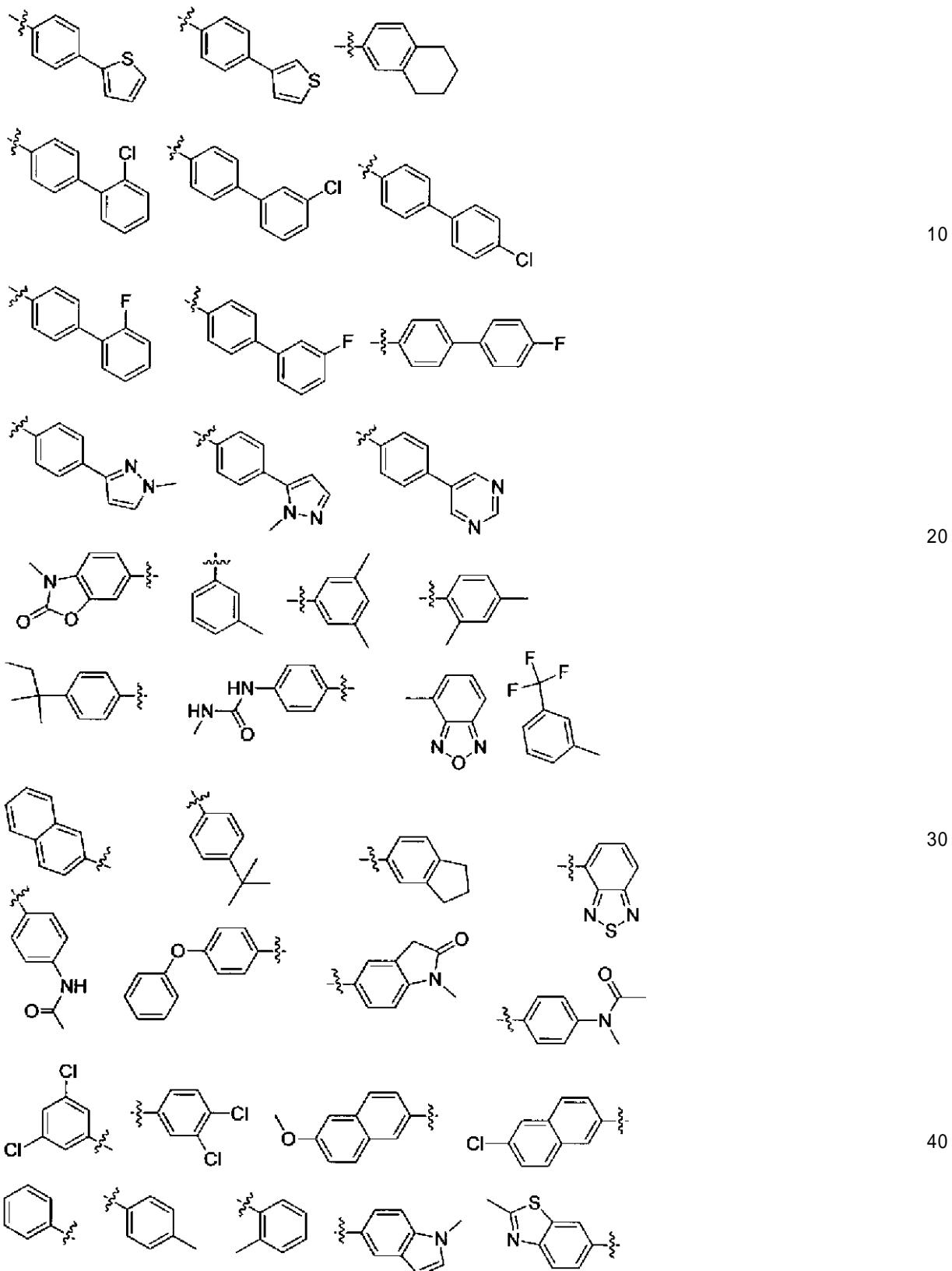


10

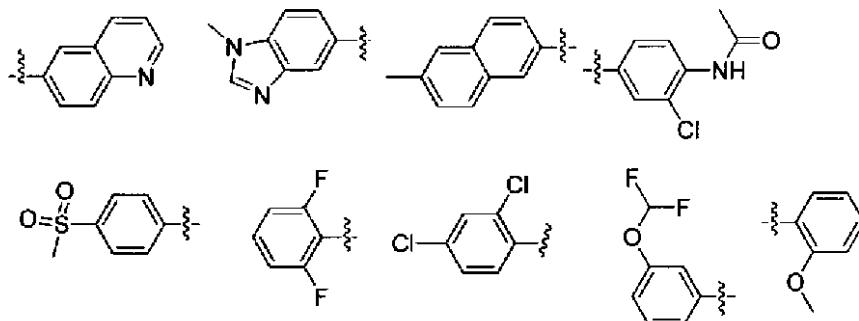
20

30

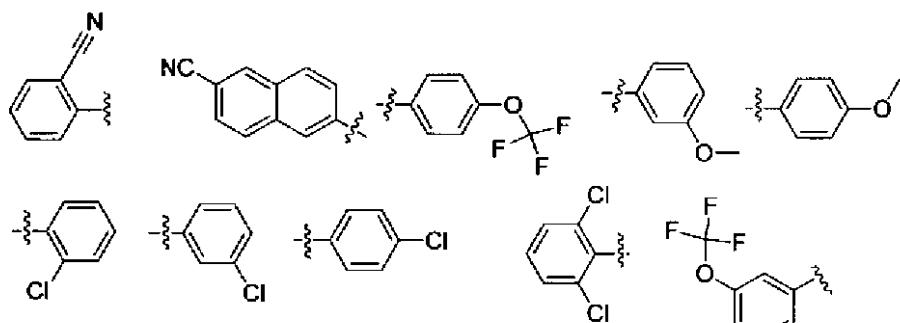
【化 9 5】



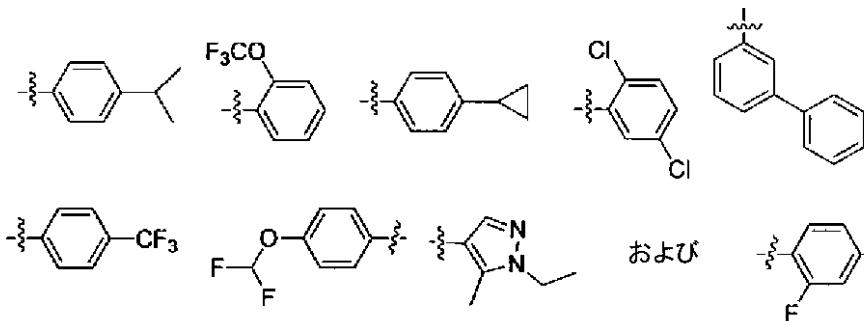
## 【化96】



10



20



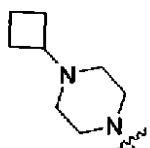
30

からなる群から選択される、項目3または4に記載の化合物。

(項目25)

