

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6712275号
(P6712275)

(45) 発行日 令和2年6月17日 (2020.6.17)

(24) 登録日 令和2年6月2日 (2020.6.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12	C S P
C O 7 D 405/12	(2006.01)	C O 7 D 405/12	
C O 7 D 413/12	(2006.01)	C O 7 D 413/12	
C O 7 D 417/12	(2006.01)	C O 7 D 417/12	
C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 O 4 H

請求項の数 53 (全 175 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-538593 (P2017-538593)
(86) (22) 出願日	平成28年1月21日 (2016.1.21)
(65) 公表番号	特表2018-502883 (P2018-502883A)
(43) 公表日	平成30年2月1日 (2018.2.1)
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/014365
(87) 国際公開番号	W02016/118774
(87) 国際公開日	平成28年7月28日 (2016.7.28)
審査請求日	平成31年1月18日 (2019.1.18)
(31) 優先権主張番号	62/106,571
(32) 優先日	平成27年1月22日 (2015.1.22)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	515352869
	マイオカーディア、インク
	アメリカ合衆国カリフォルニア州9408
	O. サウスサンフランシスコ、アラートン
	アベニュー333
(74) 代理人	100145403
	弁理士 山尾 憲人
(74) 代理人	100126778
	弁理士 品川 永敏
(74) 代理人	100156155
	弁理士 水原 正弘
(74) 代理人	100162695
	弁理士 釜平 双美

最終頁に続く

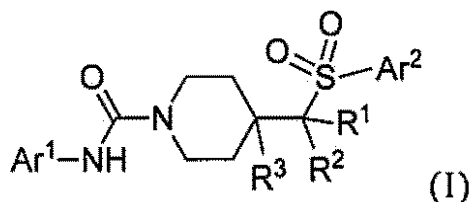
(54) 【発明の名称】 拡張型心筋症 (DCM) の処置のための4-メチルスルホニル置換ピペリジンウレア化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有する化合物:

【化1】



10

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

Ar¹は、少なくとも1個の窒素原子の環員を有する5~6員のヘテロアリールであり、1~3つのR^aにより場合により置換されており;Ar²は、1~5つのR^bにより場合により置換されている、5~10員のアリールまたはヘテロアリールであり;R¹およびR²は、それぞれ独立して、H、F、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ジュウテロアルキルおよびC₁~C₄ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーである; または場合により、R¹およびR²は一緒になって、1つまたは2つのFにより場合により置換されている、C₃~C₅炭素環式環を形成することができ;

20

R^3 は、H、F、OHおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

R^a はそれぞれ、ハロ、CN、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$ および $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 R^{a1} および R^{a2} はそれぞれ、Hおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるか、または場合により、 R^{a1} および R^{a2} は、窒素原子に結合している場合、一緒になって、4～6員環を形成する；または場合により、隣接環員上の2つの R^a 置換基は、一緒になって、O、NおよびSからなる群から選択される、0、1または2環員を有する5員または6員の環を形成し；

10

R^b はそれぞれ、ハロ、CN、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{COR}^{b1}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、 $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$ 、および5員または6員のヘテロアリールであって、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより場合により置換されているヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 R^{b1} および R^{b2} はそれぞれ、Hおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるか、または場合により R^{b1} および R^{b2} は、窒素原子に結合している場合、4～6員環を形成する；または場合により、隣接環員上の2つの R^b 置換基は、一緒になって、O、NおよびSからなる群から選択される、0、1または2環員を有する5員または6員の環を形成する、

20

前記化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

Ar^1 は、ピリジル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、イソチアジアゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、1～2つの R^a により場合により置換されている、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

Ar^2 は、フェニル、ピリジルおよびピラゾリルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、1～3つの R^b により場合により置換されている、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項4】

R^b は、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から選択される、請求項3に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

R^1 は、H、Fおよび CH_3 からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

R^2 は、H、Fおよび CH_3 からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項7】

R^1 および R^2 は、各々が結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン環またはシクロブタン環を形成する、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

R^1 および R^2 は、同一ではなく、 R^1 および R^2 の少なくとも1つは、Fおよび CH_3 から選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

R^1 および R^2 を有する炭素原子は、立体化学的に R 立体配置を有する、請求項8に記

50

載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

R^3 は、H または F である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

Ar^1 は、4 - ピリジニルであり、 Ar^2 は、1 ~ 3 つの R^b により場合により置換されているフェニルである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは、F である、請求項 11 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは、 CH_3 である、請求項 11 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

R^3 は H であり、 R^1 は CH_3 であり、 R^2 は F である、請求項 11 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

R^1 および R^2 を有する炭素原子は、立体化学的に R 立体配置を有する、請求項 14 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 16】

Ar^1 は、4 - ピリダジニルであり、 Ar^2 は、1 ~ 3 つの R^b により場合により置換されているフェニルである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは F である、請求項 16 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 18】

R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは CH_3 である、請求項 16 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 19】

R^3 は H であり、 R^1 は CH_3 であり、 R^2 は F である、請求項 16 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 20】

R^1 および R^2 を有する炭素原子は、立体化学的に R 立体配置を有する、請求項 19 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 21】

Ar^1 は、1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 5 - イルおよびチアゾール - 5 - イルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、1 つの R^a により場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 22】

R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは F である、請求項 21 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 23】

R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは CH_3 である、請求項 21 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 24】

R^3 は H であり、 R^1 は CH_3 であり、 R^2 は F である、請求項 21 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 25】

R^1 および R^2 を有する炭素原子は、立体化学的に R 立体配置を有する、請求項 24 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

Ar¹ は、イソキサゾリルであり、Ar² は、ピラゾリルであって、それらは 1 ~ 3 つの R^b により場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 27】

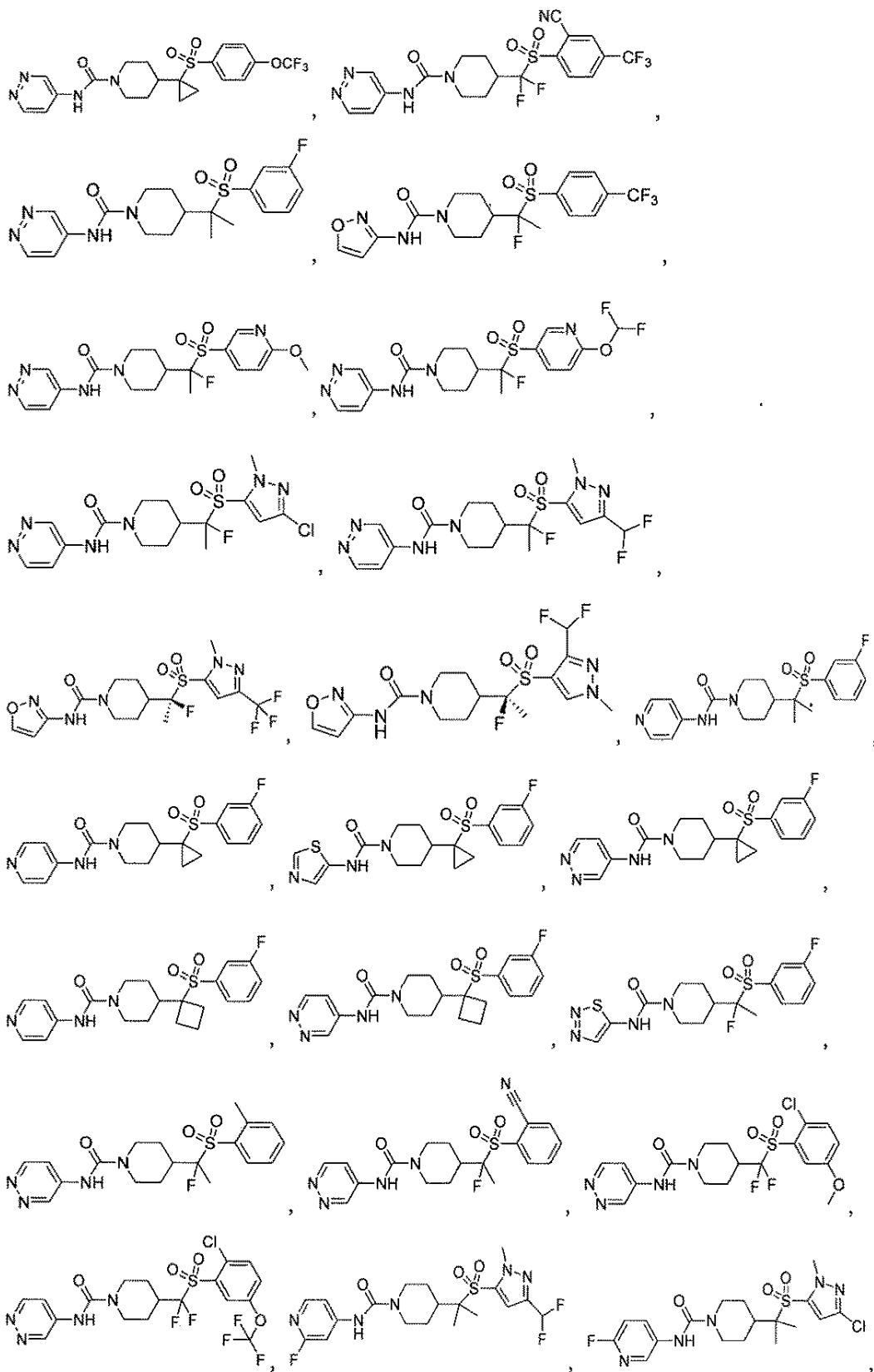
R³ は H であり、R¹ は CH₃ であり、R² は F である、請求項 26 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 28】

R¹ および R² を有する炭素原子は、立体化学的に R 立体配置を有する、請求項 27 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 29】

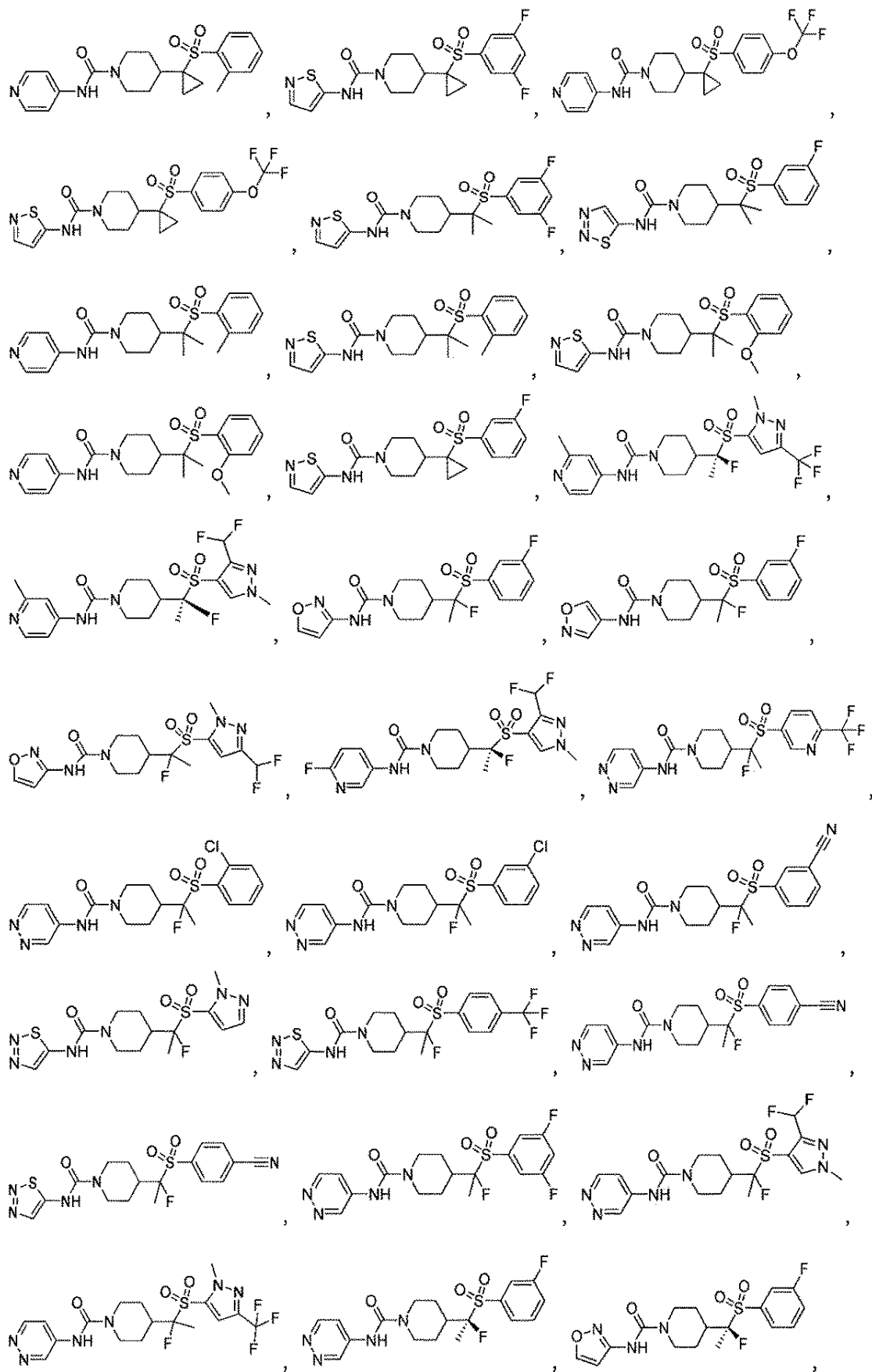
【化 2】



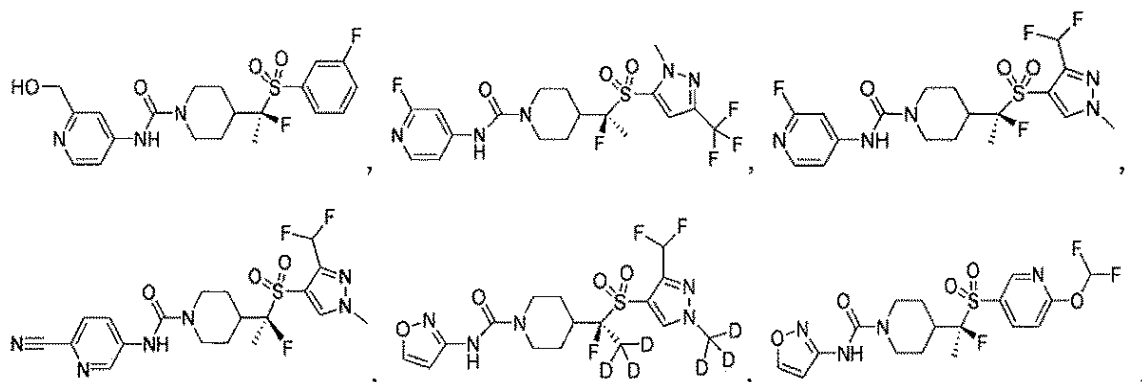
【化 3】



【化 4】



【化 5】

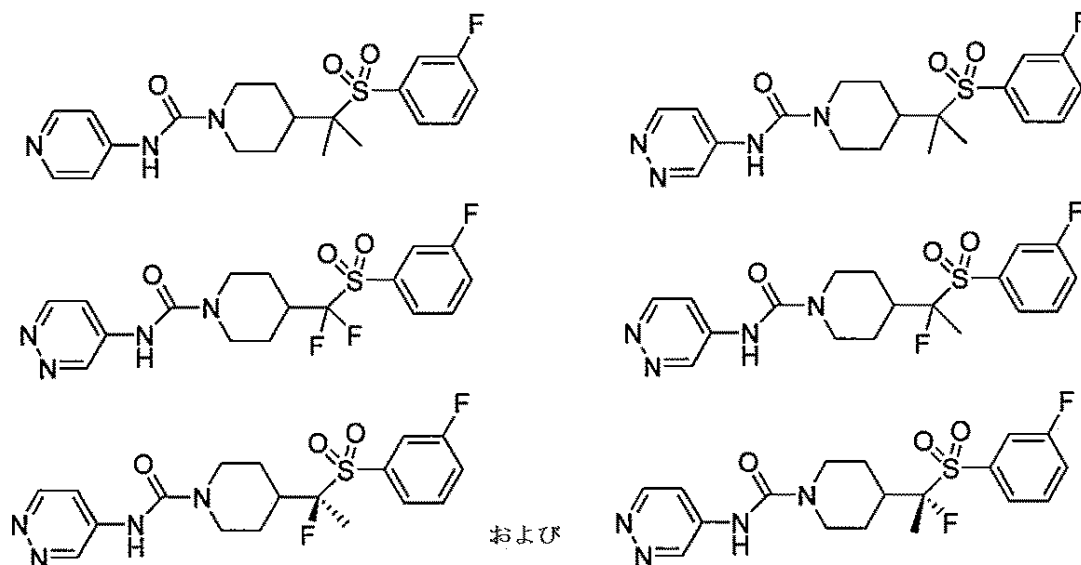


10

および薬学的に許容されるそれらの塩、
 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

【化 6】



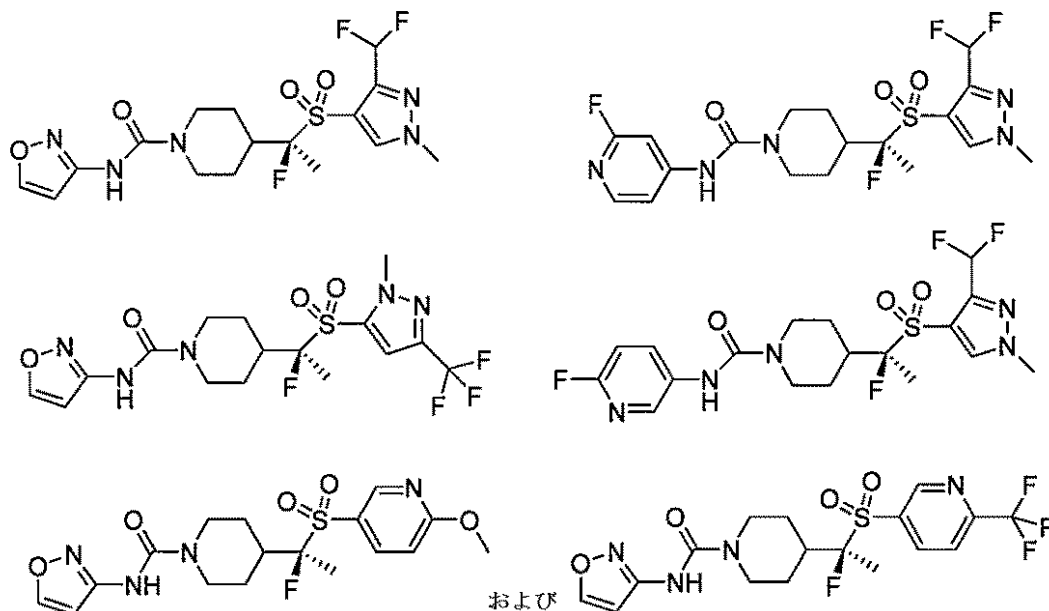
20

30

および薬学的に許容されるそれらの塩、
 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

【化 7】



10

および薬学的に許容されるそれらの塩、
 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

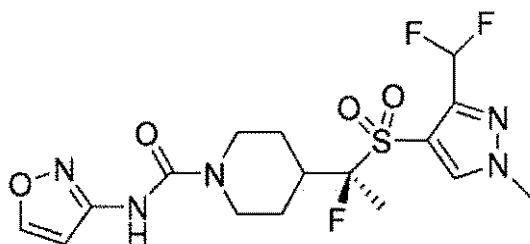
【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩、
 および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 3 3】

構造：

【化 7】



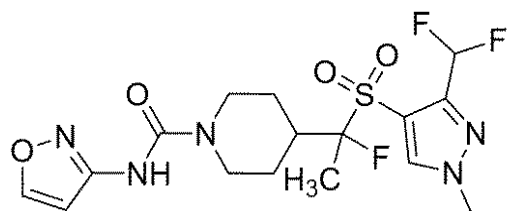
30

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 4】

構造：

【化 7】



40

を有する化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 5】

請求項 3 3 または 3 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、 および薬学的
 に許容される添加剤を含む、 医薬組成物。

50

【請求項 3 6】

拡張型心筋症（DCM）、またはDCMの病態生理学的特徴を有する心臓障害を処置するための、有効量の請求項 1 ～ 3 1 および 3 3 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、医薬組成物。

【請求項 3 7】

DCMの病態生理学的特徴を有する心臓障害が、収縮機能障害を有する障害または収縮予備量の低下である、請求項 3 6 記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

収縮機能障害、拡張機能障害、HFrEF、HFpEF、慢性心不全および急性心不全からなる群から選択される疾患または障害を処置するための、有効量の請求項 1 ～ 3 1 および 3 3 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、医薬組成物。

10

【請求項 3 9】

収縮機能障害を処置するための、有効量の請求項 3 3 または 3 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、医薬組成物。

【請求項 4 0】

HFrEFを処置するための、有効量の請求項 3 3 または 3 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、医薬組成物。

【請求項 4 1】

心不全を処置することを目的とする治療と組み合わせた；左心室収縮機能障害もしくは症状、または収縮機能障害による運動能力の低下を特徴とする、疾患または障害を処置するための、有効量の請求項 1 ～ 3 1 および 3 3 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、医薬組成物。

20

【請求項 4 2】

拡張型心筋症（DCM）、またはDCMに関連する病態生理学的特徴を有する心臓障害を処置するための、有効量の請求項 1 ～ 3 1 および 3 3 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、医薬組成物であって、心臓の神経ホルモン刺激を下方調節することにより心不全の進行を遅延させる、および心臓のリモデリングを防止しようとする治療；心筋収縮を刺激することによって心臓機能を改善する治療；および/または心臓の前負荷または心臓の後負荷を低減する治療と組み合わせ投与される、医薬組成物。

30

【請求項 4 3】

前記化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が、心臓の神経ホルモン刺激を下方調節することにより心不全の進行を遅延させて、心臓のリモデリングを防止しようとする治療と組み合わせられ、該治療用剤が、ACE阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）、α₁-遮断薬、アルドステロン受容体アンタゴニストまたは神経エンドペプチダーゼ阻害剤である、請求項 4 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が、心筋収縮を刺激することによって心臓機能を改善する治療と組み合わせられ、該治療用剤が陽性変力剤である、請求項 4 2 記載の医薬組成物。

40

【請求項 4 5】

陽性変力剤が、β₁-アドレナリンアゴニストまたはホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項 4 4 記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

β₁-アドレナリンアゴニストがドブタミンである、請求項 4 5 記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

ホスホジエステラーゼ阻害剤がミルリノンである、請求項 4 5 記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が、心臓の前負荷を低減する治療と組

50

み合わされ、該治療用剤が利尿薬である、請求項 4 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

該利尿薬がフロセミドである、請求項 4 8 記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が、心臓の後負荷を低減する治療と組み合わされ、該治療用剤が血管拡張薬である、請求項 4 2 記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

血管拡張薬が、カルシウムチャネル遮断薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、レニン阻害剤または平滑筋ミオシンモジュレーターである、請求項 5 0 記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

前記化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が、ベータ遮断薬と組み合わせて投与される、請求項 4 2 記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

有効量の請求項 3 3 または 3 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、DCMを治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体の内容が参照によって本明細書に組み入れられている、2015年1月22日に出願の米国仮特許出願第62/106,571号への優先権の利益を主張する。

【0002】

連邦政府により支援された研究および開発下で行われた発明に対する権利に関する記載
適用不可

【背景技術】

【0003】

拡張型心筋症（DCM）は、左心室の拡大および収縮機能障害（収縮異常）をもたらす、一群の心筋の障害を含む。DCMは、虚血性（冠動脈疾患に起因する）または非虚血性（心筋の一次疾患）に分類することができる。以降、DCMは、心筋の非虚血性一次疾患を言う。特定可能な原因（遺伝性を除く）を見出すことができない場合、DCMに「突発性」DCMの臨床診断を割り当てることができる。特発性DCMは、遺伝性の原因と特定することができるかどうかに応じて、さらに下位分類することができる。サルコメア遺伝子を含めた、30種を超える遺伝子の変異が、多様な一連の心筋タンパク質を攪乱して、DCM表現型を引き起こす。疫学的データにより、一般集団の2,500個体中約1個体が突発性DCMを有することが示されている。

【0004】

DCMを引き起こすサルコメア遺伝子の変異は、浸透度は高いが、臨床的重症度および臨床経過には広範囲の変動性が存在している。一部の遺伝子型は、一層悪性の経過を伴うが、同じ変異を有する家族間、および家族内でさえも、かなりの広範囲の幅広い変動性が存在する。DCMを有する多数の患者は、長期間、症状が最小限であるかまたは全くないことが報告されているが、DCMは、罹患率および死亡率のかなりの累積負荷を伴う進行性疾患である。DCMの顕著な特徴は、左心室の拡大、通常よりも形状が一層球状であること、および収縮機能の低下である。患者は、通常、心不全の症状：呼吸困難、起座呼吸、運動不耐性、疲労、腹部の不快感および食欲不振を示す。徴候には、洞頻脈、ギャロップリズム、僧帽弁逆流雑音、水泡音、頸静脈怒張、肝臓肥大、末梢性浮腫が含まれ、四肢の冷えも見られる。他の多くの障害と同様に、症状は、年齢と共に悪化する傾向がある。ペイシェントジャーニーは、非代償性心不全の場合、入院によって中断され、突然の不整脈死および心力不全に由来する死亡の場合、リスクが高まる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

診断は、患者の病歴および身体的検査に依存する。B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）またはそのN末端プロタンパク質（NT-proBNP）のような血漿バイオマーカーは、とりわけ、肺疾患の合併症に起因する心不全を区別する、DCMの診断および管理の一助となり得る。冠状動脈撮影法は、心不全が虚血病因によるものであるかを特定することができる。心内膜心筋生検は、DCMと、心筋炎、貯蔵症、サルコイドーシスまたはヘモクロマトーシスのような代替的な管理戦略を必要とする疾患過程とを区別することができる。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

10

【 0 0 0 6 】

医学的治療法は、依然としてDCMおよび心不全を有する患者における頼みの綱である。ベータ遮断薬、ACE阻害剤またはARB、ミネラルコルチコイド受容体遮断薬およびループ利尿薬は、心不全の症状の処置、ならびに心筋死および心不全による入院リスクの低下に対する標準的処置の選択肢であり続けている。30%未満の左室駆出分画を有する患者用の埋め込み型除細動器（ICD）は、突然の不整脈死を低減することができる。さらに、心臓再同期治療（CRT）により、選択患者における心不全に罹患しない生存率を改善することが示された。これらの介入にもかかわらず、心不全の罹患率および死亡率は依然として高く、心不全による入院は、依然として、高齢者における入院の最も一般的な理由となっている。本発明は、DCMおよび関連心臓病の処置を改善するために満たされていない必要性を改善する新規治療剤および方法を提供する。

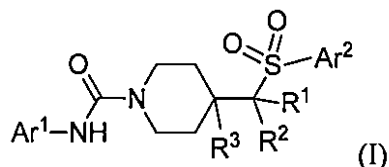
20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

一態様では、式（I）を有する化合物：

【 化 1 】



30

または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【 0 0 0 8 】

式（I）では、Ar¹は、少なくとも1個の窒素原子の環員を有する5～6員のヘテロアリールであり；1～3つのR^aにより場合により置換されている。Ar²は、1～5つのR^bにより場合により置換されている、5～10員のアリールまたはヘテロアリールである。記号R¹およびR²は、それぞれ独立して、H、F、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ジユウテロアルキルおよびC₁～C₄ハロアルキルから選択されるメンバーであり；または場合により、R¹およびR²は一緒になって、1つまたは2つのFにより場合により置換されている、C₃～C₅炭素環式環を形成することができる。記号R³は、H、F、OHおよびC₁～C₄アルキルから選択されるメンバーを表す。

40

【 0 0 0 9 】

Ar¹およびAr²のそれぞれの置換基は、以下の通りである：R^aはそれぞれ、ハロ、CN、ヒドロキシル、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄ヒドロキシアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、-COR^{a1}、-CO₂R^{a1}、-SO₂R^{a1}、-SO₂NR^{a1}R^{a2}および-CONR^{a1}R^{a2}からなる群から独立して選択され、ここで、R^{a1}およびR^{a2}はそれぞれ、HおよびC₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択されるか、または場合により、R^{a1}およびR^{a2}は、窒素原子に結合している場合、一緒になって、4～6員環を形成する；または場合により、隣接環員上の2つのR^a置換基は、一緒になって、O、NおよびSから選択

50

される、0、1または2環員を有する5員または6員の環を形成し； R^b はそれぞれ、ハロ、CN、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-COR^{b1}$ 、 $-CO_2R^{b1}$ 、 $-SO_2R^{b1}$ 、 $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-CONR^{b1}R^{b2}$ 、および5員または6員のヘテロアリールであって、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより場合により置換されているヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 R^{b1} および R^{b2} はそれぞれ、Hおよび $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるか、または場合により R^{b1} および R^{b2} は、窒素原子に結合している場合、4～6員環を形成する；または場合により、隣接環員上の2つの R^b 置換基は、一緒になって、O、NおよびSから選択される、0、1または2環員を有する5員または6員の環を形成する。

10

【0010】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される添加剤を含有する医薬組成物を提供する。

【0011】

別の態様では、本発明は、拡張型心筋症を処置する方法を提供する。本方法は、それを必要とする対象に、本明細書に記載されている、有効量の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。

【図面の簡単な説明】

【0012】

20

【図1A】本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容される塩の合成に関する経路の概要を示す図である。

【図1B】本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容される塩の合成に関する経路の概要を示す図である。

【図1C】本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容される塩の合成に関する経路の概要を示す図である。

【図1D】本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容される塩の合成に関する経路の概要を示す図である。

【図1E】本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容される塩の合成に関する経路の概要を示す図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0013】

I. 一般

一連の4-メチルスルホニル置換ピペリジンウレアおよび薬学的に許容されるその塩が、ミオシンからのリン酸放出を増強することにより、収縮期の延長または拡張期の短縮を起こすことなく、収縮性を高めることが見出された。こうして、本化合物は、DCM患者における収縮機能を改善すること、すなわち労作性呼吸困難を弱くし、および多くの場合、疾患を併発する疲労を克服する一助となることを可能にする。本化合物はまた、心拍出量を低減させることを特徴とする、他の心臓障害を処置するために使用することもできる。

40

【0014】

II. 定義

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」とは、示されている炭素原子数を有する、直鎖または分岐の飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキルは、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 7$ 、 $C_1 \sim 8$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ および $C_5 \sim 6$ のような任意の炭素数を含むことができる。例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキルには、以下に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどが含まれる。アルキルとは、以下に限定されないが、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのような最大20個の炭素原

50

子を有するアルキル基を指すことができる。特に明記されない限り、アルキル基は無置換である。「置換アルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される1つまたはそれ以上の部分により置換されている。

【0015】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」とは、3～12個の環原子、または示されている原子数を含有する、飽和または部分的に不飽和な、単環式環、縮合二環式環または架橋多環式環構造 (assembly) を指す。シクロアルキルは、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 6$ 、 $C_5 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 8$ 、 $C_4 \sim 8$ 、 $C_5 \sim 8$ および $C_6 \sim 8$ のような、任意の炭素数も含むことができる。飽和単環式シクロアルキル環には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルが含まれる。飽和二環式および多環式シクロアルキル環には、例えば、ノルボルナン、[2.2.2]ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレンおよびアダマンタンが含まれる。シクロアルキル基はまた、部分的に不飽和であり、環中の1つまたはそれ以上の二重結合を有することもできる。部分的に不飽和な、代表的なシクロアルキル基には、以下に限定されないが、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン(1,3-および1,4-異性体)、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン(1,3-、1,4-および1,5-異性体)、ノルボルネンおよびノルボルナジエンが含まれる。特に明記されていない限り、シクロアルキル基は無置換である。「置換シクロアルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される1つまたはそれ以上の部分により置換されている。

【0016】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキル」とは、3～12環員、およびN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する飽和環系を指す。以下に限定されないが、B、Al、SiおよびPを含めた、追加のヘテロ原子が、ヘテロシクロアルキル基中に存在することもできる。ヘテロ原子は、酸化されて、以下に限定されないが、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ のような部分を形成することができる。ヘテロシクロアルキル基は、3～6、4～6、5～6または4～7環員のような、任意の環原子数も含むことができる。1、2、3もしくは4、または1～2、1～3、1～4、2～3、2～4もしくは3～4のような、ヘテロ原子の任意の好適な数がヘテロシクロアルキル基に含まれる。ヘテロシクロアルキル基の例には、以下に限定されないが、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、キヌクリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン(1,2-、1,3-および1,4-異性体)、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサン(テトラヒドロピラン)、オキセパン、チイラン、チエタン、チオラン(テトラヒドロチオフエン)、チアン(テトラヒドロチオピラン)、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンまたはジチアンが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は無置換であるが、一部の実施形態では、置換されているとして記載することができる。「置換ヘテロシクロアルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される1つまたはそれ以上の部分により置換されている。

【0017】

用語「アリール」または「芳香族環」は、特に明記されていない限り、単環、または一緒に縮合されているまたは共有結合で連結されている多環(最大、3つの環)とすることができる、ポリ不飽和の、通常、芳香族炭化水素基を意味する。アリール基の非限定例には、フェニル、ナフチルおよびビフェニルが含まれる。

【0018】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」とは、5～16個の環原子を含有する、単環式または縮合二環式または三環式芳香族環構造を指し、ここで、1～5個の環原子は、N、OまたはSのようなヘテロ原子である。以下に限定されないが、B、Al、S

i および P を含めた、追加のヘテロ原子が、ヘテロアリアル基に存在することもできる。ヘテロ原子は、酸化されて、以下に限定されないが、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ のような部分を形成することができる。ヘテロアリアル基は、5～6、5～8、6～8、5～9、5～10、5～11 または 5～12 環員のような、任意の環原子数も含むことができる。1、2、3、4 または 5 または 1～2、1～3、1～4、1～5、2～3、2～4、2～5、3～4 または 3～5 のような、ヘテロ原子の任意の好適な数はヘテロアリアル基に含まれる。ヘテロアリアル基は、5～8 環員および 1～4 個のヘテロ原子、または 5～8 環員および 1～3 個のヘテロ原子、または 5～6 環員および 1～4 個のヘテロ原子、または 5～6 環員および 1～3 個のヘテロ原子を有することができる。ヘテロアリアル基の例には、以下に限定されないが、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、10 トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3-, 1, 2, 4- および 1, 3, 5- 異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールが含まれる。ヘテロアリアル基は無置換であるが、一部の実施形態では、置換されているものとして記載することができる。「置換ヘテロアリアル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択される 1 つまたはそれ以上の部分により置換されている。

【0019】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」とは、結合点にアルキル基を結合させる酸素原子を有するアルキル基：すなわちアルキル-O-を指す。アルキル部分に関する20 と、アルコキシ基は、 C_1-6 または C_1-4 のような任意の適切な炭素原子数を有することができる。アルコキシ基には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、ブトキシ、2-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどが含まれる。アルコキシ基は無置換であるが、一部の実施形態では、置換されているものとして記載することができる。「置換アルコキシ」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、シアノおよびアルコキシから25 選択される 1 つまたはそれ以上の部分により置換されている。

【0020】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ」および「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。30

【0021】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される」とは、本発明の化合物と適合可能な物質、および本化合物と一緒に製剤化される他の任意の成分を指す。さらに、薬学的に許容される物質は、該物質のレシピエントに有害ではない。

【0022】

本明細書で使用する場合、用語「塩」とは、本発明の化合物の酸塩または塩基塩を指す。薬学的に許容される塩は、例えば、無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸など)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など)、および四級アンモニウムイオンから誘導することができる。薬学的に許容される塩は、非毒性であることが理解される。適切な薬学的に許容される塩に関する追加情報は、参照によって本明細書に組み入れられている、Remington's Pharmaceutical Sciences、40 第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985年に見出すことができる。

【0023】

化合物の中性形態は、塩を、塩基または酸と接触させて、親化合物を従来的な方法で単離することにより生成することができる。本化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度のよう45 な、ある種の物理特性の面で様々な塩形態とは異なるが、そうでない場合、本発明の目的では、本化合物の親形態と等価である。

【0024】

ある種の本発明の化合物は、不斉炭素原子(光学中心)または二重結合を有する；ラセ50

ミ体、ジアステレオマー、幾何学的異性体、位置異性体および個々の異性体（例えば、個別の鏡像異性体）はすべて、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。立体化学の記載が示されている場合、異性体の1つが存在し、その他の異性体を実質的に不含である、化合物を指すことが意図される。別の異性体が「実質的に不含である」は、示されている立体化学中心において、2つの異性体が少なくとも70/30の比、より好ましくは80/20、90/10または95/5またはそれ超であることを示す。一部の実施形態では、異性体の1つは、少なくとも99%の量で存在するであろう。

【0025】

本発明の化合物は、こうした化合物を構成する1個またはそれ以上の原子において、原子同位体を非天然比で含有することもできる。同位体の非天然比は、問題の原子が、天然に見出される量から100%を構成する量までの範囲として定義することができる。例えば、本化合物は、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) または炭素-14 (^{14}C) のような放射性同位体、またはジウテリウム (^2H) もしくは炭素-13 (^{13}C) のような非放射性同位体を取り込んでいてもよい。このような同位体変形体は、本出願内のどこかで記載されているものに対して、さらなる利用性を提供することができる。例えば、本発明の化合物の同位体変形体は、以下に限定されないが、診断および/もしくはイメージング試薬、または細胞毒性/放射毒性治療剤を含めた、追加的な利用性を見出すことができる。さらに、本発明の化合物の同位体変形体は、処置の最中の安全性の向上、認容性または効能に寄与することが可能な、薬物動態特性および薬力学特性を改変することができる。本発明の化合物の同位体変形体はすべて、放射活性であるかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ジウテロアルキルのように具体的に言及される場合、この用語は、示されている炭素原子数、および1個からパージウテリオ形態の数のジウテリウムにより置きかえられている水素原子を有するアルキル基を指し、この場合、ジウテリウム置換は、ジウテリウムが天然存在度を超える、すなわち、通常、50%、60%、70%、80%、90%、95%またはこれ超のジウテリウム置換となる。 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ジウテロアルキルの例は、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$ などである。

【0026】

本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」とは、本発明の化合物、本明細書において定義されている添加剤、および指定された量の他の任意選択的な成分、ならびに指定量の指定されている成分の組合せから直接的または間接的に由来する任意の生成物を含む、生成物を指す。

【0027】

本明細書で使用する場合、用語「添加剤」とは、対象への活性剤の投与の一助となる物質を指す。本発明において有用な医薬品用添加剤には、以下に限定されないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味剤、着香剤および着色剤が含まれる。当業者は、他の添加剤が本発明において有用となり得ることを認識する。

【0028】

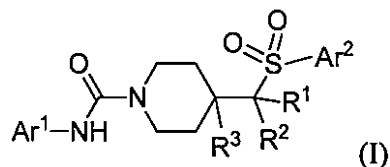
本明細書で使用する場合、用語「処置する (treat)」、「処置している (treating)」および「処置 (treatment)」とは、軽減のような客観的または主観的なパラメータのいずれか；寛解；症状の低減；病理、損傷、状態または症状を患者によって一層耐容可能にする；病理、損傷、状態もしくは症状の頻度または期間の低下；または一部の状況では、病理、損傷、状態または症状の発症の予防を含めた、拡張型心筋症に関連する処置または病理、損傷、状態もしくは症状の改善における成功の任意の徴候を指す。処置または改善は、例えば、身体的検査の結果を含めた、いかなる客観的または主観的パラメータに基づくことができる。

【0029】

III. 化合物

一態様では、式：

【化 2】



または薬学的に許容されるその塩を有する化合物が本明細書において提供され、式中、 Ar^1 は、少なくとも 1 個の窒素原子の環員を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリールであり、1 ~ 3 つの R^a により場合により置換されており；

Ar^2 は、1 ~ 5 つの R^b により場合により置換されている、5 ~ 10 員のアリールまたはヘテロアリールであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、H、F、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ジュウテロアルキルおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーである；または場合により、 R^1 および R^2 は一緒になって、1 つまたは 2 つの F により場合により

置換されている、 $C_3 \sim C_5$ 炭素環式環を形成することができ；

R^3 は、H、F、OH および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

R^a はそれぞれ、ハロ、CN、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $-COR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-SO_2R^{a1}$ 、 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ および $-CONR^{a1}R^{a2}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 R^{a1} および R^{a2} はそれぞれ、H および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるか、または場合により、 R^{a1} および R^{a2} は、窒素原子に結合している場合、一緒になって、4 ~ 6 員環を形成する；または場合により、隣接環員上の 2 つの R^b 置換基は、一緒になって、O、N および S から選択される、0、1 または 2 環員を有する 5 員または 6 員の環を形成する；および

R^b はそれぞれ、ハロ、CN、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-COR^{b1}$ 、 $-CO_2R^{b1}$ 、 $-SO_2R^{b1}$ 、 $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-CONR^{b1}R^{b2}$ 、および 5 員または 6 員のヘテロアリールであって、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより場合により置換されているヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 R^{b1} および R^{b2} はそれぞれ、H および $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択されるか、または場合により R^{b1} および R^{b2} は、窒素原子に結合している場合、4 ~ 6 員環を形成する；または場合により、隣接環員上の 2 つの R^b 置換基は、一緒になって、O、N および S から選択される、0、1 または 2 環員を有する 5 員または 6 員の環を形成する。

【0030】

一部の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 Ar^1 は、ピリジル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、イソチアゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^a により場合により置換されている。

【0031】

他の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 Ar^2 は、フェニル、ピリジルおよびピラゾリルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、1 ~ 3 つの R^b により場合により置換されている。これらの実施形態の一部では、 R^b は、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシからなる群から選択される。

【0032】

さらに他の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 R^1 は、H、F および CH_3 からなる群から選択される。

【0033】

さらに他の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 R^2 は、H、F および CH_3 からなる群から選択される。

【0034】

一部の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 R^1 および R^2 は、各々が結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン環またはシクロブタン環を形成する。

【0035】

他の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 R^1 および R^2 は、それぞれ F である。

【0036】

他の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 R^1 R^2 であり、 R^1 または R^2 の一方は、F および CH_3 から選択されて、四級キラル中心を形成する。

【0037】

他の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 R^1 R^2 であり、 R^1 または R^2 の一方は、F および CH_3 から選択されて、R 立体配置を有する、四級キラル中心を形成する。

【0038】

さらに他の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 R^3 は、H または F である。

【0039】

一部の特定の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 Ar^1 は、4 - ピリジニルであり、 Ar^2 は、1 ~ 3 つの R^b により場合により置換されているフェニルである。さらに他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは、F である。さらに他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 は CH_3 であり、 R^2 は F である。

【0040】

他の特定の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 Ar^1 は、4 - ピリダジニルであり、 Ar^2 は、1 ~ 3 つの R^b により場合により置換されているフェニルである。さらに他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは、F である。さらに他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 は CH_3 であり、 R^2 は F である。

【0041】

さらに別の特定の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 Ar^1 は、オキサゾール - 5 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 5 - イルおよびチアゾール - 5 - イルからなる群から選択され、それらのそれぞれは、1 つの R^a により場合により置換されている。さらに他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは、F である。さらに他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 および R^2 のそれぞれは、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^1 は CH_3 であり、 R^2 は F である。

【0042】

他の選択された実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供され、 R^1 および R^2 は、同一であり、 R^1 および R^2 の少なくとも 1 つは、F または CH_3 であり、R 立体配置を有する R^1 および R^2 を有する炭素原子においてキラル中心を形

10

20

30

40

50

成する。

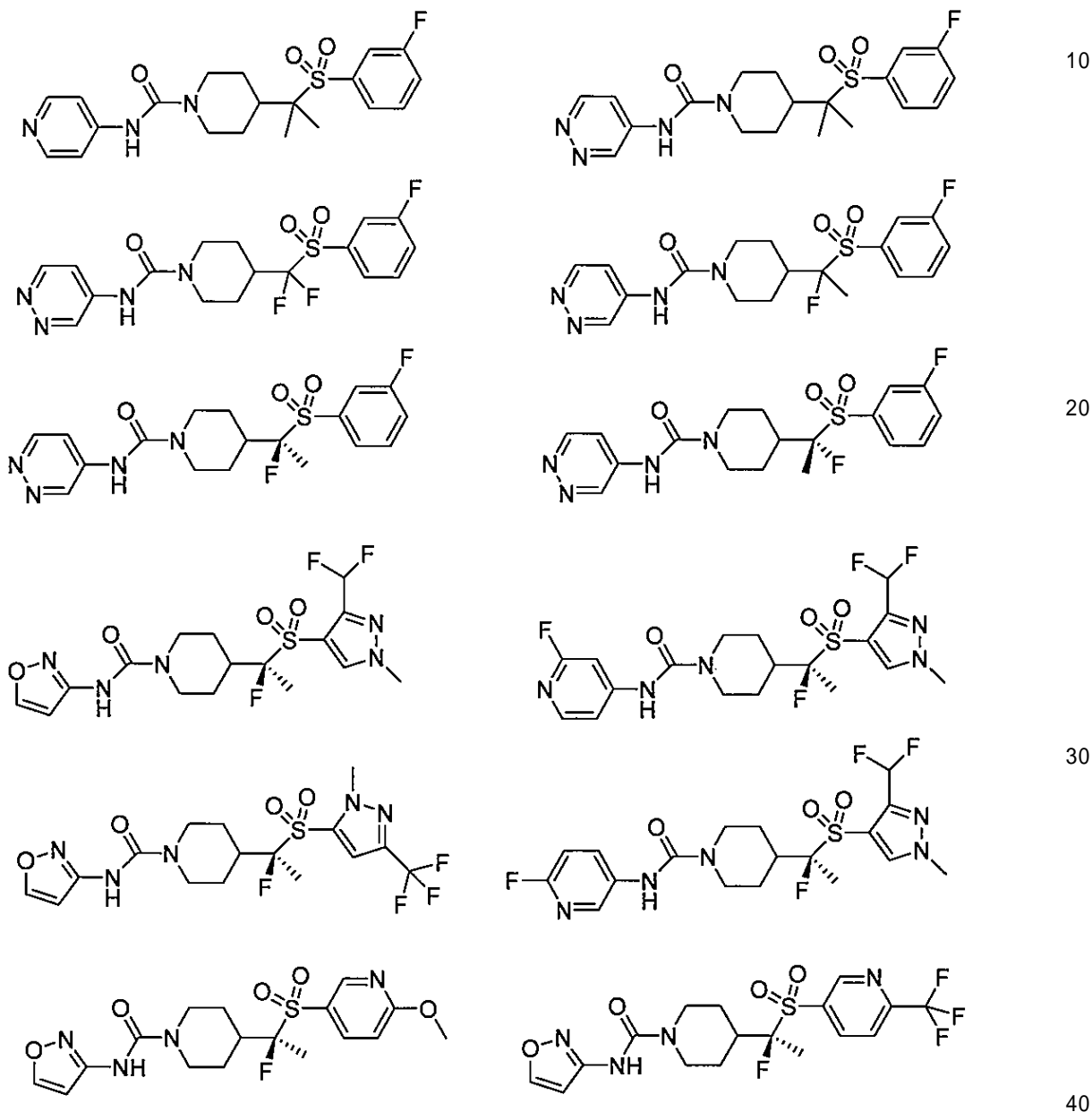
【0043】

一部の選択された実施形態では、表2から選択され、かつ活性レベルが++または++ +を有する、式Iの化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が提供される。

【0044】

一部の実施形態では、以下：

【化3】



から選択される、式Iの化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が提供される。

【0045】

本明細書において提供される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、上で列挙されている Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^b 、 R^{b1} および R^{b2} の基の任意の組合せを有することができる。 R^2 に関して列挙されている選択される実施形態は、例えば、 R^1 に関して列挙されている選択された実施形態のいずれかと組み合わせることができ、ひいては、 R^1 は、 R^3 または Ar^1 または Ar^2 について列挙されている選択された実施形態のいずれかと組み合わせることができる。

【0046】

式(I)の化合物は、図1A、1Bおよび1Cにおいて一般に概略されている方法によって、または実施例に提示されている通りおよび表1に概略されている通り、製造することができる。当業者は、本発明の化合物は、実施例に提示されている変換に関する置換として、例えば、LaRock(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、Wiley、1999年)に記載されている変換を含めた、他の合成方法を使用して製造することができることを認識している。

【0047】

IV. 組成物

別の態様では、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される添加剤を含有する医薬組成物が、本明細書において提供される。本組成物は、ヒトおよび他の対象における拡張型心筋症の処置に有用である。

【0048】

本明細書において提供されている化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与するための医薬組成物は、単位剤形で都合よく提供され、製剤および薬物送達の技術において公知の任意の方法によって製造することができる。方法はすべて、活性剤を1種またはそれ以上の補助成分を含有する担体と一緒にする工程を含む。一般に、本医薬組成物は、活性成分を、液体担体もしくは微粉碎固体担体、またはそれらの両方とを均一かつ緊密に一緒にし、次に、必要な場合、この生成物を所望の製剤に成形することにより製造される。本医薬組成物では、活性剤は、一般に、心筋収縮性を十分に向上する(すなわち、DCMにおける収縮機能障害を改善する)、および拡張期における、左心室弛緩を改善するまたは悪化させない、十分な量で含まれる。このような弛緩の改善は、拡張型心筋症の症状、および駆出率が保たれた心不全(HFpEF)のような、拡張機能障害の他の病因を緩和することができる。上記の弛緩の改善はまた、冠動脈血流量の障害を引き起こす拡張機能障害の作用を改善し、狭心症および虚血性心疾患における補助剤として、拡張機能障害を改善することができる。上記の弛緩の改善はまた、虚血性心疾患、または例えば、心筋梗塞、心臓弁膜症もしくは全身性高血圧症に由来する慢性的な排出量もしくは圧力の過負荷による、DCMおよび左心室機能障害の他の原因における健康に有益な左心室リモデリングに恩恵をもたらすこともできる。

【0049】

活性成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁剤、分散性散剤または粒剤、エマルション剤、硬質または軟質カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、溶液剤、口内パッチ剤、経口ゲル剤、咀嚼ガム剤、チュアブル錠、起泡性散剤および起泡性錠剤としての、経口使用に好適な形態にあってもよい。経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造に関する技術に公知の任意の方法に従って製造することができ、このような組成物は、医薬品として洗練された、口当たりのよい調製物が得られるよう、甘味剤、着香剤、着色剤、抗酸化剤および保存剤からなる群から選択される1つまたはそれ以上の作用剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容される添加剤との混合物中に活性成分を含有する。これらの添加剤は、例えば、セルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばPVP、セルロース、PEG、デンプン、ゼラチンまたはアカシアおよび滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのような不活性賦形剤とすることができる。錠剤をコーティングしなくてもよく、または、錠剤は、腸溶コーティングする、もしくはそうでない場合、胃腸管における崩壊および吸収を遅延させ、それによってより長期間にわたる持続作用をもたらすよう、公知の技法によってコーティングすることができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を使用することができる。錠剤はまた、制御放出するために、等張性治療錠剤を形成するようコーティングすることもできる。

【 0 0 5 0 】

経口使用向け製剤も、硬質ゼラチンカプセル剤として提供され、この場合、活性成分は、不活性固体賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合され、または軟質カプセル剤として提供され、この場合、活性成分は、水または油性媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィンまたはオリーブ油と混合される。さらに、エマルションは、オイルのような非水混和性成分を用いて製造することができ、モノ - ジグリセリド、PEGエステルなどのような界面活性剤を用いて安定化される。

【 0 0 5 1 】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な添加剤との混合物中に、活性物質を含有する。このような添加剤は、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ - プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル - ピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムである；分散剤または湿潤剤は、天然のリン脂質、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシ - エチレンステアレート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレートのような脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレートとすることができる。水性懸濁液はまた、1種またはそれ以上の保存剤、例えば、p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn - プロピル、1種またはそれ以上の着色剤、1種またはそれ以上の着香剤、およびスクロースまたはサッカリンのような1種またはそれ以上の甘味剤を含有することもできる。

【 0 0 5 2 】

油状懸濁液は、植物性油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油中、または流動パラフィンのような鉱物油中に、活性成分を懸濁させることにより製剤化することができる。油状懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜ロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有してもよい。上記で説明したもののような甘味剤、および香味剤を添加して、口当たりのよい経口用調製物を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存することができる。

【 0 0 5 3 】

水の添加による水性懸濁液の製造に好適な分散性散剤および粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1種またはそれ以上の保存剤との混合物中の活性成分をもたらす。適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤は、既に上述したものによって例示される。さらなる添加剤、例えば、甘味剤、香味剤および着色剤も存在していてもよい。

【 0 0 5 4 】

本明細書において提供されている医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形態であってもよい。油相は、植物性油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱物油、例えば、流動パラフィンもしくはこれらの混合物とすることができる。適切な乳化剤は、天然のガム、例えばアカシアガムまたはトラガカントガム、天然のリン脂質、例えばダイズ、レシチン、および脂肪酸とヘキシトール無水物とに由来するエステルまたは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、および前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンとすることができる。エマルションは、甘味剤および着香剤も含有することができる。

【 0 0 5 5 】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースと共に製剤化される。このような製剤は、粘滑剤、保存剤、ならびに着香剤および着色剤を含有してもよい。経口用溶液剤は、例えば、シクロデキストリン、PEGおよび界面活性剤と組み合わせて製造することができる。

【 0 0 5 6 】

本医薬組成物は、滅菌の注射可能な水性または油性懸濁剤の形態とすることができる。

この懸濁剤は、上記の好適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。滅菌注射可能な調製物は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液剤としての、非毒性の非経口的に許容可能な賦形剤または溶媒中の滅菌の注射溶液剤または懸濁剤であってもよい。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として、都合よく使用される。この目的に関する、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含めた、任意の無刺激性不揮発性油も使用することができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸が、注射剤の製造に使用される。

