(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106573928 B
(45)授权公告日 2020.04.14

(21)申请号 201580045374.8

(22)申请日 2015.08.25

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106573928 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(30)优先权数据
2014-171092 2014.08.26 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.02.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2015/073914 2015.08.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/031833 JA 2016.03.03

(73)专利权人 安斯泰来制药株式会社
地址 日本东京

(72)发明人 高桥泰辅 田中宏明 赤岩路则 根来贤二 三原久史 藤秀义 高松肇

(74)专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112
代理人 张苏娜 常海涛

(51)Int.Cl.
C07D 417/14(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 13/02(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)

(56)对比文件
CN 103269692 A,2013.08.28,
CN 101657452 A,2010.02.24,
CN 104039789 A,2014.09.10,
EP 2821401 A1,2015.01.07,
EP 2921480 A1,2015.09.23,
CN 1639157 A,2005.07.13,

审查员 杜姣

权利要求书2页 说明书140页

(54)发明名称

2-氨基噻唑衍生物或其盐

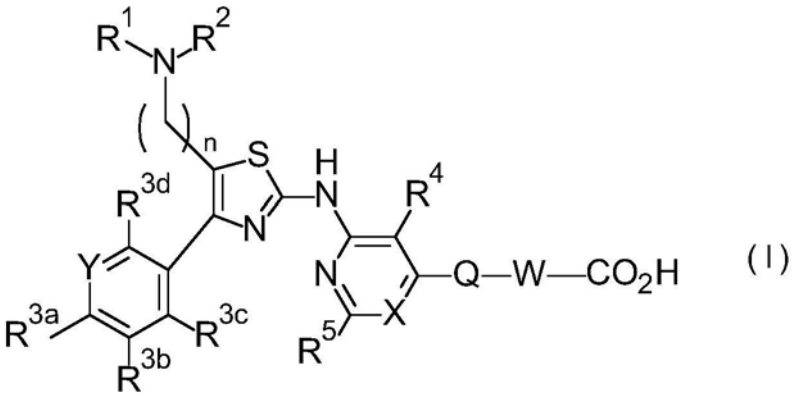
(57)摘要

[课题]提供可用作储尿障碍、排尿障碍及下泌尿道系疾病等的治疗用医药组合物的有效成分的化合物。[解决方法]本发明人发现:2-氨基噻唑衍生物具有优异的毒蕈碱M_3受体正变构调节剂活性,并且被期待作为与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗剂,从而完成本发明。本发明的2-氨基噻唑衍生物或其盐被期待作为与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病(如低活动膀胱等的排尿障碍)的预防或治疗剂。

CN 106573928 B

1.式(I)的化合物或其盐：

[化学式11]



(I)

式中，

X为N，

Y为C-R^{3e}，

R^1、R^2及与它们相邻的氮原子成为一体而形成可被C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基或C_{3-8}环烷基取代的环状氨基，该环状氨基为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，

R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}彼此相同或不同，为H或卤素，R^{3b}为卤代C_{1-6}烷基，

R^4为H或卤素，

R^5为H或C_{1-6}烷基，

Q为可被-C_{1-6}亚烷基-O-C_{1-6}烷基取代的亚杂环基，该亚杂环基为哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基，

W为C_{1-6}亚烷基或-O-C_{1-6}亚烷基，

n为1。

2.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中，

R^1、R^2及与它们相邻的氮原子成为一体而形成可被1个或2个C_{1-6}烷基取代的吡咯烷，

R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}彼此相同或不同，为H或卤素，R^{3b}为三氟甲基，

W为-CH_2-CH_2-或-O-CH_2-。

3.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中，

所述化合物为选自由以下组成的组中的化合物：

3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

3-(4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

3-[(2S)-4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸、

[(1-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧基]乙酸、以及

3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸。

4.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中所述化合物为3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸。

5.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中所述化合物为3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸。

6.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中所述化合物为3-(4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸。

7.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中所述化合物为3-[(2S)-4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸。

8.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中所述化合物为[(1-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧基]乙酸。

9.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中所述化合物为3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸。

10.一种医药组合物,其包含权利要求3所述的化合物或其盐、以及药学上可接受的赋形剂。

11.一种用于预防或治疗与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的医药组合物,其包含权利要求3所述的化合物或其盐。

12.权利要求3所述的化合物或其盐在制造与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗用医药组合物中的用途。

13.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其用于与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗。

2-氨基噻唑衍生物或其盐

技术领域

[0001] 本发明涉及一种2-氨基噻唑衍生物或其盐，其被期待作为医药组合物，特别是与毒蕈碱M3受体介导的膀胱收缩相关的膀胱/泌尿系疾病的治疗用医药组合物的有效成分。

背景技术

[0002] 下泌尿道的重要作用为储尿和排尿，这些是通过膀胱和尿道的协同作用而进行调节的。换言之，在储尿时膀胱平滑肌松弛，并且尿道括约肌收缩，由此维持尿道阻力的高状态，从而保持排尿节制。另一方面，在排尿时膀胱平滑肌收缩，并且同时尿道平滑肌松弛，外尿道括约肌的收缩也受到抑制。下泌尿道的障碍有在储尿时不能保持尿的膀胱过动症等的储尿障碍、以及由于尿道阻力的增加或膀胱收缩力的下降从而在排尿时不能充分地将尿排出的排尿障碍。有时这两种障碍也同时出现。

[0003] 排尿障碍是由排尿时的膀胱收缩力的下降或尿道阻力的增加而诱发的，会引起排尿困难、排尿时的使劲、尿线的减弱、排尿时间的延长、残余尿液的增加、排尿效率的低下等。排尿时的膀胱收缩力的下降被称为低活动膀胱或无收缩膀胱。作为这种排尿时膀胱收缩力下降的原因，已知有年龄增加、糖尿病、前列腺增生、帕金森氏病或多发性硬化症等神经疾病、脊髓损伤、盆腔手术所引起的神经障碍等(Reviews in Urology,15:pp.11-22(2013))。

[0004] 作为诱发排尿时膀胱收缩的机理，毒蕈碱受体刺激的参与是已知的。换言之，在排尿时，支配膀胱的副交感神经即骨盆神经兴奋，从神经末梢释放出乙酰胆碱。释放的乙酰胆碱与存在于膀胱平滑肌的毒蕈碱受体结合，从而诱发膀胱平滑肌的收缩(Journal of Pharmacological Sciences,112:pp.121-127(2010))。虽然目前毒蕈碱受体分为M_1、M_2、M_3、M_4、M_5的5种亚型，但已知在膀胱平滑肌中参与收缩的亚型主要为M_3(Pharmacological Reviews,50:pp.279-290(1998)、The Journal of Neuroscience,22:pp.10627-10632(2002))。

[0005] 作为针对排尿时膀胱收缩力下降的治疗药物，已知有作为非选择性的毒蕈碱受体刺激药物的氯贝胆碱、或者作为胆碱酯酶抑制剂的溴化双吡己胺。然而，在这些药物中，已知有腹泻、腹痛、出汗等胆碱能性副作用。另外，作为严重的副作用，有时会表现胆碱能危象，使用上必须要注意(ウブレチド(注册商标)片剂5mg药品说明书，鳥居薬品株式会社，ベサコリン(注册商标)散剂5％药品说明书，エーザイ株式会社)。

[0006] 另一方面，作为引起尿道阻力增加的原因，与前列腺增生关联的排尿障碍广为人知，其特征为：由于前列腺组织的结节性肥大而使尿道部分地闭塞。目前，肾上腺素α_1受体拮抗剂作为与前列腺增生关联的排尿障碍的治疗药物而使用(Pharmacology,65:pp.119-128(2002))。另一方面，肾上腺素α_1受体拮抗剂针对不由前列腺增生引起的排尿障碍的有效性是不清楚的(Journal of Pharmacological Sciences,112:pp.121-127(2010))。

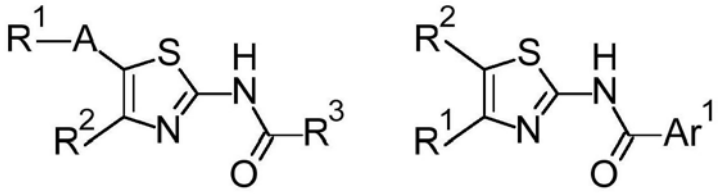
[0007] 而且，在由于膀胱收缩力下降或尿道阻力的增加而引起的排尿障碍中，有时会观察到排尿后的残余尿液。增加的残余尿液有时会引起有效膀胱容量的降低，并引起尿频等

的膀胱过动症的症状、或者肾积水之类的严重的症状。

[0008] 针对排尿时膀胱收缩力下降或尿道阻力的增加所引起的这些膀胱/泌尿系疾病及其症状，期望更有效的治疗药物(Reviews in Urology,15:pp.11-22(2013))。

[0009] 据记载，专利文献1中由下述通式(A)表示的化合物、以及专利文献2中由下述通式(A1)表示的化合物分别具有人c-myeloproliferative leukemia virus type P(c-Mpl)介导的Ba/F3细胞增殖作用，并且具有血小板增多活性。

[0010] [化学式1]

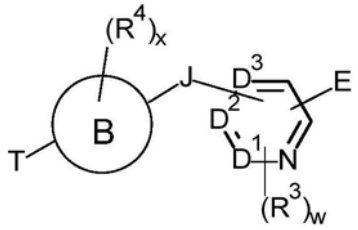
[0011] 

(A) (A1)

[0012] (式中，R^3及Ar^1表示可被取代的芳香族杂环等。其它符号参照该公报。)

[0013] 专利文献3记载了：由下述通式(B)表示的化合物具有AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase:AMPK)通路的激活作用。

[0014] [化学式2]

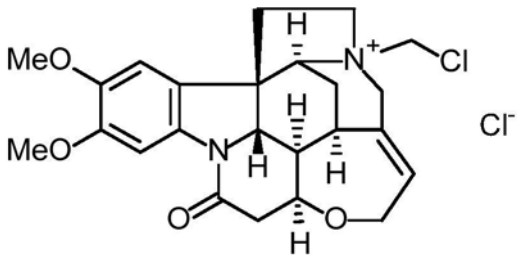
[0015] 

(B)

[0016] (式中，环B表示亚杂芳基等，J表示-NR^{13}-等，D^1、D^2及D^3分别表示N、CH等，E表示-NR^1R^2等，其中R^1、R^2可与相邻的氮原子共同形成杂环烷基，R^4表示可被取代的芳基等，T表示-NR^8R^9、杂环烷基等。其它符号参照该公报。)

[0017] 非专利文献1记载了：由下述式(C1)表示的化合物为毒蕈碱M_3受体的变构增强剂。

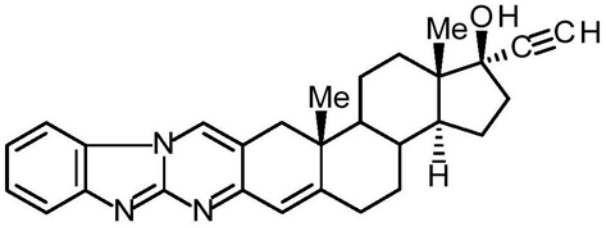
[0018] [化学式3]

[0019] 

(C1)

[0020] 非专利文献2记载了：由下述式表示的WIN62,577为大鼠NK1受体拮抗剂，并且同时为毒蕈碱受体的变构增强剂。

[0021] [化学式4]

[0022] 

WIN 62,577

[0023] 现有技术文献

[0024] 专利文献

[0025] 专利文献1:国际公开第2005/007651号

[0026] 专利文献2:国际公开第2003/062233号

[0027] 专利文献3:国际公开第2012/016217号

[0028] 非专利文献

[0029] 非专利文献1:Molecular Pharmacology,55:pp 778-786(1999)

[0030] 非专利文献2:Molecular Pharmacology,62:pp 1492-1505(2002)

发明内容

[0031] 发明要解决的课题

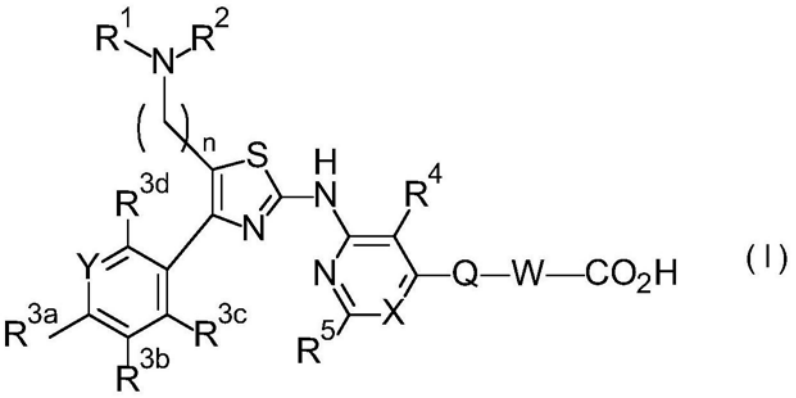
[0032] 本发明提供一种可期待作为医药组合物的有效成分的新型化合物,特别是具有毒蕈碱M_3受体正变构调节剂活性,并且期待作为与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩相关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗用医药组合物的有效成分的新型化合物。

[0033] 解决课题的手段

[0034] 本发明人发现:2-氨基噻唑衍生物具有优异的毒蕈碱M_3受体正变构调节剂活性,并且被期待作为与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩相关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗剂,从而完成本发明。

[0035] 换言之,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,以及含有式(I)的化合物或其盐、以及赋形剂的医药组合物。

[0036] [化学式5]

[0037]  (I)

[0038] (式中,

[0039] X为C-H或N,

[0040] Y为C-R^{3e}或N,

[0041] R^1、R^2彼此相同或不同，为可被取代的C_{1-6}烷基，或者R^1、R^2以及与它们相邻的氮原子成为一体而形成可被取代的环状氨基，

[0042] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}彼此相同或不同，为H、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基或者-O-卤代C_{1-6}烷基，

[0043] 在Y为C-R^{3e}的情况下，R^{3e}为H、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基或者-O-卤代C_{1-6}烷基，

[0044] R^4为H、卤素或者-O-C_{1-6}烷基，

[0045] R^5为H、C_{1-6}烷基或者-$NR^{51}R^{52}$，

[0046] Q为可被取代的亚杂环基(ヘテロシクリレン)，

[0047] W为键、C_{1-6}亚烷基、-O-C_{1-6}亚烷基或者-N(R^N)-C_{1-6}亚烷基，

[0048] R^{51}、R^{52}彼此相同或不同，为H或C_{1-6}烷基，

[0049] R^N为H或C_{1-6}烷基，

[0050] N为0或1。)

[0051] 另外，本发明也涉及式(I)的化合物或其盐，以及含有式(I)的化合物或其盐、以及赋形剂的医药组合物。

[0052] 式中，

[0053] X为C-H或N，

[0054] Y为C-R^{3e}或N，

[0055] R^1、R^2彼此相同或不同，为可被取代的C_{1-6}烷基，或者R^1、R^2以及相邻的氮原子成为一体而形成可被取代的环状氨基，

[0056] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}相同或不同，为H、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基或者-O-卤代C_{1-6}烷基，

[0057] R^4为H、卤素或者-O-C_{1-6}烷基，

[0058] R^5为H、C_{1-6}烷基或者-$NR^{51}R^{52}$，

[0059] Q为可被取代的亚杂环基，

[0060] W为键、C_{1-6}亚烷基、-O-C_{1-6}亚烷基或者-N(R^N)-C_{1-6}亚烷基，

[0061] R^{51}、R^{52}彼此相同或不同，为H或C_{1-6}烷基，

[0062] R^N为H或C_{1-6}烷基，

[0063] n为0或1。

[0064] 需要说明的是，除非另有说明，否则本说明书中某化学式中的符号也在其它化学式中使用时，相同的符号表示相同的含义。

[0065] 另外，前述专利文献1的化合物在酰基取代噻唑2位的氨基这一点上，与本申请的化合物在结构上不同。另外，专利文献1也没有公开或暗示针对毒蕈碱受体的作用或针对膀胱/泌尿系疾病的作用。

[0066] 此外，前述专利文献2没有公开式(B)的化合物中的环B为噻唑的具体化合物，并且也没有公开或暗示针对毒蕈碱受体的作用或针对膀胱/泌尿系疾病的作用。

[0067] 另外，本发明涉及含有式(I)的化合物或其盐、以及药学上可接受的赋形剂的医药组合物。另外，本发明涉及含有式(I)的化合物或其盐的、用于预防或治疗与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的医药组合物。另外，本发明涉及含有式(I)的化

合物或其盐的、与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗剂。

[0068] 此外，本发明涉及式(I)的化合物或其盐用于制造与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗用医药组合物的用途、式(I)的化合物或其盐用于预防或治疗与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的用途、用于预防或治疗与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的式(I)的化合物或其盐、以及与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗方法，其包括将有效量的式(I)的化合物或其盐施用至对象。需要说明的是，“对象”指的是需要这种预防或治疗的人或其他动物，作为某一实施方式，指的是需要这种预防或治疗的人。

[0069] 发明的效果

[0070] 式(I)的化合物或其盐具有毒蕈碱M_3受体正变构调节剂活性，并且被期待作为与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗剂。

具体实施方式

[0071] 以下，对本发明进行详细说明。

[0072] 一般地，“正变构调节剂”为这样的化合物，通过结合到与配体结合部位不同的变构部位，主要引起受体的结构变化，从而具有使激动剂与受体的结合力增加，并使激动剂的信号水平变化的作用。在生物体内，正变构调节剂剂就其本身而言并不显示出激动剂作用，而是增强内源性激动剂的作用。与激动剂相比，正变构调节剂剂的优点可列举出：(1)由于显示了内源性激动剂刺激依赖性作用增强，从而可避免副作用；(2)由于结合到配体结合部位以外，从而可得到高的亚型选择性；(3)难以出现在激动剂中可见的脱敏；等(Pharmacological Reviews,63:pp.59-126(2011))。

[0073] 在本说明书中，“毒蕈碱M_3受体正变构调节剂”指的是以激动剂刺激依赖性或神经刺激依赖性增强毒蕈碱M_3受体介导的作用的化合物。因此，只在排尿时期待膀胱收缩增强作用，并且可有用地作为与排尿障碍有关的各种症状的改善剂。另外，通过这种排尿时特异性的作用，期待可以避免在氯贝胆碱或溴化双吡己胺中已知的来自胆碱能性的副作用。另外，毒蕈碱M_3受体正变构调节剂提高了排尿时的膀胱收缩力，因而在尿道阻力增加导致的排尿障碍中也可期待效果。这些排尿障碍的改善引起的残余尿液减少与有效膀胱容量增大有关，可期待改善储尿功能以及避免肾功能障碍。如此，可期待毒蕈碱M_3受体正变构调节剂作为与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗剂使用。本发明人新发现了作为该调节剂起作用的化合物，从而完成了本发明。

[0074] 在本说明书中，

[0075] 作为“与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病”，(例如)有低活动膀胱、低紧张性膀胱、无收缩膀胱、逼尿肌低活动、神经原性膀胱、尿道松弛失效、逼尿肌-外尿道括约肌协同失调、膀胱过动症、尿频、夜尿症、尿失禁、前列腺肥大症、间质性膀胱炎、慢性前列腺炎及尿路结石等中的排尿障碍或储尿障碍，优选为低活动膀胱、低紧张性膀胱、无收缩膀胱、逼尿肌低活动及神经原性膀胱中的排尿障碍或储尿障碍。

[0076] “烷基”指的是直链烷基及支链烷基。因此，“C_{1-6}烷基”指的是碳原子数为1至6的直链或支链烷基，具体而言，其为(例如)甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基。优选为C_{1-4}烷基。作为某一实施方式，为甲基、乙基、正丙基、异丙

基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。作为某一实施方式，可列举出选自由甲基、乙基、异丙基及异丁基组成的组中的基团。作为某一实施方式，为甲基或乙基。作为某一实施方式，为甲基，作为别的实施方式，为乙基。

[0077] “烯基”指的是直链烯基及支链烯基。因此，“C_{2-6}烯基”指的是碳原子数为2至6的直链或支链烯基，具体而言，其为(例如)乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基等。作为某一实施方式，为C_{2-4}烯基，作为某一实施方式，为乙烯基或丙烯基。

[0078] “亚烷基”指的是直链亚烷基及支链亚烷基。因此，“C_{1-6}亚烷基”指的是碳原子数为1至6的直链或支链亚烷基，其为(例如)亚甲基、亚乙基、亚丙基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、1,1,2,2-四甲基亚乙基等。作为某一实施方式，为C_{1-3}亚烷基，作为某一实施方式，为亚甲基或亚乙基，作为某一实施方式，为亚甲基，作为其他实施方式为亚乙基。

[0079] “卤代C_{1-6}烷基”指的是被一个以上的卤素取代的C_{1-6}烷基。作为某一实施方式，为被1至5个卤素取代的C_{1-6}烷基，作为某一实施方式，为二氟甲基或三氟甲基。作为某一实施方式，为三氟甲基。

[0080] “环烷基”指的是饱和环烃基。因此，“C_{3-8}环烷基”指的是构成环的原子数为3至8的饱和环烃基，具体而言，为(例如)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。作为某一实施方式，为C_{3-6}环烷基的环丙基、环丁基、环戊基或环己基，作为某一实施方式，为环丙基。

[0081] “饱和杂环”指的是这样的3至8元饱和环，其具有1至4个选自由氮原子、氧原子及硫原子组成的组中的杂原子作为构成环的原子，可通过C_{1-6}亚烷基进行交联，另外，作为构成环的原子的硫原子可被氧化。具体而言，可列举出(例如)氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、咪唑烷、哌啶、吡唑烷、哌嗪、氮杂环辛烷(azocane)、硫代吗啉、噻唑烷、异噻唑烷、噁唑烷、吗啉、四氢噻喃、氧硫杂环戊烷(oxathiolane)、环氧乙烷、氧杂环丁烷、二氧杂环戊烷、四氢呋喃、四氢吡喃、1,4-二氧六环。

[0082] “环状氨基”指的是在前述“饱和杂环”当中，具有至少一个的氮原子、并且构成该环的氮原子具有结合键的4至7元的1价基团。具体而言，可列举出(例如)氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基或1,4-硫杂环庚烷基。作为一个实施方式，为吡咯烷基、哌啶基、氮杂环丁烷基、吗啉基或哌嗪基，作为一个实施方式，为吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。作为一个实施方式为吡咯烷基，作为另一实施方式为哌啶基，作为另一实施方式为哌嗪基。

[0083] “亚杂环基”指的是在前述“饱和杂环”当中，具有至少一个的氮原子、并且构成该环的氮原子与其他的环构成原子具有结合键的2价基团。具体而言，为(例如)吡咯烷-二基、哌啶-二基、或者哌嗪-二基。

[0084] “卤素”指的是氟、氯、溴或碘。作为某一实施方式，为氟、氯或溴，作为某一实施方式，为氟或氯。作为某一实施方式，为氟，作为另一实施方式，为氯。

[0085] 作为式(I)中的“R^1、R^2以及与它们相邻的氮原子成为一体而形成的可被取代的环状氨基”中的“环状氨基”的某一实施方式，为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基，作为某一实施方式，为吡咯烷基。

[0086] 作为式(I)中的Q中的“亚杂环基”的某一实施方式，为吡咯烷-二基、哌啶-二基或哌嗪-二基，作为某一实施方式，为吡咯烷-1,3-二基、哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基，作为某一实施方式，为哌啶-二基或哌嗪-二基，作为某一实施方式，为哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基。

[0087] 另外，若在式(I)的Q中的“亚杂环基”为吡咯烷-1,3-二基或哌啶-1,4-二基，则该吡咯烷的3位或该哌啶的4位分别与W相结合。

[0088] 作为式(I)的W的某一实施方式，为键、C_{1-6}亚烷基、-O-C_{1-6}亚烷基或-N(R^N)-C_{1-6}亚烷基，该“-O-C_{1-6}亚烷基”的O及“-N(R^N)-C_{1-6}亚烷基”的N(R^N)均与Q相结合。

[0089] 作为式(I)的W的某一实施方式，为-CH_2-CH_2-或-O-CH_2-。

[0090] 在本说明书中，“可被取代”指的是无取代、或者具有1至5个取代基。需要说明的是，若具有多个取代基，这些取代基可以相同，也可以彼此不同。

[0091] 作为在“可被取代的环状氨基”及“可被取代的亚杂环基”中优选的取代基，可列举出(例如)下述G组的基团。

[0092] G组

[0093] (a)可被选自由-OH、-O-(C_{1-6}烷基)、-CN、-SO_2-(C_{1-6}烷基)及卤素组成的组中的一个以上的基团取代的C_{1-6}烷基；

[0094] (b)-OH；

[0095] (c)-O-(可被选自由-OH、-O-(C_{1-6}烷基)、-CN、-SO_2-(C_{1-6}烷基)及卤素组成的组中的一个以上的基团取代的C_{1-6}烷基)；

[0096] (d)C_{3-8}环烷基；

[0097] (e)-O-(C_{3-8}环烷基)；

[0098] (f)卤素；

[0099] (g)-CN；

[0100] (h)-SO_2-(C_{1-6}烷基)；

[0101] (i)-CO_2-(C_{1-6}烷基)及-COOH；

[0102] (j)-CO-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CO-NH(C_{1-6}烷基)及-$CONH_2$；

[0103] (k)-CO-(C_{1-6}烷基)；

[0104] (l)-SO_2-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-SO_2-NH(C_{1-6}烷基)及-SO_2NH_2；

[0105] (m)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH(C_{1-6}烷基)及-NH_2；

[0106] (n)饱和杂环基；

[0107] (o)-O-饱和杂环基；以及

[0108] (p)氧代。

[0109] 另外，作为在“可被取代的C_{1-6}烷基”中优选的取代基，其为在前述G组的(b)至(o)中记载的基团。作为某一实施方式，为选自由-OH、-O-C_{1-6}烷基及C_{3-8}环烷基组成的组中的取代基。

[0110] 作为在R^1及R^2中“可被取代的C_{1-6}烷基”中优选的取代基的某一实施方式，可列举出-O-C_{1-6}烷基或C_{3-8}环烷基。作为某一实施方式，为甲氧基或环丙基。作为某一实施方式，为甲氧基，作为另一实施方式，为环丙基。

[0111] 作为在“R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成的可被取代的环状氨基”中

优选的取代基的某一实施方式，可列举出在前述G组的(a)至(d)中记载的基团。作为某一实施方式，为C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基或C_{3-8}环烷基。作为某一实施方式，为C_{1-6}烷基。作为某一实施方式，为甲基或乙基。作为某一实施方式，为甲基，作为另一实施方式，为乙基。

[0112] 作为在Q中“可被取代的亚杂环基”中可接受的取代基的某一实施方式，可列举出在前述G组的(a)至(c)及(f)中记载的基团。作为某一实施方式，为可被选自由-O-C_{1-6}烷基、-OH及卤素组成的组中的基团取代的C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基或卤素。作为某一实施方式，为被-O-C_{1-6}烷基取代的C_{1-6}烷基。作为某一实施方式，为甲氧基甲基。

[0113] 式(I)的化合物或其盐的某些实施方式如下所示。

[0114] (1)式(I)的化合物或其盐，其中，X为C-H或N。

[0115] (1-1)式(I)的化合物或其盐，其中，X为C-H。

[0116] (1-2)式(I)的化合物或其盐，其中，X为N。

[0117] (2)式(I)的化合物或其盐，其中，Y为C-R^{3e}或N。

[0118] (2-1)式(I)的化合物或其盐，其中，Y为C-R^{3e}。

[0119] (2-2)式(I)的化合物或其盐，其中，Y为N。

[0120] (3)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1及R^2彼此相同或不同，为可被取代的C_{1-6}烷基，或者R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成可被取代的环状氨基。

[0121] (3-1)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1及R^2

[0122] (i)彼此相同或不同，为可被-O-C_{1-6}烷基或C_{3-8}环烷基取代的C_{1-6}烷基，或者，

[0123] (ii)R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成可被取代的环状氨基，该环状氨基为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。

[0124] (3-2)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1及R^2彼此相同或不同，并且为可被-O-C_{1-6}烷基或C_{3-8}环烷基取代的C_{1-6}烷基。

[0125] (3-3)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成可被取代的环状氨基，该环状氨基为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。

[0126] (3-4)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成可被C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基或C_{3-8}环烷基取代的环状氨基，该环状氨基为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。

[0127] (3-5)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成被1个或2个C_{1-6}烷基取代的吡咯烷。

[0128] (3-6)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成被1个或2个甲基取代的吡咯烷。

[0129] (3-7)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成被1个甲基取代的吡咯烷。

[0130] (3-8)式(I)的化合物或其盐，其中，R^1、R^2以及它们相邻的氮原子成为一体而形成被2个甲基取代的吡咯烷。

[0131] (4)式(I)的化合物或其盐，其中，R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}彼此相同或不同，为H、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基或-O-卤代C_{1-6}烷基。

[0132] (4-A)式(I)的化合物或其盐，其中，R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}及R^{3d}彼此相同或不同，为H、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基或-O-卤代C_{1-6}烷基，

[0133] 在Y为C-R^{3e}的情况下，R^{3e}为H、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基或-O-卤代C_{1-6}烷基。

[0134] (4-1)式(I)的化合物或其盐，其中，Y为C-R^{3e}，R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}彼此相同或不同，为H或卤素，R^{3b}为卤代C_{1-6}烷基。

[0135] (4-2)式(I)的化合物或其盐，其中，Y为C-R^{3e}，R^{3a}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}彼此相同或不同，为H或卤素，R^{3b}为三氟甲基。

[0136] (4-3)式(I)的化合物或其盐，其中，Y为C-R^{3e}，R^{3a}及R^{3e}彼此相同或不同，为H、氟或氯，R^{3c}、R^{3d}均为H，R^{3b}为三氟甲基。

[0137] (4-4)式(I)的化合物或其盐，其中，Y为C-R^{3e}，R^{3a}为氯，R^{3b}为三氟甲基，R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}均为H。

[0138] (4-5)式(I)的化合物或其盐，其中，Y为C-R^{3e}，R^{3a}、R^{3c}及R^{3d}均为H，R^{3b}为三氟甲基，R^{3e}为氟。

[0139] (5)式(I)的化合物或其盐，其中，R^4为H、卤素或-O-C_{1-6}烷基。

[0140] (5-1)式(I)的化合物或其盐，其中，R^4为H或卤素。

[0141] (5-2)式(I)的化合物或其盐，其中，R^4为H或氟。

[0142] (5-3)式(I)的化合物或其盐，其中，R^4为H。

[0143] (5-4)式(I)的化合物或其盐，其中，R^4为氟。

[0144] (6)式(I)的化合物或其盐，其中，R^5为H、C_{1-6}烷基或-$NR^{51}R^{52}$，R^{51}及R^{52}彼此相同或不同，为H或C_{1-6}烷基。

[0145] (6-1)式(I)的化合物或其盐，其中，R^5为H、C_{1-6}烷基或-$NR^{51}R^{52}$，R^{51}及R^{52}彼此相同或不同，为C_{1-6}烷基。