R<sup>1</sup>は、

【化97】



40

であり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ、Hであるか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それらが結合する炭素とともに、5員炭素環式環を形成し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれHであり；

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロ、CN、および-O-R<sup>b</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたフェニルであり、各々のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルは、ハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目6または7に記載の化合物。

50

(項目 26)

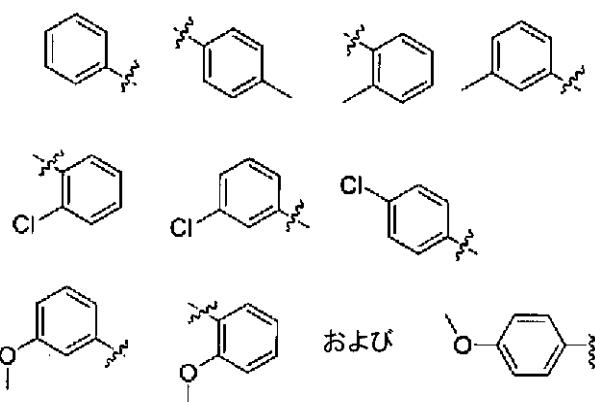
R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール、およびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから選択される基で 4 位が置換されたピペラジン - 1 - イルであり、任意のアリールおよびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロおよびC<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、およびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>6</sup> は、

【化 98】



10

20

からなる群から選択される、項目 6 または 7 に記載の化合物。

(項目 27)

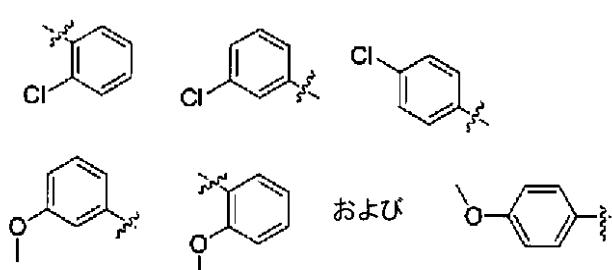
R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、アリール、およびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから選択される基で 4 位が置換されたピペラジン - 1 - イルであり、任意のアリールおよびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルは、ハロおよびC<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、およびC<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ H であり；

R<sup>6</sup> は、

【化 99】



30

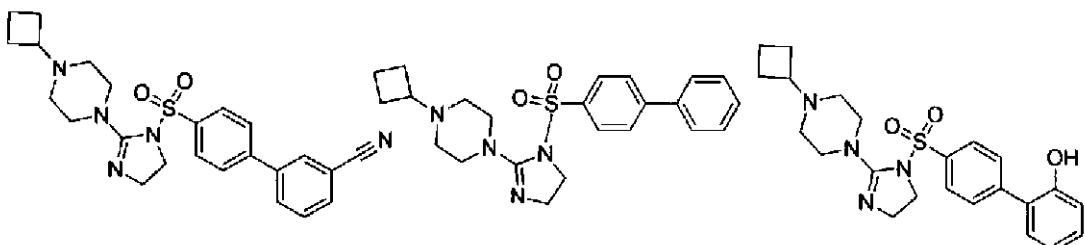
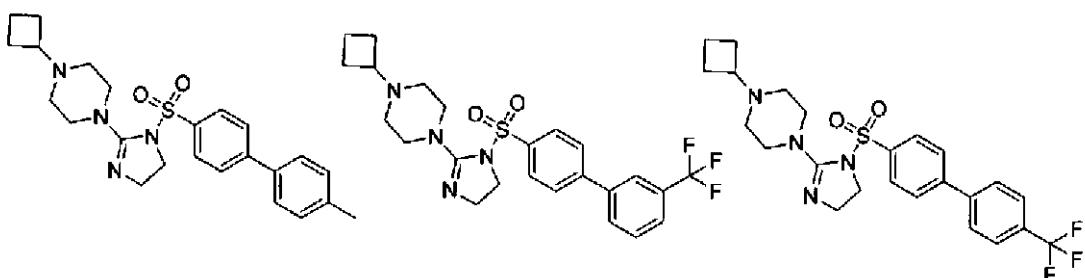
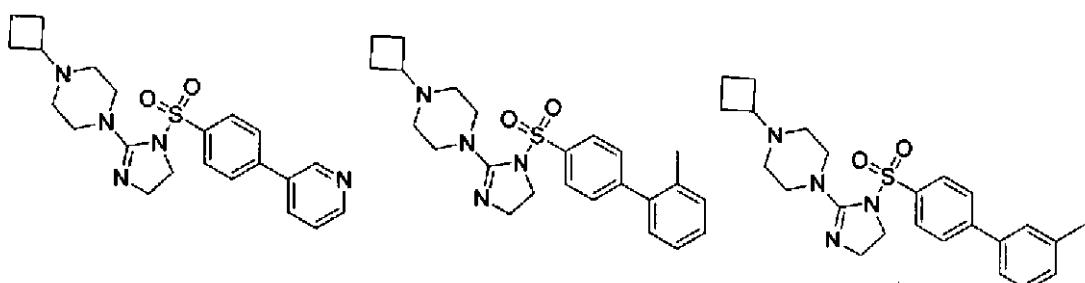
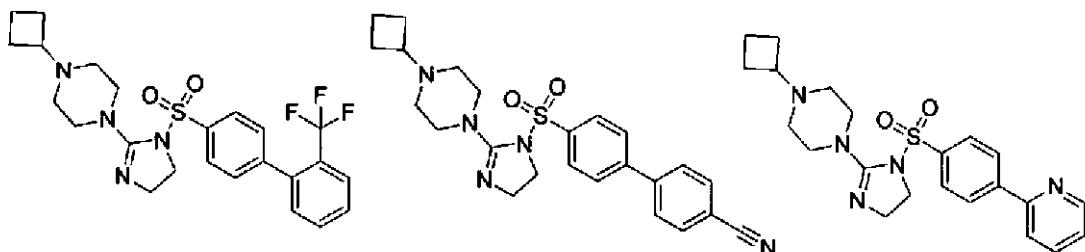
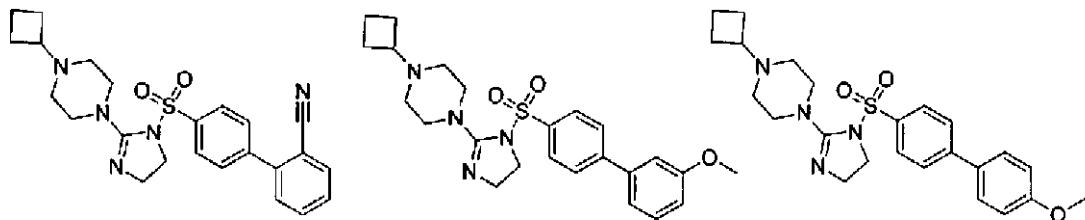
40

