

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5543966号  
(P5543966)

(45) 発行日 平成26年7月9日(2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日(2014.5.16)

(51) Int.Cl.

F 1

**C07D 401/06** (2006.01)  
 A 61 K 31/496 (2006.01)  
 A 61 P 25/04 (2006.01)  
 A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 401/06 C S P  
 A 61 K 31/496  
 A 61 P 25/04  
 A 61 P 43/00 1 1 1

請求項の数 8 (全 83 頁)

(21) 出願番号	特願2011-517911 (P2011-517911)	(73) 特許権者	511012868 クオンペルゲンセ プハルマセウトイカル ス リミテッド 英國 ロンドン ダブリューシー1ブイ 6エックスエックス ヒグフ ホルボルン 90
(86) (22) 出願日	平成21年7月15日 (2009.7.15)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(65) 公表番号	特表2011-528020 (P2011-528020A)	(72) 発明者	パウル ジョフン ベスウイク 英國 ハルロウ エスセク シーエム19 5エーダブリュー トヒルド アベニュ ー ネウ フロントイエルス スシエンセ パルク サウス シー/オー グラクオ スミトフクリネ
(43) 公表日	平成23年11月10日 (2011.11.10)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2009/059012		
(87) 國際公開番号	W02010/007073		
(87) 國際公開日	平成22年1月21日 (2010.1.21)		
審査請求日	平成24年7月12日 (2012.7.12)		
(31) 優先権主張番号	0813142.7		
(32) 優先日	平成20年7月17日 (2008.7.17)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

最終頁に続く

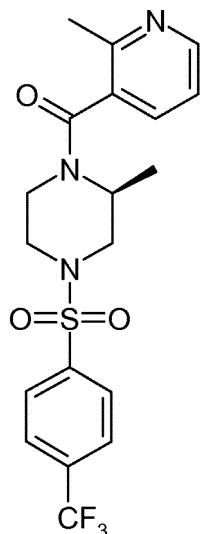
(54) 【発明の名称】 C a v 2. 2カルシウムチャネルモジュレーターとして使用されるビペラジン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式を有する、(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ビペラジン、又はその医薬として許容し得る塩である、化合物：

## 【化1】



10

。

## 【請求項2】

(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン、又は(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン塩酸塩である、請求項1記載の化合物。 20

## 【請求項3】

(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジンである、請求項1又は2記載の化合物。

## 【請求項4】

疼痛の治療において使用するための、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

## 【請求項5】

前記疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、慢性関節痛、筋骨格痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌関連疼痛、片頭痛関連疼痛、緊張性頭痛及び群発頭痛、腸機能障害と関連した疼痛、腰痛及び頸部痛、捻挫及び挫傷と関連した疼痛、交感神経依存性疼痛；筋炎、インフルエンザ又は感冒などの他のウイルス感染と関連した疼痛、リウマチ熱と関連した疼痛、心筋虚血と関連した疼痛、術後痛、癌化学療法、頭痛、歯痛、及び月経困難を含む、請求項4記載の化合物。 30

## 【請求項6】

前記疼痛が、神経因性疼痛を含む、請求項5記載の化合物。

## 【請求項7】

前記疼痛が、腰痛及び頸部痛を含む、請求項5記載の化合物。

## 【請求項8】

前記疼痛が、炎症性疼痛、又は、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎、及び若年性関節炎を含む慢性関節痛である、請求項4又は5記載の化合物。 40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規のピペラジン誘導体；該誘導体の製造方法；該誘導体を含む医薬組成物；及びCa<sub>v</sub>2.2カルシウムチャネルを遮断することが有益である疾患を治療する治療における誘導体の使用に関する。

## 【背景技術】

50

## 【0002】

脊髄後角におけるシナプス前Ca<sub>v</sub>2.2(N型)電位開口型カルシウムチャネルは、グルタミン酸、サブスタンスP(SP)、及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などの鍵となる侵害受容促進性(pro-nociceptive)神経伝達物質の放出を調節し、このことは、鎮痛薬として可能性のあるCa<sub>v</sub>2.2カルシウムチャネルブロッカーの治療的用途を示している。

## 【0003】

イモガイの毒液から単離されたペプチド性-コノトキシンは、Ca<sub>v</sub>2.2カルシウムチャネルに対して選択的であることが示されており、脊髄におけるSP放出を遮断することができる(Smithらの文献((2002) Pain, 96: 119-127))。その上、該-コノトキシンは、  
10  
髓腔内投与後の慢性疼痛に関する動物モデルにおいて抗侵害受容性であることが示されており(Bowersoxらの文献(1996) Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279: 1243-1249; Smithらの文献(2002) 上述)、臨床的使用における、特に神経因性疼痛の治療における有効な鎮痛薬であることが示されている(Broseらの文献(1997) Clinical Journal of Pain, 13: 256-259)。

## 【0004】

加えて、Ca<sub>v</sub>2.2カルシウムチャネルは、正常な神経細胞機能にとって重要であることが示されている(Winquistらの文献(2005) Biochemical Pharmacology, 70: 489-499)。それゆえ、本目的は、慢性疼痛症候群における症例である高い神経細胞興奮性の条件下で  
20  
Ca<sub>v</sub>2.2カルシウムチャネルを優先的に遮断する新規の分子、いわゆる使用依存性ブロッカーを同定することである。

## 【0005】

WO 2007/111921(Amgen Inc)は、糖尿病、肥満、並びに関連する容態及び障害の治療において有用であることが主張されている一連のジアザ複素環アミド誘導体を記載している。DE 10155684(Bayer AG)は、抗生素としての一連の2-[[アミノスルホニル]フェニル]ウレイド]チアゾールを記載している。WO 2008/024284(Merck & Co)は、例えば、精神病、認知障害、及びアルツハイマー病の治療において有用であることが主張されているカンナビノイド-1(CB1)受容体モジュレーターとしての一連のスルホニル化ピペラジンを記載している。  
30

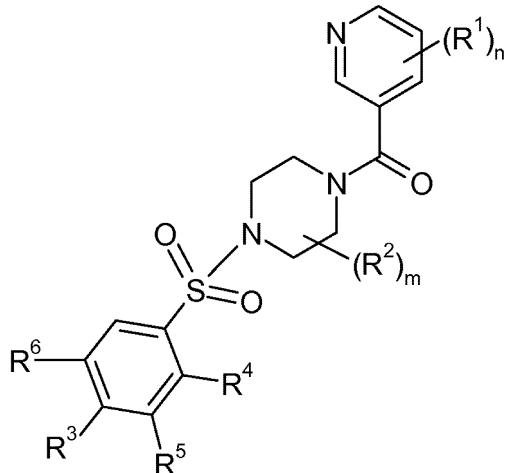
## 【発明の概要】

## 【0006】

本発明は、前記Ca<sub>v</sub>2.2カルシウムチャネルを遮断できる化合物を提供する。

第一の態様において、治療において使用するための式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

## 【化1】



40

50

が提供される

(式中、m及びnは独立して、0、1、及び2から選択され；

ここで、存在する場合、各R<sup>1</sup>は独立して、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、シアノ、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、及びハロゲンから選択され；

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は独立して、水素、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、及び4~6員のヘテロシクリルから選択され；又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、4~6員の複素環を形成し；

ここで、存在する場合、各R<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；

R<sup>4</sup>は、水素又はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；

R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；

そこで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>のうちの少なくとも1つは、水素以外の基である。)。

### 【0007】

第二の態様において、式(I)の化合物、又はその塩が提供され、式中、m及びnは独立して、0、1、及び2から選択され；

ここで、存在する場合、各R<sup>1</sup>は独立して、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、シアノ、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、及びハロゲンから選択され；

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は独立して、水素、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、及び4~6員のヘテロシクリルから選択され；又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、4~6員の複素環を形成し；

ここで、存在する場合、各R<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；

R<sup>4</sup>は、水素又はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；

R<sup>6</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；

そこで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり；

但し、該化合物は、以下の化合物でないことを条件とする：

1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン；

1-[(5-ブロモ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ピペラジン；

1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-4-(3-ピリジニルカルボニル)ピペラジン；

1-[(5,6-ジクロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；

1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；

1-[(5,6-ジクロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；

1-[(5-ブロモ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；

1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；

1-{{4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}スルホニル}-4-(3-ピリジニルカルボニル)ピペラジン；

1-(3-ピリジニルカルボニル)-4-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；

1-(3-ピリジニルカルボニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；

1-(3-ピリジニルカルボニル)-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；

1-(3-ピリジニルカルボニル)-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；

ル)ピペラジン；

1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン；

1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；

1-{{6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；

4-({4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)ベンゾニトリル；

1-{{4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}スルホニル}-4-{{2-(エチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}ピペラジン；

1-{{2-(エチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}-4-{{4-(トリフルオロメチル)フェニル}スルホニル}ピペラジン；

1-{{2-(エチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；

1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-4-{{2-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル}カルボニル}ピペラジン；

4-[(4-{{2-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル}カルボニル}-1-ピペラジニル}スルホニル]ベンゾニトリル；

1-{{2-(エチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}-4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]ピペラジン；

1-{{2-(エチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}-4-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]ピペラジン；

1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-4-{{2-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル}カルボニル}ピペラジン；

1-[(5,6-ジクロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピペラジン；

1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-{{2-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル}カルボニル}ピペラジン；

1-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-4-{{2-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル}カルボニル}ピペラジン；及び

1-[(5-プロモ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ピペラジン。

式(1)において、存在する場合、R<sup>1</sup>が、ピリジル環における4つの考えられ得る炭素原子のうちの任意の1つに結合してもよいことは理解される。

#### 【0008】

本明細書で使用されるように、用語「アルキル」(1つの基として又は1つの基の一部として使用する場合)は、明記された数の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖を指す。例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルは、少なくとも1個かつ多くても6個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖を意味する。アルキルの例には、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、n-ヘキシリル、及びi-ヘキシリルを含むが、これらに限定されるわけではない。

本明細書で使用されるように、用語「アルコキシ」(1つの基として又は1つの基の一部として使用する場合)は、-O-アルキル基を指し、ここで、アルキルは、上述に定義されるとおりである。

#### 【0009】

用語「ハロゲン」は、別段の記述がない限り、フルオロ(フッ素)、クロロ(塩素)、プロモ(臭素)、又はヨード(ヨウ素)から選択される基を記載するために本明細書で使用される。一実施態様において、用語「ハロゲン」は、別段の記述がない限り、クロロ(塩素)又はプロモ(臭素)から選択される基を記載するために本明細書で使用される。

10

20

30

40

50

## 【0010】

本明細書で使用される用語C<sub>1~4</sub>ハロアルキルは、1つ以上のハロゲン基、例えば、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>H、又はCF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>で置換した、本明細書に定義されるC<sub>1~4</sub>アルキル基を指す。

本明細書で使用される用語C<sub>1~4</sub>ハロアルコキシは、1つ以上のハロゲン基、例えば、-O-CF<sub>3</sub>で置換した、本明細書に定義されるC<sub>1~4</sub>アルコキシ基を指す。

## 【0011】

本明細書で使用される用語C<sub>3~6</sub>シクロアルキルは、3~6個の炭素原子の飽和单環式炭化水素環を指す。このような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。

用語4~6員の複素環及びその一価のラジカルは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員の飽和单環を指す。このような基の適切な例には、ピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、及びアゼチジニルを含む。

## 【0012】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、シアノ、及びNR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>から選択される。第一又は第二の態様に関する別の実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキル及びC<sub>1~4</sub>アルコキシから選択される。第一又は第二の態様に関する1つの特別の実施態様において、R<sup>1</sup>は、メチル及びメトキシから選択される。第一又は第二の態様に関するより特別の実施態様において、R<sup>1</sup>は、2-メチル、6-メチル、2-メトキシ、及び6-メトキシから選択される。第一又は第二の態様に関するさらにより特別の実施態様において、R<sup>1</sup>は2-メチルである。

## 【0013】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>は、NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>であり、かつR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、水素及びC<sub>1~4</sub>アルキルから独立して選択され、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらの結合する窒素原子と共に4~6員の複素環を形成する。第一又は第二の態様に関する別の実施態様において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキルであり、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に4員又は5員の複素環を形成する。第一又は第二の態様に関する1つの特別の実施態様において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキルであり、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、モルフォリニル環、ピロリジニル環、又はアゼチジニル環を形成する。第一又は第二の態様に関するより特別の実施態様において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>はC<sub>1~4</sub>アルキルである。第一又は第二の態様に関するさらにより特別の実施態様において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、メチル及びエチルから選択される。さらにより特別の実施態様において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、モルフォリニル環、ピロリジニル環、又はアゼチジニル環を形成する。

## 【0014】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、nは、0又は1である。第一又は第二の態様に関する別の実施態様において、nは1である。第一又は第二の態様に関するさらなる実施態様において、nは0である。

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>2</sup>はメチルである。第一又は第二の態様に関する別の実施態様において、R<sup>2</sup>はメチルであり、かつmは1である。第一又は第二の態様に関する特別の実施態様において、式(I)の化合物は、式(Ia)の化合物

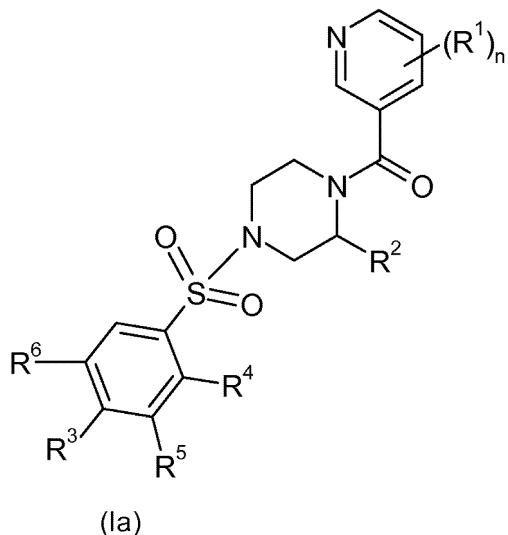
10

20

30

40

【化2】

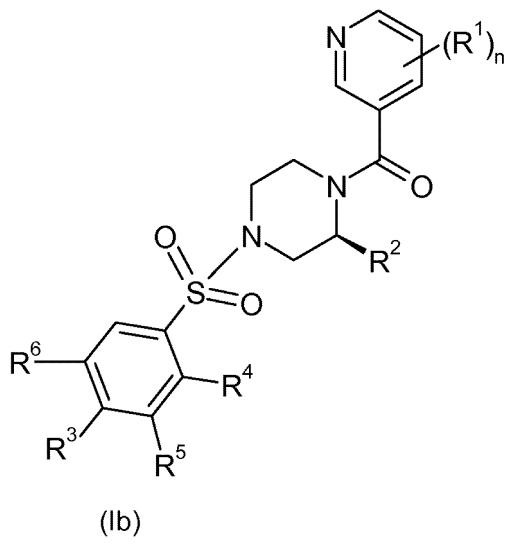


である。

第一又は第二の態様に関するより特別の実施態様において、式(I)の化合物は、式(Ib)の化合物

【化3】

20



である。

【0015】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル又はC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシである。第一又は第二の態様に関する1つの特別の実施態様において、R<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシである。第一又は第二の態様に関するより特別の実施態様において、R<sup>3</sup>はトリフルオロメチルである。

【0016】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>4</sup>は、水素又はメチルである。第一又は第二の態様に関する1つの特別の実施態様において、R<sup>4</sup>は水素である。

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルから選択される。第一又は第二の態様に関する1つの特別の実施態様において、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びトリフルオロメチルから選択される。第一又は第二の態様に関するより特別の実施態様において、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素である。

40

50

## 【0017】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、シアノ、又はNR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>であり、特にR<sup>1</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキル又はC<sub>1~4</sub>アルコキシであり、より特別にはR<sup>1</sup>は、メチル又はメトキシであり、さらにより特別には、R<sup>1</sup>は、2-メチル、6-メチル、2-メトキシ、及び6-メトキシから選択され、なおもさらにより特別には、R<sup>1</sup>は2-メチルであり；nは、0又は1であり、特にnは1であり；R<sup>2</sup>はメチルであり、特にR<sup>2</sup>はメチルであり、かつmは1であり、より特別には、ピペラジンカルボニル結合に関する2-メチルであり（式（Ia）にあるとおりである。）、さらにより特別には(2S)-2-メチルであり（式（Ib）にあるとおりである。）；R<sup>3</sup>は、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル又はC<sub>1~4</sub>ハロアルコキシであり、特にR<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシであり、より特別にはR<sup>3</sup>はトリフルオロメチルであり；R<sup>4</sup>は、水素又はメチルであり、特にR<sup>4</sup>は水素であり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びC<sub>1~4</sub>ハロアルキルから選択され、特にR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びトリフルオロメチルから選択され、より特別にはR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素である。  
10

## 【0018】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、シアノ、又はNR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>であり；nは、0又は1であり；存在する場合、R<sup>2</sup>はメチルであり；R<sup>3</sup>は、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル又はC<sub>1~4</sub>ハロアルコキシであり；R<sup>4</sup>は、水素又はメチルであり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びC<sub>1~4</sub>ハロアルキルから選択される。  
20

## 【0019】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキル又はC<sub>1~4</sub>アルコキシであり；nは1であり；R<sup>2</sup>はメチルであり、かつmは1であり；R<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシであり；R<sup>4</sup>は水素であり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びトリフルオロメチルから選択される。  
20

## 【0020】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>は、メチル又はメトキシであり；nは1であり；R<sup>2</sup>は、ピペラジンカルボニル結合に関する2-メチルであり（式（Ia）にあるとおりである。）、かつmは1であり；R<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシであり；R<sup>4</sup>は水素であり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素である。  
30

## 【0021】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>は、2-メチル、6-メチル、2-メトキシ、及び6-メトキシから選択され；nは1であり；R<sup>2</sup>は、(2S)-2-メチルであり（式（Ib）にあるとおりである。）、かつmは1であり；R<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシであり；R<sup>4</sup>は水素であり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素である。  
30

## 【0022】

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>はNR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>であり、かつR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は独立して、水素若しくはC<sub>1~4</sub>アルキルであり、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に4~6員の複素環を形成し、特にR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は独立して、C<sub>1~4</sub>アルキルであり、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>はそれらが結合する窒素原子と共に、4員若しくは5員の複素環を形成し、より特別にはR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>はC<sub>1~4</sub>アルキルであり、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、モルフォリニル(morpholinyl)環、ピロリジン環、若しくはアゼチジニル環を形成し、さらにより特別には、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>はC<sub>1~4</sub>アルキルであり、なおもさらにより特別にはR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、メチル及びエチルから選択され；nは、0又は1であり、特にnは1であり；R<sup>2</sup>はメチルであり、特にR<sup>2</sup>はメチルであり、かつmは1であり、より特別にはピペラジンカルボニル結合に関する2-メチルであり（式（Ia）にあるとおりである。）、さらにより特別には、(2S)-2-メチルであり（式（Ib）にあるとおりである。）；R<sup>3</sup>は、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル又はC<sub>1~4</sub>ハロアルコキシであり、特にR<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシであり、より特別には、R<sup>3</sup>はトリフルオロメチルであり；R<sup>4</sup>は、水素又はメチルであり、特にR<sup>4</sup>は水素であり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びC<sub>1~4</sub>ハロアルキルから選択され、特にR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びトリフル  
40

オロメチルから選択され、より特別にはR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素である。

**【0023】**

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1</sup>はNR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>であり、かつR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は独立して、水素若しくはC<sub>1~4</sub>アルキルであり、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、4~6員の複素環を形成し；nは、0又は1であり；存在する場合、R<sup>2</sup>はメチルであり；R<sup>3</sup>は、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル又はC<sub>1~4</sub>ハロアルコキシであり；R<sup>4</sup>は、水素又はメチルであり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びC<sub>1~4</sub>ハロアルキルから選択される。

**【0024】**

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は独立して、C<sub>1~4</sub>アルキルであり、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、4員若しくは5員の複素環を形成し；nは1であり；R<sup>2</sup>はメチルであり、かつmは1であり；R<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシであり；R<sup>4</sup>は、水素又はメチルであり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素及びトリフルオロメチルから選択される。10

**【0025】**

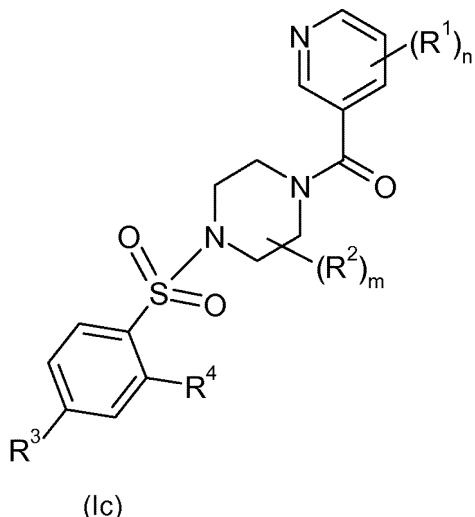
第一又は第二の態様に関する一実施態様において、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>はC<sub>1~4</sub>アルキルであり、又はR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に、モルフォリニル環、ピロリジン環、若しくはアゼチジニル環を形成し、nは1であり；R<sup>2</sup>は、ピペラジンカルボニル結合に関する2-メチルであり；R<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシであり；R<sup>4</sup>は水素であり；R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立して、水素から選択される。20

**【0026】**

第一又は第二の態様に関する一実施態様において、前記化合物は、実施例1~76の化合物、又はそれらの塩から選択される。

第三の態様において、前記化合物は、治療において使用するための式(Ic)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩

**【化4】**



(Ic)

であり、式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>アルコキシ、シアノ、又はモルフォリニルを表し；

m及びnは独立して、0~1の整数を表し；

R<sup>2</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキルを表し；

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシを表し；

R<sup>4</sup>は、水素又はメチルを表し；

そこで、R<sup>3</sup>がシアノを表す場合、R<sup>4</sup>は、水素以外の基を表す。

**【0027】**

第四の態様において、前記化合物は、式(Ic)の化合物、又はその塩であり、式中、

10

20

30

40

50

$R^1$ は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、シアノ、又はモルフォリニルを表し；  
 $m$ 及び $n$ は独立して、0~1の整数を表し；  
 $R^2$ は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルを表し；  
 $R^3$ は、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシを表し；  
 $R^4$ は、水素又はメチルを表し；  
そこで、 $R^3$ がシアノを表す場合、 $R^4$ は、水素以外の基を表し；  
但し、該化合物は、以下の化合物でないことを条件とする：  
1- [(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン；  
1-(3-ピリジニルカルボニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；  
1-(3-ピリジニルカルボニル)-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；  
1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；  
1-{{6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン；  
4-({4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)ベンゾニトリル；  
1-{{2-(エチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；及び  
1-{{2-(エチルオキシ)-3-ピリジニル}カルボニル}-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン。

## 【0028】

第三又は第四の態様に関する一実施態様において、 $n$ は、0又は1を表す。第三又は第四の態様に関するさらなる実施態様において、 $n$ は1を表す。存在する場合、第三又は第四の態様に関する一実施態様において、 $R^1$ は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、又はシアノを表す。第三又は第四の態様に関するさらなる実施態様において、 $R^1$ は $C_{1\sim 4}$ を表す。第三又は第四の態様に関するなおもさらなる実施態様において、 $R^1$ は、メチル、特に2-メチル又は6-メチル、さらにより特別には2-メチルを表す。

## 【0029】

第三又は第四の態様に関する一実施態様において、 $m$ は、0又は1を表す。第三又は第四の態様に関するさらなる実施態様において、 $m$ は1を表す。存在する場合、第三又は第四の態様に関する一実施態様において、 $R^2$ は $C_{1\sim 3}$ アルキルを表す。第三又は第四の態様に関するさらなる実施態様において、 $R^2$ は、メチル又はエチルを表す。第三又は第四の態様に関するなおもさらなる実施態様において、 $R^2$ はメチルを表す。

第三又は第四の態様に関する一実施態様において、 $R^3$ は、塩素、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はジフルオロメトキシを表す。第三又は第四の態様に関するさらなる実施態様において、 $R^3$ はトリフルオロメチルを表す。

## 【0030】

第一～第四の態様に関する別の実施態様において、前記化合物は、  
(2S)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン；若しくは  
(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン、又はそれらの塩である。より特別には、前記化合物は、  
(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン、又はその塩である。

## 【0031】

第一～第四の態様において定義されるある化合物は、いくつかの場合、その酸付加塩を

10

20

30

40

50

形成してもよい。医療において使用するために、式(1)の化合物を塩として使用し得ることは認められるであろうし、この場合、塩は、医薬として許容し得るべきである。医薬として許容し得る塩には、Berge、Bighley、及びMonkhouseの文献 (J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19) によって記載されるものを含む。用語「医薬として許容し得る塩」には、無機酸及び有機酸を含む医薬として許容し得る酸から製造される塩を含む。このような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、及びこれらの類似物を含む。

10

#### 【0032】

医薬として許容し得る塩の例には、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、パモ酸、コハク酸、塩酸、硫酸、ビスマチレンサリチル酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、リン酸、及び硝酸から形成されるものを含む。

#### 【0033】

最終的な脱保護段階の前に製造されてもよい第一～第四の態様において定義された化合物の保護されたある誘導体が、それ自体薬理活性を有さなくてもよいが、ある場合において、薬理学的に活性のある第一～第四の態様において定義された化合物を形成するために、経口的に又は非経口的に投与された後に、体内で代謝され得ることは、当業者によって認められるであろう。このような誘導体はそれゆえ、「プロドラッグ」として記載され得る。第一～第四の態様において定義された化合物のすべての保護された誘導体及びプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物に適したプロドラッグの例は、Drugs of Today, 第19巻第9号, 1983, pp499-538、及び「化学におけるトピックス (Topics in Chemistry)」(第31章, pp306-316)、及びH. Bundgaardの文献「プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs)」(Elsevier, 1985, 第1章) に記載されている（該文献における開示は、引用により本明細書中に組み込まれている。）。さらに、例えば、H. Bundgaardの文献「プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs)」によって記載されている「プロ部分」として当業者に公知のある部分（該文献における開示は、引用により本明細書中に組み込まれている。）は、第一及び第二の態様において定義される官能性が該化合物内に存在する場合に、適切な官能性に配置され得ることは、当業者によって認められるであろう。それゆえ、さらなる態様において、本発明は、第一～第四の態様において定義された化合物のプロドラッグを提供する。

20

#### 【0034】

第一～第四の態様において定義されるある化合物、又はその塩が、水和物などの溶媒和物として存在してもよいことは認められるであろう。溶媒和物が存在する場合、本発明には、その範囲内に化学量論的及び非化学量論的溶媒和物を含む。

第一～第四の態様において定義されるある化合物、又はその塩が、2つ以上の多形性形態で存在してもよいことは認められるであろう。本発明は、純粋な多形性形態であろうと、別の多形性形態などその他の材料と混合する場合であろうと、すべてのこのような形態に拡大する。