【0057】

本明細書において提供される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩はまた、薬物を直腸投与するための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬剤を、通常の温度において固体であるが、直腸温度において液体である、好適な非刺激性添加剤と混合することにより製造することができ、したがって、直腸内で溶融し、薬物を放出する。このような物質には、カカオ脂およびポリエチレングリコールが含まれる。さらに、本化合物は、溶液剤または軟膏剤による眼送達によって投与することができる。さらに、イオントフォーシスパッチ剤などにより、対象化合物の経皮送達を実施することができる。局所使用の場合、本明細書において提供される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する、クリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤または懸濁剤などが使用される。本明細書で使用する場合、局所施用はまた、口腔洗浄剤およびうがい剤の使用を含むことが意図される。

【0058】

本発明の化合物はまた、標的可能な薬物担体に好適なポリマーである担体に結合することもできる。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシ-プロピル-メタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチル-アスパルトアミド-フェノールまたはパルミトイル残基により置換されているポリエチレンオキシド-ポリリシンを含むことができる。さらに、本明細書において提供される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸とのコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーのような、薬物の制御放出を実現するのに有用な生分解性ポリマーである、担体と結合することができる。ポリマーおよび半透過性ポリマーマトリックスは、バルブ、ステント、チューブ、補綴物などのような成形物品へと形成することができる。

【0059】

V. 心臓障害を処置する方法

DCMをもたらす変異は、ミオシン機構に大きな逸脱を引き起こす。これらの変異は、ミオシン遺伝子におけるそれらの位置に応じて、異なる機構によりその作用を発揮する。いかなる特定の理論により拘泥されることを望むものではないが、本明細書において提供されている化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、シス（同一の特定機能を発揮することによる）またはトランス（相補的機能を改変することによる）のどちらかで、サルコメアタンパク質の変異体に直接結合して、その機能異常を修正することができると考えられる。こうして、本明細書において提供されている化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、DCMに関連する低収縮および/または弛緩の障害を打ち消すことにより、この疾患の患者に治療的利益を実現することができる。さらに、収縮機能を高めるこれらの化合物は、症状および/または臨床的転帰が収縮機能障害（左側または右側の心不全）または収縮予備量の低下（例えば、HFpEF）に起因する、幅広いスペクトルの障害を処置する見込みを保持する。

【0060】

したがって、本発明は、拡張型心筋症（DCM）、または収縮機能障害による障害もしくは収縮予備量の低下のような、DCMに関連する1つまたはそれ以上の病態生理学的特

10

20

30

40

50

徴を有する心臓障害を処置する方法を提供する。本方法は、それを必要とする対象に、本明細書に提供されている、有効量の化合物を投与するステップを含む。

【0061】

本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、単に症状の軽減よりも、DCMおよび他の疾患の自然の経過(natural history)を改変することができる。DCM患者への臨床的利益を与える機構は、実証可能な遺伝的影響を伴って、または伴わないで、類似の病態生理学を共有する心臓疾患の別の形態を有する患者に展開することができる。例えば、心室収縮を改善することによる、DCMに対する有効な処置はまた、収縮機能障害を特徴とするより幅広い集団においても有効となり得る。本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、状態の根本原因を特異的に標的とすることができるか、または別の下流経路に作用することができる。したがって、本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩はまた、駆出率の低下を伴う心不全(HFrEF)、HFpEF、慢性うっ血性心不全、急性心不全、右側(または右心室)心不全、心原性ショック、および心臓手術後の強心補助を患う患者に利益をもたらすことができる。本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、以下の患者セグメント：突発型拡張型心筋症、遺伝的に定義されるまたは家族性拡張型心筋症、虚血性または梗塞後心筋症、ウイルス性心筋症または心筋炎、中毒性心筋炎(例えば、アントラサイクリン抗がん治療後)、代謝性心筋症(酵素補充療法との組み合わせ)、拡張期心不全(収縮予備量の減量を伴う)、肺高血圧症による右心不全、およびオンバイパス心血管手術による心室機能障害における心臓機能を潜在的に改善することができる。本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩はまた、虚血、または排出量もしくはは圧力過負荷；例えば、心筋梗塞、慢性僧帽弁閉鎖不全、慢性大動脈弁狭窄症または慢性全身性高血圧症による、左心室機能障害の健康に有益な心室の逆リモデリングを促進することもできる。化合物は、左心室の充填圧を低下させることにより、呼吸困難の症状を改善し、肺浮腫および呼吸不全のリスクを低減することができる。機能性僧帽弁閉鎖不全の低減もしくはは除去、および/または左心房圧の低下は、発作性または持続性心房細動のリスクを低下することができ、それに伴い、以下に限定されないが、大脳動脈塞栓性発作(cerebral arterial embolic stroke)を含めた、動脈血栓塞栓性合併症の不随リスクを低減する。本化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、DCMに伴う慢性虚血状態の重症度を軽減することができ、それにより、埋め込み型除細動器(頻繁なおよび/または繰り返されるICD作動)を有する患者における心臓突然死(SCD)もしくははその等価なもののリスク、および/または潜在的に毒性の抗不整脈薬の必要性を低減する。本化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、それらの付随する潜在毒性、薬物間相互作用、および/または副作用を伴う併用薬の必要性を低減またはなくす上で有用となり得る。本化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、間質性心筋線維症を軽減する、および/またはその進行を遅延させる、左室硬直(left ventricular stiffness)および拡張機能障害を抑止または反転させることができる。

【0062】

本明細書において提供される本化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、処理される疾患および対象の状態に応じて、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射または注入、皮下注射またはインプラント)により、埋め込み(例えば、化合物がステントデバイスに結合されている場合として)により、吸入スプレー、経鼻、膣、直腸、舌下または局所投与経路により投与することができ、単独で、または各投与経路に適した慣用的な非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する、好適な投与量単位製剤中で一緒に製剤化することができる。

【0063】

拡張期の弛緩の障害のない、心室収縮の改善を必要とする状態の処置または予防において、適切な投与量レベルは、一般に、1日あたり患者の体重1kgあたり約0.001~100mgであり、これは、単回用量または多回用量で投与することができる。好ましくは、投与量レベルは、1日あたり約0.01~約25mg/kg；より好ましくは、1日

10

20

30

40

50

あたり約 0.05 ~ 約 10 mg / kg である。好適な投与量レベルは、1 日あたり約 0.01 ~ 25 mg / kg、1 日あたり約 0.05 ~ 10 mg / kg、または 1 日あたり約 0.1 ~ 5 mg / kg となり得る。この範囲内では、投与量は、1 日あたり、0.005 ~ 0.05、0.05 ~ 0.5 または 0.5 ~ 5.0 mg / kg とすることができる。経口投与に關すると、本組成物は、1.0 ~ 1000 ミリグラムの活性成分、特に、処置される患者への投与量の症候性調節のために、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 および 1000.0 ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で好ましくは提供される。本化合物は、1 日あたり、1 ~ 4 回、好ましくは 1 日 1 回または 2 回のレジメンで投与することができる。

10

【0064】

しかし、任意の特定の患者に対する投与の具体的な用量レベルおよび頻度は、さまざまとなり得、使用される具体的な化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用の長さ、対象の年齢、体重、遺伝的特徴、一般的健康、性別および食事、ならびに投与形式および時間、排出速度、薬物組合せ、および治療を受けている対象の特定の状態の重症度を含めた、様々な因子に依存するであろう。

【0065】

本明細書において提供されている化合物および組成物は、本明細書において提供される化合物および組成物が有用となる疾患または状態の処置、予防、抑止または改善において使用される別の薬物と組み合わせて使用することができる。このような他の薬物は、そのために一般に使用される経路によって、およびその量で、本明細書において提供されている化合物または組成物と、同時または逐次投与することができる。本明細書において提供される化合物または組成物が、1 種またはそれ以上の別の薬物と同時に使用される場合、本明細書において提供される化合物または組成物に加えて、このような他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。したがって、本明細書において提供される医薬組成物は、本明細書において提供される化合物または組成物に加えて、1 種またはそれ以上の他の活性成分または治療剤も含有するものを含む。適切な追加の活性剤は、例えば：心臓の神経ホルモン刺激を下方調節することによる心不全の進行を遅延させるおよび心臓のリモデリングを防止しようとする治療（例えば、ACE 阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）、 α -遮断薬、アルドステロン受容体アンタゴニストまたは神経エンドペプチダーゼ阻害剤）；心筋収縮を刺激することによって心臓機能を改善する治療（例えば、 β -アドレナリンアゴニストであるドブタミンまたはホスホジエステラーゼ阻害剤であるミルリノンのような、陽性変力剤）；および心前負荷（例えば、フロセミドのような利尿薬）または心後負荷（以下に限定されないが、カルシウムチャネル遮断薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、レニン阻害剤または平滑筋ミオシンモジュレーターを含めた任意のクラスの血管拡張薬）を低減する治療を含む。本化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、ベータ遮断薬（陰性変力作用による、既知の副作用を有する薬物クラス）と組み合わせて使用され、目標投与量に対するベータ遮断薬漸増（beta-blocker titration）の特有の認容性をもたらすことができる。本化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、拡張期心不全（または、HFrEF、拡張機能障害を有する障害および収縮予備量の低下）の処置に対する変弛緩剤（lusitropic agent）と組み合わせて使用することができる。本明細書において提供される化合物と第 2 の活性成分との重量比は、さまざまとすることができ、各成分の有効用量に依存する。一般に、それぞれの有効用量が使用される。

20

30

40

【0066】

VI. 実施例

aq：水性；BB₃：三臭化ホウ素；BTC：ビス（トリクロロメチル）カーボネート；CH₂Cl₂：ジクロロメタン；CH₃CN：アセトニトリル；CH₃OH：メタノール；DAST：三フッ化ジエチルアミノ硫黄；DIAD：ジイソプロピルアゾジカルボ

50

キシレート；DIEA：ジイソプロピルエチルアミン；DMF：ジメチルホルムアミド；DMSO：ジメチルスルホキシド；dppf：[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(II)、ジクロロメタンとの錯体；DPPA：ジフェニルホスホリルアジド；equiv.：当量；Et₃N：トリメチルアミン；Et₂O：ジエチルエーテル；EtOH：エタノール；h, hr：時間；HATU：(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)；HCl：塩化水素；H₂O：水；K₂CO₃：炭酸カリウム；KHSO₄：重硫酸カリウム；KNCN：イソシアナ酸カリウム；LDA：リチウムジイソプロピルアミド；mCPBA：メタ-クロロ過安息香酸；MgSO₄：硫酸マグネシウム；mL：ミリリットル；MW：マイクロ波(マイクロ波用反応器で行われる反応)；NaCl：塩化ナトリウム；NaH：水素化ナトリウム；NaHCO₃：炭酸水素ナトリウム；NaOEt：ナトリウムエトキシド；NaOH：水酸化ナトリウム；NaOMe：ナトリウムメトキシド；Na₂SO₄：硫酸ナトリウム；Na₂SO₃：亜硫酸ナトリウム；NBS：N-ブロモスクシンイミド；NFSI：N-フルオロベンゼンスルホンイミド；NH₄Cl：塩化アンモニウム；NMP：n-メチルピロリジン；pH：-log[H⁺]；POCl₃：三塩化ホスホリル；PPTS：p-トルエンスルホン酸ピリジニウム；RP-HPLC：逆相高速液体クロマトグラフィー；RT：室温；RT_x：保持時間；SFC：超臨界流体クロマトグラフィー；TEBAC：塩化トリエチルベンジルアンモニウム；TFA：トリフルオロ酢酸；およびTHF：テトラヒドロフラン。

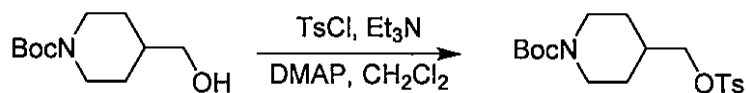
【実施例1】

【0067】

4-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)メチル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0068】

【化4】



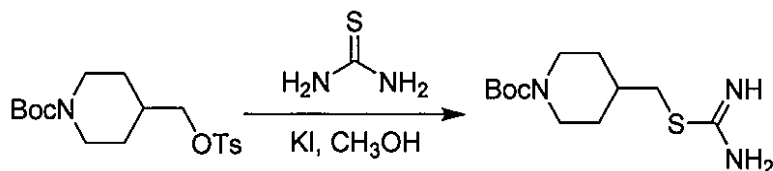
化合物1.1. tert-ブチル4-((トシルオキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0069】

tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(50 g、232.25 mmol、1.00当量)、トリエチルアミン(35.2 g、347.86 mmol、1.50当量)、4-ジメチルアミノピリジン(2.8 g、22.92 mmol、0.10当量)および塩化4-メチルベンゼン-1-スルホニル(53 g、278.00 mmol、1.20当量)のCH₂Cl₂(500 mL)溶液を、アルゴン下、室温で一晩撹拌した。この固体をろ過により除去し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/石油エーテル=1/39 v/v)により精製すると、黄色固体として78 g(91%)が得られた。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 7.78(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.48(d, J=8.4 Hz, 2H)、3.87(m, 4H)、2.49(m, 2H)、2.42(s, 3H)、1.76(m, 1H)、1.53(m, 2H)、1.36(s, 9H)、0.96(m, 2H) ppm。

【0070】

【化5】



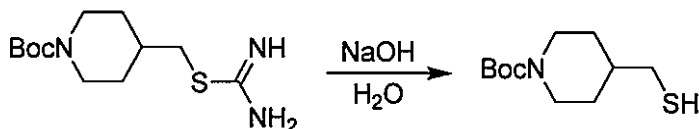
化合物 1.2. tert - ブチル 4 - ((カルバムイミドイルチオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0071】

tert - ブチル 4 - ((トシルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.1、11 g、29.77 mmol、1.00 当量)、チオウレア (4.5 g、59.13 mmol、2.00 当量) およびヨウ化カリウム (2.47 g、14.88 mmol、0.50 当量) の CH_3OH (110 mL) 溶液を、アルゴン下、70 で一晩撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた生成物 (15 g、粗製物) を、さらに精製することなく次の反応にそのまま使用した。

【0072】

【化6】



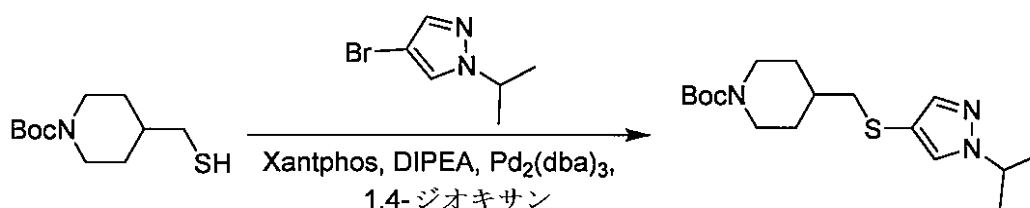
化合物 1.3. tert - ブチル 4 - (メルカプトメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0073】

tert - ブチル 4 - ((カルバムイミドイルチオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.2、15 g、1.00 当量、粗製物) および水酸化ナトリウム (2.2 g、55.00 mmol、1.00 当量) の $\text{CH}_3\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$ (150 mL) の 1 : 2 (v / v) 溶液をアルゴン下、60 で2時間、撹拌した。次に、この反応混合物を室温まで冷却した。この溶液の pH の値を $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (35 %) により 7 に調節した。得られた溶液を EtOAc (3 x 50 mL) により抽出し、有機層を合わせた。有機層をブライン (2 x 50 mL) により洗浄した。この混合物を無水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{EtOAc} / \text{石油エーテル} = 1 : 8$ (v / v)) により精製すると、黄色油状物として 5.6 g (44 %) が得られた。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 4.13 (m, 2 H)、2.69 (m, 2 H)、2.46 (m, 2 H)、1.82 (m, 2 H)、1.50 (s, 9 H)、1.32 (m, 1 H)、1.18 (m, 2 H) ppm。

【0074】

【化7】



化合物 1.4. tert - ブチル 4 - (((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0075】

tert - ブチル 4 - (メルカプトメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.3、300 mg、1.30 mmol、1.00 当量)、Xantphos (123 mg、0.21 mmol、0.20 当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (144 mg、0.10 当量)、4 - プロモ - 1 (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (246 mg、1.30 mmol、1.00 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (195 mg、1.51 mmol、1.50 当量) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 溶液を、アルゴン下、90 で一晩撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 7 : 3 (v / v)) により精製すると、400 mg (粗製物) の黄色油状物が得られた。本生成物は、さらに精製することなく、次の工程に直接、使用した。

10

【0076】

【化8】



化合物 1.5. tert - ブチル 4 - (((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

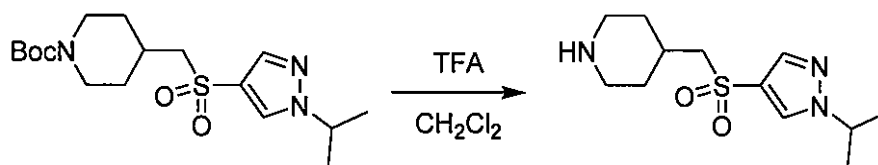
【0077】

tert - ブチル 4 - (((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.4、400 mg、1.18 mmol、1.00 当量) およびオキシソ (2.17 g、3.00 当量) の DMF (10 mL) 溶液を、アルゴン下、室温で一晩、撹拌した。この固体をろ過により除去し、ろ液を EtOAc (25 mL) により希釈した。このろ液を H₂O (3 × 15 mL) により洗浄して無水 Na₂SO₄ により脱水し、ろ過して減圧下で濃縮すると、200 mg の黄色油状物 (粗製物) が得られた。本生成物は、さらに精製することなく、次の工程に直接、使用した。

【0078】

【化9】

30



化合物 1.6. 4 - (((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) メチル) ピペリジン

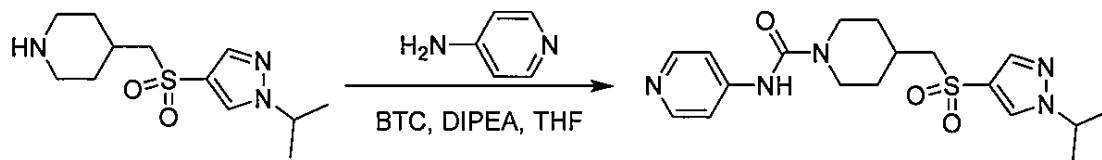
【0079】

tert - ブチル 4 - (((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.5、200 mg、0.54 mmol、1.00 当量) のトリフルオロ酢酸 / CH₂Cl₂ (1 : 1 (v / v)、10 mL) 溶液を、アルゴン下、室温で 2 時間、撹拌し、次に、減圧下で濃縮すると、黄色油状物が 100 mg (粗製物) が得られた。この生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

40

【0080】

【化 10】



化合物 1 . 4 - (((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル)
メチル) - N - (ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 0 8 1 】

ピリジン - 4 - アミン (3 4 . 7 m g 、 0 . 3 6 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および B
T C (4 3 . 7 m g 、 0 . 4 0 当量) の T H F (3 m L) 溶液に、アルゴン下、0 で攪
拌しながら、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 4 3 m g 、 1 . 1 1 m m o l 、 3
. 0 0 当量) を滴下して加えた。得られた溶液を 0 で 2 0 分間、攪拌した後、4 - ((
(1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) メチル) ピペリジン (1
. 6 、 1 0 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の T H F (1 m L) 溶液を 0
で攪拌しながら、滴下して加えた。得られた溶液を 0 で 1 時間、攪拌した後、飽和 N a
2 C O 3 (a q) (1 0 m L) を添加することによりクエンチした。得られた溶液を E t
O A c (2 x 2 0 m L) により抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。この残留物
を分取 H P L C [カラム : X B r i d g e C 1 8 、 1 9 * 1 5 0 m m 、 5 u m ; 移動
相 A : 水 / 1 0 m m o l / L N H 4 H C O 3 、移動相 B : A C N ; 流速 : 3 0 m L / 分
; 勾配 : 8 分間で 2 5 % B から 6 5 % B ; 検出器 U V 、 2 5 4 n m] により精製すると、
白色固体 8 . 7 m g (6 %) が得られた。L C - M S (E S 、 m / z) : 3 9 2 [M + H
] + ; 1 H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 8 . 8 9 (s , 1 H) 、 8
. 4 8 (s , 1 H) 、 8 . 2 9 (d , J = 6 . 4 H z , 2 H) 、 7 . 9 1 (s , 1 H) 、
7 . 4 6 (m , 2 H) 、 4 . 6 0 (m , 1 H) 、 4 . 0 1 (m , 2 H) 、 3 . 2 9 (m ,
2 H) 、 2 . 8 7 (m , 2 H) 、 2 . 0 7 (m , 1 H) 、 1 . 8 1 (m , 2 H) 、 1 . 4
5 (m , 6 H) 、 1 . 2 7 (m , 2 H) p p m .

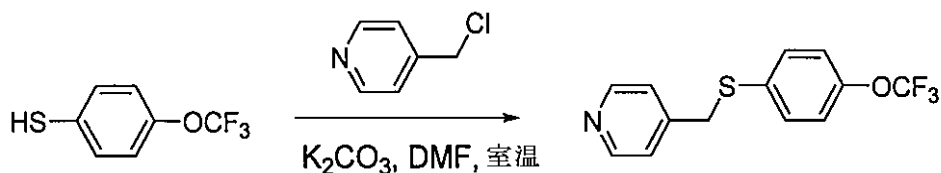
【実施例 2】

【 0 0 8 2 】

N - (ピリダジン - 4 - イル) - 4 - (1 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
ル) スルホニル) シクロプロピル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 0 8 3 】

【化 11】



化合物 2 . 1 . 4 - (((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) チオ) メチル) ピ
リジン

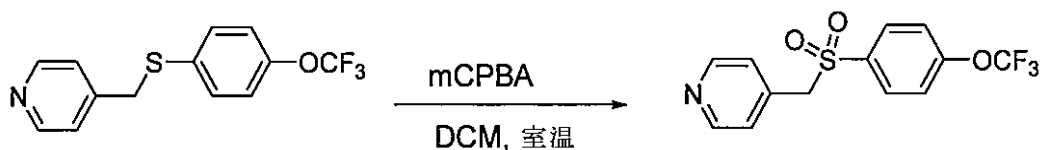
【 0 0 8 4 】

4 - (クロロメチル) ピリジン (6 2 5 m g 、 4 . 9 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 K
2 C O 3 (1 . 3 5 g 、 9 . 7 0 m m o l 、 2 . 0 0 当量) および 4 - (トリフルオロメ
トキシ) ベンゼン - 1 - チオール (9 5 0 m g 、 4 . 8 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の D
M F (1 0 m L) 溶液を、アルゴン下、室温で一晩、攪拌し、この固体をろ過により除去
した。このろ液を H 2 O (3 0 m L) により希釈し、得られた溶液を E t O A c (3 x 2
0 m L) により抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 2 0 m L) により洗浄し、無

水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲル (EtOAc / 石油エーテル) 上で精製すると、明黄色油状物 1.3 g (93%) が得られた。

【0085】

【化12】



10

化合物 2.2. 4 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) メチル) ピリジン

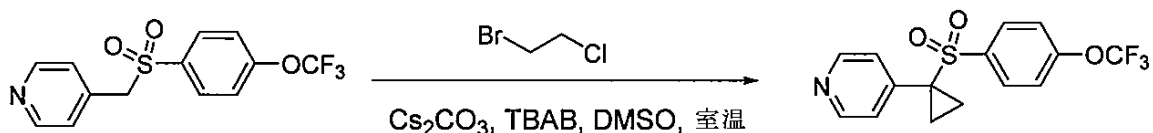
【0086】

4 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) チオ) メチル) ピリジン (2.1、800 mg、2.80 mmol、1.00 当量) および mCPBA (1.07 g、6.17 mmol、2.20 当量) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液を、アルゴン下、室温で 2 時間、撹拌した。次に、この溶液を飽和 Na_2CO_3 (aq) (2 × 20 mL) およびブライン (20 mL) により洗浄した。この有機層を無水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲル (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 1 (v/v)) 上で精製すると、白色固体が 900 mg (96%) が得られた。MS (ES, m/z): 318 [M + H]⁺。

20

【0087】

【化13】



30

化合物 2.3. 4 - (1 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) シクロプロピル) ピリジン

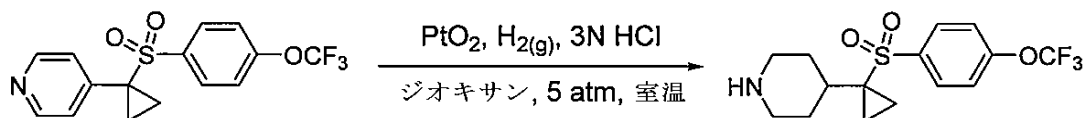
【0088】

4 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) メチル) ピリジン (2.2、770 mg、2.43 mmol、1.00 当量)、1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (1.47 g、10.25 mmol、3.00 当量)、 Cs_2CO_3 (2.37 g、7.27 mmol、3.00 当量) および臭化テトラブチルアンモニウム (157 mg、0.49 mmol、0.20 当量) の DMSO (20 mL) 溶液をアルゴン下、室温で 2 時間、撹拌した。次に、 H_2O (30 mL) を添加することによりこの反応物をクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) により洗浄し、無水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲル (EtOAc / 石油エーテル = 2 / 3 (v/v)) 上で精製すると、明黄色固体が 600 mg (72%) が得られた。MS (ES, m/z): 344 [M + H]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、1.97 ~ 2.09 (m, 2H)、1.28 ~ 1.34 (m, 2H) ppm。

40

【0089】

【化 1 4】



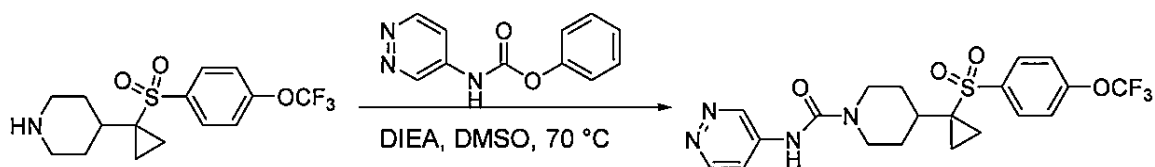
化合物 2 . 4 . 4 - (1 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) シクロプロピル) ピペリジン

【 0 0 9 0 】

3 N H C l / ジオキサン (1 0 m L) 中の、4 - (1 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) シクロプロピル) ピリジン (2 . 3 、 4 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および P t O ₂ (8 0 m g) からなる混合物を、H ₂ (g) (5 a t m) の雰囲気下、封管中、室温で 5 時間、撹拌した。[注意 : この反応フラスコに H ₂ (g) をパージする前に、N ₂ (g) をパージした]。この固体をろ過により除去した。ろ液を減圧下で濃縮すると、明黄色固体が 4 0 0 m g (9 8 %) 得られた。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 0 8 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 6 5 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) 、 3 . 1 6 (m , 2 H) 、 2 . 7 6 (m , 2 H) 、 2 . 0 8 (m , 1 H) 、 1 . 6 5 (m , 2 H) 、 1 . 4 6 (m , 2 H) 、 1 . 2 9 (m , 2 H) 、 1 . 0 7 (m , 2 H) p p m。

【 0 0 9 1 】

【化 1 5】



化合物 2 . N - (ピリダジン - 4 - イル) - 4 - (1 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) シクロプロピル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 0 9 2 】

4 - (1 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) シクロプロピル) ピペリジン (2 . 4 、 5 8 m g 、 0 . 1 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 フェニルピリダジン - 4 - イルカルバメート (5 . 1 、 3 6 m g 、 0 . 1 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (6 5 m g 、 0 . 5 0 m m o l 、 3 . 0 0 当量) の D M S O (1 m L) 溶液を、アルゴン下、7 0 °C で 2 時間、撹拌した。室温まで冷却した後、H ₂ O (1 0 m L) を添加することによりこの反応物をクエンチし、得られた混合物を C H ₂ C l ₂ (3 × 2 0 m L) により抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 1 0 m L) により洗浄し、無水 M g S O ₄ により脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 H P L C [カラム : X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D カラム 1 9 * 1 5 0 m m 5 μ m 1 3 n m ; 移動相 A : N H ₄ H C O ₃ 1 0 m m o l を含む水、移動相 B : A C N ; 勾配 : 1 0 分間で 2 5 % B から 5 5 % B ; 検出器、U V 2 5 4 n m] により精製すると、白色固体が 3 2 . 0 m g (4 1 %) 得られた。M S (E S , m / z) : 4 7 1 [M + H] ⁺ ; ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 9 . 2 3 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) 、 9 . 0 8 (s , 1 H) 、 8 . 8 5 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 0 8 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) 、 7 . 7 2 (d d , J = 1 . 8 H z , 6 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 6 7 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) 、 4 . 0 3 ~ 4 . 1 4 (m , 2 H) 、 2 . 7 3 ~ 2 . 8 6 (m , 2 H) 、 1 . 9 7 ~ 2 . 0 8 (m , 1 H) 、 1 . 4 1 ~ 1 . 5 2 (m , 4 H) 、 0 . 9 2 ~ 1 . 1 3 (m , 4 H) p p m。

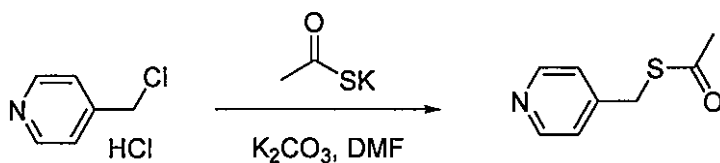
【実施例 3】

【0093】

4 - (((2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - ジフル
オロメチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【0094】

【化16】



10

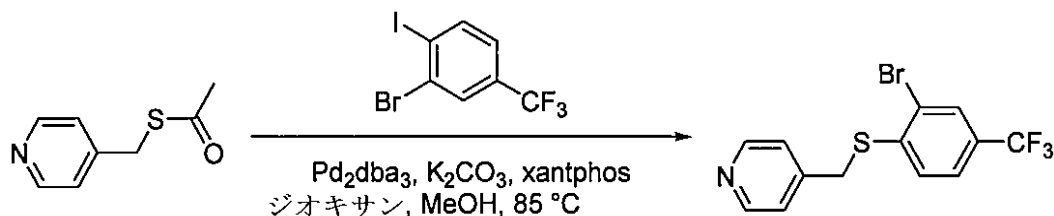
化合物 3.1. S - (ピリジン - 4 - イルメチル) エタンチオエート

【0095】

DMF (50 mL) 中の、4 - (クロロメチル) ピリジン塩酸塩 (9 g、54.87 mmol、1.00 当量) および K_2CO_3 (7.6 g、54.99 mmol、1.50 当量) からなる混合物に、アルゴン下で、チオ酢酸カリウム (9.38 g、82.13 mmol、1.00 当量) を 0 で数回に分けて添加した。得られた混合物を、油浴中、50 で 1 時間、撹拌した。室温まで冷却した後、氷水 (500 mL) を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 300 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 500 mL) により洗浄し、無水 Na_2SO_4 に
20

【0096】

【化17】



30

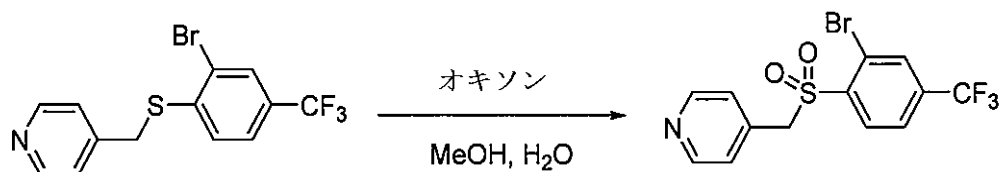
化合物 3.2. 4 - (((2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオ)
メチル) ピリジン

【0097】

1, 4 - ジオキサン (50 mL) 中の、S - (ピリジン - 4 - イルメチル) エタンチオ
エート (3.1, 4.75 g、28.40 mmol、1.20 当量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (2.94 g、2.84 mmol、0.10 当量)、炭酸カリウム (9
.8 g、70.91 mmol、2.50 当量)、2 - ブロモ - 1 - ヨード - 4 - (トリフ
ルオロメチル) ベンゼン (8.3 g、23.65 mmol、1.00 当量) および Xantphos (3.29 g、5.69 mmol、0.20 当量) からなる混合物を、封管中
、油浴中で 85 で 10 分間、撹拌した。この後に、MeOH (9.1 g、284.02
mmol、10.00 当量) を 85 で滴下して加えた。得られた混合物を、油浴中、8
5 で 2 時間、撹拌した。室温まで冷却した後、固体をろ過により除去し、ろ液を減圧下
で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテ
ル = 1 : 1 (v / v)) により精製すると、褐色油状物が 6 g (73 %) 得られた。MS
(ES、m / z) : 349 [M + H]⁺、388 [M + H + CH₃CN]⁺。
40

【0098】

【化 18】



化合物 3.3.4 - ((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)ピリジン

10

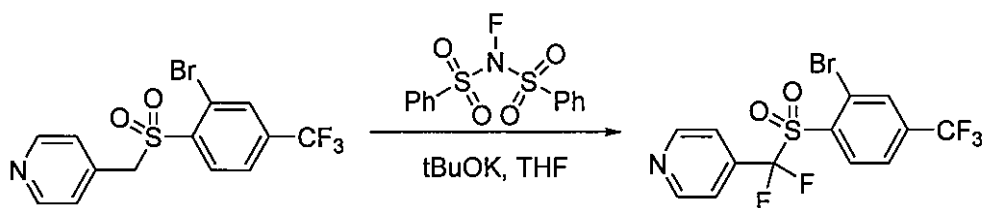
【0099】

4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオ)メチル)ピリジン (3.2, 4.6 g, 13.21 mmol, 1.00 当量) およびオキシソ (20.35 g, 33.02 mmol, 2.5 当量) のメタノール/水 (1:1, 50 mL) 溶液を室温で一晩、撹拌した。この混合物を水 (800 mL) により溶解し、この溶液の pH の値を K_2CO_3 (aq.) により 9 ~ 10 に調節した。この固体をろ過により採集すると、黄色固体が 5 g (100%) 得られた。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 8.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.40 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.24 ~ 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H)。

20

【0100】

【化 19】



化合物 3.4.4 - ((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピリジン

30

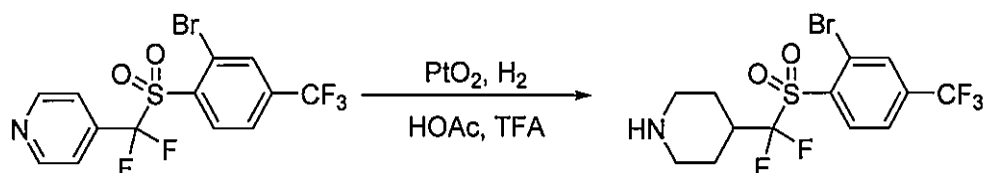
【0101】

4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)ピリジン (3.3, 2.45 g, 6.44 mmol, 1.00 当量) の THF (40 mL) 溶液に、アルゴン下、-10 で t-BuOK (THF 中 1 M, 19.4 mL, 19.32 mmol, 3 当量) を滴下して加えた。得られた溶液を、-10 で 30 分間、撹拌した。これに続いて、THF (5 mL) 中の N-フルオロベンゼンスルホンイミド (5.1 g, 16.17 mmol, 2.50 当量) を -10 で撹拌しながら、滴下して加えた。得られた溶液を、-10 で 1 時間、撹拌した。次に、 NH_4Cl (sat.) (50 mL) を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 x 50 mL) により抽出し、有機層を合わせた。溶液を真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュ分取 HPLC [カラム、C18; 移動相、 CH_3CN : H_2O = 0:100 から、35 分以内に CH_3CN : H_2O = 100:0 まで増加; 検出器、UV 254 nm] により精製すると、黄色固体として 1 g (37%) が得られた。MS (ES, m/z): [M + H + CH_3CN] + 458。

40

【0102】

【化20】



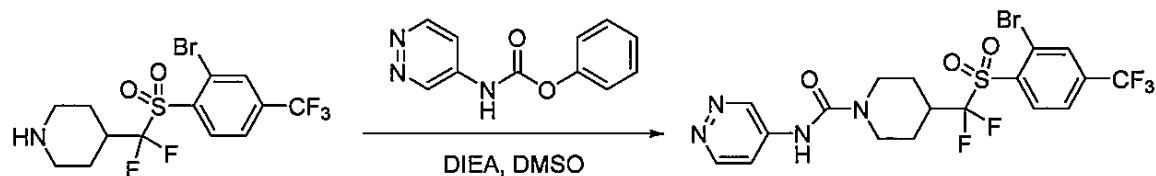
化合物3.5. 4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジン

【0103】

槽型圧力反応器中の、4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-ピリジン(3.4、500mg、1.20mmol、1.00当量)およびPtO₂(200mg、40%)からなる混合物に、HOAc(6mL)およびトリフルオロ酢酸(6mL)を加えた。この反応混合物にH₂(g)(20atm)をパージし、この溶液を油浴中、60で2日間、撹拌した。[注意：この反応フラスコに、H₂(g)をパージする前に、N₂(g)をパージした]。この固体をろ過により除去した。PtO₂(200mg、40%)の第2の一定分量を加え、得られた溶液を、油浴中、60でさらに2日間、撹拌した。この固体をろ過により除去し、ろ液を減圧下で濃縮すると、褐色固体が500mg(粗製物)得られた。この生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

【0104】

【化21】



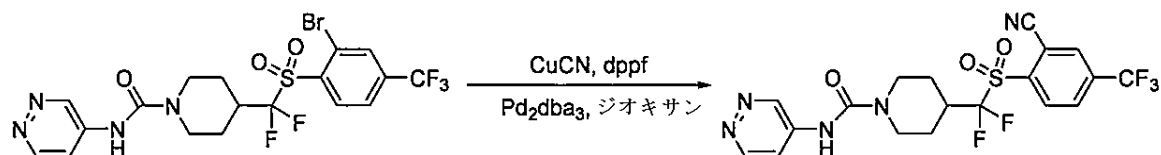
化合物3.6. 4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0105】

4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-ピペリジン(3.5、0.5g、1.15mmol、1.00当量)、DIEA(1.5g、5.75mmol、5.00当量)およびフェニルピリダジン-4-イルカルバメート(5.1、0.5g、2.30mmol、2.00当量)のDMSO(10mL)溶液を、アルゴン下、油浴中、70で3時間、撹拌した。この混合物をフラッシュ分取HPLC[カラム、C18；移動相、CH₃CN：H₂O=0：100から、35分以内にCH₃CN：H₂O=100：0まで増加；検出器、UV254nm]により直接精製すると、褐色固体が240mg(36%)得られた。MS(ES、m/z)：[M+H]⁺+543、[M+H+CH₃CN]⁺+584。

【0106】

【化22】



10

20

30

40

50

化合物 3 . 4 - (((2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ジフルオロメチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
【 0 1 0 7 】

1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中の 4 - (((2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ジフルオロメチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド (3 . 6 , 1 9 0 m g , 0 . 3 5 m m o l , 1 . 0 0 当量) 、
C u C N (1 2 5 m g , 1 . 4 m m o l , 4 . 0 0 当量) 、 d p p f (1 5 6 m g , 0 .
2 8 m m o l , 0 . 8 0 当量) および P d ₂ (d b a) ₃ C H C l ₃ (1 4 5 m g , 0 .
1 4 m m o l , 0 . 4 0 当量) からなる混合物を、アルゴン下、油浴中、1 0 0 ° で 1 時
間、撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を H ₂ O (4 0 m L) により希釈し
、E t O A c (2 × 5 0 m L) により抽出した。合わせた有機層を F e S O ₄ (s a t .)
(3 0 m L) により洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより脱水した。この溶液を真空下
で濃縮し、得られた残留物を分取 H P L C [カラム、S U N F I R E 、1 9 * 1 5 0 m m
、5 μ m ; 移動相、移動相 A : 水 / 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ 、移動相 B : C H ₃ C N ;
流速 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : 8 分間で 2 5 ~ 7 5 % B ; 検出器、2 5 4 n m] により精製
すると、明黄色固体が 5 3 . 1 m g (3 1 %) 得られた。M S (E S , m / z) : [M +
H] + 4 9 0 、[M + N a] + 5 1 2 ; ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ,
p p m) : 9 . 2 8 (m , 2 H) 、8 . 8 8 (m , 2 H) 、8 . 4 5 (m , 2 H) 、
7 . 7 5 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) 、4 . 2 6 (m , 2 H) 、2 . 9 3 ~ 3 . 0 4 (m , 3 H) 、
2 . 0 5 (m , 2 H) 、1 . 5 1 ~ 1 . 6 0 (m , 2 H) 。¹⁹ F - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6 , p p m) : 6 2 . 1 0 7 、1 0 4 . 4 3 7 。

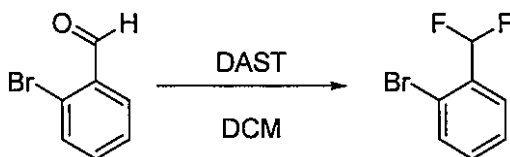
【実施例 4】

【 0 1 0 8 】

4 - (((2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ジフルオロ
ロメチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 1 0 9 】

【化 2 3】



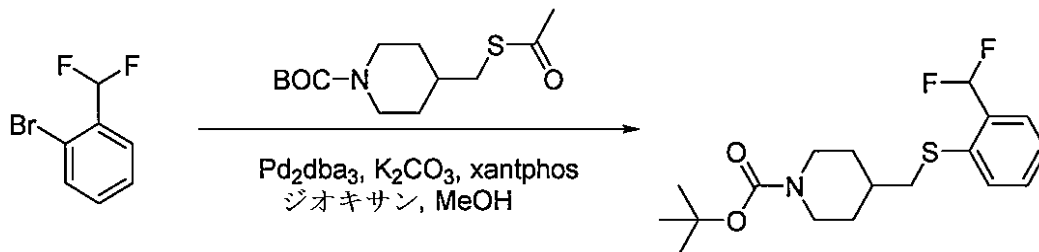
化合物 4 . 1 . 1 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ベンゼン

【 0 1 1 0 】

2 - ブロモベンズアルデヒド (1 0 . 0 g , 5 4 . 0 5 m m o l , 1 . 0 0 当量) の C
H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) 溶液に、アルゴン下、0 ° で撹拌しながら、D A S T (1 7 .
4 g , 1 0 7 . 9 5 m m o l , 2 . 0 0 当量) を滴下して加えた。得られた溶液を、室温
で 3 時間、撹拌した。次に、N a H C O ₃ (s a t .) (2 0 0 m L) をゆっくりかつ注
意深く添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた混合物を C H ₂ C l ₂
(3 × 1 0 0 m L) により抽出し、合わせた有機層をブライン (1 5 0 m L) により洗浄
して、無水硫酸ナトリウムにより脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を
シリカゲルクロマトグラフィー (E t O A c / 石油エーテル (1 : 4 0)) により精製す
ると、無色油状物が 9 . 0 g (8 0 %) が得られた。¹ H - N M R (C D C l ₃ , 4 0 0
M H z , p p m) : 7 . 6 8 (m , 1 H) 、7 . 6 1 (m , 1 H) 、7 . 4 2 (m ,
1 H) 、7 . 3 3 (m , 1 H) 、6 . 7 9 ~ 7 . 0 5 (t , J = 5 2 H z , 1 H) 。¹⁹ F - N M R (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z , p p m) : 1 1 4 . 6 3 。

【 0 1 1 1 】

【化 2 4】



化合物 4.2. tert - ブチル 4 - (((2 - (ジフルオロメチル) フェニル) チオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

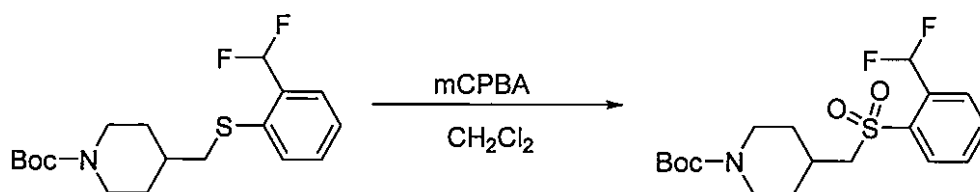
【 0 1 1 2 】

1, 4 - ジオキサン (80 mL) 中の、1 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ベンゼン (4.1, 3.0 g, 14.49 mmol, 1.00 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (750 mg, 0.82 mmol, 0.05 当量)、炭酸カリウム (6.04 g, 43.70 mmol, 3.00 当量)、Xantphos (838 mg, 1.45 mmol, 0.10 当量) および tert - ブチル 4 - [(アセチルスルファニル) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.96 g, 14.48 mmol, 1.00 当量) からなる混合物を、アルゴン下、油浴中、80 で 10 分間、撹拌した。この後に、メタノール (4.6 g, 143.57 mmol, 10.00 当量) を 80 で滴下して加えた。得られた溶液を、油浴中、80 で 1 時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、次に、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル (1 : 10)) により精製すると、無色油状物が 3.0 g (58 %) 得られた。 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) : 7.65 (m, 1 H)、7.35 ~ 7.48 (m, 3 H)、6.97 ~ 7.24 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H)、4.10 (m, 2 H)、2.83 (m, 2 H)、2.66 (m, 2 H)、1.57 (m, 2 H)、1.45 (s, 9 H)、1.16 ~ 1.27 (m, 3 H)。

20

【 0 1 1 3 】

【化 2 5】



30

化合物 4.3. tert - ブチル 4 - (((2 - (ジフルオロメチル) フェニル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 1 1 4 】

tert - ブチル 4 - (((2 - (ジフルオロメチル) フェニル) チオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.2, 2.0 g, 5.60 mmol, 1.00 当量) の CH_2Cl_2 (40 mL) 溶液に、0 で数回に分けて、mCPBA (4.8 g, 27.82 mmol, 4.00 当量) を加えた。得られた溶液を、室温で 2 時間、撹拌した。次に、 NaHCO_3 (sat.) (150 mL) を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた溶液を CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) により抽出した。合わせた有機層を H_2O (2 x 100 mL) およびブライン (150 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより脱水して、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル (1 : 10)) により精製すると、無色油状物が 800 mg (37 %) 得られた。 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) : 8.09 (m, 1 H)、7.92 (m, 1 H)、7.79 (m, 1 H)、7.71

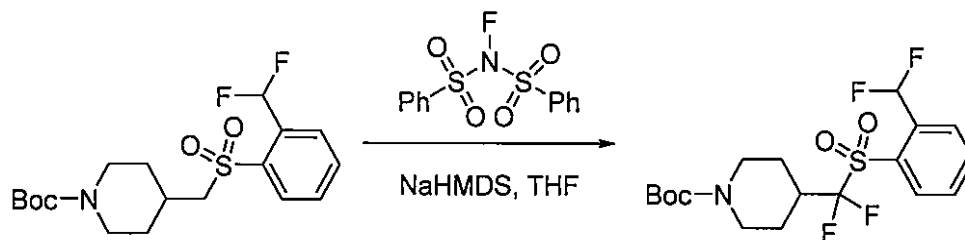
40

50

(m, 1H)、7.49~7.70 (t, J = 4.4 Hz, 1H)、4.07 (m, 2H)、3.10 (m, 2H)、2.74 (m, 2H)、2.23 (m, 1H)、1.87 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.26 (m, 2H)。

【0115】

【化26】



10

化合物4.4. tert-ブチル4-((2-(ジフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0116】

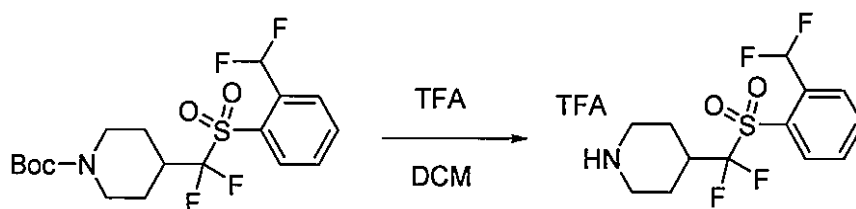
THF (20 mL) 中の、tert-ブチル4-((2-(ジフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.3、800 mg、2.05 mmol、1.00 当量) および NFSI (3.2 g、5.00 当量) からなる混合物に、アルゴン下、-78℃ で攪拌しながら、NaHMDS (THF 中 2.0 M、8 mL、8.00 当量) を滴下して加えた。得られた溶液を -78℃ で1時間、攪拌し、次に、NH₄Cl (sat.) (100 mL) を添加することによりこの反応物をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 100 mL) により抽出し、合わせた有機層を H₂O (2 × 100 mL)、ブライン (150 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより脱水して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 : 3 (v/v)) により精製すると、無色油状物が 600 mg (69%) 得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.006 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.74 (m, 1H)、7.26~7.48 (t, J = 4.4 Hz, 1H)、4.26 (m, 2H)、2.76 (m, 3H)、2.07 (m, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.47 (s, 9H) ppm。¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): -106.80、-109.33 ppm。

20

30

【0117】

【化27】



40

化合物4.5. 4-((2-(ジフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジントリフルオロ酢酸塩

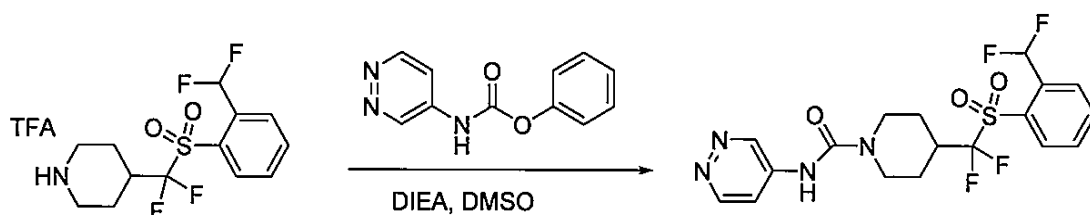
【0118】

tert-ブチル4-((2-(ジフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.4、600 mg、1.41 mmol、1.00 当量) およびトリフルオロ酢酸 (4 mL) の CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液を、アルゴン下、室温で1時間、攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮すると、褐色油状物の粗製物が 600 mg 得られた。この生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。MS (ES, m/z): 325 [M+H]⁺、367 [M+CH₃CN+H]⁺。

50

【 0 1 1 9 】

【 化 2 8 】



化合物 4 . 4 - (((2 - (ジフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ジフルオロメチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

10

【 0 1 2 0 】

DMSO (5 mL) 中の 4 - (((2 - (ジフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ジフルオロメチル) ピペリジントリフルオ酢酸塩 (4 . 5 , 4 6 0 mg 、 1 . 0 5 mmol 、 1 . 0 0 当量) 、 DIEA (7 3 1 mg 、 5 . 6 6 mmol 、 4 . 0 0 当量) およびフェニルピリダジン 4 - イルカルバメート (5 . 1 , 6 0 9 mg 、 2 . 8 3 mmol 、 2 . 0 0 当量) からなる混合物を、アルゴン下、油浴中、80 で 1 時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、フラッシュ分取 HPLC [カラム、C18 ; 移動相、CH₃CN : H₂O = 0 : 100 (v / v) から、35 分以内に CH₃CN : H₂O = 100 : 0 (v / v) まで増加 ; 検出器、UV 254 nm] により直接精製すると、オフホワイトの固体が 350 mg (75 %) 得られた。LC - MS (ES 、 m / z) : 447 [M + H] ⁺ 、 488 [M + CH₃CN + H] ⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz , CD₃OD) : 9 . 24 (m , 1 H) 、 8 . 87 (m , 1 H) 、 8 . 02 ~ 8 . 14 (m , 3 H) 、 7 . 88 (m , 2 H) 、 7 . 37 ~ 7 . 64 (t , J = 56 Hz , 1 H) 、 4 . 34 (m , 2 H) 、 2 . 91 ~ 3 . 13 (m , 3 H) 、 2 . 18 (m , 2 H) 、 1 . 74 (m , 2 H) ppm。

20

【 実施例 5 】

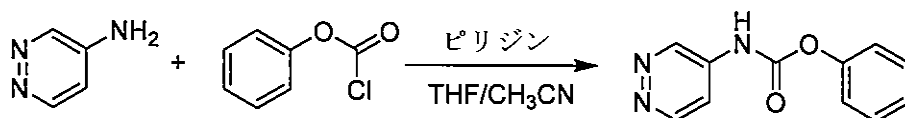
【 0 1 2 1 】

4 - (ジフルオロ ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) メチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

30

【 0 1 2 2 】

【 化 2 9 】



化合物 5 . 1 . フェニルピリダジン 4 - イルカルバメート

【 0 1 2 3 】

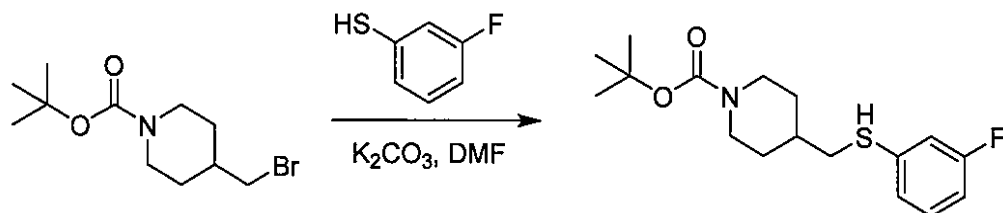
THF (10 mL) およびアセトニトリル (10 mL) が 1 : 1 の混合物中の、4 - アミノピリダジン (1 . 00 g 、 10 . 51 mmol) の 0 の懸濁液に、ピリジン (1 . 03 mL 、 12 . 62 mmol) を加え、次いで、クロロギ酸フェニル (1 . 58 mL 、 12 . 62 mmol) を 10 分間かけて滴下して加えた。この反応混合物を、室温まで温めながら 2 時間、撹拌した。沈殿物をろ過により単離し、高真空下で 1 時間、乾燥すると、所望の生成物がオフホワイト粉末 (0 . 923 g 、 41 %) として得られた。LC - MS (ES 、 m / z) : 216 [M + H] ⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) : 11 . 00 (br . s . , 1 H) 、 9 . 25 (d , J = 1 . 96 Hz , 1 H) 、 9 . 03 (d , J = 5 . 87 Hz , 1 H) 、 7 . 76 (dd , J = 5 . 87 , 2 . 74 Hz , 1 H) 、 7 . 38 ~ 7 . 51 (m , 2 H) 、 7 . 19 ~ 7 . 35 (m , 3 H) ppm。