[0146] (6-2)式(I)的化合物或其盐，其中，R^5为H或C_{1-6}烷基。

[0147] (6-3)式(I)的化合物或其盐，其中，R^5为H或甲基。

[0148] (6-4)式(I)的化合物或其盐，其中，R^5为H。

[0149] (6-5)式(I)的化合物或其盐，其中，R^5为甲基。

[0150] (7)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被取代的亚杂环基。

[0151] (7-1)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被取代的亚杂环基，该亚杂环基为吡咯烷-二基、哌啶-二基或哌嗪-二基。

[0152] (7-1-A)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被取代的亚杂环基，该亚杂环基为吡咯烷-1,3-二基、哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基。

[0153] (7-2)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基或卤素取代的亚杂环基，其中C_{1-6}烷基可被选自由-O-C_{1-6}烷基、-OH及卤素所组成的组中的基团取代，该亚杂环基为哌啶-二基或哌嗪-二基。

[0154] (7-3)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被-C_{1-6}亚烷基-O-C_{1-6}烷基取代的亚杂环基，该亚杂环基为哌啶-二基或哌嗪-二基。

[0155] (7-3-A)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被-C_{1-6}亚烷基-O-C_{1-6}烷基取代的亚杂环基，该亚杂环基为哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基。

[0156] (7-4)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被甲氧基甲基取代的亚杂环基，该亚杂环基为哌啶-二基或哌嗪-二基。

[0157] (7-4-A)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被甲氧基甲基取代的亚杂环基，该亚杂环基为哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基。

[0158] (7-5)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为i)哌啶-1,4-二基、或ii)可被甲氧基甲基取代的哌嗪-1,4-二基。

[0159] (7-6)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为哌啶-1,4-二基。

[0160] (7-7)式(I)的化合物或其盐，其中，Q为可被甲氧基甲基取代的哌嗪-1,4-二基。

[0161] (8)式(I)的化合物或其盐，其中，W为键、C_{1-6}亚烷基、-O-C_{1-6}亚烷基或-N(R^N)-C_{1-6}亚烷基，R^N为H或C_{1-6}烷基。

[0162] (8-1)式(I)的化合物或其盐，其中，W为键、C_{1-6}亚烷基、-O-C_{1-6}亚烷基或-N(R^N)-C_{1-6}亚烷基，R^N为C_{1-6}烷基。

[0163] (8-2)式(I)的化合物或其盐，其中，W为C_{1-6}亚烷基或-O-C_{1-6}亚烷基。

[0164] (8-3)式(I)的化合物或其盐，其中，W为-CH_2-CH_2-或-O-CH_2-。

[0165] (8-4)式(I)的化合物或其盐，其中，W为-CH_2-CH_2-。

[0166] (8-5)式(I)的化合物或其盐，其中，W为-O-CH_2-。

[0167] (9)式(I)的化合物或其盐，其中，n为0或1。

[0168] (9-1)式(I)的化合物或其盐，其中，n为0。

[0169] (9-2)式(I)的化合物或其盐，其中，n为1。

[0170] (10)式(I)的化合物或其盐，其为前述(1)至(9-2)中记载的各基团的任何实施方式中的不相互冲突的任意两者以上的组合。例如，如下所示的化合物或其盐。

[0171] (10-1)

[0172] 式(I)的化合物或其盐，其中，

[0173] X为(1)，

[0174] Y为(2)，

[0175] R^1及R^2为(3-1)，

[0176] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}为(4)，

[0177] R^4为(5)，

[0178] R^5为(6)，

[0179] Q为(7-1)，

[0180] W为(8-1)，

[0181] n为(9)。

[0182] (10-1-A)

[0183] 式(I)的化合物或其盐，其中，

[0184] X为(1)，

[0185] Y为(2)，

[0186] R^1及R^2为(3-1)，

[0187] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}为(4-A)，

[0188] R^4为(5)，

[0189] R^5为(6)，

[0190] Q为(7-1-A)，

[0191] W为(8-1)，

[0192] n为(9)。

[0193] (10-2)

[0194] 式(I)的化合物或其盐，其中，

[0195] X为(1-2)，

[0196] Y为(2-1)，

[0197] R^1及R^2为(3-4)，

[0198] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}为(4-1)，

[0199] R^4为(5-1)，

[0200] R^5为(6-2)，

[0201] Q为(7-3)，

[0202] W为(8-2)，

[0203] n为(9-2)。

[0204] (10-2-A)

[0205] 式(I)的化合物或其盐，其中，

[0206] X为(1-2)，

[0207] Y为(2-1)，

[0208] R^1及R^2为(3-4)，

[0209] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}为(4-1)，

[0210] R^4为(5-1)，

[0211] R^5为(6-2)，

[0212] Q为(7-3-A)，

[0213] W为(8-2)，

[0214] n为(9-2)。

[0215] (10-3)

[0216] 式(10-2)中记载的式(I)的化合物或其盐，其中，

[0217] R^1及R^2为(3-5)，

[0218] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}为(4-2)，

[0219] W为(8-3)。

[0220] (10-3-A)

[0221] 式(10-2-A)中记载的式(I)的化合物或其盐，其中，

[0222] R^1及R^2为(3-5)，

[0223] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}及R^{3e}为(4-2)，

[0224] W为(8-3)。

[0225] 作为式(I)的化合物的具体的例子，可列举出以下的化合物或其盐。

[0226] 3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0227] 3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0228] 3-(4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0229] 3-[(2S)-4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸)、

[0230] [(1-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧基]乙酸、

[0231] 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸、

[0232] [(1-{6-[(4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-乙基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧代]乙酸、

[0233] 3-(4-{6-[(4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0234] 3-(4-{6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0235] 3-(4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、以及

[0236] 3-(4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸。

[0237] 式(I)的化合物的具体的化合物当中,作为其他的实施方式可列举出以下的化合物或其盐。

[0238] 3-(4-{6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0239] 3-(4-{2-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0240] 3-(4-{6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0241] 3-(4-{3-氟-2-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0242] 3-{4-[6-({4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-[异丙基(2-甲氧基乙基)氨基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙酸、

[0243] 3-{4-[6-({4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-[(3S)-3-甲氧基哌啶-1-基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-5-氟嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙酸、

[0244] N-[(3S)-1-{5-氟-6-[(4-[3-氟5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基]-N-甲基-β-丙氨酸、

[0245] 1-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-甲氧基哌啶-4-羧酸、

[0246] 3-[4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(氟代甲基)哌嗪-1-基]丙酸、

[0247] 3-(4-{6-[(4-[3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲

基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0248] 3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-2-(氟代甲基)哌嗪-1-基]丙酸、

[0249] (4-{6-[(4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)乙酸、

[0250] 3-(1-{6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-2-甲基嘧啶-4-基}哌啶-4-基)丙酸、

[0251] 3-(4-{2-(二甲基氨基)-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸、

[0252] 3-{[(3R)-1-{6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-2-甲基嘧啶-4-基}吡咯烷-3-基]氧基}丙酸、

[0253] 3-{4-[6-({5-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-5-氟嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙酸、以及

[0254] 3-(4-{5-氟-6-[(4-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸。

[0255] 式(I)的化合物可根据取代基的种类存在互变异构体或几何异构体。在本说明书中,式(I)的化合物有时仅以异构体的一个形态记载,但本发明也包含其以外的异构体,也包含分离异构体而成的物质或者它们的混合物。

[0256] 另外,在式(I)的化合物中有时具有不对称碳原子或轴不对称,可存在基于此的光学异构体或非对映异构体。本发明也包含分离式(I)的化合物的光学异构体而成的物质或者它们的混合物。

[0257] 进而,本发明也包含式(I)所示的化合物的药学上可接受的前药。所谓药学上可接受的前药,为具有可通过加溶剂分解或在生理学条件下转化为氨基、羟基、羧基等的基团的化合物。作为形成前药的基团,例如可以举出Prog.Med.,5,2157-2161(1985)、“医药品的开发”(广川书店、1990年)第7卷,分子设计163-198、或者“Methods and Principles in Medicinal Chemistry第47卷Prodrugs and Targeted Delivery(Wiley-VCH、2010年)”中示出的基团。

[0258] 另外,所谓式(I)的化合物的盐,为式(I)的化合物的药学上可接受的盐,有时根据取代基的种类形成酸加成盐或与碱的盐。具体而言,可以举出:与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸,或与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸等有机酸的酸加成盐;与钠、钾、镁、钙、铝等金属阳离子的盐,与甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸、鸟氨酸等有机碱的盐,与乙酰亮氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等各种氨基酸及氨基酸衍生物的盐或铵盐等。

[0259] 进而,本发明也包含式(I)的化合物及其盐的各种水合物或溶剂合物及多晶型的物质。另外,本发明也包含由各种放射性或非放射性同位素标记的化合物。

[0260] (制造方法)

[0261] 式(I)的化合物及其盐可利用基于其基本结构或取代基种类的特征,应用各种公知的合成法进行制造。此时,根据官能团的种类,在从原料到中间体的阶段中预先将该官能

团置换为适当的保护基团(可以容易地转化为该官能团的基团)有时在制造技术上很有效。作为这样的保护基,例如可以举出:ウッツ(P.G.M.Wuts)及グリーン(T.W.Greene)著的“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第四版),2006年”中记载的保护基等,只要根据这些反应条件适宜选择使用即可。在这样的方法中,可通过引入该保护基并进行反应后,根据需要除去保护基从而得到期望的化合物。

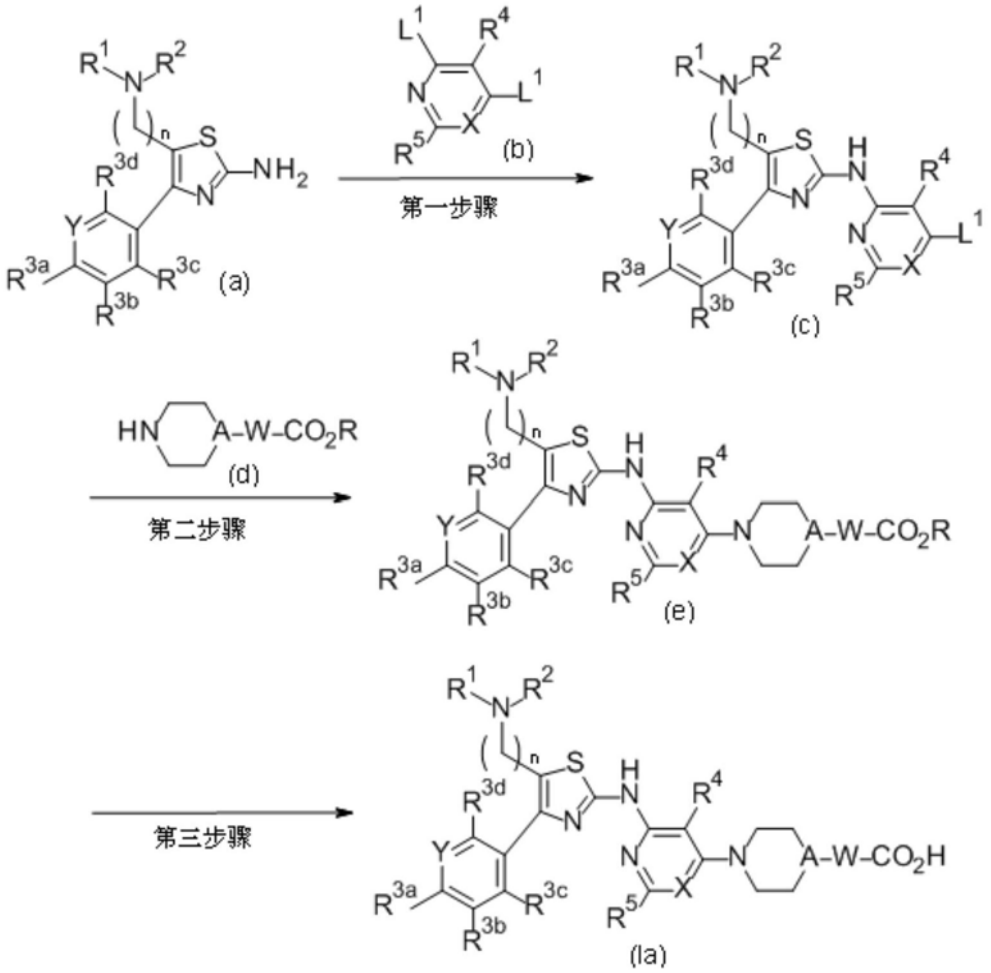
[0262] 另外,式(I)的化合物的前药可与上述保护基同样地在从原料至中间体的阶段引入特定的基团或者使用所得到的式(I)的化合物进一步进行反应来制造。反应可以通过应用通常的酯化、酰胺化、脱水等本领域技术人员公知的方法来进行。

[0263] 以下,对式(I)的化合物的代表性制造方法进行说明。各制造方法也可以参照该说明所付的参考文献来进行。需要说明的是,本发明的制造方法不限定于以下示出的例子。

[0264] (第一制造方法)

[0265] [化学式6]

[0266]



[0267] (式中,R表示C_{1-6}烷基或苄基,L^1表示离去基团,A表示N或CH。以下也一样。)

[0268] 本制造方法为从式(a)的化合物出发制造本发明化合物的式(I)的化合物中Q为哌嗪-1,4-二基或哌啶-1,4-二基的式(Ia)的化合物的方法。

[0269] (第一步骤)

[0270] 本步骤为通过使式(a)的化合物和式(b)的化合物进行反应从而得到式(c)的化合物的步骤。在此,离去基团L^1的例子包括卤素、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等。

[0271] 在该反应中，使用式(a)的化合物和式(b)的化合物，将这些混合物在对反应惰性的溶剂中，或者在无溶剂下，从冷却下至加热回流下，优选在0℃至90℃下，通常搅拌0.1小时至5天。作为此处使用的溶剂的例子，没有特别的限定，可列举出苯、甲苯或二甲苯等芳香族烃类，二乙醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷等醚类，二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等卤代烃类，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、乙酸乙酯、乙腈、1-甲基吡咯烷-2-酮(NMP)以及它们的混合物。在三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或N-甲基吗啉等有机碱、或者氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠或氢氧化钾等无机碱的存在下进行反应，在使反应顺利进行方面有时有利。

[0272] [文献]

[0273] S.R.Sandler及W.Karo著，“Organic Functional Group Preparations”，第2版，第1卷，Academic Press Inc.，1991年

[0274] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”第14卷(2005年)(丸善)

[0275] (第二步骤)

[0276] 本步骤为通过使式(c)的化合物和式(d)的化合物进行反应从而得到式(e)的化合物的步骤。本步骤的反应条件与第一制造方法的第一步骤相同。另外，第一步骤和第二步骤的顺序可以相互替换。

[0277] (第三步骤)

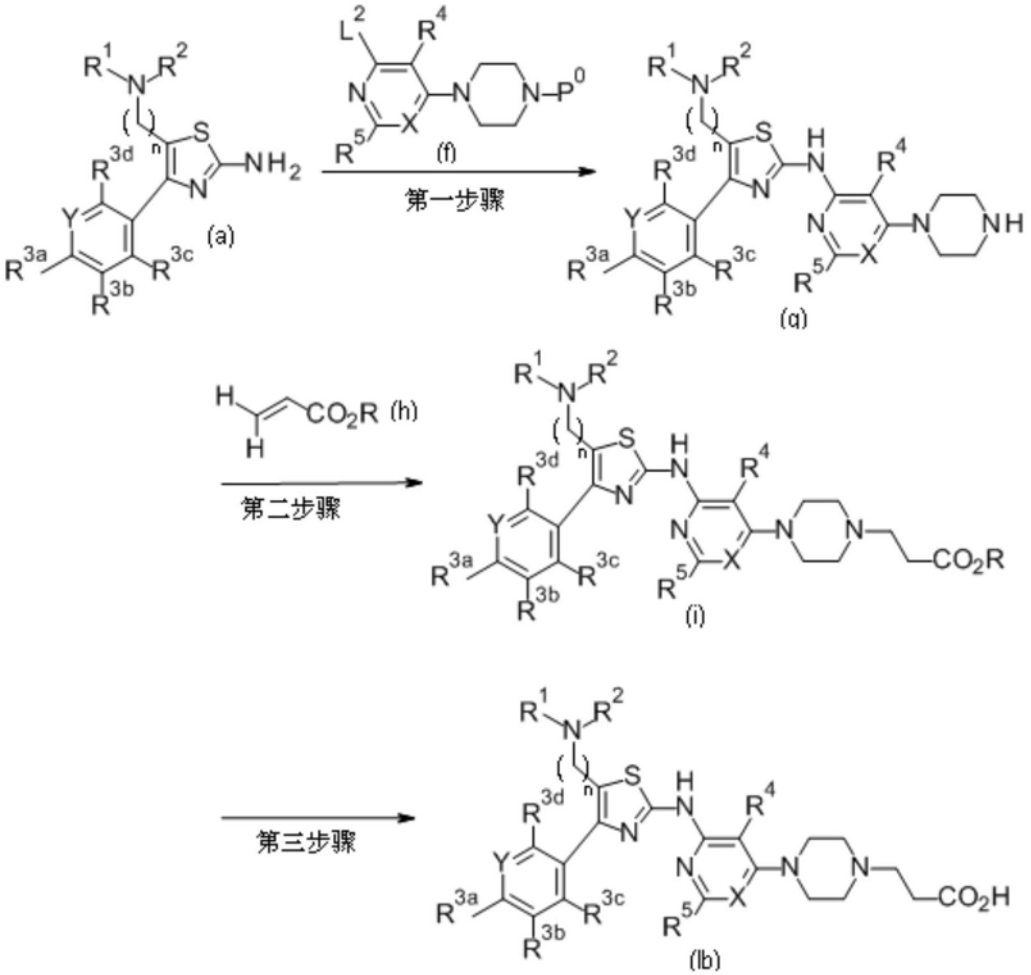
[0278] 本步骤为通过对式(e)的化合物进行脱保护从而得到式(Ia)的化合物的步骤。

[0279] 该反应使用式(e)的化合物和脱保护试剂，在对反应惰性的溶剂中或无溶剂下，从冷却下至加热回流下，通常搅拌0.1小时至5天而进行。或者，在R为苄基的情况下，本反应也可以通过在氢气气氛下对式(e)的化合物使用金属催化剂进行加氢反应而进行。作为在此使用的溶剂的例子，没有特别的限定，可列举出甲醇、乙醇、正丙醇等醇类、DMF或THF等。另外，通过成为上述溶剂与水的混合溶剂有时有利于反应。作为脱保护试剂的例子，没有特别的限定，可列举出氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液等碱，盐酸、三氟乙酸等酸。另外，作为可在加氢反应的时候使用的金属催化剂，可列举出钯碳、氢氧化钯等。

[0280] (第二制造方法)

[0281] [化学式7]

[0282]



[0283] (式中,L^2表示离去基团,P^0表示保护基团。以下也一样)

[0284] 本制造方法为从式(a)的化合物出发制造本发明化合物的式(I)的化合物中W为亚乙基、并且Q为哌嗪-1,4-二基的式(Ib)的化合物的另一方法。

[0285] (第一步骤)

[0286] 本步骤为在式(a)的化合物和式(f)的化合物的反应之后,通过脱保护从而得到式(g)的化合物的步骤。在此,作为离去基团L^2的例子,可列举出卤素、三氟甲磺酰氧基等。另外,作为保护基团P^0的例子,可列举出叔丁氧羰基(Boc)等。

[0287] 在该反应中,使用等量或一方过量的式(a)的化合物和式(f)的化合物,将这些混合物在钯催化剂、配体和碱的存在下,在对反应惰性的溶剂中,从冷却下至加热下,优选在室温至150℃下,通常搅拌0.1小时至5天。作为此处使用的溶剂的例子,没有特别的限定,可列举出苯、甲苯或二甲苯等芳香族烃类、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或水、以及它们的混合物。作为钯催化剂的例子,可列举出乙酸钯或三(二亚苄基丙酮)二钯等。另外,作为配体,可列举出1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(dppf)、1,1'-联萘-2,2'-二基双(二苯基膦)(BINAP)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos)、二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦(SPhos)、三环己基膦、二叔丁基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)等。另外,作为碱的例子,可列举出叔丁醇钠、六甲基二硅叠氮化锂、磷酸钾等。

[0288] 此外,P^0基的脱保护可以参照ウッツ(Wuts)及グリーン(Greene)著的"Protective

Groups in Organic Synthesis”(第四版),John Wiley&Sons Inc,2006年来进行。

[0289] [文献]

[0290] • Wolfe,J.P.;Wagaw,S.;Marcoux,J.F.;Buchwald,S.L.Acc.Chem.Res.1998,31,805

[0291] • Harwig,J.F.Acc.Chem.Res.1998,31,852.

[0292] (第二步骤)

[0293] 本步骤为通过使式(g)的化合物和式(h)的化合物进行反应从而制造式(i)的化合物的步骤。

[0294] 在该反应中,使用等量或一方过量的化合物(g)和化合物(h),将这些混合物在对反应惰性的溶剂中,从冷却下至加热回流下,优选在0℃至100℃下,通常搅拌0.1小时至5天。作为此处使用的溶剂的例子,没有特别的限定,可列举出苯、甲苯或二甲苯等芳香族烃类,二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等卤代烃类,DMF、NMP、DMSO、乙酸乙酯、乙腈、乙醇,以及它们的混合物。在哌啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或N-甲基吗啉等有机碱、或者碳酸钾、碳酸钠或氢氧化钾等无机碱的存在下进行反应,在使反应顺利进行方面有时有利。

[0295] [文献]

[0296] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”第16卷(2005年)(丸善)

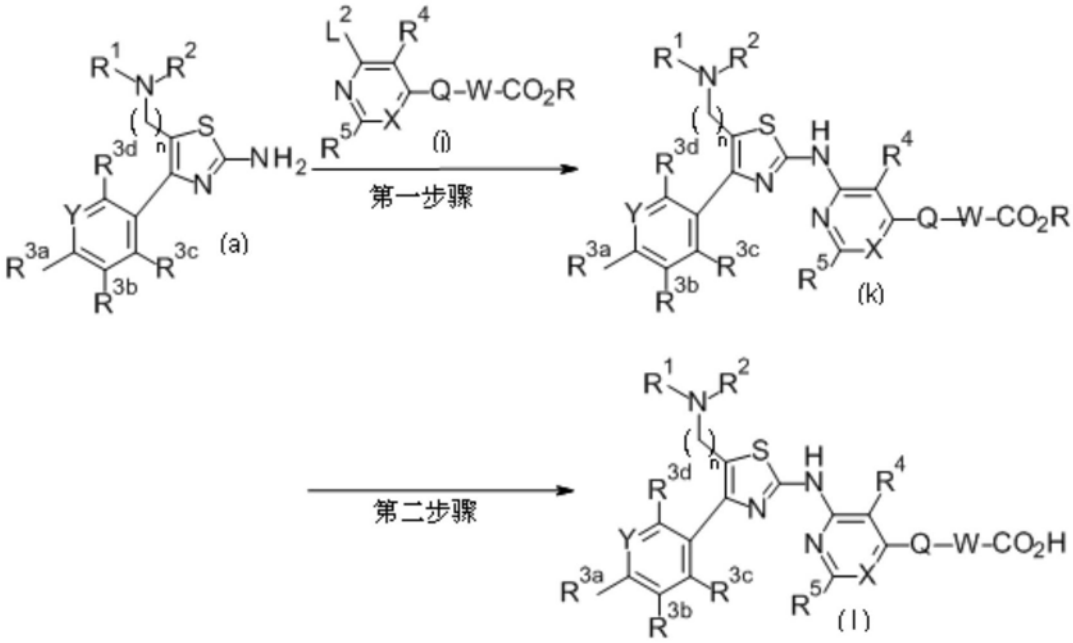
[0297] (第三步骤)

[0298] 本步骤为通过对式(i)的化合物进行脱保护从而得到式(Ib)的化合物的步骤。本步骤的反应条件与第一制造方法的第三步骤相同。

[0299] (第三制造方法)

[0300] [化学式8]

[0301]



[0302] 本制造方法为式(I)的化合物的其他的制造方法。

[0303] (第一步骤)

[0304] 本步骤为通过使式(a)的化合物和式(j)的化合物进行反应从而得到式(k)的化合

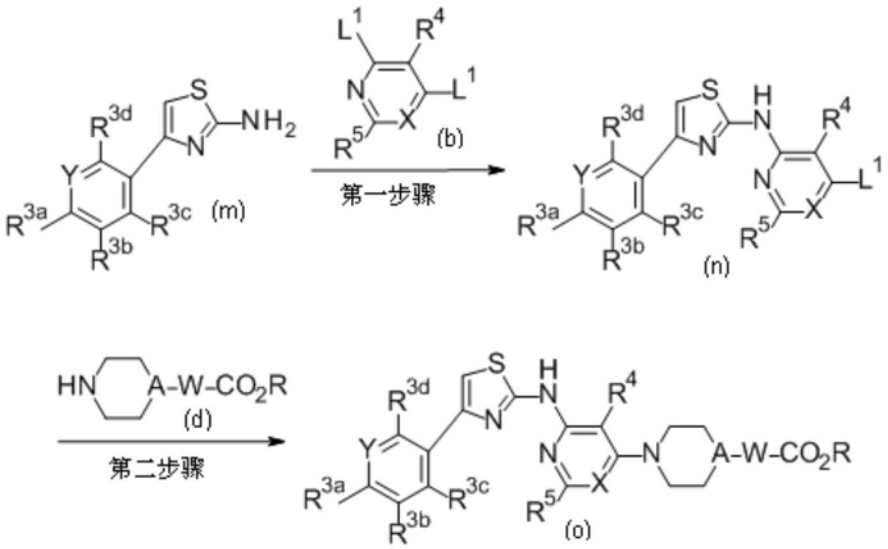
物的反应。本步骤的反应条件与第二制造方法的第一步骤相同。

[0305] (第二步骤)

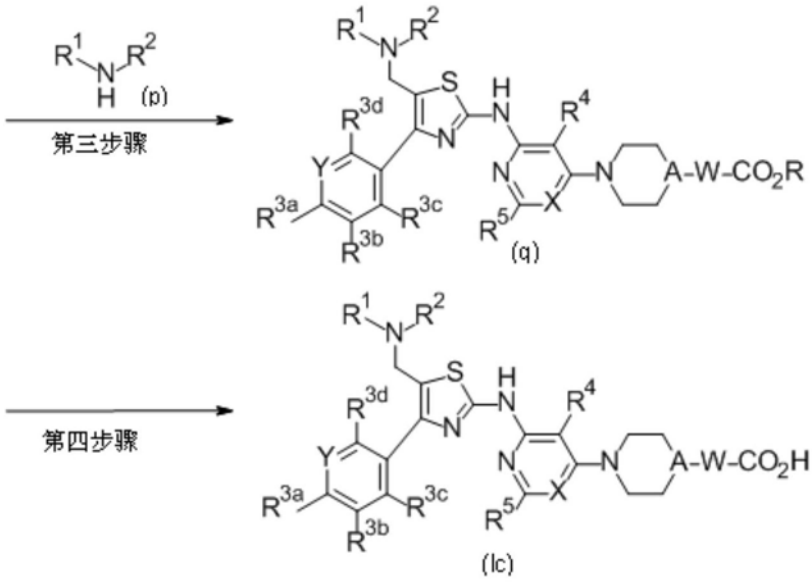
[0306] 本步骤为通过对式(k)的化合物进行脱保护从而得到式(I)的化合物的步骤。本步骤的反应条件与第一制造方法的第三步骤相同。

[0307] (第四制造方法)

[0308] [化学式9]



[0309]



[0310] 本制造方法为制造式(I)的化合物中Q为哌嗪-1,4-二基或哌啶-1,4-二基并且n为1的式(Ic)的化合物的方法。

[0311] (第一步骤)

[0312] 本步骤为通过使式(m)的化合物和式(b)的化合物进行反应从而得到式(n)的化合物的步骤。本步骤的反应条件与第一制造方法的第一步骤相同。

[0313] (第二步骤)

[0314] 本步骤为通过使式(n)的化合物和式(d)的化合物进行反应从而得到式(o)的化合物的步骤。本步骤的反应条件与第一制造方法的第一步骤相同。

[0315] (第三步骤)

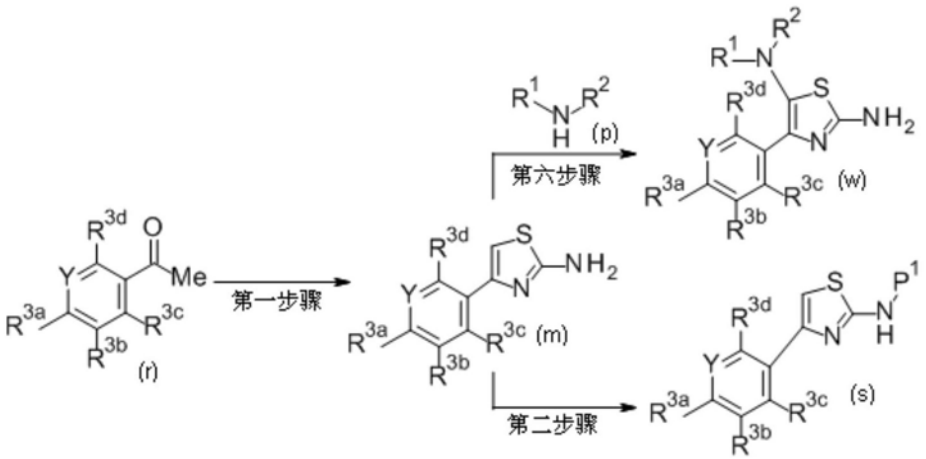
[0316] 本步骤为相对于式(o)的化合物，使用式(p)的化合物及甲醛，通过曼尼希(Mannich)反应从而得到式(q)的化合物的步骤。可以采用Albertson,N.F.:Journal of the American Chemical Society 1948,70,669或Bhargava,P.N.,Sharma,S.C.;Bulletin of the Chemical Society of Japan 1965,38,909中所示的方法、或者与其类似的方法。

[0317] (第四步骤)

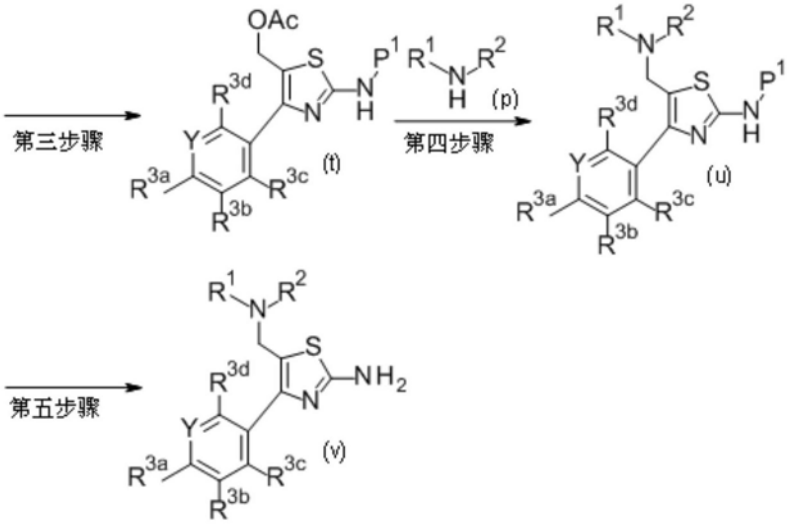
[0318] 本步骤为通过对式(q)的化合物进行脱保护从而得到式(Ic)的化合物的步骤。本步骤的反应条件与第一制造方法的第三步骤相同。