からなる群から選択される、項目 6 または 7 に記載の化合物。

(項目 28)

50

【化 100】

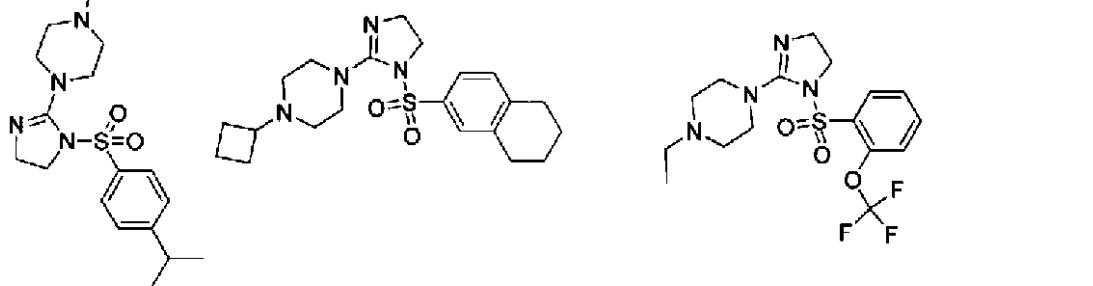
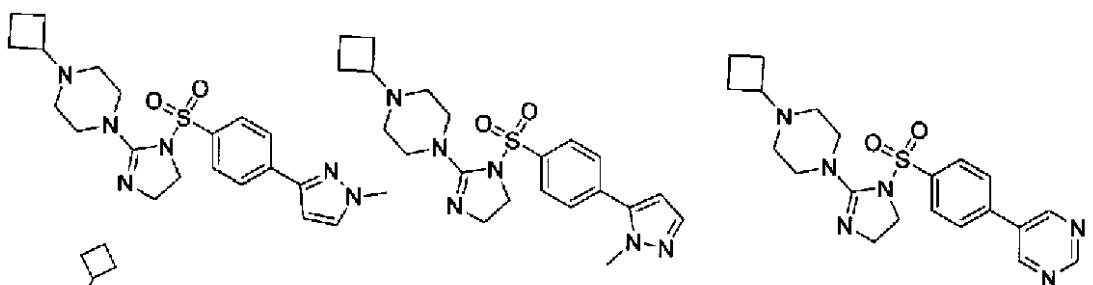
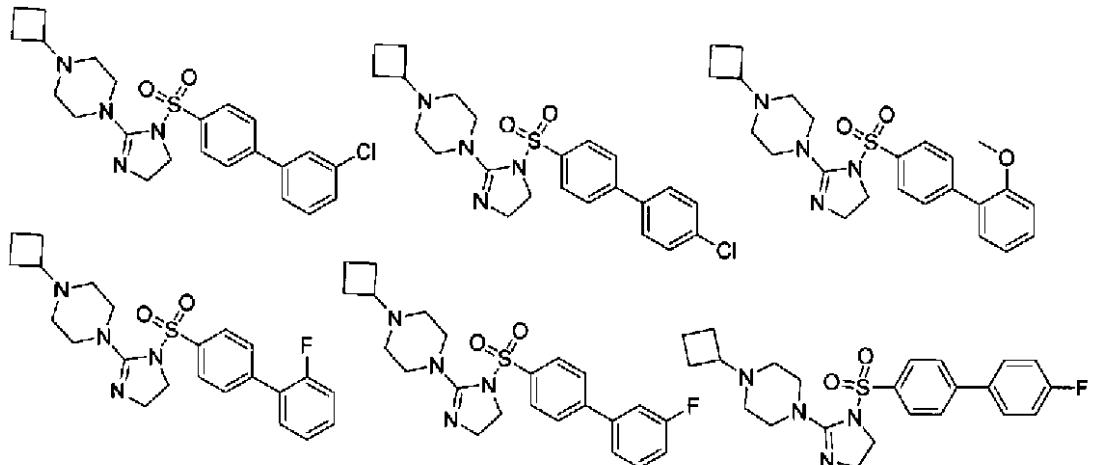
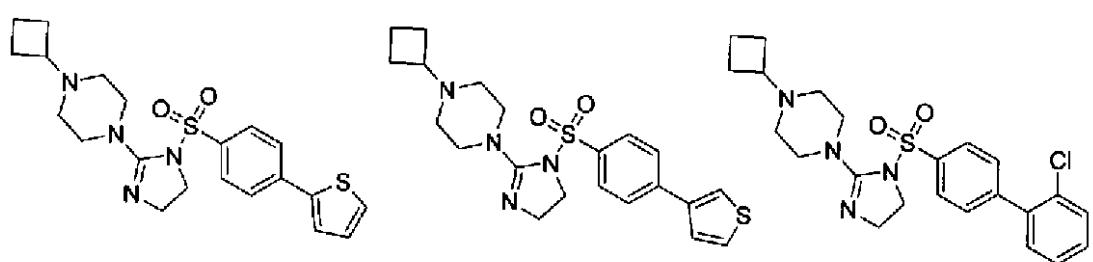
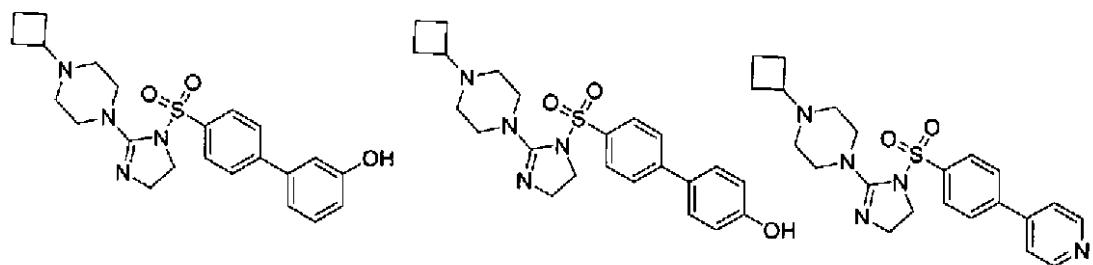