40

【 0 1 2 4 】

50

【化 30】



化合物 5.2. tert - ブチル 4 - (((3 - フルオロフェニル) - 13 - スルファニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

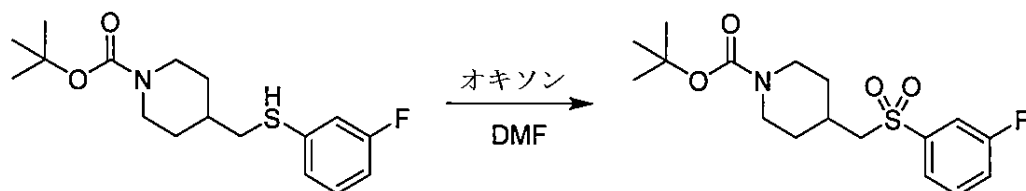
【 0125】

tert - ブチル 4 - (ブロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (10.0 g、35.94 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、炭酸カリウム (7.45 g、53.90 mmol)、次いで 3 - フルオロチオフェノール (3.20 mL、37.87 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。この反応混合物を H₂O により希釈し、EtOAc により抽出した。有機層を H₂O、飽和 NaCl により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して濃縮した。所望の生成物が濁りのない油状物 (11.8 g) として得られ、精製することなく使用した。LC - MS (ES、m/z) : 324 [M - H]⁻。

20

【 0126】

【化 31】



化合物 5.3. tert - ブチル 4 - (((3 - フルオロフェニル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

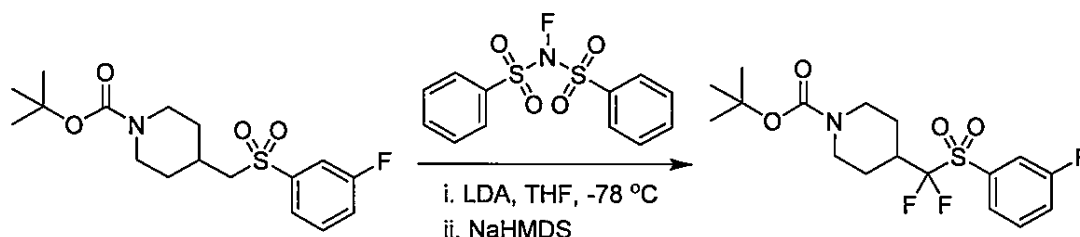
【 0127】

tert - ブチル 4 - (((3 - フルオロフェニル) - 13 - スルファニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5.2、11.8 g) の DMF (110 mL) 溶液に、オキシソ (66.4 g、107.9 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 18 時間、撹拌した。この反応混合物を H₂O により希釈し、EtOAc に抽出した。この有機層を 0.5 N NaOH、飽和 NaCl により洗浄し、Na₂SO₄ により乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 % ~ 40 % EtOAc) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (7.48 g、2 工程通算で 56 %)。LC - MS (ES、m/z) : 302 [M - 56 + H]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.72 (d, J = 7.83 Hz, 1H)、7.54 ~ 7.65 (m, 2H)、7.37 (td, J = 8.22, 2.74 Hz, 1H)、3.97 ~ 4.20 (m, 2H)、3.02 (d, J = 6.26 Hz, 2H)、2.74 (m, 2H)、2.13 ~ 2.26 (m, 1H)、1.89 ~ 1.86 (m, 2H)、1.44 (s, 9H)、1.19 ~ 1.33 (m, 2H) ppm。

40

【 0128】

【化32】



化合物5.4. tert-ブチル4-(ジフルオロ((3-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0129】

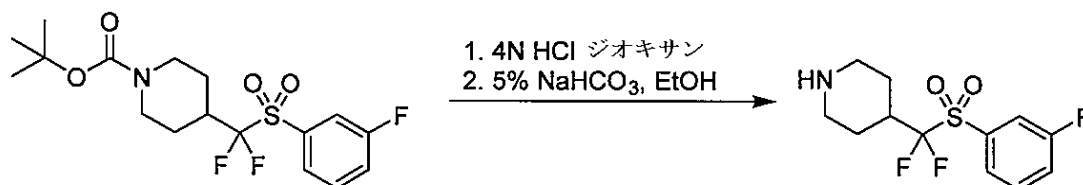
tert-ブチル4-(((3-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.3、1.00g、2.80mmol)およびN-フルオロベンゼンスルフィンイミド(3.50g、11.1mmol)の乾燥THF(50mL)溶液に、窒素下、-78でLDA(THF中2.0M、3.5mL、3.50mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を-78で25分間、撹拌した。第2の一定分量のLDA(THF中2.0M、2.0mL、2.00mmol)を滴下して加え、この反応混合物を-78で40分間、撹拌した。NaHMDS(THF中1.0M、7.0mL、7.00mmol)をゆっくりと加え、この反応混合物を-78で1.5時間、撹拌した。この反応混合物にヘキサン(150mL)を加え、この沈殿物をろ過により除去した。このろ液を飽和NaHCO₃、飽和NaClにより洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0%~20%EtOAc)により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた(0.6g、54%)。LC-MS(ES、m/z): 338[M-56+H]⁺; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 7.77(d, J=7.83Hz, 1H)、7.65~7.70(m, 1H)、7.62(m, 1H)、7.46(m, 1H)、4.25(br.s., 2H)、2.60~2.87(m, 3H)、2.07(d, J=13.30Hz, 2H)、1.55~1.67(m, 2H)、1.46(s, 9H)ppm。

20

30

【0130】

【化33】



化合物5.5. 4-(ジフルオロ((3-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン

40

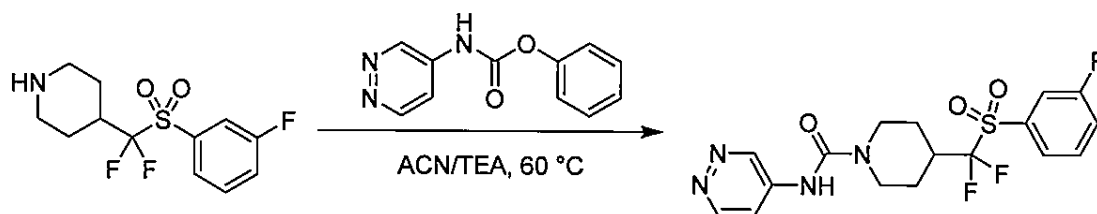
【0131】

tert-ブチル4-(ジフルオロ((3-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.4、8.0g、20.35mmol)のジオキサン(30mL)溶液に、4N HCl/ジオキサン(30mL)を加えた。この反応混合物を室温で1時間、撹拌し、次に濃縮した。得られた残留物をEtOH(30mL)に溶解し、水中の5%NaHCO₃150mLを加えた。砕いた固体を室温で30分間、撹拌した。この固体をろ過して、水により洗浄して乾燥すると、所望の生成物が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく使用した(4.68g)。LC-MS(ES、m/z): 294[M+H]⁺。

50

【 0 1 3 2 】

【 化 3 4 】



化合物 5 . 4 - (ジフルオロ ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) メチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

10

【 0 1 3 3 】

4 - (ジフルオロ ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) メチル) ピペリジン (5 . 5、4 . 68 g、15 . 95 mmol) および 1 - フェニル - 3 - (ピリダジン - 4 - イル) ウレア (3 . 50 g、16 . 27 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、封管中でトリエチルアミン (31 . 9 mmol、3 . 22 g) を加えた。プラストシールドの背後で、この反応混合物を 60 で 2 時間、加熱した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 7 % (v / v) MeOH / DCM) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (6 . 2 g)。LC - MS (ES、m / z) : 415 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 9 . 23 (dd, J = 2 . 7, 0 . 8 Hz, 1 H)、8 . 80 ~ 8 . 94 (m, 1 H)、7 . 82 ~ 7 . 96 (m, 2 H)、7 . 70 ~ 7 . 80 (m, 2 H)、7 . 58 ~ 7 . 68 (m, 1 H)、4 . 32 (d, J = 14 . 1 Hz, 2 H)、3 . 03 (t, J = 12 . 3 Hz, 2 H)、2 . 83 ~ 2 . 97 (m, 1 H)、2 . 16 (d, J = 12 . 9 Hz, 2 H)、1 . 63 ~ 1 . 78 (m, 2 H) ppm。

20

【 実施例 6 】

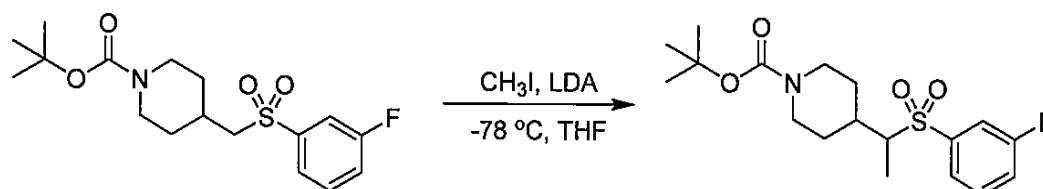
【 0 1 3 4 】

4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 1 3 5 】

30

【 化 3 5 】



化合物 6 . 1 . tert - ブチル 4 - (1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【 0 1 3 6 】

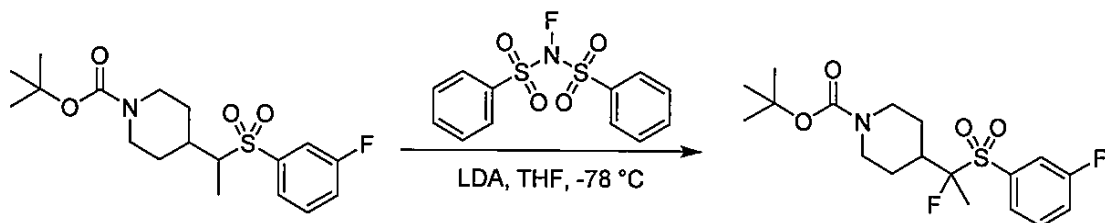
tert - ブチル 4 - (((3 - フルオロフェニル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 . 3、0 . 10 g、0 . 279 mmol) の乾燥 THF (1 mL) 溶液に、- 78 で LDA (THF 中 2 . 0 M、0 . 168 mL、0 . 336 mmol) を加えた。この反応混合物を窒素下、- 78 で 15 分間、撹拌した後、ヨウ化メチル (0 . 017 mL、0 . 279 mmol) を加えた。この反応混合物を、室温まで温めながら 18 時間、撹拌した。この反応混合物を H₂O により希釈し、EtOAc に抽出した。この有機層を Na₂SO₄ により乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 % EtOAc) により精製すると、所望の生成物が無色油状物として得られた (0 . 103 g、98 %)。LC - MS (ES、m

50

/ z) : 316 [M - 56 + H] ⁺ ; ¹ H - NMR (400 MHz , CDCl₃) :
 7.66 ~ 7.71 (m , 1 H)、7.53 ~ 7.62 (m , 2 H)、7.33 ~ 7.40 (m , 2 H)、3.98 ~ 4.33 (m , 2 H)、3.00 ~ 2.94 (m , 1 H)、
 2.63 ~ 2.80 (m , 2 H)、2.44 ~ 2.37 (m , 1 H)、1.96 ~ 1.92 (m , 1 H)、1.45 (s , 9 H)、1.23 ~ 1.42 (m , 2 H)、1.20 (d , J = 7.04 Hz , 3 H) ppm.

【 0137 】

【 化 36 】



10

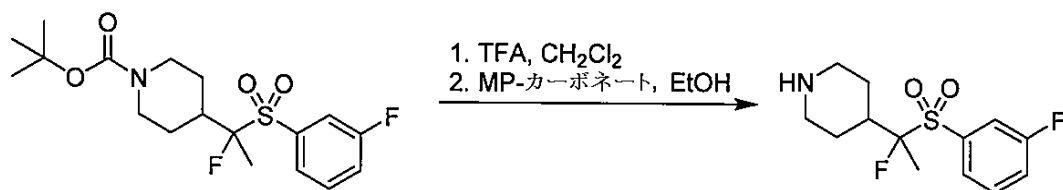
化合物 6.2. tert - ブチル 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0138 】

tert - ブチル 4 - (1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6.1、0.103 g、0.277 mmol) の乾燥 THF (1 mL) 溶液に、-78 で LDA (THF 中 2.0 M、0.173 mL、0.346 mmol) を加えた。この反応混合物を -78 で 15 分間、撹拌した後、N - フルオロベンゼンスルフィンイミド (0.087 g、0.277 mmol) を加えた。この反応混合物を -78 で 2 時間、撹拌した。LDA (THF 中 2.0 M、0.173 mL、0.346 mmol) および N - フルオロベンゼンスルフィンイミド (0.087 g、0.277 mmol) のどちらも、第 2 の一定分量を加え、この反応混合物を -78 でさらに 30 分間撹拌した。この反応混合物を H₂O により希釈し、室温まで温め、EtOAc に抽出した。この有機層を Na₂SO₄ により乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20% EtOAc) により精製すると、所望の生成物が無色油状物として得られた (0.028 g、26%)。LC - MS (ES、m/z) : 334 [M - 56 + H] ⁺ ; ¹ H - NMR (400 MHz , CDCl₃) : 7.74 ~ 7.72 (m , 1 H)、7.54 ~ 7.67 (m , 2 H)、7.42 (ddt , J = 8.27 , 6.99 , 1.37 , 1.37 Hz , 1 H)、4.30 ~ 4.15 (m , 2 H)、2.77 ~ 2.64 (m , 3 H)、2.40 ~ 2.53 (m , 1 H)、2.21 ~ 2.17 (m , 1 H)、1.81 ~ 1.78 (m , 2 H)、1.48 ~ 1.58 (m , 3 H)、1.46 (s , 9 H) ppm.

【 0139 】

【 化 37 】



40

化合物 6.3. 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) ピペリジン

【 0140 】

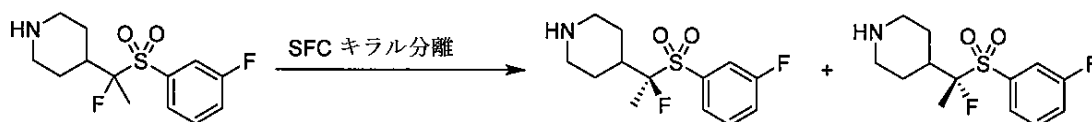
tert - ブチル 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル)

50

エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6.2、0.046 g、0.119 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液に、TFA (0.20 mL) を加えた。この反応混合物を室温で 18 時間、撹拌し、次に濃縮した。得られた残留物を EtOH (1 mL) に溶解し、MP - カーボネート (0.376 g、1.19 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 30 分間、撹拌した。この固体をろ過により除去し、ろ液を濃縮すると、所望の生成物が無色油状物として得られ、これをさらに精製することなく使用した (0.026 g、75%)。LC - MS (ES、 m/z) : 290 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0141】

【化38】



10

化合物 6.3a. (R) - 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)エチル) ピペリジンおよび化合物 6.3b. (S) - 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)エチル) ピペリジン

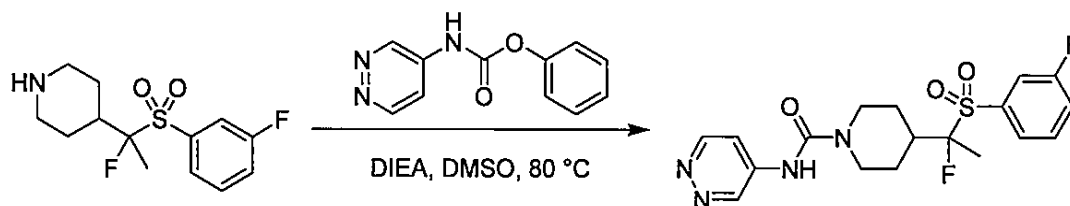
【0142】

4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)エチル) ピペリジン (6.3、1.89 g) の鏡像異性体を、分取 SFC (カラム: Phenomenex Lux (登録商標) 3u Cellulose - 2、4.6 * 100 mm、3 μm ; 移動相 A: CO_2 、移動相 B: EtOH (0.1% DEA) 勾配、4.0 分で 10% から 50%、50% で 2.0 分間保持; 流速: 150 mL / 分; 220 nm) により分離すると、白色固体として、 $\text{RT}_1 = 2.16$ 分 (6.3a、0.938 g、98%)、および白色固体として $\text{RT}_2 = 2.75$ 分 (6.3b、0.948 g、98%) が得られた。

20

【0143】

【化39】



30

化合物 6.4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)エチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【0144】

4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)エチル) ピペリジン (6.3、0.026 g、0.089 mmol) の DMSO (1 mL) 溶液に、フェニルピリダジン 4 - イルカルバメート (5.1、0.028 g、0.132 mmol)、次いで DIEA (0.055 mL、0.309 mmol) を加えた。この反応混合物を予め 80 °C に加熱した油浴に入れ、2 時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc および H_2O により希釈した。2つの層を分離した。この有機層を Na_2SO_4 により乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー (0 ~ 90% (v/v) H_2O 中 CH_3CN (どちらも、0.1% TFA を含有)) を使用して精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0.015 g、42%)。LC - MS (ES、 m/z) : 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) : 10.55 (s, 1H)、9.60 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H)、8.77 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H)、8.67 (dd, $J = 6.85, 2.15$ Hz, 1H)、7.74 (d, $J = 7.43$ Hz, 1H)、7.56 ~ 7.67 (m, 2H)、

40

50

7.43 (td, $J = 8.12, 2.15$ Hz, 1H)、4.49 (t, $J = 12.91$ Hz, 2H)、2.96 (br. s., 2H)、2.55 ~ 2.68 (m, 1H)、2.33 (d, $J = 12.91$ Hz, 1H)、1.96 (d, $J = 13.30$ Hz, 1H)、1.42 ~ 1.59 (m, 5H) ppm。

【実施例 7】

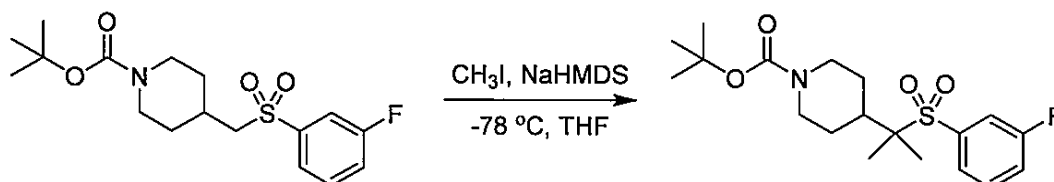
【0145】

4 - (2 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)プロパン - 2 - イル) - N - (ピリダジン - 4 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【0146】

【化40】

10



化合物 7.1. tert - ブチル 4 - (2 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

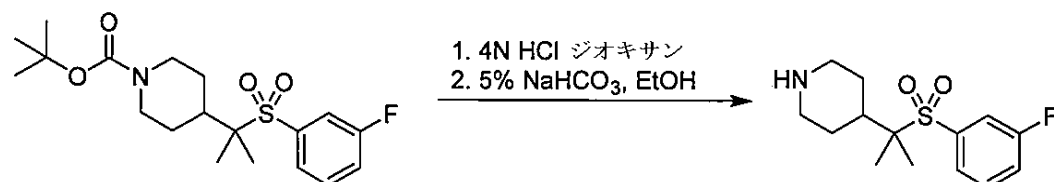
【0147】

化合物 7.1 は、LDA をナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドに置きかえ、3.5 当量のヨウ化ナトリウムを使用した以外、化合物 6.1 と同様の方法で製造し、所望の生成物が白色固体として得られ(1.8 g、83%)、これを精製することなく、次の反応に使用した。

【0148】

【化41】

20



30

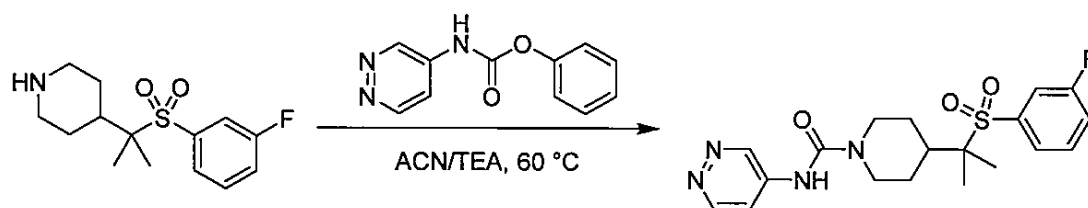
化合物 7.2. 4 - (2 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ピペリジン

【0149】

化合物 7.2 は、化合物 5.5 と同様の方法で製造し、所望の生成物が得られ、これを精製することなく、次の反応に使用した。

【0150】

【化42】



40

化合物 7. 4 - (2 - ((3 - フルオロフェニル)スルホニル)プロパン - 2 - イル) - N - (ピリダジン - 4 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【0151】

化合物 7 は、化合物 5 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た(0.56 g、72%)。LC - MS (ES、 m/z) : 407 $[M + H]^+$; 1H - NMR

50

(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.28 (s, 1H)、9.17 (s, 1H)、8.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.78 ~ 7.66 (m, 5H)、4.23 ~ 4.20 (m, 2H)、2.83 ~ 2.77 (m, 2H)、2.08 ~ 1.94 (m, 3H)、1.40 ~ 1.37 (m, 2H)、1.19 (s, 6H) ppm.

【実施例 8】

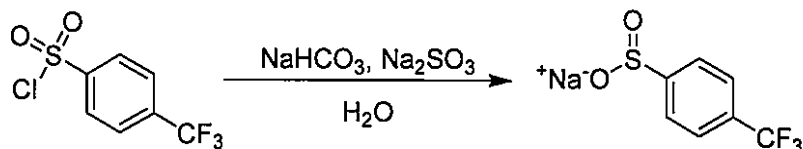
【0152】

4 - (1 - フルオロ - 1 - ((4 - (トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)エチル) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【0153】

【化 4 3】

10



化合物 8.1. 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルフィン酸ナトリウム

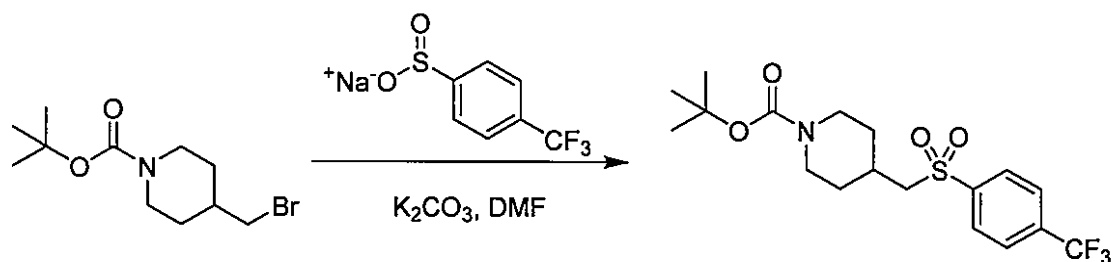
【0154】

塩化 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホン (0.424 g、1.73 mmol) の H₂O (2.5 mL) 溶液に、NaHCO₃ (0.291 g、3.46 mmol) および Na₂SO₃ (0.437 g、3.46 mmol) を加えた。この反応混合物を予め 80 °C に加熱した油浴に入れ、3 時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を EtOH (5 mL) に懸濁させ、この固体をろ過により除去した。ろ液を減圧下で濃縮すると、所望の生成物が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく使用した (0.40 g、99%)。LC-MS (ES、m/z): 232 [M + H]⁺。

20

【0155】

【化 4 4】



30

化合物 8.2. tert - ブチル 4 - ((4 - (トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0156】

40

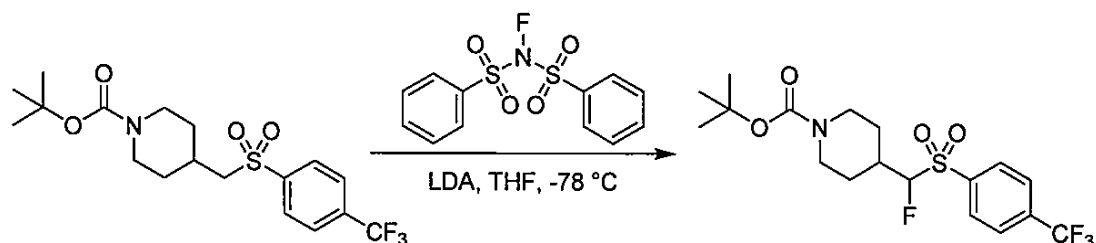
tert - ブチル 4 - ((4 - (トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8.1、0.40 g、1.79 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、K₂CO₃ (0.495 g、3.58 mmol) および tert - ブチル 4 - (ブロモメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.499 g、1.79 mmol) を添加した。この反応混合物を予め 80 °C に加熱した油浴に入れ、3 時間、撹拌した。次に、この反応混合物を室温まで冷却しながら、一晚、撹拌した。この固体をろ過により除去した。ろ液を EtOAc (15 mL) および H₂O (10 mL) により希釈し、2 つの層を分離した。この有機層を Na₂SO₄ により乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20% EtOAc) により精製すると、所望の生成物が無色油状物として得られた (0.21 g、73%)

50

。LC-MS (ES、m/z) : 222 [M - 56 + H]⁺ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.09 (d, J = 8.07 Hz, 2H)、7.88 (d, J = 8.19 Hz, 2H)、4.10 (d, J = 13.69 Hz, 2H)、3.05 (d, J = 6.36 Hz, 2H)、2.77 (t, J = 12.72 Hz, 2H)、2.24 (br. s., 1H)、1.92 (d, J = 12.23 Hz, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.22 ~ 1.38 (m, 2H) ppm。

【0157】

【化45】



10

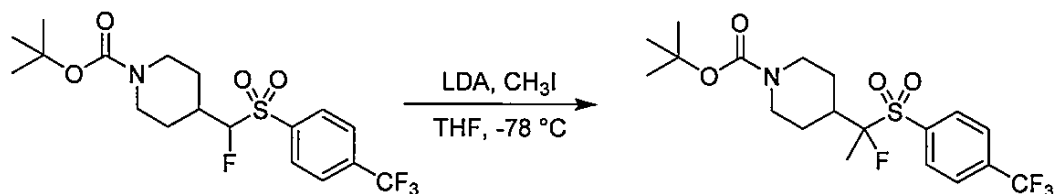
化合物 8.3. tert-ブチル 4-((フルオロ((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0158】

tert-ブチル 4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (8.2, 0.207 g, 0.508 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、-78 °C で LDA (THF 中 2.0 M, 0.279 mL, 0.559 mmol) を加えた。この反応混合物を 25 分間、撹拌した後、NFSI (0.241 g, 0.762 mmol) を加えた。この反応混合物を -78 °C で 4 時間、撹拌し、次に、EtOAc (5 mL) により希釈し、室温まで温めた。この反応混合物を H₂O (5 mL) により希釈し、2つの層を分離した。この有機層を Na₂SO₄ により乾燥してろ過し、次に、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20% EtOAc) により精製すると、所望の生成物が無色油状物として得られ (0.16 g, 21%)、これを次の反応にそのまま使用した。LC-MS (ES、m/z) : 370 [M - 56 + H]⁺。

【0159】

【化46】



化合物 8.4. tert-ブチル 4-(1-フルオロ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0160】

tert-ブチル 4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (8.3, 0.160 g, 0.377 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、-78 °C で LDA (THF 中 2.0 M, 0.235 mL, 0.471 mmol) を加えた。この反応混合物を 20 分間、撹拌した後、ヨードメタン (0.094 g, 0.659 mmol) を加えた。この反応混合物を EtOAc (6 mL) および H₂O (2 mL) により希釈し、室温まで温めた。2つの層を分離し、この有機層を Na₂SO₄ により乾燥してろ過し、次に、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20% EtOAc (v/v)) により精製すると、所望

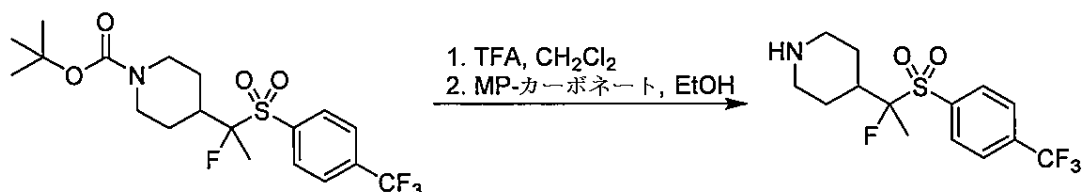
40

50

の生成物が無色油状物として得られ (0.09 g, 55%)、これを次の反応にそのまま使用した。LC-MS (ES, m/z): 384 [M-56+H]⁺。

【0161】

【化47】



10

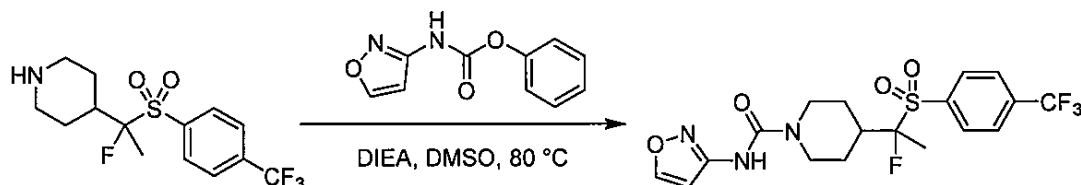
化合物 8.5. 4-(1-フルオロ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)エチル)ピペリジン

【0162】

化合物 8.5 は、化合物 6.3 と同様の方法で製造し、所望の生成物が得られ、これを精製することなく、次の反応に使用した。

【0163】

【化48】



20

化合物 8. 4-(1-フルオロ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0164】

化合物 8 は、化合物 6 と同様の方法で製造し、所望の生成物が白色固体として得られた (0.010 g, 33%)。LC-MS (ES, m/z): 450.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.41 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.00 (d, J = 7.95 Hz, 2H)、7.80 (d, J = 8.19 Hz, 2H)、6.92 (s, 1H)、4.16 ~ 4.30 (m, 2H)、2.83 ~ 2.95 (m, 2H)、2.51 ~ 2.61 (m, 1H)、2.25 (d, J = 13.00 Hz, 1H)、1.86 (d, J = 12.96 Hz, 1H)、1.35 ~ 1.54 (m, 5H) ppm。

30

【実施例 9】

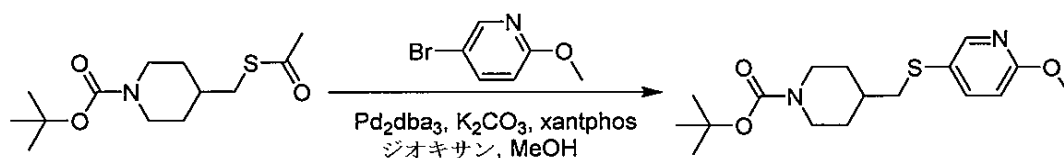
【0165】

4-(1-フルオロ-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

40

【0166】

【化49】



化合物 9.1. tert-ブチル 4-((6-メトキシピリジン-3-イル)チオ)

50

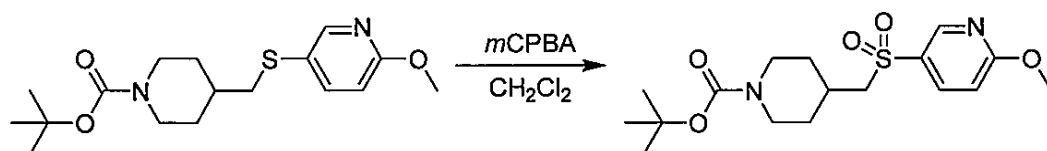
メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0167】

化合物9.1は、化合物4.2と同様の方法で製造し、所望の生成物が黄色固体として得られた(1.78g、48%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.17~8.23(dd, J=2.4, 0.7Hz, 1H)、7.59~7.67(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H)、6.68~6.75(dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H)、4.05~4.15(m, 2H)、3.94(s, 3H)、2.59~2.75(m, 4H)、1.76~1.87(m, 2H)、1.50~1.64(m, 1H)、1.42~1.48(s, 9H)、1.06~1.21(m, 2H) ppm。

【0168】

【化50】



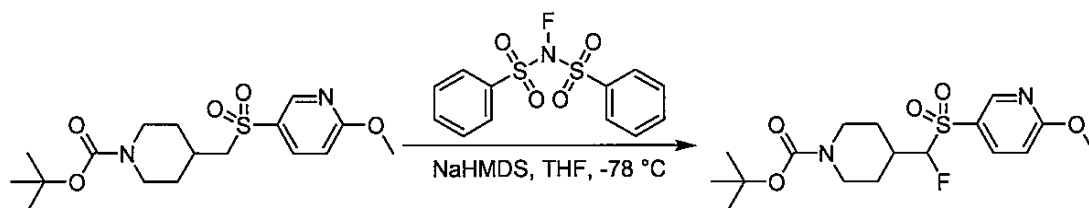
化合物9.2. tert-ブチル4-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0169】

化合物9.2は、化合物4.3と同様の方法で製造し、所望の生成物が白色固体として得られた(0.20g、81%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 8.63~8.70(d, J=2.5Hz, 1H)、7.91~8.04(dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H)、6.79~6.89(d, J=8.8Hz, 1H)、3.97~4.11(m, 5H)、2.94~3.02(d, J=6.3Hz, 2H)、2.63~2.79(m, 2H)、2.08~2.22(m, 1H)、1.72~1.91(m, 2H)、1.41(s, 9H)、1.15~1.34(m, 2H) ppm。

【0170】

【化51】



化合物9.3. tert-ブチル4-(フルオロ((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0171】

tert-ブチル4-[(6-メトキシピリジン-3-スルホニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(9.2、1.00g、2.70mmol)のTHF(10mL)溶液に、-78でNaHMDS(THF中2.0M、1.4mL、0.700mmol)を滴下して加え、次いで、NFSI(840mg、2.66mmol)のTHF(5mL)溶液を滴下して加えた。得られた溶液を、室温まで温めながら2時間、攪拌した。得られた溶液をヘキサン(100mL)により希釈し、この固体をろ過により除去した。ろ液を飽和NaCl(50mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄により脱水して濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル(1:10~1:5(v/v)))により精製すると、所望の生成物がオフホワイトの固体として得られた(0.75g、72%)。LC-MS(ES, m/z): 288.9[M-56+H]⁺。

10

20

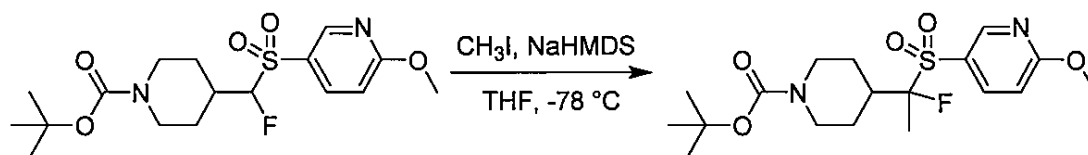
30

40

50

【 0 1 7 2 】

【 化 5 2 】



化合物 9 . 4 . tert - ブチル 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

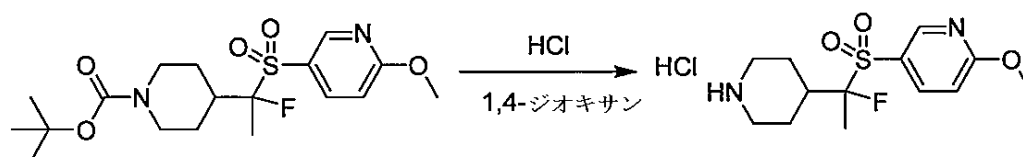
【 0 1 7 3 】

tert - ブチル 4 - [フルオロ (6 - メトキシピリジン - 3 - スルホニル) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 3 、 0 . 7 0 0 g 、 1 . 8 0 m m o l) の T H F (1 5 m L) 溶液に、 - 7 8 で、 N a H M D S (T H F 中の 2 . 0 M 、 1 m L 、 2 . 0 0 m m o l) を加え、次いで、ヨードメタン (0 . 2 8 2 g 、 1 . 9 8 m m o l) を滴下して加えた。得られた溶液を、室温まで温めながら 2 時間、撹拌した。次に、飽和 N H ₄ C l (a q) (4 0 m L) を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた溶液を E t O A c (3 × 1 0 m L) により抽出し、合わせた有機層を飽和 N a C l (5 0 m L) により洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物を (E t O A c / 石油エーテル (1 : 1 0 ~ 1 : 5 (v / v))) を用いたシリカゲルカラムにより精製すると、所望の生成物が黄色油状物として得られた (0 . 6 0 0 g 、 8 3 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 6 4 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 1 0 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 1 0 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) 、 4 . 0 3 (m , 2 H) 、 3 . 9 9 (s , 3 H) 、 2 . 7 1 (s , 1 H) 、 2 . 3 2 (m , 1 H) 、 2 . 0 2 (m , 1 H) 、 1 . 6 2 (m , 1 H) 、 1 . 5 2 (d , J = 2 2 . 8 H z , 1 H) 、 1 . 4 0 (s , 9 H) 、 1 . 2 4 ~ 1 . 3 9 (m , 5 H) p p m 。

20

【 0 1 7 4 】

【 化 5 3 】



30

化合物 9 . 5 . 5 - (1 - フルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチルスルホニル) - 2 - メトキシピリジン塩酸塩

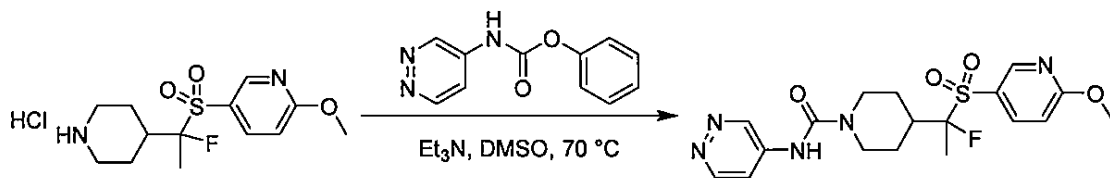
【 0 1 7 5 】

tert - ブチル 4 - [1 - フルオロ - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - スルホニル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 4 、 0 . 6 0 0 g 、 1 . 4 9 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 溶液に、 1 , 4 - ジオキサン中の 4 N H C l (5 m L) を滴下して加えた。得られた溶液を、室温で 1 時間、撹拌し、次に濃縮した。得られた残留物 (0 . 5 0 0 g 、 粗製物) を、精製することなく次の反応にそのまま使用した。 L C - M S (E S , m / z) : 3 0 2 . 7 [M + H] ⁺ 。

40

【 0 1 7 6 】

【化54】



化合物9． 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) エチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【0177】

5 - (1 - フルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチルスルホニル) - 2 - メトキシピリジン塩酸塩 (9 . 5 , 0 . 3 0 0 g 、 粗 製 物) の D M S O (7 m L) 溶 液 に 、 トリエチルアミン (0 . 4 0 0 g 、 3 . 9 5 m m o l) およびフェニルN - (ピリダジン - 4 - イル) カルバメート (0 . 3 1 2 m g 、 1 . 4 5 m m o l) を加えた。この反応混合物を70 で1時間、撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次に、H₂O (2 0 m L) を添加することによりクエンチした。得られた溶液をEtOAc (3 × 1 0 m L) により抽出し、合わせた有機層を飽和NaCl (5 0 m L) により洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物を分取HPLC (カラム : X B r i d g e R P 、 1 9 * 1 5 0 m m 、 5 μ m ; 移動相A : H₂O / 1 0 m M N H₄HCO₃、移動相B : ACN ; 流速 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : 1 0 分間で24 % Bから33 % B ; 2 5 4 n m) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0 . 2 1 6 g 、 3 9 %) 。 LC - MS (E S 、 m / z) : 4 2 4 . 1 [M + H]⁺ ; ¹H - NMR (3 0 0 M H z , C D₃O D) : 9 . 2 4 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 8 6 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 6 5 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 8 . 0 9 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 8 6 (d d , J = 2 . 7 , 6 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 0 2 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) 、 4 . 4 0 ~ 4 . 2 5 (m , 2 H) 、 4 . 0 5 (s , 3 H) 、 2 . 9 6 (t , J = 1 3 . 2 H z , 2 H) 、 2 . 6 8 ~ 2 . 4 8 (m , 1 H) 、 2 . 2 7 (d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) 、 1 . 8 9 (d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) 、 1 . 6 5 ~ 1 . 4 5 (m , 2 H) 、 1 . 5 8 (d , J = 2 2 . 5 H z , 3 H) p p m 。

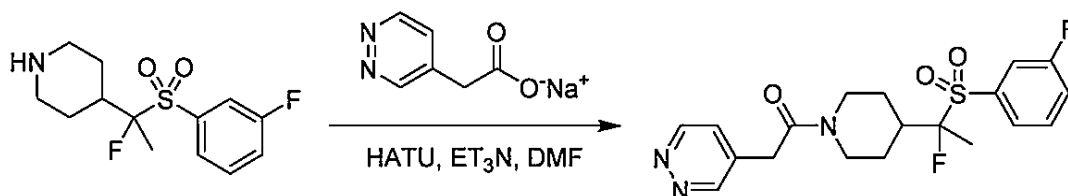
【実施例10】

【0178】

1 - (4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) エタン - 1 - オンの製造

【0179】

【化55】



化合物10． 1 - (4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) エタン - 1 - オン

【0180】

4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) ピペリジン (6 . 3 , 0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 8 6 m m o l) および2 - (ピリダジン - 4 - イル) 酢酸ナトリウム (0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 8 6 m m o l) の D M F (1 m L) 溶 液 に 、 トリエチルアミン (0 . 0 2 4 m L 、 0 . 1 7 2 m m o l) およびHATU (0 . 0 3 9 g 、 0 . 1 0 3 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温で18時間、撹拌し、この反応混

合物をEtOAc (5 mL) およびH₂O (2 mL) により希釈した。2つの層を分離し、この有機層をNa₂SO₄ により乾燥してろ過し、濃縮した。得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー (H₂O中0~90%CH₃CN (どちらも、0.1%TFAを含有)) を使用して精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0.015 g、42%)。LC-MS (ES、m/z): 410 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.28 (m, 2H)、7.73 (t, J = 6.04 Hz, 1H)、7.66 (d, J = 7.83 Hz, 1H)、7.60 (m, 3H)、7.41~7.32 (m, 1H)、4.73~4.61 (m, 1H)、4.00~3.86 (m, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.04 (m, 1H)、2.39~2.15 (m, 2H)、1.79 (m, 1H)、1.52~1.27 (m, 5H) ppm。

10

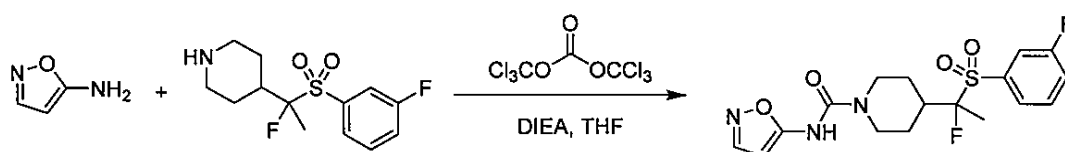
【実施例11】

【0181】

4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0182】

【化56】



20

化合物11. 4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0183】

4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)ピペリジン (6.3、0.050 g、0.172 mmol) のTHF (1 mL) 溶液に、0 でDIEA (0.184 mL、1.03 mmol)、次いでトリホスゲン (0.017 g、0.057 mmol) を加えた。この反応混合物を15分間、撹拌した後、イソオキサゾール-5-アミン (0.014 g、0.172 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩、撹拌し、次に、EtOAc (5 mL) により希釈して、H₂O (2 mL) によりクエンチした。2つの層を分離し、有機層を濃縮した。得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー (H₂O中0~90%CH₃CN (どちらも、0.1%TFAを含有)) を使用して精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0.015 g、42%)。LC-MS (ES、m/z): 400 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.70~7.62 (m, 1H)、7.60~7.48 (m, 2H)、7.30 (m, 2H)、6.14 (m, 1H)、4.18~4.00 (m, 2H)、2.99~2.83 (m, 2H)、2.62~2.49 (m, 1H)、2.30 (m, 1H)、1.94 (m, 1H)、1.51~1.33 (m, 5H) ppm。

30

40

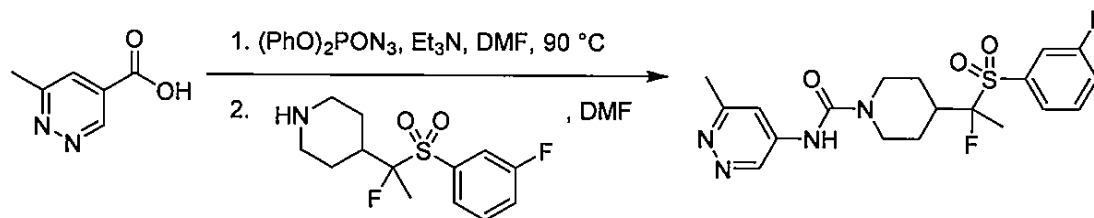
【実施例12】

【0184】

4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(6-メチルピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0185】

【化57】



化合物12. 4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(6-メチルピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド
【0186】

6-メチルピリダジン-4-カルボン酸(0.060g、0.345mmol)およびトリエチルアミン(0.058mL、0.414mmol)のDMF(1mL)溶液に、DPPA(0.082mL、0.372mmol)を加えた。この反応混合物を予め90℃に加熱した油浴に入れ、10分間、撹拌した。4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)ピペリジン(6.3、0.025g、0.086mmol)のDMF(1mL)溶液をゆっくりと加えた。この反応混合物を、室温まで冷却しながら3.5時間、撹拌した。この反応混合物をEtOAc(5mL)およびH₂O(2mL)により希釈し、2つの層を分離した。有機層を濃縮し、得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー(H₂O中0~90%CH₃CN(どちらも、0.1%TFAを含有))を使用して精製すると、所望の生成物が白色固体として(0.047g、4%)得られた。LC-MS(ES、m/z): 425[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 10.58(br s, 1H)、9.44(m, 1H)、8.53(m, 1H)、7.76(d, J=8.19Hz, 1H)、7.65(s, 1H)、7.45(dt, J=1.83, 8.19Hz, 1H)、7.15(m, 1H)、4.57~4.38(m, 2H)、2.94~2.78(m, 2H)、2.71(s, 3H)、2.43(m, 1H)、2.37(m, 1H)、1.96~1.84(m, 1H)、1.58~1.37(m, 5H) ppm。

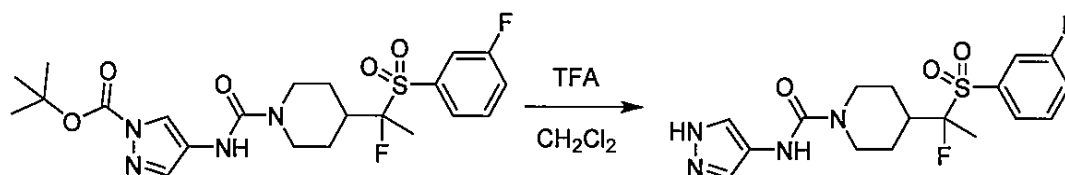
【実施例13】

【0187】

4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0188】

【化58】



化合物13. 1. 4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド
【0189】

DCM(2mL)に溶解した、tert-ブチル4-(4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(0.093g、0.185mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.20mL、2.61mmol)をゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で一晩、撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー(H₂O中0~90%(v/v)CH₃CN(どちらも、0.1%TFA

10

20

30

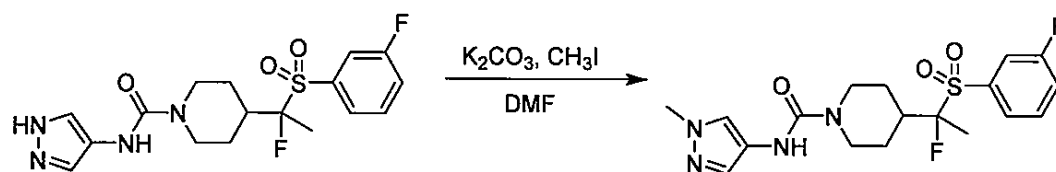
40

50

Aを含有))を使用して精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた(0.032 g、70%)。LC-MS(ES、m/z): 499.1 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.31(s, 1H)、7.78(m, 1H)、7.71(s, 1H)、7.69(m, 2H)、7.49(m, 1H)、6.33(b r s, 1H)、4.29~4.06(m, 2H)、3.05~2.88(m, 2H)、2.54(m, 1H)、2.27(m, 1H)、2.02(m, 1H)、1.72~1.40(m, 14H) ppm。

【 0 1 9 0 】

【化 5 9】



化合物 13 . 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 1 9 1 】

4 - (1 - フルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) エチル) - N - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド (13 . 1、0 . 030 g、0 . 075 mmol) および K_2CO_3 (0 . 026 g、0 . 188 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、ヨードメタン (0 . 005 mL、0 . 090 mmol) を加えた。この反応混合物を予め 60 に加熱した油浴に入れ、18 時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー (H_2O 中 0 ~ 90 % (v / v) CH_3CN (どちらも、0 . 1 % TFA を含有)) を使用して精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0 . 032 g、70 %)。LC - MS (ES、m / z) : 399 . 1 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : 7 . 88 (br s、2 H)、7 . 68 (d、J = 7 . 70 Hz、1 H)、7 . 62 ~ 7 . 51 (m、2 H)、7 . 49 ~ 7 . 32 (m、2 H)、4 . 28 ~ 4 . 02 (m、2 H)、2 . 95 (m、2 H)、2 . 59 (m、2 H)、2 . 20 (d、J = 11 . 86 Hz、1 H)、1 . 85 (d、J = 12 . 35 Hz、1 H)、1 . 54 ~ 1 . 31 (m、5 H) ppm。

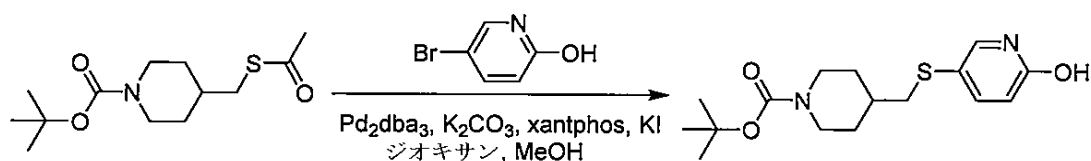
【实施例 14】

【 0 1 9 2 】

4 - (1 - ((6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 1 9 3 】

【化 6 0】



化合物 14.1. tert - ブチル 4 - ((6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) チオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 1 9 4 】

化合物 14 . 1 は、化合物 4 . 2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体とし

10

20

30

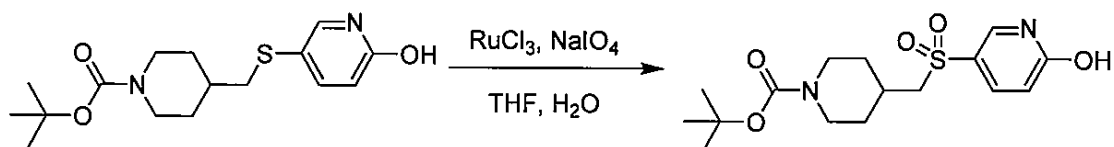
40

50

て得た (4.00 g、72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.50 ~ 7.65 (m, 3H)、6.62 ~ 6.70 (m, 1H)、6.53 ~ 6.60 (d, J = 10.4 Hz, 1H)、2.60 ~ 2.73 (m, 4H)、1.76 ~ 1.84 (m, 2H)、1.50 ~ 1.63 (m, 1H)、1.41 ~ 1.46 (s, 9H)、1.22 ~ 1.32 (m, 3H)、1.06 ~ 1.20 (m, 2H) ppm。

【0195】

【化61】



10

化合物14.2. tert-ブチル4-((6-ヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0196】

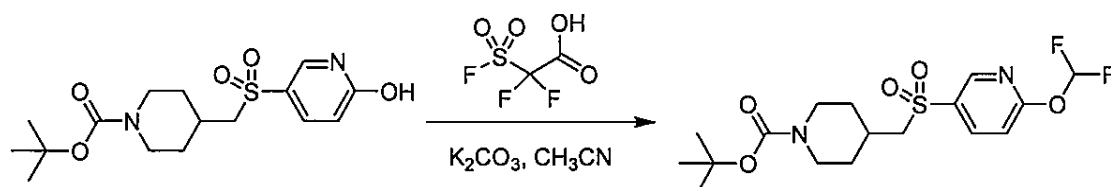
tert-ブチル4-[[(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)スルファニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (14.1、4.00 g、12.33 mmol) および塩化ルテニウム(III) (0.80 g、3.85 mmol) の THF / H₂O (1:1 (v/v)、60 mL) 溶液に、NaIO₄ (12.0 g、49.3 mmol) の水溶液 (5 mL) を滴下して加えた。得られた溶液を、室温で1時間、撹拌した。次に、H₂O (30 mL) を添加することによりこの反応物をクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) により抽出して無水Na₂SO₄により脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物を、(EtOAc / 石油エーテル (EtOAc / 石油エーテル (100:1)) を用いてシリカゲルカラムにより精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (2.40 g、55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.35 (s, 1H)、7.89 ~ 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.67 ~ 7.75 (m, 1H)、6.41 ~ 6.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H)、3.78 ~ 3.86 (d, J = 13.3 Hz, 2H)、3.23 ~ 3.28 (d, J = 6.3 Hz, 4H)、2.73 (s, 1H)、1.91 ~ 2.02 (m, 1H)、1.70 ~ 1.78 (m, 2H)、1.34 ~ 1.39 (s, 9H)、1.07 ~ 1.20 (m, 2H) ppm。