[0319] (原料合成)

[0320] [化学式10]



[0321]



[0322] (式中，Me表示甲基，Ac表示乙酰基，P^1表示保护基团。)

[0323] 本制造方法为分别制造作为上述第一制造方法～第三制造方法的原料的式(a)的化合物中n＝1的式(v)的化合物、式(a)的化合物中n＝0的式(w)的化合物、以及作为第四制造方法的原料的式(m)的化合物的方法。在此，作为保护基团P^1，可使用在ウッツ(Wuts)及グリーン(Greene)著的“Protective Groups in Organic Synthesis”(第四版)，John Wiley& Sons Inc，2006年中记载的氨基的保护基，可列举出(例如)乙酰基等。

[0324] (第一步骤)

[0325] 本步骤为从式(r)的化合物得到具有2-氨基噻唑的式(m)的化合物的步骤。在对反应惰性的溶剂中，使式(r)的化合物与三甲基苯基三溴化铵等溴化剂反应，然后通过与硫脲

反应,可得到具有2-氨基噻唑的式(m)的化合物。可以采用Dodson R.M.等:Journal of the American Chemical Society 1945,67,2242中所示的方法、或者与其类似的方法。

[0326] (第二步骤)

[0327] 本步骤为保护式(m)的化合物的氨基的步骤。在此,本反应可参照ウッツ(Wuts)及グリーン(Greene)著的“Protective Groups in Organic Synthesis”(第四版),John Wiley&Sons Inc,2006年进行。

[0328] (第三步骤)

[0329] 本步骤为将乙酰氧基甲基导入到式(s)的化合物的噻唑5位,从而制造式(t)的化合物的步骤。对于式(s)的化合物,可在乙酸溶剂下使其与甲醛水溶液或多聚甲醛反应,反应在从室温至加热下、或者从室温至回流下进行。另外,本反应也可在微波照射下进行。需要说明的是,也可以在卤代烃、芳香烃、醚类等对反应惰性的溶剂中加入乙酸来代替乙酸溶剂,从而使反应进行。另外,也可以进一步地加入乙酸酐而使反应进行。

[0330] (第四步骤)

[0331] 本步骤为在碱性条件下,对于式(t)的化合物,通过使式(p)的化合物与其反应,从而制造式(u)的化合物的步骤。对于式(t)的化合物,可以在卤代烃、芳香烃、醚类、酯类、乙腈、DMF、DMSO、NMP等对反应惰性的溶剂中,并在三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等有机碱的存在下,通过使式(p)的化合物与其发生作用,从而进行本反应。另外,也可使用过量的式(p)的化合物来代替有机碱。反应可以在从冷却至室温下、从室温下至加热下、从室温下至回流下进行。

[0332] (第五步骤)

[0333] 本步骤为将式(u)的化合物的保护基除去从而得到式(v)的化合物的步骤。在此,本反应可以参照ウッツ(Wuts)及グリーン(Greene)著的“Protective Groups in Organic Synthesis”(第四版),John Wiley&Sons Inc,2006年进行。

[0334] (第六步骤)

[0335] 本步骤为从式(m)的化合物得到式(w)的化合物的步骤。本反应为这样的反应,即,在使用N-溴代琥珀酰亚胺等溴化剂将式(m)的化合物的噻唑5位溴化之后,通过进行使用式(p)的化合物的本位取代反应,从而得到式(w)的化合物。

[0336] 将式(I)的化合物分离、纯化为游离化合物、其盐、水合物、溶剂合物或者多晶态的物质。式(I)的化合物的盐也可以通过常规方法来制造。

[0337] 分离、纯化可应用萃取、分步结晶、各种分级层析等通常的化学操作进行。

[0338] 各种异构体可通过选择适当的原料化合物来制造,或者可以利用异构体间的物理化学性质的差异进行分离。例如光学异构体可通过外消旋体的一般的光学拆分法(例如诱导外消旋体与光学活性的碱或酸形成非对映异构体盐的分步结晶、或使用了手性柱等的层析等)来得到,另外,也可以由适当的光学活性的原料化合物制造。

[0339] 式(I)的化合物的药理活性利用以下的试验确认。

[0340] 试验例1:毒蕈碱M_3受体正变构调节剂活性的评价

[0341] a)人毒蕈碱M_3受体表达载体的构建

[0342] 将人毒蕈碱M_3受体基因(GenBank登记号:NM_000740.2)导入到表达载体pcDNA3.1(注册商标)(Life Technologies)。

[0343] b)人毒蕈碱M_3受体稳定表达细胞的构建

[0344] 将人毒蕈碱M_3受体表达载体导入到CHO-K1细胞(ATCC编号:CCL-61)。在导入中,使用基因导入试剂Lipofectoamine(注册商标)2000试剂(Life Technologies),并根据所附说明书进行。于含有2mM的L-谷氨酰胺、10%胎牛血清、2.0mg/mL的Geneticin(注册商标)(Life Technologies)的alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium(α-MEM)中培养细胞4周,取得耐药性克隆。

[0345] c)细胞内Ca^{2+}浓度的测定

[0346] 将在上述b)中得到的细胞在实验前一天悬浮在含有2mM的L-谷氨酰胺、10%胎牛血清、0.2mg/mL的Geneticin(注册商标)的α-MEM中,并以成为1.2至1.5×10^4细胞/孔的方式分注到384孔板(型号353962,BD Biosciences),在37℃、5%CO_2下培养一晚。将培养基置换为上样缓冲液(含有3.1μM Fluo 4-AM(同仁化学研究所)的测定缓冲液(汉克斯平衡盐溶液(HBSS)、1g/L的BSA、20mM的HEPES(pH7.5)、2.5mM的丙磺舒)),并在室温下静止约2小时。然后,通过设置了测定缓冲液的洗板机ELx405(注册商标)(BIO-TEK Instrument)将细胞洗净,并设置于细胞内Ca^{2+}浓度测定系统(FLIPR^{tetra}(注册商标)、Molecular Device)中。将被测物质溶解在DMSO中。将事先分别被测定缓冲液稀释的被测物质(最终浓度为1或10μM)及卡巴胆碱(Sigma,最终浓度为0.0024nM至10μM)设置在FLIPR^{tetra}(注册商标)中。在装置内将被测物质添加到细胞,然后在约5分钟后将卡巴胆碱添加到细胞,测定由卡巴胆碱引起的细胞内Ca^{2+}浓度的上升(激发波长为470至495nm,荧光波长为515至575nm)。

[0347] 毒蕈碱M_3受体正变构调节剂活性以被测物质的向卡巴胆碱浓度反应曲线的低浓度侧的移动作为指标。即,根据卡巴胆碱的浓度反应曲线,将卡巴胆碱反应的最小值设为0%,将卡巴胆碱反应的最大值设为100%,通过Sigmoid-Emax模型非线性回归分析法计算出显示50%反应的卡巴胆碱的浓度并作为EC_{50}值,通过将被测物质不存在下的卡巴胆碱的EC_{50}值除以被测物质存在下的卡巴胆碱的EC_{50}值,从而求得上述向低浓度侧的移动。例如,在被测物质不存在下的卡巴胆碱的EC_{50}值为0.1μM,被测物质存在下的卡巴胆碱的EC_{50}值为0.01μM时,上述值为10,这表示该被测物质使EC_{50}值向低浓度侧移动了10倍。在后述表中,10μM(倍移动)一栏中显示添加的被测物质的最终浓度为10μM时的值,1μM(倍移动)一栏中显示添加的被测物质的最终浓度为1μM时的值。

[0348] 表1及表2示出了本发明的实施例化合物的毒蕈碱M_3受体正变构调节剂活性(倍移动)。Ex表示后述实施例编号(以下相同)。

[0349] [表1]

[0350]

Ex	10μM（倍移动）	1μM（倍移动）	Ex	10μM（倍移动）	1μM（倍移动）
1	310	165	33	43	10
2	182	43	34	54	24
3	86	31	35	114	36
4	163	26	36	201	99
5	116	31	37	178	18
6	222	21	38	70	22
7	153	71	39	106	21
8	131	32	40	125	34
9	203	68	41	116	14
10	176	42	42	21	3
11	173	62	43	159	35
12	163	34	44	167	26
13	217	90	45	118	36
14	155	23	46	210	19
15	173	42	47	55	26
16	96	34	48	38	5
17	118	35	49	76	18
18	157	31	50	223	88
19	84	12	51	123	45
20	106	17	52	92	14
21	139	33	53	126	31
22	59	10	54	119	35
23	82	16	55	123	35
24	102	9	56	127	62
25	61	6	57	144	54
26	158	23	58	289	70
27	114	30	59	259	120
28	23	4	60	61	24
29	78	12	61	74	29
30	141	35	62	137	32
31	92	23	63	150	61
32	218	123	64	120	24

[0351] [表2]

[0352]

Ex	10μM（倍移动）	1μM（倍移动）	Ex	10μM（倍移动）	1μM（倍移动）
65	318	59	84	100	48
66	155	34	85	169	69
67	328	102	86	74	28
68	625	196	87	15	2
69	114	54	88	22	4
70	117	49	89	118	19
71	215	63	90	236	65
72	167	172	91	42	11
73	369	84	92	84	29
74	140	45	93	51	7
75	129	98	94	54	19
76	128	26	95	163	38
77	65	32	96	58	8
78	81	14	97	67	12
79	99	16	98	91	10
80	365	141	99	90	25
81	55	12	100	261	59
82	303	94	101	78	36
83	162	41	102	110	32

[0353] 表1及表2所示的实施例化合物在添加1μM及10μM时，使卡巴胆碱浓度反应曲线向低浓度侧移动。另外，对于所有的实施例化合物，以其它途径确认了化合物单独不使细胞内Ca^{2+}浓度发生变化，因此确认了这些化合物不具有毒蕈碱M_3受体激动剂活性。

[0354] 试验例2：在摘除大鼠膀胱经壁电刺激诱发收缩中的作用

[0355] 作为在体外的神经刺激依赖性膀胱收缩的作用，通过以下方法测定在摘除大鼠膀胱的经壁电刺激诱发收缩中本发明的实施例化合物的作用。即，由从Sprague-Dawley(SD)系雌性大鼠(日本エスエルシー)中摘除的膀胱制作了宽约2mm且长约为10mm的纵向方向上的的膀胱标本。将所制作的膀胱标本悬垂于注满有10mL的Krebs-Henseleite液的器官浴槽中。将Krebs-Henseleite液在95％的O_2及5％的CO_2下通气，并在37℃下保温。在1g的初期张力下稳定化以后，通过60mM的KCl引起2次收缩。通过Krebs-Henseleite液将标本洗净并稳定化后，通过电刺激装置(日本光電)在20V(刺激频率：8Hz、脉冲宽度：0.3m秒、刺激时间：10秒)下进行经壁电刺激而引起收缩。以2分钟为间隔重复进行经壁电刺激，调整电压从而使得收缩高度成为20V所引起的收缩反应的约50％。在经壁电刺激引起的收缩稳定以后，添加预先溶解在100％的DMSO中的被测物质10μL(最终浓度为3、10、30μM)。对于被测物质，在低浓度的收缩反应稳定以后，累计添加到下一个浓度。反应通过PowerLab(注册商标)(AD Instruments)读取于个人计算机，并通过LabChart(注册商标)(AD Instruments)进行解析。计算出各自的收缩反应的反应下面积(area under curve，AUC)，以被测物质处置前的值作为100％从而计算出被测物质处置后的摘除膀胱收缩增强率(％of pre)。

[0356] 表3示出了数个实施例化合物10μM下的摘除膀胱收缩增强率。

[0357] 另外，以其它途径确认了，进行本试验的实施例化合物在无电刺激的状态下均不引起收缩，化合物单独不示出膀胱收缩作用。

[0358] [表3]

[0359]

Ex	摘除膀胱收缩增强率（% of pre）
1	120
3	136
4	127
8	193
9	187
10	271
11	219
12	166
13	127
14	169
17	199
18	199
19	161
91	124

[0360] 由以上可以确认，对于进行本试验的实施例化合物而言，在摘除大鼠膀胱中，虽然化合物单独没有示出收缩作用，但是具有增强经壁电刺激诱发收缩的作用。

[0361] 试验例3：在麻醉大鼠骨盆神经电刺激诱发的膀胱内压上升中的作用

[0362] 作为在体内的神经刺激依赖性膀胱收缩的作用，通过以下方法测定在使用大鼠的骨盆神经电刺激诱发膀胱内压上升中本发明的实施例化合物的作用。即，使用SD系雌性大鼠(日本エスエルシー)，在戊巴比妥麻醉(50mg/kg ip)下，沿正中线切开下腹部。在将两侧的尿管结扎切断后，由外尿道口将膀胱内压测定用套管(PE-50)插入到膀胱内，并通过夹子进行固定。通过插入到膀胱内的套管注入约200μL的生理盐水后，使另一端与压力传感器相连从而测定膀胱内压。在立体显微镜观察下剥离膀胱附近的骨盆神经并且留置神经刺激用电极(ユニークメディカル)。在腹腔内充满矿物油(MP BIOMEDICALS)。在手术稳定期间后，使用电刺激装置(日本光電)电刺激(刺激电压：10V、刺激频率：8Hz、脉冲宽度：0.3m秒、刺激时间：10秒)骨盆神经从而引起膀胱内压上升。调整电压的同时以2分钟为间隔重复进行电刺激，以膀胱内压的上升幅度成为10V刺激时的约50至70％的方式调整电压。然后，以10分钟为间隔重复进行电刺激，在电刺激引起的膀胱内压上升稳定3次以上后，由留置于静脉的导管以1mL/kg的容量的方式投入被测物质(投入量3mg/kg)，测定1小时被测物质对于膀胱内压上升的作用。被测物质溶解在含有10％的二甲基亚砜、10％的克列莫佛的水中。

[0363] 反应通过PowerLab(注册商标)读取到个人计算机，并通过LabChart(注册商标)进行解析。计算出各自的膀胱内压上升的AUC，并将被测物质处置前3次的平均值作为100％从而计算出被测物质处置后的膀胱内压上升率(％of pre)，将化合物投入后1小时内的最大作用作为被测物质的作用。

[0364] 表4示出了投入3mg/kg的数个实施例化合物时的膀胱内压上升率(％of pre)。

[0365] [表4]

[0366]

Ex	膀胱内压上升率（% of pre）	Ex	膀胱内压上升率（% of pre）
1	197	38	142
2	143	39	123
3	146	40	212
4	178	43	177
5	146	45	182
8	178	51	129
9	200	53	145
10	169	54	150
11	181	55	189
12	152	58	175
13	186	59	225
14	121	63	198
15	130	65	174
16	111	67	169
17	144	68	172
18	153	69	150
19	125	70	151
20	118	71	197
21	116	77	140
26	125	86	164
27	123	91	144
29	145	92	105
30	124	94	114
31	138	97	143
32	232	98	139
34	159	99	121
35	154	100	145
36	191		

[0367] 另外，可以确认，在本试验中评价的前述实施例化合物在不给予电刺激的状态下均不引起膀胱内压的上升，化合物单独不示出膀胱内压上升作用。

[0368] 由以上可以确认，在麻醉的大鼠中，在表4中记载的实施例化合物虽然化合物单独没有示出膀胱内压上升作用，但是具有增强骨盆神经电刺激诱发膀胱内压上升的作用。

[0369] 如上述各试验的结果所示，确认了式(I)的化合物具有毒蕈碱M_3受体正变构调节剂活性，另外，也确认了其在体外增强神经刺激依赖性膀胱收缩，并且在体内也增强神经刺激依赖性的膀胱内压上升。因此，式(I)的化合物可用于与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病、特别是膀胱/泌尿系疾病中的排尿障碍或储尿障碍的预防或治疗。例如，可用于低活动膀胱、低紧张性膀胱、无收缩膀胱、逼尿肌低活动、神经原性膀胱、尿道松弛失效、逼尿肌-外尿道括约肌协同失调、膀胱过动症、尿频、夜尿症、尿失禁、前列腺肥大症、间质性膀胱炎、慢性前列腺炎及尿路结石等中的排尿障碍或储尿障碍的预防或治疗。特别地，可用于低活性膀胱、低紧张性膀胱、无收缩膀胱、逼尿肌低活动及神经原性膀胱中的排尿障碍或储尿障碍的预防或治疗。

[0370] 此外，对于式(I)的化合物，由于化合物单独没有示出对于毒蕈碱M_3受体的激动剂

作用而具有神经刺激依赖性的膀胱收缩增强作用，考虑到可避免现有的药剂中所报告的来自胆碱能性的副作用，因此可成为安全性更为优异的治疗药物。

[0371] 含有1种或2种以上的式(I)的化合物或其盐作为有效成分的医药组合物可以使用本领域常用的赋形剂(即，药用赋形剂或药用载体等)通过常用的方法来制备。

[0372] 给药可以为利用片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液体制剂等的口服给药，或者为利用关节内、静脉内、肌肉内等的注射剂、栓剂、经皮用液体制剂、软膏剂、经皮贴剂、经粘膜液体制剂、经粘膜贴剂、吸入剂等的非经口给药中的任意一种形式。

[0373] 作为用于经口给药的固体组合物，可使用片剂、散剂、颗粒剂等。在这样的固体组合物中，可将1种或2种以上的有效成分与至少1种惰性赋形剂混合。组合物可以根据常规方法含有惰性添加剂，例如润滑剂或崩解剂、稳定剂、溶解助剂。片剂或丸剂可以根据需要用糖衣或胃溶性或者肠溶性物质的膜进行包衣。

[0374] 用于经口给药的液体组合物含有药剂学上容许的乳浊剂、溶液剂、悬浊剂、糖浆剂或酏剂等，且含有一般所用的惰性稀释剂，例如纯水或乙醇。该液体组合物除惰性稀释剂以外，也可含有如可溶化剂、湿润剂、悬浊剂之类的辅助剂、甘味剂、风味剂、芳香剂、防腐剂。

[0375] 用于非经口给药的注射剂含有无菌的水性或非水性溶液剂、悬浊剂或乳浊剂。作为水性的溶剂，包含例如注射用蒸馏水或生理食盐水。作为非水性的溶剂，有例如乙醇之类的醇类。这样的组合物还可以进一步含有等渗剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定化剂、或溶解辅助剂。它们(例如)通过细菌保留过滤器来过滤、通过杀菌剂的配合或照射而无菌化。另外，它们也可以制造无菌固体组合物，且于使用前溶解或悬浊于无菌水或无菌的注射用溶剂来使用。

[0376] 外用剂包含软膏剂、硬膏剂、霜剂、胶状剂、糊剂、喷雾剂、洗剂等。含有一般所用的软膏基剂、洗剂基剂、水性或非水性的液体制剂、悬浊剂、乳剂等。

[0377] 吸入剂或经鼻剂等的经黏膜剂可使用固体、液体、或半固体状，可根据以往公知的方法来制造。也可以适当添加例如公知的赋形剂、或进一步适当添加pH调整剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂或增黏剂等。给药可使用用于适当的吸入或吹送的装置。例如，可使用计量给药吸入装置等的公知装置或喷雾器，将化合物单独地或作为配方后的混合物的粉末来给药、或者可以将化合物与可药用的载体组合后作为溶液或悬浮液来给药。干燥粉末吸入器等可为单次或多次给药用吸入器，可利用干燥粉末或含有粉末的胶囊。或可为加压气溶胶喷雾等的方式，其使用适当的抛射剂，例如氯氟烷烃或二氧化碳等的适合的气体。

[0378] 通常口服给药时，1天的给药量按体重约为0.001～100mg/kg，优选为0.1～30mg/kg，更优选为0.1～10mg/kg，并将该给药量1次服用或分2次～4次服用。静脉内给药时，1天的给药量按体重约为0.0001～10mg/kg是适当的，并将该给药量每日一次或分为多次给药。而且，使用经粘膜剂时，按体重约为0.001～100mg/kg，每日一次或分多次给药。应考虑症状、年龄、性别等，根据每个患者的情况，来适当地决定给药量。

[0379] 虽然根据给药路径、剂形、给药部位、赋形剂或添加剂的种类而不同，但本发明的医药组合物含有0.01～100重量%、作为某一方式含有0.01～50重量%的作为有效成分的1种或其以上的式(I)化合物或其盐。

[0380] 式(I)的化合物可以与认为上述式(I)的化合物对其有效的那些疾病的各种治疗剂或预防剂并用。在并用时，可以同时给药，或者分别连续给药、或按所希望的时间间隔给

药。同时给药时的制剂可以是配合剂，也可以分别制成制剂。

[0381] [实施例]

[0382] 以下，基于实施例对式(I)的化合物的制造方法进一步详细地进行说明。需要说明的是，本发明并不限定于下述实施例中记载的化合物。另外，将原料化合物的制法示于制造例。另外，式(I)的化合物的制造方法并不仅仅限定于以下所示的具体的实施例的制造方法，式(I)的化合物也可以通过这些制造方法的组合、或者本领域技术人员显而易见的方法制造。

[0383] 需要说明的是，在本说明书中，有时化合物的命名使用ACD/Name(注册商标，Advanced Chemistry Development,Inc.)等的命名软件。

[0384] 另外，在实施例、制造例及后述的表中，有时使用以下的缩写。

[0385] PEx:制造例编号，Ex:实施例编号，PSyn:制造例化合物的制造方法(PSyn栏的编号表示:该化合物通过与具有该编号作为制造例化合物编号的化合物相同的方法，并使用对应的原料而进行制造。例如，PSyn栏为2的化合物指的是通过与制造例2的化合物相同的方法而进行制造)，Syn:实施例化合物的制造方法(Syn栏的编号表示:该化合物通过与具有该编号作为实施例化合物编号的化合物相同的方法，并使用对应的原料而进行制造。例如，Syn栏为2的化合物指的是通过与实施例2的化合物相同的方法而进行制造)，Str:化学结构式(Me表示甲基，Et表示乙基，iPr表示异丙基，cPr表示环丙基，tBu表示叔丁基，Boc表示叔丁氧羰基，Ac表示乙酰基)，DAT:物理化学数据，ESI+:质量分析中的m/z值(电离法ESI，没有另外指明的情况下为$[M+H]^+$)，ESI-:质量分析中的m/z值(电离法ESI，没有另外指明的情况下为$[M-H]^-$)，APCI/ESI+:质量分析中的m/z值(APCI/ESI-MS(大气压化学电离法APCI，APCI/ESI意味着APCI和ESI的同时测定。没有另外指明的情况下为$[M+H]^+$))，EI:质量分析中的m/z值(电离法EI，没有另外指明的情况下为$[M]^+$)，CI:质量分析中的m/z值(电离法CI，没有另外指明的情况下为$[M+H]^+$)，NMR-$CDCl_3$:$CDCl_3$中的^{1}H-NMR中的峰的δ(ppm)，NMR-DMSO-d6:DMSO-d_6中的^{1}H-NMR中的峰的δ(ppm)，s:单线(光谱)，d:双重线(光谱)，t:三重线(光谱)，q:四重线(光谱)，br:宽线(光谱)(例如:brs)，m:多重线(光谱)。进一步地，结构式中的HCl表示其化合物为一盐酸盐，2HCl表示其化合物为二盐酸盐。

[0386] 另外，为了方便起见，将浓度mol/L表示为M。例如，1M的氢氧化钠水溶液意味着1mol/L的氢氧化钠水溶液。

[0387] 制造例1

[0388] 在氩气氛下，并在冰-甲醇浴冷却下，将氢化钠(90mg，60％油分散)添加到5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(300mg)、4,6-二氯-5-氟-2-甲基嘧啶(175mg)以及脱水四氢呋喃(6.0mL)的混合物中，在0℃下搅拌30分钟。向反应混合物添加冰水，并通过乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水洗净有机层，并通过无水硫酸镁进行干燥，然后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的6-氯-N-(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)-5-氟-2-甲基嘧啶-4-胺(407mg)。

[0389] 制造例2

[0390] 在室温下，将N,N-二异丙基乙胺(1.2mL)添加到N^2-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N^5-异丙基-N^5-(2-甲氧基乙基)-1,3-噻唑-2,5-二胺(279mg)、

3-(哌嗪-1-基)丙酸乙酯二盐酸盐(440mg)以及1-甲基吡咯烷-2-酮(NMP)(6.0mL)的混合物中。在80℃下搅拌反应混合物12小时。向反应混合物添加乙酸乙酯和水,从而分离有机层。在通过无水硫酸钠来干燥有机层之后,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到固体的3-{4-[6-({4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-[异丙基(2-甲氧基乙基)氨基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙酸乙酯(303mg)。

[0391] 制造例3

[0392] 将6-氯-5-氟-N-(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-2-甲基嘧啶-4-胺(662mg)、3-(哌嗪-1-基)丙酸乙酯二盐酸盐(1.7g)、N,N-二异丙基乙胺(4.0mL)以及NMP(10mL)的混合物在80℃下搅拌4小时。向反应混合物添加水和乙酸乙酯,从而分离有机层。用水洗净有机层,再用无水硫酸镁进行干燥之后,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)以及硅胶柱色谱法(氯仿-乙酸乙酯)进行纯化,得到固体的3-(4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(353mg)。

[0393] 制造例4

[0394] 在氩气氛下,将3-[(2S)-4-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸乙酯(145mg)、4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺(150mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(110mg)、1,1'-联萘-2,2'-二基双(二苯基膦)(150mg)、碳酸铯(520mg)以及甲苯(3.0mL)的混合物在100℃下搅拌5小时。减压下浓缩反应混合物,所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)以及碱性硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到固体的3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸乙酯(192mg)。

[0395] 制造例5

[0396] 在氩气氛下,将3-[4-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)哌嗪-1-基]丙酸叔丁酯(497mg)、4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺(500mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(640mg)、1,1'-联萘-2,2'-二基双(二苯基膦)(900mg)、碳酸铯(1.9g)以及NMP(15mL)的混合物在100℃下搅拌6小时。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物,并通过硅藻土进行过滤。滤液用水和饱和盐水洗净,用无水硫酸镁干燥后,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(氯仿-乙酸乙酯)、硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)、以及硅胶柱色谱法(氯仿-乙酸乙酯)进行纯化,得到固体的3-(4-{3-氟-2-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸叔丁酯(387mg)。

[0397] 制造例6

[0398] 将(2R)-2-甲基吡咯烷(0.15mL)添加到3-{4-[5-氟-6-({4-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙酸乙酯(400mg)、多聚甲醛(65mg)以及乙酸(6.0mL)的混合物中,在75℃下搅拌2.5小时。减压下浓缩反应混合物,用乙酸乙酯和水稀释残渣。将饱和碳酸氢钠水溶液添加到混合物中,并用乙酸乙酯进行萃取。将

有机层用无水硫酸钠干燥后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的3-(4-{5-氟-6-[(4-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(328mg)。

[0399] 制造例7

[0400] 在室温下将多聚甲醛(55mg)添加到3-{4-[5-氟-6-({4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙酸乙酯(300mg)、(3S)-3-甲氧基吡咯烷盐酸盐(110mg)以及乙酸(5.0mL)的混合物中。在85℃下将反应混合物搅拌1小时。将乙酸酐(0.50mL)添加到反应混合物中，并在85℃下搅拌4小时。将水添加到反应混合物中，并用乙酸乙酯进行萃取。用水洗净有机层，用无水硫酸钠进行干燥后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过中性硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)、以及中性硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)进行纯化，得到固体的3-(4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(150mg)。

[0401] 制造例8

[0402] 将N-(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-3-氟-4-(哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(300mg)、丙烯酸乙酯(0.50mL)以及乙醇(10mL)的混合物在微波照射下于100℃下搅拌15分钟。减压下浓缩反应溶液，所得的残渣通过碱性硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的3-(4-{2-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-3-氟吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(137mg)。

[0403] 制造例9

[0404] 将4-{2-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-3-氟吡啶-4-基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯(457mg)及4M的氯化氢二噁烷溶液(13mL)的混合物在室温下搅拌2小时。减压下浓缩反应混合物，并将氯仿和饱和碳酸氢钠水溶液添加到残渣中。将有机层分离，用无水硫酸钠干燥后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过碱性硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)进行纯化，得到固体的N-(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-3-氟-4-(哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(302mg)。

[0405] 制造例10

[0406] 将4M的氯化氢乙酸乙酯溶液(2.2mL)添加到(3S)-4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(154mg)及四氢呋喃(0.64mL)的混合物中，在室温下搅拌6小时。减压下浓缩反应混合物，得到固体的5-氟-N-(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-6-[(2S)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-胺三盐酸盐(159mg)。

[0407] 制造例11

[0408] 将6M的氢氧化钠水溶液(1.0mL)添加到N-(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(240mg)及乙醇(4mL)的混合物中，在氩气氛下于100℃下搅拌4小时。将水添加到反应混合物中，并用乙酸乙酯进行萃取。

用饱和食盐水洗净有机层，用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过碱性硅胶色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺(164mg)。

[0409] 制造例12

[0410] 将N-(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(1.4g)、乙醇(10mL)以及6M的氢氧化钠水溶液(5.0mL)的混合物在微波照射下于120℃下搅拌15分钟。将水添加到反应混合物中，并用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水洗净有机层，用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到油状物的4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺(1.0g)。

[0411] 制造例13

[0412] 将N-(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(916mg)、浓硫酸(8.0mL)以及水(2.0mL)的混合物在100℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至5℃，通过5M的氢氧化钠水溶液及饱和碳酸氢钠水溶液使反应混合物呈碱性，并用氯仿进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层，然后减压下进行浓缩。所得的残渣通过碱性硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(685mg)。

[0413] 制造例14

[0414] 将N-{4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(2.8g)、乙酸(20mL)、36％的甲醛水溶液(3.6mL)以及乙酸酐(4.4mL)的混合物在微波照射下于170℃下搅拌30分钟。减压下浓缩反应混合物之后，将所得的固体用甲醇洗净并通过过滤而收集。将所得的固体(1.8g)、NMP(20mL)、(2R)-2-甲基吡咯烷(608mg)以及N,N-二异丙基乙胺(2.5mL)混合，并在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却到室温，添加水，并用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水洗净有机层，用无水硫酸镁干燥，然后减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的N-(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(1.4g)。

[0415] 制造例15

[0416] 将乙酸{2-乙酰胺-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲酯(1.0g)、(-)-(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷盐酸盐(600mg)、N,N-二异丙基乙胺(2.0mL)以及NMP(10mL)的混合物在100℃下搅拌3小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物，并用水、饱和食盐水洗净有机层。将所得的有机层用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(氯仿-乙酸乙酯)进行纯化，得到油状物。将乙酸乙酯和水添加到所得的油状物(1.4g)中，用乙酸乙酯进行萃取。用水、饱和食盐水洗净有机层，用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩，得到固体的N-(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(965mg)。

[0417] 制造例16

[0418] 将N,N-二异丙基乙胺(0.55mL)添加到乙酸{2-乙酰胺-4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲酯(525mg)、(2R)-2-甲基吡咯烷盐酸盐(201mg)以及N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4.2mL)的混合物中，在微波照射下在120℃下搅拌30分钟。追加(2R)-2-甲基吡