30

#### 【0035】

第一～第四の態様において定義されるある化合物は、立体異性形態（例えば、ジアステレオマー及び鏡像異性体）において存在することができ、本発明は、これらの立体異性形態の各々に、及びラセミ化合物を含む該立体異性形態の混合物に拡大する。異なる立体異性形態は、通常の方法によって互いに分離されてもよく、又は任意の与えられた異性体が、立体特異的合成又は不斉合成によって得られてもよい。また、本発明は、任意の互変異性形態及びその混合物に拡大する。

40

50

## 【0036】

また、本発明には、1つ以上の原子が、自然に最も普遍的に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されるという事実を除き、第一～第四の態様において定義された化合物と同一である同位体標識した化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C、及び<sup>18</sup>Fなどの水素、炭素、窒素、フッ素の同位体を含む。

## 【0037】

上記の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む第一～第四の態様において定義された化合物及び該化合物の塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識した化合物、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>Cなどの放射性同位体が組み込まれているものは、薬剤及び／又は基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識した同位体、すなわち<sup>3</sup>H、及び炭素-14同位体、すなわち<sup>14</sup>Cは、準備及び検出性の簡便性について特に好ましい。<sup>11</sup>C及び<sup>18</sup>F同位体は、PET（ポジトロン放出断層撮影）においてとくに有用である。PETは、脳の画像化において有用である。さらに、重水素、すなわち<sup>2</sup>Hなどのより重い同位体との置換は、より大きな代謝安定性から結果的に生じるある治療的利点、例えば、長いインビオ半減期、又は低い薬用量必要条件をもたらすことができ、それゆえ、いくつかの場合においては好ましいかもしれない。式(I)の同位体標識した化合物及び本発明の下記のものは一般的に、以下のスキームにおいて及び／又は実施例において開示した手順を実施することによって、容易に入手可能な同位体標識した試薬を、非同位体標識した試薬と置換することによって製造することができる。一実施態様において、第一～第四の態様において定義された化合物又はそれらの塩は、同位体標識されていない。

## 【0038】

本明細書を通じて、一般的な式は、ローマ数字(I)、(II)、(III)、(IV)などによって指定される。これらの一般式のサブセットは、(Ia)、(Ib)、(Ic)など、…(IVa)、(IVb)、(IVc)などのように定義される。

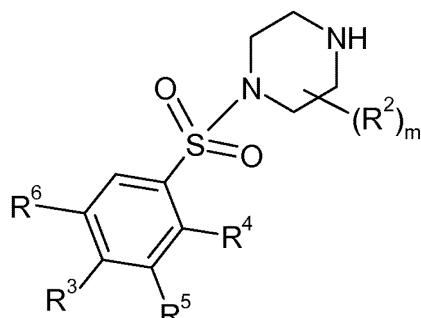
第一～第四の態様において定義した化合物は、下記のスキームにおいて、及び実施例において示すとおり製造され得る。下記の方法は、本発明の別の態様を形成する。

## 【0039】

また、本発明は、第一～第四の態様において定義した化合物、又はそれらの塩の製造方法も提供し、該方法は下記を含む：

(a) 式(II)の化合物、又はその誘導体

## 【化5】



(II)

を、式(III)の化合物

10

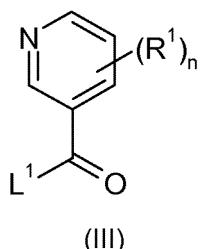
20

20

30

40

【化6】

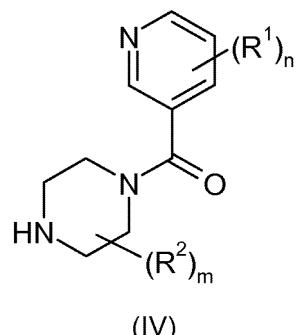


と反応させること

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、m、及びnは、先に定義したとおりであり、かつL<sup>1</sup>は、ハロゲン原子（例えば、塩素若しくは臭素）などの適切な脱離基、又は市販のアミドカッティング試薬（例えば、HOBT、HBTU、若しくはHATU）によって活性化されるヒドロキシル基を表す。)；

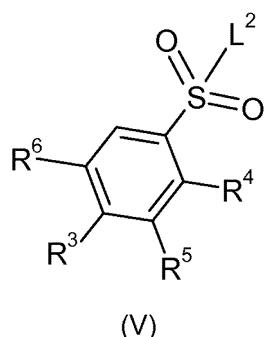
(b) 式(IV)の化合物

【化7】



を、式(V)の化合物

【化8】



と反応させること

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、m、及びnは、先に定義したとおりであり、かつL<sup>2</sup>は、ハロゲン原子（例えば、塩素又は臭素）などの適切な脱離基を表す。)；

(c) 第一～第四の態様において定義した他の化合物との相互変換。

【0040】

方法(a)は典型的に、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、又はジクロロメタンなどの適切な溶媒における、適切な塩基（例えば、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、又はDIPEA）の存在下での、0℃～大気温（例えば、室温）での式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応を含む。

【0041】

方法(b)は典型的に、(ジクロロメタン又はアセトニトリルなどの)適切な溶媒の存在下での、適切な塩基（例えば、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、又

10

20

30

40

50

はDIPEA) の存在下での、0 ~ 大気温(例えば、室温)での式(IV)及び(V)の化合物の反応を含む。

或いは、方法(b)は典型的に、溶媒としての適切な塩基(例えばピリジン)の存在下での中間体の反応を含んでもよい。

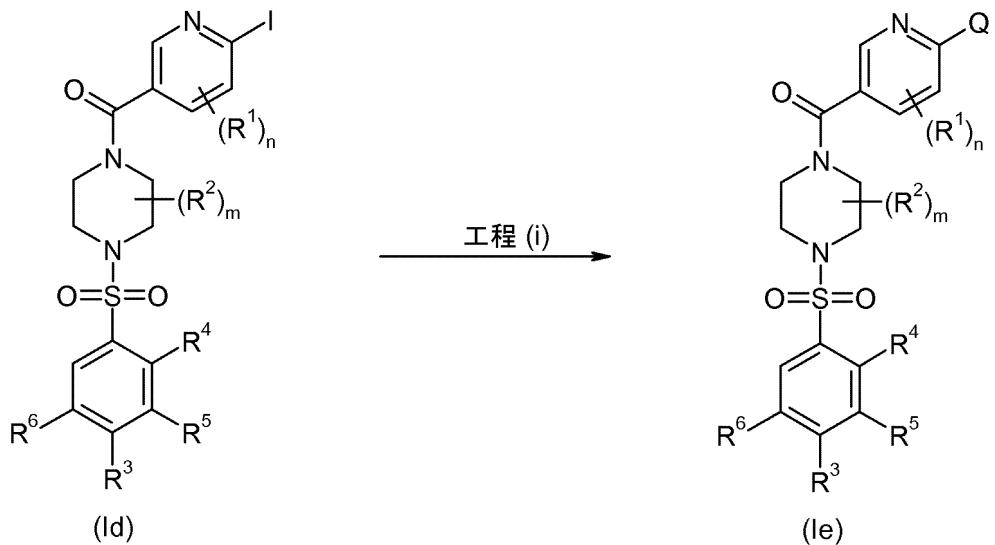
〔 0 0 4 2 〕

方法(c)は、エピマー化、酸化、還元、アルキル化、求核的芳香核置換又は求電子芳香核置換などの従来の相互変換手順を使用して実施してもよい。相互変換に関するこのような1つの例は、第一～第四の態様において定義した化合物(ここで、R<sup>3</sup>は臭素を表す。)の第一～第四の態様において定義した化合物(ここで、R<sup>3</sup>は、シアノを表す。)への相互変換であってもよい。このような相互変換は、適切な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミドなど)において高い温度(マイクロ波照射を使用する200など)で臭素化合物をシアノ化物塩(例えば、シアノ化亜鉛(I))と反応させることによって実施してもよい。或いは、相互変換は、高い温度(120など)で適切な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド)において、パラジウム触媒の源(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))及び配位子(例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)の存在下で、シアノ化物塩(例えば、シアノ化亜鉛)を使用して実施してもよい。また、この種類の相互変換は、第一～第四の態様において定義した化合物の中間体に関して、例えば、式(VI-I)の化合物に関して実施してもよい。相互変換の別の例は、式(VII)の化合物(式中、R<sup>4</sup>は臭素を表す。)から化合物(式中、R<sup>4</sup>はメチルを表す。)へのものである。このような相互変換は、高い温度(100など)で、適切な溶媒(1,4-ジオキサンなど)においてパラジウム触媒(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0))の存在下で、臭素化合物をメチルボロン酸又はエステル(例えば、トリメチルボロキシン)で処理することによって実施してもよい。

【 0 0 4 3 】

第一～第四の態様において定義した他の化合物への相互変換に関する異なる例を、以下のスキーム：

【化 9】



に示す（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $m$ は、先に定義したとおりであり、 $n$ は、0又は1であり、かつ $Q$ は、 $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{3-6}$ シクロアルキルである。）。

【 0 0 4 4 】

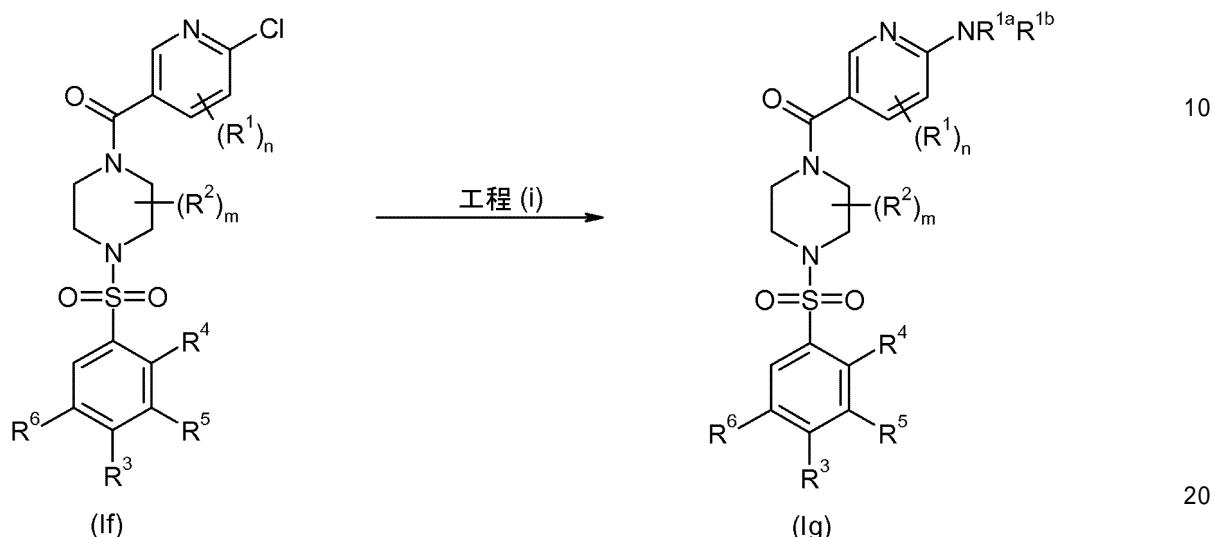
工程(i)は典型的に、高い温度(100など)で、1,4-ジオキサンなどの適切な溶媒において、 $PdCl_2$ (dppf)などの触媒の存在下で、式(Id)の化合物をハロゲン化 $C_{1-4}$ アルキル亜塩と反応させることを含む。或いは、工程(i)は、高い温度で、トルエンと水との混合物などの溶媒において、酢酸パラジウム(II)などの触媒、トリシクロヘキシリホスフィンなどの配位子、及びリン酸カリウムなどの塩基の存在下で、式(Id)の化合物を

適切なC<sub>1-4</sub>アルキルボロン酸又はC<sub>3-6</sub>シクロアルキルボロン酸と反応させることを含んでよい。

[ 0 0 4 5 ]

第一～第四の態様において定義した他の化合物への相互変換に関するさらなる例を、以下のスキーム：

【化 1 0】



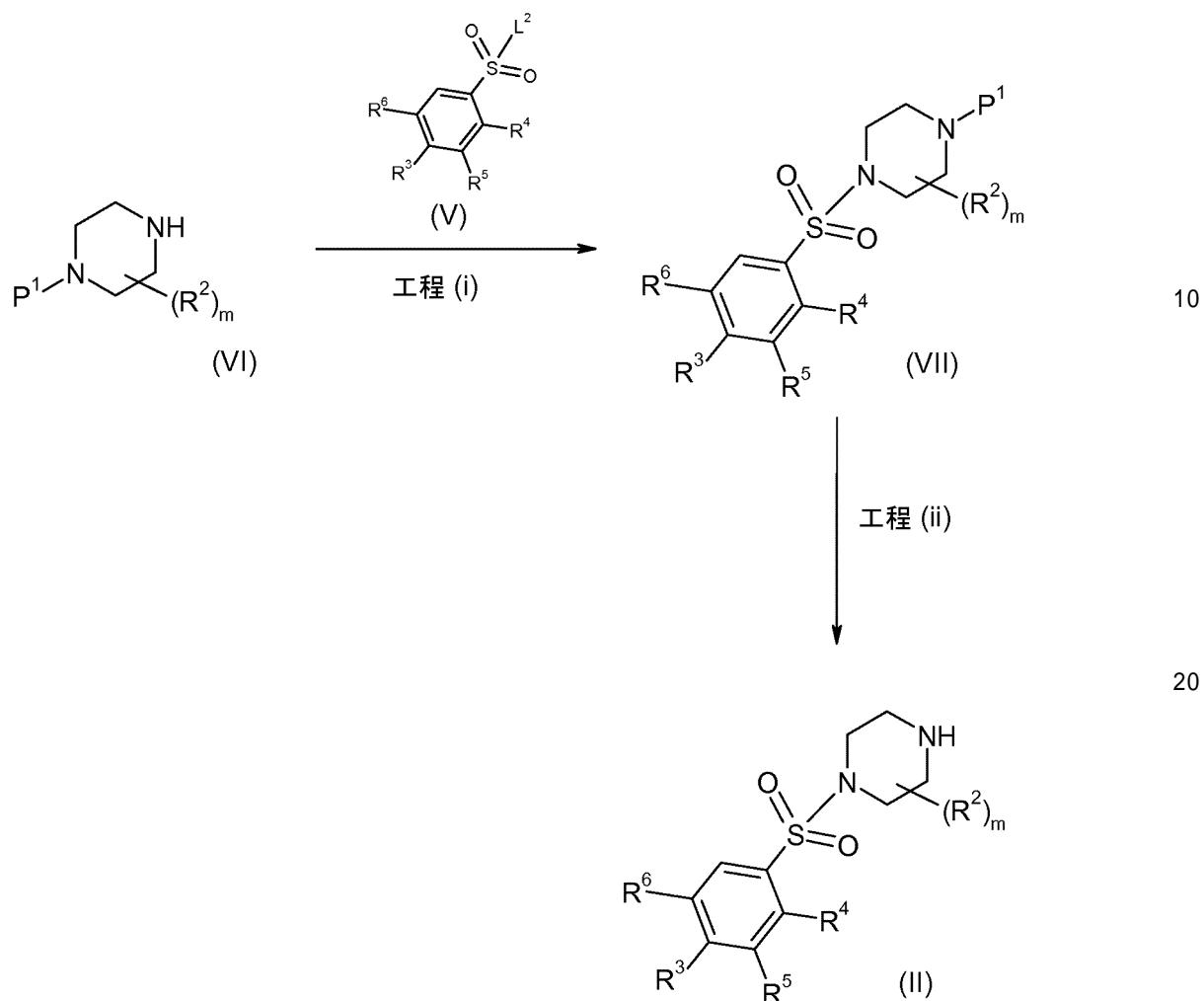
に示す（式中、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $m$ は、先に定義したとおりであり、かつ $n$ は0又は1である。）。

工程 (i) は典型的に、温度範囲100~180 °Cでのマイクロ波におけるイソプロパノールなどの適切な溶媒において、式 (I f) の化合物をアミンHNR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>と、例えば1時間~48時間など、(I g)への良好な変換を達成するのに必要な時間、反応させることを含む。

[ 0 0 4 6 ]

式(11)の化合物は、下記のスキーム：

## 【化11】



に従って製造してもよい（式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $m$ 、及び $\text{L}^2$ は、先に定義したとおりであり、かつ $\text{P}^1$ は、t-ブトキシカルボニルなどの適切な保護基を表す。）。或いは、 $\text{P}^1$ がHである場合、工程(ii)は必要ではない。

## 【0047】

工程(i)は典型的に、0 ~ 大気温(例えば、大気温)で、塩基(例えば、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、又はDIPEA)の存在下で、DCM又はMeCNなどの適切な溶媒において、式(V)及び(VI)の化合物を反応させることを含む。或いは、工程(i)は典型的に、溶媒としての適切な塩基、例えばピリジンを使用して実施してもよく、又は、工程(i)はまた、水酸化ナトリウムなどの適切な塩基を使用して、THFと水との溶媒混合物において実施してもよい。

## 【0048】

工程(ii)は典型的に、脱保護反応を含む。例えば、 $\text{P}^1$ がt-ブトキシカルボニルを表す場合、工程(ii)は典型的に、溶媒(1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、又はメタノールと1,4-ジオキサンとの混合物)における酸、例えば塩酸又はトリフルオロ酢酸による処理を含むであろう。

## 【0049】

式(IV)の化合物は、下記のスキーム

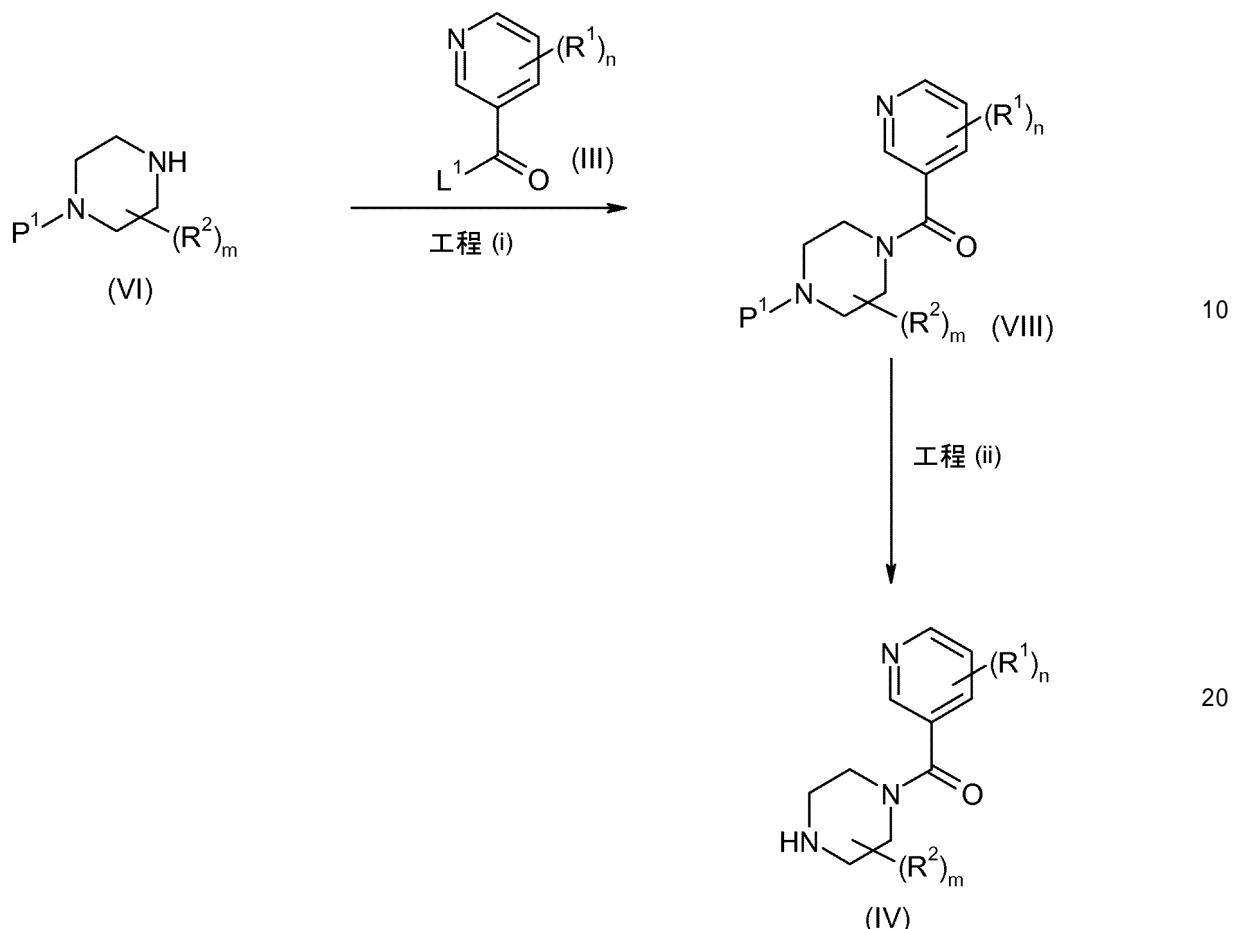
10

20

30

40

## 【化12】



に従って製造してもよい(式中、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、及び $P^1$ は、先に定義したとおりである。)。

工程(i)は典型的に、0 ~ 大気温(例えば、大気温)において、適切な塩基(例えば、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、又はDIPEA)の存在下で、適切な溶媒(MeCN、THF、DMF、又はDCMなど)において、式(VI)の化合物を式(III)の化合物と反応させることを含む。

工程(ii)は典型的に、先の工程(i)と類似の様式で実施してもよい脱保護反応を含む。

式(III)、(V)、及び(VI)の化合物は、市販されているか又は公知の方法によって製造されてもよいかのいずれかである。

## 【0050】

$Ca_{v2.2}$ カルシウムチャネルを遮断できる化合物は、急性疼痛、慢性疼痛、慢性関節痛、筋骨格痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌関連疼痛、片頭痛関連疼痛、緊張性頭痛及び群発頭痛、腸機能障害と関連した疼痛、腰痛及び頸部痛、捻挫及び挫傷と関連した疼痛、交感神経依存性疼痛；筋炎、インフルエンザ又は感冒などの他のウイルス感染と関連した疼痛、リウマチ熱と関連した疼痛、心筋虚血と関連した疼痛、術後痛、癌化学療法、頭痛、歯痛、及び月経困難を含む、疼痛の治療又は予防に有用であり得る。

## 【0051】

「慢性関節痛」容態には、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎、及び若年性関節炎を含む。

「腸機能障害と関連した疼痛」には、非潰瘍性消化障害、非心臓性胸痛、及び過敏性腸症候群を含む。

## 【0052】

30

40

50

「神経因性疼痛」症候群には、糖尿病性ニューロパチー、坐骨神経痛、非特異的腰痛、三叉神経痛、多発性硬化症性疼痛、線維筋痛症、HIV関連ニューロパチー、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、及び身体的外傷、切断、幻肢症候群、脊髄手術、癌、毒素、又は慢性炎症性容態から結果的に生じる疼痛を含む。加えて、神経因性疼痛容態には、「ピン及び針」などに通常無痛の感覚（感覚異常（paraesthesia）及び感覚異常（dysesthesia））、触診に対する高い感度（知覚過敏症）、非侵害性刺激後の有痛感覚（動的、静的、熱、又は冷アロディニア）、侵害刺激に対する高い感度（熱、冷、機械的な痛覚過敏（hyperalgesia））、刺激の除去後の持続性疼痛感覚（痛覚過敏（hyperpathia））、又は選択的感覚経路の欠如若しくは選択的感覚経路における欠損（痛覚鈍麻）を含む。

## 【0053】

10

第一～第四の態様において定義した化合物によってもしかすると治療し得る他の容態には、神経変性疾患及び神経変性、外傷後の神経変性、耳鳴、オピオイド（例えは、モルヒネ）、中枢神経系抑制薬（例えは、エタノール）、精神刺激薬（例えは、コカイン）、及びニコチンなどの依存誘導薬への依存を含む。

## 【0054】

神経変性疾患には、認知症、特に変性性認知症（老年認知症、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、及びクロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患）；血管性認知症（多発梗塞性認知症を含む。）；及び頭蓋内空間占有病変と関連した認知症；外傷；感染及び関連容態（HIV感染、髄膜炎、及び帯状疱疹を含む。）；代謝；毒素；無酸素症及びビタミン欠乏症；及び加齢と関連した軽度認知欠陥、特に加齢関連記憶欠陥を含む。

20

## 【0055】

また、第一～第四の態様において定義した化合物は、神経保護のために、及び脳卒中、心停止、肺バイパス、外傷性脳損傷、脊髄損傷、又はこれらの類似項目などの外傷後の神経変性の治療又は予防において有用であり得る。

第一～第四の態様において定義した化合物によって潜在的に治療し得る別の容態は、痙攣又は筋高張性である。

## 【0056】

30

このように、第一及び第三の態様に関する一実施態様において、治療（therapy）は、本明細書に記載した任意の障害、特に疼痛の治療（treatment）又は予防に対するものである。特別の一実施態様において、治療（therapy）は、本明細書に記載した任意の障害、特に疼痛の治療（treatment）に対するものである。

## 【0057】

さらなる態様によると、本明細書の任意の障害、特に疼痛の治療又は予防のための薬剤の製造における、第一～第四の態様に定義した化合物、又はその医薬として許容し得る塩の使用が提供される。より特別には、本明細書の任意の障害の治療のための薬剤の製造における、第一～第四の態様に定義した化合物、又はその医薬として許容し得る塩の使用が提供される。

## 【0058】

40

別の態様によると、本明細書の任意の障害、特にヒトにおける疼痛の治療又は予防の方法が提供され、該方法は、このような治療又は予防を必要とするヒトに対する、有効量の第一～第四の態様に定義した化合物、又はその医薬として許容し得る塩の投与を含む。

## 【0059】

本発明の文脈において、用語「治療」は、対症療法を指し、用語「予防」は、既に罹患した対象における症状を予防すること、又は罹患した対象における症状の再発を予防することを意味するために使用され、罹患の完全な予防に限定されるわけではない。

## 【0060】

第一～第四の態様において定義した化合物又はその医薬として許容し得る塩を、ヒト及び他の哺乳類の治療又は予防のために使用するために、該化合物又は該塩は通常、標準的な薬物に従って医薬組成物として製剤される。それゆえ、本発明の別の態様において、人

50

間医学又は獣医学において使用するのに適した、第一～第四の態様において定義した化合物を、又はその医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物が提供される。

#### 【0061】

第一～第四の態様において定義した化合物を治療において使用するために、該化合物は通常、標準的な薬務に従って医薬組成物に製剤されるであろう。また、本発明は、第一～第四の態様において定義した化合物と、又はその医薬として許容し得る塩と、任意に医薬として許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