10

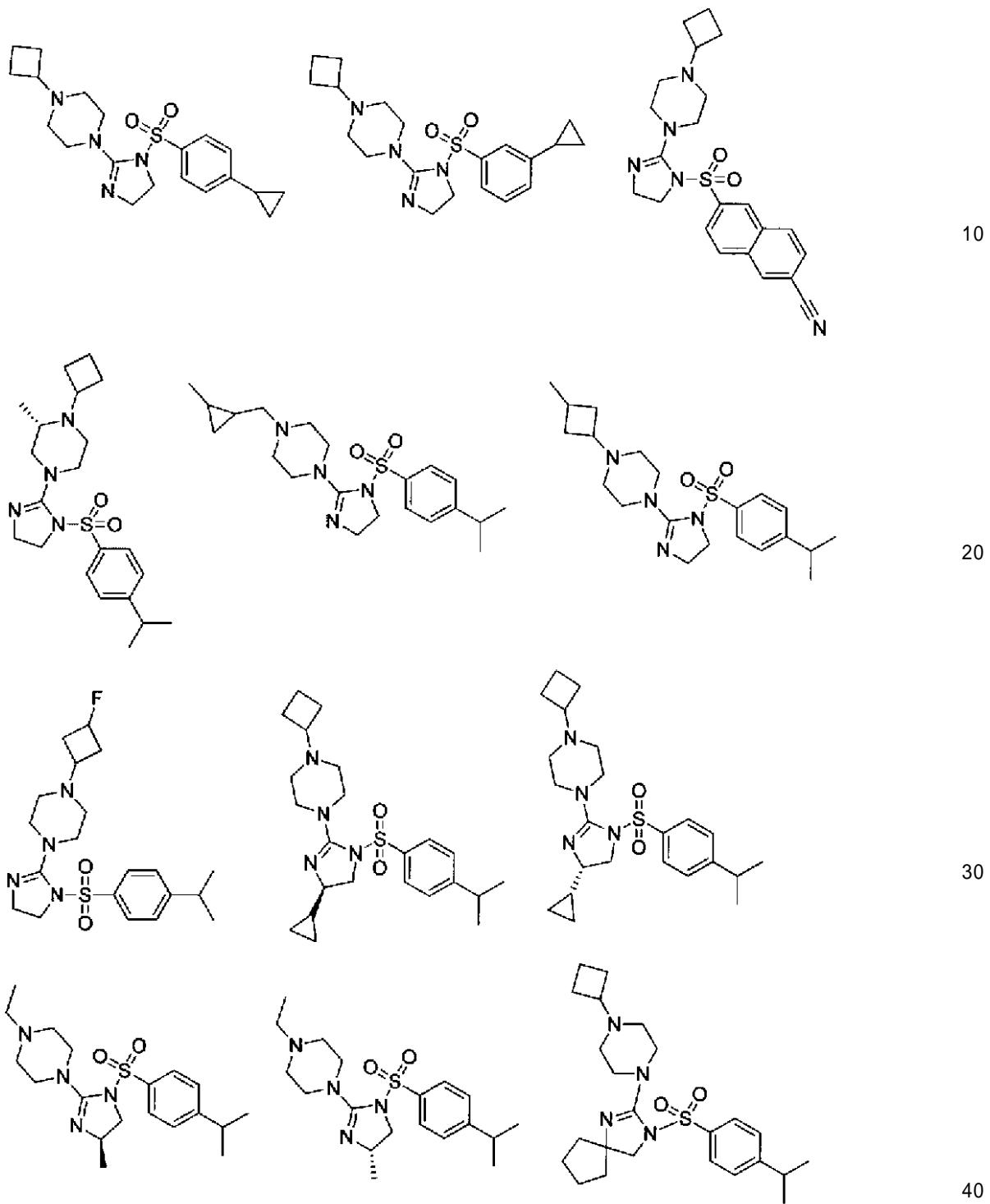
20

30

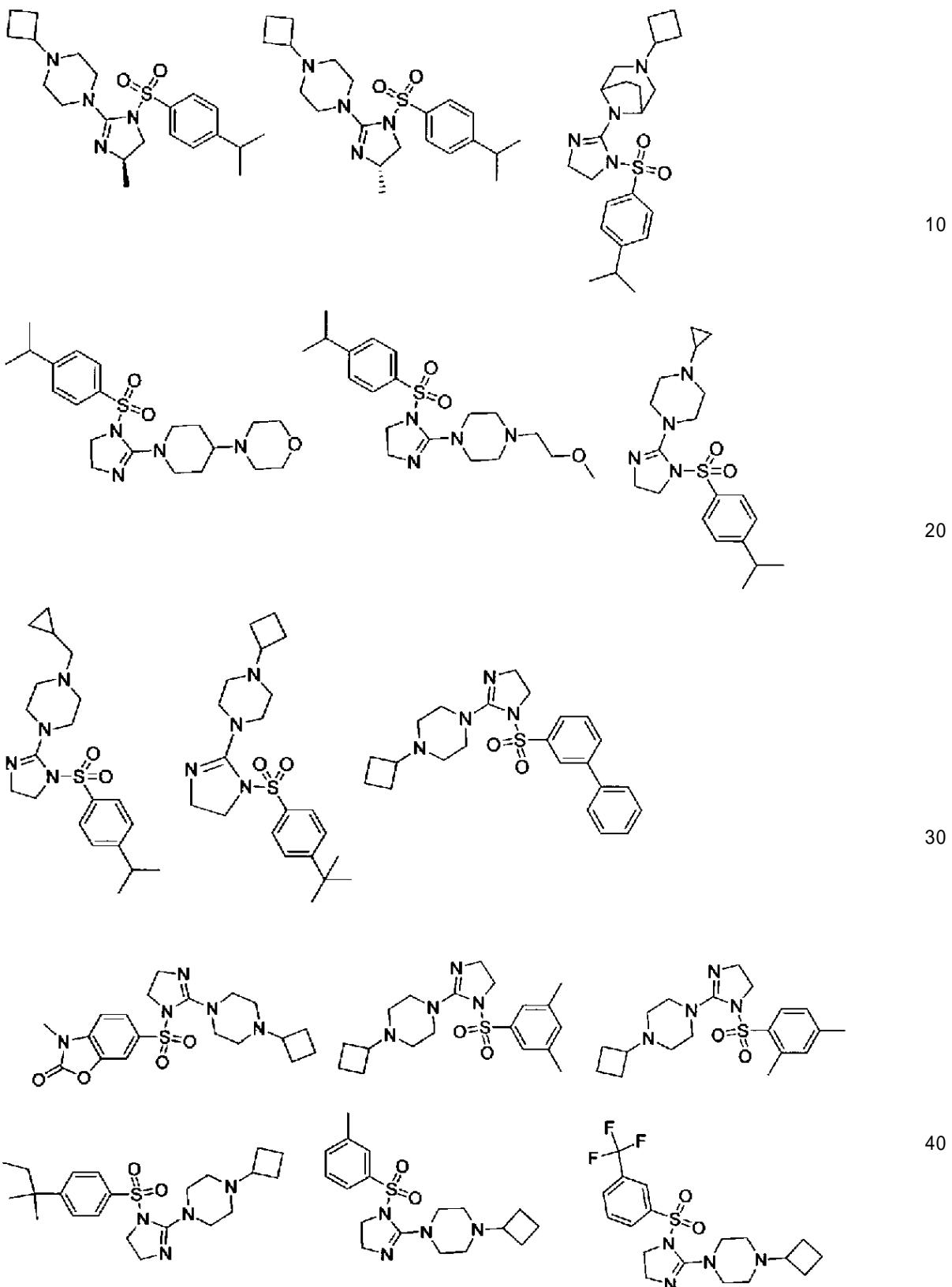
【化 101】



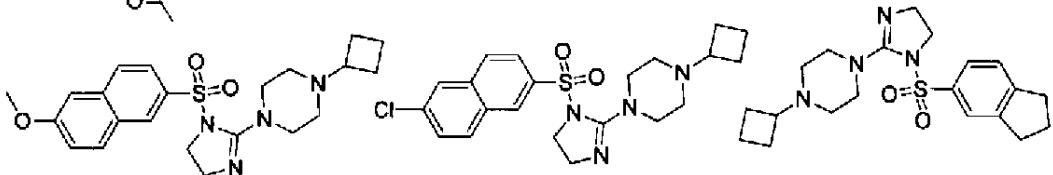