20

30

【0197】

【化62】



40

化合物14.3. tert-ブチル4-((6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0198】

tert-ブチル4-((6-ヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (14.2、1.00 g、2.81 mmol) およびK₂CO₃ (0.590 g、5.57 mmol) のCH₃CN (20 mL) 溶液に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸 (0.550 g、3.09 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で2時間、撹拌した。次に、H₂O (50 mL) を添加することによりこの反応物をクエンチし、EtOAc (3 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) により洗浄し、Na₂SO₄で脱水してろ過し、

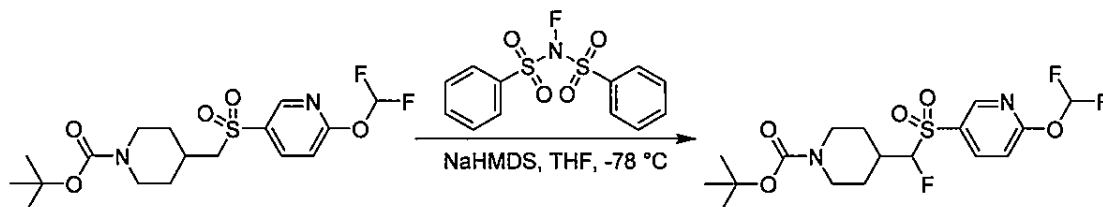
50

濃縮した。得られた残留物を、(EtOAc/石油エーテル(1:10~1:3(v/v)))を用いてシリカゲルカラムにより精製すると、所望の生成物が白色固体として(1.00g、88%)得られた。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 8.74(d, J=2.4, 1H)、8.21(dd, J=2.4Hz, 8.7Hz, 1H)、7.31~7.78(t, J=71.7Hz, 1H)、7.08(d, J=8.4Hz, 1H)、4.08(d, J=13.5Hz, 2H)、3.04(d, J=6.3Hz, 2H)、2.72~2.81(m, 2H)、2.22(m, 1H)、1.92(d, J=12.9Hz, 2H)、1.46(s, 9H)、1.24~1.37(m, 2H) ppm。

【0199】

【化63】

10



化合物14.4. tert-ブチル4-((6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)スルホニル)フルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0200】

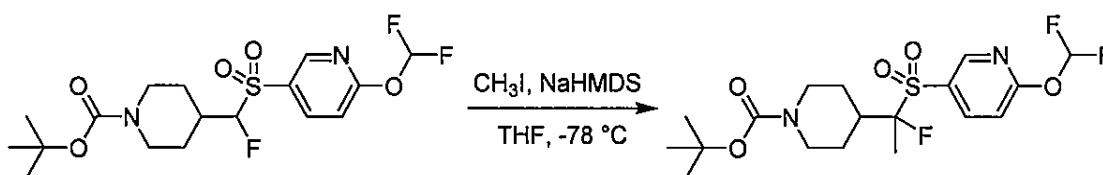
20

化合物14.4は、化合物9.3と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た(0.20g、34%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 8.74(d, J=2.4, 1H)、8.22(m, 1H)、7.31~7.80(t, J=71.7Hz, 1H)、7.15(d, J=8.4Hz, 1H)、4.77~4.95(dd, J=6.0, 18.0Hz, 1H)、4.19(m, 2H)、2.79(m, 2H)、2.40~2.60(m, 1H)、2.00(m, 1H)、1.50~1.60(m, 3H)、1.47(s, 9H) ppm。

【0201】

【化64】

30



化合物14.5. tert-ブチル4-(1-((6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

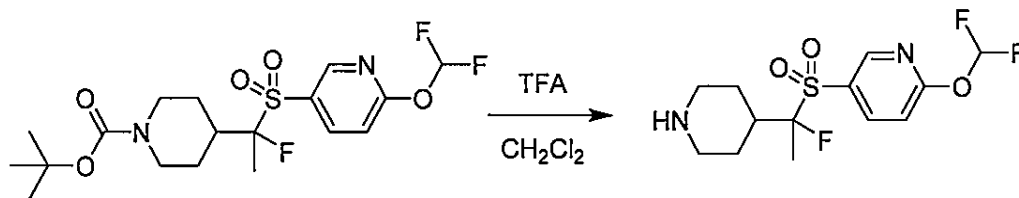
【0202】

化合物14.5は、化合物9.4と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た(0.100g、48%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 8.70(d, J=2.4, 1H)、8.20(m, 1H)、7.37~7.73(t, J=71.6Hz, 1H)、7.08(d, J=8.4Hz, 1H)、4.24(m, 2H)、2.69~2.77(m, 2H)、2.43~2.59(m, 1H)、2.18(m, 1H)、1.81(d, J=12.0Hz, 1H)、1.55(d, J=22Hz, 3H)、1.50(s, 9H)、1.31~1.40(m, 2H) ppm。

【0203】

40

【化 6 5】



化合物 14 . 6 . 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - ((1 - フルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) スルホニル) ピリジン

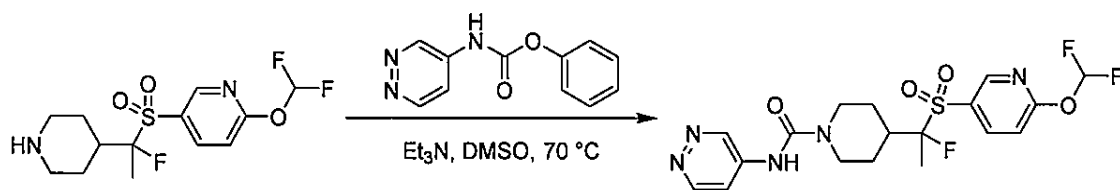
10

【 0 2 0 4 】

化合物 14 . 6 は、化合物 4 . 5 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た (0 . 3 0 0 g) 。 所望の生成物を精製することなく、次の反応にそのまま使用した。LC - MS (ES、m / z) : 339 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 2 0 5 】

【化 6 6】



20

化合物 14 . 4 - (1 - ((6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 2 0 6 】

化合物 14 は、化合物 9 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (0 . 116 g、29%) 。 LC - MS (ES、m / z) : 460 . 1 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 9 . 28 (d、J = 2 . 0 Hz、1 H)、9 . 21 (s、1 H)、8 . 88 (d、J = 6 . 0 Hz、1 H)、8 . 77 (d、J = 2 . 4 Hz、1 H)、8 . 37 (dd、J = 8 . 4、1 . 6 Hz、1 H)、7 . 83 (t、J = 71 . 6 Hz、1 H)、7 . 77 (d、J = 2 . 4 Hz、1 H)、7 . 41 (d、J = 8 . 8 Hz、1 H)、4 . 23 ~ 4 . 31 (m、2 H)、2 . 89 (m、2 H)、2 . 47 (m、1 H)、2 . 10 (m、1 H)、1 . 73 (m、1 H)、1 . 57 (d、J = 22 . 8 Hz、3 H)、1 . 40 (m、2 H) ppm。

30

【実施例 15】

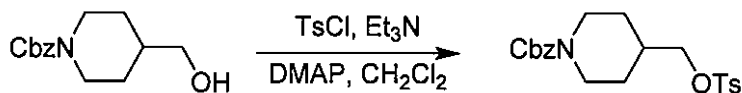
【 0 2 0 7 】

4 - (1 - ((3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

40

【 0 2 0 8 】

【化 6 7】



化合物 15 . 1 . ベンジル 4 - ((トシルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

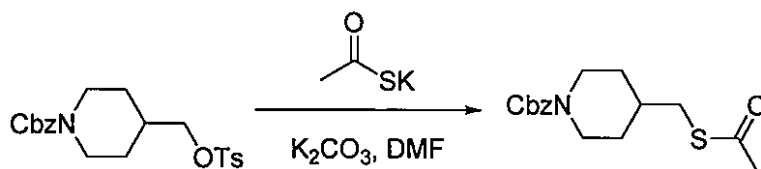
【 0 2 0 9 】

50

化合物 15.1 は、化合物 1.1 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (13.0 g, 80%)。LC-MS (ES, m/z): 404.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.38 ~ 7.78 (m, 7H)、5.10 (s, 2H)、4.20 ~ 4.15 (m, 2H)、3.85 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、2.77 ~ 2.69 (m, 2H)、2.41 (s, 3H)、1.89 ~ 1.79 (m, 1H)、1.69 ~ 1.64 (m, 2H)、1.19 ~ 1.15 (m, 2H) ppm。

【0210】

【化68】



10

化合物 15.2. ベンジル 4 - ((カルバムイミドイルチオ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

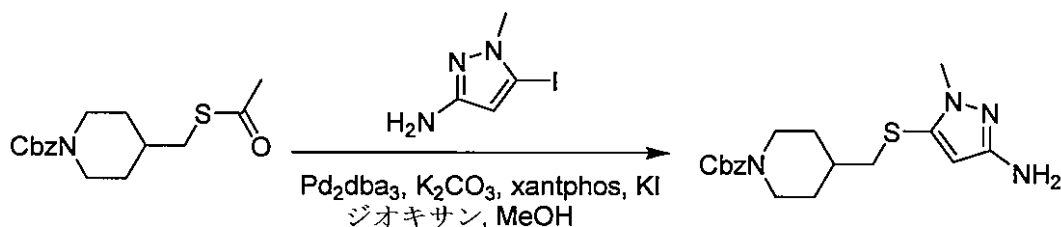
【0211】

化合物 15.2 は、化合物 3.1 と同様の方法で製造し、所望の生成物を褐色油状物として得た (25.0 g)。この物質を、さらに精製することなく次の反応にそのまま使用した。LC-MS (ES, m/z): 308.1 [M+H]⁺。

20

【0212】

【化69】



30

化合物 15.3. ベンジル 4 - (((3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

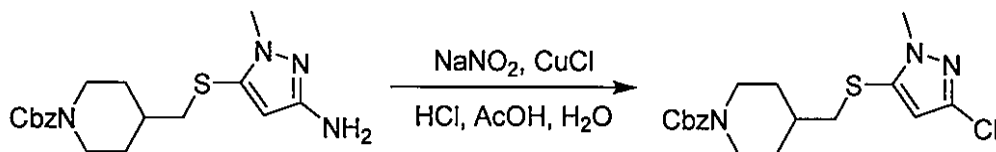
【0213】

化合物 15.3 は、化合物 4.2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た (8.3 g, 59%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29 ~ 7.39 (m, 5H)、5.65 (s, 1H)、5.12 (s, 2H)、4.05 ~ 4.19 (m, 2H)、3.71 (s, 3H)、2.66 ~ 2.79 (m, 2H)、2.64 (m, 2H)、1.73 ~ 1.85 (m, 2H)、1.60 ~ 1.72 (m, 1H)、1.10 ~ 1.35 (m, 2H) ppm。

40

【0214】

【化70】



化合物 15.4. ベンジル 4 - (((3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

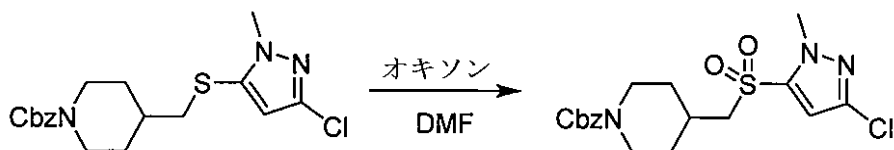
50

【0215】

濃HCl(9.5mL)およびAcOH(57mL)中のベンジル4-((3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.9g、5.27mmol)の溶液に、0 で硝酸ナトリウム(0.551g、7.99mmol)のH₂O(9.5mL)溶液を滴下して加えた。得られた溶液を、0 で30分間、撹拌した。この温度を80 に昇温し、濃HCl(9.5mL)およびAcOH(19mL)中の塩化銅(I)(2.09g、21.1mmol)の溶液を滴下して加えた。温度を70 に維持しながら、得られた溶液をさらに10分間、撹拌した。得られた溶液をEtOAc(100mL)により抽出し、有機層を合わせた。得られた溶液をブライン(50mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄により脱水し、ろ過して、次に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラム(EtOAc/石油エーテル(1:2)(v/v))により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた(0.700g、35%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.29~7.39(m, 5H)、6.19(s, 1H)、5.12(s, 2H)、4.23~4.19(m, 2H)、3.83(s, 3H)、2.68~2.80(m, 3H)、1.69~1.85(m, 2H)、1.60(m, 1H)、1.22(m, 2H) ppm。

【0216】

【化71】



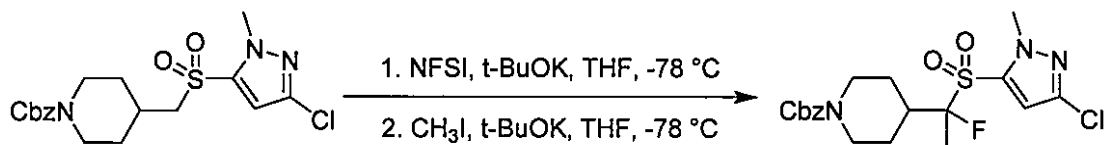
化合物15.5. ベンジル4-((3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0217】

化合物15.5は、化合物5.3と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た(8.3g、59%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.26~7.39(m, 5H)、6.14(s, 1H)、5.12(s, 2H)、4.17~4.28(m, 2H)、4.09(s, 3H)、3.09(m, 2H)、2.84(m, 2H)、2.19~2.29(m, 1H)、1.91(m, 2H)、1.27~1.40(m, 2H) ppm。

【0218】

【化72】



化合物15.6. ベンジル4-(1-((3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

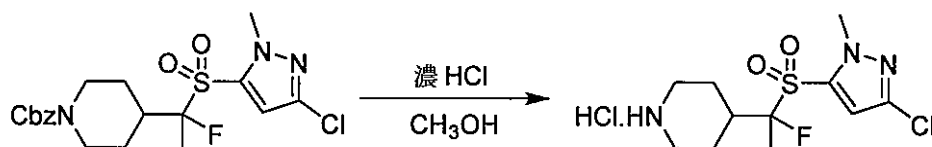
【0219】

ベンジル4-[(3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(15.5、2.9g、7.04mmol)のTHF(120mL)溶液に、-78 でt-BuOK(7mL、7.04mmol、THF中1M)を滴下して加え、次いで、NFSI(1.33g、4.22mmol)のTHF(20mL)溶液を滴下して加えた。得られた溶液を-78 で1時間、撹拌した後、追加のt-BuOK(21.1mL、21.12mmol、THF中、1M)を滴下して

加えた。得られた溶液を - 78 で 30 分間、撹拌した後、ヨードメタン (3.00 g、21.14 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を - 78 でさらに 30 分間、撹拌した後、n - ヘキサン (50 mL) を添加することによりクエンチした。この反応混合物を室温まで温め、この固体をろ過により除去し、ろ液を濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (50 分以内に ACN / H₂O 10 : 90 (v / v) を ACN / H₂O 80 : 20 (v / v) まで増加 ; 検出器、UV 254 nm) により精製すると、生成物が白色固体として得られた (1.5 g、83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.35 (m, 5H)、6.80 (s, 1H)、5.13 (s, 2H)、4.09 ~ 4.33 (m, 2H)、4.07 (s, 3H)、2.56 ~ 2.82 (m, 2H)、2.52 (m, 1H)、2.12 (m, 1H)、1.84 (m, 1H)、1.59 (d, J = 24.0 Hz, 3H)、1.40 (m, 2H) ppm。

【0220】

【化73】



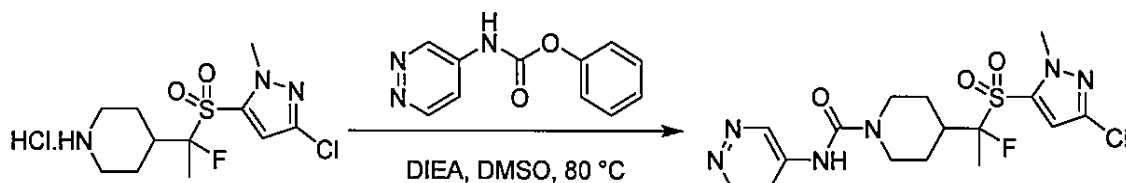
化合物 15.7. 4 - (1 - ((3 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン 塩酸塩

【0221】

ベンジル 4 - [1 - ((3 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (15.6、1.00 g、2.25 mmol、1.00) のメタノール (5 mL) 溶液に、濃 HCl (15 mL) を加えた。得られた溶液を、70 で 3 時間、油浴中で撹拌し、次に濃縮した。メタノール (2 mL) を用いて、得られた残留物を沈殿させた。粗生成物をエーテルから再結晶することにより精製し、所望の生成物を白色固体として (0.429 g、55%) 得た。LC-MS (ES, m/z) : 310.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.05 (s, 1H)、4.09 (s, 3H)、3.50 (m, 2H)、3.03 ~ 3.13 (m, 2H)、2.64 ~ 2.73 (m, 1H)、2.35 (m, 1H)、2.10 (m, 2H)、1.70 ~ 1.85 (m, 2H)、1.65 (d, J = 24.0 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) : -146.30 ppm。

【0222】

【化74】



化合物 15. 4 - (1 - ((3 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【0223】

化合物 15 は、化合物 6 と同様の方法で製造し、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た (0.012 g、8%)。LC-MS (ES, m/z) : 430.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 9.20 (m, 1H)、8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.83 (m, 1H)、6.99 (s, 1H)、4.3

10

20

30

40

50

3 (m, 2H)、4.03 (s, 3H)、2.99 (m, 2H)、2.56 (m, 1H)、2.17 (m, 1H)、1.90 (m, 1H)、1.66 ~ 1.42 (m, 5H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): -77.12、-145.34 ppm。

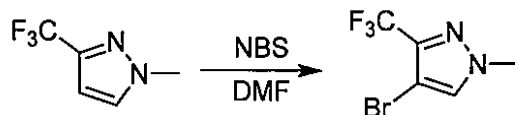
【実施例 16】

【0224】

4 - (1 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル)エチル) - N - (イソキサゾール - 3 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【0225】

【化75】



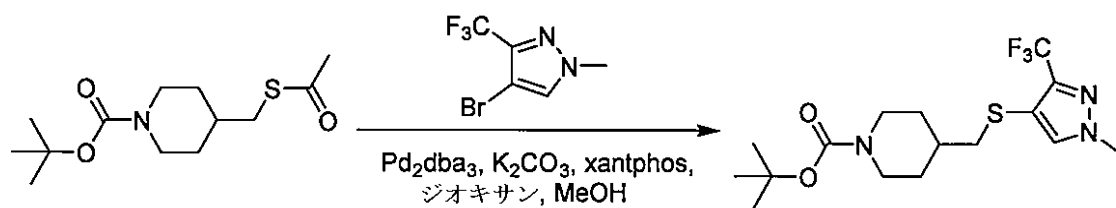
化合物 16.1. 4 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール

【0226】

アルゴンでパージし、その不活性雰囲気維持した 10 mL の封管に、1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール (10.0 g, 66.62 mmol) および NBS (16.2 g, 66.62 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を入れた。得られた溶液を、油浴中、50 で一晩、撹拌した。次に、氷水 (1 L) を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた溶液をエーテル (3 x 200 mL) により抽出し、有機層を合わせて無水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して、次に濃縮すると、所望の生成物が黄色油状物として (12.0 g、粗製物) 得られ、これをさらに精製することなくそのまま使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.46 (s, 1H)、3.94 (s, 3H) ppm。

【0227】

【化76】



化合物 16.2. tert - ブチル 4 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)チオ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0228】

化合物 16.2 は、化合物 4.2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0.200 g、粗製物)。所望の生成物を、さらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。LC-MS (ES, m/z): 279.9 [M+H-BoC] $^+$ 。

【0229】

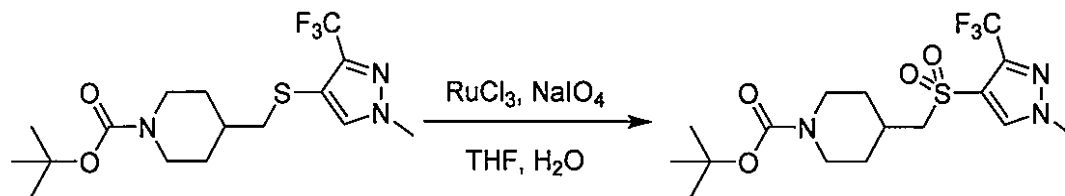
10

20

30

40

【化 77】



化合物 16.3. tert-ブチル 4-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

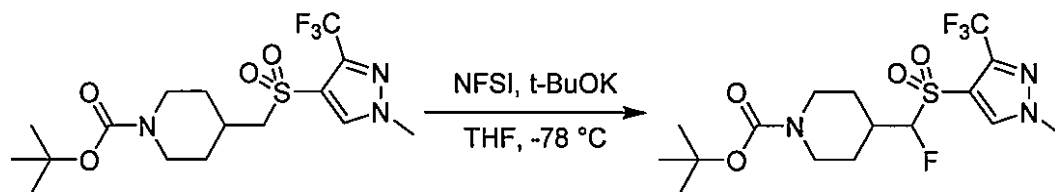
【0230】

化合物 16.3 は、化合物 14.2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0.200 g、15%)。所望の生成物をさらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.96 (s, 1H)、4.07 (m, 2H)、4.02 (s, 3H)、3.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、2.74 (m, 1H)、2.22 (m, 2H)、1.90 (m, 2H)、1.46 (s, 9H)、1.25 ~ 1.35 (m, 2H) ppm。

【0231】

【化 78】

20



化合物 16.4. tert-ブチル 4-(フルオロ((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

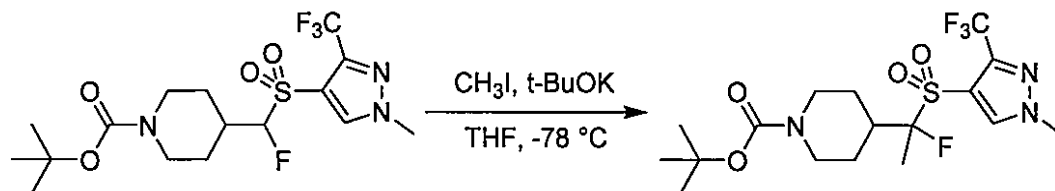
【0232】

tert-ブチル 4-[[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (16.3、0.450 mg、1.09 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、-78 で、t-BuOK (11 mL、THF 中 1.0 M、5.54 mmol) 溶液を滴下して加えた。得られた溶液を 0.5 時間、撹拌した後、NFSI (2.42 g、7.63 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加えた。得られた溶液を -78 でさらに 1 時間、撹拌した後、氷水 (50 mL) を添加することによりクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 × 50 mL) により抽出し、有機層を合わせて、次に、Na₂SO₄ で脱水して濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (50 分間以内に ACN/H₂O : 100 (v/v) を ACN/H₂O 100 : 0 (v/v) まで増加; 検出器、UV 254 nm) により精製すると、生成物が白色固体として得られた (0.200 g、43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.99 (s, 1H)、4.87 ~ 5.00 (m, 1H)、4.18 (d, J = 13.2 Hz, 2H)、4.03 (s, 3H)、2.71 ~ 2.82 (m, 2H)、2.42 ~ 2.54 (m, 1H)、1.93 ~ 2.01 (m, 2H)、1.40 ~ 1.60 (m, 11H) ppm。

40

【0233】

【化 79】



化合物 16.5. tert-ブチル 4-((1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

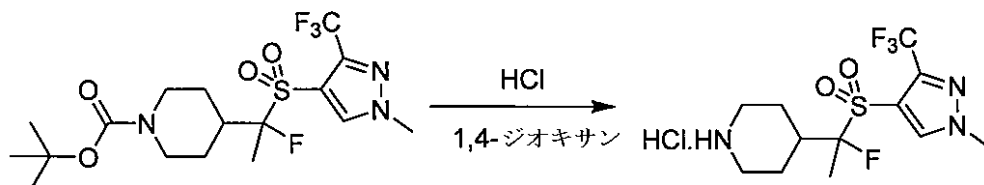
【0234】

tert-ブチル 4-[フルオロ[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (16.4、0.060 g、0.14 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、-78 で、t-BuOK (0.45 mL、THF 中 1.0 M、0.56 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を -78 で 0.5 時間、撹拌した後、ヨードメタン (0.052 g、0.37 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を -78 でさらに 4 時間、撹拌した後、氷水 (30 mL) を添加することによりクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して濃縮すると、

20

【0235】

【化 80】



30

化合物 16.6. 4-((1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)エチル)ピペリジン塩酸塩

【0236】

化合物 16.4 は、化合物 9.5 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色物として得た (0.104 g、93%)。LC-MS (ES、m/z) : 343.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) : 8.39 (s, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.38 ~ 3.50 (m, 2H)、2.88 ~ 3.02 (m, 2H)、2.53 (m, 1H)、2.21 (d, J = 14.5 Hz, 1H)、2.01 (dt, J = 14.4, 3.0 Hz, 1H)、1.58 ~ 1.77 (m, 4H)、1.55 (s, 2H) ppm。

40

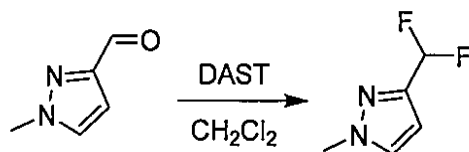
【0237】

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The starting material is 1-(4-(2-(2,2-difluoro-1-(4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-5-yl)ethyl)pyrrolidin-1-yl)butan-1-yl)pyrrolidine hydrochloride. It reacts with 1-(benzyloxycarbonyl)-2-furazanylpyrrolidine in the presence of triethylamine (Et_3N) in dimethyl sulfoxide (DMSO) at 70°C . The product is 1-(4-(2-(2,2-difluoro-1-(4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-5-yl)ethyl)pyrrolidin-1-yl)butan-1-yl)-2-furazanylpyrrolidine.

10

20

【化 8 2】

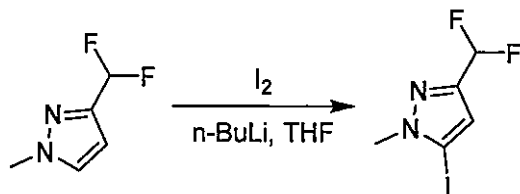


30

40

【 0 2 4 2 】

【化 8 3】



化合物 17.2. 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - ヨード - 1 - メチル - 1H - ピラゾール

10

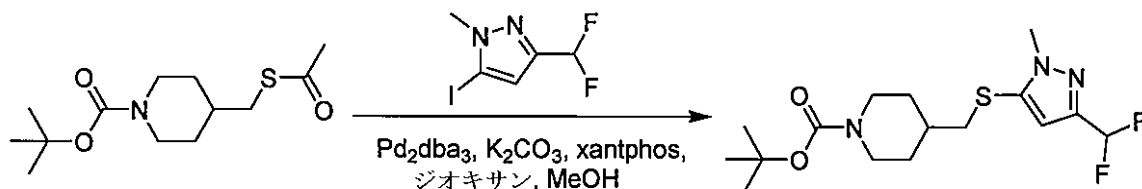
【0243】

3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール (17.1、4.8 g、36.33 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、-78 で n-BuLi (20.0 mL、n-ヘキサン中 2.5 M) を滴下して加えた。得られた溶液を -78 で 30 分間、攪拌した後、I₂ (13.8 g、54.49 mmol) の THF (50 mL) 溶液を滴下して加えた。この反応混合物を -78 で 2 時間、攪拌した後、NH₄Cl (sat.) (100 mL) を添加することによりクエンチした。得られた溶液を Et₂O (2 × 200 mL) により抽出し、合わせた有機層を飽和 Na₂S₂O₃ (aq.) (2 × 100 mL) により洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、ろ過して濃縮すると、所望の生成物 (9.0 g、粗製物) が得られ、これをさらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。

20

【0244】

【化 8 4】



30

化合物 17.3. tert - ブチル 4 - (((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) チオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

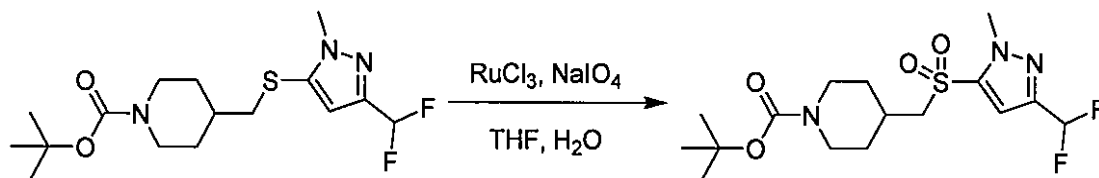
【0245】

化合物 17.3 は、化合物 4.2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を暗赤色油状物として得た (0.370 g、38%)。所望の生成物をさらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.44 ~ 6.74 (m, 2H)、4.08 ~ 4.17 (m, 2H)、3.83 ~ 3.96 (m, 3H)、2.62 ~ 2.76 (m, 4H)、1.82 (d, J = 13.2 Hz, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.46 (s, 8H)、1.09 ~ 1.28 (m, 2H) ppm。

40

【0246】

【化 8 5】



化合物 17.4. tert - ブチル 4 - (((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル

50

- 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

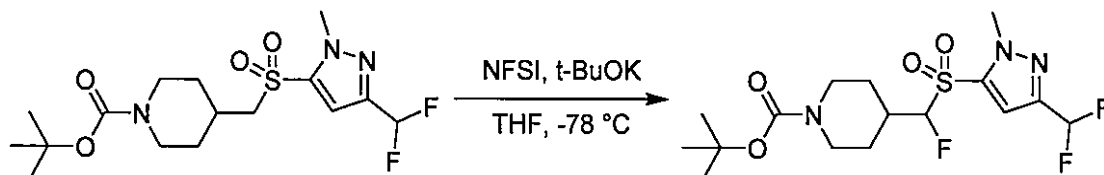
【 0 2 4 7 】

化合物 17.4 は、化合物 14.2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を暗赤色油状物として得た (0.200 g、68%)。所望の生成物をさらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.05 (s, 1H)、6.67 (t, J = 54.7 Hz, 1H)、4.17 (m, 5H)、3.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、2.68 ~ 2.84 (m, 2H)、2.24 (m, 1H)、1.90 (d, J = 13.5 Hz, 2H)、1.45 (s, 9H)、1.22 ~ 1.41 (m, 2H) ppm。

10

【 0 2 4 8 】

【 化 8 6 】



化合物 17.5. tert - ブチル 4 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

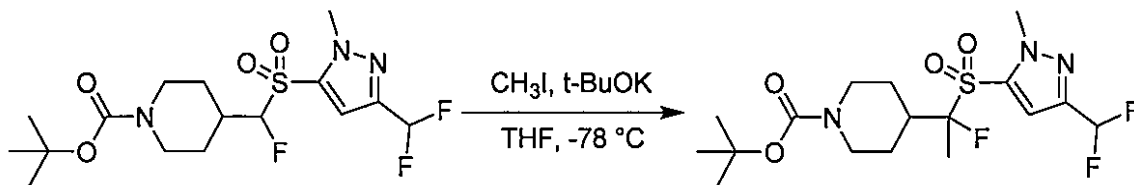
【 0 2 4 9 】

化合物 17.5 は、化合物 16.4 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た (0.900 g、29%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.11 (s, 1H)、6.68 (t, J = 54.7 Hz, 1H)、5.03 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H)、4.87 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H)、4.16 (s, 5H)、2.86 ~ 2.69 (m, 2H)、2.45 (s, 1H)、2.04 ~ 1.91 (m, 2H)、1.59 ~ 1.50 (m, 2H)、1.46 (s, 9H) ppm。

【 0 2 5 0 】

【 化 8 7 】

30



化合物 17.6. tert - ブチル 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

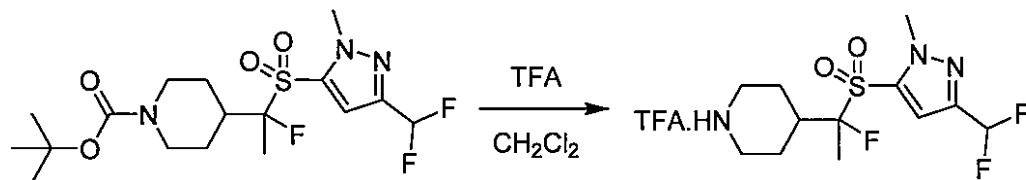
40

【 0 2 5 1 】

化合物 17.6 は、化合物 16.5 と同様の方法で製造し、所望の生成物を濁りのない油状物として得た (0.900 g、29%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.11 (s, 1H)、6.70 (t, J = 54.7 Hz, 1H)、4.25 (m, 2H)、4.14 (s, 3H)、2.74 (m, 2H)、2.51 (m, 1H)、2.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、1.81 (m, 1H)、1.53 ~ 1.65 (m, 4H)、1.47 (s, 9H) ppm。

【 0 2 5 2 】

【化 8 8】



化合物 17.7. 4 - [1 - [3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - スルホニル] 1 - フルオロエチル] ピペリジントリフルオロ酢酸塩

10

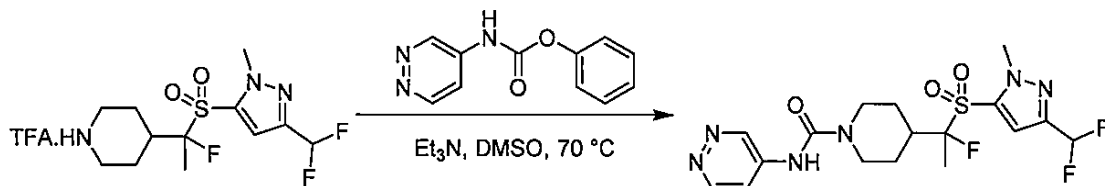
【 0 2 5 3】

化合物 17.7 は、化合物 4.5 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (0.496 g、69%)。所望の生成物をさらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。LC-MS (ES、m/z) : 326.1 [M+H]⁺、367.1 [M+H+CH₃CN]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.24 (s, 1H)、6.80 (t, J = 54.5 Hz, 1H)、4.11 (s, 3H)、3.47 (m, 2H)、3.05 (m, 2H)、2.69 (m, 1H)、2.28 ~ 2.40 (m, 1H)、2.09 (m, 1H)、1.57 ~ 1.87 (m, 5H) ppm。

【 0 2 5 4】

【化 8 9】

20



化合物 17. 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドフルオロエチル] ピペリジントリフルオロ酢酸塩

30

【 0 2 5 5】

化合物 17 は、化合物 9 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (0.068 g、60%)。LC-MS (ES、m/z) : 447.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 9.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.84 ~ 7.81 (m, 1H)、7.21 (s, 1H)、6.79 (t, J = 54.3 Hz, 1H)、4.34 ~ 4.26 (m, 2H)、4.11 (s, 3H)、3.03 ~ 2.94 (m, 2H)、2.64 ~ 2.53 (m, 1H)、2.19 ~ 2.15 (m, 1H)、1.90 ~ 1.86 (m, 1H)、1.65 ~ 1.48 (m, 5H) ppm。

【実施例 18】

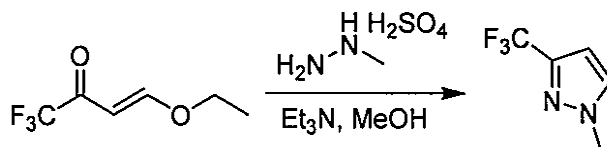
40

【 0 2 5 6】

(R) - 4 - (1 - フルオロ - 1 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) エチル) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 2 5 7】

【化 9 0】



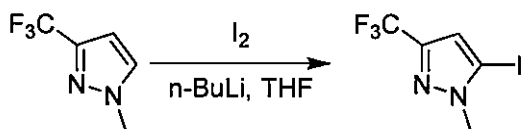
化合物 18.1. 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール

【 0 2 5 8 】

(3E) - 4 - エトキシ - 1, 1, 1 - トリフルオロブタ - 3 - エン - 2 - オン (29.0 g、172.50 mmol) のメタノール (300 mL) 溶液に、メチルヒドラジン硫酸 (methylhydrazine sulfuric acid) (39.8 g、276.10 mmol) を小分けにして加え、次いで、トリエチルアミン (18.0 g、177.88 mmol) を小分けにして加えた。得られた溶液を、40 で一晩、撹拌した。次に、得られた混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。次に、氷水 (200 mL) を添加することによりこの反応物をクエンチし、Et₂O (3 × 200 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 200 mL) により洗浄して無水 MgSO₄ により脱水し、ろ過して濃縮すると、所望の生成物が明褐色油状物 (29.0 g、粗製物) として得られ、これを次の反応にそのまま使用した。LC - MS (ES, m/z): 151.0 [M + H]⁺、192.0 [M + H + CH₃CN]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.37 (m, 1H)、6.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H) ppm.

【 0 2 5 9 】

【化 9 1】



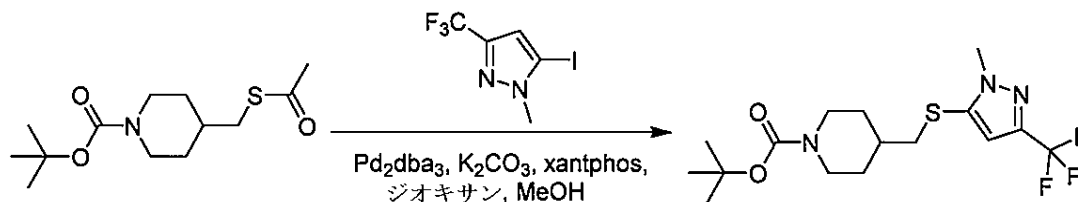
化合物 18.2. 5 - ヨード - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール

【 0 2 6 0 】

1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (18.1、3.7 g、24.65 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、-78 で n-BuLi (n-ヘキサン中 2.5 M、11.2 mL、27.11 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を -78 で 10 分間、撹拌した後、I₂ (10.0 g、39.44 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下して加えた。この反応混合物を -78 で 30 分間、撹拌した後、飽和 NH₄Cl (aq) (100 mL) を添加することによりクエンチし、Et₂O (3 × 200 mL) により抽出した。合わせた有機層を飽和 Na₂S₂O₃ (aq) (2 × 100 mL) およびブライン (2 × 50 mL) により洗浄して無水 MgSO₄ により脱水し、ろ過して濃縮すると、所望の生成物が黄色固体として (8.0 g、粗製物) 得られ、これを次の反応にそのまま使用した。LC - MS (ES, m/z): 276.8 [M + H]⁺、317.8 [M + H + CH₃CN]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.67 (s, 1H)、3.96 (s, 3H) ppm.

【 0 2 6 1 】

【化 9 2】



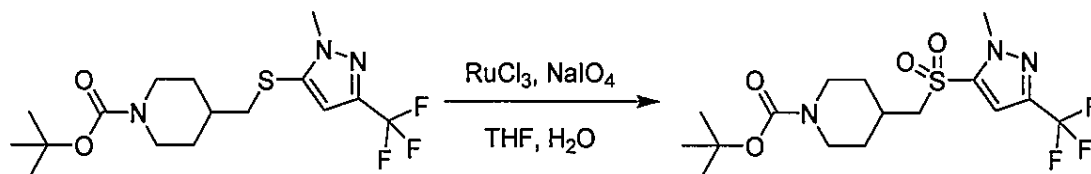
化合物 18.3. tert - ブチル 4 - (((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) チオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
【 0 2 6 2 】

10

化合物 18.3 は、化合物 4.2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を暗赤色油状物として得た (2.20 g、85%)。所望の生成物をさらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 6.53 (s, 1 H)、4.13 (d, J = 13.1 Hz, 2 H)、3.94 (s, 3 H)、2.60 ~ 2.78 (m, 4 H)、1.82 (d, J = 13.5 Hz, 2 H)、1.53 ~ 1.70 (m, 1 H)、1.46 (s, 9 H)、1.07 ~ 1.29 (m, 2 H) ppm。

【 0 2 6 3 】

【化 9 3】



20

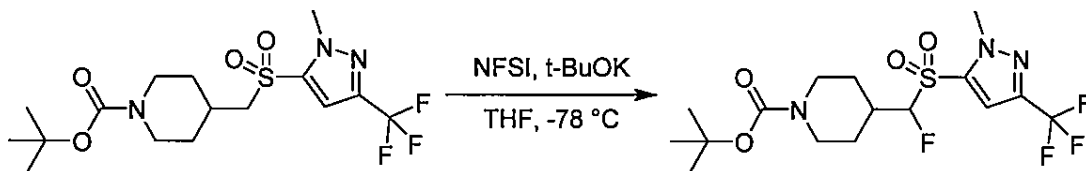
化合物 18.4. tert - ブチル 4 - (((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 6 4 】

化合物 18.4 は、化合物 14.2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を暗赤色油状物として得た (3.5 g、92%)。所望の生成物をさらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.09 (s, 1 H)、4.20 (s, 3 H)、4.12 (m, 2 H)、3.12 (d, J = 6.4 Hz, 2 H)、2.71 ~ 2.83 (m, 2 H)、2.27 (m, 1 H)、1.90 (d, J = 12.9 Hz, 2 H)、1.45 (s, 9 H)、1.30 (m, 2 H) ppm。

【 0 2 6 5 】

【化 9 4】



40

化合物 18.5. tert - ブチル 4 - (フルオロ ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 6 6 】

化合物 18.5 は、化合物 16.4 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た (0.100 g、27%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

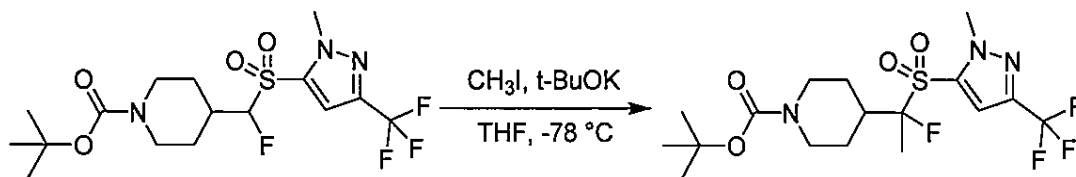
7.15 (s, 1 H)、4.97 (dd, J = 48.0, 6.5 Hz, 1 H)、4.2

50

1 (m, 5H)、2.71~2.82 (m, 2H)、2.48 (m, 1H)、1.97 (t, J = 12.8 Hz, 2H)、1.48 (m, 2H)、1.46 (s, 9H) ppm。

【0267】

【化95】



10

化合物18.6. tert-ブチル4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

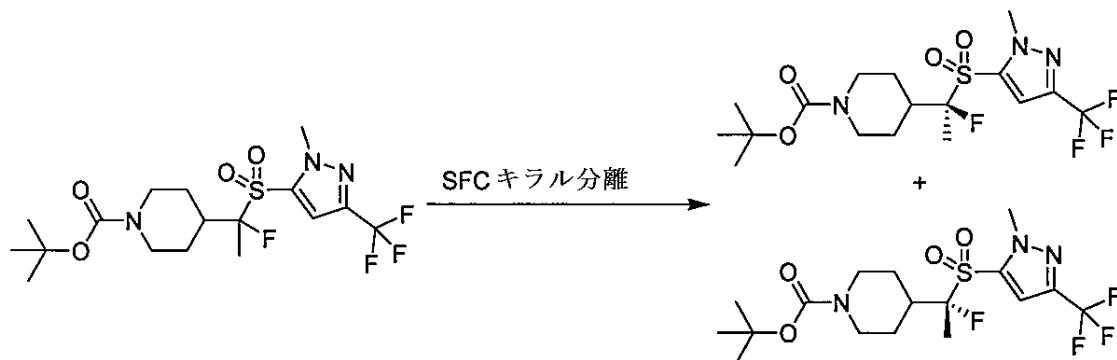
【0268】

化合物18.6は、化合物16.5と同様の方法で製造し、所望の生成物を濁りのない油状物して得た(10.0g、86%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):

7.12 (s, 1H)、4.25 (d, J = 15.2 Hz, 2H)、4.15 (s, 3H)、2.70 (tt, J = 12.9, 2.6 Hz, 2H)、2.48 (m, 1H)、2.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.79 (d, J = 13.3 Hz, 1H)、1.58 (d, J = 22.4 Hz, 3H)、1.44 (s, 9H)、1.19~1.40 (m, 2H) ppm。

【0269】

【化96】



30

化合物18.6a. tert-ブチル(R)-4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートおよび化合物18.6b. tert-ブチル(S)-4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

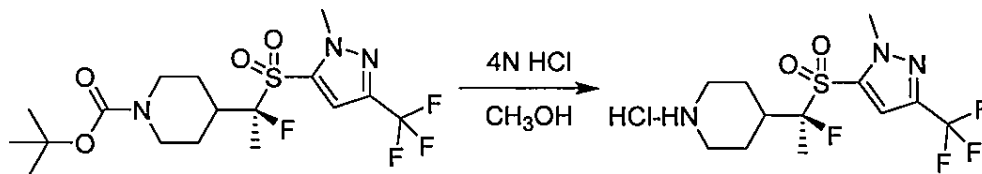
【0270】

tert-ブチル4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(18.6, 3.3g)の鏡像異性体は、分取SFC(カラム: Phenomenex Lux5u Cellulose-4250*50mm; 移動相A: CO₂: 80、移動相B: MeOH: 20; 流速: 150mL/分; 220nm)により分離すると、白色固体として、RT₁ = 3.04分(18.6a、1.3g、78%)、および白色固体としてRT₂ = 3.59分(18.6b、1.3g、78%)が得られた。

【0271】

40

【化 9 7】

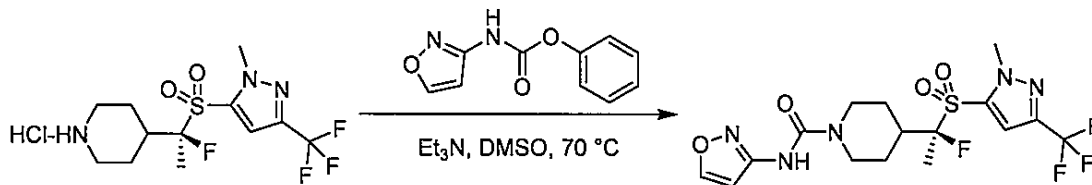


化合物 18.7. (R)-4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフル
オロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)ピペリジン塩酸塩
【0272】

tert-ブチル 4-[(1R)-1-フルオロ-1-[1-メチル-3-(トリフル
オロメチル)-1H-ピラゾール-5-スルホニル]エチル]ピペリジン-1-カルボキ
シレート (18.6a, 1.3 g, 2.93 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液
に、 CH_3OH 中の 4N HCl (10 mL) を加えた。得られた溶液を、室温で 1 時間
、攪拌し、次に濃縮した。得られた残留物を CH_3OH (5 mL) に溶解し、 Et_2O (8 mL)
を添加することにより沈殿させると、所望の生成物が白色固体として得られた (1.03 g, 92%)。LC-MS (ES, m/z): 344.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、385.0 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.42 (s, 1H)、4.16 (s, 3H)、3.46 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)、3.06 (dt, $J=14.0, 10.5$ Hz, 2H)、2.62~2.79 (m, 1H)、2.34 (d, $J=14.6$ Hz, 1H)、2.09 (d, $J=14.5$ Hz, 1H)、1.77 (t, $J=12.8$ Hz, 2H)、1.66 (d, $J=22.9$ Hz, 3H) ppm。

【0273】

【化 9 8】



化合物 18. (R)-4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロ
メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール
-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0274】

化合物 18 は、化合物 9 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (0.09 g, 22%)。LC-MS (ES, m/z): 454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): 8.36 (s, 1H)、8.01~8.16 (m, 1H)、8.09 (br. s., 1H)、7.39 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、4.17 (s, 5H)、2.82~3.00 (m, 2H)、2.45~2.61 (m, 1H)、2.05~2.17 (m, 1H)、1.76~1.90 (m, 1H)、1.59~1.72 (m, 3H)、1.41~1.58 (m, 2H) ppm。

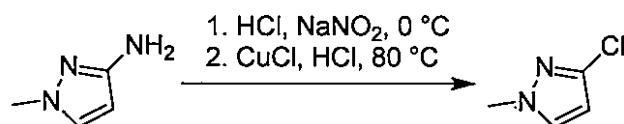
【実施例 19】

【0275】

4-(1-((3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0276】

【化 9 9】



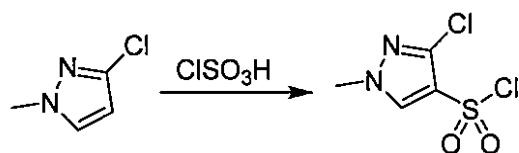
化合物 19 . 1 . 3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

【 0 2 7 7 】

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (5 . 0 g 、 5 1 . 4 8 m m o l) の濃 HCl (a q) 溶液 (5 0 m L) に、0 で NaNO₂ (3 . 5 6 g 、 5 1 . 5 9 m m o l) を加えた。得られた溶液を 0 で 3 0 分間、撹拌した後、CuCl (5 . 1 g 、 5 1 . 4 8 m m o l) の濃 HCl (a q) 溶液 (5 0 m L) を加えた。この反応混合物を 8 0 で一晩、撹拌し、H₂O (1 0 0 m L) を添加することによりクエンチした。得られた溶液を EtOAc (5 0 m L) により抽出し、ブライン (3 × 5 0 m L) により洗浄して無水 MgSO₄ により脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / 石油エーテル = 1 : 1 (v / v)) により精製すると、所望の生成物が固体として得られた (1 . 9 g 、 3 2 %) 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , CD₃OD) : 7 . 5 7 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) 、 6 . 2 2 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) 、 3 . 8 5 (s , 3 H) p p m .

【 0 2 7 8 】

【化 1 0 0】



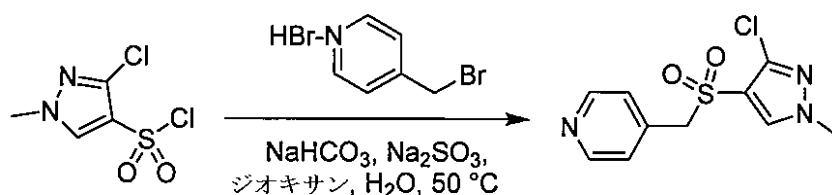
化合物 19 . 2 . 塩化 3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホニル

【 0 2 7 9 】

3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (19 . 1 、 3 . 0 g 、 2 5 . 7 4 m m o l) をクロロ硫酸 (2 0 m L) に加え、この反応混合物を 1 0 0 で一晩、撹拌した。次に、水 / 氷 (2 0 0 m L) を添加することによりこの反応物をクエンチし、EtOAc (3 × 2 0 0 m L) により抽出してブライン (3 × 2 0 0 m L) により洗浄し、MgSO₄ により脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 1 0 % (v / v) CH₃OH) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (4 . 2 g 、 7 6 %) 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , CDCl₃) : 1 2 . 4 8 (d , J = 6 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 9 0 (d , J = 3 . 0 H z , 3 H) p p m .

【 0 2 8 0 】

【化 1 0 1】



化合物 19 . 3 . 4 - ((3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) メチル) ピリジン

【 0 2 8 1 】

10

20

30

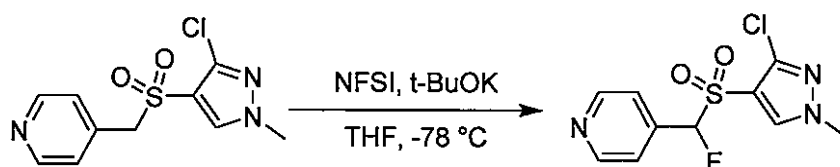
40

50

NaHCO₃ (5.86 g、69.75 mmol) および Na₂SO₃ (5.86 g、69.75 mmol) の H₂O (7.5 mL) 溶液に、50 で塩化 3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホニル (19.2、5.0 g、23.25 mmol) のジオキサン (2.5 mL) 溶液を加えた。この反応混合物を 50 で 1.5 時間、撹拌し、次に濃縮した。次に、得られた残留物を 4 - (プロモメチル) ピリジン臭化水素酸塩 (4.94 g、19.53 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に加えた。得られた溶液を室温で 15 分間、撹拌し、次に、さらに 2 時間 50 まで加熱した。次に、H₂O (200 mL) を添加することによりこの反応物をクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) により抽出してブライン (100 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ により脱水し、ろ過して濃縮すると、所望の生成物が白色固体として得られ (3.7 g、粗製物)、これを精製することなく、次の反応にそのまま使用した。LC-MS (ES、m/z) : 271.9 [M+H]⁺、312.9 [M+CH₃CN]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.56 (m, 2H)、8.31 (s, 1H)、7.24 (m, 2H)、4.72 (s, 2H)、3.84 (s, 3H) ppm.

【0282】

【化102】



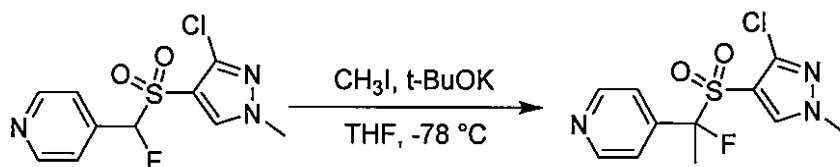
化合物 19.4. 4 - (((3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) フルオロメチル) ピリジン

【0283】

4 - [(3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホニル) メチル] ピリジン (19.3、200 mg、0.74 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、-78 で t-BuOK (0.44 mL、0.44 mmol、THF 中 1 M) および NFSI (127 mg、0.41 mmol) を加えた。この反応混合物を -78 で 2 時間、撹拌した、次に、H₂O (20 mL) を添加することによりクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 20 mL) により抽出し、ブライン (3 × 20 mL) により洗浄して無水 MgSO₄ により脱水し、ろ過して濃縮すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0.100 g、47%)。LC-MS (ES、m/z) : 290.0 [M+H]⁺、331.2 [M+CH₃CN]⁺.