#### 【0062】

疼痛の治療又は予防において使用する場合、第一～第四の態様において定義した化合物又はその医薬として許容し得る塩は、神経痛、神経炎、及び背部痛を含む神経因性起源の疼痛、並びに骨関節炎、関節リウマチ、急性炎症性疼痛、背部痛、及び片頭痛を含む炎症性疼痛の治療又は予防において有用であることが示された他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。このような治療薬には例えば、化合物としてはセレコキシブ、デラコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、COX-189、又は2-(4-エトキシ-フェニル)-3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-b]ピリダジン (WO99/012930) などのCOX-2 (シクロオキシゲナーゼ-2) 阻害剤；5-リポキシゲナーゼ阻害剤；ジクロフェナク、インドメタシン、ナブメトン、又はイブプロフェンなどのNSAID (非ステロイド性抗炎症薬)；ビスホスホナート、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト；メトレキサートなどのDMARD (疾患修飾性抗リウマチ薬)；アデノシンA1受容体アゴニスト；ラモトリギンなどのナトリウムチャネルプロッカー；グリシン受容体アンタゴニスト又はメマンチンなどのNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体モジュレーター；ガバペンチン、プレガバリン、及びソルジラ (solzira) などの、電位開口型カルシウムチャネルの<sub>2</sub>-サブユニットのためのリガンド；アミトリピチリンなどの三環系抗うつ薬；ニューロン安定化抗てんかん薬；ガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤；ベンラファキシンなどのモノアミン作動性取り込み阻害剤；オピオイド鎮痛薬；局所麻酔薬；トリプタン、化合物としてはスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、アルモトリプタン、又はリザトリプタンなどの5HT<sub>1</sub>アゴニスト；ニコチン性アセチルコリン (nACh) 受容体モジュレーター；グルタミン酸受容体モジュレーター、化合物としてはNR2Bサブタイプのモジュレーター；EP<sub>4</sub>受容体リガンド；EP<sub>2</sub>受容体リガンド；EP<sub>3</sub>受容体リガンド；EP<sub>4</sub>アゴニスト及びEP<sub>2</sub>アゴニスト；EP<sub>4</sub>アンタゴニスト；EP<sub>2</sub>アンタゴニスト及びEP<sub>3</sub>アンタゴニスト；カンナビノイド受容体リガンド；プラジキニン受容体リガンド；バニロイド受容体又は一過性受容器電位 (TRP) リガンド；並びにP2X<sub>3</sub>、P2X<sub>2/3</sub>、P2X<sub>4</sub>、P2X<sub>7</sub>、又はP2X<sub>4/7</sub>におけるアンタゴニストを含むプリン作動性受容体リガンド；レチガビンなどのKCNQ/Kv7チャネル開口薬を含み；追加的なCOX-2阻害剤は、米国特許第5,474,995号、米国特許第5,633,272号；米国特許第5,466,823号、米国特許第6,310,099号、及び米国特許第6,291,523号において；並びにWO 96/25405、WO 97/38986、WO 98/03484、WO 97/14691、WO99/12930、W000/26216、W000/52008、W000/38311、W001/58881、及びW002/18374において開示されている。

#### 【0063】

アルツハイマー病の治療又は予防において使用する場合、第一～第四の態様において定義した化合物又はその医薬として許容し得る塩は、アルツハイマー病の疾患の修飾か又は対症療法のいずれかとして有用であることが示された他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。このような他の治療薬の適切な例は、5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニスト (例えば、レコゾタン)、5-HT6アンタゴニスト、M1ムスカリン性アゴニスト、M2ムスカリン性アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (例えば、テトラヒドロアミノアクリジン、ドネペジル、又はリバスチグミン) 又はアロステリックモジュレーター、ニコチン性受容体アゴニスト又はアロステリックモジュレーターなど、コリン作動性伝達を修飾することが知られている薬剤、5-HT6受容体アンタゴニストなどの対症療法薬、例えばSB742457、H3受容体アンタゴニスト、例えばGSK189254及びGSK239512、5-HT4受容体アゴニスト、PPARアゴニスト、また、NMDA受容体アンタゴニスト又はモジュレーター、また、若しくは -セ

10

20

30

40

50

クレターゼ阻害剤（例えば、R-フルルビプロフェン）などの疾患修飾薬、また、AMPAの正のモジュレーター及びグリシン輸送体再取り込み阻害剤であってもよい。

【0064】

第一～第四の態様において定義した化合物又はその医薬として許容し得る塩を別の治療薬と組み合わせて使用する場合、該化合物は、任意の簡便な経路によって連続して又は同時のいずれかで投与してもよい。

このように、本発明は、さらなる態様において、第一～第四の態様において定義した化合物又はその医薬として許容し得る塩を、さらなる1つの又は複数の治療薬と共に含む組み合わせを提供する。

【0065】

大気温及び大気圧において適切に混合することによって製造され得る本発明の医薬組成物は通常、経口投与、非経口投与、又は直腸投与に適しており、それ自体、錠剤、カプセル剤、経口液体製剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、再構成可能な散剤、注射可能な若しくは注入可能な溶液若しくは懸濁液、又は坐剤の形態であってもよい。経口的に投与可能な組成物が一般的に好ましい。

【0066】

経口投与のための錠剤及びカプセル剤は、単位剤形であってもよく、結合剤、充填剤、錠剤形成潤滑剤、崩壊剤、及び許容し得る湿潤剤などの従来の賦形剤を含んでもよい。錠剤は、通常の薬務において周知の方法に従ってコーティングされ得る。

【0067】

経口液体製剤は、例えば、水性若しくは油性の懸濁液、溶液、エマルション、シロップ剤、若しくはエリキシル剤の形態であってもよく、又は使用前に水若しくは他の適切なビヒクルを使用する再構成のための乾燥製剤の形態であってもよい。このような液体製剤は、懸濁剤、乳化剤、非水性ビヒクル（食用油を含んでもよい。）、保存料、及び、所望の場合従来の調味料又は着色料などの従来の添加物を含んでもよい。

【0068】

非経口投与のために、流体単位剤形は、本発明の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び滅菌済みビヒクルを利用して製造される。該化合物は、使用されるビヒクル及び濃度に応じて、ビヒクルに懸濁することができるか又は溶解することができるかのいずれかである。溶液を製造する上で、注射用に該化合物を溶解して、フィルター滅菌した後に、適切なバイアル又はアンブルに充填して密封することができる。有利に、局所麻酔薬、保存料及び緩衝剤などのアジュバントは、ビヒクルに溶解する。安定性を増大させるために、該組成物は、バイアルに充填して真空下で水を除去した後に凍結することができる。非経口懸濁液は、実質的に同じ様式で製造されるが、例外として、該化合物は、溶解される替わりにビヒクルに懸濁され、かつ滅菌が濾過によって達成することができない。該化合物は、酸化エチレンに対する曝露によって滅菌した後に、滅菌済みビヒクルに懸濁することができる。有利に、界面活性剤又は湿潤剤は、該化合物の均一な分布を容易にするために組成物に含まれる。

【0069】

前記組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%～99重量%、好ましくは10重量%～60重量%の活性材料を含んでもよい。上記の障害の治療又は予防において使用される第一～第四の態様において定義した化合物又はその医薬として許容し得る塩の用量は、障害の重度、罹患者の体重、及び他の類似の因子とともに、通常の方法で変動するであろう。しかしながら、一般的な規準として、適切な単位用量は、0.05～1000mg、より適切には1.0～200mgであり得、該単位用量は、1日に2回以上、例えば1日に2回又は3回投与され得る。該治療は、数週間、数ヶ月間、数年間、又は生涯にわたってでさえ継続し得る。

【0070】

本発明のさらなる態様は、0.05～1000mgの第一～第四の態様において定義した化合物又はその医薬として許容し得る塩と、0～3g、より適切には0～2gの少なくとも1つの医薬として許容し得る担体とを含む医薬組成物である。

10

20

30

40

50

## 【0071】

特許及び特許出願を含むがこれらに限定されるわけではない、本明細書において引用されるすべての刊行物は、各個々の刊行物が、完全に示されているかのようにと同じく、引用により本明細書中に組み込まれているよう具体的にかつ個々に示されたかのように、引用により本明細書中に組み込まれている。

## 【0072】

略語：

Ar：アルゴン

aq.：水性

dba.：ジベンジリデンアセトン

10

DCM：ジクロロメタン

DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

DPPF：1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

EDC：塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル(dimethylaminopropyl))カルボジイミド

EtOAc：酢酸エチル

HATU：ヘキサフルオロリン酸0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム

20

HBTU：O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスファート

HOBT：ヒドロキシベンゾトリアゾール

iHex：イソヘキサン

LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析

MS：質量分析

MeCN：アセトニトリル

MDAP：質量配向性自動調製用液体クロマトグラフィー

MeOH：メタノール

rt：室温

30

sat.：飽和した

SCX：強陽イオン交換クロマトグラフィー

SPE：固相抽出

SP4：Biotage-SP4（登録商標）自動精製システム

THF：テトラヒドロフラン

TFA：トリフルオロ酢酸

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>：テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム

h：時間

min：分

40

Boc：t-ブトキシカルボニル

PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>3</sub>：(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(1)

API-ES：大気圧イオン化エレクトロスプレー

## 【実施例】

## 【0073】

第一～第四の態様において定義した確認しているいくつかの化合物の製造を以下に記載する。

下記の手順において、各出発材料の後に中間体に対する引用が典型的に提供される。これは、単に当業者に対する援助のために提供される。該出発材料は必ずしも、引用される

50

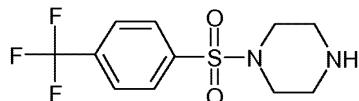
バッチから製造されなくてもよい。

**【0074】**

(説明1)

(1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

**【化13】**



DCM (200mL)における1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(5.00g、26.8mmol)の溶液に、DIPEA (9.85mL、56.4mmol)、次に塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル(7.22g、29.5mmol)を添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。次に、反応混合物を真空下で乾燥するまで減少させて、表題化合物を生じた。

m/z (API-ES) 295 [M+H-100]<sup>+</sup>

1,4-ジオキサン(100mL)における4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルの溶液に、1,4-ジオキサンにおける4M HCl (50mL、200mmol)及び3滴の蒸留水を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。次に、反応混合物を真空下で乾燥するまで減少させた。残渣をDCM (200mL)に溶解し、2M NaOH (50mL)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、不溶性物質を濾過によって除去し、濾液を真空下で乾燥するまで減少させて、表題化合物(6.60g)を淡黄色の固体として生じた。

**【化14】**

m/z (API-ES) 295 [M+H]<sup>+</sup>

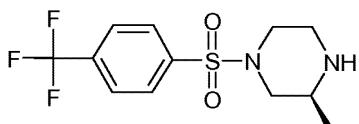
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.89 - 2.98 (m, 4 H), 2.99 - 3.09 (m, 4 H), 3.71 (s, 1 H), 7.77 - 7.85 (m, 2 H), 7.85 - 7.92 (m, 2 H).

**【0075】**

(説明2)

((3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

**【化15】**



DCM (200mL)における(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(5.00g、25.0mmol、供給元Small Molecules Inc.)の溶液に、DIPEA (11.4mL、65.5mmol)及び塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル(5.68g、23.2mmol)を添加した。反応混合物を1時間攪拌した。DCM (200mL)を反応混合物に添加し、該混合物を分離漏斗に移した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で(50mL、2回)、次に、蒸留水で(50mL)洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾過によって除去し、濾液を乾燥するまで回転式蒸発機において蒸発させて、8.90gの白色の固体を与えた。該固体を1,4-ジオキサン(30mL)に溶解し、1,4-ジオキサンにおける4M HCl (10mL)及び数滴の水を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。次に、1,4-ジオキサンにおける4M HCl (20mL)をさらに添加し、反応物を一晩攪拌した。反応混合物を真空下で乾燥するまで蒸発させ、残渣をMeOHに溶解し、SCXカラム(Biotage)に負荷した。カラムをMeOH(2カラム容積)で洗浄し、生成物をMeOHにおける1Mアンモニアで溶出した。LCMSで、MeOH洗浄液に存在する多量の所望の生成物が示されたので、これを回転式蒸発機において乾燥するまで蒸発させた。残渣をEtOAc (100mL)に溶解し、2M HCl水溶液(50mL)で抽出した。水性層を2M NaOH水溶液で、pHが7を超えたままになるまで塩基性化し、EtOAc (100mL)で抽

10

20

30

40

50

出した。有機層を回転式蒸発機で乾燥するまで蒸発させて、表題化合物を白色の固体(4.34g)として生じた。

【化16】

m/z (API-ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1.36 (d, J= 6.6 Hz, 3 H), 2.62 - 2.73 (m, 1 H), 2.85 - 2.97 (m, 1 H), 3.19 - 3.29 (m, 1 H), 3.45 - 3.54 (m, 2 H), 3.80 - 3.95 (m, 2 H), 7.95 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

【0076】

10

((3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジンの代替的な合成：説明2a）

(2S)-2-メチルピペラジン(15g、150mmol)をテトラヒドロフラン(300mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。水酸化ナトリウム(150mL、449mmol)を添加した後、塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル(40g、164mmol)(200mLのTHFに溶解)を滴下して添加し、結果として生じる混合物を1時間攪拌した。塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル(0.06当量、2.2g)をさらに添加し、混合物を10分間攪拌した。混合物をDCM(500mL)及び水(500mL)で希釈し、5分間攪拌した。相を分離し、水性層をDCM(1000mL)で抽出し、有機相を減圧下で濃縮した。残渣を1M HCl(500mL)に取り、抽出した不純物のためにDCMで洗浄した。水性相を3M NaOHでpH=9に塩基性化し、DCM(3×500mL)で抽出し、組み合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物(30g)を与えた。

20

【化17】

m/z (API-ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.94 (t, J = 10.4 Hz, 1H), (td, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.88-3.07 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

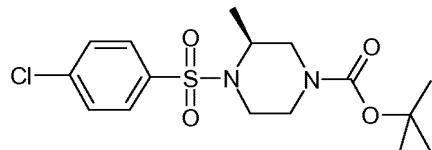
【0077】

30

(説明3)

((3S)-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

【化18】



ピリジン(30mL)における(3S)-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(10.0g、49.9mmol、供給元Aldrich)の溶液に、塩化4-クロロベンゼンスルホニル(12.7g、59.9mmol)を少量ずつ添加した。反応物を室温でアルゴン大気下で2時間攪拌した。次に、反応物を蒸発させ、2N HCl水溶液(70mL)とDCM(80mL)の間に分画した。さらに、水性層をDCM(2×80mL)で抽出し、組み合わせたDCM層を疎水性フリットに通過させ、蒸発させた。生成物を真空下で40℃で18時間乾燥させて、表題化合物を橙色の固体(24.14g)として生じた。

40

## 【化19】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 1.03 (3H, dd, *J*=6.8, 0.4 Hz), 1.43 (9H, s), 3.05 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.10 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.74 (2H, m).

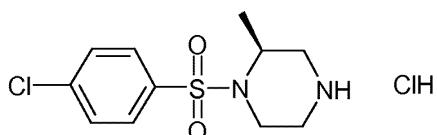
## 【0078】

(説明4)

(塩酸(2S)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルピペラジン)

## 【化20】

10



(3S)-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（説明3に記載されるとおり製造してもよい。）（粗重量24.14g、理論値49.9mol）を1,4-ジオキサンにおける4M HCl（80mL、過剰量）に懸濁し、3時間激しく攪拌した。試料を蒸発させ、ジエチルエーテル（100mL）に懸濁し、焼結物で濾過した。回収した固体を真空中で40℃で18時間乾燥させて、表題化合物を黄色の固体（15.45g）として生じた。

20

## 【化21】

m/z (API-ES) 275 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*4) δ 1.21 (3H, d, *J*=7.0 Hz), 2.91-3.45 (5H, br m), 3.89 (1H, m), 4.38 (1H, m), 7.64 (2H, m), 7.88 (2H, m).

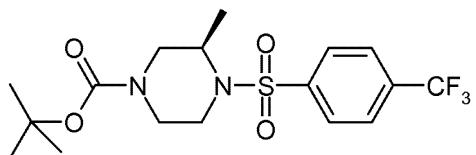
## 【0079】

(説明5)

( (3R)-3-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル )

30

## 【化22】



DCM（30mL）における(3R)-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（1.5g、7.49mmol、供給元Aldrich）の溶液に、DIPEA（1.962mL、11.23mmol）を添加した後、塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル（2.2g、8.99mmol）を室温で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をAr大気下で2時間攪拌した後、1M HCl溶液（75mL）及びDCM（75mL）を添加した。層を分離した後、水性層をDCM（75mL）で再抽出し、有機層を組み合わせ、飽和鹹水溶液（100mL）で洗浄した。次に、有機層を分離し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、乾燥するまで濃縮して、表題化合物（3.39g）を与えた。

40

## 【化23】

m/z (API-ES) 309 [M+H-100]<sup>+</sup>

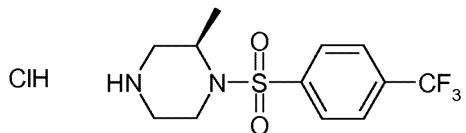
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ ppm 1.03 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 2.65 - 3.22 (m, 3 H), 3.54 - 4.27 (m, 4 H), 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.93 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H).

## 【0080】

50

(説明6)

(塩酸(2R)-2-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)  
【化24】



1,4-ジオキサン (20mL) における (3R)-3-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明5に記載したとおり製造してもよい。) (3.39g、8.30mmol) の溶液に、HCl (1,4-ジオキサンにおける4M) (10.37mL、41.5mmol) を添加し、結果として生じる混合物をAr大気下で16時間攪拌した。ジオキサンにおける4M HClをさらに5mL添加し、混合物を室温で72時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮して、残渣をジエチルエーテルで倍散し、固体を濾過によって回収して、表題化合物 (2.507g) を白色の粉末として与えた。

【化25】

m/z (API-ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

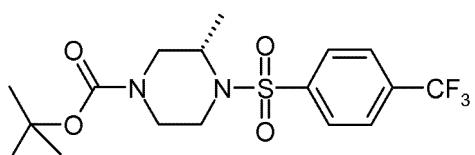
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (d, J=7.0 Hz, 3H), 2.72 - 2.86 (m, 1H), 2.96 (dd, J=13.0, 4.28 Hz, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 2H), 3.26 - 3.34 (m, 1H), 3.70 - 3.84 (m, 1H), 4.16 - 4.32 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 2H), 9.16 (br. s. 2H).

【0081】

(説明7)

((3S)-3-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

【化26】



DCM (50mL) における (3S)-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (2.05g、10.24mmol) の溶液に、DIPEA (2.68mL、15.35mmol) を添加し、混合物を室温で10分間攪拌した後、塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル (3.00g、12.28mmol) を0℃で添加した。結果として生じる混合物をアルゴン大気下で16時間攪拌した後、水 (50mL) 及びDCM (30mL) を添加した。疎水性フリットを使用して層を分離し、有機層を乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (4.4g) を白色の固体として与えた。

【化27】

m/z (API-ES) 309 [M+H-100]<sup>+</sup>

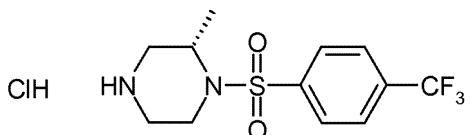
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.03 (d, J=6.7 Hz, 3H) 1.43 (s, 9H) 2.59 - 3.33 (m, 3H) 3.43 - 4.35 (m, 4H) 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2H) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H).

【0082】

(説明8)

(塩酸(2S)-2-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化28】



1,4-ジオキサン (30mL) における (3S)-3-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明7に記載したとおり製造してもよい。) (4.4g、10.77mmol) の溶液に、HCl (1,4-ジオキサンにおける4M) (5.39mL、21.55mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。次に、さらなる部分のHCl (1,4-ジオキサンにおける4M) (16.16mL、64.6mmol) を添加し、混合物をさらに16時間攪拌した。次に、揮発性物質を真空下で除去して、表題化合物 (3.8g) を白色の固体として与えた。

## 【化29】

m/z (API-ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1.20 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 2.95 - 3.25 (m, 3 H)  
3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.56 - 3.77 (m, 1 H) 3.87 - 4.00 (m, 1 H) 4.34 - 4.51 (m, 1 H) 7.94  
(d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=8.2 Hz, 2 H)

10

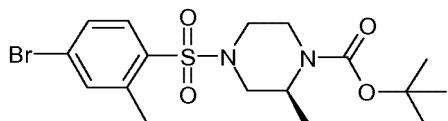
20

## 【0083】

(説明9)

((2S)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化30】



Ar下でのO の無水DCM (25mL) における (2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (2.00g、9.99mmol) 及びDIPEA (2.62mL、14.98mmol) の溶液に、塩化4-ブロモ-2-メチルベンゼンスルホニル (2.96g、10.98mmol) を添加し、結果として生じる黄色の溶液を室温に加温しておいた後、室温で18時間攪拌した。半飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (40mL) を添加した後、水性層をDCM (30mL) で抽出した。組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させた後、真空下で濃縮して、黄色の油 (5.01g) を与えた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ；Flash 40M；線形勾配 (6~50%) イソヘキサンにおけるEtOAc) によって、表題化合物を淡黄色の油 (3.52g) として与えた。

30

## 【化31】

m/z (API-ES) 333 及び 335, 1:1, [M+H-100]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.19 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H),  
2.59 (td, J=12.0, 3.4 Hz, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.78 (dd, J=12.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.11 (td,  
J=12.0, 3.2 Hz, 1 H), 3.44 (dt, J=12.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.59 - 3.65 (m, 1 H), 3.93 (d,  
J=12.0 Hz, 1 H), 4.33 (br. s., 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1 H).

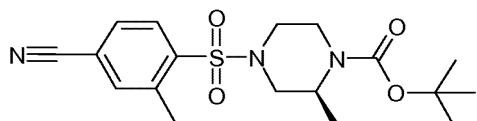
40

## 【0084】

(説明10)

((2S)-4-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化32】



無水DMF (40mL) における(2S)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明9に記載したとおり製造してもよい。) (3.51g、8.10mmol) の溶液を通じてArを0.5時間泡立たせた後、Zn(CN)<sub>2</sub> (0.523g、4.45mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.223g、0.243mmol)、及びDPPF (0.269g、0.486mmol) を添加し、結果として生じる褐色の溶液を120℃でAr下で2.5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、10 真空下で濃縮し、残渣をDCM (100mL) と水 (100mL) の間に分画した。水性層をDCM (2×100mL) で抽出した後、組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させた。濃縮によって、褐色の残渣 (4.31g) を与えた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ；線形勾配 (6~50%) イソヘキサンにおけるEtOAc) によって表題化合物を黄色の固体 (2.88g) として与えた。

## 【化33】

m/z (API-ES) 280 [M+H-100]<sup>+</sup>

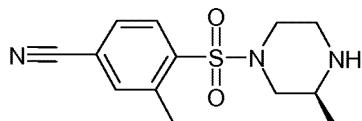
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 2.65 (td, J=12.0, 3.4 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.86 (dd, J=12.0, 4.2 Hz, 1 H), 3.13 (td, J=12.0, 2.8 Hz, 1 H), 3.49 (dt, J=12.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.95 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 4.35 (br. s., 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.96 (d, J=6.8 Hz, 1 H).

## 【0085】

(説明11)

(3-メチル-4-{{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニル}ベンゾニトリル)

## 【化34】



無水DCM (10mL) における(2S)-4-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明10に記載したとおり製造してもよい。) (2.88g、7.59mmol) 及びTFA (10mL、130mmol) の溶液を室温で1時間攪拌した後、真空下で濃縮し、トルエン (25mL) と共に沸させて、褐色の油を与えた。これをDCM (50mL) と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50mL) の間に分画した後、水性層をDCM (50mL) で抽出した。組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させ、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色の油 (2.29g) として与えた。

## 【化35】

m/z (API-ES) 280 [M+H]<sup>+</sup>

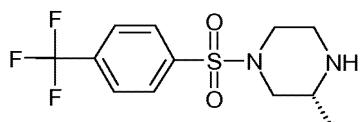
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.06 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.33 (dd, J=11.6, 10.2 Hz, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.69 - 2.75 (td, J=11.5, 3.1 Hz, 1 H), 2.82 - 2.92 (m, 2 H), 3.03 (dt, J=12.1, 2.6 Hz, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.99 (d, J=8.6 Hz, 1 H).

## 【0086】

(説明12)

(3R)-3-メチル-1-{{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン

## 【化36】



DCM (120mL)における(2R)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(2.95g、14.73mmol)の溶液に、DIPEA(5.40mL、30.9mmol)、次に、塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル(3.96g、16.20mmol)を添加した。反応混合物を室温で2.5時間搅拌した後、水(250mL)で洗净し、位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた生成物を1,4-ジオキサン(60mL)に溶解し、1,4-ジオキサンにおける4M HCl水溶液(18.41mL、73.6mmol)で一晩処理した。混合物を真空下で濃縮した後、EtOAc(150mL)に溶解し、2N NaOH水溶液(200mL)で洗净した後、位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空下で濃縮した。次に、生成物をEtOAc(100mL)に溶解し、2M HCl水溶液(2×200mL)で抽出した。2M NaOH水溶液を水性層に塩基性pHになるまで添加した後、生成物をEtOAc(500mL)で抽出した。有機層を位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物(3.76g)を与えた。

## 【化37】

$m/z$  (API-ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.05 (d,  $J=6.4$  Hz, 3 H) 1.93 (t,  $J=10.6$  Hz, 1 H) 2.31 (td,  $J=11.2, 3.4$  Hz, 1 H) 2.86 - 3.08 (m, 3 H) 3.59 - 3.73 (m, 2 H) 7.82 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 7.89 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H).

10

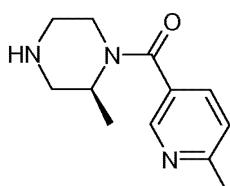
20

## 【0087】

(説明13)

((2S)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン)

## 【化38】



30

DMF(5mL)における(3S)-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(1g、4.99mmol)の溶液に、6-メチル-3-ピリジンカルボン酸(0.685g、0.340mmol)、HOBT·H<sub>2</sub>O(0.765g、4.99mmol)、及びHBTU(1.894g、4.99mmol)を添加した。最終的に、DIPEA(2.62mL、14.98mmol)を添加し、反応混合物を室温で20時間搅拌した。溶媒を蒸発によって除去し、EtOAcを残渣に添加し、溶液を饱和重炭酸ナトリウム及び塩化ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を乾燥するまで蒸発させ、ジオキサン(100mL)に溶解し、ジオキサンにおける4M HCl(15mL)及び水(0.25mL)と共に一晩搅拌した。溶液を乾燥するまで蒸発させ、イオン交換カラム(SCX, Biotage)を使用して精製して、表題化合物を油(1.04g)として与えた。

40

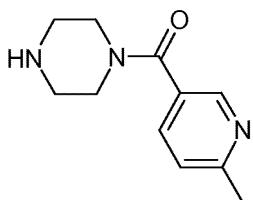
## 【化39】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  ppm 1.36 (dd,  $J=6.8, 1.8$  Hz, 3 H), 2.02 - 3.35 (m, 7 H), 2.60 (s, 3 H), 7.22 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J=8.0, 2.3$  Hz, 1 H), 8.53 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H).