咯烷盐酸盐(244mg)及N,N-二异丙基乙胺(0.69mL),并在微波照射下在140℃下搅拌30分钟。减压下浓缩反应混合物,所得的残渣通过碱性硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物的N-(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺(245mg)。

[0419] 制造例17

[0420] 将N-{4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(6.0g)、乙酸(30mL)、36%的甲醛水溶液(7.5mL)以及乙酸酐(9.0mL)的混合物在微波照射下在170℃下搅拌15分钟。减压下浓缩反应混合物。将乙酸乙酯添加到所得的残渣中,用饱和碳酸氢钠水溶液、水、以及饱和食盐水洗净有机层,用无水硫酸镁进行干燥后,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)进行纯化。用二异丙基醚洗净所得固体,过滤收集并进行干燥,得到固体的乙酸{2-乙酰胺-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲酯(2.6g)。

[0421] 制造例18

[0422] 对N-{4-[3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(3.8g)、37%的甲醛水溶液(5.1mL)、乙酸酐(11mL)以及乙酸(19mL)的混合物进行彻夜的加热回流。减压下浓缩反应混合物,用己烷-二异丙基醚洗净所得的残渣,得到固体的乙酸{2-乙酰胺-4-[3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲酯(2.4g)。

[0423] 制造例19

[0424] 将4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(2.8g)、吡啶(10mL)以及乙酸酐(4.0mL)的混合物在60℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,添加水,过滤收集生成的固体。用甲醇洗净所得的固体,过滤收集固体,干燥后得到固体的N-{4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(2.9g)。

[0425] 制造例20

[0426] 0℃下将N-溴琥珀酰亚胺(190mg)添加到4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(250mg)及DMF(6.0mL)的混合物中,在室温下搅拌1小时。将N-(2-甲氧基乙基)丙烷-2-胺(0.17mL)及碳酸钾(420mg)添加到反应混合物中,在80℃下搅拌1小时。将乙酸乙酯及水添加到反应混合物中,再用乙酸乙酯进行萃取,用无水硫酸钠干燥有机层之后,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物的4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-N^5-异丙基-N^5-(2-甲氧基乙基)-1,3-噻唑-2,5-二胺(241mg)。

[0427] 制造例21

[0428] 将苯基三甲基三溴化铵(143g)添加到1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙酮(78g)及四氢呋喃(625mL)的混合物中,在室温下搅拌1小时。滤出不溶物,减压下浓缩滤液。将所得的残渣与乙醇(625mL)混合,添加硫脲(35g),并在65-75℃下搅拌2小时。用冰冷却反应混合物,添加水(625mL)。再添加1M的氢氧化钠(600mL)到混合物中,搅拌30分钟。过滤收集固体,添加70%乙醇水(600mL),并在76℃下使固体溶解。将所得的溶液冷却至室温,并彻夜搅拌。用冰冷却混合物并搅拌2小时之后,过滤收集析出的固体,减压下进行干燥,得到固体的4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(57g)。

[0429] 制造例22

[0430] 将3-[(2S)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸乙酯二盐酸盐(400mg)及N,N-二异丙基乙胺(1.1mL)按顺序添加到4,6-二氯-5-氟嘧啶(220mg)及NMP(3.3mL)的混合物中,在80

℃下搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物，用水洗净。用无水硫酸镁干燥有机层之后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到油状物的3-[(2S)-4-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸乙酯(434mg)。

[0431] 制造例23

[0432] 将2,4-二氯-3-氟吡啶(800mg)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.8g)、碳酸钾(2.7g)以及NMP(16mL)的混合物在80℃下彻夜搅拌之后，再在100℃下搅拌4小时。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。用水、饱和食盐水洗净有机层，用无水硫酸钠进行干燥后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的4-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(612mg)。

[0433] 制造例24

[0434] 将哌嗪-1-羧酸苄基酯(15mL)、丙烯酸叔丁酯(15mL)以及乙醇(50mL)的混合物在100℃下搅拌5小时。用二乙醚(100mL)、水(50mL)以及1M的盐酸(100mL)来稀释反应混合物，并分离水层。将乙酸乙酯(500mL)和1M的氢氧化钠水溶液(100mL)添加到水层中，分离有机层，用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩，得到油状物的4-(3-叔丁氧基-3-氧代丙基)哌嗪-1-羧酸苄基酯(29g)。

[0435] 制造例25

[0436] 将(3S)-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(633mg)、丙烯酸乙酯(0.39mL)以及乙醇(1.9mL)的混合物在微波照射下在80℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温后，减压下进行浓缩，所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到油状物的(3S)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(444mg)。

[0437] 制造例26

[0438] 将N-甲基吗啉(0.65mL)添加到(3R)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.0g)、丙炔酸乙酯(1.9mL)以及二氯甲烷(16mL)的混合物中，在室温下搅拌2.5小时。减压下浓缩反应混合物，所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到油状物的(3R)-3-{[(1E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基]氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.1g)。

[0439] 制造例27

[0440] 在氩气氛下，将10％钯碳(414mg、50％的水含量)添加到(3R)-3-{[(1E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基]氧基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.1g)和乙醇(22mL)的混合物中。将反应混合物在氢气氛(1atm)下搅拌14小时。将反应混合物通过硅藻土过滤，减压下浓缩滤液，得到油状物的(3R)-3-(3-乙氧基-3-氧代丙氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.1g)。

[0441] 制造例28

[0442] 在氮气氛、-70℃下将4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g)和二氯甲烷(10mL)的混合物以内部温度不超过-60℃的方式，用20分钟滴加到双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(0.81mL)和二氯甲烷(10mL)的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌8小时。将饱和碳酸氢钠水溶液添加到反应混合物中，用氯仿进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层之后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(氯仿)进行纯化，得到油状物的4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-(氟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(278mg)。

[0443] 制造例29

[0444] 将N,N-二异丙基乙胺(4.6mL)和溴乙酸乙酯(2.1mL)添加到(3S)-3-(甲氧基甲基)

哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.0g)和二氯甲烷(45mL)的混合物中,并在室温下搅拌23小时。将水添加到反应混合物中,分离有机层,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物的(3S)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.3g)。

[0445] 制造例30

[0446] 将4M的氯化氢乙酸乙酯溶液(6.0mL)添加到(3S)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.2g)及乙醇(6.0mL)的混合物中,并在80℃下搅拌1.5小时。将反应液冷却至室温后,彻夜进行搅拌。过滤收集固体并进行干燥,得到固体的3-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]丙酸乙酯二盐酸盐(995mg)。

[0447] 制造例31

[0448] 将4M的氯化氢乙酸乙酯溶液(1.9mL)添加到(3S)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(444mg)及乙醇(2.2mL)的混合物中,在室温下搅拌2小时。减压下浓缩反应混合物,得到固体的3-[(2S)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸乙酯二盐酸盐(401mg)。

[0449] 制造例32

[0450] 将4-(3-叔丁氧基-3-氧代丙基)哌嗪-1-羧酸苄基酯(29g)、10％钯碳(6.0g、50％的水含量)以及乙醇(300mL)的混合物在氢气氛(1atm)下于室温下搅拌3小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,减压下浓缩滤液,得到油状物的3-(哌嗪-1-基)丙酸叔丁酯(19g)。

[0451] 制造例33

[0452] 将1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(1.0g)、环丙基硼酸(780mg)、二环己基(2',6'-二甲氧基联苯基-2-基)膦(185mg)、磷酸三钾(3.0g)、乙酸钯(II)(51mg)、甲苯(10mL)以及水(1.0mL)的混合物在氩气氛下于100℃下搅拌3小时之后,放置冷却至室温。将乙酸乙酯和水添加到反应混合物中,通过过滤除去不溶物之后,用乙酸乙酯来萃取滤液。用饱和食盐水洗净有机层之后,用无水硫酸镁进行干燥后,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物的1-[4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(1.0g)。

[0453] 制造例34

[0454] 在氩气氛下,将三氟乙酸(0.15mL)添加到锌(2.0g)、溴化钴(II)(600mg)、乙腈(30mL)的混合物中,并在室温下搅拌15分钟。将5-溴-1-氟-2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯(5.0g)、乙酸酐(2.1mL)添加到反应混合物中,在室温下搅拌17小时。将1M的盐酸(30mL)添加到反应混合物中,用二乙醚进行萃取。用水、饱和食盐水洗净有机层,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-二乙醚)进行纯化,得到油状物的1-[3-氟-4-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酮(1.6g)。

[0455] 制造例35

[0456] 在冰冷却下,将3M的甲基溴化镁二乙醚溶液(7.0mL)添加到N,6-二甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺(3.7g)和四氢呋喃(40mL)的混合物中,并搅拌1小时。将饱和氯化铵水溶液添加到反应混合物中,用乙酸乙酯进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层之后,减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物的1-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙酮(3.0g)。

[0457] 制造例36

[0458] 在氩气氛下，在冰-甲醇浴冷却下将氢化钠(90mg、60％油分散)添加到5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(300mg)、4,6-二氯-5-氟嘧啶(165mg)以及脱水四氢呋喃(6.0mL)的混合物中，并在0℃下搅拌30分钟。将冰水添加到反应混合物中，用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水洗净有机层，用无水硫酸镁进行干燥之后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的6-氯-N-(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺(391mg)。

[0459] 制造例62

[0460] 将N,O-二甲基羟胺盐酸盐(4.3g)、N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(9.5g)以及N,N-二异丙基乙胺(30mL)在冰冷却下添加到6-甲氧基-5-(三氟甲基)烟酸(7.8g)和二氯甲烷(80mL)的混合物中，并在室温下搅拌17小时。减压下浓缩反应混合物，将乙酸乙酯和水添加到残渣中，并搅拌30分钟。用乙酸乙酯来萃取混合物，用无水硫酸镁干燥有机层之后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到油状物的N,6-二甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺(5.0g)。

[0461] 制造例104

[0462] 将{[1-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯(106mg)、4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺(125mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(95mg)、1,1'-联萘-2,2'-二基双(二苯基膦)(130mg)、碳酸铯(230mg)以及甲苯(2.5mL)的混合物在氩气氛下，在100℃下搅拌6小时。减压下浓缩反应混合物，所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)及碱性硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的[(1-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧基]乙酸甲酯(57mg)。

[0463] 制造例135

[0464] 将磷酸三钾(260mg)添加到3-(4-{6-[(4-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(280mg)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(135mg)、乙酸钯(II)(18mg)、三环己基膦(45mg)、二噁烷(5.0mL)以及水(0.50mL)的混合物中，并在95℃下搅拌6小时。用水稀释反应混合物，并用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水洗净有机层，用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩。所得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化，得到固体的3-(4-{5-氟-6-[(5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-(丙-1-烯-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(170mg)。

[0465] 制造例152

[0466] 将4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺(500mg)、4-(2-氯吡啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(320mg)、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)膦(350mg)、碳酸铯(1.8g)、甲苯(10mL)以及水(1.0mL)的混合物在氩气氛下，在100℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温，添加乙酸乙酯及水。用乙酸乙酯萃取混合物，用无水硫酸钠干燥有机层后，减压下进行

浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物(538mg)。

[0467] 将4M的氯化氢二噁烷溶液(12mL)添加到所得油状物(538mg)和四氢呋喃(2.0mL)的混合物中,并在室温下搅拌1小时。减压下浓缩反应混合物,将饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)和水添加到残渣中。通过氯仿-异丙醇来萃取混合物,用无水硫酸钠干燥有机层,减压下进行浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)进行纯化,得到固体的N-(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(300mg)。

[0468] 制造例189

[0469] 将N-{4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(5.5g)、乙酸(55mL)、36%的甲醛水溶液(6.8mL)以及乙酸酐(5.0mL)的混合物在微波照射下,在170℃下搅拌30分钟。减压下浓缩反应混合物。将异丙醇添加到所得残渣中,通过过滤收集析出的固体,并进行干燥,得到固体的乙酸{2-乙酰胺-4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲酯(4.1g)。

[0470] 制造例196

[0471] 将4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(6.0g)、吡啶(36mL)以及乙酸酐(9.0mL)的混合物在60℃下搅拌4小时。将水添加到反应混合物中,过滤收集生成的固体,减压下进行干燥,得到固体的N-{4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺(5.5g)。

[0472] 制造例213

[0473] 将苯基三甲基三溴化铵(44g)添加到1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(25g)及四氢呋喃(300mL)的混合物中,并在室温下搅拌2小时。滤出不溶物,并减压下浓缩滤液。将所得化合物与乙醇(300mL)混合,添加硫脲(10g),并在80℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温,过滤收集析出的固体。减压下浓缩滤液,用乙酸乙酯洗净析出的固体,并过滤收集。将其与先前过滤收集到的固体合并,并分散在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液中后,用乙酸乙酯进行萃取。用水、饱和食盐水洗净有机层,用无水硫酸钠进行干燥后,减压下进行浓缩。用己烷洗净所得固体,过滤收集,并进行干燥,得到固体的4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(24g)。

[0474] 制造例228

[0475] 将(哌啶-4-基氧基)乙酸甲酯盐酸盐(151mg)及N,N-二异丙基乙胺(0.60mL)按顺序添加到4,6-二氯-5-氟嘧啶(120mg)及NMP(1.8mL)的混合物中,并在80℃下搅拌2小时。用乙酸乙酯稀释反应液,用水洗净。用无水硫酸镁干燥有机层后,减压下进行浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物的{[1-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-基]氧基}乙酸甲酯(217mg)。

[0476] 实施例1

[0477] 将1M的氢氧化钠水溶液(1.7mL)添加到3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸乙酯(192mg)、乙醇(1.0mL)以及四氢呋喃(1.0mL)的混合物中,并在室温下搅拌2小时。将1M的盐酸(1.7mL)添加到反应混合物进行中和,并用氯仿-异丙醇(4:1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后,减压下进行浓缩。将四氢呋喃(5.0mL)及

4M的氯化氢二噁烷溶液(0.28mL)添加到残渣中。减压下浓缩混合物,得到固体的3-[(2S)-4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸三盐酸盐(160mg)。

[0478] 实施例2

[0479] 将3-(4-{2-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-3-氟吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(137mg)、四氢呋喃(3.0mL)、乙醇(3.0mL)以及1M的氢氧化钠水溶液(1.2mL)的混合物在60℃下搅拌2.5小时。减压下浓缩反应混合物,所得的残渣通过ODS柱色谱法(乙腈-水)进行纯化,得到固体的3-(4-{2-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-3-氟吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸钠(103mg)。

[0480] 实施例3

[0481] 将6-氯-N-(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-2-甲基嘧啶-4-胺(453mg)、N,N-二异丙基乙胺(2.0mL)、3-(哌嗪-1-基)丙酸乙酯二盐酸盐(750mg)以及NMP(10mL)的混合物在80℃下搅拌1小时。将N,N-二异丙基乙胺(2.0mL)和3-(哌嗪-1-基)丙酸乙酯二盐酸盐(750mg)添加到反应混合物中,并在80℃下彻夜搅拌。将水和乙酸乙酯添加到反应溶液中,分离有机层。用水洗净有机层,用无水硫酸镁进行干燥后,减压下进行浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到固体的3-(4-{6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯。

[0482] 将1M的氢氧化钠水溶液(5.0mL)添加到所得固体和四氢呋喃(5.0mL)及乙醇(5.0mL)的混合物中,并在60℃下搅拌1小时。将1M的盐酸(5.0mL)、氯仿、甲醇添加到反应混合物中并分离有机层。用水洗净有机层,用无水硫酸镁进行干燥后,减压下进行浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)进行两次纯化,得到固体。将4M的氯化氢二噁烷溶液(0.70mL)添加到所得固体和乙酸乙酯的混合物中,减压下浓缩混合物。用乙酸乙酯洗净残渣后,减压下进行干燥,得到固体的3-(4-{6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸三盐酸盐(525mg)。

[0483] 实施例4

[0484] 将6-氯-N-(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)-5-氟-2-甲基嘧啶-4-胺(392mg)、3-(哌嗪-1-基)丙酸乙酯二盐酸盐(590mg)、N,N-二异丙基乙胺(1.3mL)以及NMP(6.0mL)的混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温后,添加水和乙酸乙酯。用水洗净有机层,用无水硫酸镁进行干燥后,减压下进行浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行两次纯化,得到油状物的3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟-2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(243mg)。

[0485] 将1M的氢氧化钠水溶液(2.0mL)添加到所得油状物(243mg)和乙醇(4.0mL)及四氢呋喃(4.0mL)的混合物中,并在50℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至室温,减压下进行浓缩。残渣通过ODS柱色谱法(乙腈-水)进行纯化,得到固体的3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟-

2-甲基嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸钠(149mg)。

[0486] 实施例5

[0487] 将3-(4-{3-氟-2-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸叔丁酯(387mg)和4M的氯化氢二噁烷溶液(18mL)的混合物在室温下彻夜搅拌。减压下浓缩反应混合物,用乙酸乙酯洗净所得的残渣,并减压下进行干燥,得到固体的3-(4-{3-氟-2-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸三盐酸盐(394mg)。

[0488] 实施例6

[0489] 将4-(2-氯吡啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(300mg)、4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺(322mg)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(联苯基膦)(500mg)、碳酸铯(1.2g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(400mg)、甲苯(7.0mL)以及水(0.70mL)的混合物在氩气氛下,在100℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温后,添加水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和食盐水洗净有机层,用无水硫酸钠进行干燥后,减压下进行浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物(412mg)。

[0490] 将4M的氯化氢二噁烷溶液(6.0mL)添加到所得油状物(412mg)和四氢呋喃(1.0mL)的混合物中,并在室温下搅拌3小时。减压下浓缩反应混合物,将饱和碳酸氢钠水溶液添加到所得残渣中,用氯仿-异丙醇进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层后,减压下进行浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)进行纯化,得到油状物(323mg)。

[0491] 将丙烯酸乙酯(0.13mL)添加到所得油状物(323mg)和乙醇(5.0mL)的混合物中,在密封管中,并在微波照射下于100℃下搅拌30分钟。减压下浓缩反应混合物,所得残渣通过碱性硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到油状物的3-(4-{2-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(168mg)。

[0492] 将1M的氢氧化钠水溶液(1.5mL)添加到所得油状物(168mg)和乙醇(2.0mL)及四氢呋喃(2.0mL)的混合物中,并在50℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至室温后,添加1M的盐酸(1.5mL)和水(20mL),用氯仿-异丙醇进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后,减压下进行浓缩。将4M的氯化氢二噁烷溶液(2.0mL)添加到所得残渣和四氢呋喃(20mL)的混合物中,减压下进行浓缩。将乙腈和水添加到残渣中,过滤收集所得的固体,用乙腈洗净后,在50℃下减压干燥,得到固体的3-(4-{2-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]吡啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸三盐酸盐(118mg)。

[0493] 实施例7

[0494] 将1M的氢氧化钠水溶液(1.5mL)添加到3-(4-{5-氟-6-[(4-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(325mg)和甲醇(3.0mL)的混合物中,并在室温下搅拌3小时。将乙酸(0.086mL)添加到反应混合物中。将水添加到所得的混合物中,进一步添加氯仿-异丙醇(3:1)并进行搅拌。分离有机层,用氯仿-异丙醇(3:1)来萃取水层。合并有机层,并用无水硫酸钠进行干燥后,减压下进行浓缩。将乙腈(5.0mL)添加到残渣中,并在室温下搅拌1小时。过

滤收集固体后，减压下进行干燥，得到固体的3-(4-{5-氟-6-[(4-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸(270mg)。

[0495] 实施例8

[0496] 将6-氯-N-(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)-5-氟嘧啶-4-胺(373mg)、3-(哌嗪-1-基)丙酸乙酯二盐酸盐(580mg)、N,N-二异丙基乙胺(1.3mL)以及NMP(6.0mL)的混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温后，添加水和乙酸乙酯。用水洗净有机层，用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行两次纯化，得到油状物的3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(257mg)。

[0497] 将1M的氢氧化钠水溶液(2.0mL)添加到所得油状物(257mg)、乙醇(4.0mL)及四氢呋喃(4.0mL)的混合物中，并在50℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至室温后，减压下进行浓缩。残渣通过ODS柱色谱法(乙腈-水)进行纯化，得到固体的3-(4-{6-[(5-{[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸钠(189mg)。

[0498] 实施例9

[0499] 将1M的氢氧化钠水溶液(1.0mL)添加到3-(4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(195mg)、乙醇(1.0mL)以及四氢呋喃(2.0mL)的混合物中，并在室温下搅拌3.5小时。用含有1M的盐酸(1.1mL)的冰水和饱和氯化铵水溶液稀释反应混合物，用乙酸乙酯-异丙醇(4:1)进行萃取。用饱和食盐水洗净有机层，并用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩。将四氢呋喃(8.0mL)和4M的氯化氢二噁烷溶液(1.0mL)添加到残渣中，并在室温下搅拌30分钟。减压下浓缩反应混合物，用二乙醚洗净所得的残渣后，减压下干燥，得到固体的3-(4-{6-[(4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸三盐酸盐(193mg)。

[0500] 实施例10

[0501] 将1M的氢氧化钠水溶液(1.6mL)添加到3-[(2S)-4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸乙酯(172mg)、乙醇(1.4mL)及四氢呋喃(1.4mL)的混合物中，并在60℃下搅拌1小时。将1M的盐酸(1.6mL)添加到反应混合物中进行中和，用氯仿-异丙醇(4:1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后，减压下进行浓缩。将四氢呋喃(5.0mL)及4M的氯化氢二噁烷溶液(0.25mL)添加到残渣中。减压下浓缩混合物，得到固体的3-[(2S)-4-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基]丙酸三盐酸盐(180mg)。

[0502] 实施例11

[0503] 将1M的氢氧化钠水溶液(0.75mL)添加到3-(4-{6-[(4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸乙酯(150mg)、乙醇(0.75mL)及四氢呋喃(1.5mL)的混合物中，并在室温下搅拌

3.5小时。用含有1M的盐酸(0.75mL)的冰水和饱和氯化铵水溶液稀释反应混合物，用氯仿-异丙醇(4:1)进行萃取。用饱和食盐水洗净有机层，并用无水硫酸镁进行干燥后，减压下进行浓缩。将四氢呋喃(4.0mL)及4M的氯化氢二噁烷溶液(0.75mL)添加到残渣中，在氩气氛下于室温下搅拌30分钟。减压下浓缩反应混合物，得到固体的3-(4-{6-[(4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙酸三盐酸盐(152mg)。

[0504] 实施例12

[0505] 将1M的氢氧化钠水溶液(0.58mL)添加到[(1-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧基]乙酸甲酯(57mg)、乙醇(0.42mL)及四氢呋喃(0.42mL)的混合物中，并在60℃下搅拌1小时。将1M的盐酸(0.58mL)添加到反应混合物中进行中和，用氯仿-异丙醇(4:1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后，减压下进行浓缩。将四氢呋喃(5.0mL)及4M氯化氢二噁烷溶液(0.090mL)添加到残渣中。减压下浓缩混合物，得到固体的[(1-{5-氟-6-[(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧基]乙酸二盐酸盐(60mg)。

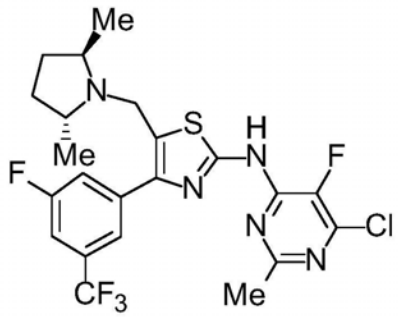
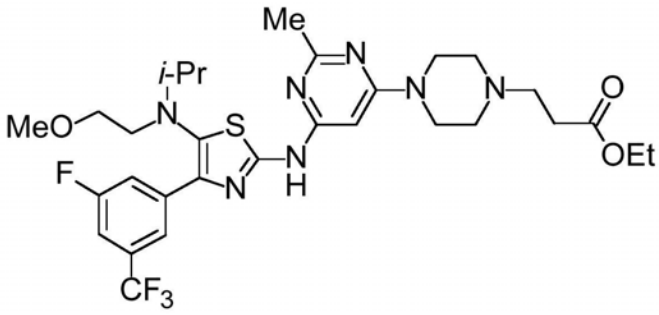
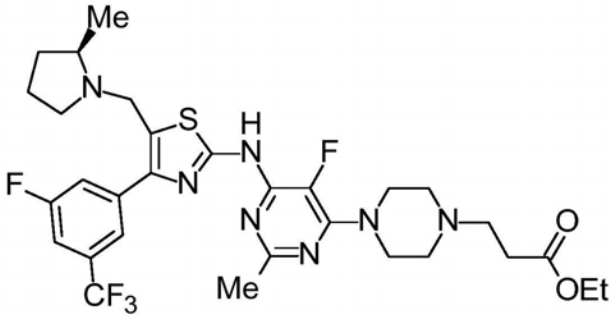
[0506] 实施例13

[0507] 将1M的氢氧化钠水溶液(1.3mL)添加到[(1-{6-[(4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-乙基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧基]乙酸乙酯(172mg)、乙醇(2.0mL)及四氢呋喃(2.0mL)的混合物中，并在室温下搅拌2小时。通过ODS柱色谱法(0.1％甲酸-乙腈)来纯化反应混合物。将四氢呋喃(4.0ml)和4M的氯化氢二噁烷溶液(0.70ml)添加到所得残渣中。减压下浓缩反应混合物，用二乙醚洗净所得残渣后，减压下进行干燥，得到固体的[(1-{6-[(4-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-乙基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}哌啶-4-基)氧基]乙酸二盐酸盐(34mg)。

[0508] 按照与上述制造例或实施例的方法同样的方法制造在后述表中所示的制造例及实施例的化合物。

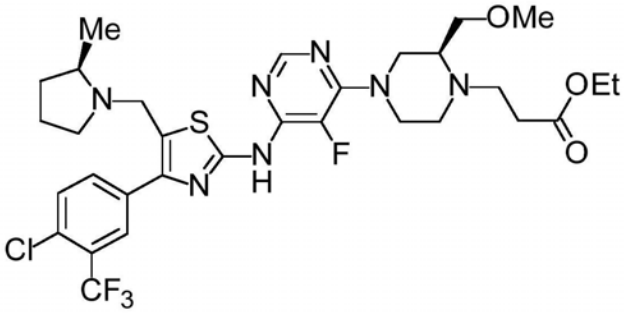
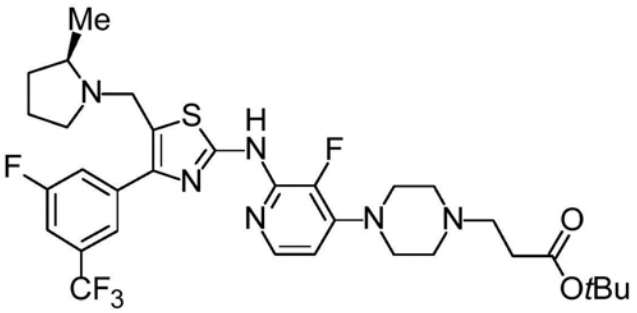
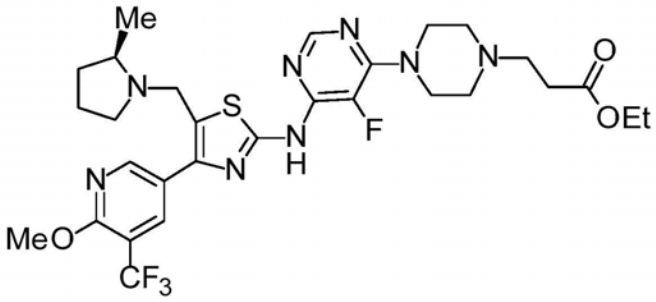
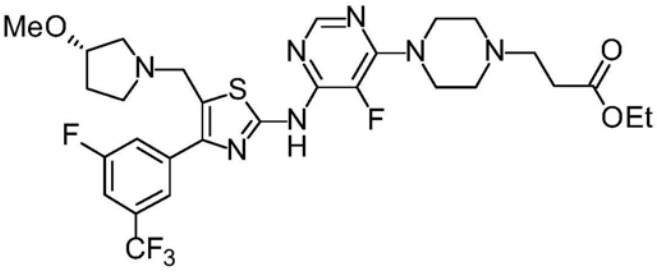
[0509] [表5]

[0510]

PEx	PSyn	Str	DAT
1	1		ESI+: 518, 520
2	2		APCI/ESI+: 654
3	3		APCI/ESI+: 654

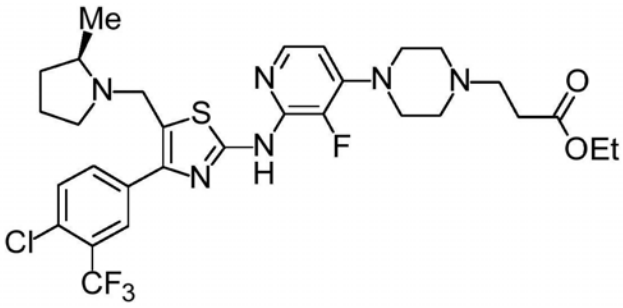
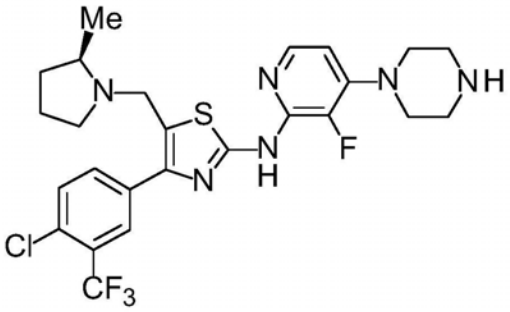
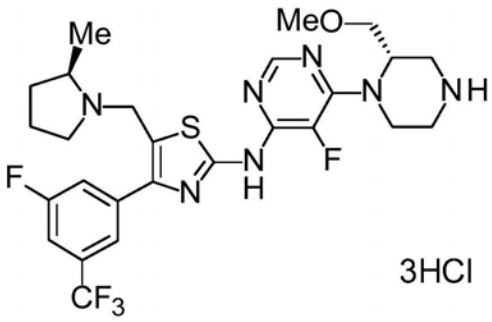
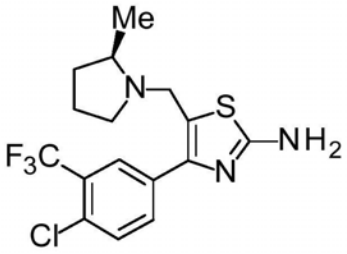
[0511] [表6]

[0512]

PEx	PSyn	Str	DAT
4	4		ESI-: 698, 700
5	5		APCI/ESI+: 667
6	6		ESI+: 653
7	7		APCI/ESI+: 656

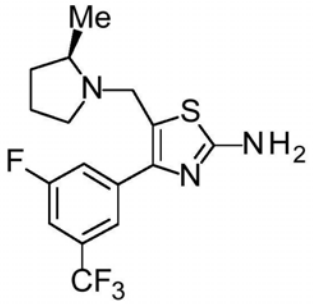
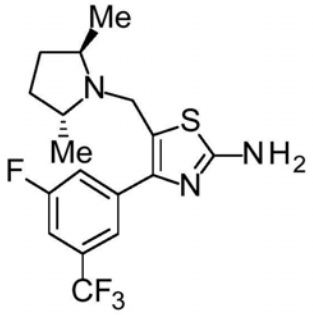
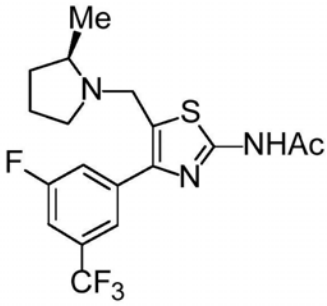
[0513] [表7]