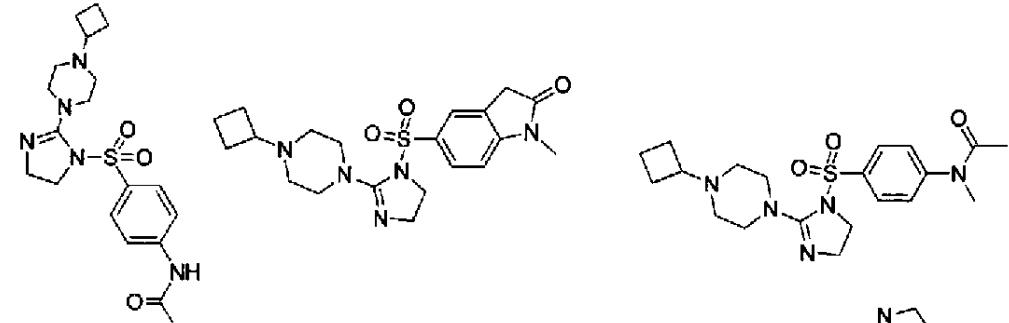
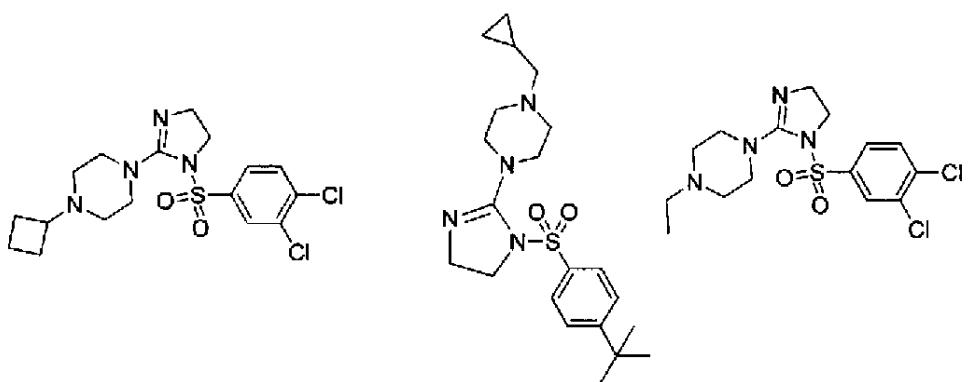
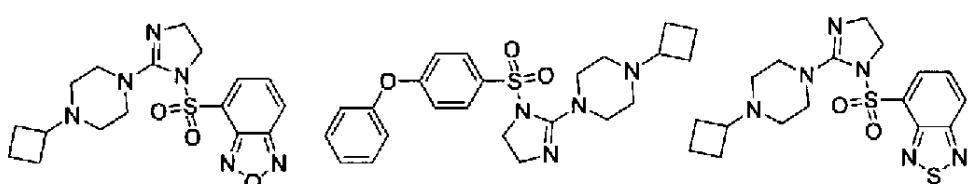
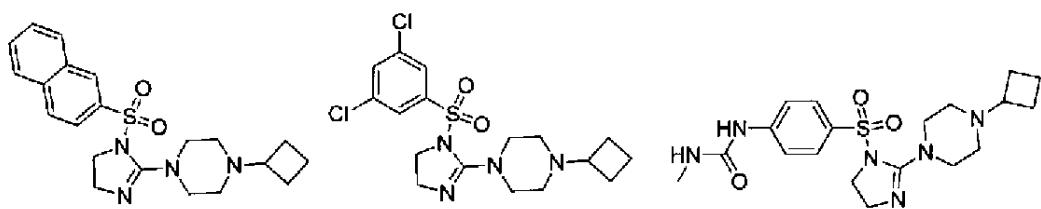
【化 102】