(説明14)

(1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン)

## 【化40】



該化合物を説明13の化合物と同様の様式で製造した。

## 【化41】

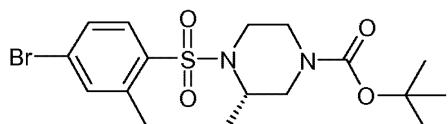
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.60 (s, 3H), 2.8-3.1 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H). 10

## 【0088】

(説明15)

((3S)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)スルホニル]-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化42】



Ar下の0°での無水DCM (25mL)における(3S)-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (2.00g、9.99mmol)及びDIPEA (2.62mL、15.0mmol)の溶液に、塩化4-ブロモ-2-メチルベンゼンスルホニル (2.96g、11.0mmol)を添加し、結果として生じる黄色の溶液を室温に加温しておいた後、室温で90分間攪拌した。半飽和NH<sub>4</sub>Cl (25mL)を添加した後、水性層をDCM (20mL)で抽出した。組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させた後、真空下で濃縮して、淡黄色の油 (4.99g)を与えた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ; Flash 40M; 線形勾配 (6~50%) イソヘキサンにおけるEtOAc)によって、表題化合物を粘性のある透明な油 (4.46g)として与えた。30

## 【化43】

m/z (API-ES) 333及び335 [M+H-100]<sup>+</sup>

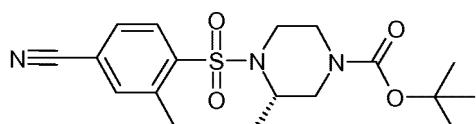
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 2.56 (s, 3 H), 2.69 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.12 (m, 1 H), 3.20 (td, J = 12.8 及び 3.3 Hz, 1 H), 3.37 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.78 - 4.06 (m, 3 H), 7.47 (s, 2 H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

## 【0089】

(説明16)

((3S)-4-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化44】



無水DMF (40mL)における(3S)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)スルホニル]-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明15に記載したとおり製造してもよい。) (4.32g、9.98mmol)の溶液を通じてArを30分間泡立たせた後、Zn(CN)<sub>2</sub> (0.645g、5. 40

49mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.274g、0.299mmol)、及びDPPF(0.332g、0.599mmol)を添加し、結果として生じる褐色の溶液を120℃でAr下で40分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮し、残渣をDCM(50mL)と半飽和鹹水(50mL)の間に分画した。水性層をDCM(2×50mL)で抽出した後、組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させた。真空下での濃縮によって、褐色の残渣(5.75g)を与えた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ；Flash 40M；線形勾配(6~50%)ヘキサンにおけるEtOAc)によって、表題化合物を白色の固体(3.71g)として与えた。

## 【化45】

m/z (API-ES) 280 [M+H-100]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 2.62 (s, 3 H), 2.70 - 2.90 (m, 1 H), 2.94 - 3.14 (m, 1 H), 3.23 (td, *J* = 12.8 及び 3.2 Hz, 1 H), 3.41 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.80 - 4.19 (m, 3 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H)

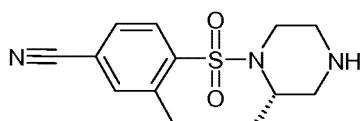
10

## 【0090】

(説明17)

(3-メチル-4-{[(2S)-2-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル}ベンゾニトリル)

## 【化46】



20

無水DCM(15mL)における(3S)-4-{[(4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-3-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(説明16に記載したとおり製造してもよい。)(3.71g、9.78mmol)及びTFA(5.00mL、64.9mmol)の溶液を室温で1時間攪拌した後、真空下で濃縮し、トルエン(25mL)と共に沸させた。残渣をMeOH(20mL)に溶解し、SCX-カートリッジ(50g)に添加し、MeOHで洗浄した。生成物をMeOHにおける2M NH<sub>3</sub>で溶出し；真空下での濃縮によって、表題化合物を白色の固体(2.50g)として与えた。

## 【化47】

30

m/z (API-ES) 280 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.66 (td, *J* = 11.9 及び 3.9 Hz, 1 H), 2.79 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 2.94 (dd, *J* = 12.3 及び 3.5 Hz, 2 H), 3.24 (td, *J* = 11.6 及び 3.0 Hz, 1 H), 3.27 - 3.33 (m, 1 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H)

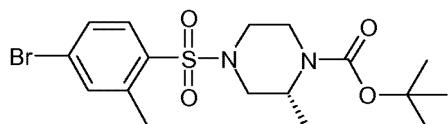
## 【0091】

(説明18)

40

(2R)-4-{[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化48】



Ar下での0℃の無水DCM(25mL)における(2R)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(2.00g、9.99mmol)及びDIPEA(2.62mL、15.0mmol)の溶液に、塩化4-ブロ

50

モ-2-メチルベンゼンスルホニル (2.96g、11.0mmol) を添加し、結果として生じる淡黄色の溶液を0℃で1時間攪拌した。半飽和NH<sub>4</sub>Cl (20mL) を添加した後、水性層をDCM (30mL) で抽出した。組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させた後、真空下で濃縮して、黄色の油 (5.12g) を与えた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ；Flash 40M；線形勾配 (6~50%) イソヘキサンにおけるEtOAc) によって、表題化合物を透明な粘性のある油 (4.34g) として与えた。

## 【化49】

m/z (API-ES) 333 及び 335 [M+H-100]<sup>+</sup>

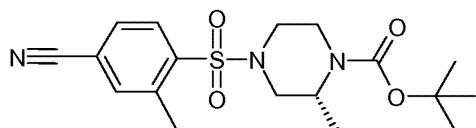
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H),  
2.59 (td, J = 12.0, 3.2 Hz, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.78 (dd, J = 11.9, 3.8 Hz, 1 H), 3.11  
(td, J = 12.9, 3.5 Hz, 1 H), 3.44 (dt, J = 11.9, 1.9 Hz, 1 H), 3.62 (ddt, J = 11.8, 3.5, 1.8  
Hz, 1 H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.72  
(d, J = 8.4 Hz, 1 H).

## 【0092】

(説明19)

((2R)-4-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化50】



無水DMF (40mL) における(2R)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明18に記載したとおり製造してもよい。) (4.34g、10.0mmol) の溶液を通じてArを30分間泡立たせた後、Zn(CN)<sub>2</sub> (0.647g、5.51mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.275g、0.300mmol)、及びDPPF (0.333g、0.601mmol) を添加し、結果として生じる褐色の溶液をAr下で120℃で1時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮し、残渣をDCM (100mL) と水 (100mL) の間に分画した。水性層をDCM (2×50mL) で抽出した後、組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させた。濃縮によって褐色の残渣を与え、該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ；Flash 40M；線形勾配 (8~66%) イソヘキサンにおけるEtOAc) によって精製して、表題化合物を粘性のある淡黄色の油 (3.42g) として与えた。

## 【化51】

m/z (API-ES) 280 [M+H-100]<sup>+</sup>

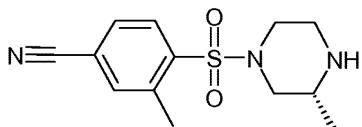
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H),  
2.65 (td, J = 12.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.85 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 1 H), 3.12  
(td, J = 13.0, 3.5 Hz, 1 H), 3.48 (dt, J = 12.0, 1.9 Hz, 1 H), 3.66 (ddt, J = 11.9, 3.5, 1.8  
Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.96  
(d, J = 8.6 Hz, 1 H).

## 【0093】

(説明20)

(3-メチル-4-{{(3R)-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニル}ベンゾニトリル)

## 【化52】



無水DCM (10mL) における(2R)-4-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明19に記載したとおり製造してもよい。) (3.24g、8.54mmol) 及びTFA (7.00mL、91.0mmol) の溶液を室温で1時間攪拌した後、真空下で濃縮し、トルエン (25mL) と共に沸させて、橙色の油を与えた。これをMeOH (10mL) に再度溶解した後、SCX-2カートリッジ (50g) に適用し、MeOHで洗浄した。生成物をMeOHにおける2M NH<sub>3</sub>で溶出し；真空下での濃縮によって、表題化合物を淡橙色の油 (8.17mmol) として与えた。

## 【化53】

m/z (API-ES) 280 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 2.30 (dd, J = 11.7, 10.4 Hz, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.70 (td, J = 11.6, 3.1 Hz, 1 H), 2.81 - 2.88 (m, 1 H), 2.89 (td, J = 11.5, 3.1 Hz, 1 H), 3.04 (dt, J = 12.1, 2.5 Hz, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 7.60 - 7.64 (m, 2 H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1 H).

10

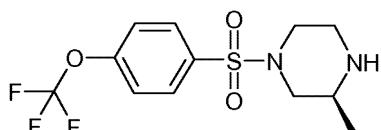
20

## 【0094】

(説明21)

((3S)-3-メチル-1-((4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)スルホニル)ピペラジン)

## 【化54】



30

DCM (200mL) における塩化4-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼンスルホニル (3.25g、12.48mmol)、(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (2.5g、12.48mmol)、及びDIPEA (4.58mL、26.2mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、次に鹹水で洗浄した。有機層を真空下で濃縮した後、ジオキサン (200mL) に再度溶解した。ジオキサンにおけるHClの4M溶液 (20mL) 及び水 (0.5mL) を添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、SCX-2カートリッジ (20g) に適用し、MeOHで洗浄し、MeOHにおける0.5M NH<sub>3</sub>で溶出し；真空下での濃縮によって、表題化合物を白色の固体 (2.56g) として与えた。

## 【化55】

40

m/z (API-ES) 325[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.93 (t, J = 10.6 Hz, 1 H), 2.31 (td, J = 11.2, 3.4 Hz, 1 H), 2.86 - 3.07 (m, 3 H), 3.58 - 3.68 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.77 - 7.84 (m, 2 H)

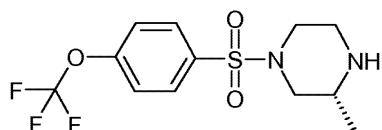
## 【0095】

(説明22)

((3R)-3-メチル-1-((4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)スルホニル)ピペラジン)

50

## 【化56】



DCM (200mL)における(2R)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(2.00g、9.99mmol)の溶液に、DIPEA(3.66mL、20.97mmol)、次に塩化4-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼンスルホニル(1.69mL、9.99mmol)を添加し、結果として生じる混合物を室温で90分間攪拌した。次に、反応混合物を真空中で濃縮し、1,4-ジオキサン(100mL)に再度溶解した。1,4-ジオキサンにおけるHClの4M溶液(100mL、400mmol)及び数滴の蒸留水を添加し、混合物を3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM(200mL)において再度溶解し、2MのNaOH水溶液(2×50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をエーテルに溶解し、真空中で濃縮した。油をMeOH(150mL)に溶解し、SCXカートリッジ(50g)に適用し、該カートリッジをMeOH、DCM、次にMeOHで洗浄した。生成物をカラムからメタノールにおける2Mアンモニア、DCM、再度メタノールにおける2Mアンモニアで溶出し；真空中での濃縮によって表題化合物を黄色の透明な油(2.92g)として与えた。  
10

## 【化57】

m/z (API-ES) 325 [M+H]<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.93 (t, J = 10.6 Hz, 1 H), 2.31 (td, J = 11.2, 3.5 Hz, 1 H), 2.86 - 3.07 (m, 3 H), 3.58 - 3.69 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.77 - 7.85 (m, 2 H)

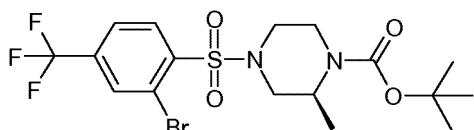
## 【0096】

(説明23)

(2S)-4-{{[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化58】

30



Ar下の0の無水DCM(60mL)における(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(1.20g、5.99mmol)及びDIPEA(5.45mL、31.2mmol)の溶液に、塩化2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル(2.04g、6.29mmol)を添加し、結果として生じる透明な溶液を0で2時間攪拌した。EtOAc(100mL)及び飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)を添加し、層を分離した後、有機層を2M HCl水溶液(100mL)で洗浄し、疎水性フリットに通過させた。溶媒を除去して、表題化合物(2.36g)が残った。  
40

## 【化59】

m/z (API-ES) 387 及び 389 [M+H-100]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.02 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 2.83 (td, J=12.3, 3.4 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J=12.6, 3.8 Hz, 1 H), 3.07 (td, J=12.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.45 (d, J=12.6 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 7.99 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=1.1 Hz, 1 H)

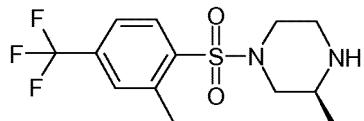
50

## 【0097】

(説明24)

((3S)-3-メチル-1-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化60】



1,4-ジオキサン (43mL) における(2S)-4-{[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明23に記載したとおり製造してもよい。) (1.00g、2.05mmol)、炭酸カリウム (0.737g、5.34mmol) の溶液を5分間攪拌した後、トリメチルボロキシン (0.743mL、5.34mmol) 及びPd( $\text{Ph}_3\text{P}$ )<sub>4</sub> (0.403g、0.349mmol) を添加し、反応混合物を100℃で一晩加熱した。EtOAc (100mL) を添加した後、混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (100mL)、水 (100mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ；線形勾配 (0~20%) イソヘキサンにおけるEtOAc) によって、(2S)-2-メチル-4-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (0.785g) を与えた。

該材料をDCM (10mL) 及び1,4-ジオキサン (3mL) に再度溶解した後、ジオキサンにおけるHCl (5当量) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液 (20mL) 及びEtOAc (20mL) を添加し、有機相を重炭酸ナトリウム水溶液 (2×10mL)、鹹水 (10mL) で洗浄し、疎水性フリットを使用して乾燥させた。溶媒を真空下で除去した。残渣をDCM (10mL) 及び1,4-ジオキサン (3mL) に再度溶解した後、1,4-ジオキサンにおける4M HCl (6.97mL、27.9mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させて、表題化合物 (0.615g) を塩酸塩として与えた。

## 【化61】

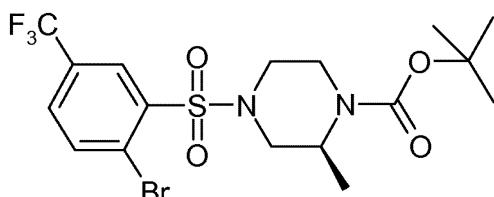
m/z (API-ES) 323 [M+H]<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.77 (dd,*J*=12.8, 10.5 Hz, 1 H), 2.93 - 3.11 (m, 2 H), 3.29 - 3.39 (m, 2 H), 3.63 - 3.75 (m, 2 H),7.84 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 9.18 (br. s., 2 H)

## 【0098】

(説明25)

((2S)-4-{[2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化62】



ジクロロメタン (40mL) における(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (1.18g、4.98mmol) の溶液に、DIPEA (2.70mL、15.45mmol)、次に塩化2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル (1.613g、4.98mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間20分攪拌した。次に、反応混合物を水 (50mL) で洗浄し、位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗表題化合物 (2.5g) を与え、該化合物を次の工程に直接使用した。

10

20

30

40

50

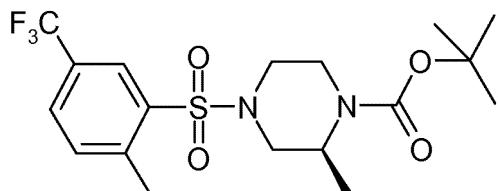
m/z (API-ES) 387 + 389 (1:1) [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>

【0099】

(説明26)

((2S)-2-メチル-4-{[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

【化63】



10

1,4-ジオキサン (80mL) における(2S)-4-{[2-プロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明25に記載したとおり製造してもよい。) (2.5g、5.13mmol)、炭酸カリウム (1.134g、8.21mmol) を5分間攪拌した後、トリメチルボロキシン (1.142mL、8.21mmol) 及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.593g、0.513mmol) を添加し、反応混合物を100℃で1.5時間加熱した。さらなるトリメチルボロキシン (0.5mL) を添加し、反応混合物を30分間加熱した後、一晩冷却しておいた。

混合物を真空下で濃縮した後、EtOAc (120mL) を添加し、200mLの水で洗浄し、位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。

20

0 : 100 ~ 30 : 70のEtOAc : イソヘキサンの勾配を使用するBiotage (40+Mシリカカラム) を介して、粗材料 (2.8g) を精製した。所望の画分を回収し、真空下で濃縮して、表題化合物 (2.1g) を与えた。

m/z (API-ES) 323 [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>

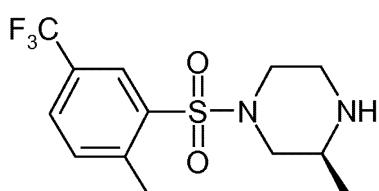
【0100】

(説明27)

((3S)-3-メチル-1-{[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

【化64】

30



1,4-ジオキサン (50mL) における(2S)-2-メチル-4-{[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明26に記載したとおり製造してもよい。) (2.1g、4.97mmol) を、ジオキサンにおける4M HCl (6.21mL、24.85mmol) によって処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSによって、出発材料と期待される生成物との間に1:1の比を示した。ジオキサンにおける4M HCl (6.21mL、24.85mmol) を添加し、反応混合物を4時間攪拌した。LCMSによって、約10%の残余出発材料を示した。ジオキサンにおける4M HCl (6.21mL、24.85mmol) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。次に、反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAc (100mL) に溶解し、2N HCl (3 × 75mL) で抽出した。塩基性になるまで2N NaOHを該水性層に添加した後、EtOAcで生成物を抽出し、位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空下で濃縮し、表題化合物 (1.16g) を与えた。

40

m/z (API-ES) 323 [M+H]<sup>+</sup>

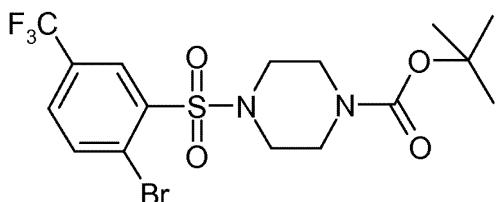
【0101】

(説明28)

50

(4-{[2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

## 【化65】



10

DCM (40mL)における1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (1g、5.37mmol)の溶液に、DIPEA (1.969mL、11.28mmol)、次に、塩化2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル (1.737g、5.37mmol)を添加した。混合物を室温で1時間20分攪拌した後、水 (50mL)で洗浄し、位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をMeOHに溶解し、10gのSCXカートリッジを通じて溶出し (MeOHによる溶出)、真空中で濃縮して、2.59gを与えた。

m/z (API-ES) 373 + 375 (1:1) [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>

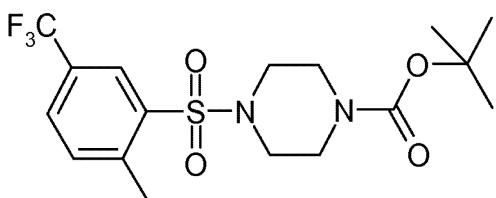
## 【0102】

(説明29)

(4-{[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル)

20

## 【化66】



ジオキサン (80mL)における4-{[2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (説明28に記載したとおり製造してもよい。) (2.59g、5.47mmol)、炭酸カリウム (1.513g、10.94mmol)を5分間攪拌した後、トリメチルボロキシン (1.523mL、10.94mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.632g、0.547mmol)を添加し、反応混合物を100℃で1.5時間加熱した。さらなるトリメチルボロキシン (0.5mL)を添加し、混合物を100℃で30分間加熱した後、一晩冷却しておいた。混合物を真空中で濃縮した後、EtOAc (150mL)を添加し、200mLの水で洗浄し、位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。10 : 90~30 : 70のEtOAc : イソヘキサンの勾配を使用するBiotage (40+Mシリカカラム)を介して、粗材料 (3.1g)を精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.1g)を与えた。

30

m/z (API-ES) 309 [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>

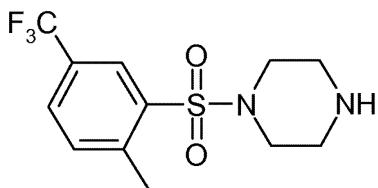
40

## 【0103】

(説明30)

(1-{[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化67】



1,4-ジオキサン(50mL)における4-{[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(説明29に記載したとおり製造してもよい。)(2.1g、5.14mmol)を、ジオキサンにおける4M HCl(6.43mL、25.7mmol)によって処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSによって、出発材料と生成物の混合物を示したので、ジオキサンにおける4M HClを8mL添加した。LCMSによって、2時間後になおもいくらかの出発材料を示したので、ジオキサンにおける4M HClを5mL添加した。LCMSによって、2時間後に微量の出発材料を示した。反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAc(70mL)に溶解し、2N HCl(3×80mL)で抽出した。2N NaOHを水性層に塩基性になるまで添加した後、生成物をEtOAcで抽出し、位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物(1.38g)を与えた。

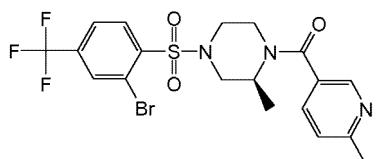
m/z (API-ES) 309 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0104】

(説明31)

((2S)-4-{[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン)

## 【化68】



DCM(10mL)における(2S)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン(説明13に記載したとおり製造してもよい。)(200mg、0.912mmol)の溶液に、塩化2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル(295mg、0.912mmol)、次にDIPEA(0.159mL、0.912mmol)を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌しておいた。溶媒を蒸発によって除去し、粗残渣をDCM(30mL)に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム(40mL)で洗浄し、乾燥させ(疎水性フリット)、真空下で蒸発させた。20:80~100:0のEtOAc:イソヘキサンの勾配を使用するシリカクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。所望の画分を組み合わせ、真空下で濃縮して、表題化合物(216mg)を与えた。

## 【化69】

m/z (API-ES) 506 + 508 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.88 (td, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.9-4.8 (brm, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H)

## 【0105】

(説明32)

(1-{[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-4-[(6-メチル-3-ピリ

10

20

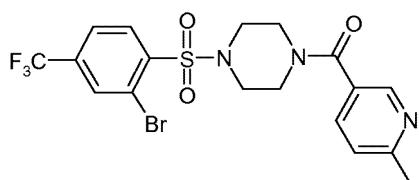
30

40

50

ジニル)カルボニル]ピペラジン)

【化70】



該化合物を説明31の化合物と類似の様式で、相応の反応物を使用して製造した。

m/z (API-ES) 492+494 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>

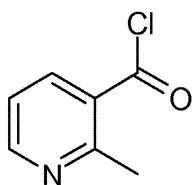
10

【0106】

(説明33)

(塩化2-メチル-3-ピリジンカルボニル)

【化71】



20

2-メチル-3-ピリジンカルボン酸(20g、146mmol)を塩化チオニル(60mL、822mmol)に溶解し、室温で24時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、表題化合物を白色の固体(28.1g、146mmol)として得た。MeOHにおける試料をクエンチすることによって塩化アシルをチェックし、LCMSによって、メチルエステル誘導体を示した。

{[M+H]<sup>+</sup>=152}

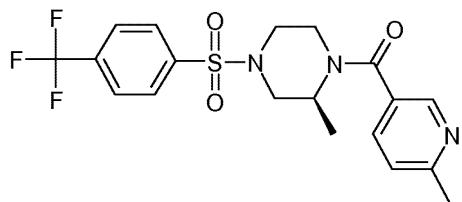
【0107】

(実施例1)

(2S)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

【化72】

30



DMF(5mL)における(3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(説明2)(100mg、0.324mmol)の溶液に、DIPEA(0.170mL、0.973mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O(49.7mg、0.324mmol)、HBTU(123mg、0.324mmol)、及び6-メチル-3-ピリジンカルボン酸(44.5mg、0.324mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させ、DCM(50mL)を添加し、溶液をNaHCO<sub>3</sub>(5mL×2)で洗浄した。有機層を乾燥した硫酸マグネシウム上で乾燥させ、該硫酸マグネシウムを濾過によって除去し、濾液を真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣の油を1:1のMeCN:DMSO(1.8mL)に溶解し、2つのバッチにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣をトルエンと共に沸させて、残りの水をすべて除去して、表題化合物(86mg)を生じた。

40

## 【化73】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.42 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.56-2.58 (m, 5 H) 3.28 - 3.47 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 3.72 - 3.83 (m, 1 H) 3.82 - 4.93 (m, 2 H) 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 4 H) 8.44 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

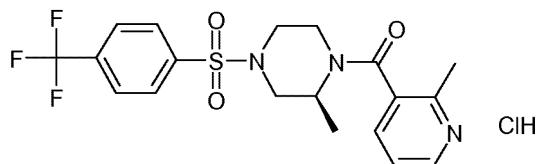
## 【0108】

(実施例2)

10

( 塩酸(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン )

## 【化74】



DMF (5mL) における (3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2) (100mg、0.324mmol) の溶液に、2-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (44.5mg、0.324mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O (49.7mg、0.324mmol)、及びHATU (123mg、0.324mmol) を添加した。最終的に、DIPEA (0.170mL、0.973mmol) を添加し、反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、MDAP精製によって表題化合物をギ酸塩として生じた。該ギ酸塩を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に懸濁し、遊離塩基をDCMへと抽出した。蒸発によって、遊離塩基を明黄色の油として生じた。該油を1M HClエーテル溶液で処理して、表題化合物 (118mg) をクリーム色の粉末として生じた。

20

## 【化75】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) (遊離塩基のNMR;回転異性体混合物) δ ppm 1.28 - 1.53 (m, 3 H), 1.98 (br. s., 1 H), 2.16 - 2.64 (m, 4 H), 3.17 - 3.33 (m, 1 H), 3.38 - 3.98 (m, 3 H), 4.61 - 4.75 (m, 0.5 H), 4.99 - 5.15 (m, 0.5 H), 7.10 - 7.23 (m, 1 H), 7.31 - 7.52 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.47 - 8.59 (m, 1 H).

## 【0109】

((2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-ピペラジンの代替的合成：)

(実施例2a)

(3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2又は2aに記載したとおり製造してもよい。) (30g、97mmol) をテトラヒドロフラン (300mL) に溶解した後、3M水酸化ナトリウム (97mL、292mmol) を0°で滴下して添加し、反応物を10分間攪拌した。塩化2-メチル-3-ピリジンカルボニル (説明33に記載したとおり製造してもよい。) (26.2g、136mmol) を少量ずつ添加し、結果として生じる混合物を室温で10分間攪拌した。減圧下でTHFを混合物から除去し、結果として生じる懸濁液をDCM (2 × 300mL) で抽出した。有機相を鹹水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (39.9g) を与えた。

40

## 【化76】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

NMRは回転異性体混合物を示す:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.33-1.50 (m, 3H), 2.20-2.62 (m, 5H), 3.27 (m, 1H), 3.45-3.97 (m, 3H), 4.70 + 5.10 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.56 (m, 1H).

## 【0110】

(実施例2b)

10

(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例2又は2aに記載したとおり製造してもよい。)(39.9mg、93mmol)をジエチルエーテル(500mL)に溶解した。エーテルにおける1.0M HCl(103mL、103mmol)を滴下して添加し(固体を溶液で粉碎した。)、混合物を20分間攪拌した。白色の固体を濾過によって回収し、真空下で70℃で36時間乾燥させて、表題化合物(41.48g)を塩酸塩として与えた。

## 【化77】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

NMRは回転異性体混合物を示す:

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.19-1.34 (m, 3H), 2.36-2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 1H), 3.49-3.63 (m, 1H), 3.65-3.84 (m, 1H), 4.44 + 4.85 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.88-8.21 (m, 1H), 8.68-8.73 (m, 1H).