[0514]

PEx	PSyn	Str	DAT
8	8		APCI/ESI+: 655
9	9		APCI/ESI+: 555
10	10		ESI+: 584
11	11		ESI+: 376, 378

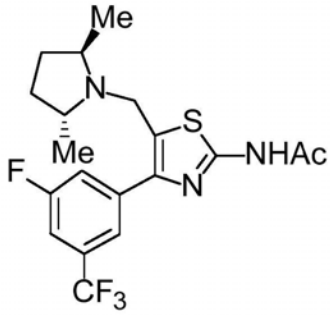
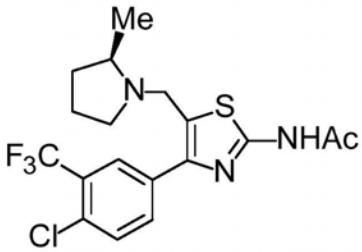
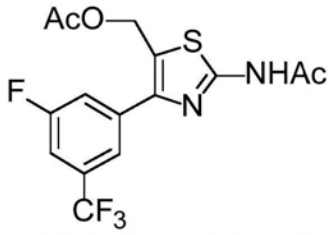
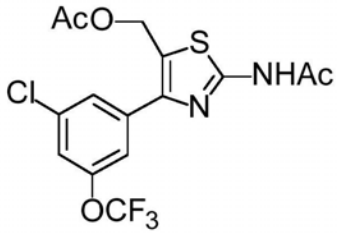
[0515] [表8]

[0516]

PEx	PSyn	Str	DAT
12	12		ESI+: 360
13	13		ESI+: 374
14	14		ESI+: 402

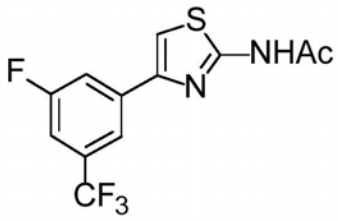
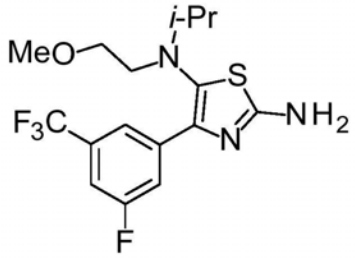
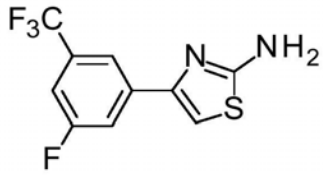
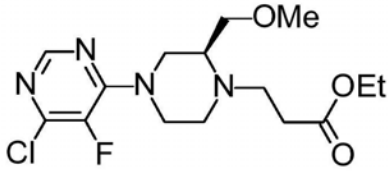
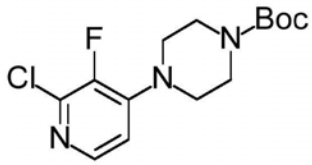
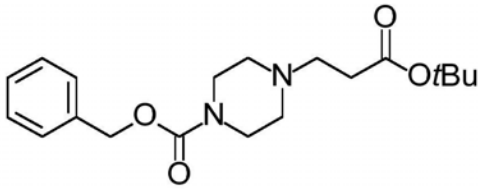
[0517] [表9]

[0518]

PEx	PSyn	Str	DAT
15	15		ESI+: 416
16	16		ESI+: 418, 420
17	17		ESI+: 377
18	18		APCI/ESI+: 409

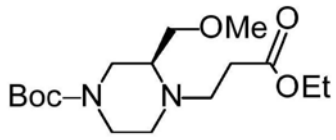
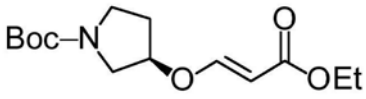
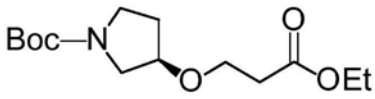
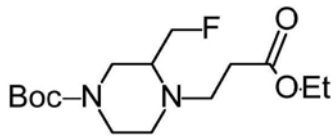
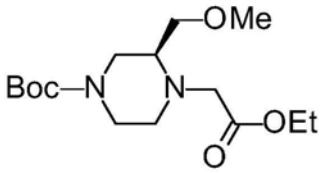
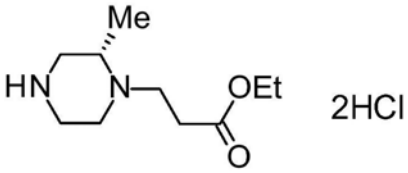
[0519] [表10]

[0520]

PEx	PSyn	Str	DAT
19	19		ESI+: 305
20	20		APCI/ESI+: 378
21	21		ESI+: 263
22	22		ESI+: 361, 363
23	23		ESI+: 316, 318
24	24		APCI/ESI+: 349

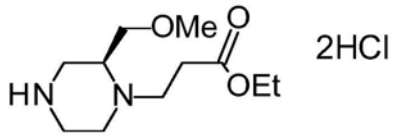
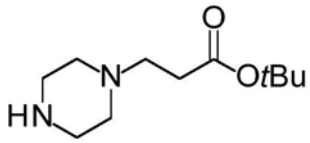
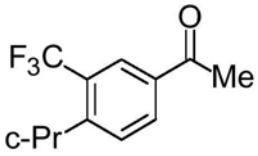
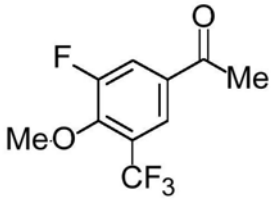
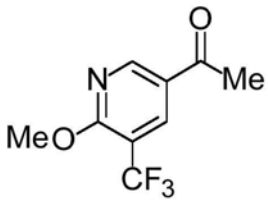
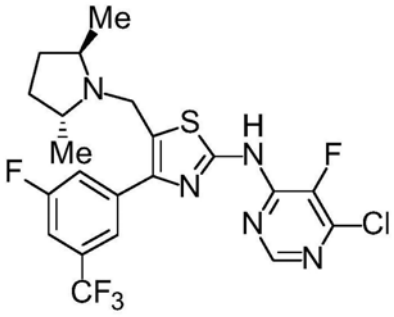
[0521] [表11]

[0522]

PEx	PSyn	Str	DAT
25	25		ESI+: 331
26	26		ESI+: 308[(M+Na)+]
27	27		NMR-CDCl3: 1.26 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.46 (9 H, s), 1.83 - 2.04 (2 H, m), 2.55 (2 H, t, J=6.5 Hz), 3.30 - 3.47 (4 H, m), 3.65 - 3.75 (2 H, m), 3.99 - 4.07 (1 H, m), 4.15 (2 H, q, J=7.2 Hz)
28	28		ESI+: 319
29	29		ESI+: 317
30	30		ESI+: 201

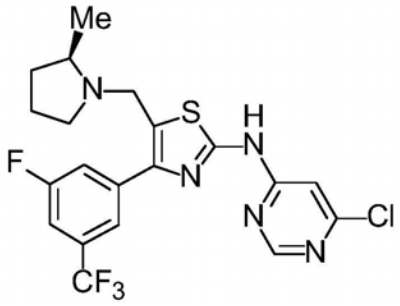
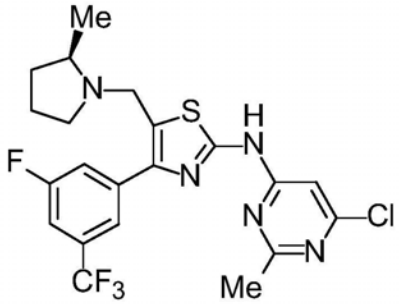
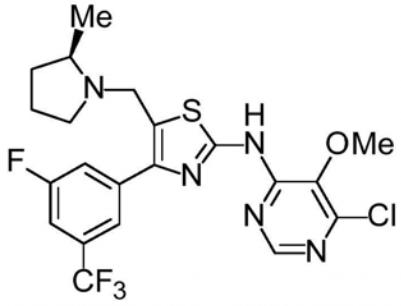
[0523] [表12]

[0524]

PEx	PSyn	Str	DAT
31	31		ESI+: 231
32	32		ESI+: 215
33	33		EI+: 228[M+]
34	34		ESI+: 237
35	35		ESI+: 220
36	36		ESI+: 504, 506

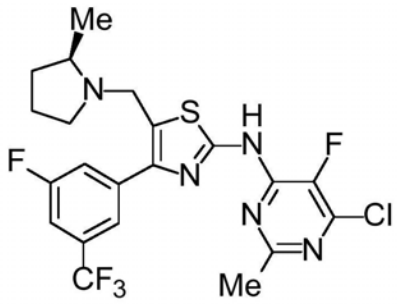
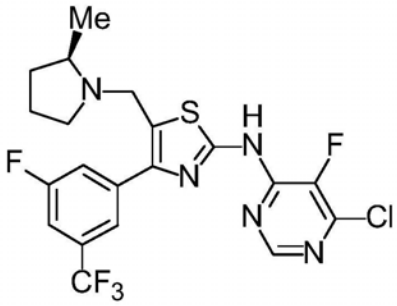
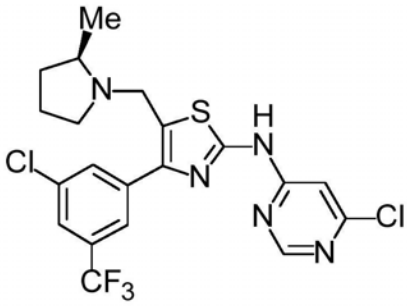
[0525] [表13]

[0526]

PEx	PSyn	Str	DAT
37	1		ESI+: 472, 474
38	1		ESI+: 486, 488
39	1		APCI/ESI+: 502, 504

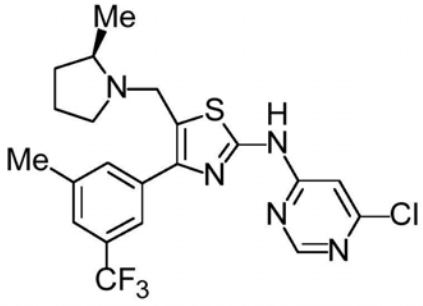
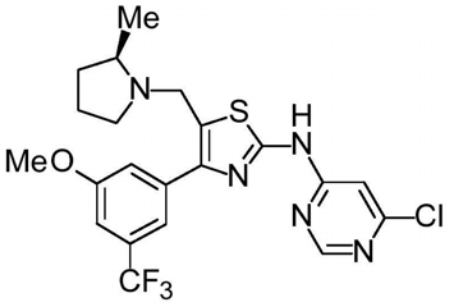
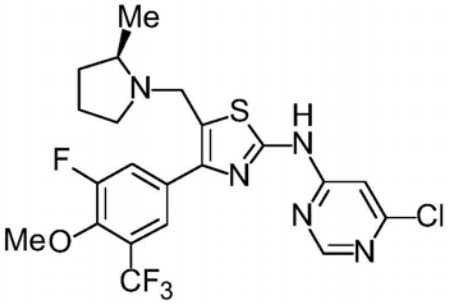
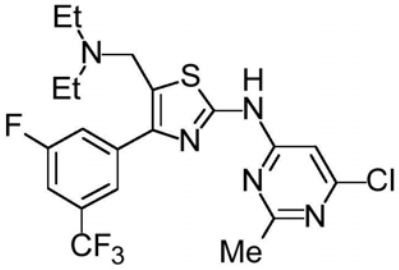
[0527] [表14]

[0528]

PEx	PSyn	Str	DAT
40	1		APCI/ESI+: 504
41	1		APCI/ESI+: 490
42	1		ESI+: 488, 490

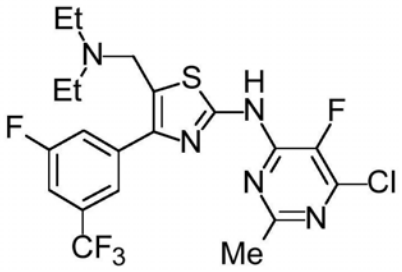
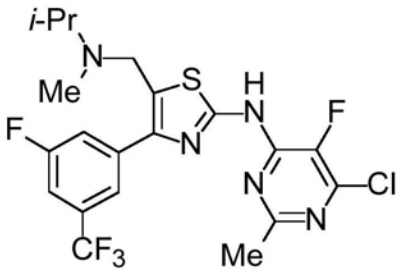
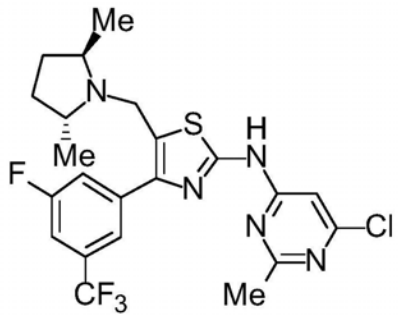
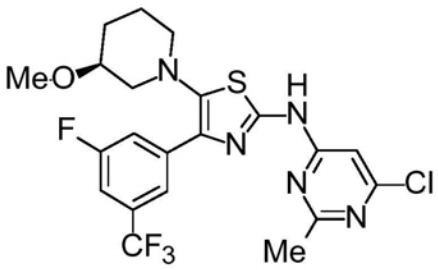
[0529] [表15]

[0530]

PEx	PSyn	Str	DAT
43	1		ESI+: 468, 470
44	1		ESI+: 484, 486
45	1		ESI+: 502, 504
46	1		ESI+: 474, 476

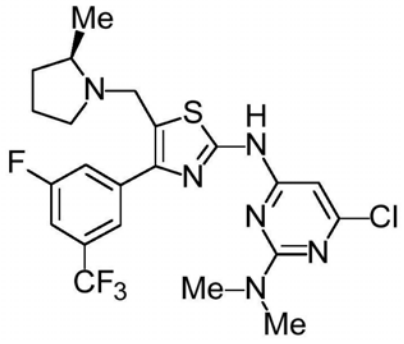
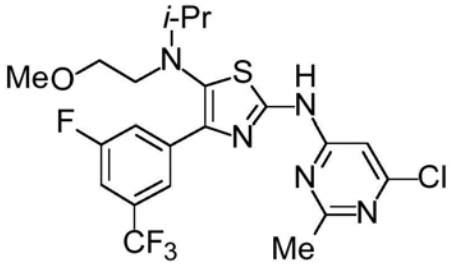
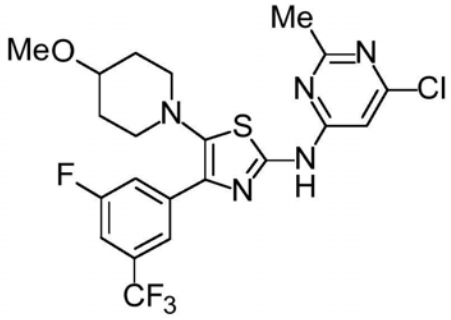
[0531] [表16]

[0532]

PEx	PSyn	Str	DAT
47	1		ESI+: 492, 494
48	1		ESI+: 492, 494
49	1		ESI+: 500, 502
50	1		APCI/ESI+: 502

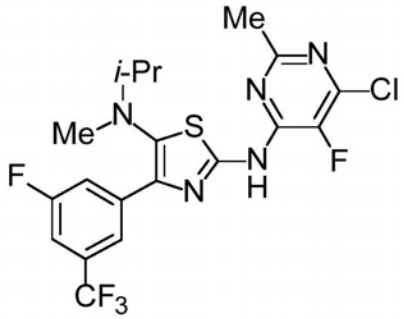
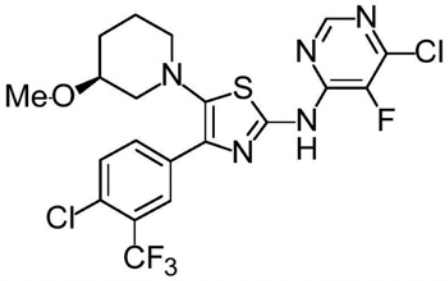
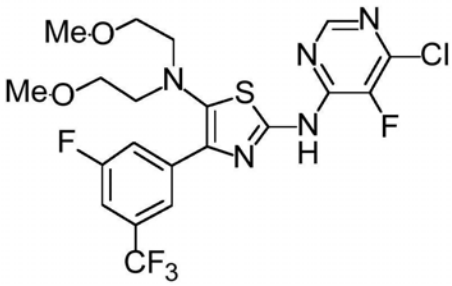
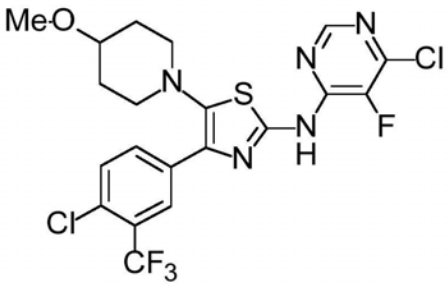
[0533] [表17]

[0534]

PEx	PSyn	Str	DAT
51	1		APCI/ESI+: 515
52	1		APCI/ESI+: 504
53	1		ESI+: 502, 504

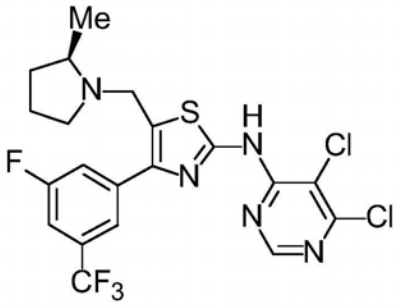
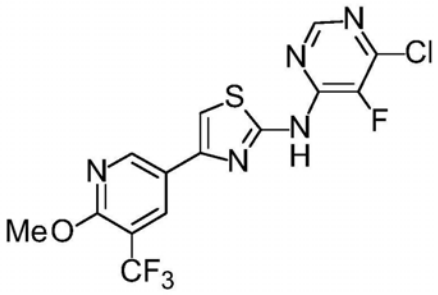
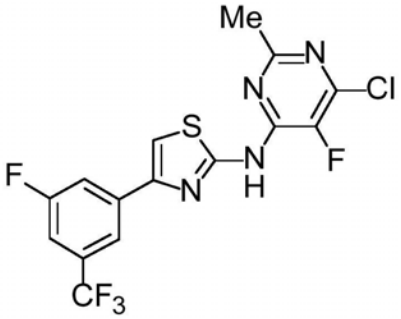
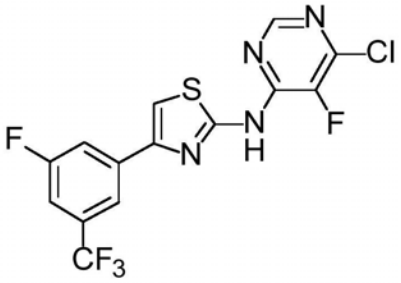
[0535] [表18]

[0536]

PEx	PSyn	Str	DAT
54	1		APCI/ESI+: 478
55	1		ESI+: 522, 524
56	1		APCI/ESI+: 524
57	1		ESI+: 522, 524

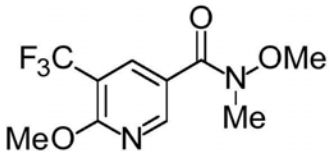
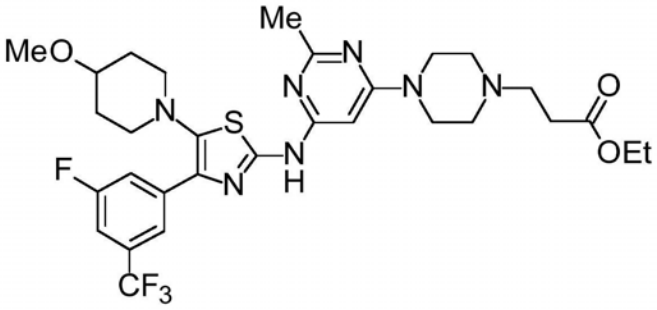
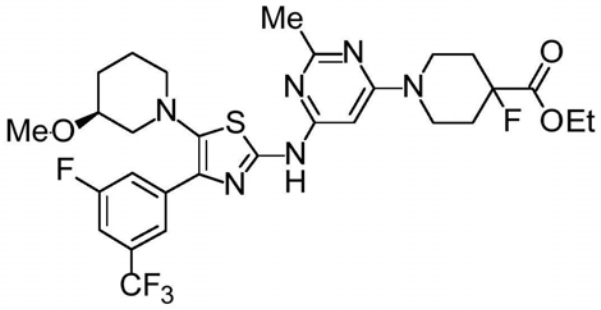
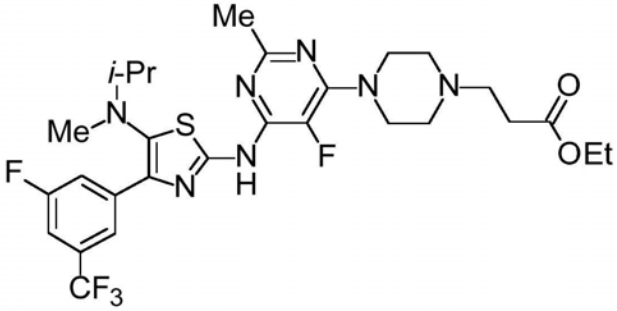
[0537] [表19]

[0538]

PEx	PSyn	Str	DAT
58	1		APCI/ESI+: 506, 508
59	1		ESI+: 406, 408
60	1		ESI+: 407, 409
61	1		APCI/ESI+: 393

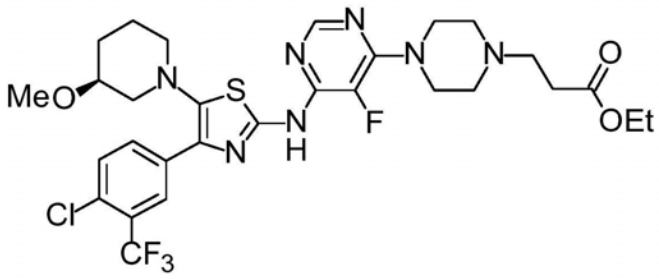
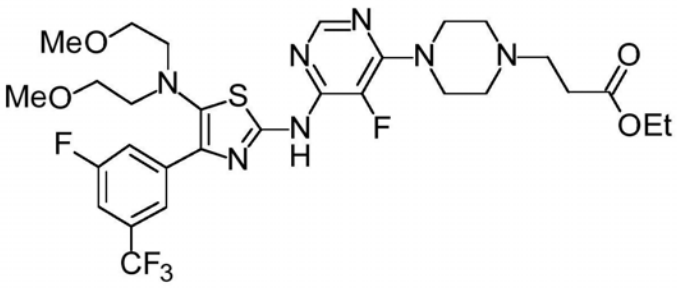
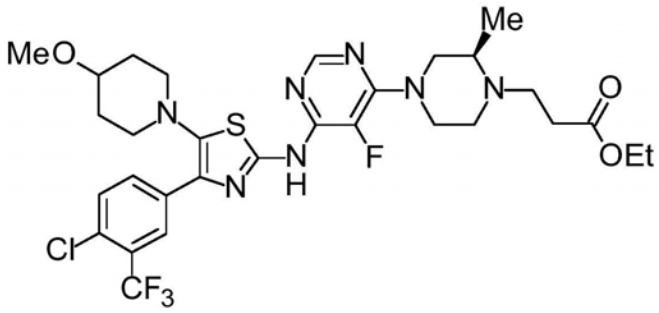
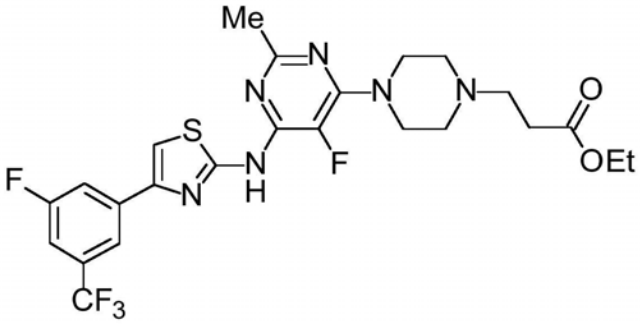
[0539] [表20]

[0540]

PEx	PSyn	Str	DAT
62	62		ESI+: 265
63	2		APCI/ESI+: 652
64	2		ESI+: 641
65	2		ESI+: 628

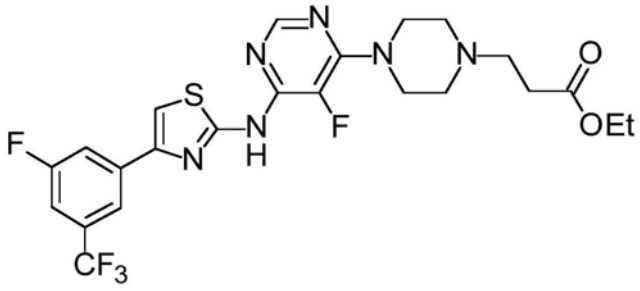
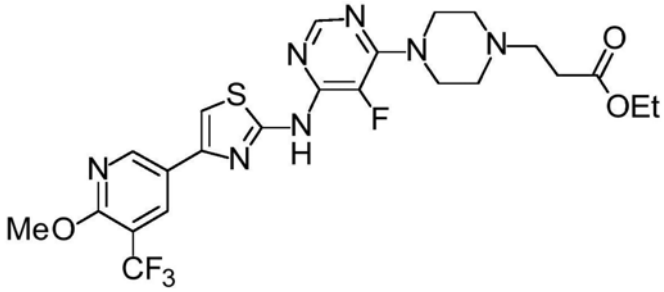
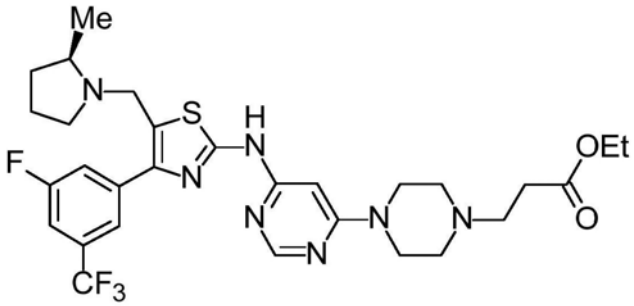
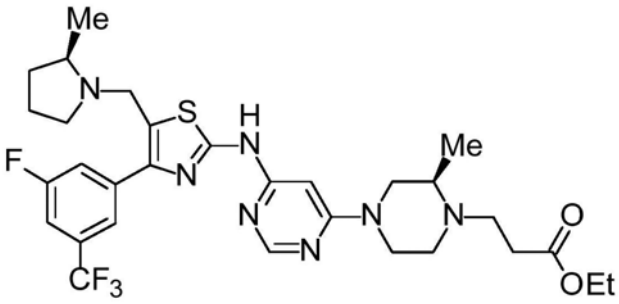
[0541] [表21]

[0542]

PEx	PSyn	Str	DAT
66	2		ESI+: 672, 674
67	2		APCI/ESI+: 674
68	2		ESI+: 686, 688
69	2		APCI/ESI+: 557

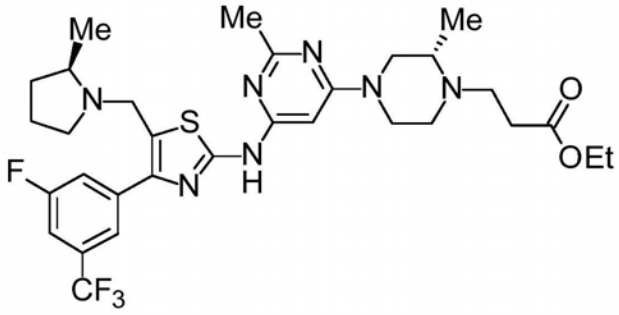
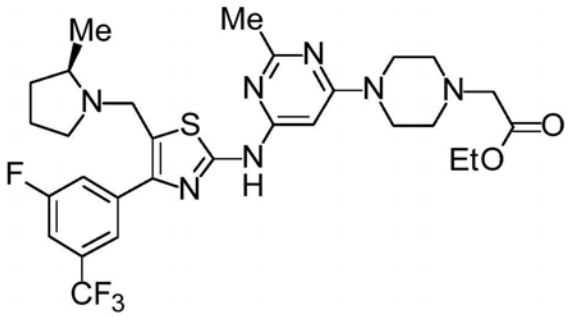
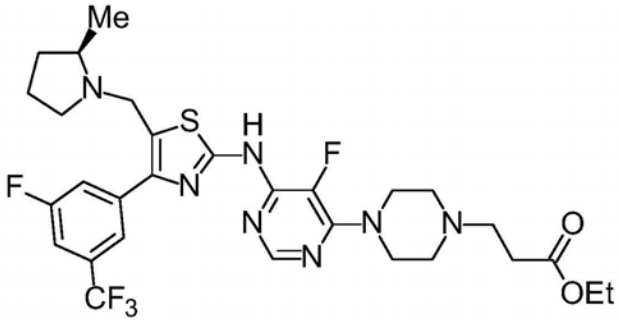
[0543] [表22]

[0544]

PEx	PSyn	Str	DAT
70	2		APCI/ESI+: 543
71	2		ESI+: 556
72	3		ESI+: 622
73	3		ESI+: 636

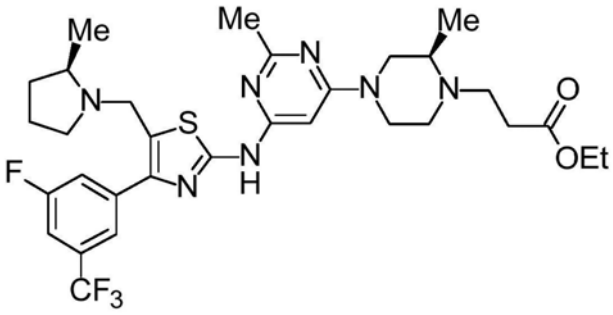
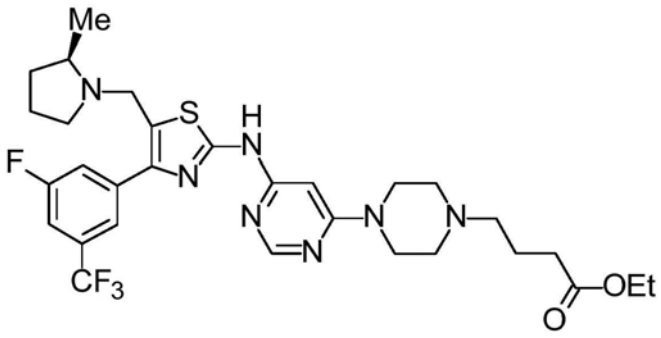
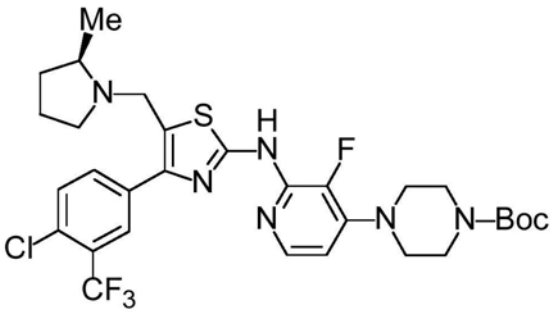
[0545] [表23]

[0546]