【0284】

【化103】



化合物 19.5. 4 - (1 - ((3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピリジン

【0285】

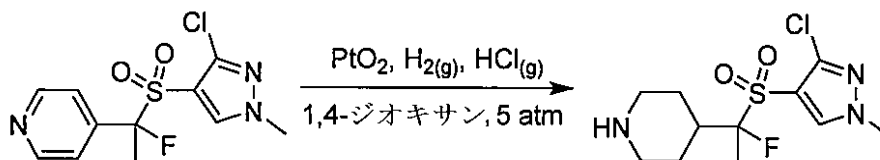
4 - [(3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホニル) (フルオロメチル) ピリジン (19.4、0.100 g、0.35 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、-78 で t-BuOK (0.42 mL、0.42 mmol、THF 中 1 M) およびヨードメタン (0.58 g、0.41 mmol) を加えた。この反応混合物を -78 で 2 時間、撹拌し、次に、H₂O (20 mL) を添加することによりクエンチした。得られ

た溶液をEtOAc (3 × 20 mL) により抽出し、ブライン (3 × 20 mL) により洗浄して無水MgSO₄により脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = (4 : 1) (v / v)) により精製すると、白色固体として所望の生成物が得られた (0.80 g、76%)。LC-MS (ES、m/z) : 303.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.70 ~ 8.59 (m, 2H)、8.15 (s, 1H)、7.59 ~ 7.48 (m, 2H)、3.89 (s, 3H)、2.14 (d, J = 22.8 Hz, 3H) ppm。

【0286】

【化104】

10



化合物19.6. 4-(1-(3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン

【0287】

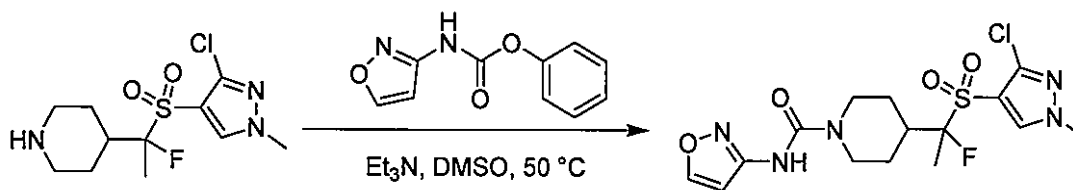
ジオキサン (3 mL) 中の 4 N HCl 中の、4-(1-(3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピリジン (0.150 g、0.49 mmol) の溶液を含有する槽型加圧反応器に、PtO₂ (0.75 g、0.245 mmol) を加えた。次に、この系に H₂ (g) (5 atm) をパージし、次に、その雰囲気中で維持して、35 °C で 2 時間、撹拌した。次に、この反応混合物を室温まで冷却して、排気し、N₂ (g) をパージした。この固体をろ過により除去し、この反応混合物を濃縮すると、所望の生成物が黄色固体として得られた (0.120 g、粗製物)。この物質を、次の反応にそのまま使用した。LC-MS (ES、m/z) : 310.0 [M+H]⁺、351.1 [M+CH₃CN]⁺。

20

【0288】

【化105】

30



化合物19. 4-(1-(3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

40

【0289】

化合物19は、化合物9と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (0.011 g、7%)。LC-MS (ES、m/z) : 420.2 [M+H]⁺、465.3 [M+Na+CH₃CN]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.30 (s, 1H)、6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、4.30 (t, J = 16.4 Hz, 2H)、3.95 (s, 3H)、2.93 (m, 2H)、2.52 (m, 1H)、2.25 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、1.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H)、1.66 (d, J = 23.0 Hz, 3H)、1.52 (m, 2H) ppm。

【実施例20】

50

【0290】

(R)-4-(1-(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0291】

【化106】



10

化合物20.1. 4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド

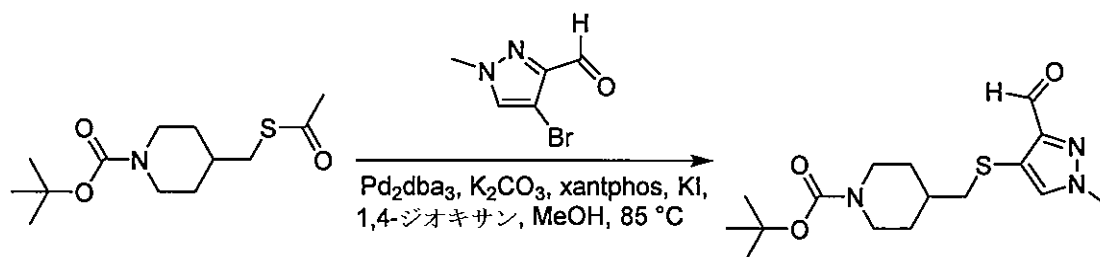
【0292】

1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド(150g、1.36mol)のDMF(1000mL)溶液に、NBS(240g、1.35mol)を加えた。得られた溶液を50℃で2時間、攪拌し、次に、氷水(2000mL)を添加することによりクエンチした。この反応混合物を氷/塩浴を用いて-10℃に冷却し、この固体をろ過により採集すると、所望の生成物が白色固体として得られた(200g、78%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 9.90(d, J=0.7Hz, 1H)、7.46(s, 1H)、3.96(s, 3H)ppm。

20

【0293】

【化107】



30

化合物20.2. tert-ブチル4-((3-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0294】

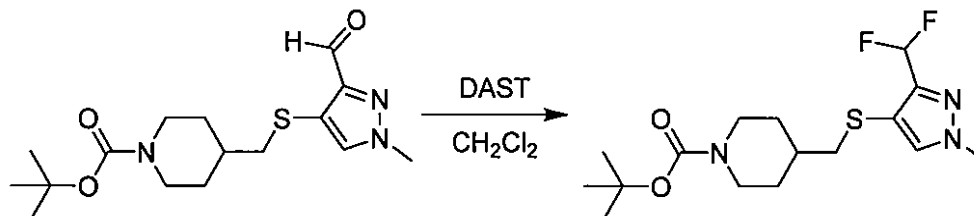
4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド(20.1、20g、105.81mmol)の1,4-ジオキサン(300mL)溶液に、Pd₂(dba)₃CHCl₃(5.4g、5.22mmol)、K₂CO₃(36g、260.47mmol)、Xantphos(6.1g、10.54mmol)、KI(1.7g、10.58mmol)およびtert-ブチル4-[(アセチルスルファニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(34g、124.36mmol)を加えた。この反応混合物を80℃まで加熱し、MeOH(40g、1.25mol)を滴下して加えた。この反応混合物を85℃で12時間、攪拌した。この反応混合物を氷水浴により室温まで冷却し、この固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=(1:2)(v/v))により精製すると、所望の生成物が黄色固体として得られた(24g、60%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 10.02(d, J=0.8Hz, 1H)、7.35(s, 1H)、4.11(m, 2H)、4.00(s, 3H)、2.77(d, J=6.9Hz, 2H)、2.68(t, J=12.9Hz, 2H)、1.89~1.79(m, 2H)、1.70~1.58(m, 1H)、1.47(s, 9H)、1.32~1.11(m, 2H)ppm。

40

【0295】

50

【化108】

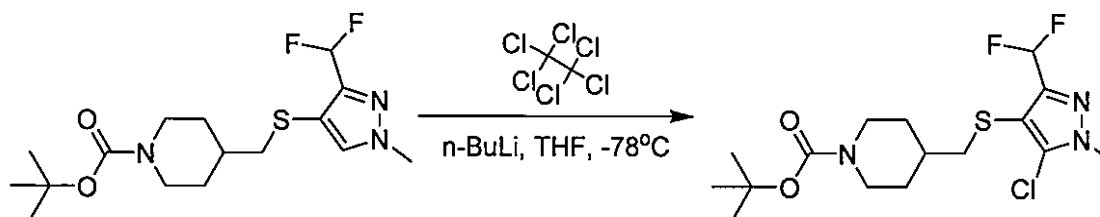


化合物20.3. tert-ブチル4-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
【0296】

tert-ブチル4-((3-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20.2、50g、147.30 mmol)のジクロロメタン(500 mL)溶液に、0 でDAST(95g、589.37 mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を30 で一晩、撹拌した。この温度を0 まで低下させ、この反応混合物を飽和NaHCO₃(aq)によりクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×1000 mL)により抽出した。合わせた有機層をブライン(500 mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=1/5(v/v))により精製すると、所望の生成物が黄色固体として得られた(35g、66%)。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): 7.73(s, 1H)、6.74(t, J=53.9 Hz, 1H)、4.07~3.95(m, 2H)、3.87(d, J=1.1 Hz, 3H)、2.66(d, J=12.6 Hz, 2H)、2.58(d, J=6.9 Hz, 2H)、1.81(d, J=13.0 Hz, 2H)、1.54(m, 1H)、1.41(s, 9H)、1.07(m, 2H) ppm。

【0297】

【化109】



化合物20.4. tert-ブチル4-((5-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

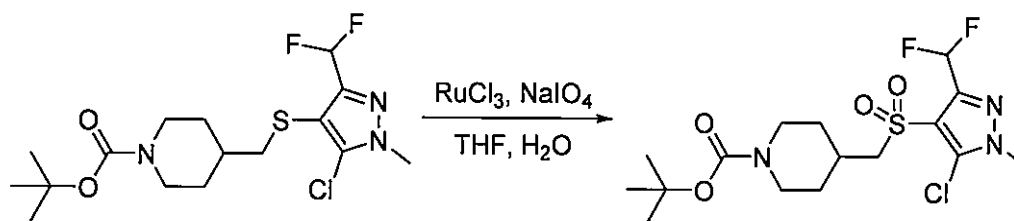
【0298】

tert-ブチル4-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20.3、30g、83.00 mmol)のTHF(400 mL)溶液に、-78 でn-BuLi(50 mL、124.5 mmol、n-ヘキサン中2.5 M)の溶液を滴下して加えた。この反応混合物を20分間、撹拌した後、パークロロエタン(23.6g、99.72 mmol)のTHF(30 mL)溶液を滴下して加えた。この反応混合物を-78 で30分間、撹拌した後、飽和NH₄Cl(aq)(100 mL)を添加することによりクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×500 mL)により抽出してブライン(300 mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄により脱水してろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が白色固体として得られ(30g、粗製物)、これをさらに精製することなく次の反応にそのまま使用した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 6.68(t, J

= 53.8 Hz, 1 H)、4.16 ~ 4.04 (m, 2 H)、3.90 (t, J = 0.9 Hz, 3 H)、2.71 ~ 2.56 (m, 4 H)、1.91 ~ 1.75 (m, 2 H)、1.45 (m, 10 H)、1.19 ~ 1.04 (m, 2 H) ppm。

【0299】

【化110】



10

化合物20.5. tert-ブチル4-((5-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

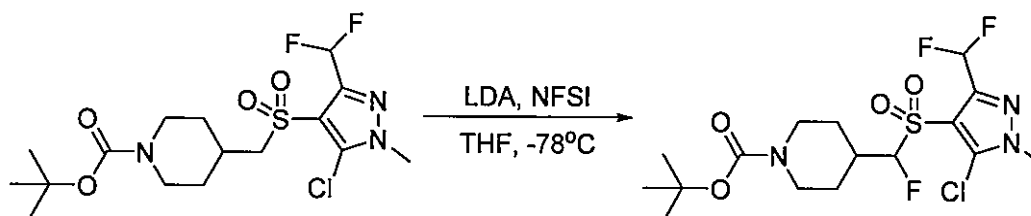
【0300】

化合物20.5は、化合物14.2と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た(28g、86%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.03 (t, J = 53.8 Hz, 1 H)、4.12 ~ 4.03 (m, 2 H)、3.96 (s, 3 H)、3.10 (d, J = 6.3 Hz, 2 H)、2.74 (m, 2 H)、1.90 (m, 2 H)、1.44 (s, 9 H)、1.36 ~ 1.18 (m, 3 H) ppm。

20

【0301】

【化111】



30

化合物20.6. tert-ブチル4-((5-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)フルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0302】

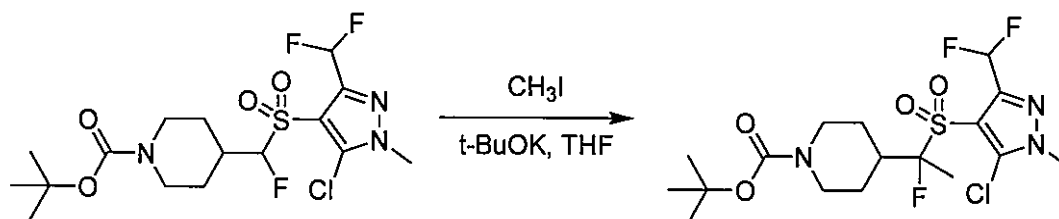
tert-ブチル4-((5-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20.5、25g、58.43mmol)のTHF(300mL)溶液に、-78でLDA(43mL、87.64mmol、THF中2.0M)を滴下して加え、次いで、NFSI(22g、58.43mmol)のTHF(100mL)溶液を滴下して加えた。この反応混合物を-78で30分間、攪拌し、次に、飽和NH₄Cl(aq)(500mL)を添加することによりクエンチした。反応混合物をEtOAc(3×500mL)により抽出してブライン(500mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄により脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=1/4(v/v))により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた(18g、69%)。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): 6.96 (t, J = 53.2 Hz, 1 H)、5.27 (d, J = 6.4 Hz, 1 H)、5.11 (d, J = 6.4 Hz, 1 H)、4.16 ~ 4.02 (m, 2 H)、3.94 (s, 3 H)、2.80 (s, 2 H)、2.42 (m, 1 H)、1.92 (m, 2 H)、1.43 (s, 9 H)、0.95 ~ 0.74 (m, 2 H) ppm。

40

50

【 0 3 0 3 】

【 化 1 1 2 】



化合物 20.7. tert - ブチル 4 - (1 - ((5 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

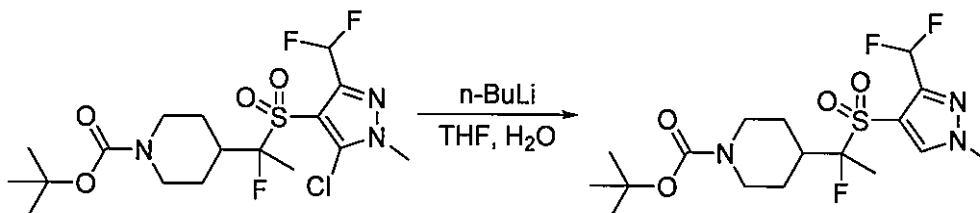
【 0 3 0 4 】

tert - ブチル 4 - (((5 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (20.6, 15.6 g, 34.99 mmol) の THF (250 mL) 溶液に、 - 78 で、 t - BuOK (70 mL, 69.98 mmol, THF 中 1.0 M) を滴下して加えた。この反応混合物を 5 分間、撹拌した後、ヨードメタン (7.4 g, 52.14 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を - 78 で 15 分間、撹拌した後、飽和 NH₄Cl (aq) (500 mL) を添加することによりクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 500 mL) により抽出してブライン (300 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ により脱水してろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が白色固体として得られ (15 g, 粗製物)、これを精製することなく次の反応に直接、使用した。

20

【 0 3 0 5 】

【 化 1 1 3 】



30

化合物 20.8. tert - ブチル 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 0 6 】

tert - ブチル 4 - (1 - ((5 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (20.7, 25 g, 54.36 mmol) の THF (400 mL) 溶液に、 - 78 で n - BuLi (28 mL, 70.66 mmol, ヘキサン中 2.5 M) を滴下して加えた。この反応混合物を - 78 で 30 分間、撹拌した後、氷水 (200 mL) を添加することによりクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 × 500 mL) により抽出してブライン (300 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ により脱水してろ過し、次に濃縮した。得られた残留物をフラッシュ分取 HPLC (カラム、C18 シリカゲル ; 移動相、60 分以内に ACN : H₂O = 20 : 80 (v / v) から ACN : H₂O = 95 : 5 (v / v) まで増加 ; 検出器、UV 254 nm) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (15 g, 65 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.85 (s, 1 H), 6.95 (t, J = 53.3 Hz, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.79 ~ 2.59 (m, 2 H), 2.43 (m, 1 H), 2.16 ~ 2.05 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.53 (

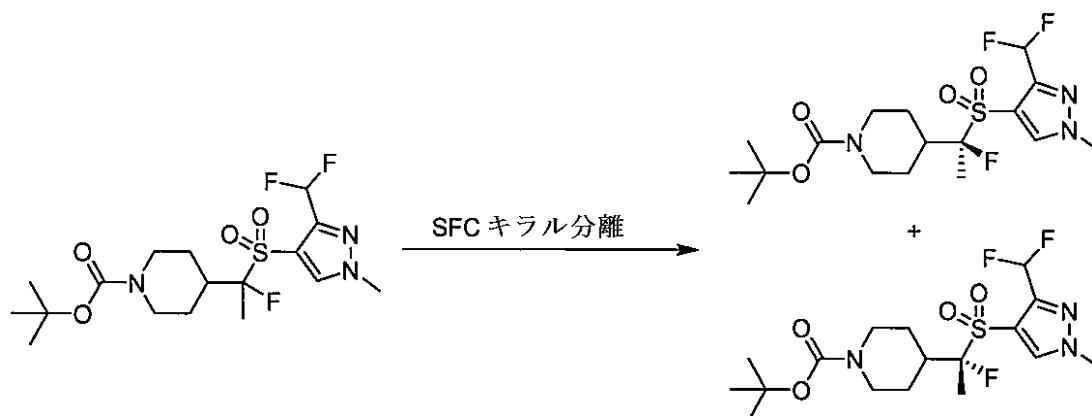
40

50

d, $J = 22.2 \text{ Hz}$, 3H)、 1.43 (s, 9H) 、 1.32 (m, 2H) ppm。

【0307】

【化114】



10

化合物20.8a. tert-ブチル(R)-4-((1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートおよび化合物20.8b. tert-ブチル(S)-4-((1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

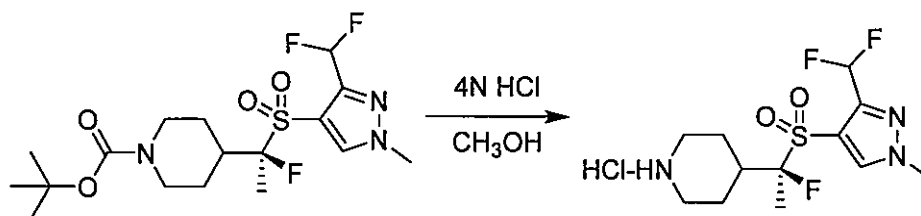
【0308】

tert-ブチル4-((1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20.8, 63.6g)の鏡像異性体は、分取SFC(カラム: Phenomenex Lux Cellulose-4(5*25cm, 5μm); 移動相A: CO₂: 70、移動相B: EtOH: 30; 流速: 150mL/分; 220nm)により分離すると、白色固体として、RT₁ = 1.448分(20.8a, 24.0g, 91%, [α]_D²⁰ = -26.9(C = 0.37g/100mL, T = 23.6, MeOH))、および白色固体としてRT₂ = 1.744分(20.8b, 24.0g, 91%, [α]_D²⁰ = +23.4(C = 0.33g/100mL, T = 24.6, MeOH))が得られた。

30

【0309】

【化115】



40

化合物20.9. (R)-4-((1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン塩酸塩

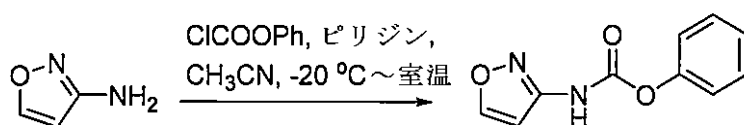
【0310】

化合物20.9は、化合物18.7と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た(15.0g, 85%)。LC-MS(ES, m/z): 326.0[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): 8.29(s, 1H)、6.92(t, $J = 53.1 \text{ Hz}$, 1H)、4.01(s, 3H)、3.19~3.07(m, 2H)、2.62~2.52(m, 1H)、2.41~2.38(m, 1H)、2.10~2.03(m, 1H)、1.76~1.73(m, 1H)、1.56~1.38(m, 5H) ppm。

50

【 0 3 1 1 】

【 化 1 1 6 】



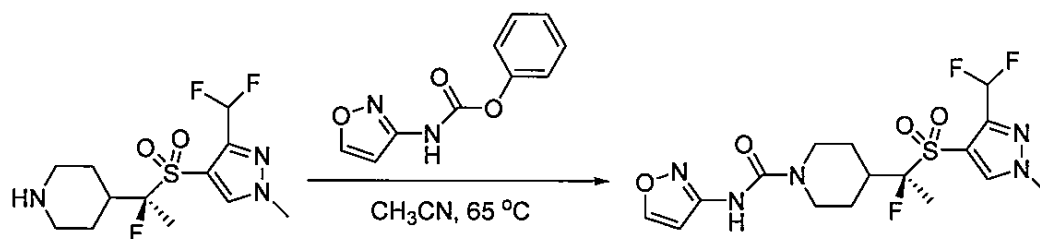
化合物 20 . 1 0 . フェニルイソオキサゾール - 3 - イルカルバメート

【 0 3 1 2 】

3 - アミノ - イソオキサゾール (2 5 g、0 . 2 9 7 m m o l) およびピリジン (2 9 . 0 m L、0 . 3 5 6 m m o l) のアセトニトリル (6 0 0 m L) 溶液に、クロロギ酸フェニル (3 9 . 1 m L、0 . 3 1 2 m m o l) を - 2 0 で 1 5 分間かけて滴下して加えた。この反応混合物を室温まで徐々に温め、室温で一晩、攪拌した。続いて、この反応混合物を濃縮し、残留物を氷水 (5 0 0 m L) に加えた。懸濁液をろ過して、固体を水により洗浄し、真空中で乾燥すると、所望の生成物が白色固体として得られた (5 8 . 7 6 g、9 7 % 収率)。

【 0 3 1 3 】

【 化 1 1 7 】



化合物 20 . (R) - 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 3 1 4 】

(R) - 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン (2 0 . 9、2 0 . 0 g、6 1 . 4 6 m m o l) のアセトニトリル (2 4 6 m L、0 . 5 M) 溶液に、6 5 で、3 - アミノイソオキサゾールフェニルカルバメート (1 3 . 1 8 g、6 4 . 5 4 m m o l) を 5 分間かけて、小分けにして加えた。6 5 で一晩、攪拌した後、この反応混合物を濃縮し、溶離液として MeOH / DCM = 0 % ~ 2 % (v / v) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO CombiFlash、3 3 0 g カラム、CAT # 6 9 - 2 2 0 3 - 3 3 0) により残留物を精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (2 5 . 6 g、9 6 % 収率)。LC - MS - (ES、m / z) : 4 3 6 . 0 [M + H]⁺; ¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l ₃) : 8 . 2 3 (s、1 H)、8 . 1 1 (s、1 H)、7 . 8 9 (s、1 H)、6 . 9 8 (t、J = 5 3 . 1 H z、1 H)、6 . 9 8 (s、1 H)、4 . 3 2 ~ 4 . 2 5 (m、2 H)、4 . 0 4 (s、3 H)、2 . 9 9 ~ 2 . 9 0 (m、2 H)、2 . 6 2 ~ 2 . 5 4 (m、1 H)、2 . 2 7 ~ 2 . 2 4 (m、1 H)、1 . 9 4 ~ 1 . 9 1 (m、1 H)、1 . 5 3 ~ 1 . 4 7 (m、5 H) p p m; ¹⁹F NMR (3 7 6 M H z、C D C l ₃) : - 1 1 4 . 3 ~ - 1 1 7 . 1 (m、2 F)、- 1 4 4 . 8 (s、1 F) p p m。

【 実施例 2 1 】

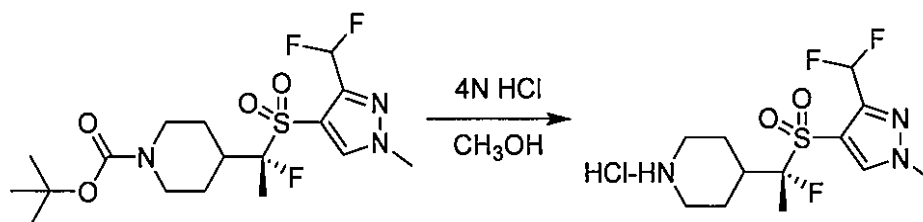
【 0 3 1 5 】

(S) - 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル)

ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 3 1 6 】

【 化 1 1 8 】



10

化合物 2 1 . 1 . (S) - 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン塩酸塩

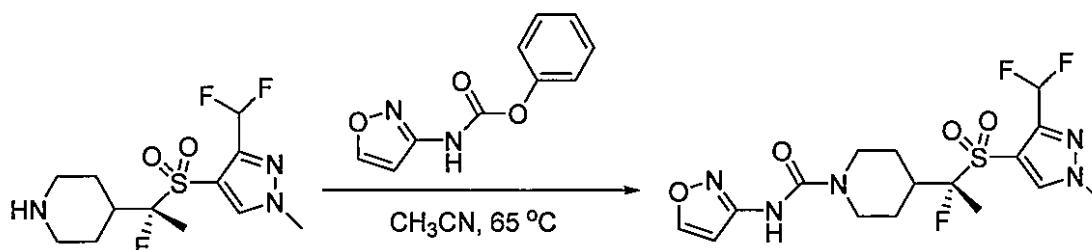
【 0 3 1 7 】

化合物 2 1 . 1 は、化合物 1 8 . 7 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (1 5 . 0 g 、 8 5 %) 。 LC - MS (ES 、 m / z) : 3 2 6 . 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (3 0 0 MHz , C D ₃ O D) : 8 . 2 9 (s , 1 H) 、 6 . 9 2 (t , J = 5 3 . 1 Hz , 1 H) 、 4 . 0 1 (s , 3 H) 、 3 . 1 9 ~ 3 . 0 7 (m , 2 H) 、 2 . 6 2 ~ 2 . 5 2 (m , 1 H) 、 2 . 4 1 ~ 2 . 3 8 (m , 1 H) 、 2 . 1 0 ~ 2 . 0 3 (m , 1 H) 、 1 . 7 6 ~ 1 . 7 3 (m , 1 H) 、 1 . 5 6 ~ 1 . 3 8 (m , 5 H) p p m .

20

【 0 3 1 8 】

【 化 1 1 9 】



30

化合物 2 1 . (S) - 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 3 1 9 】

(S) - 4 - (1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) ピペリジン (2 1 . 1 、 0 . 2 0 g 、 0 . 5 5 3 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、3 - アミノイソオキサゾールフェニルカルバメート (0 . 1 1 8 g 、 0 . 5 8 0 mmol) 、次いでトリメチルアミン (0 . 1 6 7 g 、 1 . 6 5 mmol) を加えた。この反応混合物を 6 5 ° で一晩、攪拌した後、濃縮し、残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー (H ₂ O 中 0 ~ 9 0 % C H ₃ C N (どちらも、0 . 1 % T F A を含有)) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0 . 1 6 2 g 、 6 7 %) 。 LC - MS (ES 、 m / z) : 4 3 6 . 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (4 0 0 MHz , C D C l ₃) : 8 . 6 0 (s , 1 H) 、 8 . 2 2 (s , 1 H) 、 7 . 8 9 (s , 1 H) 、 6 . 9 9 (t , J = 5 2 . 0 Hz , 1 H) 、 6 . 9 9 (s , 1 H) 、 4 . 3 7 ~ 4 . 2 5 (m , 2 H) 、 4 . 0 4 (s , 3 H) 、 2 . 9 9 ~ 2 . 9 0 (m , 2 H) 、 2 . 6 2 ~ 2 . 5 4 (m , 1 H) 、 2 . 2 7 ~ 2 . 2 4 (m , 1 H) 、 1 . 9 4 ~ 1 . 9 1 (m , 1 H) 、 1 . 5 3 ~ 1 . 4 7 (m , 5 H) p p m ; ¹⁹ F NMR (3 7 6 MHz , C D C l ₃) : - 1 1 4 . 3 ~ - 1 1 7 . 1 (m , 2 F) 、 - 1 4 4 . 8 (s , 1 F) p p m .

40

【 実施例 2 2 】

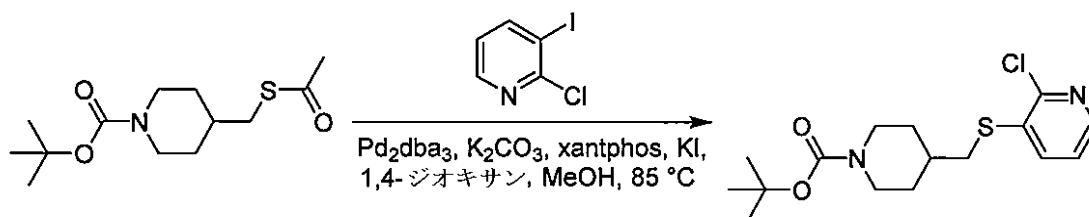
50

【 0 3 2 0 】

4 - (ジフルオロ (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イルスルホニル) メチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 3 2 1 】

【 化 1 2 0 】



10

化合物 22 . 1 tert - ブチル 4 - (((2 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 2 2 】

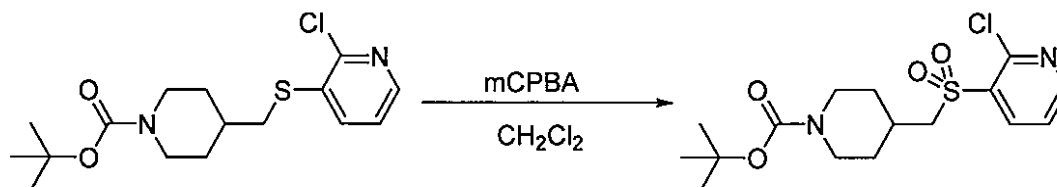
化合物 22 . 1 は、化合物 4 . 2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (1 . 99 g、55%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) :

8 . 16 ~ 8 . 18 (dd, J = 4 . 4, 1 . 6 Hz, 1 H)、7 . 827 . 85 (dd, J = 8 . 0, 1 . 6 Hz, 1 H)、7 . 39 ~ 7 . 42 (dd, J = 8 . 0, 4 . 8 Hz, 1 H)、3 . 92 ~ 3 . 95 (d, J = 12 . 0 Hz, 2 H)、2 . 99 ~ 3 . 00 (d, J = 6 . 8 Hz, 2 H)、2 . 70 (m, 2 H)、1 . 79 ~ 1 . 82 (d, J = 12 . 8 Hz, 2 H)、1 . 68 ~ 1 . 75 (m, 1 H)、1 . 39 (s, 9 H)、1 . 10 ~ 1 . 14 (m, 2 H) ppm。

20

【 0 3 2 3 】

【 化 1 2 1 】



30

化合物 22 . 2 tert - ブチル 4 - (((2 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 2 4 】

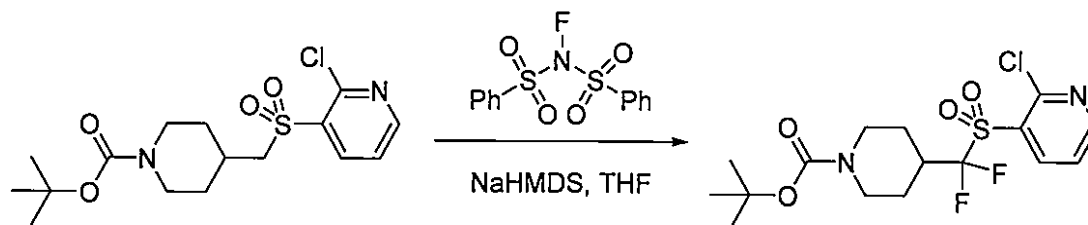
化合物 22 . 2 は、化合物 4 . 3 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0 . 72 g、53%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) :

8 . 74 ~ 8 . 76 (dd, J = 4 . 8, 1 . 6 Hz, 1 H)、8 . 44 ~ 8 . 46 (dd, J = 8 . 0, 2 . 0 Hz, 1 H)、7 . 73 ~ 7 . 76 (dd, J = 7 . 6, 4 . 8 Hz, 1 H)、3 . 84 ~ 3 . 87 (d, J = 8 . 4 Hz, 2 H)、3 . 56 ~ 3 . 57 (d, J = 6 . 4 Hz, 2 H)、2 . 65 (m, 2 H)、2 . 07 (m, 1 H)、1 . 72 ~ 1 . 75 (d, J = 12 . 0 Hz, 2 H)、1 . 38 (s, 9 H)、1 . 17 ~ 1 . 26 (m, 2 H) ppm。

40

【 0 3 2 5 】

【化 1 2 2】



化合物 22.3. tert-ブチル 4-((2-クロロピリジン-3-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

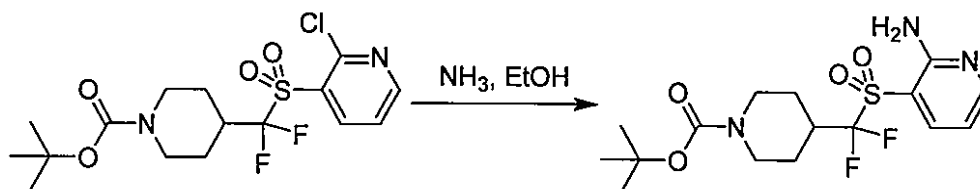
【0326】

化合物 22.3 は、化合物 4.4 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0.36 g, 66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.70~8.71 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H)、8.41~8.43 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、7.51~7.54 (dd, J = 7.6, 4.8, 4.8 Hz, 1H)、4.27 (s, 2H)、2.74~2.77 (m, 3H)、2.06~2.09 (d, J = 13.6 Hz, 2H)、1.60~1.64 (m, 2H)、1.47 (s, 9H) ppm。

【0327】

20

【化 1 2 3】



化合物 22.4. tert-ブチル 4-((2-アミノピリジン-3-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

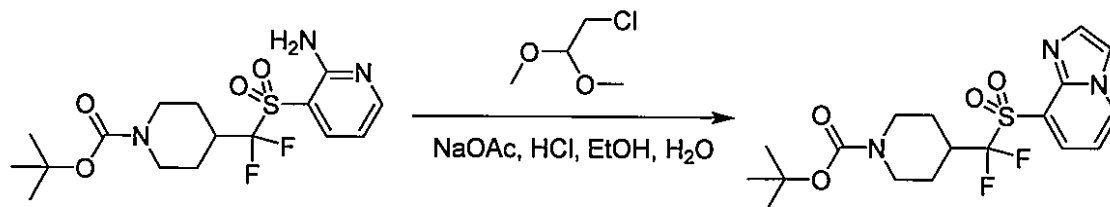
【0328】

tert-ブチル 4-((2-クロロピリジン-3-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (22.3, 0.360 g, 0.88 mmol) の EtOH (2 mL) 溶液に、EtOH 中の飽和 NH₃ (10 mL) を加えた。得られた溶液を、室温で 2 時間、攪拌し、次に濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 1 (v / v)) により精製すると、所望の生成物が明黄色固体として得られた (0.100 g, 29%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.31~8.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.94~7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、6.76~6.80 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H)、6.15 (s, 2H)、4.22~4.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、2.62~2.78 (m, 3H)、2.04~2.08 (d, J = 12.9 Hz, 2H)、1.61~1.66 (m, 2H)、1.46 (s, 9H) ppm。

40

【0329】

【化 1 2 4】



化合物 22.5. tert - ブチル 4 - (ジフルオロ (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イルスルホニル) メチル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

【 0 3 3 0】

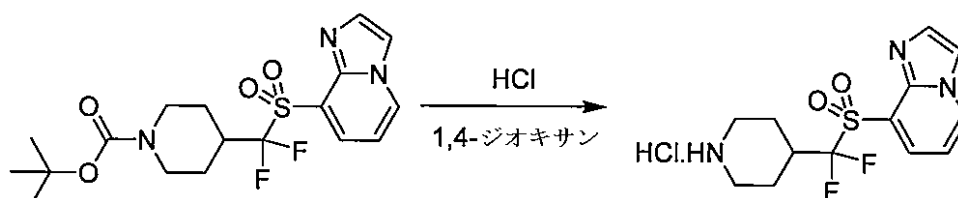
EtOH (1 . 2 mL) および H₂O (1 . 4 mL) 中の tert - ブチル 4 - ((2 - アミノピリジン - 3 - イル) スルホニル) ジフルオロメチル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (22.4、0 . 100 g、0 . 26 mmol) の溶液に、NaOAc (0 . 526 g、2 . 52 当量)、2 - クロロ - 1 , 1 - ジメトキシエタン (0 . 59 g、0 . 47 mmol) および 6 N HCl (0 . 1 mL) を加えた。得られた溶液を、75

で一晩、撹拌した。EtOH を真空下で除去し、得られた溶液を EtOAc (3 × 5 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 5 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ により脱水してろ過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 1 (v / v)) により精製すると、所望の生成物が明黄色固体として得られた (0 . 75 g、71 %)。LC - MS (ES、m / z) : 316 [M + H]⁺ .

20

【 0 3 3 1】

【化 1 2 5】



30

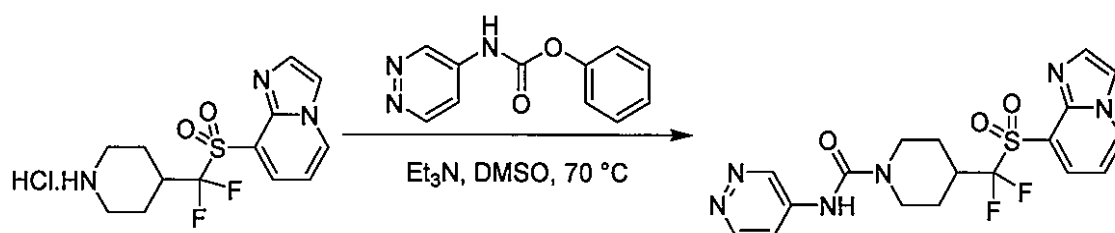
化合物 22.6. 8 - ((ジフルオロ (ピペリジン - 4 - イル) メチル) スルホニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン塩酸塩

【 0 3 3 2】

化合物 22.6 は、化合物 9.5 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0 . 51 g、粗製物)。LC - MS (ES、m / z) : 316 [M + H]⁺ .

【 0 3 3 3】

【化 1 2 6】



40

化合物 22.4 - (ジフルオロ (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イルスルホニル) メチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

化合物 22 は、化合物 9 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0 . 33 g、47 %)。LC - MS (ES、m / z) : 437 [M + H]⁺ ; ¹H NM

50

R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 9 . 2 5 ~ 9 . 2 6 (m , 1 H) 、 9 . 2 3 (s , 1 H) 、 9 . 0 4 ~ 9 . 0 6 (d d , J = 6 . 9 , 1 . 2 H z , 1 H) 、 8 . 8 4 ~ 8 . 8 6 (d d , J = 6 . 0 , 0 . 6 H z , 1 H) 、 8 . 2 2 ~ 8 . 2 3 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 8 . 0 3 ~ 8 . 0 5 (d d , J = 7 . 2 , 0 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 7 7 ~ 7 . 7 8 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 7 3 ~ 7 . 7 6 (d d , J = 6 . 0 , 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 1 8 ~ 7 . 2 0 (t , J = 7 . 0 H z , 1 H) 、 4 . 2 2 ~ 4 . 2 7 (d , J = 1 4 . 1 H z , 2 H) 、 2 . 8 9 ~ 2 . 9 7 (t , J = 1 2 . 8 H z , 3 H) 、 2 . 0 8 ~ 2 . 1 0 (d , J = 5 . 4 H z , 2 H) 、 1 . 4 8 ~ 1 . 5 4 (m , 2 H) p p m .

【実施例 23】

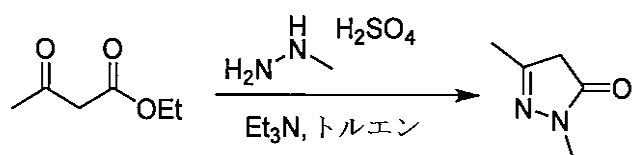
10

【0334】

4 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) ジフルオロメチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【0335】

【化127】



20

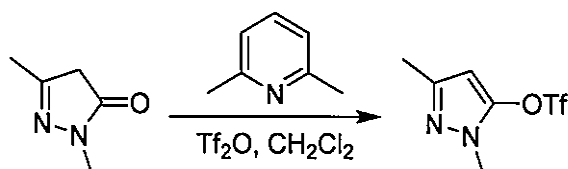
化合物 23 . 1 . 2 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン
【0336】

メチルヒドラジン硫酸 (5 . 4 7 g 、 3 7 . 9 5 m m o l) のトルエン (1 0 0 m L) 溶液に、0 でトリエチルアミン (3 0 . 7 g 、 3 0 3 . 3 9 m m o l) を滴下して加えた。得られた溶液を0 で30分間、撹拌した後、3 - オキソブタン酸エチル (5 g 、 3 8 . 4 2 m m o l) を滴下して加え、次いで硫酸マグネシウム (9 . 1 2 g 、 2 . 0 0 当量) を小分けにして加えた。得られた溶液を撹拌しながら、室温でさらに2日間、反応させた。この固体をろ過により除去し、ろ液を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H 2 C l 2 中の 6 % C H 3 O H (v / v)) により精製すると、所望の生成物が黄色固体として得られた (8 g 、 粗製物) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) : 3 . 2 8 (s , 3 H) 、 3 . 1 9 (s , 2 H) 、 2 . 1 0 (s , 3 H) p p m .

30

【0337】

【化128】



40

化合物 23 . 2 . 1 , 3 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル
トリフルオロメタンスルホネート

【0338】

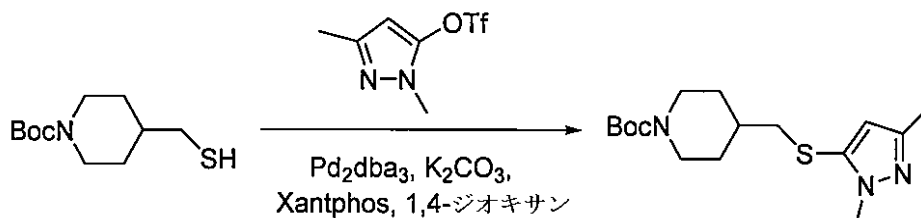
2 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (23 . 1 、 2 g 、 1 7 . 8 4 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液に、0 で2 , 6 - ジメチルピリジン (2 . 8 6 g 、 2 6 . 7 6 m m o l) を滴下して加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (6 . 5 4 g 、 2 3 . 1 8 m m o l) を滴下して加えた。得られた溶液を室温で2時間、撹拌し、次に、H₂O (2 0 m L) を添加することによりクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン (2 × 2 5 m L) により抽出し、合わせた有機層を無水

50

MgSO₄により脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中の9%（v/v）EtOAc）により精製すると、所望の生成物が黄色油状物として得られた（0.750 g、17%）。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）： 5.93（s, 1H）、3.75（s, 3H）、2.24（s, 3H）ppm。

【0339】

【化129】



10

化合物23.3. tert-ブチル4-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0340】

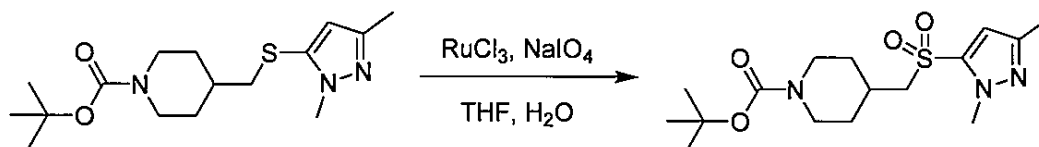
1,3-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イルトリフルオロメタンスルホネート（23.2、1.9 g、7.78 mmol）の1,4-ジオキサン（50 mL）溶液に、tert-ブチル4-((メルカプトメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート（1.3、1.8 g、7.78 mmol）、炭酸カリウム（2.69 g、19.46 mmol）、Xantphos（0.450 g、0.78 mmol）およびPd₂(dba)₃（0.403 g、0.44 mmol）を加えた。得られた溶液を、100 で4時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、この固体をろ過により除去し、ろ液を濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中の22% EtOAc）により精製すると、所望の生成物が黄色油状物として得られた（1.95 g、77%）。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）： 6.08（s, 1H）、4.13~4.09（m, 2H）、3.84（s, 3H）、2.71~2.63（m, 4H）、2.25（s, 3H）、1.82（d, J = 12.9 Hz, 2H）、1.60~1.50（m, 1H）、1.45（s, 9H）、1.23~1.12（m, 2H）ppm。

20

30

【0341】

【化130】



化合物23.4. tert-ブチル4-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

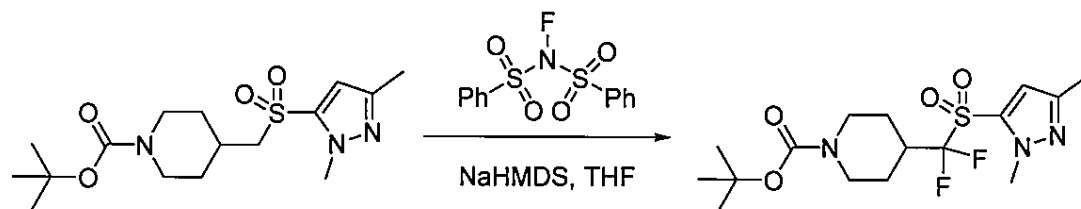
【0342】

化合物23.4は、化合物14.2と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た（1.60 g、7%）。LC-MS（ES, m/z）：437 [M+H]⁺；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）： 6.61（s, 1H）、4.16~4.06（m, 5H）、3.07（d, J = 6.3 Hz, 2H）、2.79~2.70（m, 2H）、2.28（s, 3H）、2.19~2.10（m, 1H）、1.87（d, J = 13.5 Hz, 2H）、1.45（s, 9H）、1.31~1.24（m, 2H）ppm。

【0343】

40

【化 1 3 1】



化合物 23.5. tert - ブチル 4 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) ジフルオロメチル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート
【 0 3 4 4 】

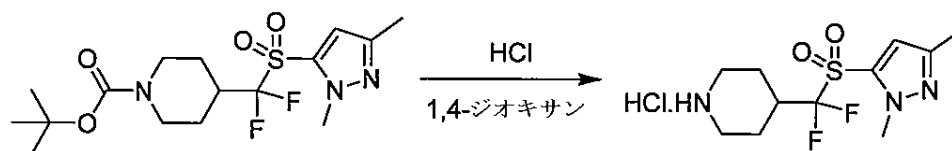
10

化合物 23.5 は、化合物 4.4 と同様の方法で製造し、所望の生成物が黄色固体として得られ (0.66 g、粗製物)、これを精製することなく、次の反応にそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.77 (s, 1 H)、4.22 ~ 4.27 (d, J = 13.2 Hz, 3 H)、4.06 (s, 3 H)、2.67 ~ 2.79 (m, 3 H)、2.31 (s, 3 H)、2.03 ~ 2.07 (d, J = 12.9 Hz, 2 H)、1.57 ~ 1.67 (m, 2 H)、1.46 (s, 9 H)、1.28 (m, 2 H) ppm.

【 0 3 4 5 】

【化 1 3 2】

20



化合物 23.6. 4 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) ジフルオロメチル) ピペリジン塩酸塩
【 0 3 4 6 】

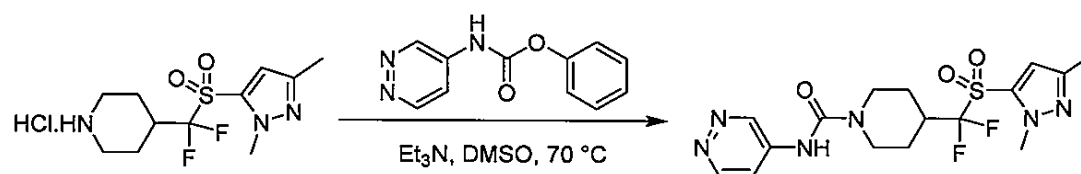
【 0 3 4 6 】

化合物 23.6 は、化合物 9.5 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0.51 g、粗製物)。LC - MS (ES、m/z) : 294 [M + H]⁺。

30

【 0 3 4 7 】

【化 1 3 3】



化合物 23. 4 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) ジフルオロメチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
【 0 3 4 8 】

40

化合物 23 は、化合物 9 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0.33 g、47%)。LC - MS (ES、m/z) : 415 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 9.27 ~ 9.23 (m, 2 H)、8.88 (m, 1 H)、7.45 (m, 1 H)、7.03 (s, 1 H)、4.24 (d, J = 13.2 Hz, 2 H)、4.00 (s, 3 H)、3.02 ~ 2.88 (m, 3 H)、2.25 (s, 3 H)、2.01 (d, J = 12.0 Hz, 2 H)、1.59 ~ 1.46 (m, 2 H) ppm.

【実施例 2 4】

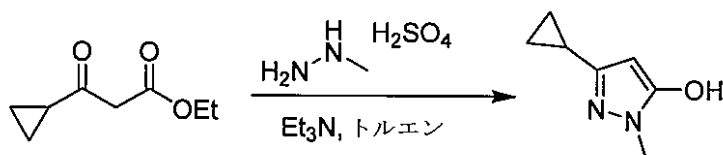
50

【 0 3 4 9 】

4 - (((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) ジフルオロメチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 3 5 0 】

【 化 1 3 4 】



10

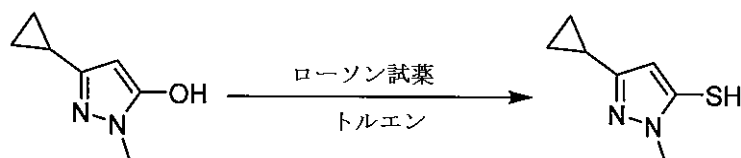
化合物 2 4 . 1 . 3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - オール

【 0 3 5 1 】

化合物 2 4 . 1 は、化合物 2 3 . 1 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (1 . 6 0 g 、 4 5 %) 。 LC - MS (ES 、 m / z) : 1 3 9 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d ₆) : 1 0 . 6 1 (s , 1 H) 、 5 . 0 2 (s , 1 H) 、 3 . 5 8 (s , 3 H) 、 1 . 6 2 ~ 1 . 7 3 (m , 1 H) 、 0 . 7 2 ~ 0 . 8 1 (m , 2 H) 、 0 . 5 3 ~ 0 . 6 7 (m , 2 H) ppm .

【 0 3 5 2 】

【 化 1 3 5 】



20

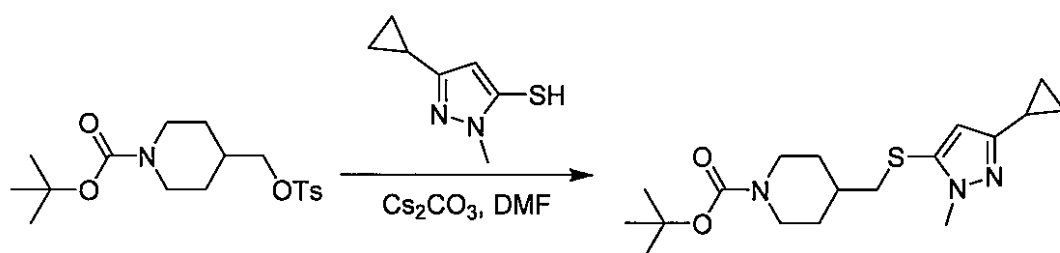
化合物 2 4 . 2 . 3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - チオール

【 0 3 5 3 】

3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - オール (1 . 6 g 、 1 1 . 5 8 mmol) のトルエン (3 0 mL) 溶液に、ローソン試薬 (4 . 6 8 g 、 1 1 . 5 8 mmol) を加えた。得られた溶液を一晩、60 で攪拌し、室温まで冷却し、次に、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 2 0 / 1 (v / v)) により精製すると、所望の生成物が黄色油状物として得られた (1 . 1 g 、 6 2 %) 。 LC - MS (ES 、 m / z) : 1 5 5 [M + H] ⁺ .

【 0 3 5 4 】

【 化 1 3 6 】



40

化合物 2 4 . 3 . tert - ブチル 4 - (((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) チオ) メチル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 5 5 】

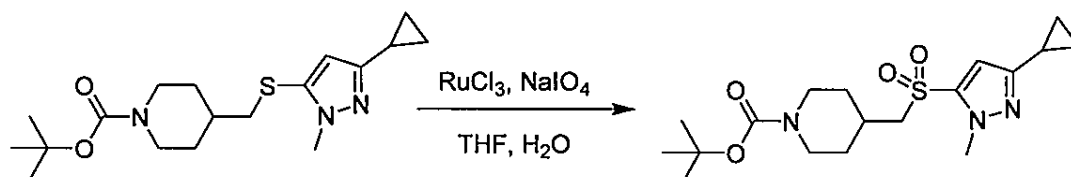
3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - チオール (2 4 . 2 、 1 . 1 g 、 7 . 1 3 mmol) の DMF (2 0 mL) 溶液に、tert - ブチル 4 - ((トシルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 1 、 2 . 6 3 g 、 7 . 1 2

50

mmol) および Cs_2CO_3 (4.6 g、14.12 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で3時間、攪拌し、次に、 H_2O (100 mL) を添加することによりクエンチし、 EtOAc (3 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 により脱水し、ろ過して濃縮すると、所望の生成物が黄色油状物として得られた (1.5 g、60%)。LC-MS (ES、 m/z): 352 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0356】

【化137】



10

化合物 24.4. tert-ブチル 4-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

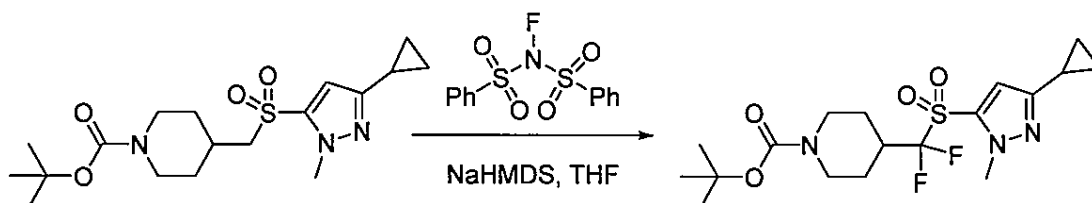
【0357】

化合物 24.4 は、化合物 14.2 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色油状物として得た (1.60 g、7%)。LC-MS (ES、 m/z): 406 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 6.66 (s, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.83~3.87 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H)、3.40~3.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H)、2.74 (s, 1H)、1.99~2.03 (m, 1H)、1.87~1.93 (m, 1H)、1.72~1.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H)、1.38 (s, 9H)、1.15~1.25 (m, 2H)、0.80~0.90 (m, 2H)、0.65~0.70 (m, 2H) ppm。

20

【0358】

【化138】



30

化合物 24.5. tert-ブチル 4-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

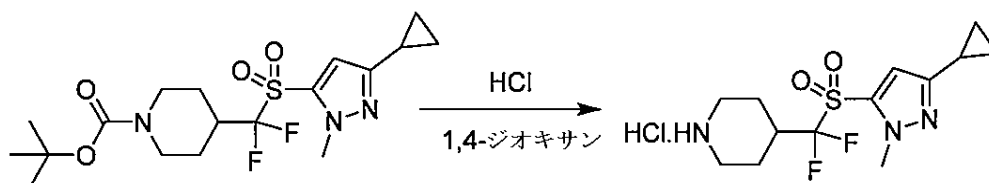
【0359】

化合物 24.5 は、化合物 4.4 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0.70 g、64%)。LC-MS (ES、 m/z): 406 [$\text{M} - \text{CH}_3 + \text{H}$] $^+$ 。

40

【0360】

【化139】



化合物 24.6. 4-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5

50

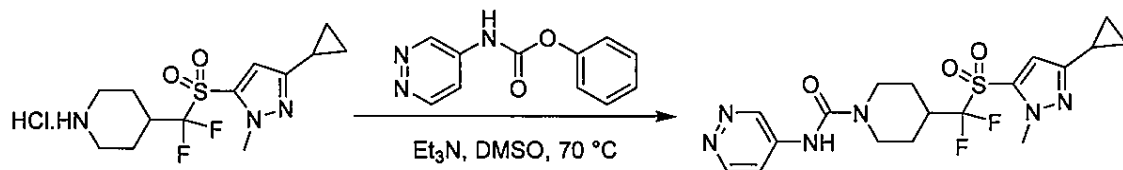
-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-ピペリジン塩酸塩

【0361】

化合物24.6は、化合物9.5と同様の方法で製造し、所望の生成物を赤色固体として得た(0.40g、粗製物)。LC-MS(ES, m/z): 320 [M+H]⁺.