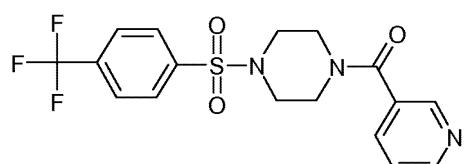
## 【0111】

(実施例3)

(1-(3-ピリジニルカルボニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化78】

30



DMF(5mL)における1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル)ピペラジン(説明1)(100mg)(0.340mmol)の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O(52.0mg、0.340mmol)、HBTU(129mg、0.340mmol)、3-ピリジンカルボン酸(41.8mg、0.340mmol)、及びDIPEA(0.178mL、1.019mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を100mLの丸底フラスコに移し、真空下で乾燥するまで減少させた。残渣をDCM(50mL)に溶解し、分離漏斗に移した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(5mL)で2回洗浄した。有機層を回収し、乾燥した硫酸マグネシウムで乾燥させた。固体を濾過によって除去し、濾液を250mLの丸底フラスコに回収し、真空下で乾燥するまで減少させた。

40

次に、残渣を1.8mLの1:1のMeCN:DMSOに溶解し、2つのバッヂにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を250mLの丸底フラスコにおいて組み合わせ、真空下で減少させて、表題化合物(63mg)を生じた。

## 【化79】

m/z (API-ES) 400 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.11 (br. s., 4 H), 3.38 - 4.15 (m, 4 H), 7.37 (ddd, J=7.8, 4.9, 0.7 Hz, 1 H), 7.71 (dt, J=7.9, 1.93 Hz, 1 H), 7.80 - 7.95 (m, 4 H), 8.59 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H).

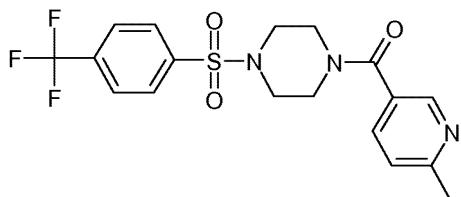
## 【0112】

(実施例4)

(1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

10

## 【化80】



DMF (5mL) における1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]ピペラジン (説明1) (100mg、0.340mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (52.0mg、0.340mmol)、HBTU (129mg、0.340mmol)、6-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (46.6mg、0.340mmol)、及びDIPEA (0.18mL、1.02mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を100mLの丸底フラスコに移し、真空下で乾燥するまで減少させた。残渣をDCM (50mL) に溶解し、分離漏斗に移した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (5mL) で2回洗浄した。有機層を回収し、乾燥した硫酸マグネシウムで乾燥させた。固体を濾過により除去し、濾液を250mLの丸底フラスコに回収し、真空下で乾燥するまで減少させた。次に、残渣を1.8mLの1:1のMeCN:DMSOに溶解し、2つのバッチにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を250mL丸底フラスコにおいて組み合わせ、真空下で減少させて、表題化合物 (69mg) を生じた。

20

## 【化81】

m/z (API-ES) 414 [M+H]<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.59 (s, 3 H), 3.09 (m, 4 H), 3.40 - 4.08 (m, 4 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.47 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

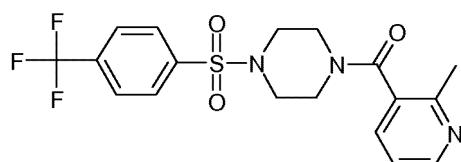
## 【0113】

(実施例5)

(1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化82】

40



DMF (5mL) における1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]ピペラジン (説明1) (100mg、0.340mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (52.0mg、0.340mmol)、HBTU (129mg、0.340mmol)、2-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (46.6mg、0.340mmol)、及びDIPEA (0.178mL、1.019mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。

反応混合物を100mLの丸底フラスコに移し、真空下で乾燥するまで減少させた。残渣をD

50

CM (50mL) に溶解し、分離漏斗に移した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (5mL) で2回洗浄した。有機層を回収し、乾燥した硫酸マグネシウムで乾燥させた。固体を濾過により除去し、濾液を250mLの丸底フラスコに回収し、真空下で乾燥するまで減少させた。

次に、残渣を1.8mLの1:1のMeCN:DMSOに溶解し、2つのバッヂにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を250mLの丸底フラスコにおいて組み合わせ、真空下で減少させて、表題化合物 (107mg) を生じた。

【化83】

m/z (API-ES) 414 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.45 (s, 3 H), 2.83 - 3.43 (m, 6 H),

10

3.75 - 4.12 (m, 2 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 7.41 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.81 - 7.93

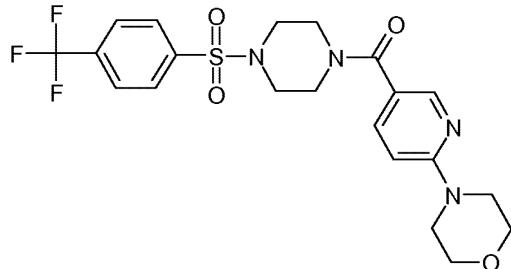
(m, 4 H), 8.55 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1 H).

【0114】

(実施例6)

(4-{5-[(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジニル}モルフォリン)

【化84】



20

DMF (5mL) における1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明1) (80mg、0.272mmol) の溶液に、6-(4-モルフォリニル)-3-ピリジンカルボン酸 (56.6mg、0.272mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O (41.6mg、0.272mmol)、HBTU (103mg、0.272mmol)、及びDIPEA (0.142mL、0.816mmol) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。DMFを真空下で蒸発させた後、5mLのDCMを添加し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5mL) で洗浄し、位相分離法にてトリッジ上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗材料を1:1のMeCN:DMSOに溶解し、MDAPによって精製した。所望の画分を回収し、真空下で濃縮して、表題化合物 (103mg) を与えた。

30

【化85】

m/z (API-ES) 485 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.01 - 3.15 (m, 4 H), 3.53 - 3.62 (m, 4

H), 3.70 - 3.79 (m, 4 H), 3.79 - 3.85 (m, 4 H), 6.60 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=8.9,

2.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 8.19 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

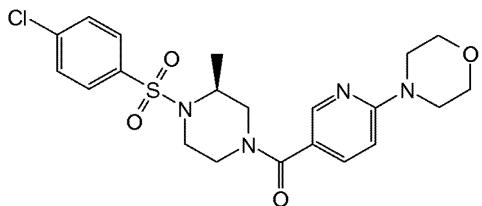
40

【0115】

(実施例7)

(4-[5-((3S)-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジニル)モルフォリン)

## 【化 8 6】



DCM (5mL) における塩酸(2S)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルピペラジン (説明4) (105mg、0.338mmol)、EDC (71.3mg、0.372mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O (56.9mg、0.37 10 mmol)、及び6-(4-モルフォリニル)-3-ピリジンカルボン酸 (77mg、0.372mmol) の懸濁液に、N-エチルモルフォリン (0.090mL、0.710mmol) を添加した。反応物を大気温で18時間攪拌した。反応物に水 (3mL) を添加し、疎水性フリットを介して有機層を回収した。有機層の容積をおよそ2mLに減少させた後、シリカSP4クロマトグラフィーカートリッジに負荷した。カートリッジを、イソヘキサンにおける60%酢酸エチルから酢酸エチルへの勾配、次に酢酸エチルを使用して溶出処理した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空中で減少させて、表題化合物を白色の固体 (88mg) として生じた。

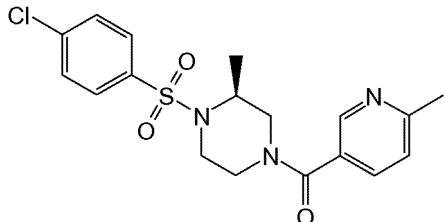
m/z (API-ES) 465 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 1 1 6】

(実施例8)

((2S)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン)

## 【化 8 7】



DCM (5mL) における塩酸(2S)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルピペラジン (説明4) (105mg、0.338mmol)、EDC (71.2mg、0.371mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O (56.9mg、0.37 1mmol)、及び6-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (51.0mg、0.372mmol) の懸濁液に、N-エチルモルフォリン (0.090mL、0.710mmol) を添加した。反応物を大気温で18時間攪拌した。反応物に水 (3mL) を添加し、疎水性フリットを介して有機層を回収した。有機層の容積をおよそ2mLに減少させた後、シリカSP4クロマトグラフィーカートリッジに負荷した。カートリッジを酢酸エチル、次に、エチルにおける0~10% (ジクロロメタンにおける20%メタノール) の勾配で溶出処理した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空中で減少させて、表題化合物を白色の固体 (55mg) として生じた。

## 【化 8 8】

m/z (API-ES) 394 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.0 (br s, 3 H), 2.6 (s, 3 H), 3.2 (br s, 2 H), 3.7 (br s, 2 H), 4.0-4.8 (br m, 3 H), 7.2 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.7 (m, 2 H), 8.5 (d, J=1.5 Hz, 1 H)

## 【0 1 1 7】

(実施例9)

((2R)-2-メチル-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジンギ酸塩)

10

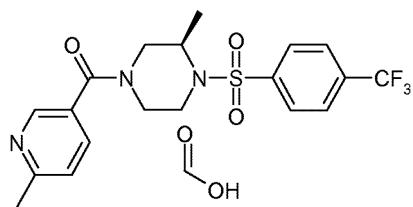
20

30

40

50

## 【化89】



DCM (2.00mL)における6-メチル-3-ピリジンカルボン酸(47.7mg、0.348mmol)の溶液に、HATU(132mg、0.348mmol)及びDIPEA(0.152mL、0.870mmol)を添加し、混合物を15分間攪拌した後、DMF(2mL)における塩酸(2R)-2-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(説明6)(100mg、0.290mmol)を添加した。結果として生じる混合物を室温で16時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣をDMSOに取り、MDAPによって精製した。回収した画分を真空中で濃縮し、イソヘキサンで倍散して、表題化合物(77.7mg)を白色の固体として与えた。

## 【化90】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

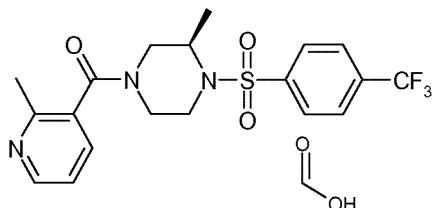
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 回転異性体混合物 δ ppm 0.74 - 1.17 (m, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.73 - 3.09 (m, 1 H), 3.34 - 4.56 (m, 6 H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.68 - 7.94 (m, 1 H), 7.95 - 8.10 (m, 4 H), 8.41 - 8.64 (m, 1 H).

## 【0118】

(実施例10)

( (2R)-2-メチル-4-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジンギ酸塩)

## 【化91】



DCM (2.000mL)における2-メチル-3-ピリジンカルボン酸(47.7mg、0.348mmol)の溶液に、HATU(132mg、0.348mmol)及びDIPEA(0.152mL、0.870mmol)を添加し、混合物を15分間攪拌した後、DMF(2mL)における塩酸(2R)-2-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(説明6)(100mg、0.290mmol)を添加した。結果として生じる混合物を室温で16時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣をDMSOに取り、逆相MDAPによって精製した。回収した画分を真空中で濃縮して、表題化合物(80.7mg)を白色の固体として与えた。

## 【化92】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 回転異性体混合物 δ ppm 0.79 - 1.10 (m, 3 H), 2.23 - 2.48 (m, 3 H), 2.80 - 2.96 (m, 1 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 3.19 - 3.33 (m, 1 H), 3.54 - 3.81 (m, 2 H), 3.97 - 4.49 (m, 2 H), 7.26 - 7.43 (m, 1 H), 7.60 - 7.87 (m, 1 H), 7.93 - 8.12 (m, 4 H), 8.55 (td, J=5.1, 1.4 Hz, 1 H).

## 【0119】

10

20

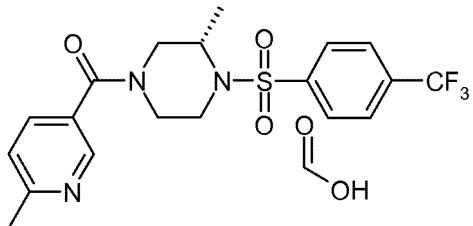
30

40

50

## (実施例11)

( (2S)-2-メチル-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジンギ酸塩)  
【化93】



10

THF (5mL) における塩酸(2S)-2-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明8) (100mg、0.270mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (41.3mg、0.270mmol)、HBTU (102mg、0.270mmol)、及び6-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (40.7mg、0.297mmol) を添加した。混合物を5分間攪拌した後、DIPEA (0.118mL、0.674mmol) を添加し、結果として生じる溶液を室温で16時間攪拌した。次に、混合物を濃縮し、残渣をDCM (10mL) と水 (10mL) の間に分画し、疎水性フリットを使用して層を分離した後、有機層を乾燥するまで濃縮して粗材料をDMSOに溶解し、MDAPによって精製して、表題化合物 (100.2mg) を無色の油として与え、該油は静置で凝固した。

## 【化94】

20

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.04 (br. s., 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.85 - 3.41 (m, 4 H), 3.62 - 3.84 (m, 1 H), 3.91 - 4.92 (m, 2 H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=8.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 8.52 (s, 1 H).

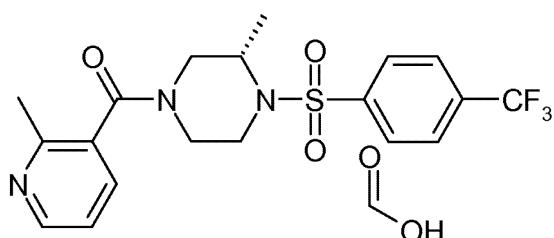
## 【0120】

## (実施例12)

( (2S)-2-メチル-4-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジンギ酸塩)

30

## 【化95】



THF (5mL) における塩酸(2S)-2-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明8) (100mg、0.270mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (41.3mg、0.270mmol)、HBTU (102mg、0.270mmol)、及び2-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (40.7mg、0.297mmol) を添加した。混合物を5分間攪拌した後、DIPEA (0.118mL、0.674mmol) を添加し、結果として生じる溶液を室温で16時間攪拌した。次に、混合物を濃縮し、残渣をDCM (10mL) と水 (10mL) の間に分画し、疎水性フリットを使用して層を分離し、有機層を乾燥するまで濃縮し、粗材料をDMSOに溶解し、MDAPによって精製して、表題化合物 (61.2mg) を白色の固体として与えた。

40

## 【化96】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 回転異性体混合物δppm 0.88 - 1.19 (m, 3 H), 2.41 - 2.62 (m, 3 H), 2.88 - 3.44 (m, 4 H), 3.58 - 3.88 (m, 1 H), 4.03 - 4.44 (m, 1 H), 4.51 - 4.87 (m, 1 H), 7.13 - 7.26 (m, 1 H), 7.35 - 7.60 (m, 1 H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 8.51 - 8.64 (m, 1 H).

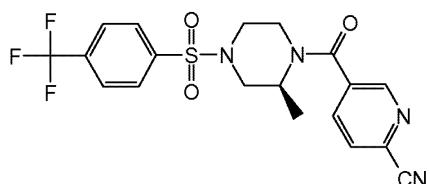
## 【0121】

(実施例13)

10

(5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンカルボニトリル)

## 【化97】



DMF (5mL) における(3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2) (100mg、0.324mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (49.7mg、0.324mmol)、HBTU (123mg、0.324mmol)、6-シアノ-3-ピリジンカルボン酸 (48.0mg、0.324mmol)、及びDIPEA (0.170mL、0.973mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で減少させた。残渣をDCM (50mL) に溶解し、分離漏斗に移し、溶液をNaHCO<sub>3</sub> (5mL) で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、該硫酸マグネシウムを濾過により除去し、濾液を真空中で乾燥するまで蒸発させた。残渣の油を1:1のMeCN:DMSO (1.8mL) に溶解し、2つのバッチにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて、真空中で乾燥するまで蒸発させ、表題化合物を生じた (77mg)。

m/z (API-ES) 439 [M+H]<sup>+</sup>, 480 [M+H+41]<sup>+</sup>

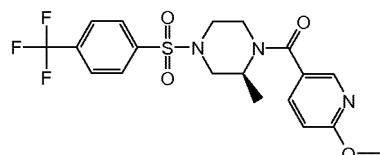
## 【0122】

20

(実施例14)

((2S)-2-メチル-1-{[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]カルボニル}-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化98】



DMF (5mL) における(3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2) (100mg、0.324mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (49.7mg、0.324mmol)、HBTU (123mg、0.324mmol)、6-(メチルオキシ)-3-ピリジンカルボン酸 (49.7mg、0.324mmol)、及びDIPEA (0.179mL、0.973mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させた。残渣をDCM (50mL) に溶解し、分離漏斗に移し、溶液をNaHCO<sub>3</sub> (5mL) で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、該硫酸マグネシウムを濾過により除去して、濾液を真空中で乾燥するまで蒸発させた。残渣の油を1:1のMeCN:DMSO (1.8mL) に溶解し、2つのバッチにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空中で乾燥するまで蒸発させて、表題化合物 (85mg) を生じた。

## 【化99】

m/z (API-ES) 444 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.29 - 2.41 (m, 1 H) 2.43 - 2.56 (m, 1 H) 3.34 - 3.49 (m, 1 H) 3.55 - 3.66 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 4.01 - 4.25 (m, 1 H) 4.37 - 4.68 (m, 1 H) 6.76 (dd, J=8.6, 0.7 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 4 H) 8.16 (d, J=2.4 Hz, 1 H)

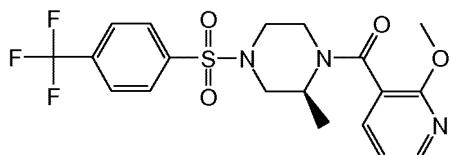
## 【0123】

(実施例15)

10

((2S)-2-メチル-1-{[2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]カルボニル}-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化100】



DMF (5mL) における (3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2) (100mg、0.324mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (49.7mg、0.324mmol)、HBTU (123mg、0.324mmol)、2-(メチルオキシ)-3-ピリジンカルボン酸 (49.7mg、0.324mmol) 及びDIPEA (0.170mL、0.973mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で減少させた。残渣をDCM (50mL) に溶解し、分離漏斗に移し、溶液をNaHCO<sub>3</sub> (5mL) で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、該硫酸マグネシウムを濾過により除去し、濾液を真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣の油を1:1のMeCN:DMSO (1.8mL) に溶解し、2つのバッチにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空下で乾燥するまで蒸発させて、表題化合物 (95mg) を生じた。

## 【化101】

m/z (API-ES) 443 [M+H]<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 回転異性体混合物 δ ppm 1.23 - 1.55 (m, 3 H), 2.06 - 2.79 (m, 2 H), 3.05 - 4.21 (m, 7 H), 4.53 + 5.14 (m, 1 H), 6.93 (br. s., 1 H), 7.36 - 7.63 (m, 1 H), 7.69 - 7.95 (m, 4 H), 8.20 (d, J=4.8 Hz, 1 H).

## 【0124】

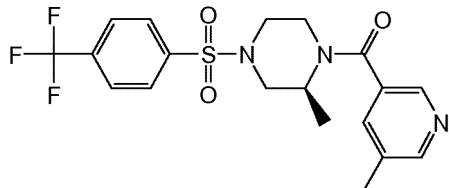
(実施例16)

30

((2S)-2-メチル-1-[(5-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化102】

40



DMF (5mL) における (3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2) (100mg、0.324mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (49.7mg、0.324mmol)、HBTU (123mg、0.324mmol)、5-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (44.5mg、0.324mmol) 及びDIPEA (0.170mL、0.973mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混

50

合物を真空下で蒸発させた。残渣をDCM(50mL)に溶解し、分離漏斗に移し、溶液をNaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、該硫酸マグネシウムを濾過により除去し、濾液を真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣の油を1:1のMeCN:DMSO(1.8mL)に溶解し、2つのバッチにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空下で乾燥するまで蒸発させて表題化合物(95mg)にした。

## 【化103】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 2.34 (m, 1H),

2.37 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.2 - 5.0 (m, 5 H), 7.50 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=1.6 Hz, 1 H).

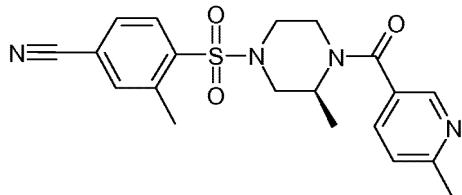
10

## 【0125】

(実施例17)

(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチル-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル}ベンゾニトリル)

## 【化104】



20

Ar下で室温の無水DMF(3mL)における3-メチル-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル}ベンゾニトリル(説明11)(75mg、0.268mmol)、6-メチル-3-ピリジンカルボン酸(40.5mg、0.295mmol)、及びDIPEA(0.070mL、0.403mmol)の溶液に、HATU(122mg、0.322mmol)を添加し、結果として生じる黄色の溶液を室温で1時間攪拌した。真空濃縮によって黄色の油を与え、それをMDAP精製によって精製し；所望の画分の濃縮によって、透明なフィルム(78.8mg)を与えた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ；Flash 12 S；線形勾配(1~8%)DCMにおける[MeOHにおける2M NH<sub>3</sub>])によって、表題化合物を透明なフィルム(54.5mg)として与え、該フィルムは、真空下(1ミリバール)で1時間静置して白色の固体となった。

30

## 【化105】

m/z (API-ES) 399 [M+H]<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.36 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.59 (s, 3 H),

2.67 (s, 3 H), 2.72 (td, J=11.8, 3.2 Hz, 1 H), 2.90 (dd, J=12.3, 3.2 Hz, 1 H), 3.28 -

3.43 (m, 1 H), 3.58 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 3.72 (d, J=11.7 Hz, 1 H), 3.88 - 4.82 (m, 2 H),

7.22 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.95 (d,

J=8.7 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=1.7 Hz, 1 H).

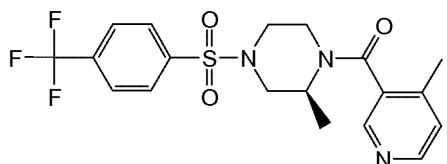
40

## 【0126】

(実施例18)

(2S)-2-メチル-1-[(4-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化106】



DMF (5mL) における (3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2) (100mg、0.324mmol) の溶液に、HOBT・H<sub>2</sub>O (49.7mg、0.324mmol) 、HBTU (123mg、0.324mmol) 、4-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (44.5mg、0.324mmol) 、及びDIPEA (0.170mL、0.973mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で減少させた。残渣をDCM (50mL) に溶解し、分離漏斗に移し、溶液をNaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5mL) で2回洗浄した。有機層を乾燥した硫酸マグネシウムで乾燥させ、該硫酸マグネシウムを濾過により除去し、濾液を真空中で乾燥するまで蒸発させた。残渣の油を1:1のMeCN:DMSO (1.8mL) に溶解し、2つのバッチにおいてMDAPによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、真空中で乾燥するまで蒸発させた。次に、残渣をジエチルエーテル (50mL) に溶解し、100mLの丸底フラスコに移し、真空中で乾燥するまで減少させて、表題化合物 (67mg) を生じた。

## 【化107】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

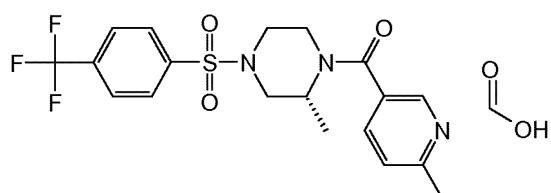
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) (回転異性体混合物) δ ppm 1.26 - 1.52 (m, 3 H), 2.60-2.64 (m, 10 H), 7.43 - 7.62 (m, 1 H), 7.87 (d, J=6.5 Hz, 4 H), 8.44 - 8.66 (m, 2 H).

## 【0127】

(実施例19)

((2R)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジンギ酸塩 (1:1))

## 【化108】



DMF (4mL) における (3R)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明12) (80mg、0.259mmol) の溶液に、6-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (35.6mg、0.259mmol) 、HOBT・H<sub>2</sub>O (39.7mg、0.259mmol) 、HBTU (98mg、0.259mmol) 、及びDIPEA (0.136mL、0.778mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。DMFを真空中で蒸発させた後、5mLのDCMを添加し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (5mL) で洗浄し、位相分離法-トリッジ上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。粗材料を1:1のMeCN:DMSOに溶解し、MDAPによって精製して、表題化合物 (93mg) を与えた。

## 【化109】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.37 (td, J=11.9, 2.9 Hz, 1 H) 2.52 (dd, J=11.4, 2.4 Hz, 1 H) 2.61 (s, 3 H) 3.33 - 3.49 (m, 1 H) 3.62 (d, J=11.8 Hz, 1 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 4.00 - 4.90 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.65 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1 H) 7.80 - 7.91 (m, 4 H) 8.47 (d, J=1.8 Hz, 1 H)

10

20

30

40

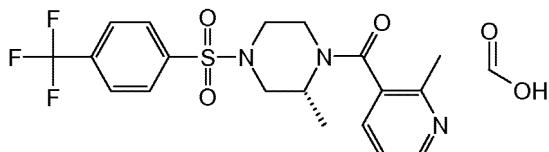
50

## 【0128】

(実施例20)

((2R)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジンギ酸塩(1:1))

## 【化110】



10

DMF(4mL)における(3R)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(説明12)(80mg、0.259mmol)の溶液に、2-メチル-3-ピリジンカルボン酸(35.6mg、0.259mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O(39.7mg、0.259mmol)、HBTU(98mg、0.259mmol)及びDIPEA(0.136mL、0.778mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。DMFを真空中で蒸発させ、5mLのDCMを添加した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(5mL)で洗浄し、位相分離法-トリッジ上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。粗材料を1:1のMeCN:DMSOに溶解し、MDAPによって精製して、表題化合物(75mg)を与えた。

## 【化111】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d)(回転異性体混合物)δ ppm 1.28 - 1.41 (m, 1.5 H), 1.41 - 1.55 (m, 1.5 H), 2.19 - 2.34 (m, 1 H), 2.37 - 2.51 (m, 3 H), 2.51 - 2.66 (m, 1 H), 3.17 - 3.36 (m, 1 H), 3.38 - 3.62 (m, 1 H), 3.62 - 3.85 (m, 1.5 H), 3.85 - 4.01 (m, 0.5 H), 4.61 - 4.76 (m, 0.5 H), 5.01 - 5.16 (m, 0.5 H), 7.13 - 7.26 (m, 1 H), 7.34 - 7.59 (m, 1 H), 7.79 - 7.93 (m, 4 H), 8.54 (d, J=3.5 Hz, 1 H).

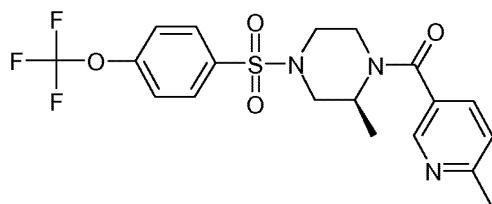
## 【0129】

(実施例21)

((2S)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]スルホニル}ピペラジン)

30

## 【化112】



DMF(10mL)における(2S)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン(説明13)(100mg、0.456mmol)の溶液に、塩化4-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼンスルホニル(143mg、0.547mmol)を添加した。最後に、DIPEA(0.239mL、1.368mmol)を添加し、反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させ、残渣をMDAPによって精製して、表題化合物(32mg)を白色の粉末として生じた。

40

## 【化113】

m/z (API-ES) 444 [M+H]<sup>+</sup>

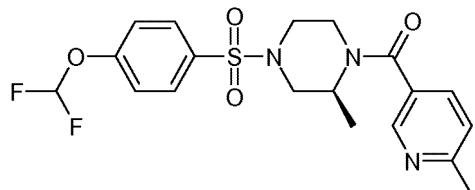
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.15 - 4.94 (m, 7 H) 2.65 (s, 3 H) 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 2 H) 7.71 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1 H) 7.76 - 7.83 (m, 2 H) 8.56 (d, J=1.8 Hz, 1 H)

## 【0130】

(実施例22)

((2S)-4-({4-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン) 10

## 【化114】



DMF (10mL)における(2S)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン(説明13)(100mg、0.456mmol)の溶液に、塩化4-[(ジフルオロメチル)オキシ]ベンゼンスルホニル(133mg、0.547mmol)を添加した。最後に、DIPEA(0.239mL、1.368mmol)を添加し、反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させ、残渣をMDAPによって精製して、表題化合物(72mg)を白色の粉末として生じた。 20

## 【化115】

m/z (API-ES) 426 [M+H]<sup>+</sup>.