PEx	PSyn	Str	DAT
74	3		ESI+: 650
75	3		ESI+: 622
76	3		APCI/ESI-: 638

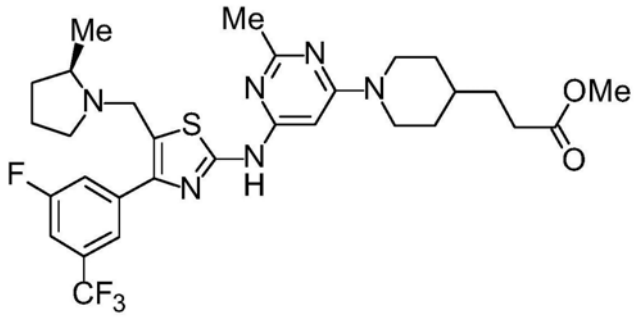
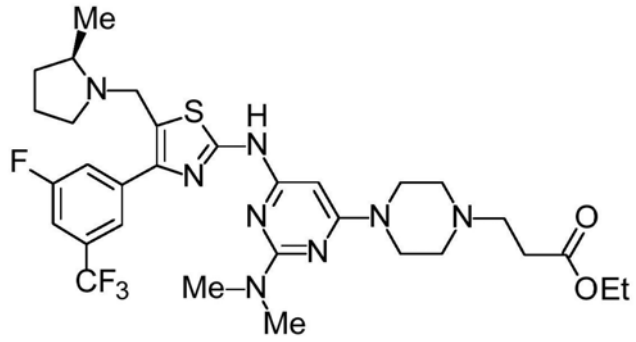
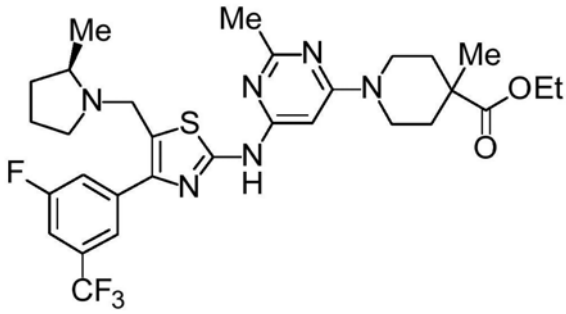
[0547] [表24]

[0548]

PEx	PSyn	Str	DAT
77	3		ESI+: 650
78	3		ESI+: 636
79	5		APCI/ESI+: 655

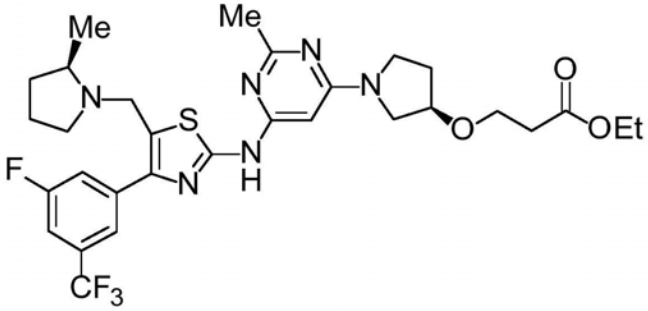
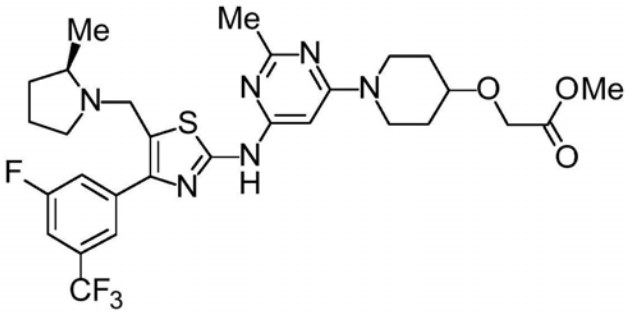
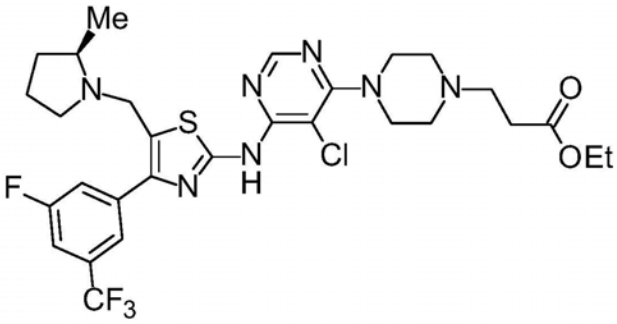
[0549] [表25]

[0550]

PEx	PSyn	Str	DAT
80	3		ESI+: 621
81	3		APCI/ESI+: 665
82	3		ESI+: 621

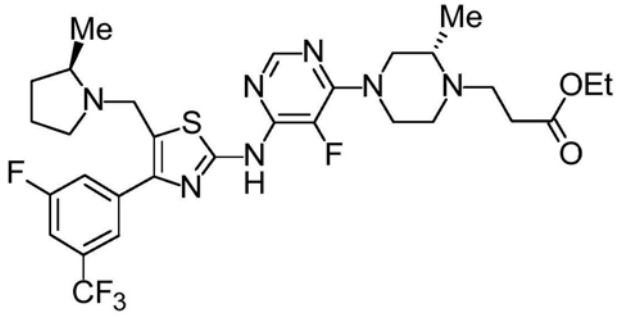
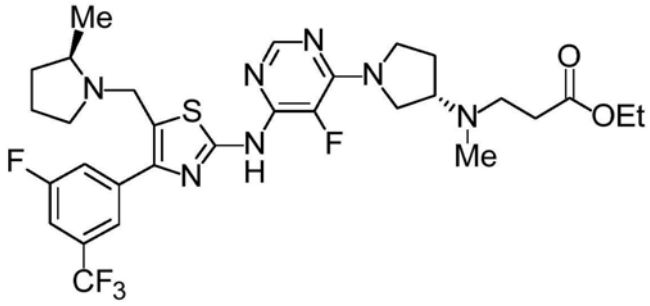
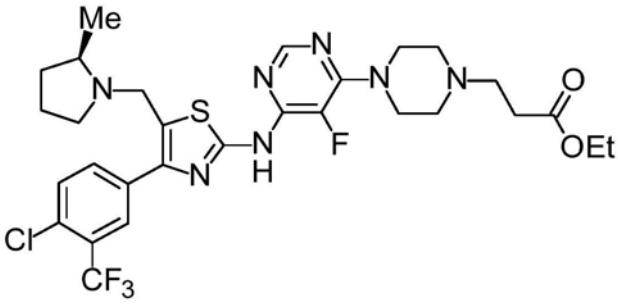
[0551] [表26]

[0552]

PEx	PSyn	Str	DAT
83	3		ESI+: 637
84	3		ESI+: 623
85	3		APCI/ESI+: 656

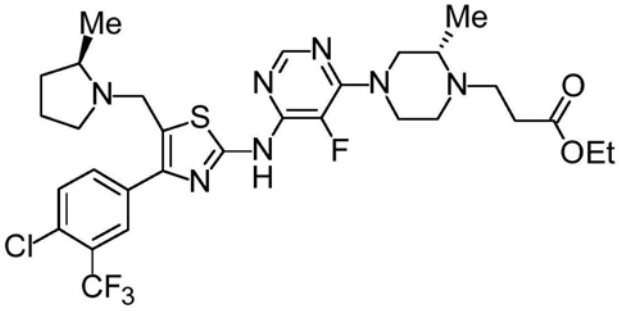
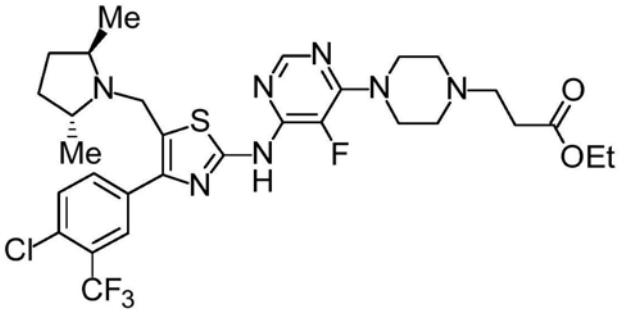
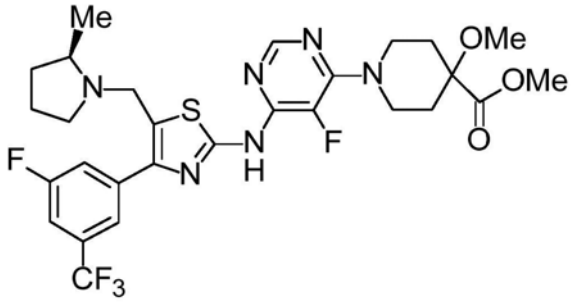
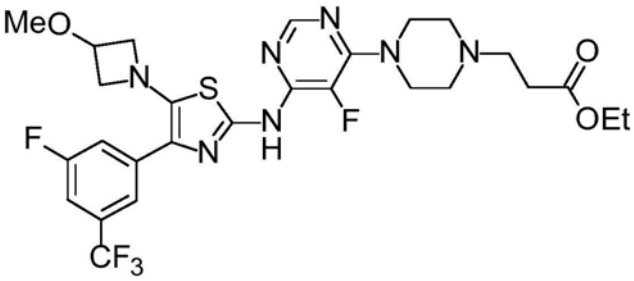
[0553] [表27]

[0554]

PEx	PSyn	Str	DAT
86	4		ESI+: 654
87	4		ESI+: 654
88	4		ESI-: 654

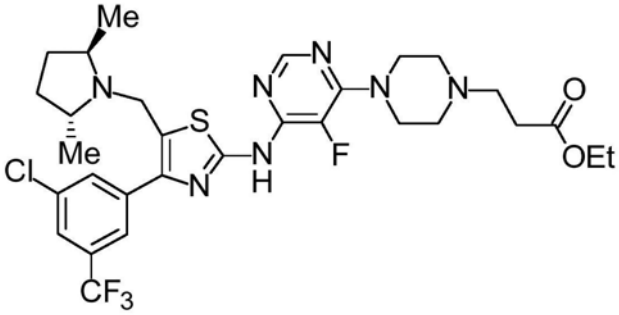
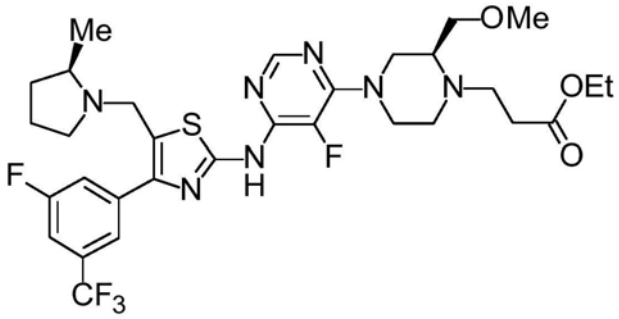
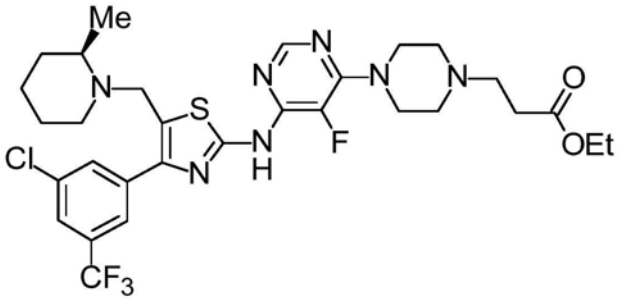
[0555] [表28]

[0556]

PEx	PSyn	Str	DAT
89	4		ESI+: 670, 672
90	4		ESI+: 670
91	4		ESI+: 627
92	4		APCI/ESI+: 628

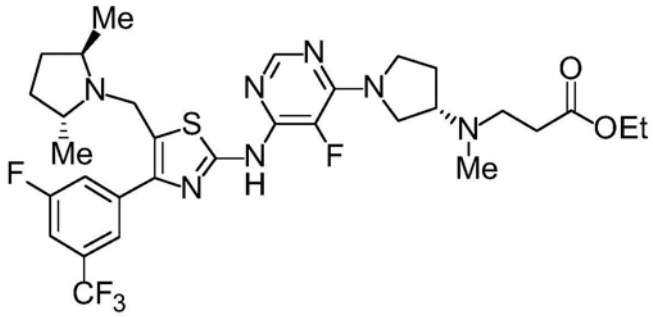
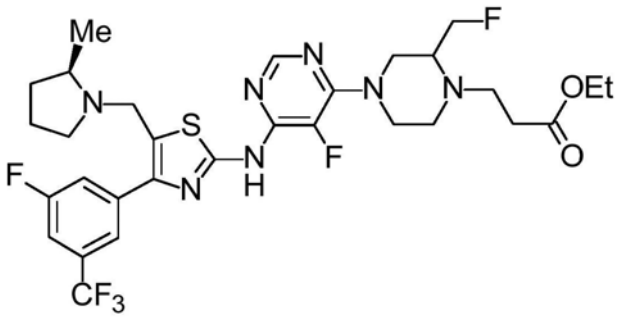
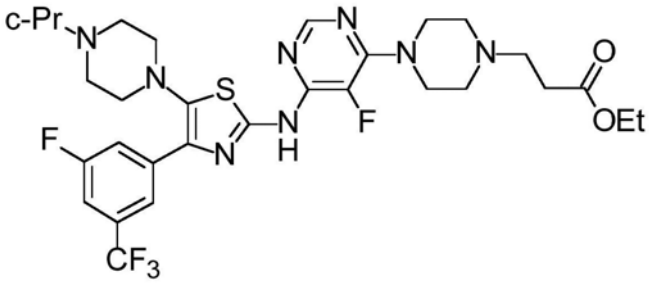
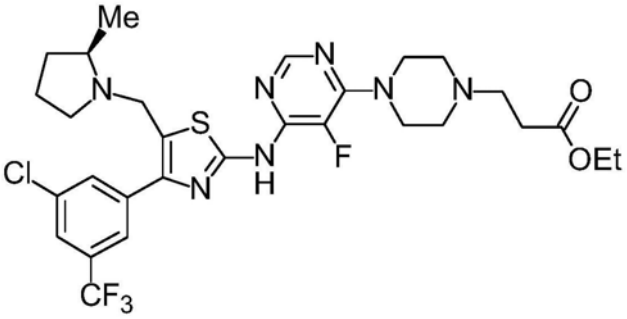
[0557] [表29]

[0558]

PEx	PSyn	Str	DAT
93	4		ESI+: 670
94	4		ESI+: 684
95	4		ESI+: 670

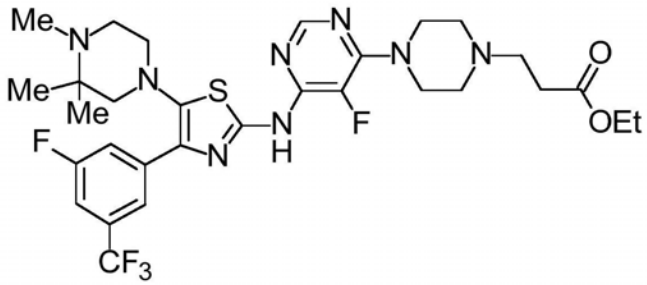
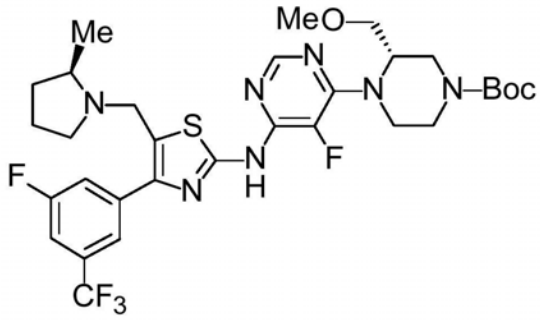
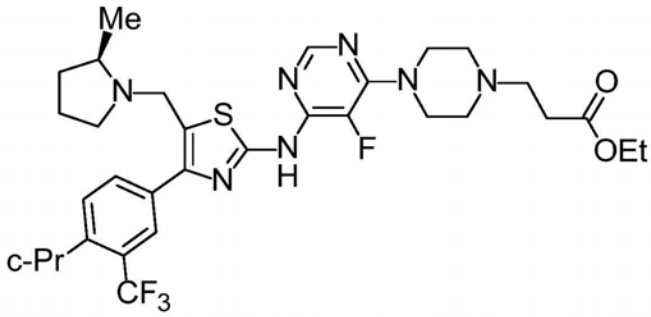
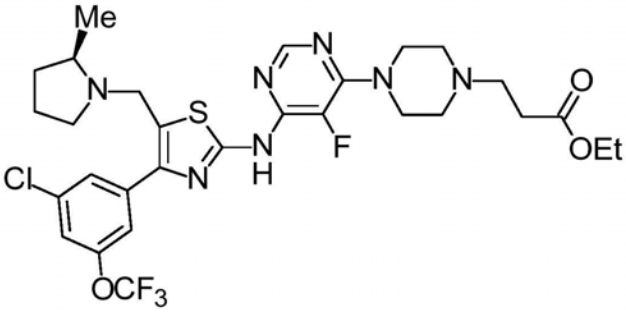
[0559] [表30]

[0560]

PEx	PSyn	Str	DAT
96	4		ESI+: 668
97	4		ESI+: 672
98	4		APCI/ESI+: 667
99	4		ESI+: 656

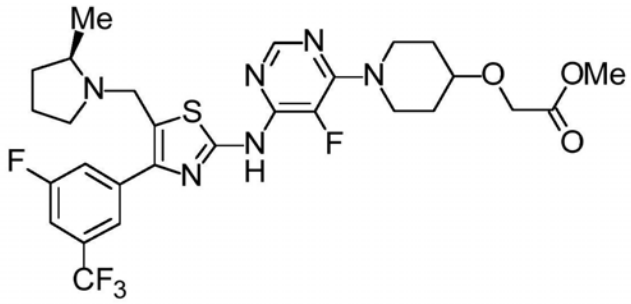
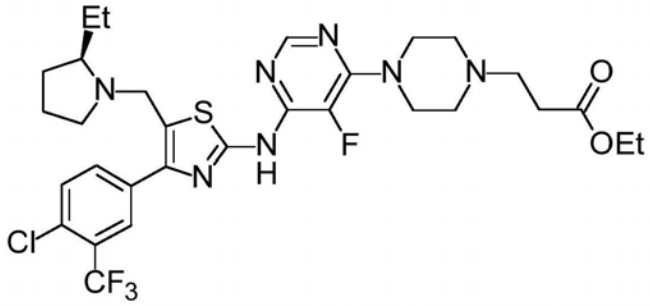
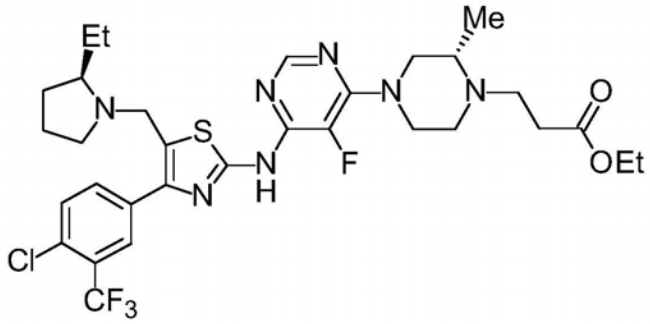
[0561] [表31]

[0562]

PEx	PSyn	Str	DAT
100	4		APCI/ESI+: 669
101	4		ESI-: 682
102	5		APCI/ESI-: 660
103	5		APCI/ESI+: 672

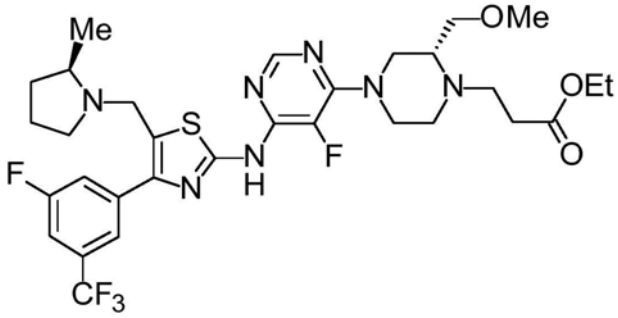
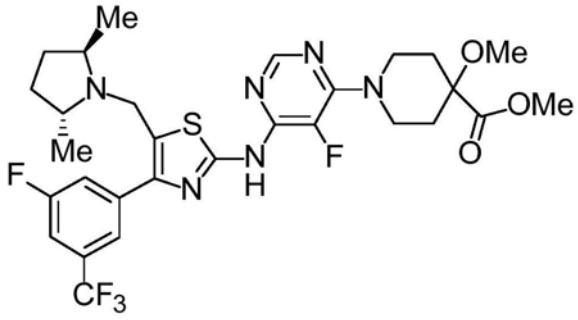
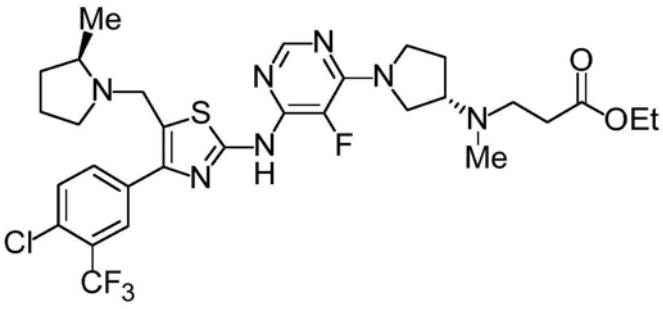
[0563] [表32]

[0564]

PEx	PSyn	Str	DAT
104	104		ESI+: 627
105	4		ESI+: 670, 672
106	4		ESI+: 684, 686

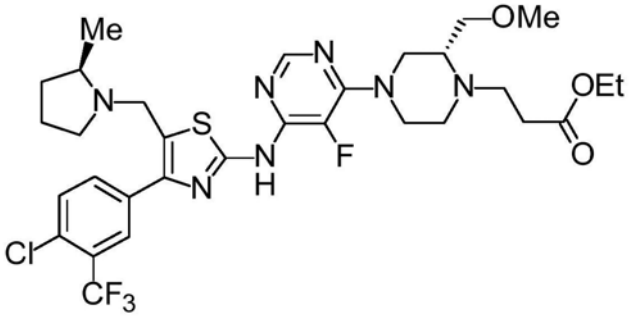
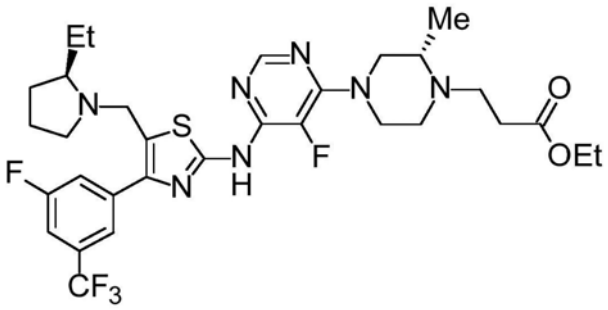
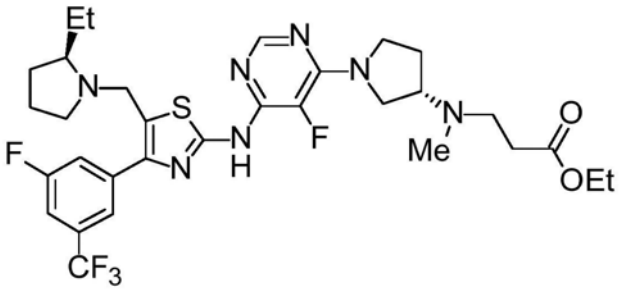
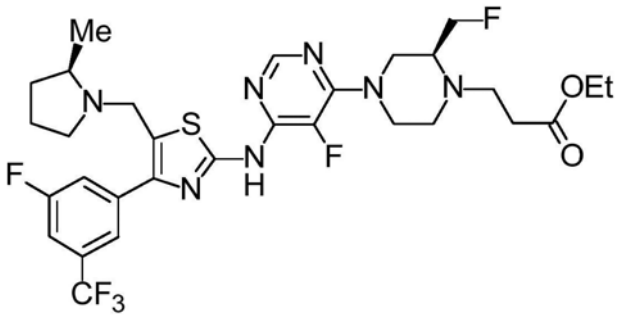
[0565] [表33]

[0566]

PEx	PSyn	Str	DAT
107	4		ESI+: 684
108	4		ESI+: 641
109	4		ESI-: 668, 670

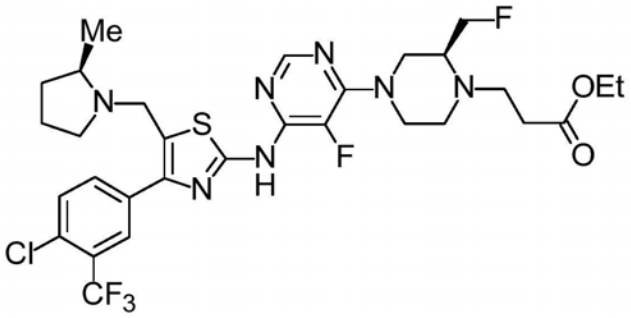
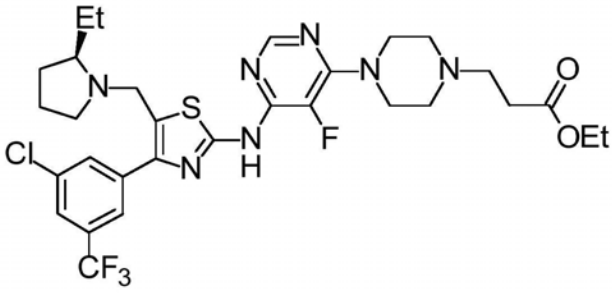
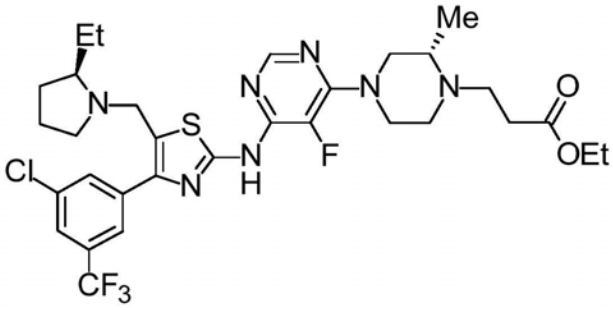
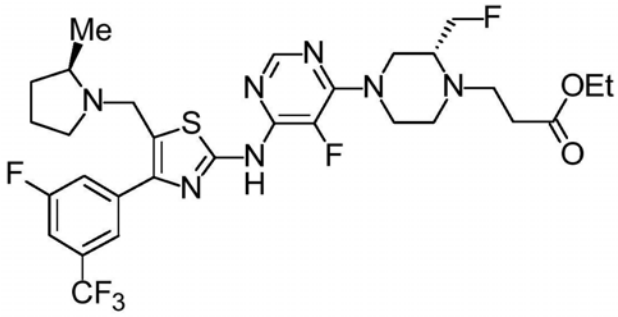
[0567] [表34]

[0568]

PEx	PSyn	Str	DAT
110	4		ESI+: 700
111	4		APCI/ESI+: 668
112	4		APCI/ESI+: 668
113	4		ESI+: 672

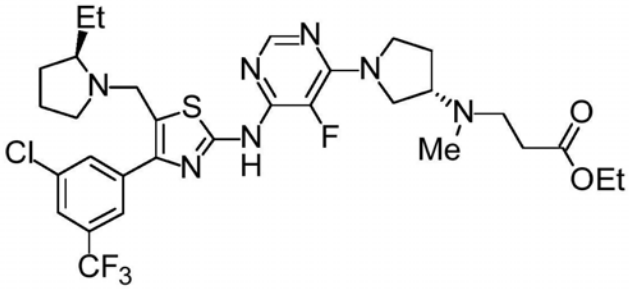
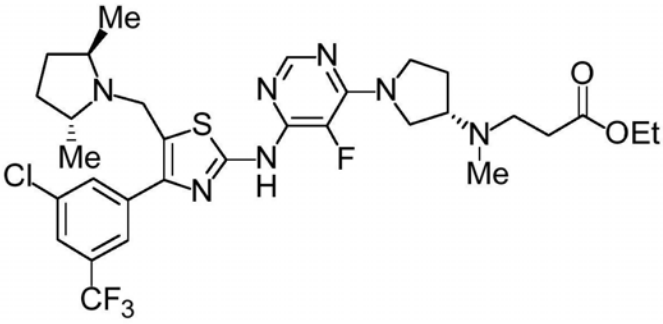
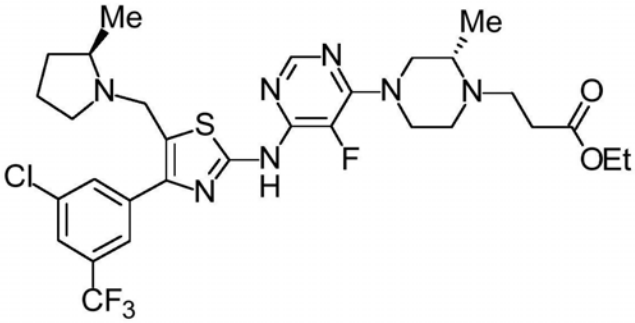
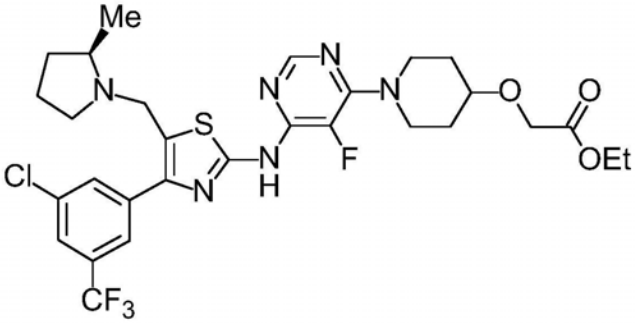
[0569] [表35]

[0570]

PEx	PSyn	Str	DAT
114	4		ESI+: 688, 690
115	4		ESI+: 670, 672
116	4		ESI+: 684, 686
117	4		ESI+: 672

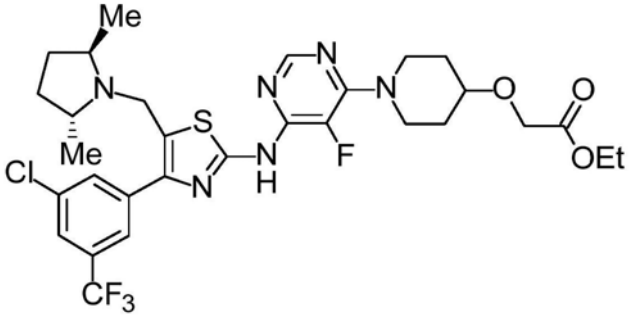
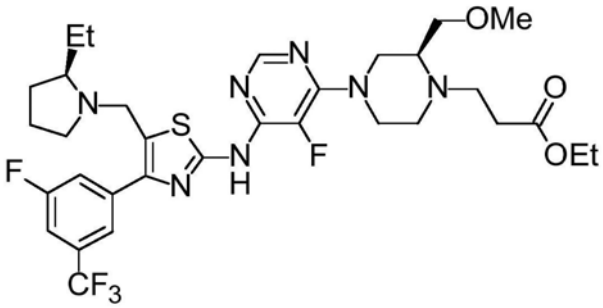
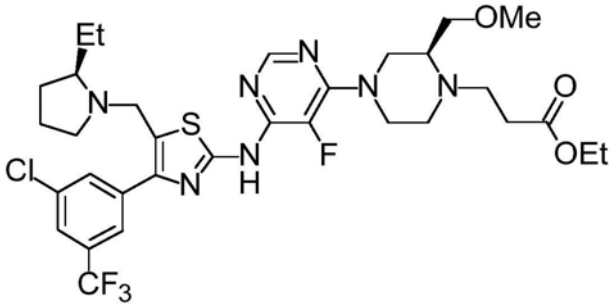
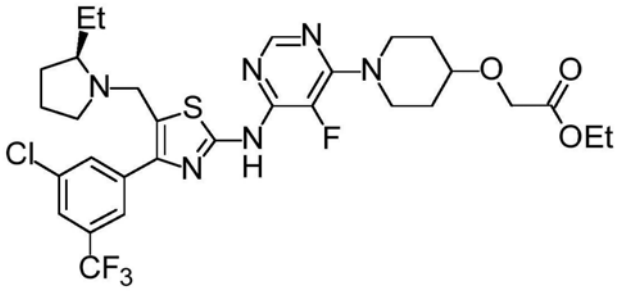
[0571] [表36]