【0362】

【化140】



10

化合物24.4-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0363】

化合物24は、化合物9と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た(0.33g、47%)。LC-MS(ES, m/z): 441 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 9.13~9.14(d, J=2.4Hz, 1H)、8.88~8.90(d, J=6.3Hz, 1H)、8.63(s, 1H)、8.02~8.05(m, 1H)、6.66(s, 1H)、4.39~4.43(d, J=13.5Hz, 2H)、4.03(s, 3H)、2.92~3.00(m, 2H)、2.71~2.79(m, 1H)、2.12~2.16(d, J=2.4Hz, 2H)、1.88~1.96(m, 1H)、1.66~1.76(m, 2H)、0.99(m, 2H)、0.98(m, 2H) ppm.

20

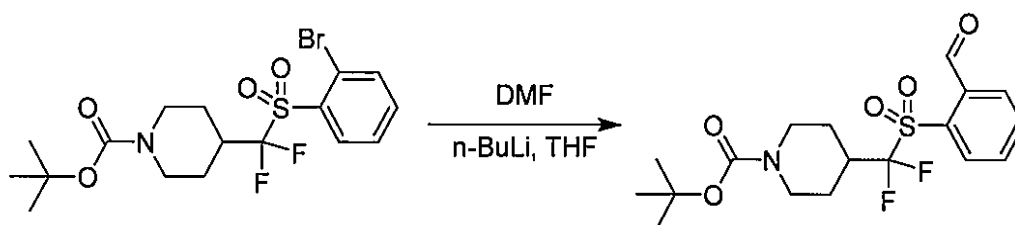
【実施例25】

【0364】

4-(ジフルオロ((2-(ヒドロキシメチル)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0365】

【化141】



化合物25.1. tert-ブチル4-(ジフルオロ((2-ホルミルフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【0366】

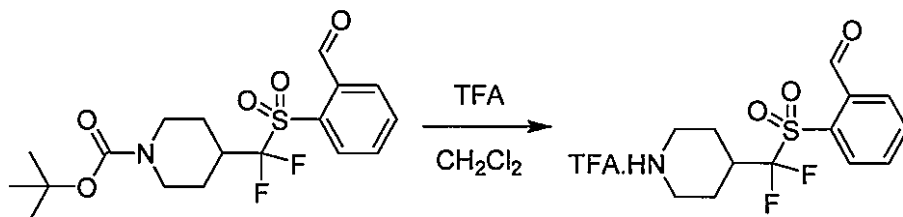
tert-ブチル4-[[(2-ブロモベンゼン)スルホニル]ジフルオロメチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(600mg、1.32mmol)のTHF(15mL)溶液に、-78でn-BuLi(0.52mL、n-ヘキサン中の2.5M、2.64mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を-78で30分間、攪拌した後、DMF(0.300g、4.10mmol)を加えた。温度を-78に維持しながら、得られた溶液を、攪拌しながらさらに5分間、反応させた。次に、NH₄Cl(sat.) (2mL)を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×100mL)により抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにより脱水し

50

、真空下で濃縮すると、所望の生成物が黄色油状物として得られ(0.600 g、粗製物)、これをさらに精製することなく使用した。LC-MS(ES、 m/z): 425.9 [M+H]⁺。

【0367】

【化142】



10

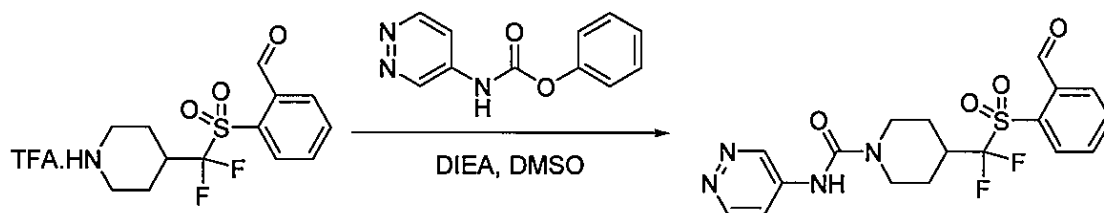
化合物25.2. 2-(ジフルオロ(1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,4-ピペリジン-4-イル)メチル)スルホニル)ベンズアルデヒド

【0368】

化合物25.2は、化合物4.5と同様の方法で製造し、所望の生成物が黄色固体として得られ(0.40 g、粗製物)、これをさらに精製することなくそのまま使用した。LC-MS(ES、 m/z): 304 [M+H]⁺。

【0369】

【化143】



20

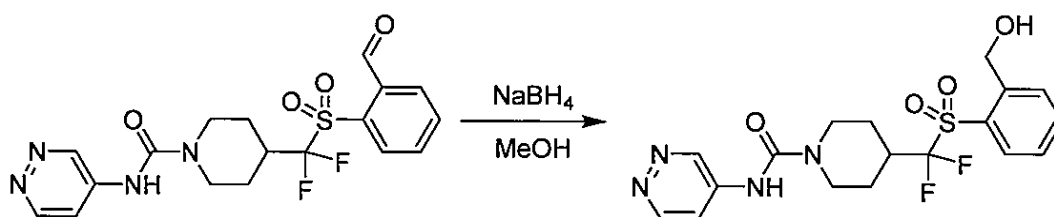
化合物25.3. 4-(ジフルオロ((2-ホルミルフェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0370】

化合物25.2は、化合物4と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た(0.150 g、27%)。LC-MS(ES、 m/z): 425 [M+H]⁺; ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 10.57(s, 1H)、9.33~9.15(m, 2H)、8.87(m, 1H)、8.17~7.88(m, 4H)、7.81~7.69(m, 1H)、4.24(d, J=13.2 Hz, 2H)、3.01(m, 3H)、2.00(d, J=19.3 Hz, 2H)、1.54(m, 2H) ppm。

【0371】

【化144】



40

化合物25.4-(ジフルオロ((2-(ヒドロキシメチル)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0372】

4-(ジフルオロ((2-ホルミルフェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド(25.3、0.150 g、0.35 mmol)

50

mol) のメタノール (10.0 g、312.09 mmol) 溶液に、0 で NaBH_4 (0.017 g、0.45 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で1時間、撹拌した。次に、 NH_4Cl (sat.) (20 mL) を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 50 mL) により抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで脱水して濃縮した。得られた残留物を分取 HPLC (カラム: X Bridge C18、19*250 mm、10 μm; 移動相 A: 水/10 mM NH_4HCO_3 、移動相 B: ACN ; 流速: 30 mL/分; 勾配: 6 分間で 15 ~ 60% B; 254 nm) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0.0356 g、24%)。LC-MS (ES, m/z): 427 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): 9.22 ~ 9.26 (m, 2H)、8.87 ~ 8.89 (m, 1H)、7.89 ~ 7.99 (m, 3H)、7.73 ~ 7.75 (m, 1H)、6.60 ~ 6.64 (m, 1H)、5.56 ~ 5.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、4.90 ~ 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、4.22 ~ 4.25 (m, 2H)、2.88 ~ 2.97 (m, 3H)、2.00 ~ 2.07 (m, 2H)、1.46 ~ 1.57 (m, 2H) ppm。

10

【実施例 26】

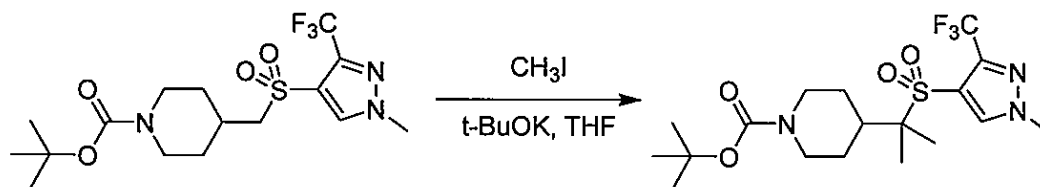
【0373】

N - (イソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキサミド

20

【0374】

【化 145】



化合物 26.1. tert - ブチル 4 - (2 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル)プロパン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

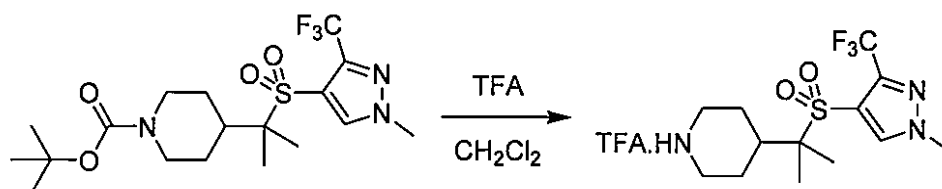
【0375】

tert - ブチル 4 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (16.3、1.0 g、2.43 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、-78 で t - BuOK (THF 中 1 N、7.2 mL、7.29 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた溶液を -78 で 20 分間、撹拌した後、MeI (858 mg、6.07 mmol) の THF (2 mL) 溶液を滴下して加えた。液体窒素浴中で温度を -60 に維持しながら、得られた溶液を、撹拌しながらさらに 1 時間、反応させた。次に、 NH_4Cl (sat.) (50 mL) を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 100 mL) により抽出し、ブライン (2 × 100 mL) により洗浄して無水硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュ分取 HPLC ((インテルフラッシュ - 1): カラム、C18 シリカゲル; 移動相、35 分以内に、 $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} = 20 : 80$ (v/v) から $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} = 95 : 5$ (v/v) まで増加; 検出器、UV 254 nm) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0.150 g、14%)。LC-MS (ES, m/z): 462.1 [M+H]⁺。

40

【0376】

【化 1 4 6】



化合物 26.2. 4 - (2 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) プロパン - 2 - イル) ピペリジン

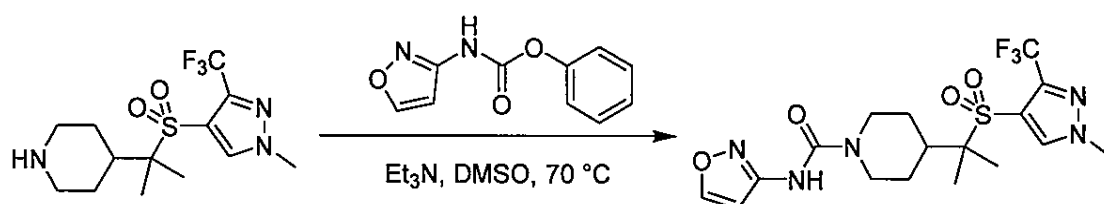
10

【 0 3 7 7】

化合物 26.2 は、化合物 4.5 と同様の方法で製造し、所望の生成物が黄色固体として得られ (0.25 g、粗製物)、これをさらに精製することなくそのまま使用した。LC-MS (ES、m/z) : 340.0 [M + H]⁺。

【 0 3 7 8】

【化 1 4 7】



20

化合物 26. N - (イソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 3 7 9】

化合物 26 は、化合物 9 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0.024 g、13%)。LC-MS (ES、m/z) : 448.0 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.40 (s, 1H)、8.33 (s, 1H)、6.70 (s, 1H)、4.21 (d, J = 13.8 Hz, 2H)、3.99 (s, 3H)、2.90 ~ 2.81 (m, 2H)、2.22 ~ 2.03 (m, 3H)、1.49 ~ 1.44 (m, 2H)、1.27 (s, 6H) ppm。

30

【実施例 27】

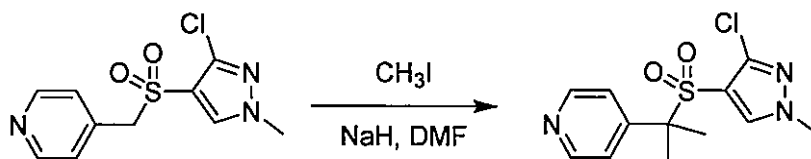
【 0 3 8 0】

4 - (2 - ((3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) プロパン - 2 - イル) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 3 8 1】

【化 1 4 8】

40



化合物 27.1. 4 - (2 - ((3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) プロパン - 2 - イル) ピリジン

【 0 3 8 2】

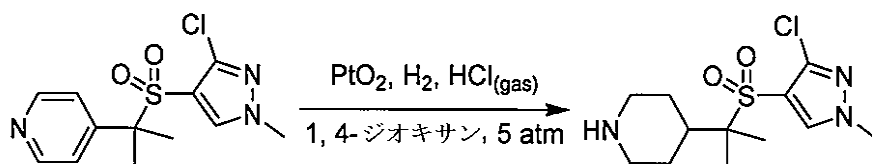
4 - [(3 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホニル) メチル] ピリ

50

ジン (680 mg、2.50 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、0 で水素化ナトリウム (200 mg、8.33 mmol)、次いで MeI (713 mg、5.00 mmol) を加えた。得られた溶液を、氷/塩浴中、0 で2時間、撹拌した。次に、水 (20 mL) を添加することにより、この反応物をクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 20 mL) により抽出し、ブライン (3 × 20 mL) により洗浄して無水硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (20:1)) により精製すると、所望の生成物が黄色固体として得られた (0.650 g、87%)。LC-MS (ES、m/z): 299.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.60~8.53 (m, 2H)、8.25 (s, 1H)、7.47~7.40 (m, 2H)、3.84 (s, 3H)、1.73 (s, 6H) ppm。

【0383】

【化149】



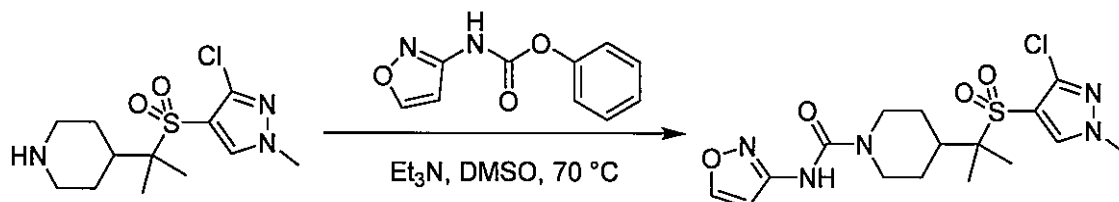
化合物 27.2. 4-(2-(3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン

【0384】

1,4-ジオキサン (3 mL) 中の 4N HCl 中の 4-(2-(3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピリジン (27.1、0.200 g、0.67 mmol) の溶液に、PtO₂ (0.80 g、0.27 mmol) を加えた。次に、この混合物中に H₂ (g) を導入し、反応混合物を 35 で 48 時間、撹拌しながら、5 atm の圧力を維持した。この反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残留物を分取 HPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm; 移動相 A: H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃), 移動相 B: ACN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 8 分間で 20% B から 40% B まで; 検出器、UV 254 nm) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0.20 g、10%)。LC-MS (ES、m/z): 306.0 [M+H]⁺。

【0385】

【化150】



化合物 27. 4-(2-(3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0386】

化合物 27 は、化合物 9 と同様の方法で製造し、所望の生成物を黄色固体として得た (0.038 g、16%)。LC-MS (ES、m/z): 416.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.23 (s, 1H)、6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、4.26 (m, 2H)

10

20

30

40

50

、3.94 (s, 3H)、2.97~2.85 (m, 2H)、2.15 (m, 3H)、1.55~1.39 (m, 2H)、1.33 (s, 6H) ppm。

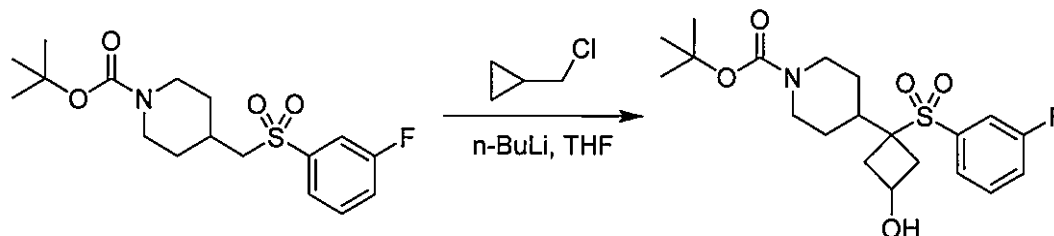
【実施例28】

【0387】

4-(3,3-ジフルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)シクロブチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0388】

【化151】



10

化合物28.1. tert-ブチル4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0389】

tert-ブチル4-((3-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.3、2.0g、5.60mmol)のTHF(100mL)溶液に、10 でn-BuLi(2.5M、6.7mL、16.8mmol)を滴下して加えた。得られた溶液を-10 で30分間、撹拌した後、2-(クロロメチル)オキシラン(1.04g、11.24mmol)を滴下して加えた。この反応混合物を室温まで温めながら一晩、撹拌し、次に、水(30mL)を添加することによりクエンチした。得られた溶液をEtOAc(2×50mL)により抽出し、無水硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物を分取HPLC((インテルフラッシュ-1):カラム、C18シリカゲル;移動相A:10mmol NH₄HCO₃を含む水、移動相B:ACN;流速:50mL/分;勾配:40分で0%Bから100%Bまで;検出器、UV254nm)により精製すると、所望の生成物が黄色固体として得られた(1.1g、47%)。LC-MS(ES、m/z):414.1[M+H]⁺。

20

30

【0390】

【化152】



40

化合物28.2. tert-ブチル4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)-3-オキシシクロブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0391】

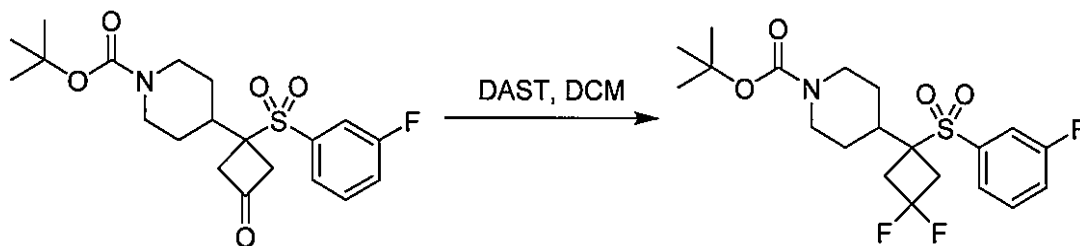
tert-ブチル4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)-3-ヒドロキシシクロブチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(28.1、1.1g、2.66mmol)のEtOAc(40mL)溶液に、IBX(1.49g、5.32mmol)を加えた。得られた溶液を、75 で一晩、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、この固体をろ過により除去した。ろ液をブライン(2×30mL)により洗浄して無水硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮すると、所望の生成物が黄色油状物として得ら

50

れ (1 . 0 g、粗製物)、これをさらに精製することなくそのまま使用した。LC - MS (ES、m/z) : 397 . 0 [M - CH₃ + H]⁺。

【 0392 】

【 化 153 】



10

化合物 28 . 3 . tert - ブチル 4 - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) シクロブチル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

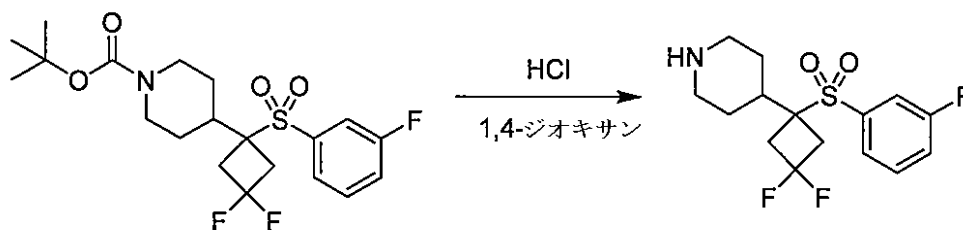
【 0393 】

tert - ブチル 4 - (1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) - 3 - オキシシクロブチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 300 g、0 . 73 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、DAST (1 . 17 g、7 . 26 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で3日間、攪拌した。次に、水 (10 mL) を添加することにより反応物をクエンチし、炭酸水素ナトリウムを添加することにより、この溶液の pH を 7 に調節した。得られた溶液を DCM (2 × 20 mL) により抽出し、無水硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 (v / v)) により精製すると、所望の生成物が黄色固体として得られた (0 . 150 g、47%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 7 . 72 ~ 7 . 86 (m、4 H)、3 . 92 ~ 4 . 02 (m、2 H)、3 . 22 ~ 3 . 32 (m、4 H)、3 . 08 ~ 3 . 15 (m、2 H)、1 . 75 ~ 1 . 79 (m、3 H)、1 . 36 (s、9 H)、1 . 18 ~ 1 . 20 (m、2 H) ppm。

20

【 0394 】

【 化 154 】



30

化合物 28 . 4 . 4 - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) シクロブチル) ピペリジン

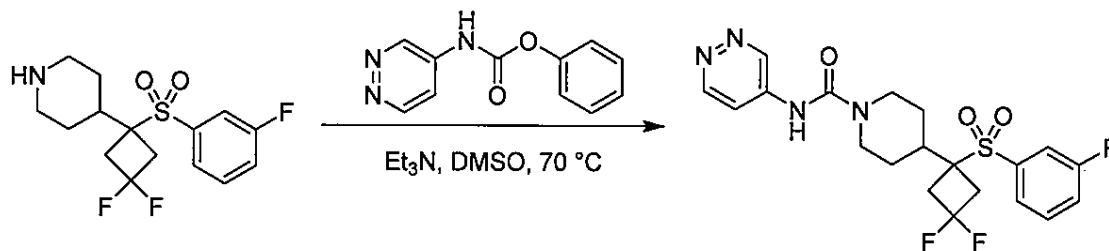
【 0395 】

化合物 28 . 4 は、化合物 9 . 5 と同様の方法で製造し、所望の生成物を赤色固体として得た (0 . 140 g、粗製物)。LC - MS (ES、m/z) : 334 [M + H]⁺。

【 0396 】

40

【化 1 5 5】



化合物 28 . 4 - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ((3 - フルオロフェニル) スルホニル) シクロブチル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

10

【 0 3 9 7 】

化合物 28 は、化合物 4 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (0 . 0 2 7 g 、 1 4 %) 。 LC - MS (ES 、 m / z) : 4 5 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d ₆) : 9 . 1 8 (d , J = 0 . 9 Hz , 1 H) 、 8 . 8 3 (dd , J ₁ = 0 . 9 Hz , J ₂ = 6 . 0 Hz , 1 H) 、 7 . 8 4 ~ 7 . 6 6 (m , 4 H) 、 7 . 5 7 ~ 7 . 5 4 (m , 1 H) 、 4 . 2 2 (d , J = 1 3 . 8 Hz , 2 H) 、 3 . 3 3 ~ 3 . 2 3 (m , 2 H) 、 3 . 0 4 ~ 2 . 9 4 (m , 2 H) 、 2 . 8 1 ~ 2 . 7 3 (m , 2 H) 、 2 . 0 0 ~ 1 . 9 2 (m , 3 H) 、 1 . 4 7 ~ 1 . 4 2 (m , 2 H) ppm .

20

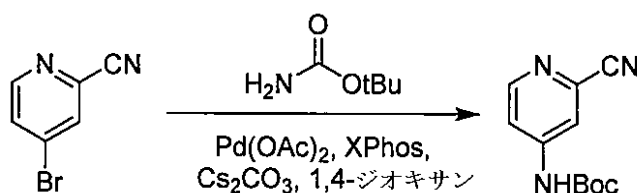
【実施例 2 9】

【 0 3 9 8 】

4 - ((S) - 1 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 1 - フルオロエチル) - N - (2 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【 0 3 9 9 】

【化 1 5 6】



30

実施例 2 9 . 1 . tert - ブチル (2 - シアノピリジン - 4 - イル) カルバメート

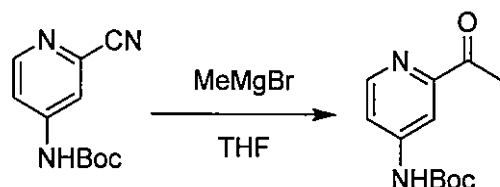
【 0 4 0 0 】

4 - ブロモピリジン - 2 - カルボニトリル (2 0 g 、 1 0 9 . 2 9 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (3 0 0 mL) 溶液に、Pd (OAc) ₂ (2 . 9 8 g 、 1 3 . 2 7 mmol) 、 XPhos (1 8 . 9 g 、 3 9 . 3 4) 、 Cs ₂ CO ₃ (5 0 . 3 g 、 1 5 4 . 3 8 mmol) を加えた。得られた溶液を、100 で 1 時間、撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、この固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 / 3 (v / v)) により精製すると、所望の生成物が黄色固体として得られた (2 3 g 、 9 5 %) 。 LC - MS (ES 、 m / z) : 2 2 0 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (3 0 0 MHz , CDCl ₃) : 8 . 4 9 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) 、 7 . 8 7 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) 、 7 . 4 3 (dd , J = 5 . 6 , 2 . 2 Hz , 1 H) 、 6 . 9 0 (s , 1 H) 、 1 . 5 4 (s , 9 H) ppm .

40

【 0 4 0 1 】

【化 1 5 7】

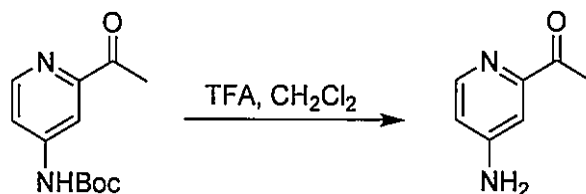


実施例 29.2. *tert*-ブチル(2-アセチルピリジン-4-イル)カルバメート
【0402】

tert-ブチル(2-シアノピリジン-4-イル)カルバメート(29.1、23.0 g、104.91 mmol)のTHF(200 mL)溶液に、0 で MeMgBr (THF 中 1 M、125.4 mmol、125.4 mL)の溶液を滴下して加えた。得られた溶液を1時間、攪拌し、次に、氷水(1000 mL)を添加することによりクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 500 mL)により抽出し、有機層を合わせて、ブライン(2 × 200 mL)により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより脱水して濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル = 1/4 (v/v))により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた(21 g、85%)。LC-MS(ES、m/z): 237 [M+H]⁺。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.81~7.71 (m, 2H)、6.89 (s, 1H)、2.68 (s, 3H)、1.51 (s, 9H) ppm。

【0403】

【化 1 5 8】



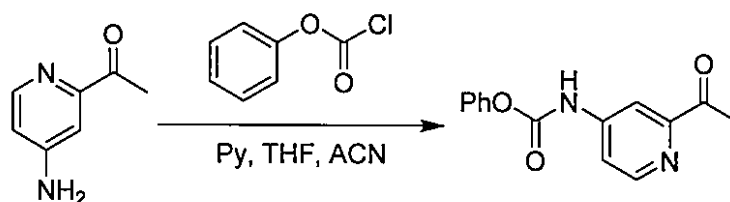
実施例 29.3. 1-(4-アミノピリジン-2-イル)エタン-1-オン

【0404】

tert-ブチル N-(2-アセチルピリジン-4-イル)カルバメート(29.2、2.3 g、9.73 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(15 g、132.70 mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で一晩、攪拌し、次に、濃縮した。粗生成物をエーテルから沈殿させて、この固体をろ過により採集すると、所望の生成物が白色固体として得られた(2.0 g、82%)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 13.33 (s, 1H)、8.28 (s, 2H)、8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.86 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H)、2.46 (m, 3H) ppm。

【0405】

【化 1 5 9】



実施例 29.4. フェニル(2-アセチルピリジン-4-イル)カルバメート

10

20

30

40

50

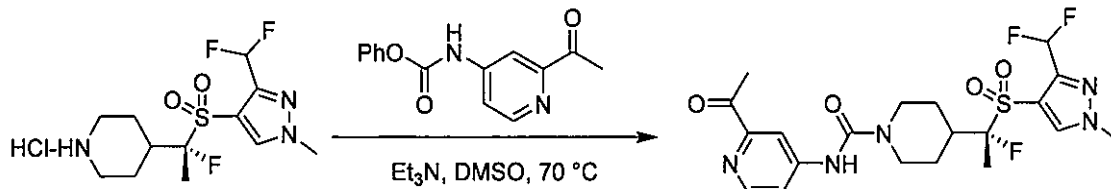
【0406】

ACN/THF (1:1 (v/v)、50 mL) およびピリジン (4.74 g、59.92 mmol) 中の 1-(4-アミノピリジン-2-イル)エタン-1-オン (29.3 g、36.72 mmol) に、0 でクロロギ酸フェニル (4.68 g、29.89 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を、室温で2時間、撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、エーテル (2 × 30 mL) により洗浄すると、所望の生成物が黄色固体として得られ (9 g、粗製物)、これをさらに精製することなくそのまま使用した。LC-MS (ES, m/z): 257 [M+H]⁺。

【0407】

【化160】

10



実施例 29.5. (S)-N-(2-アセチルピリジン-4-イル)-4-(1-(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキサミド

20

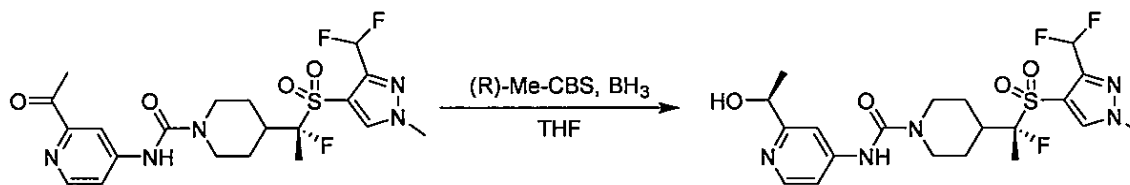
【0408】

化合物 29.5 は、化合物 4 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (0.28 g、37%)。LC-MS (ES, m/z): 488 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.15 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.73 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 53.0 Hz, 1H)、4.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H)、3.96 (s, 3H)、2.81 (m, 2H)、2.56 (s, 3H)、2.46 (m, 1H)、1.99 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.53 (d, J = 22.8 Hz, 3H)、1.42 ~ 1.30 (m, 2H) ppm。

30

【0409】

【化161】



実施例 29. 4-(S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(2-(S)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

40

【0410】

4-(S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(2-(S)-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド (29.5、0.120 g、0.25 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、0 で (R)-Me-CBS (0.074 mL、0.75 mmol) を滴下して加え、次いで BH₃-THF (0.37 mL、0.375 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を水/氷浴中、0 で1時間、撹拌し、次に、メタノール (2 mL) を添加することによりクエンチした。この反応混合物を濃縮し、得られた残留物を分取 HPLC ((インテルフラッシュ-1): カラム、C

50

18 シリカゲル；移動相、30分以内に $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=5:95$ から $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=95:5$ まで増加；検出器、UV254nm)により精製すると、所望の生成物がラセミ体として得られた。ラセミ体(50mg)を分取SFC((Prep SFC100):カラム、CHIRALPAK-AD-H-SL002、20*250mm；移動相A: $\text{CO}_2:50$ 、移動相B:IPA:50；流速:40mL/分；220nm；RT1=4.68分間；RT2=5.98分)により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた(0.029、24%)。LC-MS(ES、m/z):490.2[M+H]⁺；¹H NMR(300MHz, CD_3OD): 8.33(s, 1H)、8.18(d, J=5.8Hz, 1H)、7.59(d, J=2.1Hz, 1H)、7.38(dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H)、6.94(t, J=53.1Hz, 1H)、4.76(m, 1H)、4.27(m, 2H)、4.00(s, 3H)、3.00~2.80(m, 2H)、2.51(s, 1H)、2.18(d, J=13.2Hz, 1H)、1.84(d, J=13.3Hz, 1H)、1.65~1.36(m, 8H) ppm。

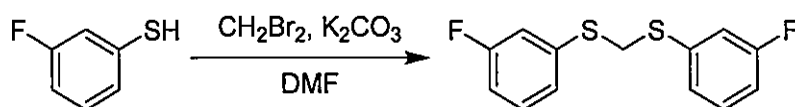
【実施例30】

【0411】

4-フルオロ-4-(2-(3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの製造

【0412】

【化162】



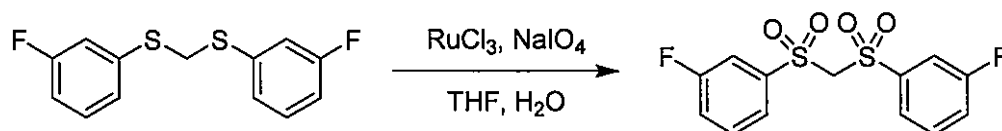
実施例30.1. ビス(3-フルオロフェニル)チオ)メタン

【0413】

3-フルオロベンゼン-1-チオール(2g、15.60mmol)および炭酸カリウム(3.23g、23.37mmol)のDMF(10mL)溶液に、 CH_2Br_2 (1.5g、8.58mmol)を加えた。得られた溶液を70℃で一晩、攪拌し、室温まで冷却し、次に、濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=1/10(v/v))により精製すると、所望の生成物が固体として得られた(2.1g、50%)。¹H NMR(300MHz, CD_3OD): 7.30~7.40(m, 4H)、7.21~7.23(m, 2H)、7.04~7.09(m, 2H)、4.82(s, 2H) ppm。

【0414】

【化163】



実施例30.2. ビス(3-フルオロフェニル)スルホニル)メタン

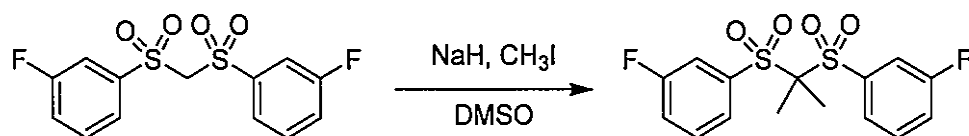
【0415】

ビス(3-フルオロフェニル)スルホニル)メタン(30.1、0.200g、0.75mmol)のTHF/H₂O(1:1(v/v)、10mL)溶液に、NaIO₄(1.6g、7.5mmol)およびRuCl₃(0.15g、0.075mmol)を加えた。得られた溶液を室温で1時間、攪拌し、次に、水(20mL)を添加することによりクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×20mL)により抽出し、ブライン(3×20mL)により洗浄して無水硫酸マグネシウムにより脱水し、ろ過して濃縮すると、所望の生成物が黄色固体として得られ(0.180g、73%)、これをさらに精製す

ることなく使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.63 ~ 7.76 (m, 8H)、6.13 (s, 2H) ppm。

【0416】

【化164】



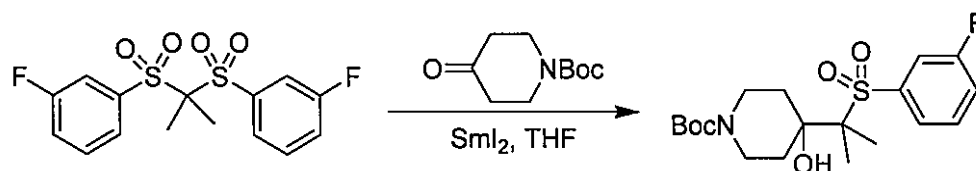
実施例30.3. 3,3'-(プロパン-2,2-ジイルジスルホニル)ビス(フルオロベンゼン)

【0417】

ビス((3-フルオロフェニル)スルホニル)メタン(30.2、2.0 g、6.02 mmol)のDMSO(15 mL)溶液に、水素化ナトリウム(0.600 g、15.00 mmol)、次いで、30分間かけてMeI(2.55 g、17.96 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で2時間、攪拌し、次に、水(80 mL)を添加することによりクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×30 mL)により抽出し、ブライン(2×30 mL)により洗浄して無水硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=1/1(v/v))により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた(1.8 g、83%)が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.72 ~ 7.88 (m, 8H)、1.65 (s, 6H) ppm。

【0418】

【化165】



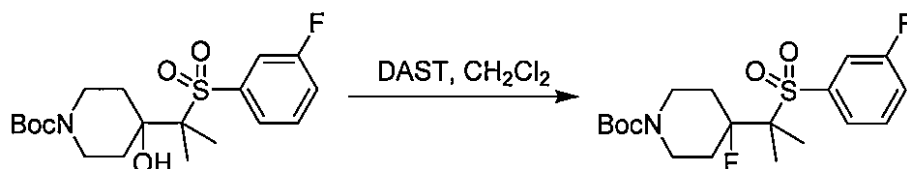
実施例30.4. tert-ブチル4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【0419】

3,3'-(プロパン-2,2-ジイルジスルホニル)ビス(フルオロベンゼン)(30.3、1.0 g、2.77 mmol)およびtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(1.6 g、8.03 mmol)のTHF(5 mL)溶液に、SmI₂(83 mL、8.31 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で1時間、攪拌し、次に、飽和NH₄Cl(400 mL)および水(10 mL)を添加することによりクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×150 mL)により抽出し、ブライン(2×100 mL)により洗浄して無水硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル=1/3(v/v))により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた(0.830 g、75%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.57 ~ 7.70 (m, 4H)、4.97 (m, 1H)、3.77 ~ 3.79 (d, J = 10.8, 2H)、2.95 ~ 2.97 (m, 2H)、1.76 ~ 1.97 (m, 4H)、1.41 (s, 9H)、1.22 (s, 6H) ppm。

【0420】

【化 1 6 6】



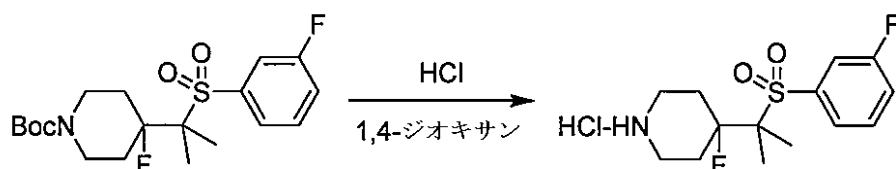
実施例 30.5. tert-ブチル 4-フルオロ-4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0421】

tert-ブチル 4-フルオロ-4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (30.4、0.040 g、0.10 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、-30 で DAST (0.024 g、0.15 mmol) を加えた。得られた溶液を、0 まで温めながら一晩、撹拌した。次に、水 (10 mL) を添加することによりこの反応物をクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) により抽出してブライン (2 × 10 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより脱水し、ろ過して濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル = 1/3 (v/v)) により精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた (0.025 g)。LC-MS (ES, m/z): 389 [M - CH₃ + H]⁺。

【0422】

【化 1 6 7】



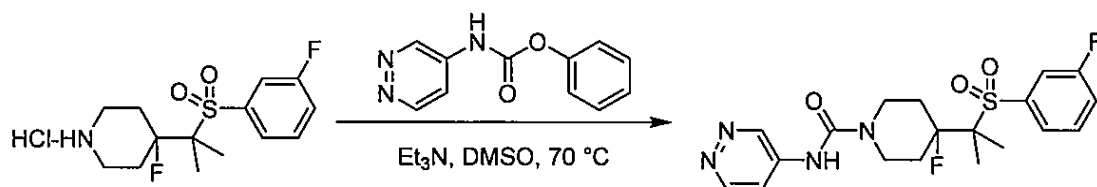
実施例 30.6. 4-フルオロ-4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン塩酸塩

【0423】

化合物 30.6 は、化合物 9.5 と同様の方法で製造し、所望の生成物が白色固体として得られ (0.350 g、粗製物)、これをさらに精製することなくそのまま使用した。LC-MS (ES, m/z): 304 [M + H]⁺。

【0424】

【化 1 6 8】



実施例 30.7. 4-フルオロ-4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【0425】

化合物 30.7 は、化合物 4 と同様の方法で製造し、所望の生成物を白色固体として得た (0.070 g、14%)。LC-MS (ES, m/z): 425 [M + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.26 ~ 9.28 (m, 2H)、8.87 ~ 8.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.62 ~ 7.77 (m, 5H)、4.10 ~ 4.15 (d, J = 14.8 Hz, 2H)、2.96 ~ 3.32 (m, 2H)、2.

2.2 ~ 2.52 (m, 2H)、1.359 (s, 6H) ppm。

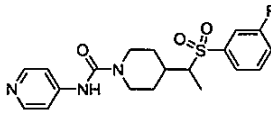
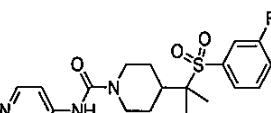
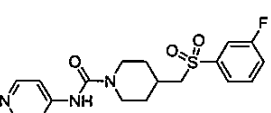
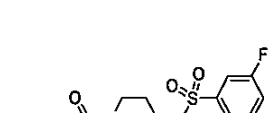
【0426】

表1中の化合物は、上に記載されている実施例に従って製造した。

【0427】

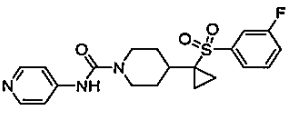
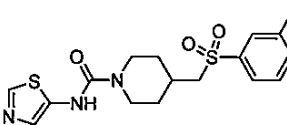
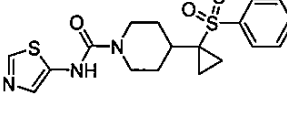
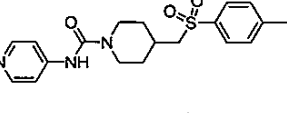
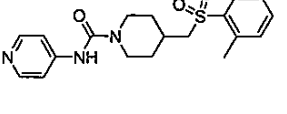
【表1】

表1. 代表的な本発明の化合物および分析データ

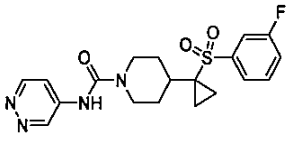
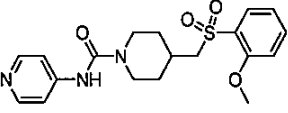
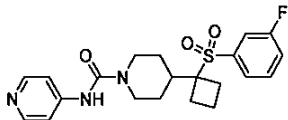
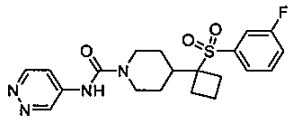
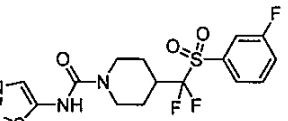
構造	名称	化合物 番号	参照 実施例	実測 質量数 (M+H) ⁺	¹ H NMR
	4-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル-N-(ピリジン -4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキサ ミド	31	2	392	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 3H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 2H), 4.19 - 4.18 (m, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 1.84 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.62 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.10 (d, J = 7.2Hz, 3H) ppm
	4-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル-N-(ピリジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	32	7	406	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.78 - 7.65 (m, 4H), 7.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.38 - 1.35 (m, 2H), 1.19 (s, 6H) ppm
	4-(((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)メチ ル)-N-(ピリジン -4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキサ ミド	33	5	378	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.87 (s, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 3H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.43 - 3.42 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 2H) ppm
	4-(((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)メチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	34	5	379	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.86 - 8.85 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 4H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 2H), 3.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 2H) ppm

【0428】

【表 2】

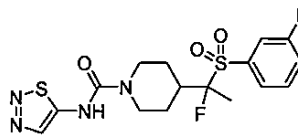
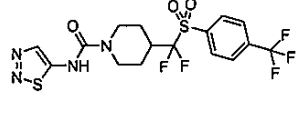
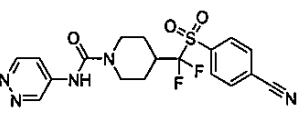
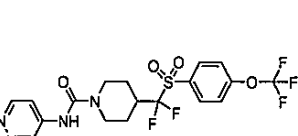
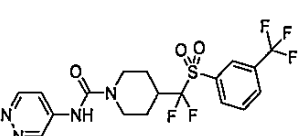
	4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	35	5	404	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 8.83 - 8.29 (m, 2H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 4H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 3H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 2H) ppm
	4-(((3-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)-N-(チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	36	5	384	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8.44 (s, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)シクロプロピル)-N-(チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	37	5	410	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.14 (s, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 4H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.62 - 1.35 (m, 4H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.89 - 0.85 (m, 2H) ppm
	N-(ピリジン-4-イル)-4-(トシルメチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	38	2	374	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.86 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 4H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.31 - 3.29 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 2H), 1.23 (m, 2H) ppm
	N-(ピリジン-4-イル)-4-((o-トリルスルホニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	39	5	374	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.86 (s, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 4H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 2H) ppm

【表 3】

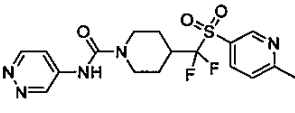
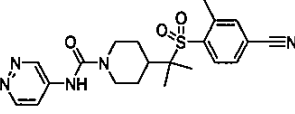
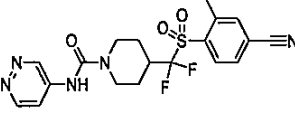
	4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)シクロプロピル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	40	5	405	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9.23 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 5H), 4.08 - 4.05 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 4H), 1.10 - 1.08 (m, 2H), 1.05 - 1.01 (m, 2H) ppm
	4-(((2-メトキシフェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	41	5	390	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8.29 - 8.27 (m, 2H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 4.11 - 4.10 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.43 - 3.41 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)シクロブチル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	42	5	418	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.21 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 - 7.65 (m, 4H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 3H), 1.77 - 1.362 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)シクロブチル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	43	5	419	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9.27 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 5H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.66 (m, 2H) ppm
	4-(ジフルオロ((3-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)-N-(1,2,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	44	5	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.97 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76-7.89 (m, 4H), 4.21 (d, J=13.3 Hz, 2H), 2.78-3.15 (m, 3H), 1.94-2.11 (m, 2H), 1.40-1.65 (m, 2H) ppm

【 0 4 3 0 】

【表 4】

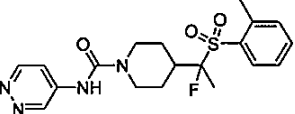
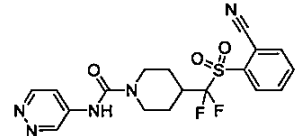
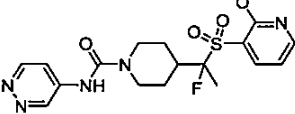
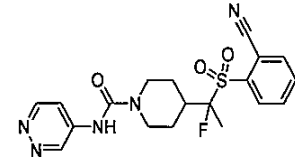
	4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(1,2,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	45	6	417	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.29 (s, 1H), 8.55 (s, 1 H), 7.73 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 2 H), 7.44 (td, J=8.22, 1.96 Hz, 1 H), 4.24 - 4.44 (m, 2 H), 2.96 - 3.13 (m, 2 H), 2.55 - 2.84 (m, 3H), 2.35 (d, J=13.30 Hz, 1 H), 1.99 (d, J=12.13 Hz, 1 H), 1.43 - 1.59 (m, 3H) ppm
	4-(ジフルオロ((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(1,2,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	46	5	422	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.22 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.22 Hz, 2H), 4.31 (d, J=13.69 Hz, 2H), 3.03 - 3.15 (m, 2H), 2.86 - 3.03 (m, 1H), 2.18 (d, J=13.30 Hz, 2H), 1.68 (qd, J=12.78, 4.30 Hz, 2H) ppm
	4-(((4-シアノフェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	47	5	472	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN): δ 9.19 - 9.22 (m, 1 H) 8.84 - 8.88 (m, 1 H) 8.12 - 8.17 (m, 2 H) 8.05 - 8.09 (m, 2 H) 7.77 (dd, J=5.87, 2.74 Hz, 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 4.21 - 4.28 (m, 2 H) 2.94 - 3.03 (m, 2 H) 2.79 - 2.92 (m, 1 H) 2.08 - 2.14 (m, 2 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) ppm
	4-(ジフルオロ((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	48	5	481	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN): δ 9.18 - 9.21 (m, 1 H) 8.84 - 8.88 (m, 1 H) 8.10 (d, J=9.00 Hz, 2 H) 7.78 (dd, J=5.87, 2.74 Hz, 1 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.61 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 4.20 - 4.28 (m, 2 H) 2.94 - 3.03 (m, 2 H) 2.79 - 2.93 (m, 1 H) 2.09 - 2.13 (m, 2 H) 1.59 - 1.71 (m, 2 H) ppm
	4-(ジフルオロ((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	49	5	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.21 - 9.26 (m, 1H), 8.83 - 8.89 (m, 1H), 8.27 (d, J=7.83 Hz, 1H), 8.17 - 8.24 (m, 2H), 7.96 (t, J=8.22 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=6.26, 2.74 Hz, 1H), 4.33 (d, J=13.69 Hz, 2H), 2.88 - 3.10 (m, 3H), 2.17 (d,

【表 5】

					J=12.13 Hz, 2H), 1.69 (qd, J=12.72, 4.11 Hz, 2H) ppm
	4-((ジフルオロ((6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	50	4	412	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.27 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.10 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 8.91 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J=7.04, 2.74 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J=8.61, 2.35 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 4.31 - 4.39 (m, 2 H) 3.06 - 3.15 (m, 2 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 2.16 - 2.24 (m, 2 H) 1.65 - 1.79 (m, 2 H) ppm
	4-((4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	51	4	428	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 10.46 (s, 1 H), 9.56 (d, J=2.35 Hz, 1H), 8.77 (d, J=7.04 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=6.85, 2.54 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.22 Hz, 1H), 7.63 - 7.75 (m, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 4.43 (d, J=13.30 Hz, 2H), 3.07 - 3.24 (m, 1H), 2.86 - 3.09 (m, 3H), 2.54 (d, J=3.13 Hz, 1H), 2.13 (d, J=12.91 Hz, 1H), 1.74 (d, J=12.91 Hz, 1H), 1.43 - 1.63 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.43 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.04 Hz, 3H) ppm
	4-(((4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	52	3	436	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 10.46 (s, 1H), 9.58 (d, J=2.74 Hz, 1H), 8.81 (d, J=6.65 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=6.85, 2.54 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.22 Hz, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 2H), 4.51 (d, J=13.69 Hz, 2H), 3.02 (t, J=12.91 Hz, 2H), 2.85 (t, J=13.11 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.21 (d, J=12.13 Hz, 2H), 1.72 (qd, J=12.78, 3.91 Hz, 2H) ppm

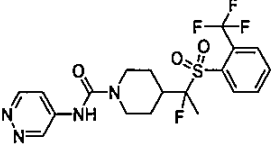
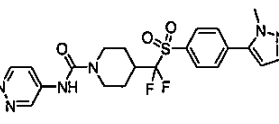
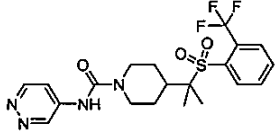
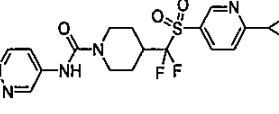
【 0 4 3 2 】

【表 6】

	4-(1-フルオロ-1-(α -トリルスルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	53	6	407	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.20 (dd, $J=0.9, 2.7$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=0.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=3.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 2H), 2.92 (t, $J=12.9$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.25 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.50 (d, $J=22.5$ Hz, 3H) ppm
	4-(((2-シアノフェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	54	2,3	422	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.20 (br.s, 1H), 9.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 3H), 4.25 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 3.15-2.98 (m, 3H), 2.08 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H) ppm
	4-(1-(2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	55	9	424	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.27 (s, 1H), 9.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J=1.8, 5.0$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J=2.8, 7.2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=5.0, 7.8$ Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.02 (t, $J=12.6$ Hz, 2H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.32 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.63 (d, $J=23.2$ Hz, 3H) ppm
	4-(1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	56	6	418	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.26 (br.s, 1H), 9.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.20-9.10 (m, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.22-8.12 (m, 2H), 8.10-8.02 (m, 2H), 4.28 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.00 (q, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.15 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J=23.2$ Hz, 3H), 1.57-1.43 (m, 2H) ppm

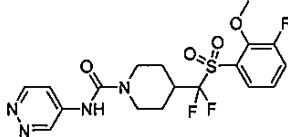
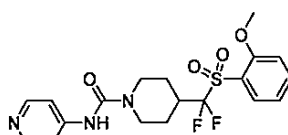
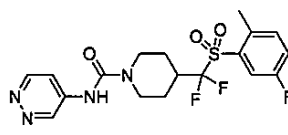
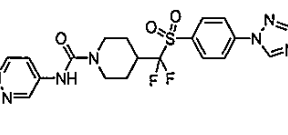
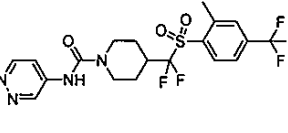
【 0 4 3 3 】