【化 103】

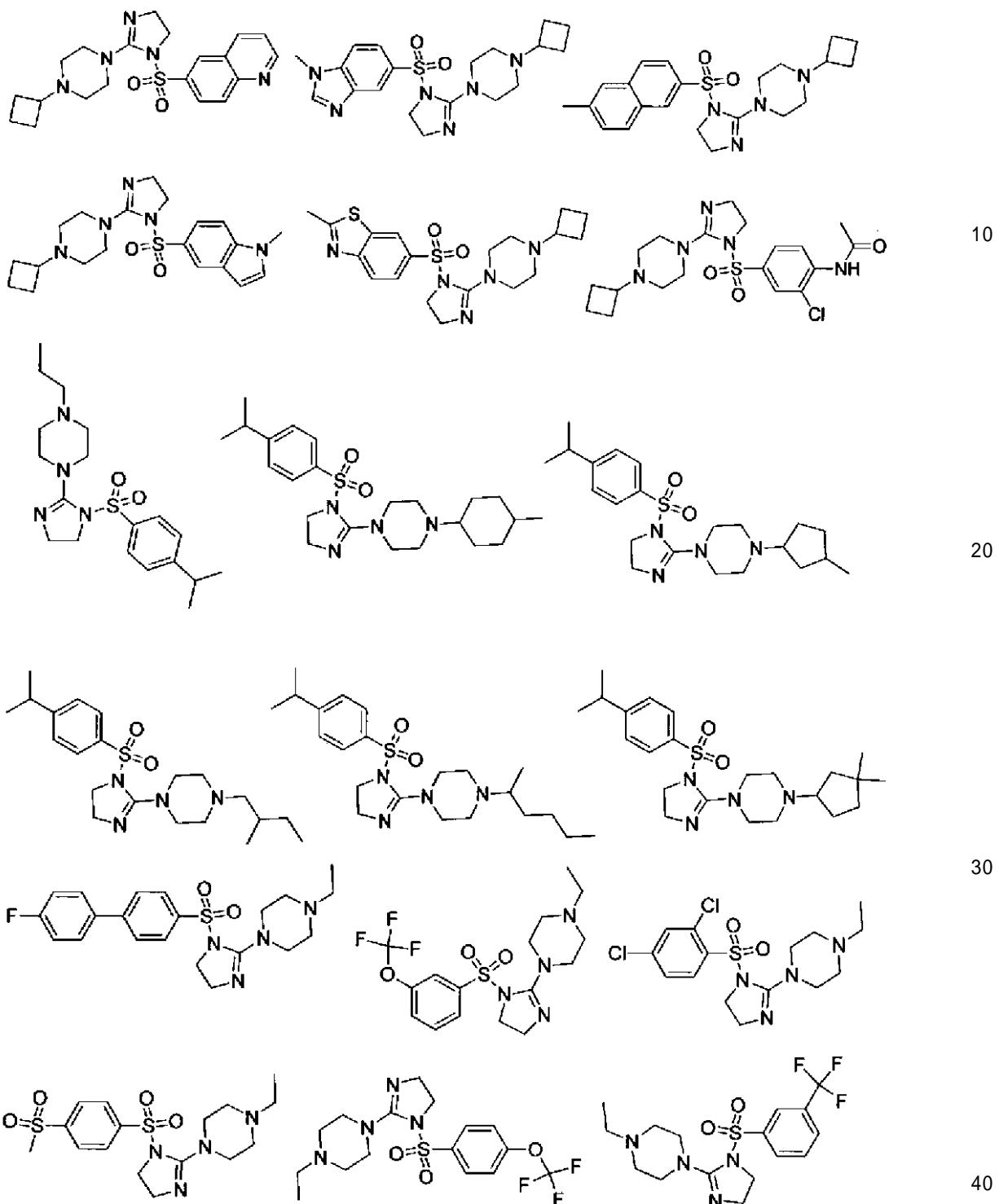


【化 104】

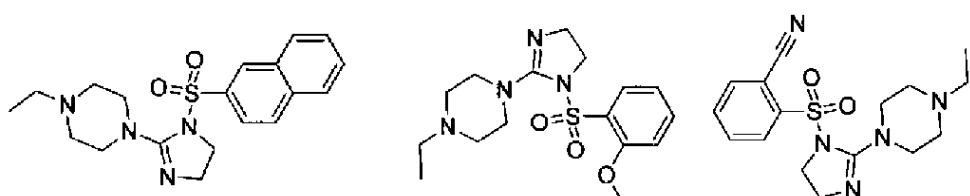
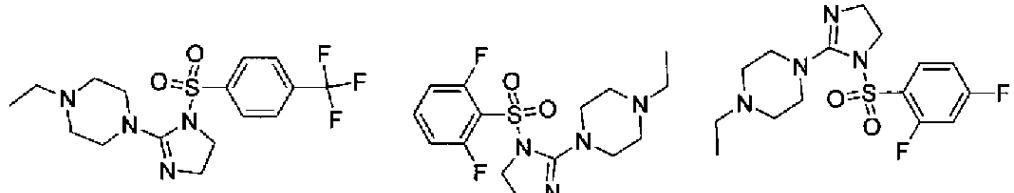
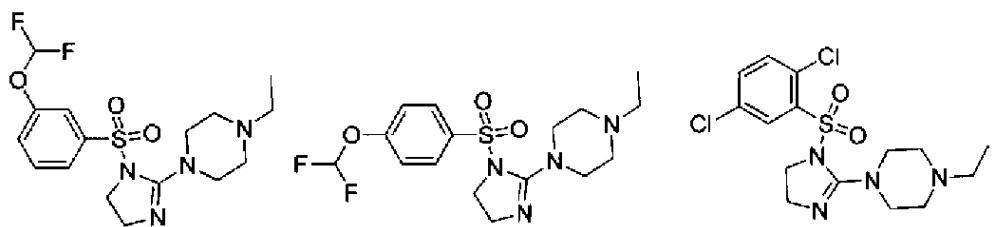