[0572]

PEx	PSyn	Str	DAT
118	4		ESI+: 684, 686
119	4		ESI-: 682, 684
120	4		ESI+: 670, 672
121	4		ESI+: 657, 659

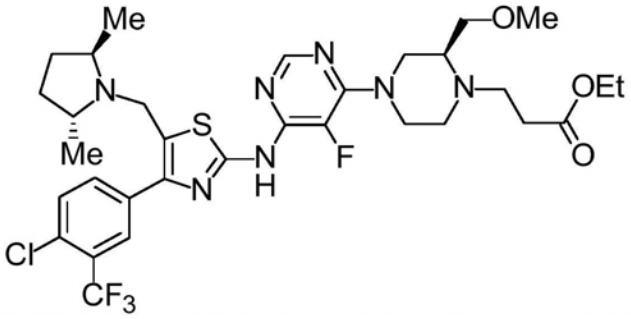
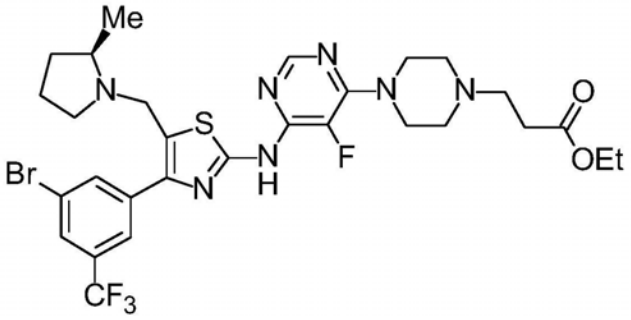
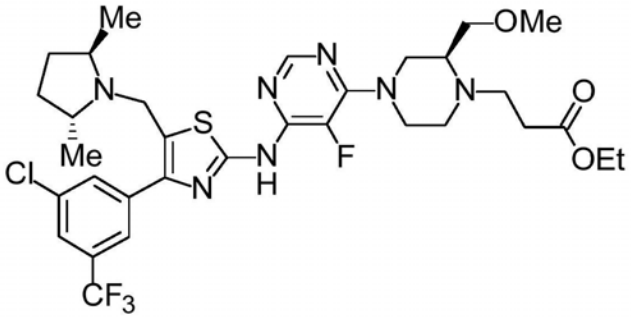
[0573] [表37]

[0574]

PEx	PSyn	Str	DAT
122	4		ESI+: 671, 673
123	4		ESI+: 698
124	4		ESI+: 714, 716
125	4		ESI+: 671, 673

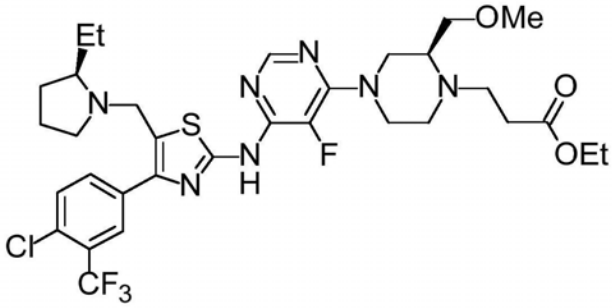
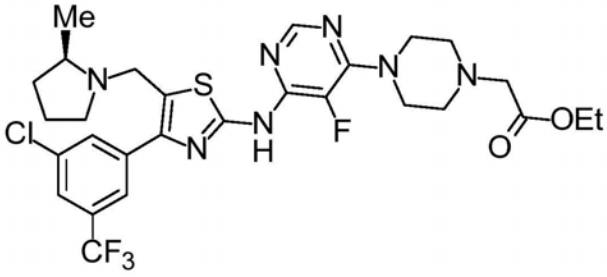
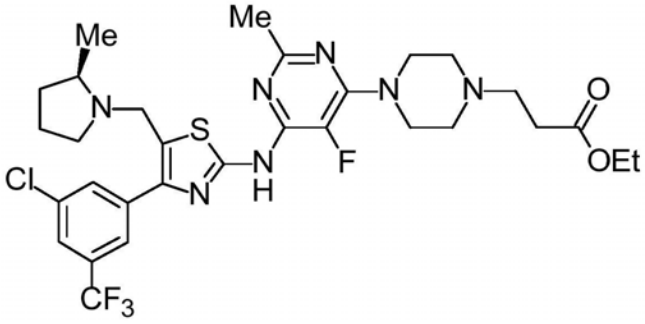
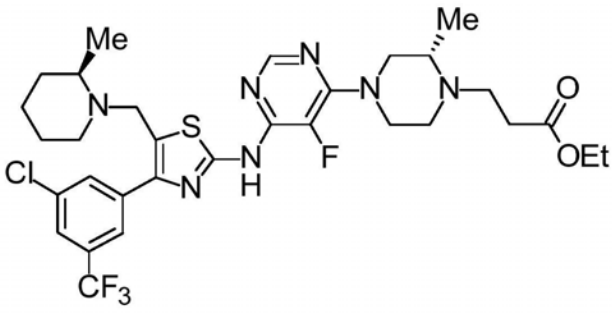
[0575] [表38]

[0576]

PEx	PSyn	Str	DAT
126	4		ESI-: 712, 714
127	4		ESI-: 698
128	4		ESI+: 714

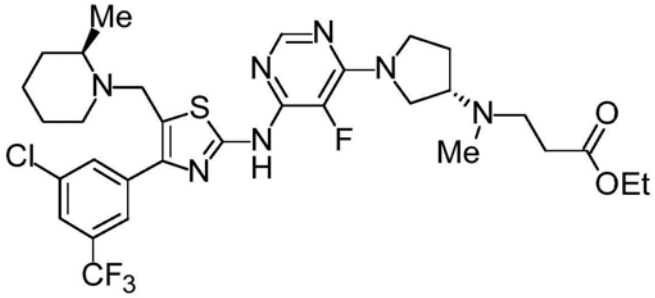
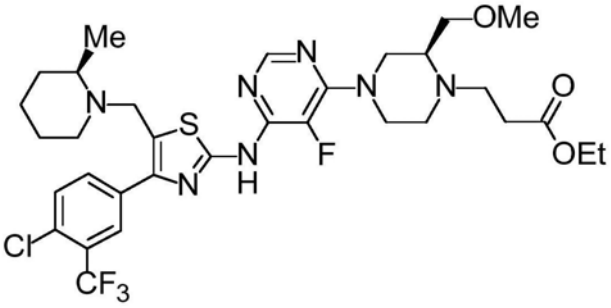
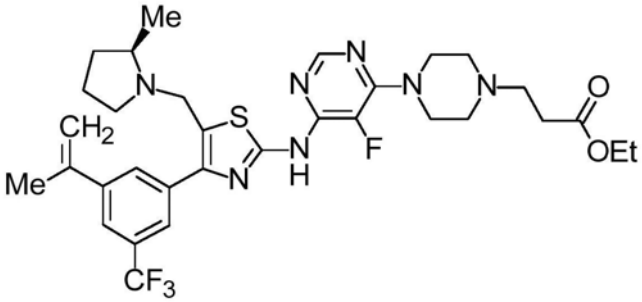
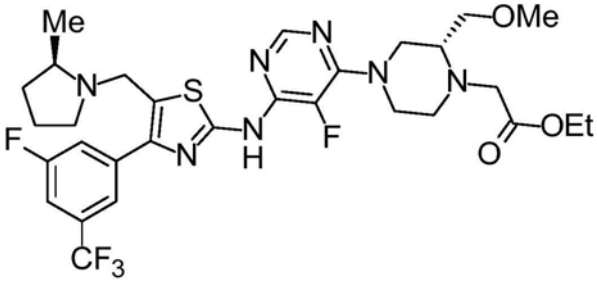
[0577] [表39]

[0578]

PEx	PSyn	Str	DAT
129	4		ESI+: 714, 716
130	5		ESI+: 642
131	4		ESI+: 670, 672
132	4		ESI+: 684, 686

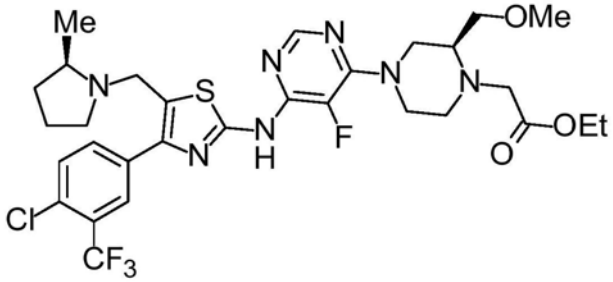
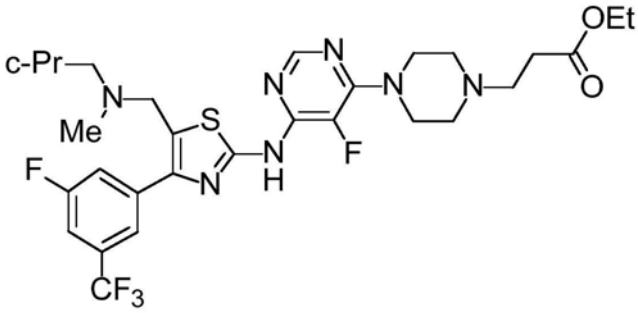
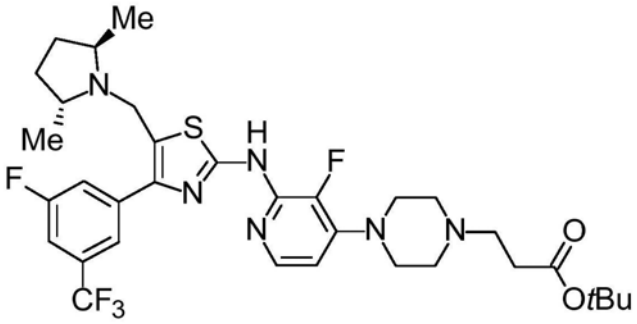
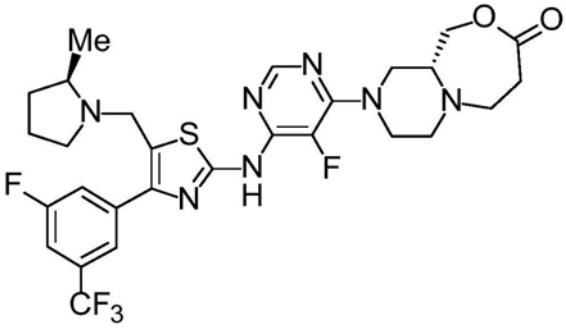
[0579] [表40]

[0580]

PEx	PSyn	Str	DAT
133	4		ESI-: 682, 684
134	4		APCI/ESI+: 714
135	135		ESI+: 662
136	4		ESI+: 670

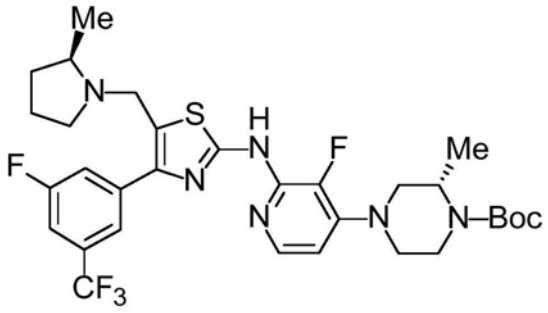
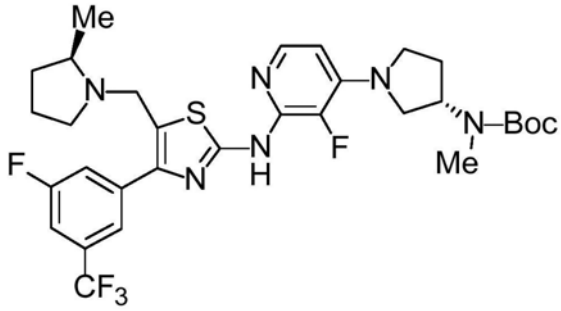
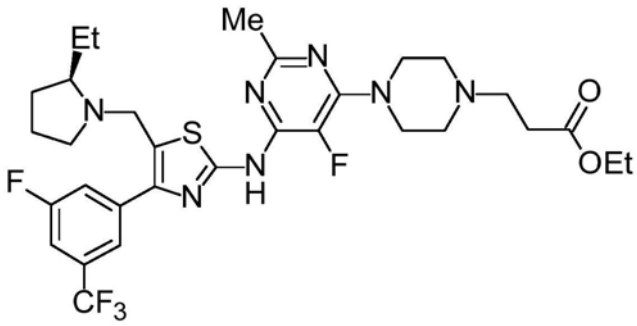
[0581] [表41]

[0582]

PEx	PSyn	Str	DAT
137	4		ESI+: 686
138	5		ESI-: 638
139	5		APCI/ESI+: 681
140	5		ESI+: 624

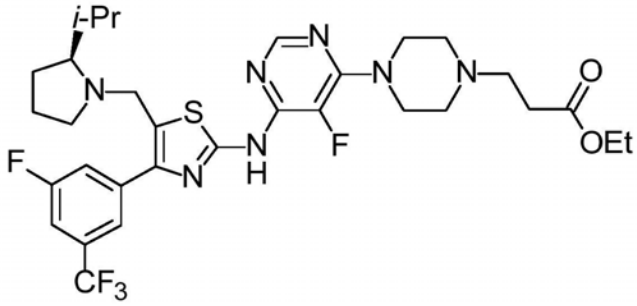
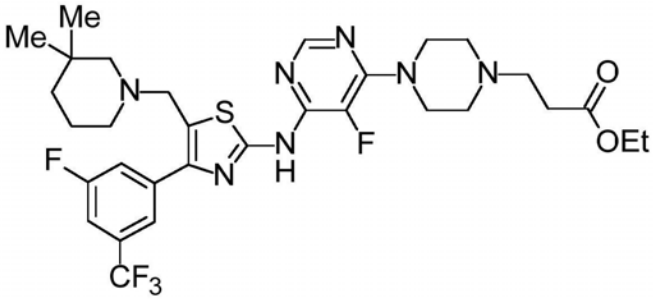
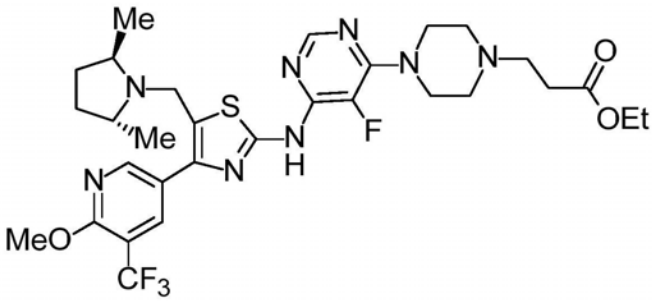
[0583] [表42]

[0584]

PEx	PSyn	Str	DAT
141	5		APCI/ESI+: 653
142	5		APCI/ESI+: 653
143	6		APCI/ESI+: 668

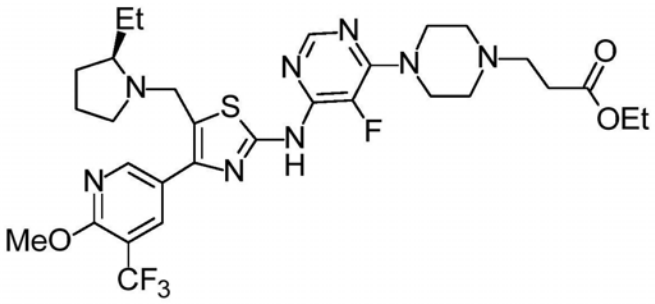
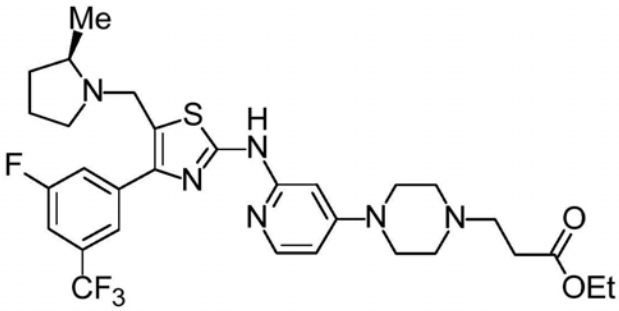
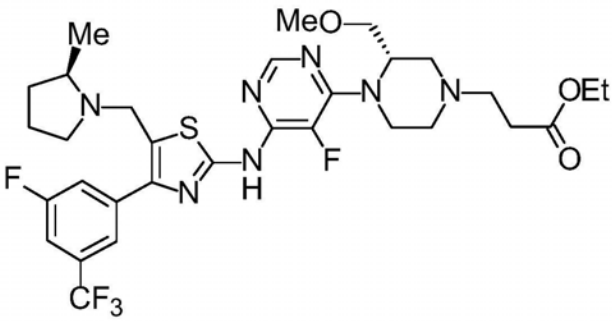
[0585] [表43]

[0586]

PEx	PSyn	Str	DAT
144	6		APCI/ESI+: 668
145	6		APCI/ESI+: 668
146	6		ESI+: 667

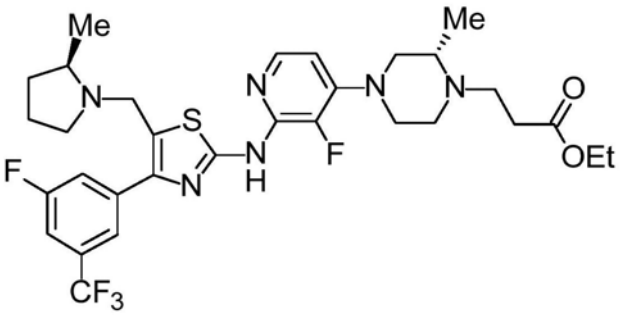
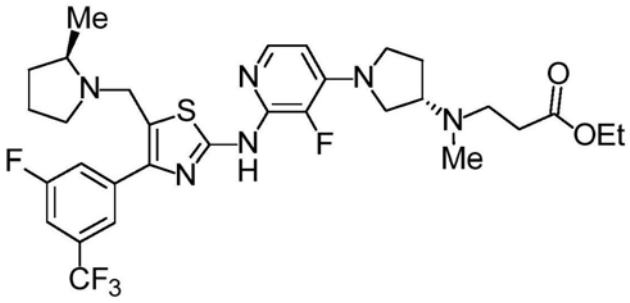
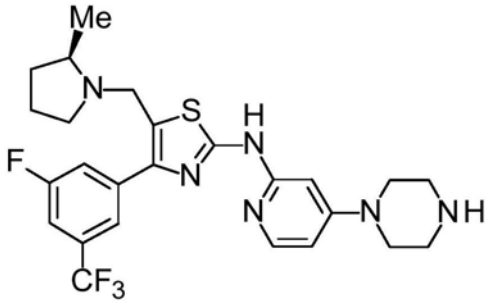
[0587] [表44]

[0588]

PEx	PSyn	Str	DAT
147	6		ESI+: 667
148	8		ESI+: 621
149	8		ESI+: 685

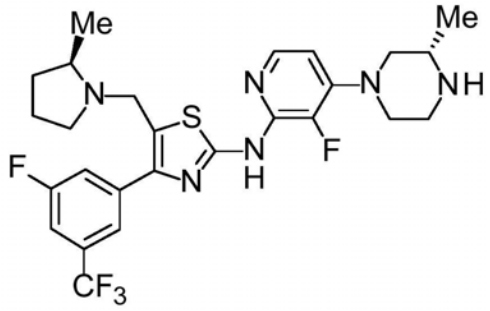
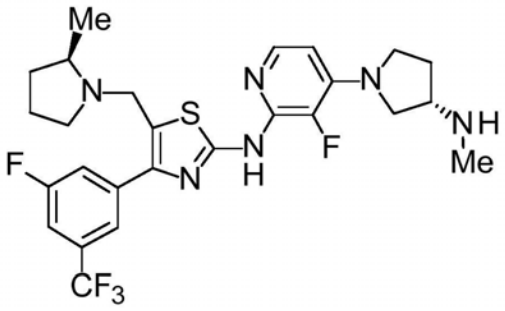
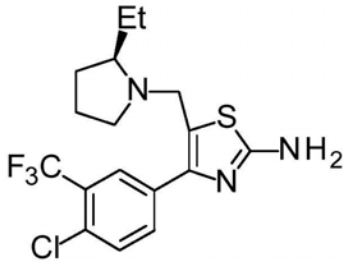
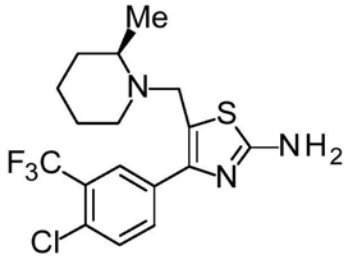
[0589] [表45]

[0590]

PEx	PSyn	Str	DAT
150	8		APCI/ESI+: 653
151	8		APCI/ESI+: 653
152	152		ESI+: 521

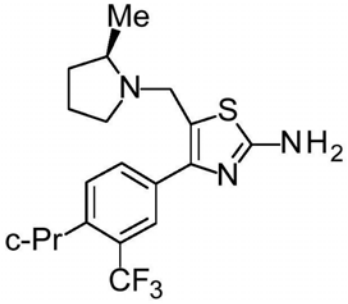
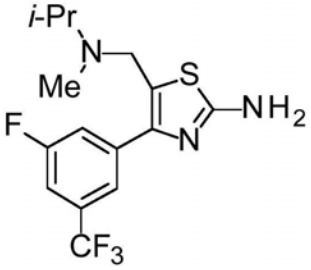
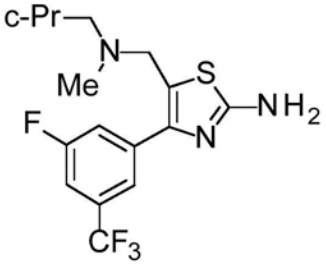
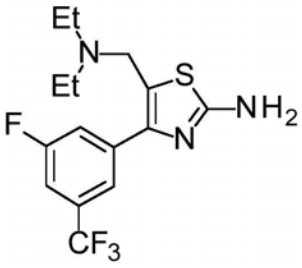
[0591] [表46]

[0592]

PEx	PSyn	Str	DAT
153	9		APCI/ESI+: 553
154	9		APCI/ESI+: 553
155	11		ESI+: 390, 392
156	11		APCI/ESI+: 390

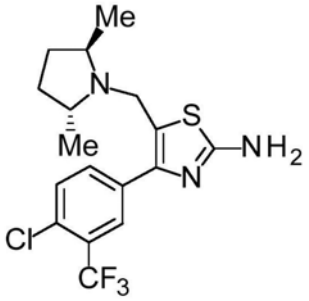
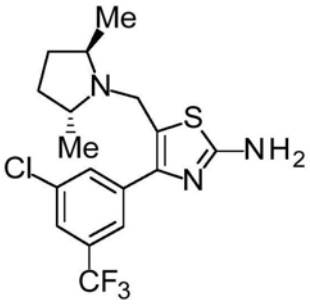
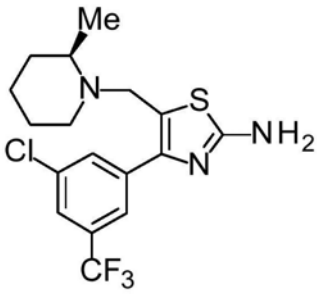
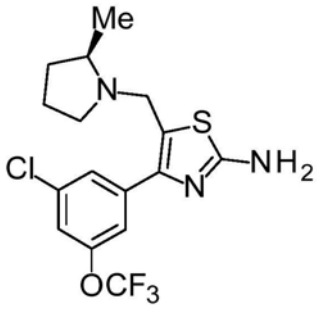
[0593] [表47]

[0594]

PEx	PSyn	Str	DAT
157	11		APCI/ESI+: 382
158	11		ESI+: 348
159	11		ESI+: 360
160	11		ESI+: 348

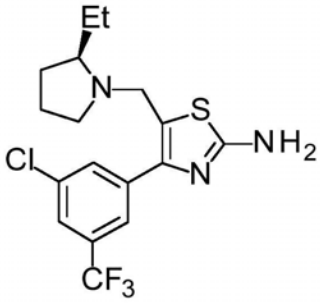
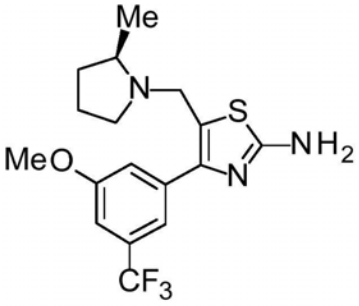
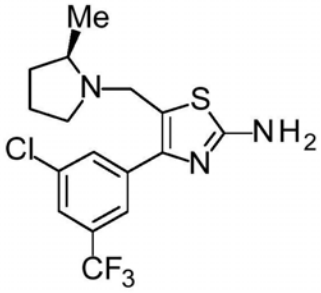
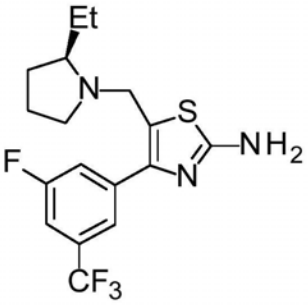
[0595] [表48]

[0596]

PEx	PSyn	Str	DAT
161	11		ESI+: 390, 392
162	11		ESI+: 390, 392
163	11		ESI+: 390, 392
164	11		APCI/ESI+: 392, 394

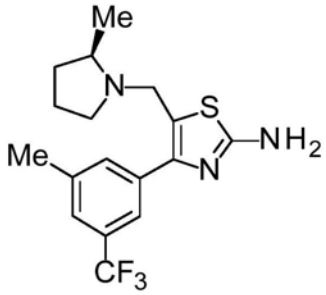
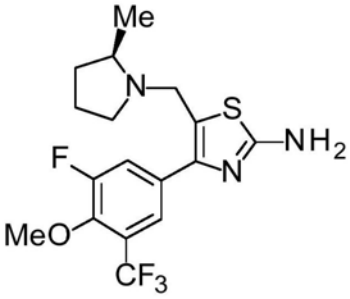
[0597] [表49]

[0598]

PEx	PSyn	Str	DAT
165	11		ESI+: 390, 392
166	12		ESI+: 372
167	12		ESI+: 376, 378
168	12		ESI+: 374

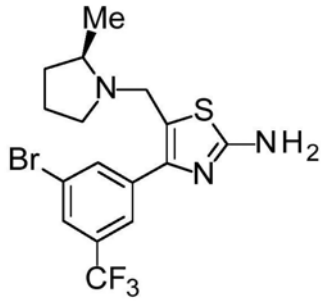
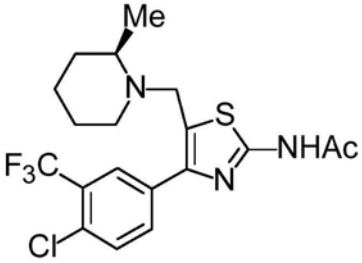
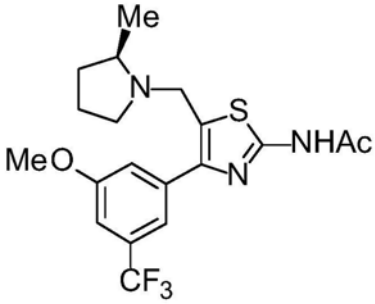
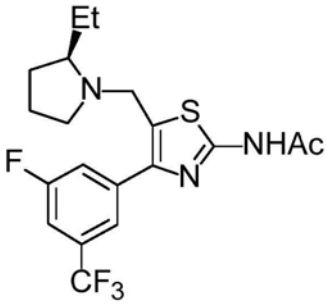
[0599] [表50]

[0600]

PEx	PSyn	Str	DAT
169	12		ESI+: 356
170	12		NMR-DMSO-d6 : 1.11 (3H, d, J = 6 Hz), 1.30-1.41 (1H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 14 Hz), 3.97 (3H, d, J = 2 Hz), 3.98 (1H, d, J = 14 Hz), 6.98 (2H, brs), 7.85-7.89 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 13, 2 Hz)

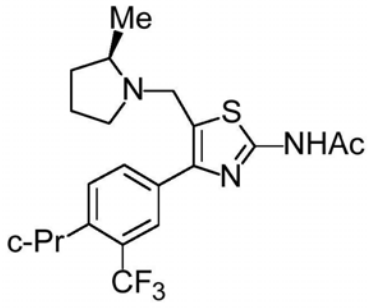
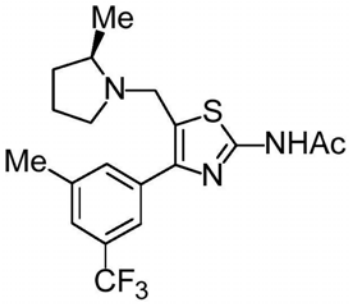
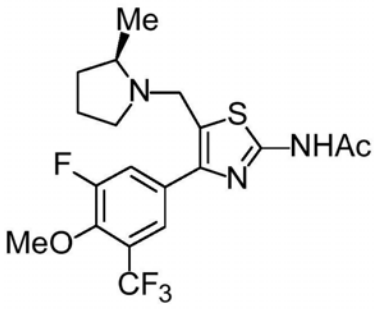
[0601] [表51]

[0602]

PEx	PSyn	Str	DAT
171	12		ESI+: 420, 422
172	15		ESI+: 432
173	15		ESI+: 414
174	15		ESI+: 416

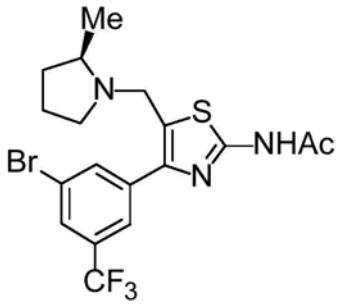
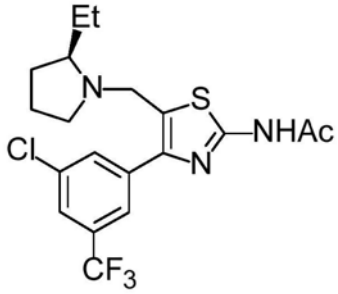
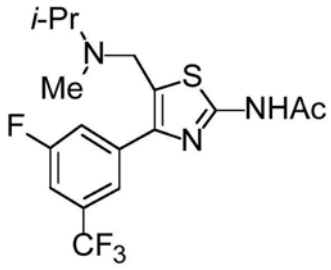
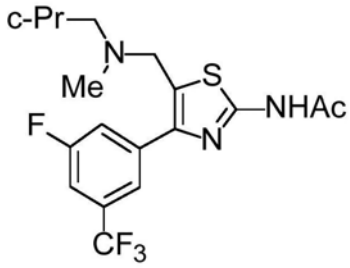
[0603] [表52]