【表 7】

	4-(1-フルオロ-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	57	2,6	461	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.22-9.18 (m, 1H), 8.83 (dd, J=0.9, 6.0Hz, 1H), 8.27-8.20 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.20 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.56 (d, J=22.5Hz, 3H), 1.60-1.43 (m, 2H) ppm
	4-(ジフルオロ((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	58	5	477	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.92 (d, J=6Hz, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.44 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.42 (d, J=14.4Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.02 (t, J=12Hz, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.37 (br. s, 1H), 2.26 (d, J=12Hz, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H) ppm
	N-(ピリダジン-4-イル)-4-(2-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	59	7	457	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.84 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.95-7.80 (m, 3H), 4.30 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.95 (t, J=12.6Hz, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.10 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.30 (s, 6H) ppm
	4-(((6-シクロプロピルピリジン-3-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	60	4	438	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.16 (br. s, 1H), 9.28 (d, J=2.1Hz, 1H), 9.12 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.25 (d, J=13.5Hz, 2H), 3.12-2.85 (m, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 4H) ppm

【 0 4 3 4 】

【表 8】

	4-((3-フルオロ(2-メトキシフェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	61	4	445	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.09 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.33 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.36 (d, J=14Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.10 (t, J=12.4Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.21 (d, J=12.8Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H) ppm
	4-((2-メトキシフェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	62	2,3	427	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.26 (dd, J=0.9, 2.7Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.88 (dd, J=0.9, 6Hz, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, J=2.7, 6.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.25 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.05-2.70 (m, 3H), 2.03 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.57-1.40 (m, 2H) ppm
	4-((5-フルオロ(2-メチルフェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	63	4	429	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.00 (br. s., 1 H) 9.26 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 9.07 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=6.65, 2.74 Hz, 1 H) 7.60 - 7.73 (m, 3 H) 4.19 - 4.28 (m, 2 H) 2.89 - 3.08 (m, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 1.99 - 2.08 (m, 2 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) ppm
	4-(((4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	64	5	464	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.56 (s, 1H), 9.25 (d, J=13.2Hz, 2H), 8.88 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.75 (dd, J=2.4, 6.0Hz, 1H), 4.26 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.05-2.85 (m, 3H), 2.05 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H).
	4-((2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリ	65	4	479	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.20 (br. s, 1H), 9.29 (d, J=1.8Hz, 1H), 9.13 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.27 (d,

10

20

30

40

【表 9】

	ジン-1-カルボキ サミド				J=13.2Hz, 2H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.05 (d, J=11.7Hz, 2H), 1.68-1.48 (m, 2H) ppm
	4-((ジフルオロ((1- メチル-1H-イン ダゾール-4-イル) スルホニル)メチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	66	4	451	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.69 (dd, J=7.2, 8.4Hz, 1H), 4.33 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.10-2.85 (m, 3H), 2.20 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H) ppm
	4-(((6-(アゼチジ ン-1-イル)ピリジ ン-3-イル)スルホ ニル)ジフルオロ メチル)-N-(ピリ ダジン-4-イル)ピ ペリジン-1-カル ボキサミド	67	4	453	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.26 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.88 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.85-7.72 (m, 2H), 6.47 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.25 (d, J=13.8Hz, 2H), 4.14 (t, J=7.7Hz, 4H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.00 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H) ppm
	4-((ジフルオロ((5- フルオロ-2-メト キシフェニル)ス ルホニル)メチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	68	4	445	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.26 (dd, J=0.9, 2.7Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.88 (dd, J=0.9, 6.0Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.64 (dd, J=3.3, 7.8Hz, 1H), 7.44 (dd, J=3.9, 9.3Hz, 1H), 4.25 (d, J=13.5Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.05-2.70 (m, 3H), 2.00 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H) ppm
	4-((ジフルオロ((3- フルオロ-4-(トリ フルオロメチル) フェニル)スルホ ニル)メチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	69	4	483	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.20 (dd, J=0.9, 2.7Hz, 1H), 8.83 (dd, J=0.9, 6.0Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.84 (dd, J=2.9, 6.2Hz, 1H), 4.30 (d, J=13.5Hz, 2H), 3.10-2.80 (m, 3H), 2.13 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.66 (qd, J=4.0, 8.9Hz, 2H) ppm

【 0 4 3 6 】

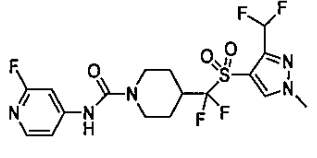
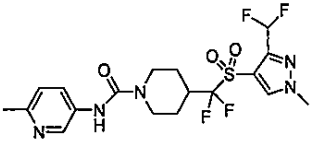
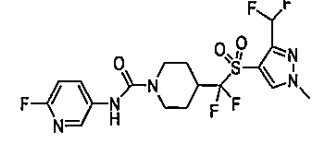
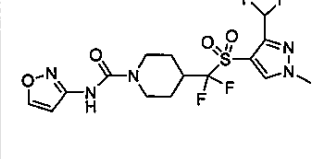
【表 10】

	4-((3-メチルピリジン-4-イル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	70	4	412	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.20 (dd, J=0.9, 2.7Hz, 1H), 8.83 (dd, J=0.9, 6.0Hz, 1H), 8.78-8.70 (m, 2H), 7.88-7.80 (m, 2H), 4.30 (d, J=13.8Hz, 2H), 3.10-2.80 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.13 (d, J=12.3Hz, 2H), 1.75-1.57 (m, 2H) ppm
	4-(((1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	71	4	439	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.10 (br. s, 1H), 9.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.10 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.25 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.10-2.88 (m, 3H), 2.05 (d, J=17.2Hz, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H) ppm
	4-(((2-クロロ-5-メトキシフェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	72	4	461	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.23 (dd, J=1.0, 3.0Hz, 1H), 8.86 (dd, J=0.8, 6.0Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.8, 6.0Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 3.35 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 4.32 (d, J=14.0Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.08-2.85 (m, 3H), 2.16 (d, J=12.8Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H) ppm
	4-((ジフルオロ(2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	73	3	495	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10.50 (s, 1H), 9.61 (d, J=2.35 Hz, 1H), 8.79 (d, J=7.04 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=6.85, 2.54 Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.00 Hz, 1H), 7.15 - 7.28 (m, 2H), 4.51 (d, J=12.52 Hz, 2H), 3.01 (t, J=11.54 Hz, 2H), 2.77 - 2.92 (m, 1H), 2.67 - 2.76 (m, 3H), 2.22 (d, J=12.52 Hz, 2H), 1.64 - 1.82 (m, 2H) ppm
	4-(((2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	74	4	515	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.44 (br.s, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (br. s, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 3.53 (d, J=21.2Hz, 2H), 2.32-2.08 (m, 3H), 1.36 (d, J=15.2Hz, 2H),

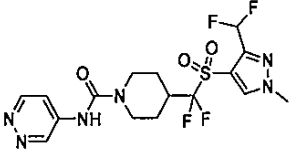

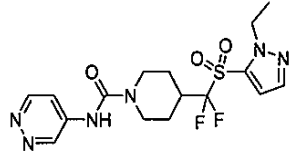
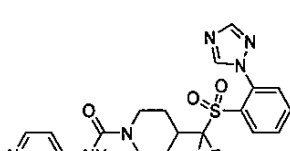
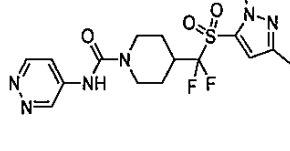
【表 1 1】

	サミド				0.98-0.75 (m, 2H) ppm
	4-(((2-クロロ-3-メトキシフェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	75	4	460	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.25 (dd, J=0.9, 2.7Hz, 1H), 8.88 (dd, J=0.9, 6.0Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.7, 6.0Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 4.24 (d, J=13.5Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.05-2.80 (m, 3H), 2.02 (d, J=10.8Hz, 2H), 1.62-1.42 (m, 2H) ppm
	4-(((2-クロロ-4-シアノフェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	76	4	456	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.27-9.20 (m, 2H), 8.88 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.74 (dd, J=2.7, 6.0Hz, 1H), 4.24 (d, J=12.6Hz, 2H), 2.98 (t, J=11.8Hz, 3H), 2.02 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.64-1.45 (m, 2H) ppm
	4-(1-フルオロ-1-(3-フルオロフェニル)スルホニル)プロピル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	77	6	425	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10.45 (s, 1H), 9.53 (d, J=2.35 Hz, 1H), 8.81 (d, J=7.04 Hz, 1H), 8.63 (dd, J=7.04, 2.35 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 2H), 7.42 (td, J=8.22, 1.96 Hz, 1H), 4.46 (d, J=13.30 Hz, 2H), 2.89 (t, J=12.33 Hz, 2H), 2.44 - 2.59 (m, 1H), 2.19 (d, J=13.69 Hz, 1H), 1.98 (td, J=15.16, 8.41 Hz, 3H), 1.61 - 1.79 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.63 Hz, 3H) ppm
	N-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-(((3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	78	4, 20	475	1H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.90 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.29 (dd, J ₁ = 8.80, J ₂ = 2.45 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 6.84 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 4.24 (br d, J = 13.69 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.92 (br t, J = 12.17 Hz, 2 H), 2.72 - 2.87 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.05 (br d, J = 11.62 Hz, 2 H), 1.56 (qd, J ₁ = 12.76, J ₂ = 4.16 Hz, 2 H) ppm

【表 1 2】

	4-(((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	79	4, 20	468	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.63 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.99 (dd, J ₁ = 8.68, J ₂ = 2.57 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.68 Hz, 1 H), 6.67 - 7.04 (m, 1 H), 4.21 (br d, J = 13.69 Hz, 2 H), 3.90 - 3.96 (m, 3 H), 2.87 - 2.96 (m, 2 H), 2.64 - 2.85 (m, 1 H), 2.04 (br d, J = 11.74 Hz, 2 H), 1.56 (qd, J ₁ = 12.76, J ₂ = 4.16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	80	4, 20	464	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.90 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.29 (dd, J ₁ = 8.80, J ₂ = 2.45 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 6.84 (t, J = 52.0 Hz, 1 H), 4.24 (br d, J = 13.69 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.92 (br t, J = 12.17 Hz, 2 H), 2.71 - 2.87 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.05 (br d, J = 11.62 Hz, 2 H), 1.56 (qd, J = 12.76, 4.16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	81	4, 20	468	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 8.09 (dd, J ₁ = 2.63, J ₂ = 0.92 Hz, 1 H), 7.88 (ddd, J ₁ = 8.86, J ₂ = 7.03, J ₃ = 2.81 Hz, 1 H), 6.65 - 7.01 (m, 2 H), 4.19 (br d, J = 13.82 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.84 - 2.96 (m, 2 H), 2.64 - 2.82 (m, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 1.55 (qd, J ₁ = 12.76, J ₂ = 4.16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	82	4, 20	440	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 8.36 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.00 (t, J = 52 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.21 (d, J = 13.69 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.95 (t, J = 12.96 Hz, 2 H), 2.65 - 2.88 (m, 1 H), 2.08 (d, J = 12.72 Hz, 2 H), 1.62 (qd, J = 12.67, 3.79 Hz, 2 H) ppm

【表 13】

	4-(((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	83	4, 20	451.1	1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ ppm 9.24 – 9.16 (m, 1H), 8.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 6.91 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.07 – 2.91 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.12 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.75 – 1.54 (m, 2H)
	4-(ジフルオロ((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	84	3, 4	401	1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ ppm 9.20 – 9.19 (m, 1H), 8.84 – 8.81 (m, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 4.29 – 4.25 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.14 – 2.10 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 2H)
	4-(((1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	85	3, 4	415	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 4H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 2.23 – 2.20 (m, 2H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
	4-(((2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	86	5, 20	464.2	1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ ppm 9.23 (dd, J = 2.7, 1.0 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 6.1, 1.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.84 – 8.00 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 4.28 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.69 – 2.87 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), δ 1.99 – 2.09 (m, 2H)
	4-(ジフルオロ((1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	87	23	443.2	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 10.48 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.86 – 8.85 (m, 1H), 8.70 – 8.69 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.53 – 4.49 (m, 2H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 –

【 0 4 4 1 】

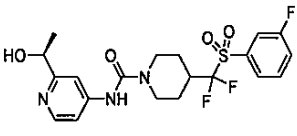
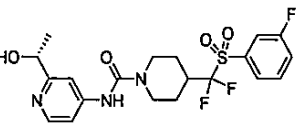
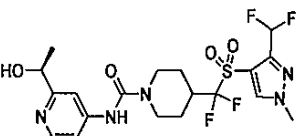
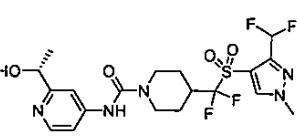
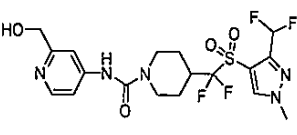
	サミド				2.20 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
	4-((3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)メチル-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	88	4	414	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9.23 - 9.22 (m, 1H), 8.87 - 8.85 (m, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H)
	4-(((3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	89	24	457.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.27 - 9.24 (m, 2H), 8.89 - 8.87 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 4.02 (m, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.27 (s, 9H)
	4-(((1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	90	24	441.1	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.26 - 9.23 (m, 2H), 8.89 - 8.87 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.23 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.18 (m, 2H)
	4-((ジフルオロ(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	91	4	437.1	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.44 - 9.43 (m, 1H), 9.26 - 9.23 (m, 2H), 8.89 - 8.86 (m, 1H), 8.41 - 8.40 (m, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H)

40

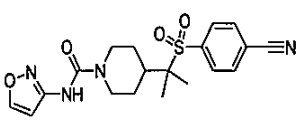
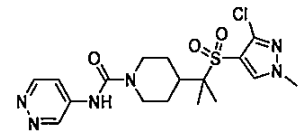
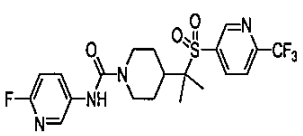
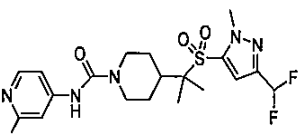
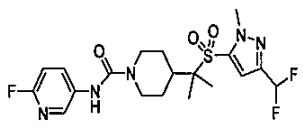
【表 15】

	4-(((2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	92	4	446.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.1 - 10.0 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.12 - 9.10 (m, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H)
	4-(ジフルオロ(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルスルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	93	4	437	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 - 9.23 (m, 2H), 9.08 - 9.06 (m, 1H), 8.89 - 8.87 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H)
	4-(ジフルオロ((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)メチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	94	4	401.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 - 9.23 (m, 2H), 8.89 - 8.87 (m, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 3H), 2.03 - 1.99 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H)
	4-(((2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	95	4	463.1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.81 - 2.78 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H)
	4-(((2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)ジフルオロメチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	96	4	441	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.25(d, J=1.8Hz, 1H), 9.21(s, 1H), 8.88(m, 1H), 8.49(m, 1H), 8.13(d, J=7.8Hz, 1H), 7.74(m, 1H), 7.07(m, 1H), 4.22(d, J=12.9Hz, 2H), 4.23(d, J=13.2Hz,

【表 16】

						2H), 3.02(s, 6H), 2.72-2.96(m, 3H), 1.97(d, J=12.9Hz, 2H), 1.42-1.51(m, 2H)
	(S)-4-(ジフルオロ ((3-フルオロフェ ニル)スルホニル) メチル)-N-(2-(1- ヒドロキシエチ ル)ピリジン-4-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	97	29	458.1		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 5H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 3.03 - 2.81 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 3H)
	(R)-4-(ジフルオロ ((3-フルオロフェ ニル)スルホニル) メチル)-N-(2-(1- ヒドロキシエチ ル)ピリジン-4-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	98	29	458.1		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 5H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 3.03 - 2.81 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 3H)
	(S)-4-(((3-(ジフル オロメチル)-1-メ チル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)ジフル オロメチ ル)-N-(2-(1-ヒド ロキシエチル)ピ リジン-4-イル)ピ ペリジン-1-カル ボキサミド	99	29	494.2		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.9 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 6.74 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.04 - 2.74 (m, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
	(R)-4-(((3-(ジフル オロメチル)-1-メ チル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)ジフル オロメチ ル)-N-(2-(1-ヒド ロキシエチル)ピ リジン-4-イル)ピ ペリジン-1-カル ボキサミド	100	29	494.2		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.9 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 6.74 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.04 - 2.74 (m, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
	4-(((3-(ジフルオ ロメチル)-1-メチ ル-1H-ピラゾー ル-4-イル)スルホ ニル)ジフルオロ メチル)-N-(2-(ヒ ドロキシメチル)	101	20	480		¹ H NMR (300 MHz, ア セトニトリル-d ₃) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 6.88 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 4.70 (s,

【表 17】

	ピリジン-4-イル) ピペリジン-1-カル ボキサミド				2H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H)
	4-(2-((4-シアノ フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(イソオ キサゾール-3-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	102	3, 26	403	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.64 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)
	4-(2-((3-クロロ-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)プロパ ン-2-イル)-N-(ピ リダジン-4-イル) ピペリジン-1-カル ボキサミド	103	27	427.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.30 (br s, 1H), 9.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.34 (s, 6H)
	N-(6-フルオロピ リジン-3-イ ル)-4-(2-((6-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イル) スルホニル)プロ パン-2-イル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	104	4, 7	475	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.83 Hz, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.95 (d, J=8.31 Hz, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 4.23 - 4.20 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.18 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (s, 8H)
	4-(2-((3-(ジフルオ ロメチル)-1-メチ ル-1H-ピラゾー ル-5-イル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(2-フルオ ロピリジン-4-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	105	17, 26	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7.98-8.15 (m, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (t, J=56.0 Hz, 1H), 4.26-4.39 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.87-3.06 (m, 2H), 2.21-2.37 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 1.43-1.66 (m, 2H), 1.34 (s, 6H)
	4-(2-((3-(ジフルオ ロメチル)-1-メチ ル-1H-ピラゾー ル-5-イル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(6-フルオ ロピリジン-3-イ ル)ピペリジン-1-	106	17, 26	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.05-8.13 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.72 (t, J=56.00 Hz, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.74-2.88 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H),

【表 18】

	カルボキサミド				1.93-2.03 (m, 2H), 1.34-1.51 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)
	107	17, 26	456	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.82 (t, J=56.00 Hz, 1H), 4.27-4.39 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.23-2.36 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.47-1.64 (m, 2H), 1.35 (s, 6H)	
	108	17, 26	432	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.17-4.27 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.69-2.85 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.27-1.44 (m, 2H), 1.24 (s, 6H)	
	109	3, 26	431	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.06 (br. s., 2H), 7.93 (d, J=8.07 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.07 Hz, 2H), 6.81-6.95 (m, 2H), 4.12 (d, J=13.20 Hz, 2H), 2.89 (t, J=12.65 Hz, 2H), 2.21 (t, J=11.80 Hz, 1H), 2.07 (d, J=12.96 Hz, 2H), 1.44 (d, J=12.10 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H)	
	110	26	449	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 8.13 (s, 1 H) 7.62 (s, 2 H) 7.19 (br. s., 1 H) 4.11 (d, J=13.33 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 2.81 (t, J=12.84 Hz, 2 H) 2.14 (t, J=11.98 Hz, 1 H) 1.99 - 2.05 (m, 2 H) 1.39 (qd, J=12.49, 3.36 Hz, 2 H) 1.27 (s, 6 H)	
	111	26	478	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 8.21 (br. s., 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.99 (t, J=8.07 Hz, 1 H) 7.37 (br. s., 1 H) 6.95 (dd,	

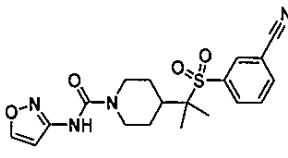
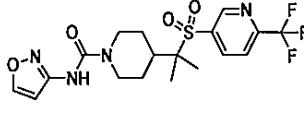
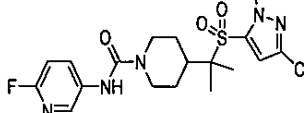
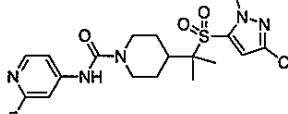
10

20

30

40

【表 19】

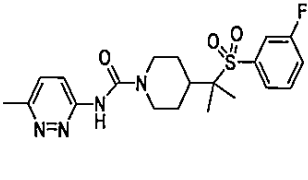
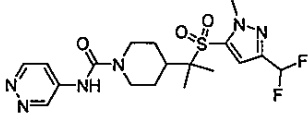
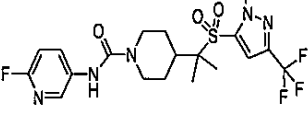
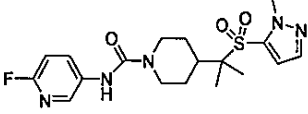
	ラゾール-4-イル) スルホニル)プロ パン-2-イル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド				J=8.80, 2.69Hz, 1 H) 4.17 (d, J=13.45 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.86 (t, J=12.90 Hz, 2 H) 2.18 (t, J=11.98 Hz, 1 H) 2.04 (d, J=12.96 Hz, 2 H) 1.44 (qd, J=12.55, 3.30 Hz, 2 H) 1.29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-シアノ フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(イソオ キサゾール-3-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	112	3, 26	403.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)
	N-(イソオキサ ゾール-3-イ ル)-4-(2-((6-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イル) スルホニル)プロ パン-2-イル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	113	26	447	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.70 (br s, 1H), 9.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)
	4-(2-((3-クロロ-1- メチル-1H-ピラ ゾール-5-イル)ス ルホニル)プロパ ン-2-イル)-N-(6- フルオロピリジ ン-3-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	114	19, 26	444	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.03 (br. s., 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.31 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.11 (d, J=13.08 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.82-2.95 (m, 2H), 2.16-2.29 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 2H), 1.36-1.53 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)
	4-(2-((3-クロロ-1- メチル-1H-ピラ ゾール-5-イル)ス ルホニル)プロパ ン-2-イル)-N-(2- フルオロピリジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	115	19, 26	444	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.89-8.01 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.11-4.47 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (t, J=12.65 Hz, 2H), 2.17-2.32 (m, 1H), 2.05 (d, J=12.84 Hz, 2H), 1.34-1.54 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)

【 0 4 4 6 】

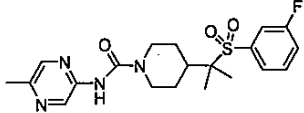
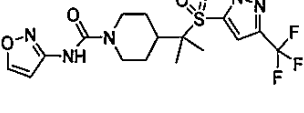
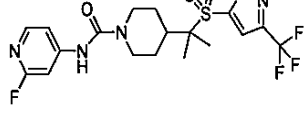
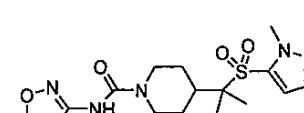
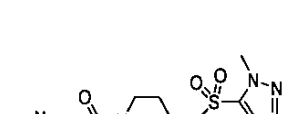
【表 20】

	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	116	21, 26	478	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.31 (s, 1 H), 7.96 (d, J=5.62 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=5.62 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.07 (t, J=5.4 Hz, 1 H) 4.28 (d, J=13.45 Hz, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 2.92 (t, J=12.84 Hz, 2 H) 2.21 (t, J=12.10 Hz, 1 H) 2.12 (d, J=13 Hz, 2 H) 1.40 - 1.61 (m, 2 H) 1.31 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	117	21, 27	460	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.92 - 8.06 (m, 1 H), 6.91 - 7.26 (m, 2 H), 4.27 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.91 (br t, J = 12.90 Hz, 2 H), 2.06 - 2.27 (m, 3 H), 1.42 - 1.58 (m, 2 H), 1.25 - 1.38 (m, 7 H)
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	118	21, 26	442	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.18 (d, J=4.65 Hz, 1 H), 7.90-7.98 (m, 1 H), 7.35-7.45 (m, 1 H), 7.03 (t, J=54.00 Hz, 1 H), 4.21-4.32 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.83-2.95 (m, 2 H), 2.13-2.24 (m, 1 H), 2.03-2.13 (m, 2 H), 1.40-1.58 (m, 2 H), 1.29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	119	5, 26	424	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.37-8.43 (m, 1 H), 8.03-8.09 (m, 1 H), 7.82-7.90 (m, 1 H), 7.60-7.76 (m, 3 H), 7.48-7.58 (m, 1 H), 4.20-4.31 (m, 2 H), 2.82-2.95 (m, 2 H), 2.04-2.22 (m, 3 H), 1.41-1.58 (m, 2 H), 1.26 (s, 6 H)
	4-(2-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	120	26	461	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.78 - 8.96 (m, 2 H) 8.17 (d, J=6.72 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 4.13 (d, J=13.69 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 2.84 (t, J=12.65 Hz, 2 H) 2.11 (t, J=11.98 Hz, 1 H) 1.98 (d, J=12.84

【表 2 1】

					Hz, 2 H) 1.30 - 1.43 (m, 2 H) 1.18 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	121	5, 26	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.62 (br s, 1 H), 8.34 (d, J = 9.29 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 9.29 Hz, 1 H), 7.51 - 7.78 (m, 4 H), 4.22 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 2.76 (br t, J = 12.53 Hz, 2 H), 2.59 (s, 2 H), 2.56 - 2.64 (m, 1 H), 1.83 - 2.06 (m, 3 H), 1.24 - 1.40 (m, 2 H), 1.11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	122	21, 26	443.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)
	N-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	123	18, 26	478	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.17 (d, J = 13.1 Hz, 2), 4.11 (s, 3H), 2.73 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.20 (s, 6H)
	N-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	124	4, 26	410	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 3.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.78 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)

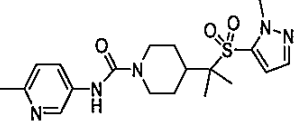
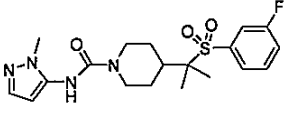
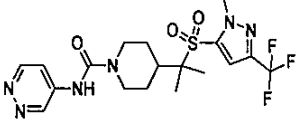
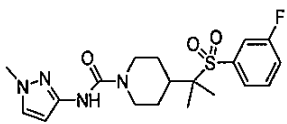
【表 2 2】

	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	125	5, 26	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 4H), 4.25 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.17 (s, 6H)
	N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-(2-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	126	18, 26	450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.78 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)
	N-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-(2-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	127	18, 26	478	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.08 (br d, J = 5.99 Hz, 1 H), 7.42 – 7.55 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 4.32 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 4.24 (s, 3 H), 2.97 (br t, J = 12.78 Hz, 2 H), 2.30 (br t, J = 11.86 Hz, 1 H), 2.12 (br d, J = 12.84 Hz, 2 H), 1.46 – 1.64 (m, 2 H), 1.35 (s, 6 H)
	N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	128	4, 26	382	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 1.83 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.16 (br d, J = 13.33 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.69 (br t, J = 12.65 Hz, 2 H), 2.01 (br t, J = 11.92 Hz, 1 H), 1.83 (br d, J = 12.59 Hz, 2 H), 1.20 – 1.37 (m, 2 H), 1.14 (s, 6 H)
	4-(2-((3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	129	15, 26	416	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.15 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.70 (br t, J = 12.53 Hz, 2 H), 1.97 – 2.11 (m, 2 H), 1.82 (br d, J = 12.47 Hz, 2 H), 1.20 – 1.34 (m, 2 H), 1.17 (s, 7 H)

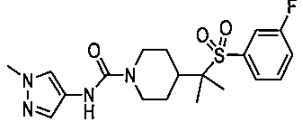
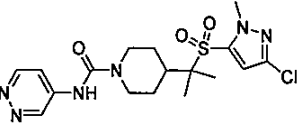
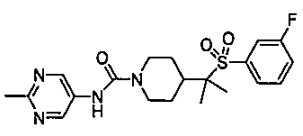
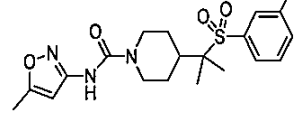
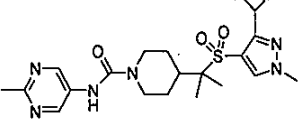
【表 2 3】

	4-(2-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	130	26	474	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.93 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J = 8.80, 2.32 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.26 (br d, J = 13.45 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 2.90 (br t, J = 12.65 Hz, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.22 (br t, J = 12.04 Hz, 1 H), 2.05 (br d, J = 12.84 Hz, 2 H), 1.48 (qd, J = 12.57, 3.61 Hz, 2 H), 1.27 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	131	5, 26	407	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.24-8.33 (m, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.59-7.78 (m, 3H), 7.44-7.58 (m, 1H), 4.20-4.39 (m, 2H), 2.81-2.98 (m, 2H), 2.02-2.22 (m, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.27 (s, 6H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	132	5, 26	407	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.59-7.78 (m, 5H), 7.46-7.58 (m, 1H), 4.18-4.32 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 2.02-2.24 (m, 3H), 1.42-1.57 (m, 2H), 1.27 (s, 6H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	133	5, 26	406	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.60-8.66 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.91-8.01 (m, 1H), 7.60-7.79 (m, 3H), 7.47-7.59 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 2H), 2.79-2.96 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 3H), 1.39-1.58 (m, 2H), 1.27 (s, 6H)
	N-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-(2-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	134	26	410	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.01 (br d, J = 6.24 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 4.21 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.85 (br t, J = 12.78 Hz, 2 H), 2.11 - 2.22 (m, 1 H), 2.00 (br d, J = 13.08

【表 2 4】

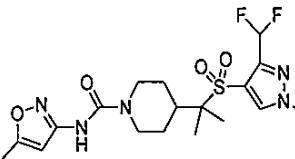
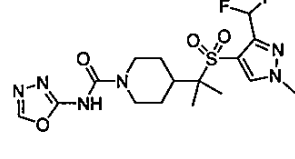
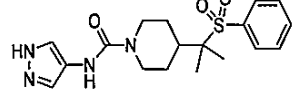
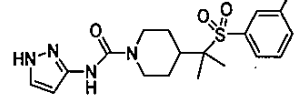
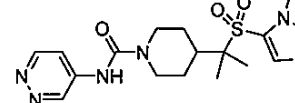
					Hz, 2 H), 1.37 - 1.55 (m, 2 H), 1.20 (s, 6 H)
	4-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(6-メチルピペリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	135	26	406	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9.02 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J ₁ = 8.93, J ₂ = 2.32 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.08 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 4.34 (br d, J = 13.45 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 2.96 (br t, J = 12.84 Hz, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.27 (br t, J = 12.10 Hz, 1 H), 2.12 (br d, J = 13.08 Hz, 2 H), 1.54 (qd, J ₁ = 12.70, J ₂ = 3.85 Hz, 2 H), 1.28 (m, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	136	5, 26	409	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9.02 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J ₁ = 8.93, J ₂ = 2.32 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.08 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 4.34 (br d, J = 13.45 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 2.96 (br t, J = 12.84 Hz, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.27 (br t, J = 12.10 Hz, 1 H), 2.12 (br d, J = 13.08 Hz, 2 H), 1.54 (qd, J ₁ = 12.70, J ₂ = 3.85 Hz, 2 H), 1.28 - 1.37 (m, 6 H)
	4-(2-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	137	26	461.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.23 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.86 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.87 - 7.85 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.31 - 4.28 (m, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 2.98 - 2.92 (m, 2 H), 2.31 - 2.24 (m, 1 H), 2.11 - 2.03 (m, 2 H), 1.58 - 1.48 (m, 2 H), 1.33 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサ	138	5, 26	409	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.20 (br s, 1 H), 7.55 - 7.84 (m, 5 H), 4.21 (br d, J = 12.84 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.68 (br t, J = 12.41 Hz, 2 H), 1.83 - 2.06 (m, 3 H), 1.22 -

【表 25】

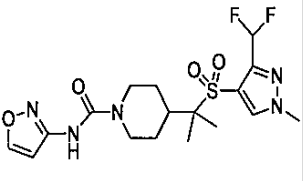
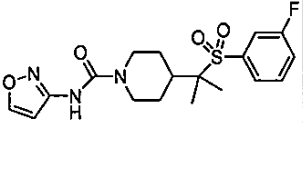
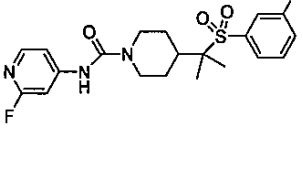
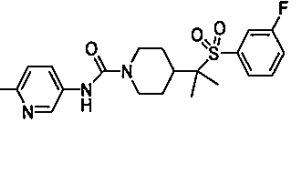
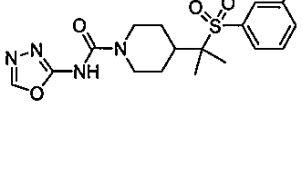
	ミド				1.38 (m, 2 H), 1.17 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	139	5, 26	409	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.53 - 7.74 (m, 5 H), 7.34 (s, 1 H), 4.08 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.61 (br t, J = 12.23 Hz, 2 H), 1.78 - 1.99 (m, 3 H), 1.22 (qd, J ₁ = 12.37, J ₂ = 3.24 Hz, 2 H), 1.11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	140	15, 26	428.9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.96 (br s, 1H), 9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(2-メチルピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	141	5, 26	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.82 - 8.90 (m, 2 H), 7.53 - 7.77 (m, 5 H), 4.17 (br d, J = 13.08 Hz, 2 H), 2.71 (br t, J = 12.41 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.83 - 2.03 (m, 3 H), 1.22 - 1.38 (m, 2 H), 1.12 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	142	5, 27	410	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.50 - 7.77 (m, 4 H), 6.40 (s, 1 H), 4.13 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 2.64 (br t, J = 12.53 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.77 - 2.01 (m, 3 H), 1.15 - 1.36 (m, 2 H), 1.10 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(2-メチルピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	143	21, 26	457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.89 (s, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 7.12 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 4.23 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.73 - 2.89 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 1.96 (br d, J = 12.47 Hz, 2 H), 1.27 - 1.45 (m, 2 H), 1.20 (s, 6 H)

【0452】

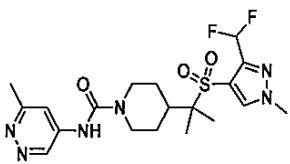
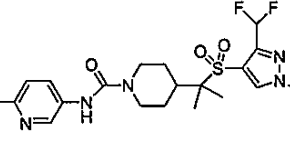
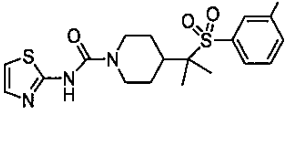
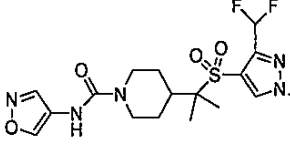
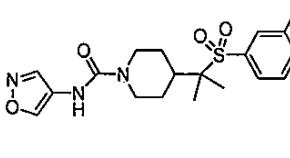
【表 2 6】

	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	144	21, 26	446	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.57 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.11 (t, J = 65.0 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.20 (br d, J = 13.20 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.72 (br t, J = 12.41 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.02 (br t, J = 11.80 Hz, 1 H), 1.91 (br d, J = 12.10 Hz, 2 H), 1.25 - 1.38 (m, 2 H), 1.18 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	145	21, 26	433	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.47-8.71 (m, 1H), 8.29 (s, 1 H), 7.04 (t, J=56.00 Hz, 1H), 4.16-4.41 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.01-2.23 (m, 3H), 1.37-1.54 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	146	5, 26	395	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.46 (s, 1 H), 7.56 - 7.73 (m, 4 H), 7.53 (s, 2 H), 4.07 (br d, J = 13.33 Hz, 2 H), 2.61 (br t, J = 12.17 Hz, 2 H), 1.77 - 2.01 (m, 3 H), 1.15 - 1.31 (m, 2 H), 1.11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	147	5, 26	395	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7.94 (br s, 1 H), 7.40 - 7.69 (m, 4 H), 6.21 (br s, 1 H), 4.18 (br d, J = 12.59 Hz, 2 H), 2.82 (br t, J = 12.53 Hz, 2 H), 1.96 - 2.16 (m, 3 H), 1.40 (q, J = 10.88 Hz, 2 H), 1.17 (s, 6 H)
	4-(2-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	148	4, 26	393	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 9.28 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 8.96 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 8.40 (br. s., 1 H) 8.34 (dd, J=6.97, 2.81 Hz, 1H) 7.91 (br. s., 1 H) 4.26 (d, J=12.23 Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 2.98 (t, J=12.35 Hz, 2 H) 2.24 (tt, J=12.03, 3.07 Hz, 1 H) 2.08 (d, J=13.20 Hz, 2 H) 1.52 (qd, J=12.70, 3.73 Hz, 2 H) 1.32 (s, 6 H)

【表 27】

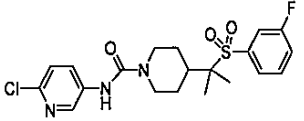
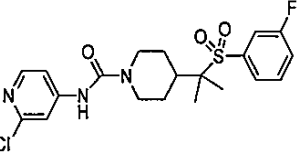
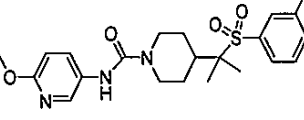
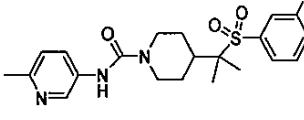
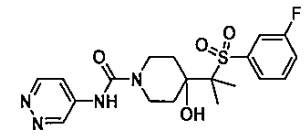
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	149	21, 26	432	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.05 (t, $J=56.00$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.22 (br. s., 2H), 4.01 (s, 3H), 2.80-2.96 (m, 3H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	150	5, 26	393	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8.36 (br s, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.15 (br d, $J = 13.33$ Hz, 2 H), 2.77 (br t, $J = 12.59$ Hz, 2 H), 1.93 - 2.11 (m, 3 H), 1.37 (qd, $J_1 = 12.51$, $J_2 = 2.93$ Hz, 2 H), 1.16 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	151	5, 26	424	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8.10 (dd, $J_1 = 6.30$, $J_2 = 1.16$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 2 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 7.46 - 7.59 (m, 3 H), 4.30 (br d, $J = 13.57$ Hz, 2 H), 2.94 (br t, $J = 12.35$ Hz, 2 H), 2.08 - 2.22 (m, 3 H), 1.48 - 1.60 (m, 2 H), 1.29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	152	5, 26	424	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8.19 (d, $J = 1.47$ Hz, 1 H), 7.94 - 8.04 (m, 1 H), 7.63 - 7.79 (m, 3 H), 7.50 - 7.61 (m, 1 H), 7.02 (dd, $J_1 = 8.86$, $J_2 = 2.87$ Hz, 1 H), 4.27 (br d, $J = 13.45$ Hz, 2 H), 2.89 (br t, $J = 12.17$ Hz, 2 H), 2.05 - 2.23 (m, 3 H), 1.43 - 1.60 (m, 2 H), 1.29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	153	5, 26	397	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.60-8.64 (m, 1H), 7.61-7.75 (m, 3H), 7.47-7.56 (m, 1H), 4.21-4.38 (m, 2H), 2.78-2.94 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.26 (s, 6H)

【表 28】

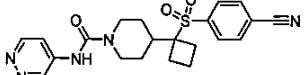
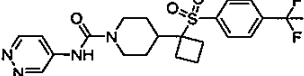
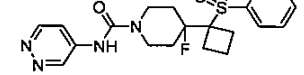
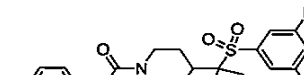
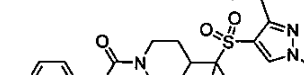
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(6-メチルピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	154	21, 26	457	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.18-8.30 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.79-7.29 (m, 3H), 4.21-4.35 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.46-2.64 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.92-2.12 (m, 3H), 1.13-1.31 (m, 1H), 1.08 (s, 6H)
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(3-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	155	21, 26	456	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9.01 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J ₁ = 8.86, J ₂ = 2.51 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 13.45 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.88 - 3.03 (m, 2 H), 2.06 - 2.28 (m, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 1.52 (qd, J = 12.53, 3.97 Hz, 2 H), 1.32 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	156	5, 26	412	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7.51 - 7.81 (m, 5 H), 7.37 (br s, 1 H), 4.31 (br d, J = 12.84 Hz, 2 H), 3.03 (br t, J = 12.59 Hz, 2 H), 2.11 - 2.28 (m, 3 H), 1.56 (qd, J ₁ = 12.70, J ₂ = 3.00 Hz, 2 H), 1.29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソキサゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	157	21, 26	432	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.63 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 6.95 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 4.09 (br d, J = 13.57 Hz, 2 H), 3.92 - 3.96 (m, 1 H), 2.78 (br t, J = 12.17 Hz, 2 H), 1.91 - 2.17 (m, 3 H), 1.35 (qd, J = 12.59, 3.91 Hz, 2 H), 1.16 - 1.24 (m, 8 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソキサゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	158	5, 26	396	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.70 - 8.82 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.49 - 7.80 (m, 4 H), 4.21 (br d, J = 13.45 Hz, 2 H), 2.81 - 2.97 (m, 2 H), 2.01 - 2.24 (m, 3 H), 1.36 - 1.56 (m, 2 H), 1.28 (s, 6 H)

【 0 4 5 5 】

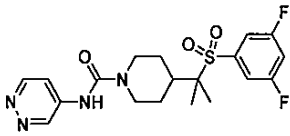
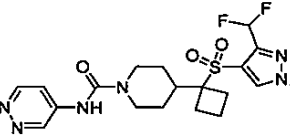
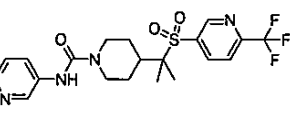
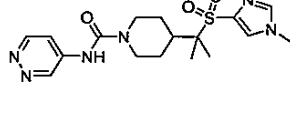
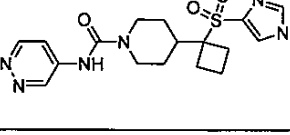
【表 29】

	N-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	159	5, 26	440	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.55 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J ₁ = 8.80, J ₂ = 2.81 Hz, 1 H), 7.62 - 7.80 (m, 3 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 8.68 Hz, 1 H), 4.28 (br d, J = 13.57 Hz, 2 H), 2.90 (br t, J = 12.29 Hz, 2 H), 2.07 - 2.23 (m, 3 H), 1.42 - 1.61 (m, 2 H), 1.29 (s, 6 H)
	N-(2-クロロピリジン-4-イル)-4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	160	5, 26	440	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.35 (d, J = 6.72 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 2.08 Hz, 1 H), 7.51 - 7.81 (m, 5 H), 4.32 (br d, J = 13.45 Hz, 2 H), 2.96 (br t, J = 12.65 Hz, 2 H), 2.09 - 2.27 (m, 3 H), 1.54 (qd, J ₁ = 12.72, J ₂ = 2.93 Hz, 2 H), 1.29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	161	5, 26	436	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7.93 (d, J = 7.09 Hz, 1 H), 7.50 - 7.66 (m, 4 H), 7.40 - 7.49 (m, 1 H), 7.33 (dd, J ₁ = 7.09, J ₂ = 1.83 Hz, 1 H), 4.22 (br d, J = 13.45 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.84 (br t, J = 12.90 Hz, 2 H), 2.01 - 2.16 (m, 3 H), 1.36 - 1.51 (m, 2 H), 1.17 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	162	5, 26	420	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.01 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.38 (dd, J ₁ = 8.93, J ₂ = 2.45 Hz, 1 H), 7.69 - 7.85 (m, 3 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.50 - 7.61 (m, 1 H), 4.32 (br d, J = 13.45 Hz, 2 H), 2.94 (br t, J = 12.41 Hz, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.09 - 2.27 (m, 3 H), 1.44 - 1.61 (m, 2 H), 1.29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-4-ヒドロキシ-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	163	30	423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.27-9.28 (s, 1H), 9.18-9.27 (s, 1H), 8.86-8.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.58-7.77 (m, 5H), 5.07 (s, 1H), 4.00-4.04 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.06-3.13 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 4H), 1.26

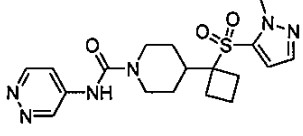
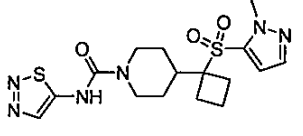
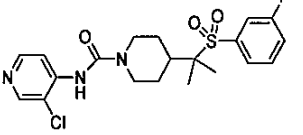
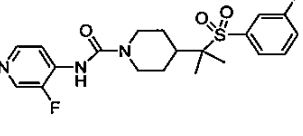
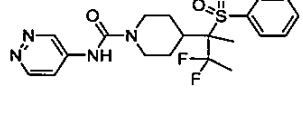
【表 30】

					(s, 6H)
	4-(1-((4-シアノフェニル)スルホニル)シクロブチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	164	2	426	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.88 - 8.87 (m, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 2H), 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.05 - 1.81 (m, 5H), 1.61 - 1.55 (m, 2H)
	N-(ピリダジン-4-イル)-4-(1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)シクロブチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	165	2	469.2	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.27 - 9.26 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 2H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 2H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.60 - 2.57 (m, 2H), 1.91 - 1.62 (m, 5H), 1.46 - 1.34 (m, 2H)
	4-フルオロ-4-(1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)シクロブチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	166	2, 30	437.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 - 9.25 (m, 1H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 7.83 - 7.65 (m, 5H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 3H), 1.57 - 1.55 (m, 2H)
	4-(1-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)シクロブチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	167	2	437.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.27 - 9.26 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.87 - 8.86 (m, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 4H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 5H), 1.58 - 1.55 (m, 2H)
	4-(2-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダ	168	21	443	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.23 - 9.22 (m, 1H), 8.86 - 8.84 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.05 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.95 -

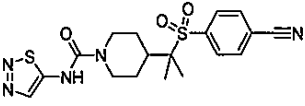
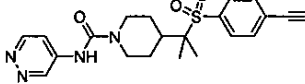
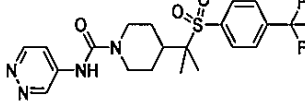
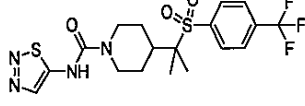
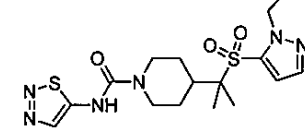
【表 3 1】

	ジン-4-イル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド				2.89 (m, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 3H), 1.54 - 1.147 (m, 2H), 1.43 (s, 6H)	
	4-(2-((3,5-ジフル オロフェニル)ス ルホニル)プロパ ン-2-イル)-N-(ピ リダジン-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	169	4, 26	425.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.94 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)	10
	4-(1-((3-(ジフルオ ロメチル)-1-メチ ル-1H-ピラゾー ル-4-イル)スルホ ニル)シクロブチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	170	2	455.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.02 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 3H), 2.11 - 2.05 (2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), .68 - 1.62 (m, 2H)	20
	N-(ピリダジン-4- イル)-4-(2-((6-(ト リフルオロメチ ル)ピリジン-3-イ ル)スルホニル)プ ロパン-2-イル)ピ ペリジン-1-カル ボキサミド	171	26	458.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.28 - 9.27 (m, 1H), 9.19 - 9.17 (m, 2H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 8.58 - 8.54 (m, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)	30
	4-(2-((1-メチル -1H-イミダゾー ル-4-イル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(ピリダ ジン-4-イル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	172	4, 26	393	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.23 - 9.22 (m, 1H), 8.86 - 8.84 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 3H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 3H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)	40
	4-(1-((1-メチル -1H-イミダゾー ル-4-イル)スルホ ニル)シクロブチ ル)-N-(ピリダジ	173	2	405	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.23 - 9.22 (m, 1H), 8.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m,	

【表 3 2】

	ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド				2H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.87 - 2.70 (m, 4H), 2.24 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.59 (m, 2H)
	4-((1-メチル -1H-ピラゾール -5-イル)スルホニ ル)シクロブチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	174	2	405	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.92 - 8.90 (m, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 3H), 1.83 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H)
	4-((1-メチル -1H-ピラゾール -5-イル)スルホニ ル)シクロブチ ル)-N-(1,2,3-チア ジアゾール-5-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	175	2	411	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.70 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 4H)
	N-(3-クロロピリ ジン-4-イ ル)-4-(2-((3-フル オロフェニル)ス ルホニル)プロパ ン-2-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	176	5, 26	440	1H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.82 (s, 1 H), 8.44 - 8.52 (m, 1 H), 8.37 - 8.43 (m, 1 H), 7.48 - 7.78 (m, 4 H), 4.26 (br d, J = 12.91 Hz, 2 H), 2.93 - 3.13 (m, 2 H), 2.07 - 2.26 (m, 3 H), 1.49 - 1.70 (m, 2 H), 1.27 (s, 5 H)
	4-(2-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(3-フルオ ロピリジン-4-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	177	5, 26	424	1H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.74 (br s, 1 H), 8.33 - 8.48 (m, 2 H), 7.49 - 7.79 (m, 4 H), 4.27 (br d, J = 12.91 Hz, 2 H), 2.97 (br t, J = 12.91 Hz, 2 H), 2.08 - 2.24 (m, 3 H), 1.50 - 1.65 (m, 2 H), 1.33 (s, 1 H) 1.27 (s, 6 H)
	4-(3,3-ジフルオロ -2-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)ブタン-2-イ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ	178	5, 26	457	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10.41 (br s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.74-8.82 (m, 1H), 8.60-8.72 (m, 1H), 7.61-7.95 (m, 3H), 7.52 (t, J=9.20 Hz, 1H), 4.36-4.53 (m, 2H), 2.87-3.05 (m, 2H)

【表 3 3】

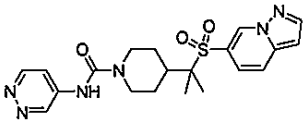
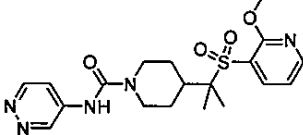
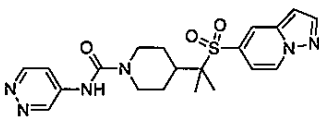
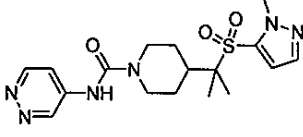
	サミド				2.27-2.41 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 2H), 1.24 (s, 6H)
	4-(2-((4-シアノ フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(1,2,3-チ アゾール-5- イル)ピペリジン -1-カルボキサミ ド	179	3, 26	420.1	1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.05 - 7.9 (m, 4H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 3H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)
	4-(2-((4-シアノ フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(ピリダ ジン-4-イル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	180	3, 26	414.1	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9.23 - 9.22 (m, 1H), 8.86 - 8.84 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 4H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.26 (s, 6H)
	N-(ピリダジン-4- イル)-4-(2-((4-(ト リフルオロメチ ル)フェニル)スル ホニル)プロパン -2-イル)ピペリジ ン-1-カルボキサ ミド	181	4, 26	457.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.28 - 9.27 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 4H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 6H)
	N-(1,2,3-チアゾ ール-5-イ ル)-4-(2-((4-(トリ フルオロメチル) フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)ピペリジン -1-カルボキサミ ド	182	4, 26	463	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.9 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 4H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.18 (6H)
	4-(2-((1-エチル -1H-ピラゾール -5-イル)スルホニ ル)プロパン-2-イ ル)-N-(1,2,3-チア ゾール-5-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	183	4, 26	412.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.8 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 6.94 - 6.93 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.23 - 4.20 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 5H), 1.20 (6H)

【 0 4 6 0 】

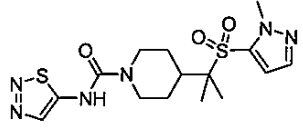
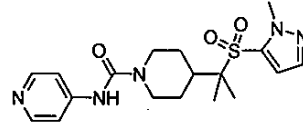
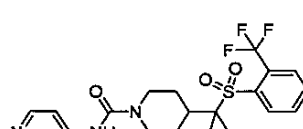
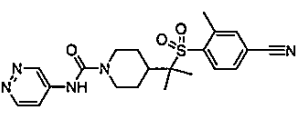
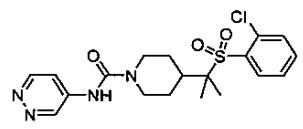
【表 3 4】

	4-(2-((1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	184	4, 26	406	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.92 (m, 1H), 8.30 - 8.29 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 2H), 4.23 - 4.20 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.89 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 5H), 1.18 (s, 6H)
	4-(2-((1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	185	4, 26	407	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 6.93 - 6.92 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 5H), 1.21 (s, 6H)
	4-(2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	186	23, 26	406.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)
	4-(2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	187	23, 26	407.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.23 - 9.22 (m, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.83 - 8.81 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.17 (s, 6H)
	4-(2-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1,2,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	188	23, 26	413	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.8 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)

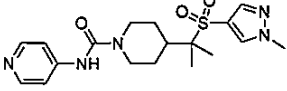
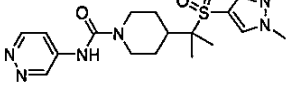
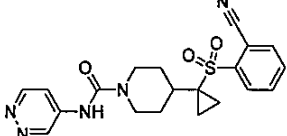
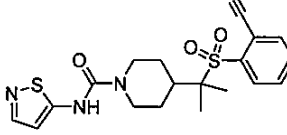
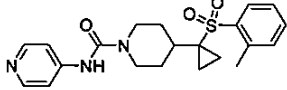
【表 3 5】

	ド				
	4-(2-(ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-6- イルスルホニル) プロパン-2-イ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	189	4, 26	429.1	<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.27 (s, 1H) 9.16 - 9.14 (m, 2H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 8.31 - 8.30 (M, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)</p>
	4-(2-((2-メトキシ ピリジン-3-イル) スルホニル)プロ パン-2-イ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	190	4, 26	420	<p>1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ ppm 9.23 - 9.22 (m, 1H), 8.86 - 8.84 (m, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)</p>
	4-(2-(ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-5- イルスルホニル) プロパン-2-イ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	191	4, 26	429.1	<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.27 - 9.26 (m, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.91 - 8.85 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.24 - 8.23 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.05 - 7.04 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 3H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), .24 (s, 6H)</p>
	4-(2-((1-メチル -1H-ピラゾール -5-イル)スルホニ ル)プロパン-2-イ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	192	4, 26	393.1	<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.27 - 9.26 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 - 8.85 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)</p>