40

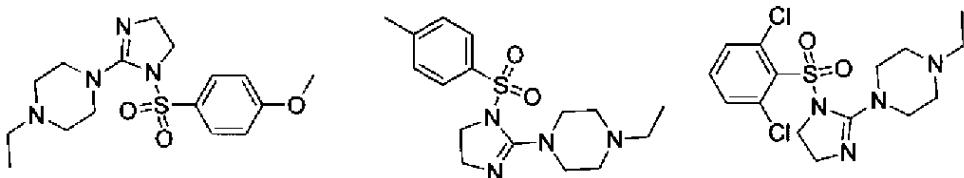
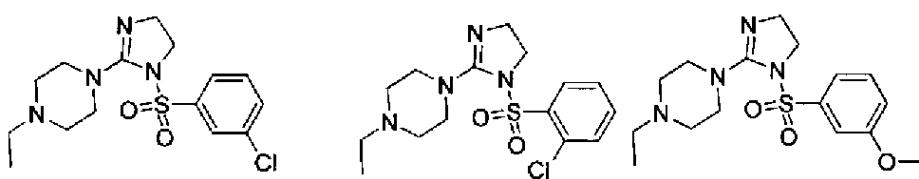
【化 105】



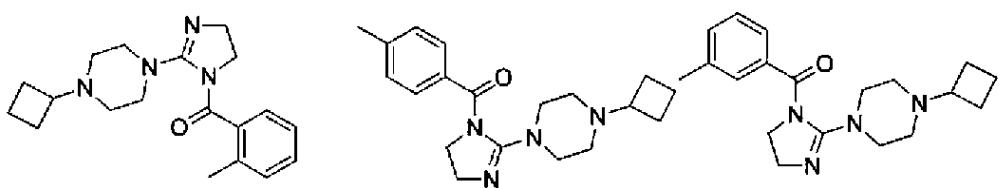
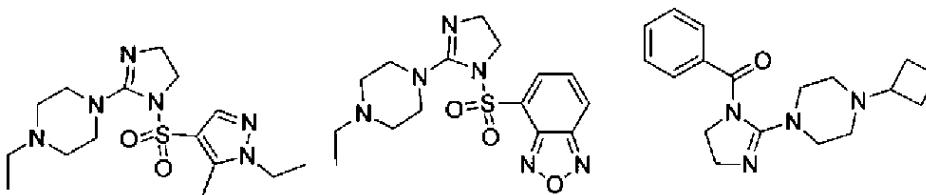
【化 106】



20

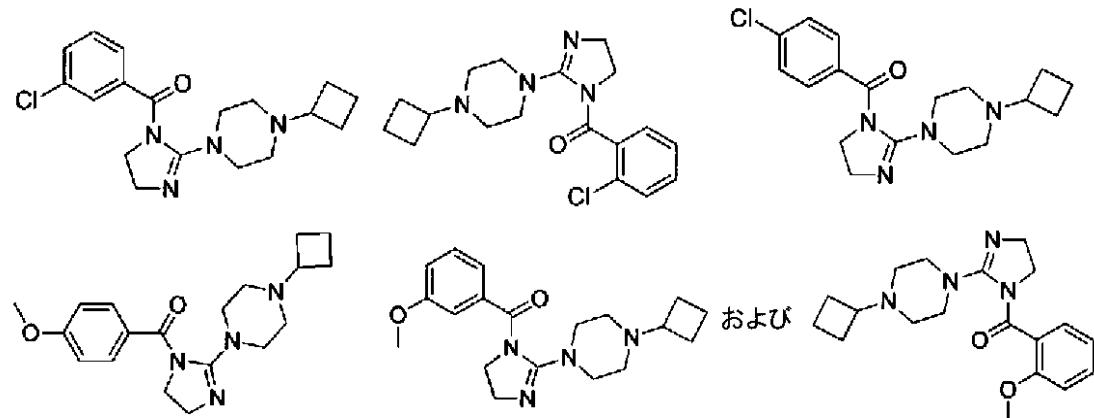


30



40

## 【化107】



ならびにその塩から選択される、項目1に記載の化合物。

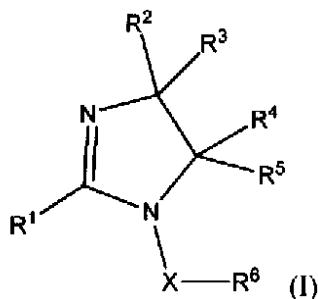
(項目29)

項目1～28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物。

(項目30)

癌の処置を必要とする哺乳動物において癌を処置する方法であって、有効量の項目1～28のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩；または式(I)：

【化108】



(式中、

XはC(=O)またはS(O)<sub>2</sub>であり；

R<sup>1</sup>は、N連結ピペラジニル、N連結ピペリジン、およびN連結ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンからなる群から選択され、R<sup>1</sup>は、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、アリール、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のアリール、3～10員ヘテロ環、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、およびC<sub>2～4</sub>アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、およびC<sub>2～6</sub>アルキニルは、ハロ、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキル（該C<sub>3～8</sub>シクロアルキルは、C<sub>1～6</sub>アルキルで任意選択的に置換される）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、およびC<sub>3～8</sub>シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意のC<sub>1～6</sub>アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、および $C_{3\sim8}$ シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、 $R^2$ および $R^3$ が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim4}$ アルケニル、および $C_{2\sim4}$ アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

$R^4$ および $R^5$ は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、および $C_{3\sim8}$ シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、任意の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、および $C_{3\sim8}$ シクロアルキルは、ハロおよびオキソから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、 $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合する炭素とともに、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim4}$ アルケニル、および $C_{2\sim4}$ アルキニルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3、4、5、または6員の炭素環式環を形成し；

$R^6$ は、5~10員ヘテロアリール、5~10員ヘテロ環、または6~10員アリールであり、5~10員ヘテロアリール、5~10員ヘテロ環、および6~10員アリールは、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；各々の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、炭素環、ヘテロ環、アリール、およびヘテロアリールは、ハロ、 $-NO_2-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ 、および $C_{1\sim6}$ アルキル（該 $C_{1\sim6}$ アルキルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各々の $R^b$ は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリール、および $C_{2\sim6}$ アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、アリール、および $C_{2\sim6}$ アルキニルは、ハロ、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2つの $R^b$ が、それらが結合する窒素とともに、ピロリジノ環、ピペリジノ環、またはピペラジノ環を形成し；