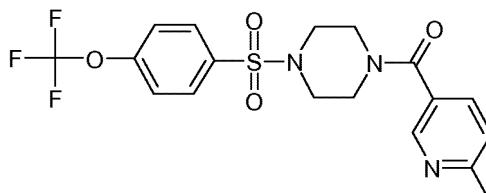
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.12 - 4.80 (m, 7 H) 2.60 (s, 3 H) 6.63 (t, J=72.2 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 2 H) 7.61 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 8.48 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 30

## 【0131】

(実施例23)

(1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-({4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)ピペラジン) 40

## 【化116】



DMF(10mL)における1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン(説明14に記載したとおり製造してもよい。)(100mg、0.487mmol)の溶液に、塩化4-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼンスルホニル(152mg、0.585mmol)を添加した。最後に、DIPEA(0.255mL、1.462mmol)を添加し、反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させ、残渣をMDAPによって精製して、表題化合物(42mg)を白色の粉末として生じた。 50

## 【化117】

m/z (API-ES) 430 [M+H]<sup>+</sup>

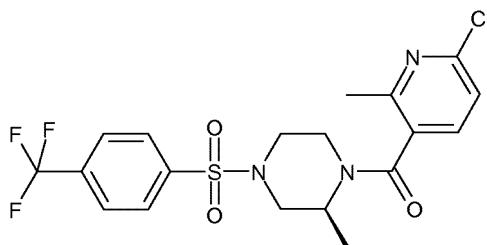
1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.63 (s, 3 H) 2.91 - 4.10 (m, 8 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.40 (dd, J=8.9, 0.85 Hz, 2 H) 7.69 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.78 - 7.84 (m, 2 H) 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

## 【0132】

(実施例24)

((2S)-1-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン) 10

## 【化118】



20

DMF (4mL) における6-クロロ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸（例えば、Anichemから市販、又は公知の方法に従って製造してもよい。）(173mg、1.01mmol) の溶液にHATU (460mg、1.21mmol) を添加し、混合物をDIPEA (0.440mL、2.52mmol) で処理した。該混合物を大気温で約10分間攪拌した。次に、(3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン（説明2に記載したとおり製造してもよい。）(371mg、1.20mmol) を添加し、攪拌を1時間続行した。反応混合物をDCMと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（各20mL）の間に分画した。層を分離し、水性層をさらなるDCM (2 × 20mL) で洗浄した。組み合わせた有機層を濃縮して、暗褐色のゴムを残した。イソヘキサンにおける12~100%酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィー (Biotage SP4, 25Sカートリッジ) による精製によって、表題化合物 (456mg) を淡黄色のゴムとして与えた。

30

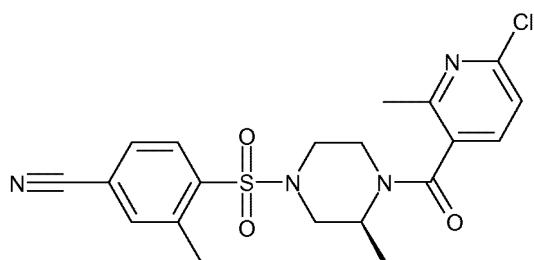
m/z (API-ES) 462/464 [M+H]<sup>+</sup> (Cl 放射性同位体)

## 【0133】

(実施例25)

((4-((3S)-4-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル)

## 【化119】



40

DMF (3mL) における6-クロロ-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸（例えば、Anichemから市販、又は公知の方法に従って製造してもよい。）(160mg、0.93mmol) の溶液にHATU (425mg、1.12mmol) を添加し、混合物をDIPEA (0.407mL、2.33mmol) で処理した。該混合物を大気温で約10分間攪拌した。3-メチル-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル}ベンゾニトリル（説明11に記載したとおり製造してもよい。）(313mg、1.12mmol) をDMF (2mL) における溶液として添加し、攪拌を約1時間続行した。反応混合物をDCMと飽和Na

50

$\text{HCO}_3$ 水溶液（各20mL）の間に分画した。層を分離し、水性層をさらなるDCM（ $2 \times 20\text{mL}$ ）で洗浄した。組み合わせた有機層を乾燥させ（疎水性フリット）及び濃縮して、暗褐色のゴムを残した。イソヘキサンにおける12～100%酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィー（Biotage SP4、25Sカートリッジ）による精製によって、表題化合物を淡クリーム色の気泡（376mg）として与えた。

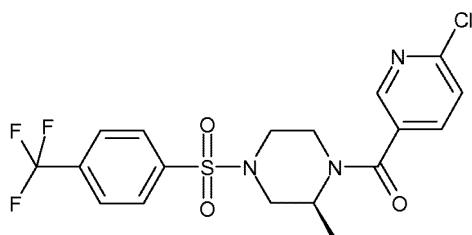
m/z (API-ES) 433/435 [M+H]<sup>+</sup> (CI放射性同位体)

【0134】

（実施例26）

（(2S)-1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン）

【化120】



DMF（4mL）における6-クロロ-3-ピリジンカルボン酸（Aldrichにより供給）（174mg、1.10mmol）の溶液にHATU（458mg、1.21mmol）を添加し、混合物をDIPEA（0.437mL、2.50mmol）で処理した。該混合物を大気温で約10分間攪拌した。（3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン（説明2に記載したとおり製造してもよい。）（308mg、1.0mmol）を添加し、攪拌を1.25時間続行した。反応混合物をDCMと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（各20mL）の間に分画した。層を分離し、水性層をさらなるDCM（ $2 \times 20\text{mL}$ ）で洗浄した。組み合わせた有機層を濃縮して、暗褐色のゴムを残した。ペンタンにおける12～100%酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィー（Biotage SP4、25Sカートリッジ）による精製によって、表題化合物（439mg）を淡黄色のゴムとして与えた。

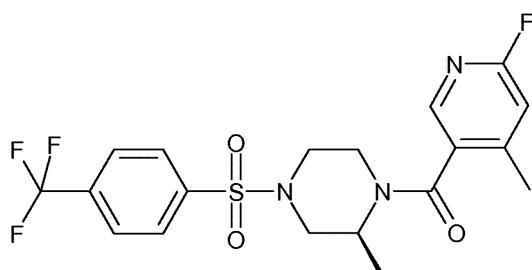
m/z (API-ES) 448/450 [M+H]<sup>+</sup> (CI放射性同位体)

【0135】

（実施例27）

（(2S)-1-[(6-フルオロ-4-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン）

【化121】



DMF（4mL）における6-フルオロ-4-メチル-3-ピリジンカルボン酸（Frontier Scientificによって供給）（150mg、0.97mmol）の溶液にHATU（440mg、1.16mmol）を添加し、混合物をDIPEA（0.422mL、2.42mmol）で処理した。該混合物を大気温で約10分間攪拌した。（3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン（説明2に記載したとおり製造してもよい。）（358mg、1.16mmol）を添加し、攪拌を1.25時間続行した。反応混合物をDCMと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（各20mL）の間に分画した。層を分離し、水性層をさらなるDCM（ $2 \times 20\text{mL}$ ）で洗浄した。組み合わせた有機層を濃縮して、暗褐色のゴムを残した。ヘキサンにおける12～100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（Biotage SP4、25Sカートリッジ）による精製によって、表題化合物（432mg）を黄

10

20

30

40

50

色のゴムとして与えた。

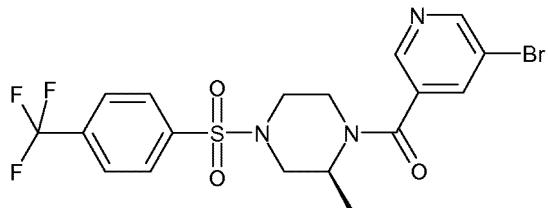
m/z (API-ES) 446 [M+H]<sup>+</sup>

【0136】

(実施例28)

((2S)-1-[(5-ブロモ-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

【化122】



10

DMF (4mL) における5-ブロモ-3-ピリジンカルボン酸 (Aldrichにより供給) (203mg、1.01mmol) の溶液にHATU (458mg、1.21mmol) を添加し、混合物をDIPEA (0.438mL、2.51mmol) で処理した。該混合物を大気温で約10分間攪拌した。(3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2に記載したとおり製造してもよい。) (372mg、1.21mmol) を添加し、攪拌を1.5時間続行した。反応混合物をDCMと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (各20mL) の間に分画した。層を分離し、水性層をさらなるDCM (2×20mL) で洗浄した。組み合わせた有機層を濃縮して暗褐色のゴムを残した。イソヘキサンにおける12~100%酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィー (Biotage SP4、25Sカートリッジ) による精製によって表題化合物 (496mg) を黄色のゴムとして与え、該ゴムは、真空中で乾燥させると黄色の気泡となった。

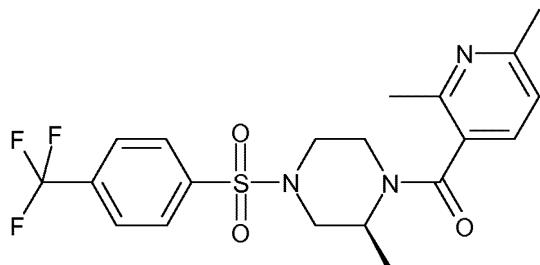
m/z (API-ES) 492/494 [M+H]<sup>+</sup> (Br放射性同位体)

【0137】

(実施例29)

((2S)-1-[(2,6-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

【化123】



30

2,6-ジメチル-3-ピリジンカルボン酸 (GSK1770624A, Atlantic) (98mg、0.65mmol) 及びHATU (247mg、0.65mmol) をDMF (2mL) に懸濁し、DIPEA (0.170mL、0.97mmol) を添加した。該混合物を大気温で40分間攪拌した。(3S)-3-メチル-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (説明2に記載したとおり製造してもよい。) (100mg、0.32mmol) を添加し、攪拌を3時間続行した。反応混合物をDCMと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (各10mL) の間に分画した。層を分離し、水性層をさらなるDCM (2×5mL) で洗浄した。組み合わせた有機層を濃縮して、褐色の油を残した。該油をMDAPによって精製して、表題化合物 (92mg) を橙色の固体として与えた。

m/z (API-ES) 442 [M+H]<sup>+</sup>

【0138】

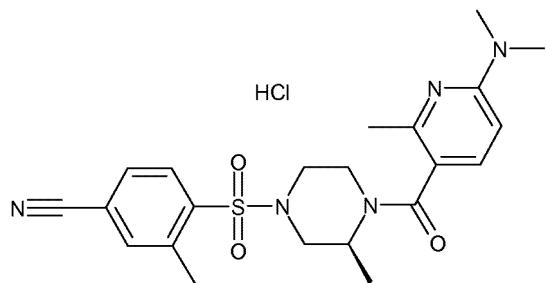
(実施例30)

(塩酸4-[((3S)-4-{[6-(ジメチルアミノ)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル}-3-メチ

40

50

ル-1-ピペラジニル)スルホニル]-3-メチルベンゾニトリル)  
【化124】



10

4-((3S)-4-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル(実施例25に記載したとおり製造してもよい。)(60mg、0.14mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(1mL)に懸濁した。メタノールにおける2Mジメチルアミン(0.7mL、1.4mmol)を添加し、混合物をマイクロ波において攪拌しながら100℃に30分間加熱した。LCMS分析によって不完全な反応を示した(転化率~13%)。混合物をさらなるメタノールにおける2Mジメチルアミン(0.35mL、0.7mmol)で処理し、マイクロ波において100℃で6時間攪拌しながら加熱した後、LCMS分析によって50%超の転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を黄色のゴムとして与え、該ゴムをMDAPによって精製して、生成物の遊離塩基を無色のゴム(25mg)として与えた。

20

m/z (API-ES) 442 [M+H]<sup>+</sup>

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、HClエーテル溶液(0.5mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させ、表題化合物(17.6mg)を無色の固体として与えた。

m/z (API-ES) 442 [M+H]<sup>+</sup>

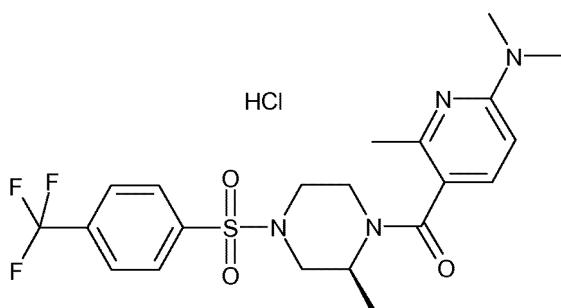
【0139】

(実施例31)

(塩酸N,N,6-トリメチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン)

30

【化125】



40

(2S)-1-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例24に記載したとおり製造してもよい。)(65mg、0.14mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(0.7mL)に懸濁した。メタノールにおける2Mジメチルアミン(0.7mL、1.40mmol)を添加し、混合物を短時間攪拌して、透明な溶液を与えた。該溶液をマイクロ波において攪拌しながら120℃に4時間加熱した。反応混合物を濃縮して、粗材料を黄色のゴムとして与え、該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム(47mg)として与えた。

## 【化126】

m/z (API-ES) 471 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.37 (br s, 3 H), 2.23 - 2.35 (m, 4 H), 2.42 - 2.53 (m, 1 H), 3.08 (s, 6 H), 3.24 - 3.50 (m, 1 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.68 - 3.84 (m, 1 H), 4.0 - 4.5 (v br, 1 H), 4.8 - 5.2 (v br, 1 H), 6.29 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 4 H).

該材料をTHF (0.5mL) に溶解し、HClエーテル溶液 (0.5mL) で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物 (37.6mg) を無色の固体として与えた。

## 【化127】

m/z (API-ES) 471 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.23 (br s, 3 H), 2.30 (br s, 3 H), 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 2.50 - 2.59 (m, 1 H), 3.14 (s, 6 H), 3.0 - 4.0 (m, 水により不明瞭, 3 H), 4.2 - 4.5 (v br, 1 H), 4.6 - 4.9 (v br, 1 H), 6.82 (br s, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2 H).

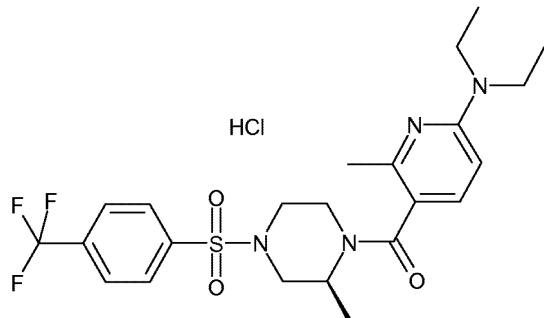
## 【0140】

20

(実施例32)

(塩酸N,N-ジエチル-6-メチル-5-[(2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル]カルボニル]-2-ピリジンアミン)

## 【化128】



30

(2S)-1-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (実施例24に記載したとおり製造してもよい。) (55mg, 0.12mmol) をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール (1.2mL) に懸濁した。ジエチルアミン (0.124mL, 1.19mmol) を添加し、透明な溶液をマイクロ波において攪拌しながら120℃に5時間加熱した。LCMS分析によって、非常に乏しい転化率を示した (~5%)。さらなるジエチルアミン (0.25mL, 2.39mmol) を添加し、バイアルを再度密封し、マイクロ波において攪拌しながら140℃に5時間加熱した後、LCMS分析によつて ~24% の転化率を示した。さらなるジエチルアミン (0.25mL, 2.39mmol) を添加し、バイアルを再度密封して、マイクロ波において攪拌しながら140℃に15時間加熱して、LCMS分析による約65% の転化率を与えた。反応混合物を濃縮して、暗褐色のゴム (68mg) を与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム (26mg) として与えた。

40

m/z (API-ES) 499 [M+H]<sup>+</sup>

該材料をTHF (0.5mL) に溶解し、HClエーテル溶液 (0.5mL) で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物 (19mg) を無色の固体として与えた。

50

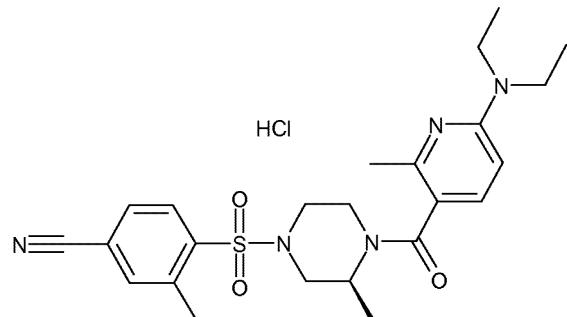
m/z (API-ES) 499 [M+H]<sup>+</sup>

【0141】

(実施例33)

(塩酸4-[((3S)-4-{[6-(ジエチルアミノ)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル}-3-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-3-メチルベンゾニトリル)

【化129】



10

4-((3S)-4-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル(実施例25に記載したとおり製造してもよい。)

(49mg、0.11mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(1.1mL)に懸濁した。ジエチルアミン(0.237mL、2.26mmol)を添加し、混合物をマイクロ波において攪拌しながら140℃に15時間加熱した。LCMS分析によって~34%の転化率を示した。反応物をさらなるジエチルアミン(0.237mL、2.26mmol)で処理し、18時間に設定した140℃のマイクロ波に戻した。しかしながら、マイクロ波は、あいまいな反応時間後にこの実行中に停止し、LCMS分析によって追加的な転化率はほとんど示さなかった。さらなるジエチルアミン(0.118mL、1.13mmol)を添加し、反応物を再度、攪拌しながらマイクロ波において140℃で16.5時間加熱した。今やLCMS分析によって、~65%の転化率を示した。

反応混合物を濃縮して、粗材料を暗褐色のゴム(68mg)として与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を淡褐色のゴム(26mg)として与えた。

m/z (API-ES) 470 [M+H]<sup>+</sup>

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、HClエーテル溶液(0.5mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物(24mg)を淡褐色の固体として与えた。

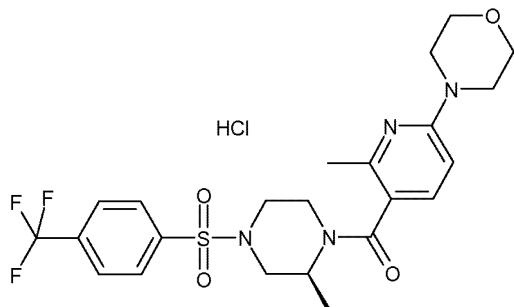
m/z (API-ES) 470 [M+H]<sup>+</sup>

【0142】

(実施例34)

(塩酸4-{6-メチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジニル}モルフォリン)

【化130】



40

(2S)-1-((6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例24に記載したとおり製造してもよい。)(67mg、0.15mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(1.4mL)

50

に溶解した。モルフォリン (0.253mL、2.90mmol) を添加し、透明な溶液をマイクロ波において攪拌しながら120℃に4時間加熱した。LCMS分析によって~40%の転化率を示した。さらなるモルフォリン (0.126mL、1.45mmol) を添加し、攪拌した反応物を120℃に6時間加熱した。LCMS分析によって、~79%の転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を無色のゴム (87mg) として与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム (44mg) として与えた。

m/z (API-ES) 513 [M+H]<sup>+</sup>

該材料をTHF (0.5mL) に溶解し、HClエーテル溶液 (0.5mL) で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物 (40mg) を無色の固体として与えた。

10

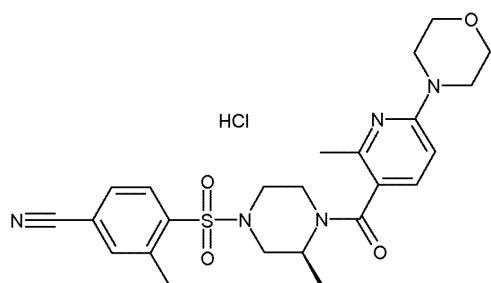
m/z (API-ES) 513 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0143】

(実施例35)

(塩酸3-メチル-4-[((3S)-3-メチル-4-{[2-メチル-6-(4-モルフォリニル)-3-ピリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)スルホニル]ベンゾニトリル)

#### 【化131】



20

4-((3S)-4-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-3-メチルベンゾニトリル (実施例25に記載したとおり製造してもよい。)

) (55mg、0.13mmol) をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール (1.3mL) に懸濁した。モルフォリン (0.221mL、2.54mmol) を添加し、混合物をマイクロ波において攪拌しながら120℃に12時間加熱した。LCMS分析によって65%超の転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を淡黄色のゴム (78mg) として与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム (31mg) として与えた。

30

m/z (API-ES) 484 [M+H]<sup>+</sup>

該材料をTHF (0.5mL) に溶解し、HClエーテル溶液 (0.5mL) で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、無色の固体としての表題化合物 (26mg) にした。

m/z (API-ES) 484 [M+H]<sup>+</sup>

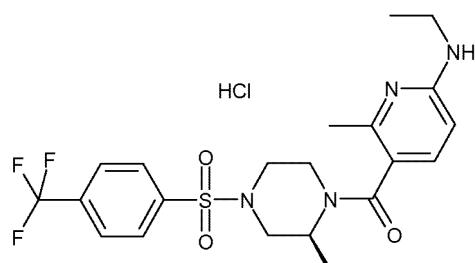
#### 【0144】

(実施例36)

(塩酸N-エチル-6-メチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン)

40

#### 【化132】



(2S)-1-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}カルボニル]ピリジン-2-アミン

50

ロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例24に記載したとおり製造してもよい。)(67mg、0.15mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(0.7mL)に溶解した。メタノールにおける2.0Mエチルアミン(1.5mL、3.0mmol)を添加し、透明な溶液をマイクロ波において搅拌しながら120℃に6時間加熱した。LCMS分析によって20%未満の転化率を示した。混合物をさらなるメタノールにおける2.0Mエチルアミン(0.75mL、1.50mmol)で処理し、マイクロ波に戻して、120℃で18時間搅拌した。LCMS分析によって~50%の転化率を示した。反応混合物をさらなるメタノールにおける2.0Mエチルアミン(1.5mL、3.0mmol)で処理し、再度マイクロ波において搅拌しながら120℃で18時間加熱した。今やLCMSによって、十分な転化率(65%超)を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を黄色のゴム(76mg)として与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を淡黄色のゴム(34mg)として与えた。

## 【化133】

m/z (API-ES) 471 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.10 (t, J=7 Hz, 3 H), 1.15 – 1.28 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.28 – 2.38 (m, 1 H), 2.46 – 2.53 (m, 1 H), 3.21 (quint, J=6.5 Hz, 2H) 3.10 – 3.76 (m, 水により不明瞭, 3 H), 3.8 – 4.3 (v br, 1 H), 4.5 – 5.0 (v br, 1 H), 6.22 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.65 (t, J=6 Hz, N-H), 7.13 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J=8 Hz, 2 H).

10

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、HClエーテル溶液(0.5mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる淡黄色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物(25mg)を淡黄色の固体として与えた。

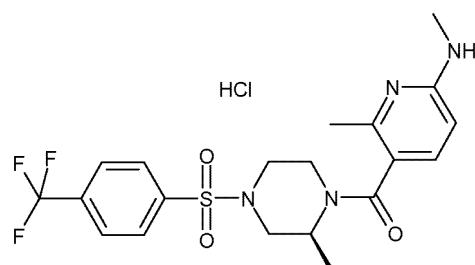
m/z (API-ES) 471 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0145】

(実施例37)

(塩酸N,6-ジメチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン)

## 【化134】



20

(2S)-1-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例24に記載したとおり製造してもよい。)(66mg、0.14mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、THFにおける2Mメチルアミン(1.5mL、3.00mmol)で処理した。透明な溶液をマイクロ波において搅拌しながら120℃に24時間加熱した。

30

LCMS分析によって、転化率を~16%しか示さなかった。混合物をさらなるTHFにおける2Mメチルアミン(0.75mL、1.50mmol)で処理し、マイクロ波に戻して140℃で16時間搅拌した。LCMS分析によって、~23%の転化率を示した。反応混合物をアルゴン流の下で濃縮した。粗残渣をメタノール(0.5mL)に溶解した。該溶液をさらなるTHFにおける2Mメチルアミン(1.5mL、3.00mmol)で処理し、マイクロ波に戻して150℃で24時間搅拌した。いまやLCMS分析によって、生成物への完全な転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を黄色のゴム(77mg)として与えた。該ゴムをMDAP(高pH系)によって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム(49mg)として与えた。

40

50

## 【化135】

m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 – 1.25 (m, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.28 – 2.37 (m, 1 H), 2.47 – 2.53 (m, 1 H, DMSOにより不明瞭), 2.74 (d, J=4.5 Hz, 3H) 3.08 – 3.45 (m, 1 H), 3.45 – 3.55 (m, 1 H), 3.56 – 3.75 (m, 1 H), 3.9 – 4.3 (v br, 1 H), 4.5 – 4.9 (v br, 1 H), 6.22 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.62 – 6.68 (m, N-H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J=8 Hz, 2 H).