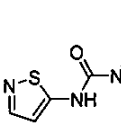
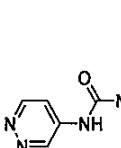
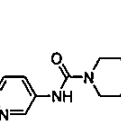
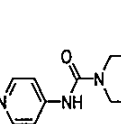
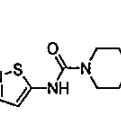
【表 3 6】

	4-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1,2,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	193	4, 26	399	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.9 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)
	4-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	194	4, 26	392	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.30 - 8.28 (m, 2H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.93 - 1.89 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)
	N-(ピリダジン-4-イル)-4-(2-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	195	4, 26	457.1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.23 - 9.22 (m, 1H), 8.85 - 8.83 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 3H), 4.30 - 4.26 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)
	4-(2-((4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	196	4, 26	428	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.56 (d, J=2.35 Hz, 1H), 8.77 (d, J=7.04 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=2.54, 6.85 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.22 Hz, 1H), 7.63-7.75 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 1H), 6.77-6.87 (m, 1H), 4.37-4.54 (m, 2H), 3.07-3.24 (m, 1H), 2.86-3.09 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 1H), 1.43-1.63 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.43 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.04 Hz, 3H)
	4-(2-((2-クロロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペ	197	4, 26	423	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.20 - 9.19 (m, 1H), 8.83 - 8.81 (m, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.69 -

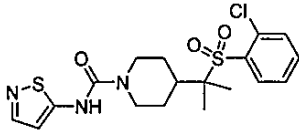
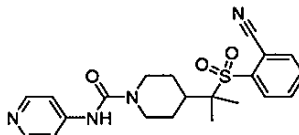
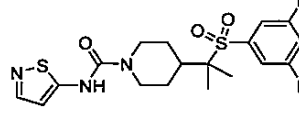
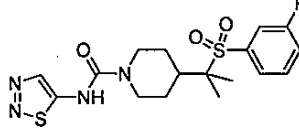
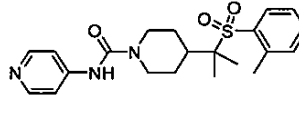
【表 3 7】

	リジン-1-カルボキサミド				7.52 (m, 3H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.20 (s, 6H)
	4-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	198	4, 26	392.1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)
	4-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	199	4, 26	393	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)
	4-(1-((2-シアノフェニル)スルホニル)シクロプロピル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	200	3, 2	412.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.27 (s, 1H), 9.11 - 9.09 (m, 1H), 8.35 - 8.33 (m, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 4H)
	4-(2-((2-シアノフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソチアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	201	3, 26	419.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.21 - 8.18 (m, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (2H), 2.17 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 6H)
	N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-(o-トリル)スルホニル)シクロプロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	202	2	400.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 4H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 5H), 2.01 -

【表 3 8】

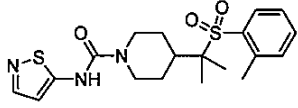
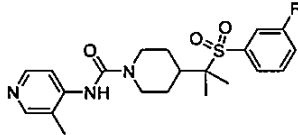
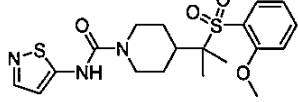
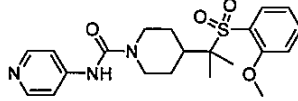
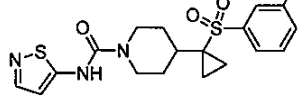
					1.98 (m, 1H), 1.68 - 1.65 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (4H)
	4-(1-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)プロピル)-N-(イソチアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	203	2	427.9	1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.53 - 1.49 (m, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 4H)
	4-(2-((2-シアノフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	204	3, 26	414.2	1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ ppm 9.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.87 - 8.85 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.99 - 7.85 (m, 3H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 3H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)
	N-(ピリダジン-4-イル)-4-(1-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)シクロプロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	205	2	471	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.85 - 8.83 (m, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 4.20 - 4.18 (m, 2H), 3.71 - 2.58 (m, 2H), 2.10 - 2.08 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 4H), 1.11 - 1.06 (m, 4H)
	N-(ピリダジン-4-イル)-4-(1-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)シクロプロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	206	2	470.1	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 2H), 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.43 - 1.40 (m, 4H), 1.11 - 0.98 (m, 4H)
	N-(イソチアゾール-5-イル)-4-(1-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)シクロプロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	207	2	476	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.4 (br s, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 3H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 4H), 1.14 - 1.07 (m, 4H)

【表 3 9】

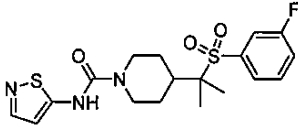
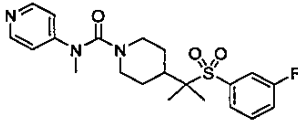
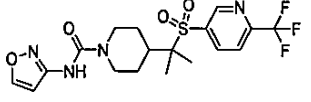
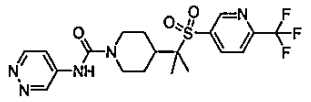
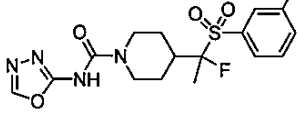
	4-(2-((2-クロロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソチアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	208	3, 26	428.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.21 - 8.20 (m, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.29 - 4.6=26 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.14 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 2.28 (s, 6H)
	4-(2-((2-シアノフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	209	3, 26	413.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.29 - 8.28 (m, 2H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.47 - 7.46 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.12 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 6H)
	4-(2-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソチアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	210	4, 26	430	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.55 - 7.54 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(1,2,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	211	5, 26	413	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.62-7.78 (m, 3H), 7.49-7.60 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.10-2.27 (m, 3H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)
	N-(ピリジン-4-イル)-4-(2-(o-トリルスルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	212	4, 26	402.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 2H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 4H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.20 - 2.18 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 2H), 1.14 (s, 6H)

【 0 4 6 6 】

【表 40】

	N-(イソチアゾール-5-イル)-4-(2-(4-(4-トリル スルホニル)プロ パン-2-イル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	213	4, 26	408.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.5 (s, 1H), 8.12 - 8.11 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 2H), 1.39 - 1.35 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)
	4-(2-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(3-メチル ピリジン-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	214	5, 26	420.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.25 - 8.20 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 4H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)
	N-(イソチアゾール-5-イル)-4-(2-((2-メト キシフェニル)ス ルホニル)プロパ ン-2-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	215	4, 26	424	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.85 - 6.84 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.24 - 2.0 (m, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)
	4-(2-((2-メトキシ フェニル)スルホ ニル)プロパン-2- イル)-N-(ピリジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	216	4, 26	418.1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.29 - 8.27 (m, 2H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)
	4-(1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)シクロプロ ピル)-N-(イソチ アゾール-5-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	217	2	410	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.70 - 1.67 (m, 2H), 1.56 - 1.55 (m, 2H), 1.20 -

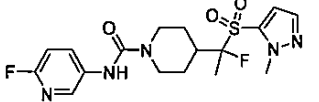
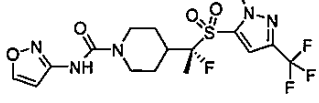
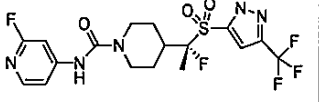
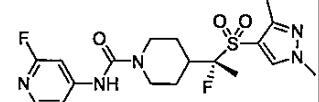
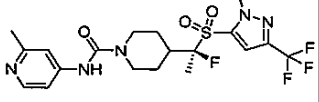
【表 4 1】

					1.10 (m, 4H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-(イソチアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	218	5, 26	412.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.5 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.35 - 1.31 (m, 2H), 1.17 (s, 6H)
	4-(2-((3-フルオロフェニル)スルホニル)プロパン-2-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	219	5, 26	420.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.33 - 8.31 (m, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 4H), 6.92 - 6.90 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)
	N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	220	4, 7	447	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.18 - 9.17 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 - 8.56 (m, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)
	N-(ピリダジン-4-イル)-4-(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	221	4, 7	458.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.28 - 9.27 (m, 1H), 9.19 - 9.17 (m, 2H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 8.58 - 8.54 (m, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)
	4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	222	5, 6	401	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.45-8.58 (m, 1H), 7.77 (s, 3H), 7.52-7.62 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 2H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.40-1.64 (m, 5H)

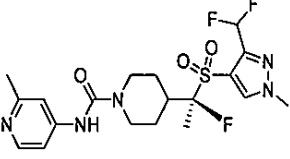
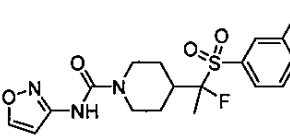
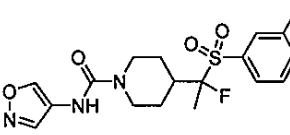
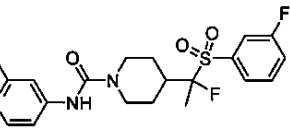
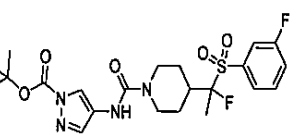
【表 4 2】

	4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	223	5, 6	427.6	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.64-7.81 (m, 3H), 7.53-7.62 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 2.46-2.59 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.43-1.63 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	224	5, 6	410.1	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.54-8.61 (m, 1H), 8.16 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.52-7.63 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 4.22-4.36 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.41-1.65 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	225	5, 6	409.9	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.30 (d, $J=9.06$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.31 (t, $J=14.31$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.96 (t, $J=12.96$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (d, $J=7.95$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J=12.84$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J=12.96$ Hz, 1H), 1.45-1.67 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	226	5, 6	414	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7.91-7.97 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 4.22-4.36 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.42-1.67 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	227	5, 6	396.1	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9.13-9.20 (m, 1H), 8.37-8.47 (m, 2H), 7.89-7.98 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 4.26-4.41 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 2.53-2.67 (m,

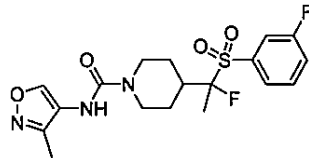
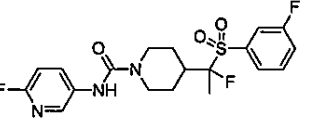
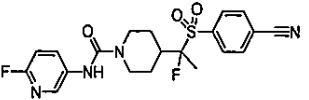
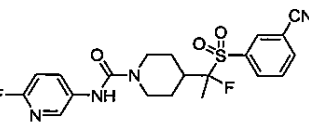
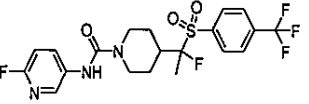
【表 4 3】

					1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.45-1.70 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ -1-((1-メチル-1H- ピラゾール-5-イル) スルホニル)エチ ル)-N-(6-フルオ ロピリジン-3-イル) ピペリジン-1- カルボキサミド	228	5, 6	413.8	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.15-8.20 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 4.22-4.37 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 2.48-2.62 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.59 (s, 5H)
	(S)-4-(1-フルオロ -1-((1-メチル -3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラ ゾール-5-イル)ス ルホニル)エチ ル)-N-(イソオキ サゾール-3-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	229	18	453.8	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.22-4.39 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.85-3.05 (m, 2H), 2.54-2.70 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.38-1.73 (m, 5H)
	(S)-4-(1-フルオロ -1-((1-メチル -3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラ ゾール-5-イル)ス ルホニル)エチ ル)-N-(2-フルオ ロピリジン-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	230	18	481.8	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7.94 (d, J=5.87 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.23-4.43 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.88-3.04 (m, 2H), 2.55-2.71 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.39-1.72 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(ジフ ルオロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル オロエチル)-N-(2- フルオロピリジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	231	20	464	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, J=5.75 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (t, J=52.0 Hz, 1H), 4.17-4.41 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.92 (br. s., 2H), 2.42-2.63 (m, 1H), 2.12-2.29 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H), 1.37-1.68 (m, 5H)
	(R)-4-(1-フルオロ -1-((1-メチル -3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラ ゾール-5-イル)ス ルホニル)エチ ル)-N-(2-メチルピ	232	18	477.8	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.31 (d, J=7.21 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.25-4.42 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.92-3.10 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 4H), 2.15-2.27 (m, 1H),

【表 4 4】

	リジン-4-イル)ピ ペリジン-1-カル ボキサミド				1.87-2.00 (m, 1H), 1.46-1.73 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフル オロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル オロエチル)-N-(2- メチルピリジン -4-イル)ピペリジ ン-1-カルボキサ ミド	233	20	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.34 Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 6.80-7.12 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.50-2.67 (m, 4H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.43-1.67 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(イソオキ サゾール-3-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	234	6	400	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.13-7.31 (m, 3H), 7.08 (t, J = 8.41 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.78 (t, J = 10.96 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.40 (t, J = 13.11 Hz, 2H), 1.91-2.13 (m, 1H), 1.73 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 13.30 Hz, 1H), 0.87-1.16 (m, 3H)
	4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(イソオキ サゾール-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	235	6	400	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 3H), 7.58 (s, 1H), 4.23 (t, J=12.13 Hz, 2H), 2.90 (t, J=12.91 Hz, 2H), 2.44-2.60 (m, 1H), 2.23 (d, J=12.91 Hz, 1H), 1.85 (d, J=12.91 Hz, 1H), 1.37-1.66 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(2-フルオロ ピリジン-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	236	6	428	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.16, 7.89 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (ddt, J = 0.86, 2.57, 8.25 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 15.16 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 5.62 Hz, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 2.35 (d, J = 13.33 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 1.62 - 1.42 (m, 5H)
	tert-ブチル 4-(4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ	237	6	499.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 6.33 (br s,

【表 4 5】

	ニル)エチル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド)-1H-ピ ラゾール-1-カル ボキシレート				1H), 4.29 - 4.06 (m, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.72 - 1.40 (m, 14H)
	4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(3-メチルイ ソオキサゾール -4-イル)ピペリジ ン-1-カルボキサ ミド	238	12	414	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.94-4.18 (m, 2H), 2.81-2.99 (m, 2H), 2.47-2.61 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 3H), 1.80-2.08 (m, 2H), 1.34-1.52 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(6-フルオロ ピリジン-3-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	239	6	428.1	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.19 (d, J=1.47 Hz, 1H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.67-7.84 (m, 3H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.02 (dd, J=2.93, 8.80 Hz, 1H), 4.25-4.37 (m, 2H), 2.87-3.00 (m, 2H), 2.48-2.61 (m, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.46-1.65 (m, 5H)
	4-(1-((4-シアノ フェニル)スルホ ニル)-1-フルオロ エチル)-N-(6-フル オロピリジン-3- イル)ピペリジン -1-カルボキサミ ド	240	3, 5, 9	435.1	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.05 (br s, 2H), 7.99 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.34-1.55 (m, 5H)
	4-(1-((3-シアノ フェニル)スルホ ニル)-1-フルオロ エチル)-N-(6-フル オロピリジン-3- イル)ピペリジン -1-カルボキサミ ド	241	3, 5, 9	435.1	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.09-8.22 (m, 3H), 8.03 (d, J=7.58 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.31 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.17-4.37 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 2H), 2.61-2.75 (m, 1H), 2.33 (d, J=13.08 Hz, 1H), 1.81-2.09 (m, 2H), 1.45-1.62 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ -1-((4-(トリフル オロメチル)フェ ニル)スルホニル) エチル)-N-(6-フル オロピリジン-3- イル)ピペリジン	242	8	478.1	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.97-8.08 (m, 4H), 7.81 (d, J=8.19 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.29 Hz, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 4.06-4.26 (m, 2H), 2.83-2.99 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H),

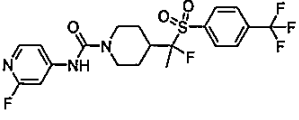
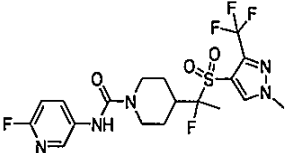
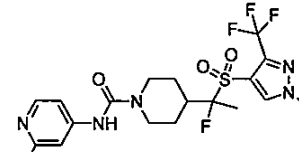
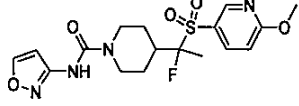
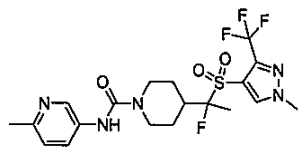
10

20

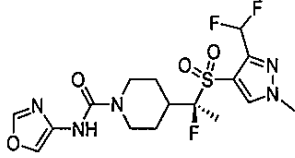
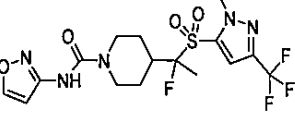
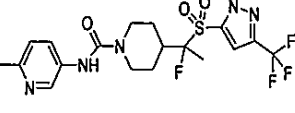
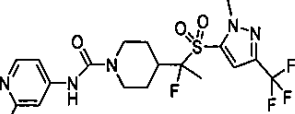
30

40

【表 4 6】

	-1-カルボキサミド				2.20-2.31 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.36-1.53 (m, 5H)	
	4-(1-フルオロ -1-((4-(トリフル オロメチル)フェ ニル)スルホニル) エチル)-N-(2-フル オロピリジン-4- イル)ピペリジン -1-カルボキサミ ド	243	8	478.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.90-8.04 (m, 3H), 7.80 (d, J=7.95 Hz, 2H), 7.64 (br. s., 1H), 7.58 (br. s., 1H), 4.25-4.39 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.36-1.52 (m, 5H)	10
	4-(1-フルオロ -1-((1-メチル -3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)エチル)- N-(6-フルオロ ピリジン-3-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	244	16	482.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.04 (br. s., 2H), 7.88 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.19 Hz, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 4.00-4.28 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.79-2.97 (m, 2H), 2.51 (d, J=10.51 Hz, 1H), 2.21 (d, J=12.96 Hz, 1H), 1.87 (d, J=11.98 Hz, 1H), 1.31-1.59 (m, 5H)	20
	4-(1-フルオロ -1-((1-メチル -3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)エチル)- N-(2-フルオロ ピリジン-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	245	16	482.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.44 (br. s., 1H), 7.88-8.01 (m, 2H), 7.45-7.63 (m, 2H), 4.35 (d, J=13.08 Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.35 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.81-2.99 (m, 2H), 2.54 (br. s., 1H), 2.20 (d, J=13.45 Hz, 1H), 1.89 (d, J=12.35 Hz, 1H), 1.32-1.58 (m, 5H)	30
	4-(1-フルオロ -1-((6-メトキシピ リジン-3-イル)ス ルホニル)エチル)- N-(イソオキサ ゾール-3-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	246	9	413.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.68 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.12-4.29 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.89 (q, J=11.70 Hz, 2H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.26 (d, J=13.20 Hz, 1H), 1.87 (d, J=13.20 Hz, 1H), 1.29-1.54 (m, 5H)	40
	4-(1-フルオロ -1-((1-メチル -3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス	247	16	478.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.14 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.92 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.80 Hz, 1H),	

【表 47】

	ルホニル)エチル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド				4.30-4.47 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.75-2.94 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.46-2.59 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.29-1.57 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(オキサゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	248	20	436.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 6.75-7.06 (m, 1H), 4.61-5.07 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 2.21 (d, J=12.84 Hz, 1H), 1.88 (d, J=12.35 Hz, 1H), 1.32-1.58 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	249	18	454	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 4H), 1.47 - 1.35 (m, 2H)
	4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	250	18	478.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.77 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.77 - 1.74 (m, 1H), 1.61 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.48 - 1.39 (m, 2H)
	4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	251	18	482.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.41 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.76 - 1.73 (m, 1H), 1.61 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 2H)

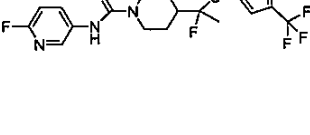
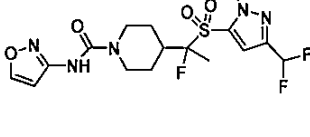
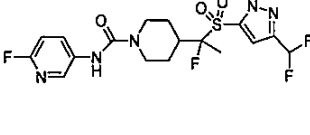
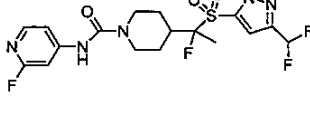
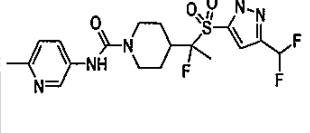
10

20

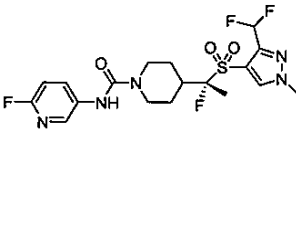
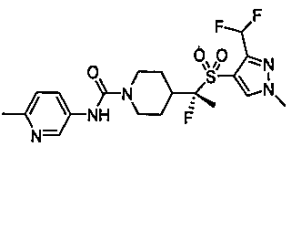
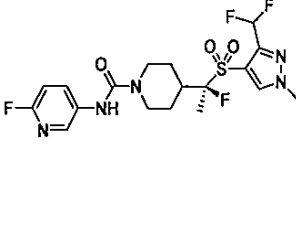
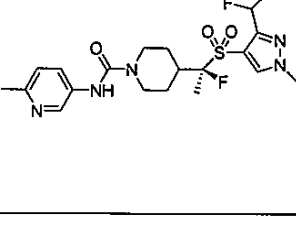
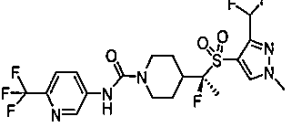
30

40

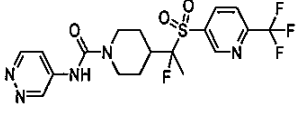
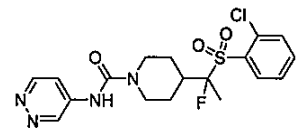
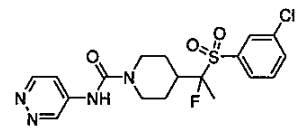
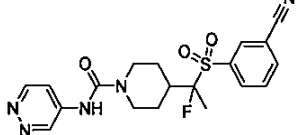
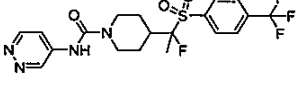
【表 48】

	4-(1-(1-(4-フルオロ-1-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	252	18	482.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 1H), 1.62 (d, J = 23.1 Hz, 3H), 1.49 - 1.38 (m, 2H)
	4-(1-(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	253	17	434	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.72 - 1.69 (m, 1H), 1.58 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.49 - 1.35 (m, 2H)
	4-(1-(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	254	17	462	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.21 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.84 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 5H)
	4-(1-(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(2-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	255	17	462	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.72 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.12 - 2.09 (m, 1H), 1.84 - 1.80 (m, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 5H)
	4-(1-(3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-	256	17	458	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H),

【表 49】

	カルボキサミド				2.23 - 2.20 (m, 1H), 1.95 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(ジフル ロオロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル オロエチル)-N-(6- フルオロピリジ ン-3-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	257	21	464	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 1.97 - 1.94 (1H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.47 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.39 - 1.26 (m, 2H)
	(S)-4-(1-((3-(ジフル ロオロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル オロエチル)-N-(6- メチルピリジン -3-イル)ピペリジ ン-1-カルボキサ ミド	258	21	460	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.41 - 8.39 (m, 2H), 7.82 - 7.80 (m, 2H), 6.98 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.57 - 2.56 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフル ロオロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル オロエチル)-N-(6- フルオロピリジ ン-3-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	259	20	464.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.26 (s, 1H), 8.07 - 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.00 - 6.74 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 1H), 1.53 - 1.36 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフル ロオロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル オロエチル)-N-(6- メチルピリジン -3-イル)ピペリジ ン-1-カルボキサ ミド	260	20	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.12 - 6.86 (m, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフル ロオロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル	261	20	514.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.64

【表 50】

	オロエチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド				Hz, 1H), 6.87 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 5H)
	4-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	262	5, 9	462	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.28 - 9.20 (m, 3H), 8.88 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (d, J = 23.1 Hz, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 2H)
	4-(1-(2-クロロフェニル)スルホニル)-1-(2-(4-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	263	5, 9	427.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 5H)
	4-(1-(3-クロロフェニル)スルホニル)-1-(2-(4-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	264	5, 9	427.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.27 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 4.24 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.53 (d, J = 21 Hz, 3H), 1.41 (m, 2H)
	4-(1-(3-シアノフェニル)スルホニル)-1-(2-(4-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	265	3, 5, 9	418	¹ H NMR (2300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 5H)
	4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	266	8	461.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.28 (m, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 4H), 7.76 (M, 1H), 4.26 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.47 (m,

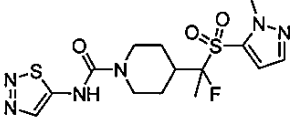
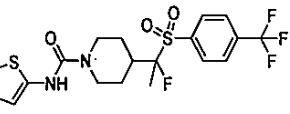
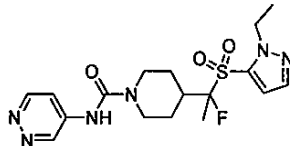
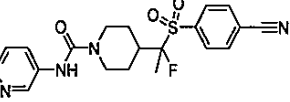
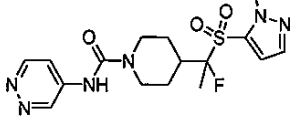
10

20

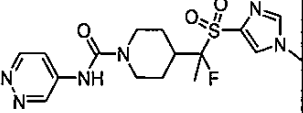
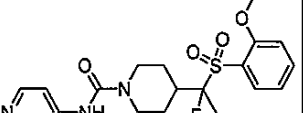
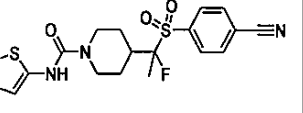
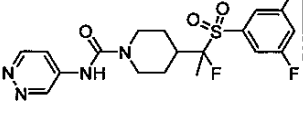
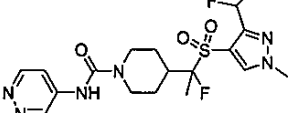
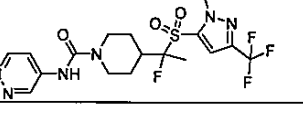
30

40

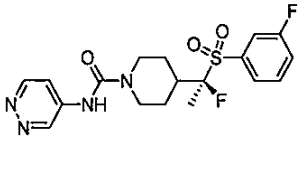
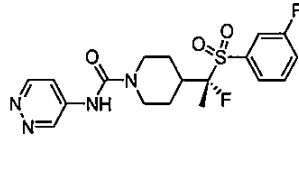
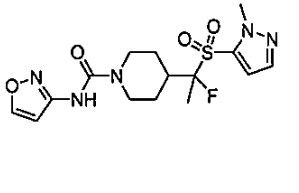
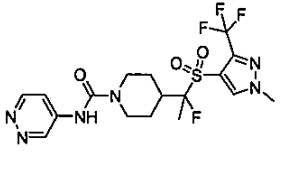
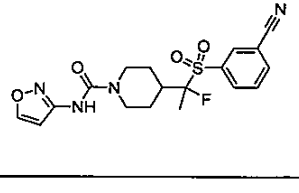
【表 5 1】

	ペリジン-1-カルボキサミド				1H), 2.10 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.58 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.49 (m, 2H)
	4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	267	5, 9	402.9	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.96 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 2H)
	4-(1-フルオロ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)エチル)-N-(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	268	8	467.2	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.97 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 2H)
	4-(1-((1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)ethyl)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	269	5, 9	411	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.27 (m, 2H), 8.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (d, J = 23.1 Hz, 3H), 1.39 - 1.17 (m, 5H)
	4-(1-((4-シアノフェニル)スルホニル)ethyl)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	270	3, 5, 9	418	1H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.62 - 1.57 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	271	5, 9	396.9	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.53 - 1.46 (m, 2H)

【表 5 2】

	4-(1-(1-(4-(ピリジン-4-イル)スルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	272	16	396.9	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (m, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.69 (d, J = 22.4 Hz, 3H), 1.56 - 1.48 (m, 2H)
	4-(1-(1-(2-(メトキシフェニル)スルホニル)エチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	273	5, 9	423	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.85 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 3H), 7.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.49 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 2H)
	4-(1-(1-(4-(シアノフェニル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	274	3, 5, 9	424	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.93 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.57 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 2H)
	4-(1-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	275	6	429	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.49 - 1.40 (m, 2H)
	4-(1-(1-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	276	20	447	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 6.97 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 5H)
	4-(1-(1-(1-(メチル-3-(トリフルオロ	277	18	465.4	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84

【表 5 3】

	メチル)-1H-ピラ ゾール-5-イル)ス ルホニル)エチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド				(m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 5H)
	(R)-4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	278	6	411	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9.23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 5H)
	(S)-4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	279	6	411.2	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9.23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 5H)
	4-(1-フルオロ -1-((1-メチル-1H- ピラゾール-5-イ ル)スルホニル)エ チル)-N-(イソオ キサゾール-3-イ ル)ピペリジン-1- カルボキサミド	280	5, 9	386	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.58 (m, 2H)
	4-(1-フルオロ -1-((1-メチル -3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)エチ ル)-N-(ピリダジ ン-4-イル)ピペリ ジン-1-カルボキ サミド	281	16	465	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 5H)
	4-(1-(3-シアノ フェニル)スルホ ニル)-1-フルオロ エチル)-N-(イソ キサゾール-3-イ ル)ピペリジン -1-カルボキサミ	282	3, 5, 9	407	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.69 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 2H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 2.80 -

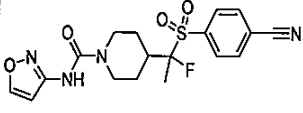
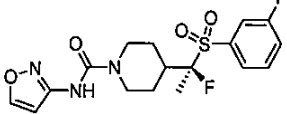
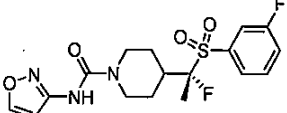
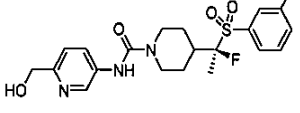
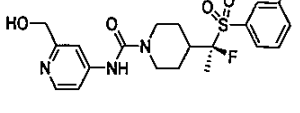
10

20

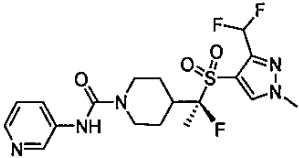
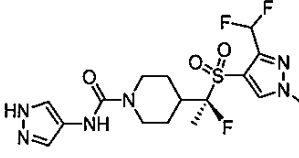
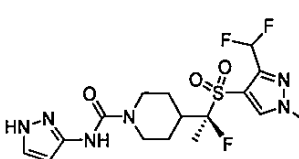
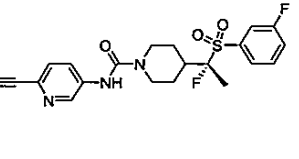
30

40

【表 5 4】

	ド				2.72 (m, 2H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 5H)	
	4-(1-((4-シアノフェニル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	283	3, 5, 9	407.1	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.58 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H)	10
	(R)-4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	284	6	400	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 4H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.56 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 2H)	20
	(S)-4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	285	6	400	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 4H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.56 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 2H)	30
	(R)-4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	286	6	440	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.52 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 2H)	40
	(R)-4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)-N-(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボ	287	6	440.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 4H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.71	

【表 5 5】

	キサミド				(m, 1H), 1.57 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	288	20	446	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.45 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.22-8.29 (m, 1H), 7.72 (dd, J=5.32, 8.62 Hz, 1H), 6.98 (t, J=52.00 Hz, 1H), 4.12-4.27 (m, 2H), 2.74-2.94 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 1H), 1.91-2.04 (m, 1H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.50 (d, J=23.00 Hz, 3H), 1.25-1.45 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	289	20	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.97 (t, J=52.00 Hz, 1H), 4.04-4.18 (m, 23H), 3.93 (s, 3H), 2.59-2.76 (m, 2H), 2.23-2.39 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.49 (d, J=23.00 Hz, 3H), 1.18-1.39 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	290	20	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.97 (t, J=52.00 Hz, 1H), 4.04-4.18 (m, 23H), 3.93 (s, 3H), 2.59-2.76 (m, 2H), 2.23-2.39 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.49 (d, J=23.00 Hz, 3H), 1.18-1.39 (m, 2H)
	(S)-N-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-(1-フルオロ-1-((3-フルオロフェニル)スルホニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	291	6	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.45 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=2.57, 8.68 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.68 Hz, 1H), 7.68-7.85 (m, 4H), 4.18-4.31 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.34-1.62 (m, 5H)

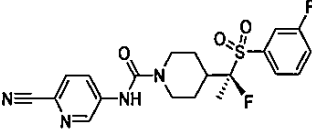
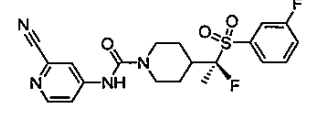
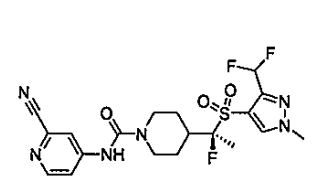
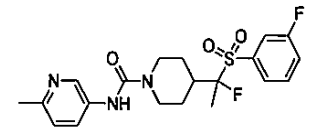
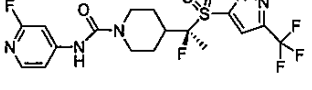
10

20

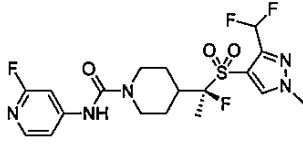
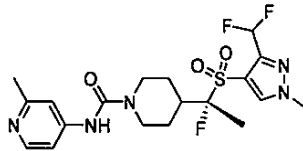
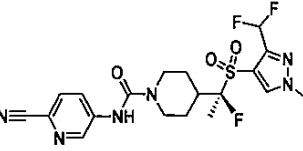
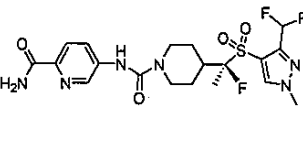
30

40

【表 5 6】

	(R)-N-(6-シアノピ リジン-3-イ ル)-4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	292	6	435	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.45 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=2.57, 8.68 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.68 Hz, 1H), 7.69-7.85 (m, 4H), 4.19-4.32 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.35-1.62 (m, 5H)
	(R)-N-(2-シアノピ リジン-4-イ ル)-4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	293	6	435	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.75 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.08 Hz, 1H), 7.68-7.86 (m, 5H), 4.18-4.30 (m, 3H), 2.80-2.94 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.34-1.62 (m, 5H)
	(R)-N-(2-シアノピ リジン-4-イ ル)-4-(1-((3-ジフ ルオロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル オロエチル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	294	20	435	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.75 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=2.20, 5.75 Hz, 1H), 7.05 (t, J=52.00 Hz, 1H), 4.16-4.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.79-2.96 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.57 (d, J=23.00 Hz, 3H), 1.32-1.52 (m, 2H)
	4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(6-メチルピ リジン-3-イル)ピ ペリジン-1-カル ボキサミド	295	6	424	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.45 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.45, 8.80 Hz, 1H), 7.56-7.81 (m, 4H), 4.09-4.24 (m, 2H), 2.72-2.90 (m, 3H), 2.30-2.49 (m, 4H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.26-1.56 (m, 5H)
	(R)-4-(1-フルオロ -1-((1-メチル -3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラ ゾール-5-イル)ス ルホニル)エチ ル)-N-(2-フルオロ ピリジン-4-イル)	296	18, 5	482	1H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 7.97 (d, J=5.99 Hz, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.82-3.00 (m, 2H), 2.47-2.63 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H),

【表 5 7】

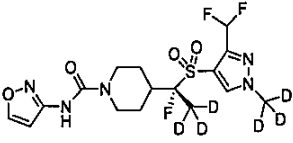
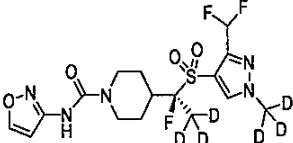
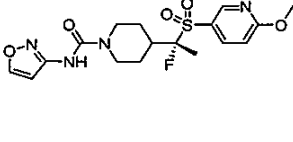
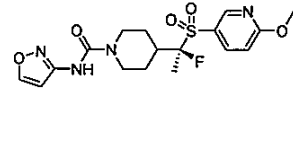
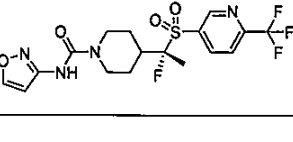
	ピペリジン-1-カルボキサミド				1.79-1.90 (m, 1H), 1.41-1.73 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(2-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	297	20	464	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.87 Hz, 1H), 7.30 (td, J=1.60, 5.84 Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.83 Hz, 1H), 6.99 (t, J=52.00 Hz, 1H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.95 (dt, J=2.57, 13.08 Hz, 2H), 2.49-2.63 (m, 1H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.43-1.69 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(2-メチルピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	298	21	461	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ ppm 8.63 (br. s., 1H), 8.23 (d, J=6.85 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J=6.97 Hz, 1H), 7.02 (t, J=52.00 Hz, 1H), 4.18-4.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.87-3.04 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.46-2.58 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 1H), 1.41-1.66 (m, 5H)
	(R)-N-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキサミド	299	20	471	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9.03-9.09 (m, 1H), 8.71-8.77 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (dd, J=2.57, 8.68 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.68 Hz, 1H), 6.99 (t, J=52.00 Hz, 1H), 4.24-4.40 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.96 (dt, J=2.57, 13.08 Hz, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.44-1.68 (m, 5H)
	(R)-5-(4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)ピペリジン-1-カルボキサミド)ピコリンアミド	300	20	489	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 8.70 (t, J=1.47 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.47 Hz, 2H), 6.88 (t, J=52.00 Hz, 1H), 4.14-4.30 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.85 (dt, J=2.38, 13.05 Hz, 2H), 2.39-2.52 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H),

【 0 4 8 5 】

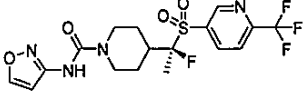
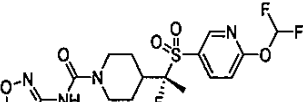
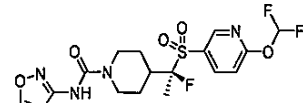
					1.74-1.84 (m, 1H), 1.33-1.57 (m, 5H)
	(R)-4-(1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(7-オキソ -6,7-ジヒドロ-5H- ピロロ[3,4-b]ピリ ジン-3-イル)ピペ リジン-1-カルボ キサミド	301	6	465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 2H), 8.19 - 8.19 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 4H), 4.32 - 4.25 (m, 4H), 2.85 - 2.83 (m, 2H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.70 - 1.166 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 5H)
	4-((R)-1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(2-((S)-1-ヒ ドロキシエチル) ピリジン-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	302	6, 29	454	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 5.27 - 5.26 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.71 - 1.68 (m, 1H), 1.57 - 1.41 (m, 8H)
	4-((R)-1-フルオロ -1-((3-フルオロ フェニル)スルホ ニル)エチ ル)-N-(2-((R)-1-ヒ ドロキシエチル) ピリジン-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	303	6, 29	454	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 5.27 - 5.26 (m, 1H), 4.63 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 2H), 2.81 - 2.79 (m, 2H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.71 - 1.68 (m, 1H), 1.52 - 1.23 (m, 8H)
	4-((S)-1-((3-(ジフ ルオロメチル)-1- メチル-1H-ピラ ゾール-4-イル)ス ルホニル)-1-フル オロエチ ル)-N-(2-((R)-1-ヒ ドロキシエチル) ピリジン-4-イル) ピペリジン-1-カ ルボキサミド	304	29	490.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.27 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.65 - 1.36 (m, 8H).

40

【表 59】

	(S)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-2,2,2-d3-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	305	20	442	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.87 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.77 - 1.31 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(ジフルオロメチル)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-2,2,2-d3-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	306	20	442	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.87 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.77 - 1.31 (m, 2H)
	(S)-4-(1-フルオロ-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	307	9	435.0 (M+Na)+	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.73 (br s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.24 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.41 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.56 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 2H)
	(R)-4-(1-フルオロ-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	308	9	413	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.71 (br s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.63 (m, 1H), 1.55 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.44 - 1.27 (m, 2H)
	(S)-4-(1-フルオロ-1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スル	309	4, 6	451	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.73 (s, 1H), 9.24 - 9.21 (m, 1H), 8.68 - 8.59 (m,

【表 6 0】

	ホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド				2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 4H), 1.47 - 1.34 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)エチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	310	4, 6	451	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.73 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 4H), 1.47 - 1.34 (m, 2H)
	(S)-4-(1-((6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	311	14	449	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 7.80 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.24 - 4.22 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.64 (m, 1H), 1.51 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)スルホニル)-1-フルオロエチル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	312	14	449	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 7.80 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.24 - 4.22 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.64 (m, 1H), 1.51 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 2H)

【 0 4 8 7 】

実施例 8 . ミオシン活性化アッセイ

心臓ミオシンからの A D P (アデノシン三リン酸) の放出を、ピルビン酸キナーゼおよび乳酸デヒドロゲナーゼからなる酵素カップリング系 (P K / L D H) に結びつける生化学アッセイを使用して、 N A D H (3 4 0 n m に お け る) の 吸 光 度 低 下 を 時 間 の 関 数 と し て モ ニ タ リ ン グ し、ウシ心臓ミオシンの酵素活性を活性化させる低分子剤の能力に関して、該低分子を評価した。 P K は、 P E P (ホ ス ホ エ ノ ール ピ ル ビ ン 酸) を ピ ル ビ ン 酸 に 変 換 する こと に よ り、 A D P を A T P (ア デ ノ シ ン 三 リ ン 酸) に 変 換 する。ピルビン酸は、次に、 N A D H (ニ コ チ ン ア ミ ド ア デ ニ ン ジ ヌ ク レ オ チ ド) を N A D (酸 化 型 ニ コ チ ン ア ミ ド ア デ ニ ン ジ ヌ ク レ オ チ ド) に 変 換 する こと に よ り、 L D H に よ っ て 乳 酸 に 変 換 される。心臓ミオシン源は、表面を剥がした筋原繊維の形態のウシ心臓に由来した。低分子剤を

10

20

30

40

50

試験する前に、カルシウム応答性についてウシ筋原繊維を評価し、低分子剤の活性化活性を評価するための最終条件として、筋原繊維系の50% (pCa_{50} または $pCa = \text{約} 6$) または $< 5\%$ ($pCa = 10$) 活性化のどちらかで達成するカルシウム濃度を選択した。酵素活性はすべて、12 mM PIPES (ピペラジン-N, N'-ビス(2-エタンスルホン酸))、2 mM 塩化マグネシウムを含有する、 $pH 6.8$ の緩衝溶液 (PM12 緩衝液) で測定した。最終アッセイ条件は、ウシ心臓筋原繊維の50% または $< 5\%$ 活性化のどちらかを達成するのに必要な所望の遊離カルシウム濃度において、上記筋原繊維 1 mg/mL、PK/LDH 0.4 mM、ATP 50 μM 、BSA (ウシ血清アルブミン) 0.1 mg/mL、消泡剤 10 ppm、2 mM BME、0.5 mM NADH、1.5 mM PEP とした。

10

【0488】

化合物の最終所望濃度が、3.3% (v/v) の固定 DMSO 濃度を有する 100 μL の量で達成されるよう、化合物の希釈系列を DMSO 中で作製した。通常、1 μL の希釈系列を 384 ウェルプレートに加え、10 点の用量応答を達成した。ウシ心臓筋原繊維、PK/LDH およびカルシウムの溶液 (これは、所望の活性化を実現する) を含有する溶液 14 μL を添加した後、ATP、PEP および NADH を含有する溶液 15 μL を添加して、酵素反応を開始した。反応の進行は、透明底プレートを使用して、周囲温度において PerkinElmer Envision プレートリーダーで追跡した。プレートリーダーは、15 分間のキネティクスモードにおいて、340 nm で吸光度を読み取るよう構成した。データは、時間に対する吸光度応答の傾きとして記録した。時間の関数としての吸光度応答の傾きを、DMSO を含有するプレートに関する傾きに標準化した。次にこの標準化した速度を、低分子濃度の関数としてプロットし、データは、EXCEL XLFit を使用する 4 パラメータフィットにあてはめた。応答の合計が 20 パーセントまたは 50 パーセント向上した濃度を AC_{20} または AC_{50} として報告する。試験された最高濃度において対応するパーセント活性を達成しなかった薬剤はいずれも、 AC_{20} または AC_{50} が試験された最高濃度を超えたものとして報告する (すなわち、 $AC_{50} > 50 \mu M$)。

20

【0489】

【表 6 1】

表 2. 選択された化合物のミオシン活性化^a

化合物番号	ミオシン活性化
1	+
2	+++
3	+++
4	++
5	++
6	++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+
11	++
12	+
13	+
13.1	++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	+++
19	+
20	+++
21	+
22	+
23	++
24	++
25	++
26	++
27	+
28	++
29	+
30	++

10

20

30

40

【表 6 2】

31	++
32	+++
33	+
34	+
35	+++
36	+
37	+++
38	+
39	+
40	+++
40	+
42	+++
43	+++
44	+
45	+++
46	++
47	++
48	++
49	++
50	++
51	++
52	++
53	+++
54	++
55	++
56	+++
57	++
58	+
59	++
60	++
61	++
62	+
63	++
64	++
65	++

10

20

30

40

【表 6 3】

66	++
67	++
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+++
73	++
74	+++
75	++
76	++
77	++
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	++
84	+
85	+
86	++
87	+
88	+
89	+
90	+
91	++
92	++
93	++
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+

10

20

30

40

【表 6 4】

101	++
102	+
103	++
104	+
105	+++
106	++
107	++
108	++
109	+
110	++
111	++
112	++
113	+
114	+++
115	++
116	+++
117	++
118	+++
119	++
120	++
121	+
122	+++
123	++
124	+
125	+
126	++
127	++
128	++
129	+++
130	++
131	+
132	+
133	++
134	++
135	+

10

20

30

40

【表 6 5】

136	+
137	+++
138	+
139	+
140	+++
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	++
147	+
148	+
149	++
150	+
151	++
152	++
153	+
154	+
155	++
156	+
157	+++
158	+++
159	++
160	++
161	+
162	+
163	+
164	+++
165	+++
166	++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++

10

20

30

40

【表 6 6】

171	++
172	+
173	+
174	+++
175	+++
176	+
177	+
178	+++
179	+++
180	++
181	++
182	+++
183	++
184	++
185	+
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	++
191	+++
192	+++
193	+++
194	++
195	++
196	++
197	+++
198	+
199	+
200	++
201	+
202	+++
203	+++
204	+
205	+++

10

20

30

40

【表 6 7】

206	+++
207	+++
208	++
209	++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+
215	++
216	+++
217	+++
218	++
219	+
220	+
221	++
222	+
223	+
224	++
225	++
226	+
227	+
228	++
229	+
230	+
231	+
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	++
237	+
238	+
239	++
240	++

10

20

30

40

【表 6 8】

241	+
242	++
243	++
244	+
245	++
246	++
247	+
248	+
249	++
250	++
251	++
252	++
253	+++
254	+
255	++
256	++
257	+
258	+
259	+++
260	++
261	+
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	++
267	+++
268	+++
269	++
270	+++
271	++
272	+
273	++
274	+++
275	+++

10

20

30

40

【表 6 9】

276	+++
277	+++
278	+++
279	+
280	+
281	++
282	++
283	++
284	+++
285	+
286	+
287	+++
288	++
289	++
290	++
291	+
292	++
293	+
294	++
295	+
296	+++
297	+++
298	+
299	+++
300	++
301	++
302	+
303	+
304	+
305	+
306	+++
307	+
308	++
309	+
310	++

10

20

30

40

【表 7 0】

311	+
312	+++

^a +++は、ミオシン活性化値 $AC_{20} < 2\mu M$ を表す; ++は、 $2\mu M \sim 5\mu M$ のミオシン活性化値 AC_{20} を表す; +は、ミオシン活性化値 $AC_{20} > 5\mu M$ を表す。

【 0 4 9 9 】

ミオシン源が筋原繊維の形態のウサギに由来する速骨格ミオシン源であったことを除いて、上記の通り、ウサギ骨格筋原繊維に対する選択性を評価した。ウサギ骨格筋原繊維に対する用量応答も、上記の通り決定した。

10

【 0 5 0 0 】

実施例 9 . 心筋細胞収縮性アッセイ

成体ラットの心室筋細胞の収縮性を、IonOptix収縮性システムによるエッジ検出によって決定する。Tyrode緩衝液(137mM NaCl、3.7mM KCl、0.5mM $MgCl_2$ 、1.5mM $CaCl_2$ 、4mM HEPES、11mM グルコース)中の筋細胞の一定分量を灌流チャンバ(Series 20RC-27NE; Warner Instruments)に入れ、カバーガラスに付着させて、次に、37のTyrode緩衝液により灌流させた。筋細胞は、1Hzおよび10Vにおいて電界刺激した。120~180ミクロンの細胞長、該細胞長の3~8%に等しい基底左室内径短縮率および1秒あたり100ミクロン超の収縮速度による、ペーシング前の休眠状態の、明確な縦じわを有する筋細胞のみを収縮性実験のために使用した。化合物に対する応答を決定するため、筋細胞を、最初にTyrodes緩衝液で60秒間、次いで化合物で5分間、灌流し、Tyrodes緩衝液により140秒間、ウォッシュアウトした。データは、IonOptixソフトウェアを使用して、連続的に記録した。収縮データは、Ionwizardソフトウェア(IonOptix)を使用して分析した。各細胞について、10~20の収縮性一過性(contractility transient)を平均し、基底条件(化合物なし)および化合物処理条件下で比較した。化合物活性は、左室内径短縮率(FS)に及ぼす作用により測定され、ここで、左室内径短縮率は、収縮期における細胞のピーク長を基底細胞長により除算した比を、未処理細胞に対して100%に標準化したものである。

20

30

【 0 5 0 1 】

【表 7 1】

表 3. 選択した化合物による心筋細胞の収縮の活性化^a

化合物番号	10uMにおける 活性	3.0uMにおける 活性	1.0uMにおける 活性
5	+++		++
6	++		
7	++		++
18			+++
20		++	+
32			++
129		+++	
149		++	
246		+++	
287		++	++

^a +は、基底に対して左室内径短縮率活性化が<20%であることを表す。

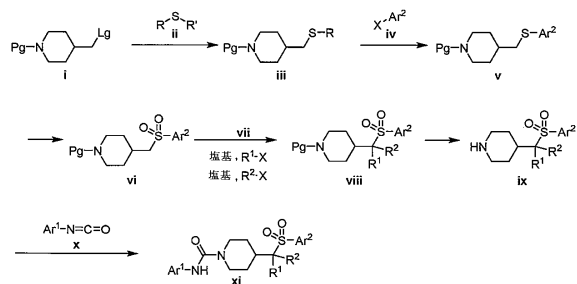
++は、基底に対して、20%～50%の左室内径短縮率活性化値であることを表す。

+++は、基底に対して、50%を超える左室内径短縮率活性化値を表す。

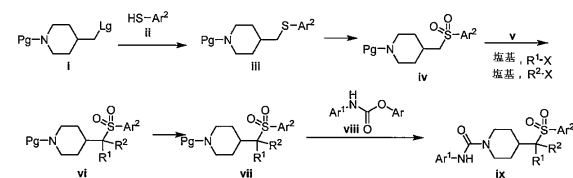
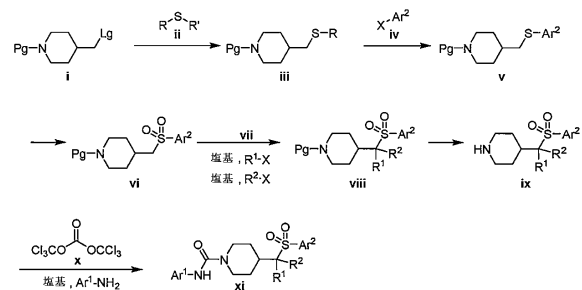
【0502】

上述の発明は、理解の明確化を目的として、例示および実施例によって一部が詳細に記載されているが、添付の特許請求の範囲内で、ある種の変更および修正を実施することができることを当業者は認識している。さらに、本明細書において提示されている参照文献のそれぞれの全体が、参照文献のそれぞれが、あたかも参照によって個々に組み込まれているかのごとく、同じ程度に参照によって組み込まれている。本出願と本明細書において提示されている参照文献との間に矛盾が存在する場合、本出願が優先するものとする。

【 図 1 D 】



【 図 1 E 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 6 A	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 8 E	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)		A 6 1 K 31/454		
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545		
A 6 1 P 9/04 (2006.01)		A 6 1 K 31/501		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
		A 6 1 P 9/04		
		A 6 1 P 43/00	1 1 1	
		A 6 1 P 43/00	1 2 1	

- (72)発明者 ジョハン・オスロブ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウスサンフランシスコ . アラートンアベニュー 3 3 3 . マイオカーディア , インク
- (72)発明者 ダニエル・オーベル
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウスサンフランシスコ . アラートンアベニュー 3 3 3 . マイオカーディア , インク
- (72)発明者 ジェイ・キム
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウスサンフランシスコ . アラートンアベニュー 3 3 3 . マイオカーディア , インク
- (72)発明者 ロバート・マクドウェル
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウスサンフランシスコ . アラートンアベニュー 3 3 3 . マイオカーディア , インク
- (72)発明者 ヨンホン・ソン
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウスサンフランシスコ . アラートンアベニュー 3 3 3 . マイオカーディア , インク
- (72)発明者 アーヴィンダー・シュラン
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウスサンフランシスコ . アラートンアベニュー 3 3 3 . マイオカーディア , インク
- (72)発明者 ミン・チョン
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウスサンフランシスコ . アラートンアベニュー 3 3 3 . マイオカーディア , インク

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 0 1 1 8 5 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 5 9 0 2 1 (W O , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 5 0 7 8 9 (U S , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 1 3 3 7 7 (U S , A 1)
特表 2 0 0 8 - 5 0 3 4 6 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 1
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 0 5 / 1 2

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2

C 0 7 D 4 1 7 / 1 2

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

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