各々の $R^c$ は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、および $C_{2\sim6}$ アルキニルからなる群から独立して選択され、各々の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、および $C_{2\sim6}$ アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、および $C_{1\sim6}$ アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2つの $R^c$ が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および $C_{1\sim3}$ アルキル（該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

前記癌が癌幹細胞 / 前駆細胞を含む、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2 )

癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の分化の誘導を必要とする哺乳動物において癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の分化を誘導する方法であって、有効量の項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 3 3 )

癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の活性の低下を必要とする哺乳動物において癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の活性を低下させる方法であって、有効量の項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

10

(項目 3 4 )

癌幹細胞 / 前駆細胞の枯渇を必要とする哺乳動物において癌幹細胞 / 前駆細胞を枯渇させる方法であって、有効量の項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 3 5 )

癌発生の減少を必要とする哺乳動物において癌発生を減少させる方法であって、有効量の項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 3 6 )

20

前記癌が、肺癌、白血病、またはリンパ腫である、項目 3 0 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 7 )

医学療法における使用のための、項目 1 ~ 2 8 および 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 8 )

癌の治療的処置または予防的処置のための、項目 1 ~ 2 8 および 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 9 )

前記癌が癌幹細胞 / 前駆細胞を含む、項目 3 8 に記載の化合物。

30

(項目 4 0 )

癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の分化を誘導するための、項目 1 ~ 2 8 および 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 4 1 )

癌幹細胞 / 前駆細胞（複数可）の活性を低下させるための、項目 1 ~ 2 8 および 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 4 2 )

癌幹細胞 / 前駆細胞を枯渇させるための、項目 1 ~ 2 8 および 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 4 3 )

40

癌発生を減少させるための、項目 1 ~ 2 8 および 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 4 4 )

前記癌が、肺癌、白血病、またはリンパ腫である、項目 3 8 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 5 )

哺乳動物における癌を処置するための医薬を調製するための、項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目 4 6 )

前記癌が癌幹細胞 / 前駆細胞を含む、項目 4 5 に記載の使用。

50

(項目 4 7 )

哺乳動物における癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の分化を誘導するための医薬を調製するための、項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目 4 8 )

哺乳動物における癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の活性を低下させるための医薬を調製するための、項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目 4 9 )

哺乳動物における癌幹細胞 / 前駆細胞を枯渇させるための医薬を調製するための、項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

10

(項目 5 0 )

哺乳動物における癌発生を減少させるための医薬を調製するための、項目 1 ~ 2 8 および項目 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目 5 1 )

前記癌が、肺癌、白血病、またはリンパ腫である、項目 4 5 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 5 2 )

癌の処置を必要とする個体において癌を処置する方法であって、有効量の K D M 2 インヒビターを前記個体に投与することを含む、方法。

20

(項目 5 3 )

前記癌が癌幹細胞 / 前駆細胞を含む、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4 )

前記 K D M 2 インヒビターが、前記個体において癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の分化を誘導し、癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の活性を低下させ、そして / または癌幹細胞 / 前駆細胞集団を枯渇させるのに有効である、項目 5 2 または 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5 )

前記 K D M 2 インヒビターが、前記個体における癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の N o t c h シグナル伝達を低下させるのに有効である、項目 5 2 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 5 6 )

癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の分化の誘導を必要とする個体において癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の分化を誘導する方法であって、有効量の K D M 2 インヒビターを前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 5 7 )

癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の活性の低下を必要とする個体において癌幹細胞 / 前駆細胞 (複数可) の活性を低下させる方法であって、有効量の K D M 2 インヒビターを前記個体に投与することを含む、方法。

40

(項目 5 8 )

癌幹細胞 / 前駆細胞集団の枯渇を必要とする個体において癌幹細胞 / 前駆細胞集団を枯渇させる方法であって、有効量の K D M 2 インヒビターを前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 5 9 )

癌発生の減少を必要とする個体において癌発生を減少させる方法であって、有効量の K D M 2 インヒビターを前記個体に投与することを含む、方法。

(項目 6 0 )

前記癌が、肺癌、白血病 (例えば、A M L、A L L、M L L) 、またはリンパ腫である、項目 5 2 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 1 )

50

前記インヒビターが KDM2B インヒビターである、項目 52～60 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 62)

前記 KDM2 インヒビターが、KDM2 に特異的に結合し、KDM2 デメチラーゼ活性を阻害する、項目 52～61 のいずれか 1 項に記載の方法。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アルブレヒト， ブライアン ケー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142， ケンブリッジ， ファースト ストリート  
215， スイート 200

(72)発明者 コート， アレクサンドル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142， ケンブリッジ， ファースト ストリート  
215， スイート 200

(72)発明者 ゲーリング， ピクター

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142， ケンブリッジ， ファースト ストリート  
215， スイート 200

(72)発明者 シャオ - ウェイ ツイ， ピッキー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 - 4990， サウス サンフランシスコ， ディ  
ーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 キーファー， ジェイムズ リチャード ジュニア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 - 4990， サウス サンフランシスコ， ディ  
ーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 リヤン， ジュン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 - 4990， サウス サンフランシスコ， ディ  
ーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 マグヌソン， スティーブン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 - 4990， サウス サンフランシスコ， ディ  
ーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 ナスヴェスチャック， クリストファー ジー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142， ケンブリッジ， ファースト ストリート  
215， スイート 200

(72)発明者 ロメロ， エフ. アントニー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 - 4990， サウス サンフランシスコ， ディ  
ーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 テイラー， アレクサンダー エム .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142， ケンブリッジ， ファースト ストリート  
215， スイート 200

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 特表2009-517439(JP,A)

特表2010-510974(JP,A)

国際公開第2014/151106 (WO, A1)  
国際公開第2014/151945 (WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 233/00 - 233/32  
C 07 D 401/00 - 403/14  
C 07 D 409/00 - 409/14  
C 07 D 413/00 - 413/14  
C 07 D 417/00 - 417/14  
C 07 D 487/00 - 487/22  
A 61 K 31/00 - 31/80  
A 61 P 1/00 - 43/00  
C Aplus / REGISTRY (STN)