該材料をTHF (0.5mL) に溶解し、HClエーテル溶液 (0.5mL) で処理し、再度濃縮した。  
結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物 (49mg) を無色の固体として与えた。

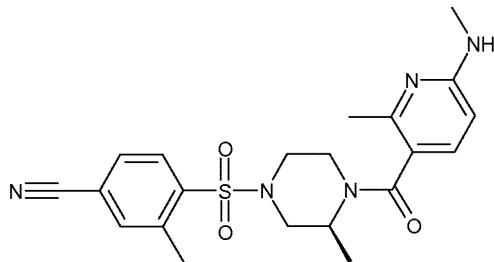
m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0146】

(実施例38)

(3-メチル-4-[((3S)-3-メチル-4-{[2-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)スルホニル]ベンゾニトリル)

## 【化136】



10

20

30

40

4-((3S)-4-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル]ベンゾニトリル (実施例25に記載したとおり製造してもよい。) (62mg、0.14mmol) を、攪拌子を有するマイクロ波バイアルへと秤量し、THFにおける2Mメチルアミン (1.5mL、3.00mmol) で処理した。該バイアルをマイクロ波において攪拌しながら140℃に12時間加熱した。LCMS分析によって、転化率を~13%しか示さなかった。反応混合物をさらなるTHFにおける2Mメチルアミン (0.75mL、1.50mmol) で処理し、マイクロ波において150℃に24時間加熱した後、大気温で3日間静置しておいた。LCMS分析によつて、~52%の転化率を示した。反応混合物をアルゴン流の下で濃縮して、総容積を約0.75mL減少させた。該反応混合物をさらなるTHFにおける2Mメチルアミン (0.75mL、1.50mmol) で処理した。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波において攪拌しながら150℃で24時間加熱した。LCMS分析によつて、~60%の転化率を示した。反応混合物をアルゴン流の下で濃縮して、粗材料を黄色のゴム (87mg) として与えた。該ゴムをMDAP (高pH系) によつて精製して、無色のゴム (25mg) を与えた。しかしながら、LCMS分析によつて、不純物の存在を示した。該材料をMDAP (高pH系、延長した試行) によつて再度精製して、無色のゴム (17mg) を与えた。塩酸塩への転化の間、該化合物は、LCMS分析によつて不純物を示したように、酸に対してわずかに感受性があることを立証した。該材料をMDAP (高pH系、延長した試行) によつて再度精製して、無色のゴムを与え、該ゴムをメタノールに再度溶解し、水で処理し、再度濃縮して、表題化合物 (14mg) を無色の固体として与えた。

## 【化137】

m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.23 – 1.35 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.61 – 2.73 (m, 4 H), 2.86 – 2.93 (m, 1 H), 2.91 (d, J=5 Hz, 3H), 3.17 – 3.34 (m, 1 H), 3.51 – 3.62 (m, 1 H), 3.63 – 3.75 (m, 1 H), 3.9 – 4.4 (v br, 1 H), 4.68 – 4.75 (m, N-H), 4.9 – 5.2 (v br, 1 H), 6.21 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.62 – 7.66 (m, 2 H), 7.96 (d, J=8 Hz, 1 H).

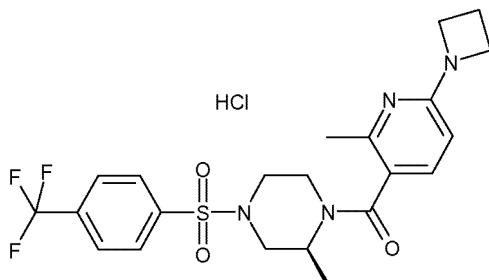
## 【0147】

10

(実施例39)

(塩酸(2S)-1-{[6-(1-アゼチジニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル}-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化138】



20

(2S)-1-[(6-(1-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-2-methyl-3-pyridyl]carbonyl-4-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl]piperazine (実施例24に記載したとおり製造してもよい。) (66mg、0.14mmol) をイソプロパノール (1.4mL) における溶液として、マイクロ波バイアルへと移した。アゼチジン (0.163mL、2.42mmol) を添加し、透明な溶液をマイクロ波において攪拌しながら120℃に18時間加熱した。LCMS分析によって、80%超の転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を無色のゴム (~200mg) として与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を褐色のゴム (45mg) として与えた。

## 【化139】

30

m/z (API-ES) 483 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.28 – 1.43 (m, 3 H), 2.12 – 2.55 (m, 7 H), 3.20 – 3.52 (m, 1 H), 3.54 – 3.68 (m, 1 H), 3.69 – 3.90 (m, 1 H), 3.9 – 4.1 (v br, 1 H), 4.04 (t, J=7 Hz, 4 H), 4.2 – 5.2 (v br, 1 H), 6.05 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.14 (br, 1 H), 7.80 – 7.90 (m, 4 H).

該材料をTHF (0.5mL) に溶解し、ジオキサンにおける4M HCl (0.1mL) で処理し、再度濃縮した。結果として生じる褐色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物 (46mg) を固体として与えた。

40

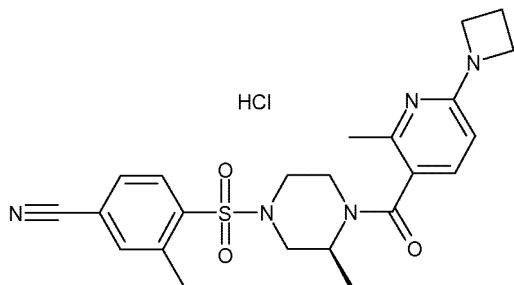
m/z (API-ES) 483 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0148】

(実施例40)

(塩酸4-[((3S)-4-{[6-(1-アゼチジニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル}-3-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル)-3-メチルベンゾトリル)

## 【化140】



10

4-({(3S)-4-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル（実施例25に記載したとおり製造してもよい。）（65mg、0.15mmol）をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール（1.5mL）に懸濁した。アゼチジン（0.203mL、3.01mmol）を添加し、混合物をマイクロ波において攪拌しながら120℃に180時間加熱した。LCMS分析によって、80%超の転化率を示した。反応混合物を濃縮し、粗材料を無色のゴム（273mg）として与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム（32mg）として与えた。

## 【化141】

m/z (API-ES) 454 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.21 – 1.32 (m, 3 H), 2.20 – 2.42 (m, 4 H), 2.39 (quintet, J=7.5 Hz, 2 H), 2.59 – 2.72 (m, 4 H), 2.82 – 2.95 (m, 1 H), 3.18 – 3.32 (m, 1 H), 3.50 – 3.61 (m, 1 H), 3.62 – 3.75 (m, 1 H), 4.05 (t, J=7.5 Hz, 4 H), 4.2 – 5.2 (v br, 1 H), 6.07 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.60 – 7.65 (m, 2 H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

20

該材料をTHF（0.5mL）に溶解し、ジオキサンにおける4M HCl（0.2mL）で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物（29mg）を無色の固体として与えた。

m/z (API-ES) 454 [M+H]<sup>+</sup>

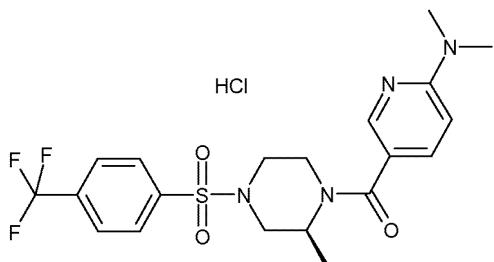
30

## 【0149】

（実施例41）

（塩酸N,N-ジメチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン）

## 【化142】



40

(2S)-1-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]ピペラジン（実施例26に記載したとおり製造してもよい。）（67mg、0.15mmol）をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール（0.75mL）に懸濁し、メタノールにおける2Mジメチルアミン（0.75mL、1.50mmol）で処理した。混合物をマイクロ波において攪拌しながら120℃に18時間加熱した。LCMS分析によって、生成物への完全な転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を淡黄色のゴム／固体として与えた。該ゴム／固体をMDAP（高pH系）によって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム（

50

61mg)として与えた。

m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、HClエーテル溶液(0.5mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物(73mg)を無色の固体として与えた。

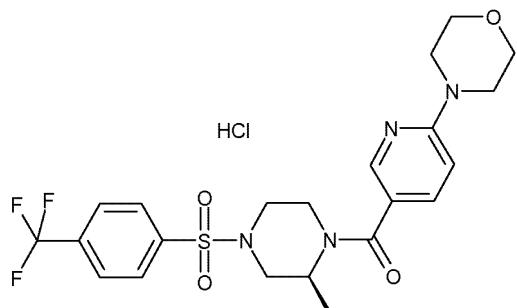
m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

### 【0150】

(実施例42)

(塩酸4-{5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ビペラジニル)カルボニル]-2-ピリジニル}モルフォリン) 10

### 【化143】



10

20

(2S)-1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例26に記載したとおり製造してもよい。)(67mg、0.15mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(1.5mL)に懸濁し、モルフォリン(0.261mL、2.99mmol)で処理した。混合物をマイクロ波において攪拌しながら120℃に18時間加熱した。LCMS分析によって、生成物への完全な転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を無色のゴムとして与えた。これをMDAP(高pH系)によって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム(69mg)として与えた。

m/z (API-ES) 499 [M+H]<sup>+</sup>

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、HClエーテル溶液(0.5mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物(77mg)を無色の固体として与えた。

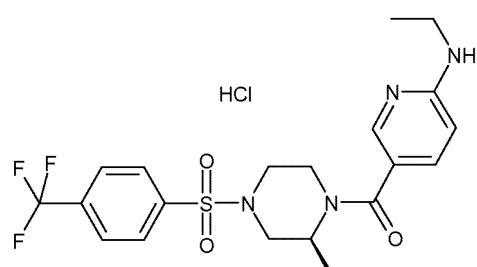
m/z (API-ES) 499 [M+H]<sup>+</sup>

### 【0151】

(実施例43)

(塩酸N-エチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ビペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン) 30

### 【化144】



30

40

(2S)-1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例26に記載したとおり製造してもよい。)(67mg、0.15mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、メタノールにおける2.0Mエチルアミン(1.5mL、3.0mmol)で処理した。透明な溶液をマイクロ波において攪拌しながら120℃に18時間加熱した。LCMS分析によって完全な転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料

50

を黄色のゴム(76mg)として与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム(59mg)として与えた。

【化145】

m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.24 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 2.38 (td, J=6.5, 3.5 Hz, 1 H), 2.48 – 2.54 (m, DMSOにより不明瞭, 1 H), 3.20 – 3.30 (m, 2 H) 3.30 – 3.40 (m, 水により不明瞭, 1 H), 3.48 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.66 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.89 – 3.99 (m, 1 H), 4.36 – 4.50 (m, 1 H), 6.40 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.96 (t, J=5 Hz, N-H), 7.36 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.01 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=8 Hz, 2 H).

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、HClエーテル溶液(0.5mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物(56mg)をクリーム色の固体として与えた。

【化146】

m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

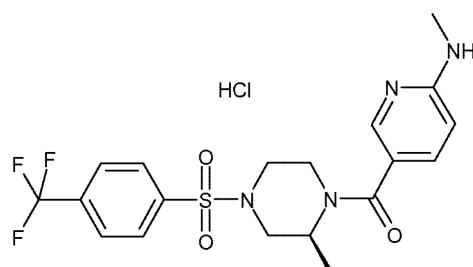
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.27 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 2.37 – 2.47 (m, 1 H), 2.56 (dd, J= 12, 3.5 Hz, 1 H), 3.20 – 3.80 (m, 水により不明瞭, 5 H), 3.75 – 4.0 (v br, 1 H), 4.20 – 4.50 (v br, 1 H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=8.5 Hz, 1 H), 7.93 – 7.99 (m, 3 H), 8.06 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.7-9.2 (v br, N-H).

【0152】

(実施例44)

(塩酸メチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン)

【化147】



2S)-1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例26に記載したとおり製造してもよい。)(67mg、0.15mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、THFにおける2Mメチルアミン(1.5mL、3.00mmol)で処理した。透明な溶液をマイクロ波において攪拌しながら120℃に12時間加熱した。LCMS分析によって、~60%の転化率を示した。混合物をさらなるTHFにおける2Mメチルアミン(0.75mL、1.50mmol)で処理し、マイクロ波に戻して120℃で16時間攪拌した。LCMS分析によって、71%超の転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を黄色のゴム(73mg)として与えた。該ゴムをMDAP(高pH系)によって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム(35mg)として与えた。

## 【化148】

m/z (API-ES) 443 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 2.34 (td, J=12, 3.5 Hz, 1 H), 2.48 (dd, J=12, 3.5 Hz, 1 H), 2.94 (d, J= 6, 3 H), 3.40 (td, J=13, 3 Hz, 1 H), 3.59 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.78 (br d, J=12 Hz, 1 H), 4.11 – 4.21 (m, 1 H), 4.53 – 4.64 (m, 1 H), 4.80 – 4.88 (m, N-H), 6.36 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=8.5, 2 Hz, 1 H), 7.80 – 7.89 (m, 4 H), 8.10 (d, J=2 Hz, 1 H).

該材料をTHF (0.5mL) に溶解し、HClエーテル溶液 (0.5mL) で処理し、再度濃縮した。  
結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物 (29mg) をオフホワイト色の固体として与えた。

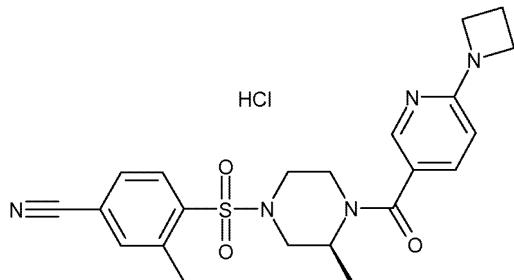
m/z (API-ES) 443 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0153】

(実施例45)

(塩酸(2S)-1-{[6-(1-アセチジニル)-3-ピリジニル]カルボニル}-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化149】



(2S)-1-{[6-(クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (実施例26に記載したとおり製造してもよい。) (69mg、0.154mmol) をイソプロパノールにおける溶液 (1.5mL) としてマイクロ波バイアルへと移した。アセチジン (0.208mL、3.08mmol) を添加し、透明な溶液をマイクロ波において攪拌しながら120℃に12時間加熱した。LCMS分析によって、完全な転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を無色のゴム (206mg) として与えた。該ゴムをMDAP (高pH系) によって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム (65mg) として与えた。

## 【化150】

m/z (API-ES) 469 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.42 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 2.33 (td, J=12, 3 Hz, 1 H), 2.39 – 2.50 (m, 3 H), 3.38 (td, J=12.5, 3 Hz, 1 H), 3.55 – 3.62 (m, 1 H), 3.73 – 3.80 (m, 1 H), 4.08 (t, J=7.5 Hz, 4 H), 4.10 – 4.20 (m, 1 H), 4.52 – 4.63 (br, 1 H), 6.21 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 7.79 – 7.91 (m, 4 H), 8.12 (d, J=2 Hz, 1 H).

該材料をTHF (0.5mL) に溶解し、ジオキサンにおける4M HCl (0.2mL) で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物 (79mg) を無色の固体として与えた。

10

20

30

40

## 【化151】

m/z (API-ES) 469 [M+H]<sup>+</sup>

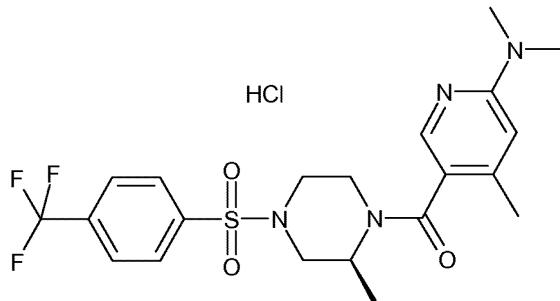
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.42 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 2.38 (td, J=12, 3 Hz, 1 H), 2.48 – 2.64 (m, 3 H), 3.38 – 3.50 (m, 1 H), 3.57 – 3.67 (m, 1 H), 3.68 – 3.87 (m, 5 H), 3.92 – 4.06 (br, 1 H), 4.4-4.6 (H<sub>2</sub>Oにより不明瞭, 1H), 6.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 7.82 – 7.91 (m, 4 H), 7.97 (d, J=2 Hz, 1 H).

## 【0154】

(実施例46)

(塩酸N,N,4-トリメチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン)

## 【化152】



10

20

30

(2S)-1-[(6-フルオロ-4-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン（実施例27に記載したとおり製造してもよい。）(62mg、0.14mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(0.7mL)に溶解した。メタノールにおける2Mジメチルアミン(0.7mL、1.40mmol)を添加し、混合物をマイクロ波において攪拌しながら120℃に4時間加熱した。LCMS分析によって、生成物への完全な転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を淡黄色のゴム(80mg)として与えた。該ゴムをMDAP(高pH系)によって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム(56mg)として与えた。

m/z (API-ES) 471 [M+H]<sup>+</sup>

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、HClエーテル溶液(0.5mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物(56mg)を無色の固体として与えた。

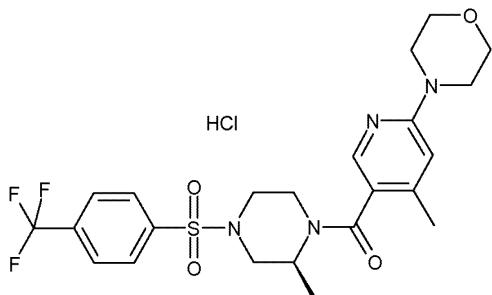
m/z (API-ES) 471 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0155】

(実施例47)

(塩酸4-{4-メチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジニル}モルフォリン)

## 【化153】



40

(2S)-1-[(6-フルオロ-4-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフル

50

オロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例27に記載したとおり製造してもよい。)(60mg、0.14mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(1.4mL)に溶解した。モルフォリン(0.236mL、2.71mmol)を添加し、混合物をマイクロ波バイアルにおいて攪拌しながら120℃に5時間加熱した。LCMS分析によって生成物への完全な転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を無色のゴム／ガラス(85mg)として与えた。該ゴム／ガラスをMDAP(高pH系)によって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム(57mg)として与えた。

## 【化154】

m/z (API-ES) 513 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32-1.45 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25  
- 2.36 (m, 1 H), 2.42 - 2.53 (m, 1 H), 3.28 - 3.41 (m, 1 H), 3.47 - 3.54 (m, 4 H), 3.56  
- 3.66 (m, 1 H), 3.70 - 3.88 (m, 5 H), 4.0 - 4.50 (v br, 1 H), 4.8 - 5.1 (v br, 1 H), 6.44  
(s, 1 H), 7.80 - 7.93 (m, 5 H).

10

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、HClエーテル溶液(0.5mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合物(54mg)を無色の固体として与えた。

m/z (API-ES) 513 [M+H]<sup>+</sup>

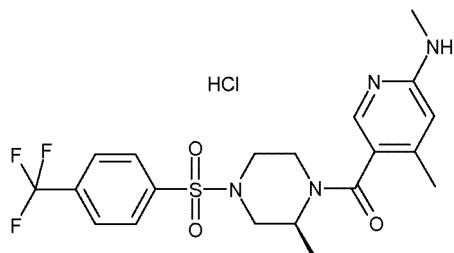
## 【0156】

20

(実施例48)

(塩酸N,4-ジメチル-5-[((2S)-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン)

## 【化155】



30

(2S)-1-[(6-フルオロ-4-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例27に記載したとおり製造してもよい。)(67mg、0.15mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量した。THFにおける2Mメチルアミン(1.5mL、3.00mmol)を添加し、混合物をマイクロ波において攪拌しながら120℃に18時間加熱した。

LCMS分析によって生成物への完全な転化率を示した。反応混合物を濃縮して、粗材料を淡黄色のゴム(70mg)として与えた。該ゴムをMDAP(高pH系)によって精製して、表題化合物の遊離塩基を無色のゴム(60mg)として与えた。

40

## 【化156】

m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32-1.43 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.30  
(br t, J=11 Hz, 1 H), 2.43 - 2.52 (m, 1 H), 2.91 (d, J=5 Hz, 3H), 3.27 - 3.41 (m, 1 H),  
3.54 - 3.65 (m, 1 H), 3.70 - 3.84 (m, 1 H), 4.0 - 4.50 (v br, 1 H), 4.65 (q, J=4.5 Hz,  
N-H), 4.7 - 5.2 (v br, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 4 H).

該材料をTHF(0.5mL)に溶解し、ジオキサンにおける4M HCl(0.1mL)で処理し、再度濃縮した。結果として生じる無色のゴムをエーテルで倍散した後、乾燥させて、表題化合

50

物(63mg)を与えた。

【化157】

m/z (API-ES) 457 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18-1.32 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.38 - 2.50 (m, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.93 (s, 3H), 3.10 - 3.75 (m, 水により不明瞭, 3 H), 4.3 - 4.5 (v br, 1 H), 4.7 - 5.0 (v br, 1 H), 6.88 (br, 1 H), 7.87 (br s, 1 H), 7.96 (d, J=7.5Hz, 2 H), 8.06 (d, J=7.5Hz, 2 H), 8.4 - 9.2 (v br, N-H).

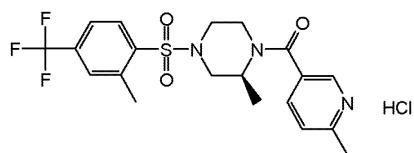
【0157】

10

(実施例49)

(塩酸(2S)-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

【化158】



1,4-ジオキサン(9mL)における(2S)-4-{[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]ピペラジン(説明31に記載したとおり製造してもよい。)(216mg、0.427mmol)、炭酸カリウム(153mg、1.109mmol)を5分間攪拌した後、トリメチルボロキシン(0.154mL、1.109mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(84mg、0.073mmol)を添加し、反応混合物を100°Cで1時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、MeOHに溶解し、5gのSCXカラムで濾過した。LCMSによって、なおもいくらかの酸化トリフェニルホスフィン及び別のわずかな不純物を示したので、生成物をEtOAc(40mL)に溶解し、2N HCl(40mL)で抽出した。pH12になるまで2N NaOHを水性層に添加し、生成物をEtOAc(100mL)で抽出した。有機相を位相分離カートリッジ上で乾燥させ、真空下で濃縮した。第一のEtOAc層のLCMSによって、該層にいくらかの生成物を含んでいることを示したので、2N HCl(40mL)で再度抽出した。pH12になるまで2N NaOHを水性層に添加し、生成物をEtOAc(100mL)で抽出した。有機層を位相分離カートリッジ上で乾燥させ、2つのバッチを組み合わせ、真空下で濃縮して、生成物の遊離塩基を与えた。該生成物をDCMに懸濁し、エーテルにおける1N HClを0.5mL添加し、溶媒を蒸発させて、表題化合物(193mg)を与えた。

20

【化159】

30

m/z (API-ES) 442 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.2-4.2 (5H 幅広の水のピークの下に隠れている), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

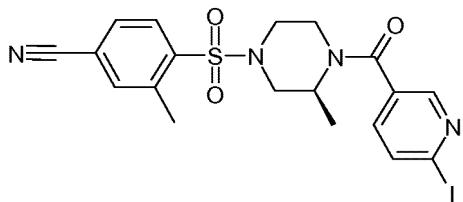
40

【0158】

(実施例50)

(4-((3S)-4-[(6-ヨード-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル)-3-メチルベンゾトリル)

## 【化160】



室温でAr下の無水DMF(5mL)における3-メチル-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル}ベンゾニトリル(説明11に記載したとおり製造してもよい。)(300mg、0.950mol)、6-ヨード-3-ピリジンカルボン酸(文献の手順に従って6-クロロニコチン酸から製造: G. R. Newkome、C. N. Moorfield、及びB. Sabbaghianの文献(J. Org. Chem., 1986, 51, 953-954)) (248mg、0.997mmol)、HOBT(175mg、1.14mmol)、及びEt<sub>3</sub>N(0.331mL、2.38mmol)の溶液に、HBTU(432mg、1.14mmol)を添加し、結果として生じる褐色の溶液を室温で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、赤色のゴム(743mg)を残した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ; Flash 25S; 線形勾配(6~50%)イソヘキサンにおける酢酸エチル)によって、表題化合物を淡黄色の気泡(301mg)として与えた。

## 【化161】

m/z (API-ES) 511[M+H]<sup>+</sup>

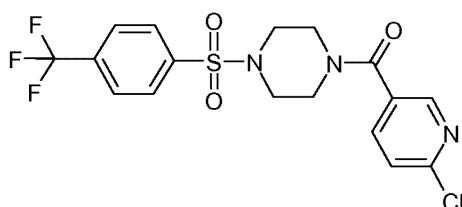
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 3.37 (br. s., 1 H), 3.61 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.74 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 4.49 (br. s., 2 H), 7.35 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.62 - 7.67 (br s, 2 H), 7.82 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)

## 【0159】

(実施例51)

(1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化162】



0 のDCM(50mL)における6-クロロニコチン酸(1.76g、11.2mmol)の懸濁液に、EDC.HCl(2.93g、15.3mmol)、HOBT(2.34g、15.3mmol)、及びDIPEA(7.52mL、40.8mmol)を添加し、混合物を20分間攪拌した。1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]ピペラジン(説明1に記載したとおり製造してもよい。)(3.00g、10.2mmol)を添加し、溶液を室温に加温しておいた後、一晩攪拌した。混合物をDCM(20mL)で希釈し、水(5×20mL)で洗浄した後、有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮して、粗化合物を残した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ; 石油エーテルにおける60%EtOAc)によって、表題化合物を白色の固体(2.20g)として与えた。

## 【化163】

m/z (API-ES) 434 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.10 (br s, 4H), 3.77 (br s), 7.39 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.38 (s, 1H).

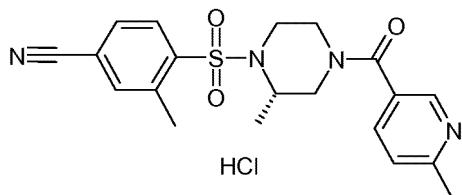
## 【0160】

(実施例52)

(塩酸3-メチル-4-{(2S)-2-メチル-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)ベンゾニトリル)

## 【化164】

10



Ar下での室温の無水DMF (3mL) における3-メチル-4-{[(2S)-2-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル}ベンゾニトリル (説明17に記載したとおり製造してもよい。) (75.0mg、0.268mmol)、6-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (44.2mg、0.322mmol)、及びDIPEA (0.070mL、0.403mmol) の溶液に、HATU (112mg、0.295mmol) を添加し、結果として生じる黄色の溶液を室温で1時間攪拌した。真空下での濃縮によって黄色の油を与え、該油をMDAPによって精製し；2M HCl水溶液 (2mL) による所望の画分の濃縮によって、透明なフィルム (110mg) を与えた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ；Flash 12M；線形勾配 (1.2 ~ 10%) DCMにおける[MeOHにおける2M NH<sub>3</sub>] ) によって、表題化合物を透明なフィルム (88.8mg、0.215mmol) として与え、該フィルムは、真空 (2ミリバール) 下で18時間静置して白色の固体となった。

20

## 【化165】

m/z (API-ES) 399 [M+H]<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18 (br s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 - 3.86 (m, 5H), 4.09 (br s, 1H), 4.32 - 4.91 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H)

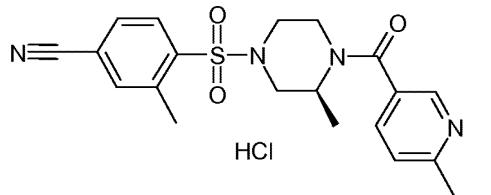
## 【0161】

(実施例53)

(塩酸4-{(3S)-4-[(6-エチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル)

## 【化166】

40



無水1,4-ジオキサン (3mL) における4-{(3S)-4-[(6-ヨード-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル (実施例50に記載したとおり製造してもよい。) (50.0mg、0.098mmol) の溶液を通じてArを30分間泡立たせた後、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7.17mg、9.80 μmol) 及びジエチル亜鉛 (ヘキサンにおける1M、0.118m

50

L、0.118mmol)を添加し、溶液を100℃で10分間加熱した。溶液を室温に冷却した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL)とDCM(25mL)の間に分画した。混合物を振盪した後、位相分離器に適用し；有機層を真空下で濃縮して、暗褐色の油(59mg)を残した。MDAPによる精製及び所望の画分の濃縮によって、透明なフィルム(21mg)を与えた。該フィルムをTHF(1mL)に再度溶解し、HCl(エーテルにおける1M、0.051mL、0.051mmol)で処理し、35℃でAr流の下で乾燥させて、表題化合物を明褐色のゴムとして残し、該ゴムは、エーテルによる倍散において淡黄色の粉末になった(35.8mg)。

## 【化167】

m/z (API-ES) 413 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.73 (td, J = 12.3, 3.1 Hz, 1 H), 2.87 (q, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.74 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.81 - 4.80 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.68 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)

10

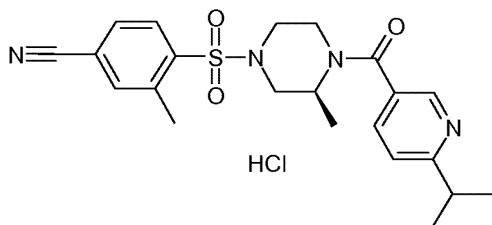
## 【0162】

(実施例54)

(塩酸3-メチル-4-[((3S)-3-メチル-4-{[6-(1-メチルエチル)-3-ピリジニル]カルボニル}-1-ピペラジニル)スルホニル]ベンゾニトリル)

20

## 【化168】



無水1,4-ジオキサン(3mL)における4-((3S)-4-[(6-ヨード-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル(実施例50に記載したとおり製造してもよい。)(50.0mg、0.098mmol)の溶液を通じてArを30分間泡立たせた後、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(7.17mg、9.80 μmol)及びジイソプロピル亜鉛(トルエンにおける1M、0.118mL、0.118mmol)を添加し、溶液を100℃で30分間加熱した。溶液を室温に冷却した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL)とDCM(25mL)の間に分画した。混合物を振盪した後、位相分離器に適用し；有機層を真空下で濃縮して、暗褐色の油(64mg)を残した。MDAPによる精製及び所望の画分の濃縮によって、淡黄色のフィルムを与えた。該フィルムをTHF(1mL)に再度溶解した後、HCl(エーテルにおける1M、0.045mL、0.045mmol)で処理し、溶媒をAr流の下で35℃で除去して、表題化合物を淡褐色のゴムとして残し、該ゴムは、エーテルによる倍散において淡黄色の粉末になった(27.9mg)。

30

## 【化169】

m/z (API-ES) 427 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.74 (td, J = 12.4, 3.1 Hz, 1 H), 2.91 (dd, J = 12.2, 2.7 Hz, 1 H), 3.11 (spt, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.60 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.87 - 4.81 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 3 H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)

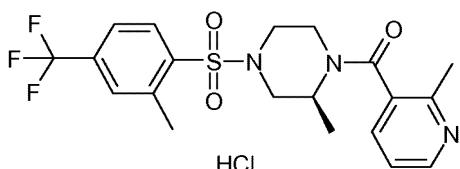
40

## 【0163】

(実施例55)

50

( 塩酸(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)  
【化170】



DMF (5mL) における(3S)-3-メチル-1-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン ( 説明24に記載したとおり製造してもよい。 ) ( 100mg、0.279mmol ) 及び2-メチル-3-ピリジンカルボン酸 ( 38.2mg、0.279mmol ) の溶液に、HOt ( 46.9mg、0.307mmol ) 、N-エチルモルフォリン ( 0.078mL、0.613mmol ) 、及びHBTU ( 116mg、0.307mmol ) を添加し、反応混合物を室温で60時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した後、水 ( 10mL ) とDCM ( 10mL ) の間に分画した。水性層をDCM ( 10mL ) で抽出し、有機層を疎水性フリットによって分離した。有機層を真空下で濃縮して、黄色の油を残し、該油を1:1のDMSO : MeCN ( 1.7mL ) に再度溶解し、2つのバッチに分け、MDAPによって精製した。関連画分を組み合わせ、真空下で濃縮して、黄色の油 ( 91mg ) を残した。該油をTHF ( 5mL ) に再度溶解し、エーテルにおける1M HCl ( 0.2mL ) で処理した。溶媒をAr流の下で40℃で除去して、表題化合物を白色の固体 ( 101mg ) として残した。

【化171】

m/z (API-ES) 442 [M+H]<sup>+</sup>

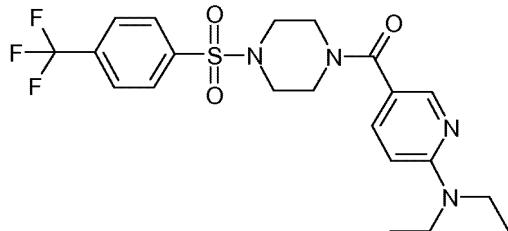
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.26 - 1.44 (m, 3 H), 2.64 - 2.79 (m, 6 H), 2.83 - 2.98 (m, 1 H), 3.10 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 3.37 - 3.76 (m, 3 H), 3.80 - 3.95 (m, 1 H), 4.95 - 5.03 (m, 1 H), 7.72 (d, J=6.5 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 8.06 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 8.80 (br. s., 1 H).

【0164】

( 実施例56 )

( N,N-ジエチル-5-[(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン )

【化172】



イソプロパノール ( 3mL ) における1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン ( 実施例51に記載したとおり製造してもよい。 ) ( 100mg、0.23mmol ) 及びジエチルアミン ( 0.45mL、2.3mmol ) の溶液を180℃で1時間照射した。混合物を濃縮した後、残渣をEtOAc ( 100mL ) に再度溶解し、水 ( 25mL ) 、鹹水 ( 25mL ) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、真空下で濃縮して、橙色の固体 ( 110mg ) を残した。フラッシュクロマトグラフィー ( シリカ ; 石油エーテルにおける40% EtOAc ) によって、表題化合物を固体 ( 35mg ) として与えた。

## 【化173】

m/z (API-ES) 471 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.08 (t, 6H), 3.04 (br s, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.59 (br s, 4H), 6.55 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.11 (d, 1H).

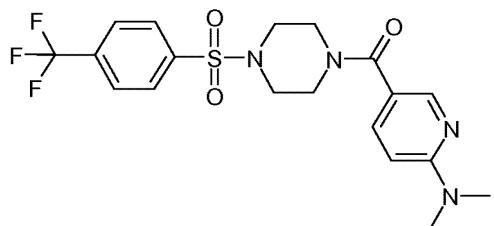
## 【0165】

(実施例57)

(N,N-ジメチル-5-[(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン)

10

## 【化174】



1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン (実施例51に記載したとおり製造してもよい。) (300mg、0.692mmol) 及びジメチルアミン (2M、0.35mL、6.921mmol) の溶液を100 ℃に3時間照射した。混合物を真空下で濃縮し、DCM (20mL) に再度溶解し、水 (3 × 10mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮して、粗生成物を残した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ; 石油エーテルにおける50%EtOAc) によって表題化合物を固体 (169mg) として与えた。

20

## 【化175】

m/z (API-ES) 443 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.08 (m, 4H), 3.13 (s, 6H), 3.67 (m, 4H), 6.48 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.18 (d, 1H).

30

## 【0166】

(実施例58～68：)

対応する反応物を使用して、表1の化合物を実施例1の化合物と類似の様式で製造した。

【表1】

表1:

実施例番号	化学名	構造	m/z (API-ES) [M+H] <sup>+</sup>
58	(2 <i>R</i> )-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[(4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)スルホニル]ピペラジン		444
59	(2 <i>S</i> )-2-メチル-1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピペラジン		442
60	(2 <i>S</i> )-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピペラジン		442
61	1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピペラジン		428

10

20

62	1-[{(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]ピペラジン		428	
63	3-メチル-4-({(3R)-3-メチル-4-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)ベンゾニトリル		399	10
64	(2S)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[(4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)スルホニル]ピペラジン		444	
65	(2R)-2-メチル-1-[(2-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-[(4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)スルホニル]ピペラジン		444	20
66	5-[(4-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]-1-ピペラジニル)カルボニル]-2-ピリジンアミン		415	
67	4-({(3S)-4-[(2,6-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル		413	30
68	4-({(3S)-4-[(4,6-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル		413	

## 【0167】

(実施例69~71: )

対応する反応物を使用して、表2の化合物を実施例56及び57の化合物と類似の様式で製造した。

【表2】

表2:

実施例番号	化学名	構造	m/z (API-ES) [M+H] <sup>+</sup>
69	1-{[6-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル]カルボニル}-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン		469
70	N-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-5-[4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-1-ピペラジニル]カルボニル]-2-ピリジンアミン		499
71	4-[((3 <i>S</i> )-4-{[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル]カルボニル}-3-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-3-メチルベンゾニトリル		428

## 【0168】

(実施例72及び73: )

対応する反応物を使用して、表3の化合物を実施例22の化合物と類似の様式で製造した

30

。

【表3】

表3:

実施例番号	化学名	構造	m/z (API-ES) [M+H] <sup>+</sup>
72	4-((3 <i>S</i> )-3-メチル-4-{(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル}-1-ピペラジニル)スルホニル)ベンゾニトリル		385
73	1-({4-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}スルホニル)-4-{(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル}ピペラジン		412

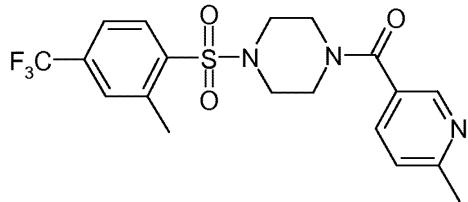
## 【0169】

(実施例74: )

50

(1-[(6-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-4-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化176】



対応する反応物を使用して、実施例74の化合物を実施例49の化合物と類似の様式で製造した。 10

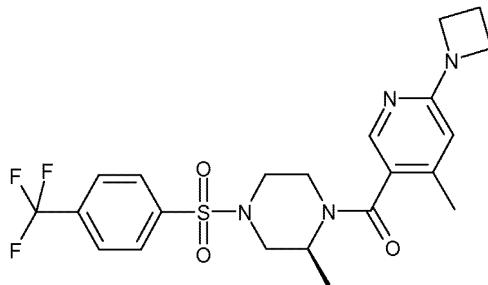
m/z (API-ES) 428 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0170】

(実施例75)

((2S)-1-[(6-(1-アゼチジニル)-4-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン)

## 【化177】



(2S)-1-[(6-フルオロ-4-メチル-3-ピリジニル)カルボニル]-2-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペラジン(実施例27に記載したとおり製造してもよい。)(67mg、0.15mmol)をマイクロ波バイアルへと秤量し、イソプロパノール(1.5mL)に溶解した。アゼチジン(0.203mL、3.01mmol)を添加し、混合物をマイクロ波において攪拌しながら120℃に12時間加熱した。反応混合物を濃縮して、粗材料を無色のゴム(~187mg)として与えた。該ゴムをMDAPによって精製して、表題化合物を淡黄色のゴム(67mg)として与えた。該ゴムをMeOHに再度溶解し、水を添加し、混合物をアルゴン流の下で濃縮した後、真空乾燥させて、表題化合物を無色の固体として与えた。 30

## 【化178】

m/z (API-ES) 483 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 – 1.45 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H),

2.24 – 2.35 (m, 1 H), 2.36 – 2.53 (m, 3 H), 3.26 – 3.41 (m, 1 H), 3.55 – 3.67 (m, 1 H),

3.70 – 3.83 (m, 1 H), 4.04 (t, J=7.5 Hz, 4 H), 4.0 – 4.5 (v br, 1 H), 4.6 – 5.1 (v br, 1 H), 40

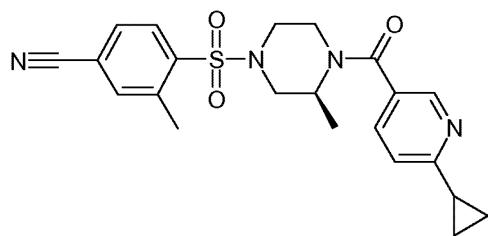
6.05 (s, 1 H), 7.77 – 7.90 (m, 5 H).

## 【0171】

(実施例76)

(4-((3S)-4-[(6-シクロプロピル-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル)スルホニル)-3-メチルベンゾニトリル)

## 【化179】



トルエン (3mL) 及び水 (200 μL) における4-((3S)-4-[(6-ヨード-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニトリル-3-メチルベンゾニトリル (50.0mg、0.09 8mmol) (実施例50に記載したとおり製造してもよい。)、リン酸カリウム (72.8mg、0.3 43mmol)、及びシクロプロピルボロン酸 (25.2mg、0.294mmol) の溶液を通じてアルゴンを30分間泡立たせた。トリシクロヘキシルホスフィン (2.75mg、9.80 μmol) 及び酢酸パラジウム (II) (1.100mg、4.90 μmol) を添加し、結果として生じる淡黄色の溶液を100

で2時間加熱した。LCMSでは、45 で1分から変化しなかった。溶液を冷却して真空下で濃縮して、淡黄色の固体を残した、MDAPによる精製及び所望の画分の濃縮によって、透明なフィルムとしての表題化合物 (1.0mg)、及び回収した4-((3S)-4-[(6-ヨード-3-ピリジニル)カルボニル]-3-メチル-1-ピペラジニル}スルホニトリル-3-メチルベンゾニトリル (2 8.2mg) 出発材料のバッチを与えた。

## 【化180】

m/z (API-ES) 425 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.03-1.07 (m, 4H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.71 (td, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.12 (brm, 1H), 4.53 (brm, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

## 【0172】

(機器：)

(質量配向型自動HPLC / 質量配向型自動調製 (MDAP))

先の化合物において示される場合、下記の装置及び条件を使用して、質量配向型自動HPLCによる精製を実施した：

(ハードウェア)

Waters 2525二成分勾配モジュール

Waters 515構成ポンプ

Watersポンプ調節モジュール

Waters 2767注入回収機

Watersカラム流体工学管理装置

Waters 2996光ダイオードアレイ検出器

Waters ZQ質量分析計

Gilson 202画分回収機

Gilson Aspec廃棄物回収機

## 【0173】

(ソフトウェア)

Waters MassLynx バージョン4 SP2

(カラム)

使用したカラムは、Waters Atlantisであり、その寸法は、19mm × 100mm (小規模) 及び 30mm × 100mm (大規模) である。固定相の粒子サイズは5 μmである。

## 【0174】

10

20

30

40

50

## (溶媒)

A : 水性溶媒 = 水 + 0.1% ギ酸

B : 有機溶媒 = アセトニトリル + 0.1% ギ酸

構成溶媒 = メタノール : 水 (80 : 20)

針すぎ溶媒 = メタノール

## 【0175】

## (方法)

関心対象の化合物の分析保持時間に応じて5つの方法を使用する。該方法の試行時間は13.5分であり、10分の勾配後の3.5分のカラムの洗い流し及び再平衡化工程を含んでいる。

大規模 / 小規模 1.0 ~ 1.5 = 5 ~ 30% B

10

大規模 / 小規模 1.5 ~ 2.2 = 15 ~ 55% B

大規模 / 小規模 2.2 ~ 2.9 = 30 ~ 85% B

大規模 / 小規模 2.9 ~ 3.6 = 50 ~ 99% B

大規模 / 小規模 3.6 ~ 5.0 = 80 ~ 99% B (6分、続いて、7.5分の洗い流し及び再平衡化)

## (流速)

先の方法はすべて、20mL / 分 (小規模) 又は40mL / 分 (大規模) のいずれかの流速を有する。

## 【0176】

## (液体クロマトグラフィー / 質量分析)

液体クロマトグラフィー / 質量分析 (LC/MS) による先の化合物の分析を、下記の装置及び条件を使用して実施した：

20

## (ハードウェア)

Waters Acquity二成分溶媒管理装置

Waters Acquityサンプル管理装置

Waters Acquity PDA

Waters ZQ質量分析計

Sedere Sedex 75

## (ソフトウェア)

Waters MassLynx バージョン4.1

## 【0177】

30

## (カラム)

使用したカラムは、Waters Acquity BEH UPLC C18であり、その寸法は、2.1mm × 50mmである。固定相の粒子サイズは、1.7 μmである。

## (溶媒)

A : 水性溶媒 = 水 + 0.05% ギ酸

B : 有機溶媒 = アセトニトリル + 0.05% ギ酸

弱い洗浄 = 1 : 1 のメタノール : 水

強い洗浄 = 水

## 【0178】

## (方法)

使用した一般的な方法は、2分間の試行時間を有する。

40

【表4】

時間(分)	%B
0	3
0.1	3
1.5	97
1.9	97
2.0	3

10

先の方法は、1mL / 分の流速を有する。

一般的な方法についての注入容積は、0.5 μLである。

カラム温度は、40 °Cである。

紫外線検出範囲は、220 ~ 330nmである。

#### 【0179】

(Biotage SP4 (登録商標))

Biotage-SP4 (登録商標) は、自動精製システムである。該システムは、あらかじめ負荷したシリカゲルカラムを使用する。使用者は、該材料をカラムの上部に適用して、溶媒、勾配、流速、カラムサイズ、回収方法、及び溶出容積を選択する。

20

(位相分離器 (疎水性フリット))

位相分離器は、重力下で塩素化した溶媒から水性相を容易に分離する最適化したフリット材料に適合したある範囲のISOLUTE (登録商標) カラムである。

#### 【0180】

(SCX - 強陽イオン交換カートリッジ)

化合物において示される場合、SCXカートリッジを化合物精製方法の一部として使用した。典型的には、ISOLUTE SCX-2カートリッジを使用した。ISOLUTE SCX-2は、化学的に結合したプロピルスルホン酸官能基を有するシリカベースの収着媒である。

ISOLUTE SCX-2化学データ

基材：シリカ、50 μm

30

官能基：プロピルスルホン酸

容量：0.6ミリ当量 / g

対イオン：プロトン

#### 【0181】

(薬理学的データ)

本発明の化合物は、下記の研究に従って、hCa<sub>v</sub>2.2アッセイにおけるインピトロでの生物活性について試験してもよい：

方法

細胞生物学

ヒトCa<sub>v</sub>2.2 (1<sub>B</sub>)サブユニットを、ヒト 3及び 2 1補助サブユニットと共に発現する安定発現株を、ヒト胎児由来腎臓 (HEK293) 細胞の連続的なトランスフェクション及び選択後に作製した。L-グルタミン (2mM; Invitrogen, カタログ番号25030-024) 及び非必須アミノ酸 (5% ; Invitrogen, カタログ番号11140-035) を添加し10%ウシ胎仔血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 / F12培地 (Invitrogen, カタログ番号041-95750V)において、HEK293細胞を培養した。まず、hCa<sub>v</sub>2.2 サブユニット (ネオマイシン耐性マーカーを保有するpCIN5-hCa<sub>v</sub>2.2) 及びhCa<sub>v</sub> 3サブユニット (ハイグロマイシン耐性マーカーを保有するpCIH-hCa<sub>v</sub> 3) の発現のための2つのプラスミドベクターを使用して、HEK 293細胞をトランスフェクトした。0.4mg mL<sup>-1</sup>ジエネティシンG418 (Invitrogen, カタログ番号10131-027) 及び0.1mg mL<sup>-1</sup>ハイグロマイシン (Invitrogen, カタログ番号10687-0 10) を補充した培地における選択後に、クローン細胞株を単離した。該クローン細胞株を

40

50

、IonWorks平面アレイ電気生理学技術（以下に記載）を使用して、 $\text{Ca}_v2.2 / 3$ 仲介性電流発現について評価した。適切なレベルの機能的 $\text{Ca}_v2.2 / 3$ 電流発現を与えるクローン株を同定した。該細胞株に、ヒト 2 1サブユニット（ピューロマイシン耐性マーカーを保有するpCIP- 2 1）の発現のためのプラスミドベクターをトランスフェクトし、0.4mg mL<sup>-1</sup>ジエネティシンG418及び0.1mg mL<sup>-1</sup>ハイグロマイシンに加えて、0.62 μg mL<sup>-1</sup>ピューロマイシン（Sigma, カタログ番号P-7255）を含む培地における選択後にクローン細胞株を単離した。強いレベルの $\text{Ca}_v2.2 / 3 / 2$  1仲介性電流発現を与えるいくつかの細胞株を同定し、これらのうちの1つを化合物の特徴づけのために選択した。この細胞株内の3つのサブユニットすべての発現を、G418 (0.4mg mL<sup>-1</sup>)、ハイグロマイシン (0.1mg mL<sup>-1</sup>)、及びピューロマイシン (0.62 μg mL<sup>-1</sup>) の封入によって持続的に維持した。大気中に5%CO<sub>2</sub>を含む高温環境において37℃で細胞を維持した。細胞を経代のためにT175培養フラスコからはがし、TrpLE (Invitrogen, カタログ番号12604-013) を使用して回収した。  
10

#### 【0182】

##### 細胞調製

細胞をT175フラスコにおいて30～60%コンフルエンスに増殖させ、30℃で24時間維持した後に記録した。増殖培地を除去し、 $\text{Ca}^{2+}$ を含まないPBS (Invitrogen, カタログ番号14190-094) で洗浄し、3mLの加温した（37℃）TrpLE (Invitrogen, カタログ番号12604-013)と共に6分間インキュベートすることによって、細胞を浮揚させた。浮揚した細胞を10mLの細胞外緩衝液に懸濁した。次に、細胞懸濁液を15mLチューブに入れ、700rpmで2分間遠心分離した。遠心分離後、上清を除去し、細胞ペレットを4.5mLの細胞外溶液に再懸濁した。  
20

#### 【0183】

##### 電気生理学

IonWorks平面アレイ電気生理学技術（Molecular Devices Corp.）を使用して、電流を室温（21～23℃）で記録した。刺激プロトコール及びデータ獲得を、マイクロコンピュータ（Dell Pentium 4）を使用して実施した。平面電極孔抵抗（Rp）を決定するために、10mV、160ミリ秒の電位差を各孔に適用した。該測定を実施した後に細胞を付加した。細胞付加後、密封試験を実施した後、抗生物質（アンホテリシン）を循環させて、細胞内アクセスを達成した。試験パルスの200ミリ秒前に160ミリ秒の過分極（10mV）前パルスを適用して、漏れコンダクタンスを測定することによって、すべての実験において漏れの減算を行った。-90mV～+10mVの保持電位（VH）から段階的に行う試験パルスを20ミリ秒間適用し、10Hzの頻度で10回反復した。すべての実験において、試験パルスプロトコールを化合物の不在下（読み取り前）及び存在下（読み取り後）で実施した。読み取り前及び読み取り後を、化合物の添加後に3～3.5分間インキュベートすることによって分離した。  
30

#### 【0184】

##### 溶液及び薬剤

細胞内溶液は、（mMにおいて）下記を含んでいた：グルコン酸K 120、KCl 20mM、MgCl<sub>2</sub> 5、EGTA 5、HEPES 10、pH7.3に調整。アンホテリシンを30mg/mLストック溶液として調製し、細胞内緩衝溶液における0.2mg mL<sup>-1</sup>の最終作業濃度に希釈した。細胞外溶液は、（mMにおいて）下記を含んでいた：グルコン酸Na 120、NaCl 120、MgCl<sub>2</sub> 1、HEPES 10、BaCl<sub>2</sub> 5、pH7.4に調整。  
40

化合物をDMSOにおいて10mMストック溶液として調製し、その後1:3の連続希釈を実施した。最終的に、化合物を外部溶液において1:100に希釈し、結果として1%のDMSO終濃度を生じた。

#### 【0185】

##### データ分析

化合物の不在下における密封抵抗（40MΩ超）、抵抗低下（35%超）、及びピーク電流振幅（200pA超）を使用して、記録を分析及びフィルター処理し、適していない細胞をさらなる分析から除外した。化合物の添加前と化合物の添加後の対比較を使用して、各化合  
50

物の阻害効果を決定した。第一の脱分極パルスによって惹起される電流を50%阻害するのに必要な化合物の濃度（持続性pIC<sub>50</sub>）を、濃度反応データへのHill式の適合によって決定した。加えて、第10回目対第1回目の脱分極パルスに及ぼす化合物の効果を評価することによって、化合物の使用依存性阻害特性を決定した。第10回目と第1回目のパルスの比を、薬剤の不在下及び存在下で決定し、%使用依存阻害を算出した。持続性pIC<sub>50</sub>についてのものと同一の式を使用してデータを適合させ、30%阻害を生じる濃度（使用依存性pUD<sub>30</sub>）を決定した。

#### 【 0 1 8 6 】

実施例1～49及び52～74の化合物をhCav2.2アッセイにおいて試験し、下記のpUD<sub>30</sub>値及びpIC<sub>50</sub>値を示した。実施例において記載した形態で化合物を試験した。試験した化合物はすべて、1回以上（最高11回）試験した。pUD<sub>30</sub>値及びpIC<sub>50</sub>値における変動は、試験間で生じ得る。  
10

#### 【 0 1 8 7 】

化合物1～49及び52～74は、4.5以上のpUD<sub>30</sub>値を呈した。化合物1～4、6、7、9、11～19、21～25、28～49、53～57、59、61、63、65～69、71、及び74は、5.0以上のpUD<sub>30</sub>値を呈した。化合物1、6、7、14、21、24、25、28、30～34、36、37、39～41、43～49、54～57、61、69、71、及び74は、5.5以上のpUD<sub>30</sub>値を呈した。

化合物1～25、28～30、34、35、38～42、44、45、47、52～53、56～74は、5.0以下の平均pIC<sub>50</sub>値を呈した。化合物1～23、38～40、52、53、57～59、61～74は、4.5以下の平均pIC<sub>50</sub>値を呈した。  
20

---

フロントページの続き

- (72)発明者 アルイステル クアムプベルル  
英国 ハルロウ エスセク シーエム19 5エーダブリュー トヒルド アベニュー ネウ フ  
ロントイエルス スシエンセ パルク サウス シー/オー グラクオスミトフクリネ
- (72)発明者 アンドレウ ペテル クリドルアンド  
英国 ハルロウ エスセク シーエム19 5エーダブリュー トヒルド アベニュー ネウ フ  
ロントイエルス スシエンセ パルク サウス シー/オー グラクオスミトフクリネ
- (72)発明者 ロベルト ジャメス グルエアブエ  
英国 ハルロウ エスセク シーエム19 5エーダブリュー トヒルド アベニュー ネウ フ  
ロントイエルス スシエンセ パルク サウス シー/オー グラクオスミトフクリネ
- (72)発明者 ジャグ パウル ヘエル  
英国 ハルロウ エスセク シーエム19 5エーダブリュー トヒルド アベニュー ネウ フ  
ロントイエルス スシエンセ パルク サウス シー/オー グラクオスミトフクリネ
- (72)発明者 ネブイルルエ フベルト ニクホルソン  
英国 ハルロウ エスセク シーエム19 5エーダブリュー トヒルド アベニュー ネウ フ  
ロントイエルス スシエンセ パルク サウス シー/オー グラクオスミトフクリネ
- (72)発明者 ルエエ ウイルルイアム パゲ  
英国 ハルロウ エスセク シーエム19 5エーダブリュー トヒルド アベニュー ネウ フ  
ロントイエルス スシエンセ パルク サウス シー/オー グラクオスミトフクリネ
- (72)発明者 サドイエ ブイルエ  
英国 ハルロウ エスセク シーエム19 5エーダブリュー トヒルド アベニュー ネウ フ  
ロントイエルス スシエンセ パルク サウス シー/オー グラクオスミトフクリネ

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第2007/111921(WO,A1)  
国際公開第2008/024284(WO,A1)  
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004年, 12, 7  
1 - 85

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D  
A 61 K  
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)