[0604]

PEx	PSyn	Str	DAT
175	15		ESI+: 424
176	15		ESI+: 398
177	15		APCI/ESI+: 432

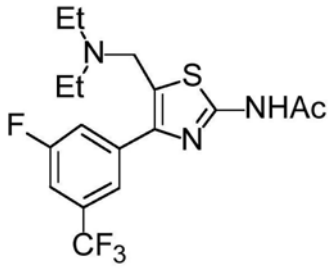
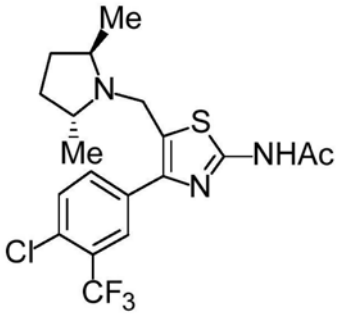
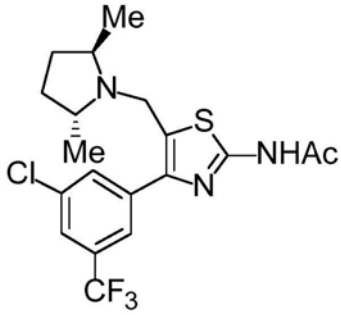
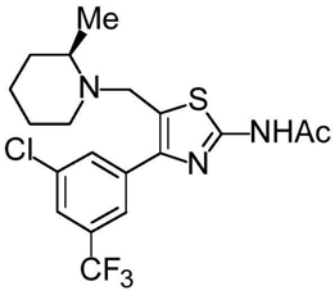
[0605] [表53]

[0606]

PEx	PSyn	Str	DAT
178	15		ESI+: 462, 464
179	15		ESI+: 432, 434
180	15		ESI+: 390
181	15		ESI+: 402

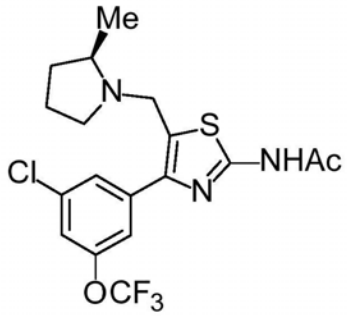
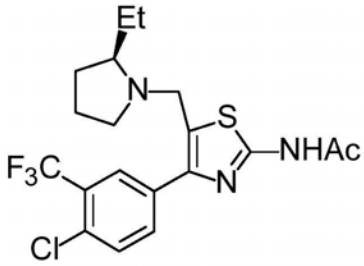
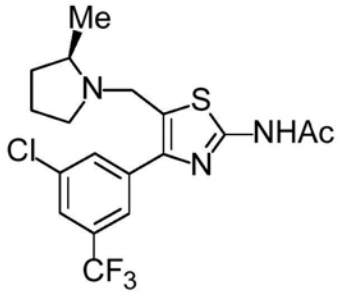
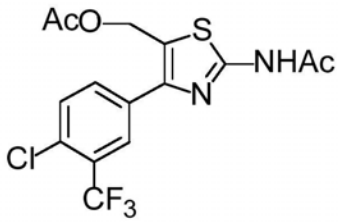
[0607] [表54]

[0608]

PEx	PSyn	Str	DAT
182	15		ESI+: 390
183	15		ESI+: 432, 434
184	15		ESI+: 432, 434
185	15		ESI+: 432, 434

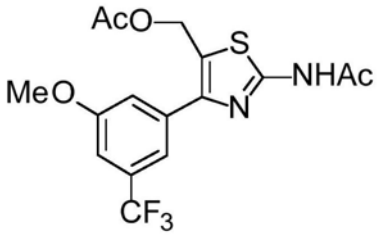
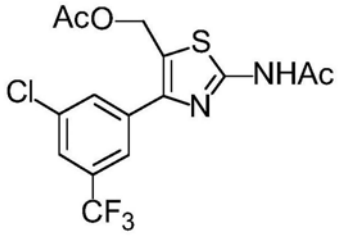
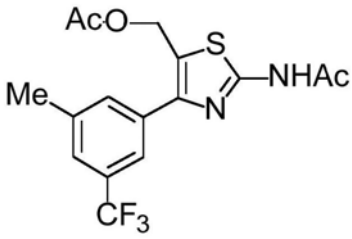
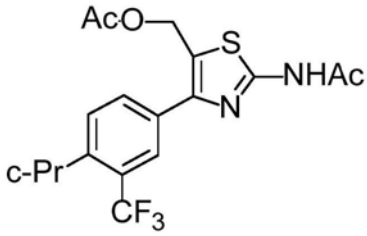
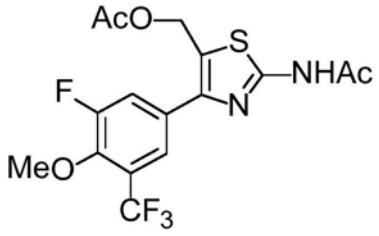
[0609] [表55]

[0610]

PEx	PSyn	Str	DAT
186	15		APCI/ESI+: 434
187	15		ESI+: 432, 434
188	16		ESI+: 418, 420
189	189		ESI+: 393, 395

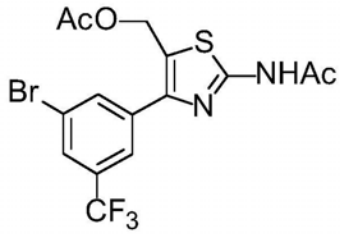
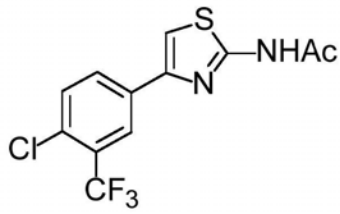
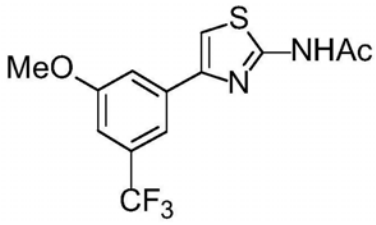
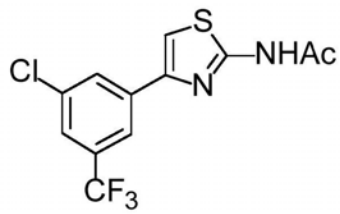
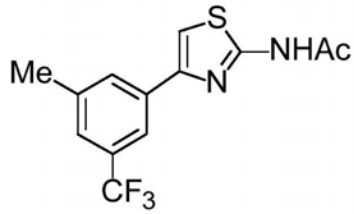
[0611] [表56]

[0612]

PEx	PSyn	Str	DAT
190	17		ESI+: 389
191	17		ESI+: 393, 395
192	17		ESI+: 373
193	17		ESI+: 399
194	17		APCI/ESI+: 407

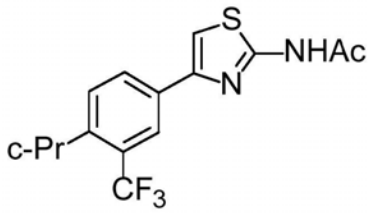
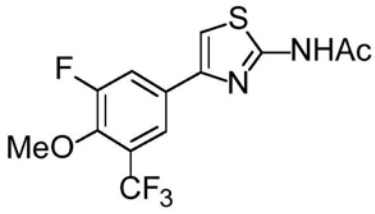
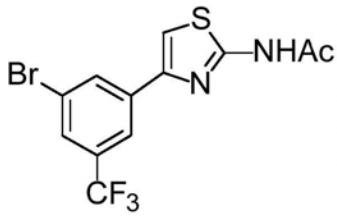
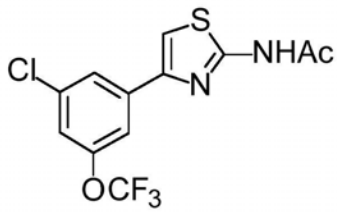
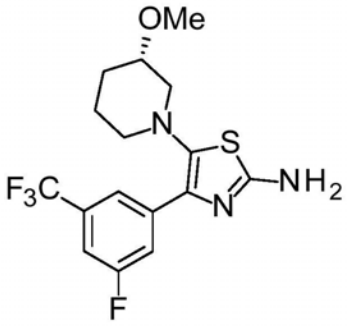
[0613] [表57]

[0614]

PEx	PSyn	Str	DAT
195	17		ESI+: 437, 439
196	196		ESI+: 321, 323
197	19		ESI+: 317
198	19		ESI+: 321
199	19		ESI+: 301

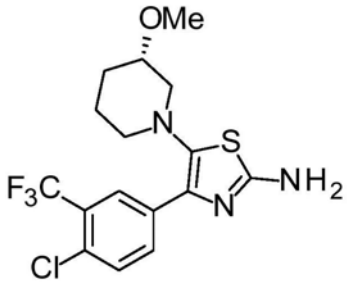
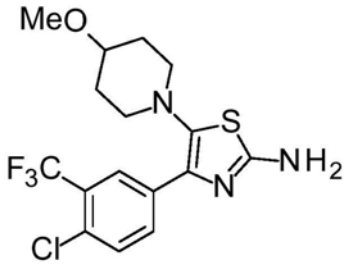
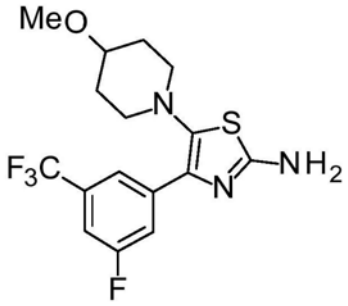
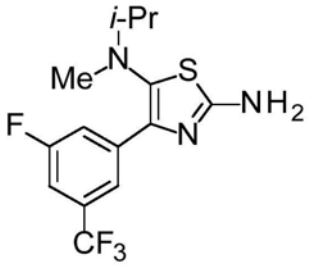
[0615] [表58]

[0616]

PEx	PSyn	Str	DAT
200	19		ESI+: 327
201	19		ESI+: 335
202	19		ESI+: 365, 367
203	19		APCI/ESI+: 337
204	20		APCI/ESI+: 376

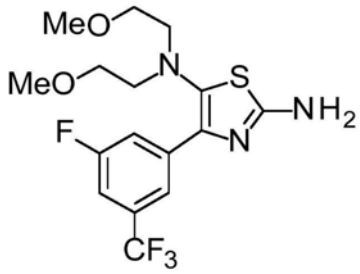
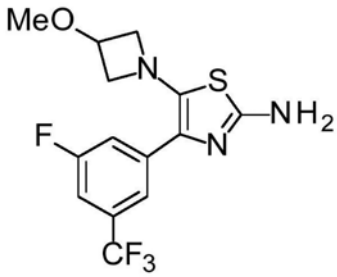
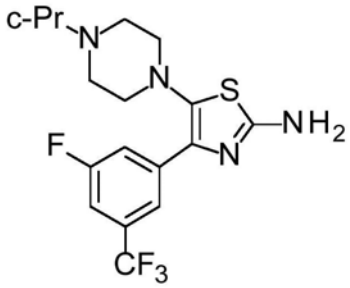
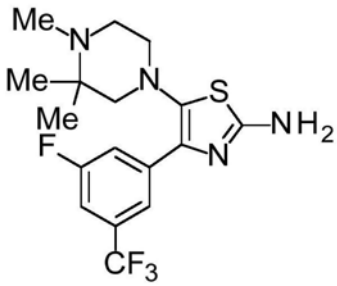
[0617] [表59]

[0618]

PEx	PSyn	Str	DAT
205	20		ESI+: 392, 394
206	20		ESI+: 392, 394
207	20		APCI/ESI+: 376
208	20		APCI/ESI+: 334

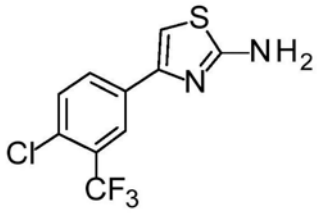
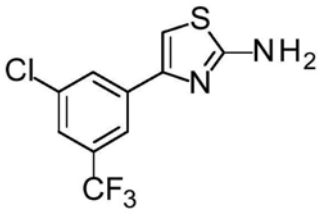
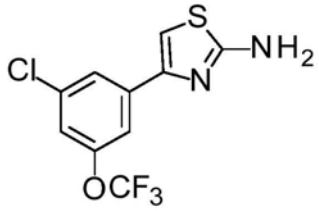
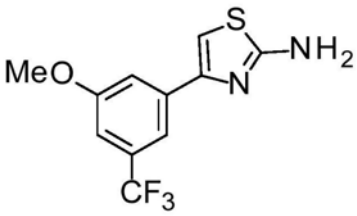
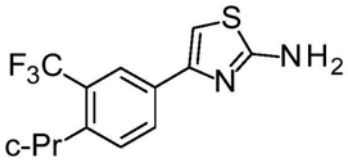
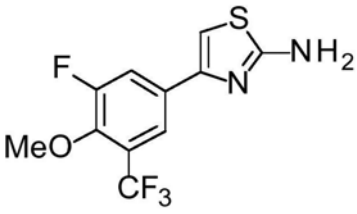
[0619] [表60]

[0620]

PEx	PSyn	Str	DAT
209	20		APCI/ESI+: 394
210	20		APCI/ESI+: 348
211	20		ESI+: 387
212	20		APCI/ESI+: 389

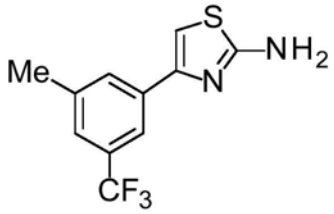
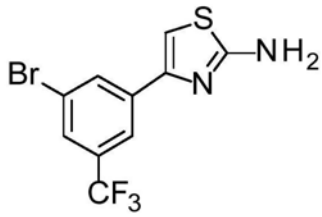
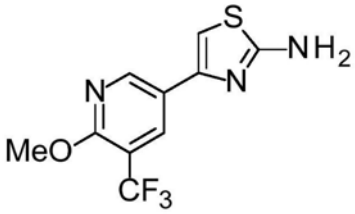
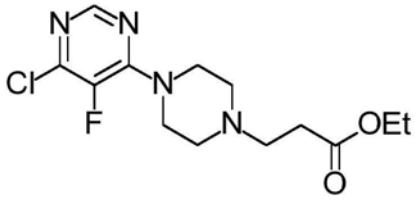
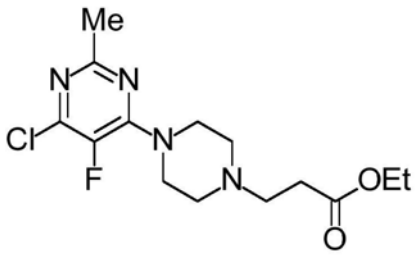
[0621] [表61]

[0622]

PEx	PSyn	Str	DAT
213	213		ESI+: 279, 281
214	21		ESI+: 279, 281
215	21		ESI+: 295, 297
216	21		ESI+: 275
217	21		ESI+: 285
218	21		ESI+: 293

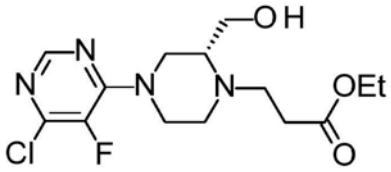
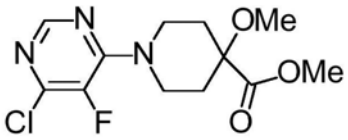
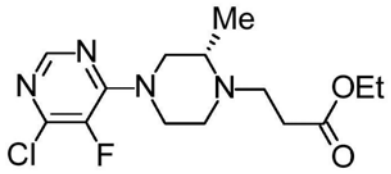
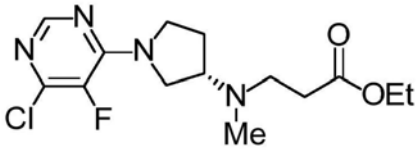
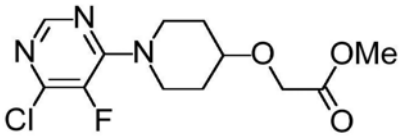
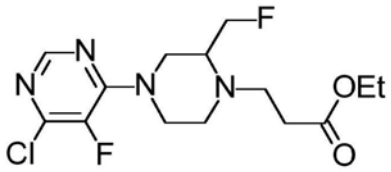
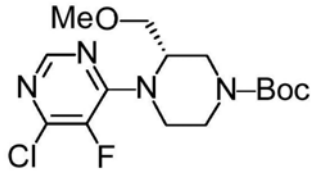
[0623] [表62]

[0624]

PEx	PSyn	Str	DAT
219	21		ESI+: 259
220	21		ESI+: 323, 325
221	21		ESI+: 276
222	22		ESI+: 317, 319
223	22		ESI+: 331, 333

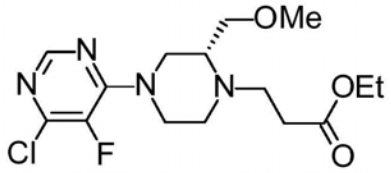
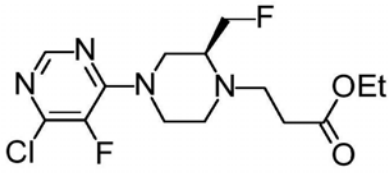
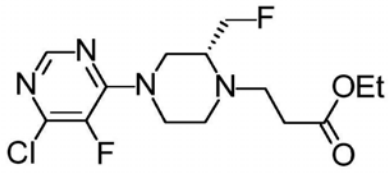
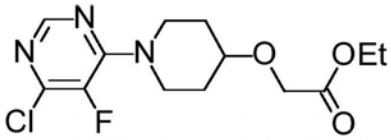
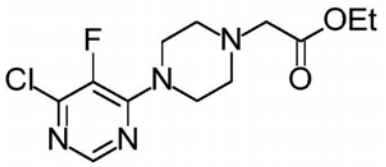
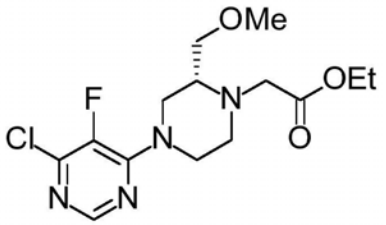
[0625] [表63]

[0626]

PEx	PSyn	Str	DAT
224	22		ESI+: 347, 349
225	22		ESI+: 304, 306
226	22		ESI+: 331, 333
227	22		ESI+: 331, 333
228	228		ESI+: 304, 306
229	22		ESI+: 349, 351
230	22		ESI+: 361

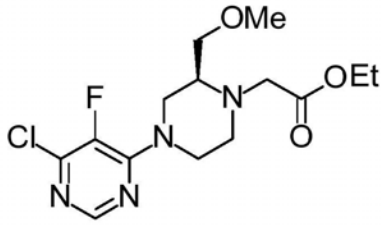
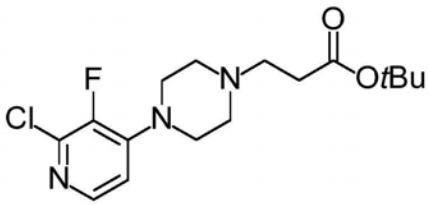
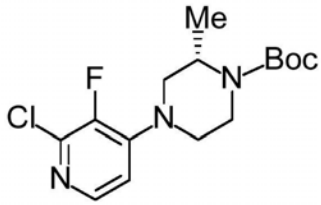
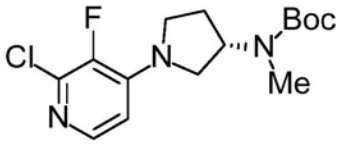
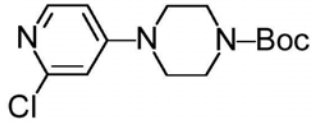
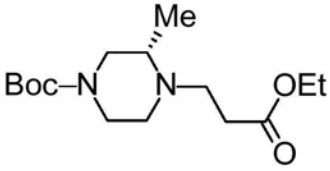
[0627] [表64]

[0628]

PEx	PSyn	Str	DAT
231	22		ESI+: 361, 363
232	22		ESI+: 349, 351
233	22		ESI+: 349, 351
234	22		ESI+: 318, 320
235	22		APCI/ESI+: 303
236	22		ESI+: 347, 349

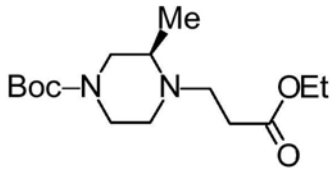
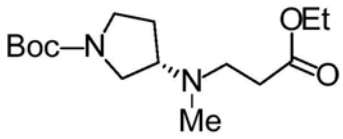
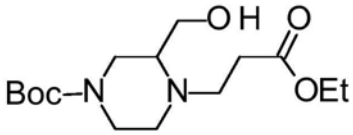
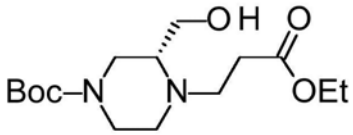
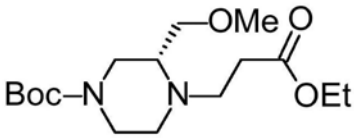
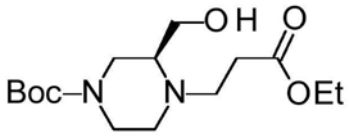
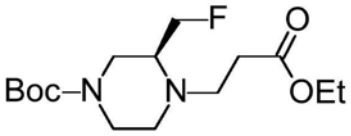
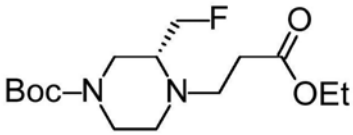
[0629] [表65]

[0630]

PEx	PSyn	Str	DAT
237	22		ESI+: 347, 349
238	23		ESI+: 344, 346
239	23		ESI+: 330, 332
240	23		ESI+: 330, 332
241	23		ESI+: 298, 300
242	24		ESI+: 301

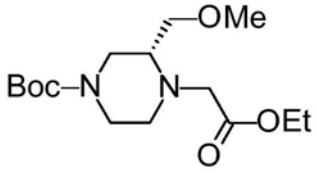
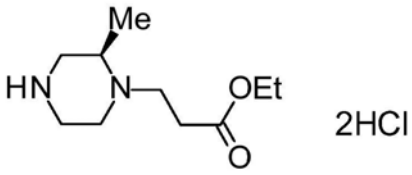
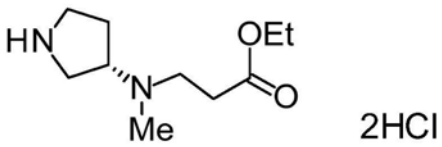
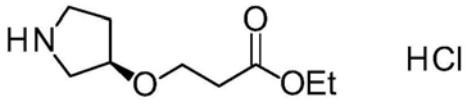
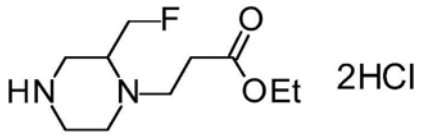
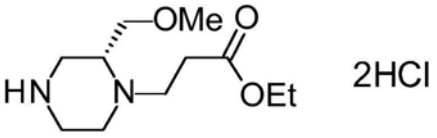
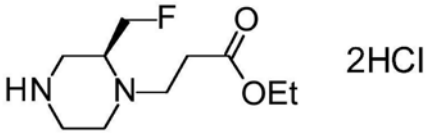
[0631] [表66]

[0632]

PEx	PSyn	Str	DAT
243	24		ESI+: 301
244	24		ESI+: 301
245	24		ESI+: 317
246	24		ESI+: 317
247	25		ESI+: 331
248	25		ESI+: 317
249	28		ESI+: 319
250	28		ESI+: 319

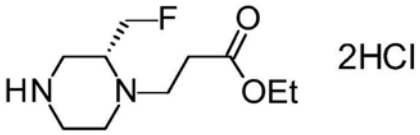
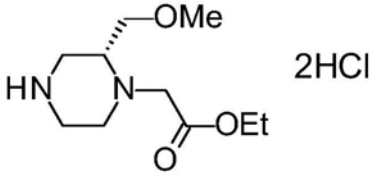
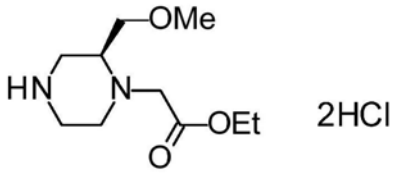
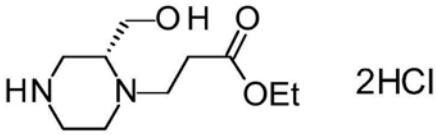
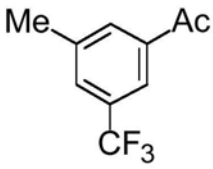
[0633] [表67]

[0634]

PEx	PSyn	Str	DAT
251	29		ESI+: 317
252	30		ESI+: 201
253	31		CI+: 201
254	31		ESI+: 188
255	31		ESI+: 219
256	31		ESI+: 231
257	31		ESI+: 219

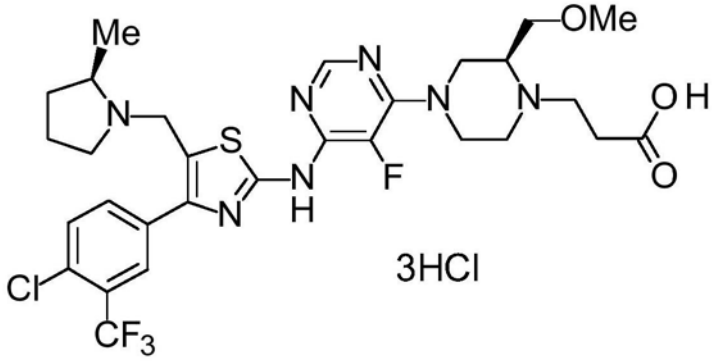
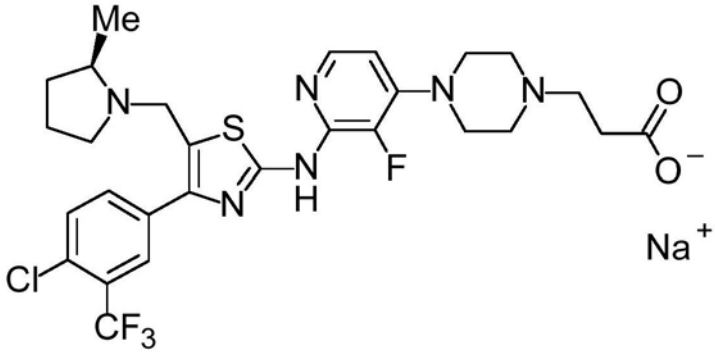
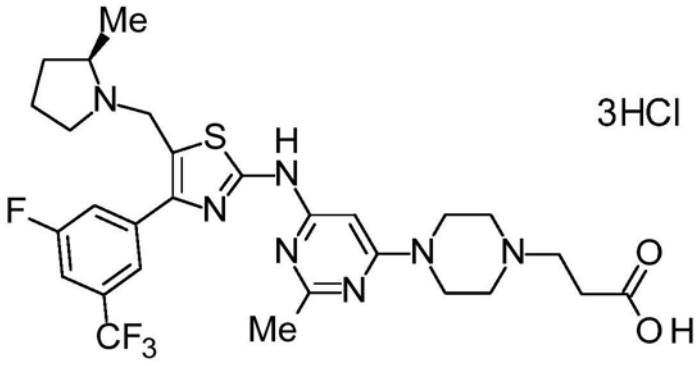
[0635] [表68]

[0636]

PEx	PSyn	Str	DAT
258	31		ESI+: 219
259	31		ESI+: 217
260	31		ESI+: 217
261	31		ESI+: 217
262	34		EI+: 202[M+]

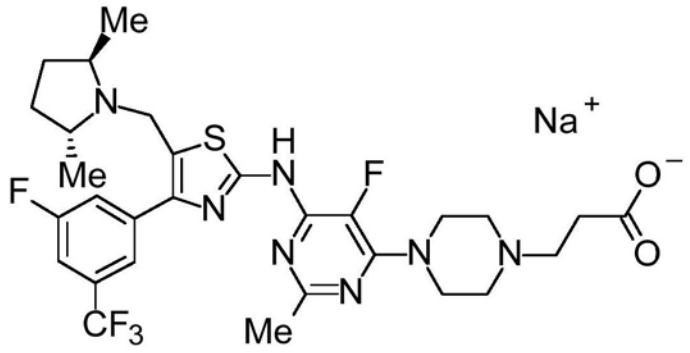
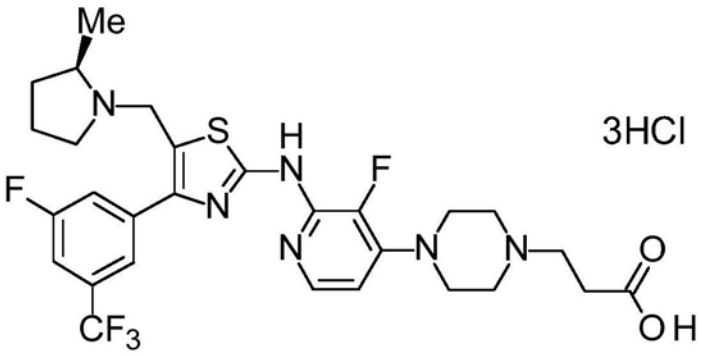
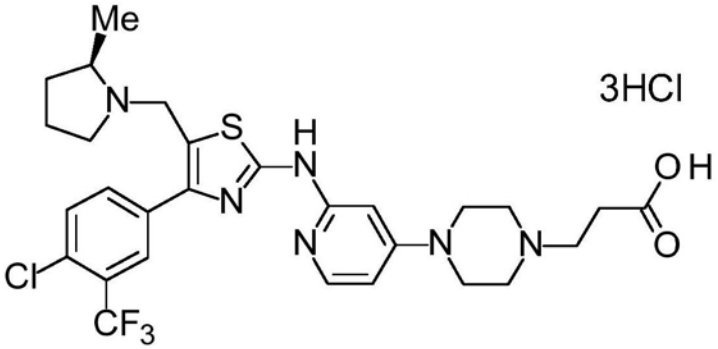
[0637] [表69]

[0638]

Ex	Str
1	
2	
3	

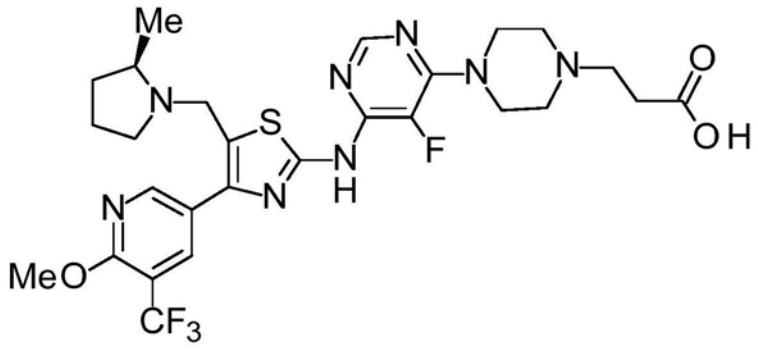
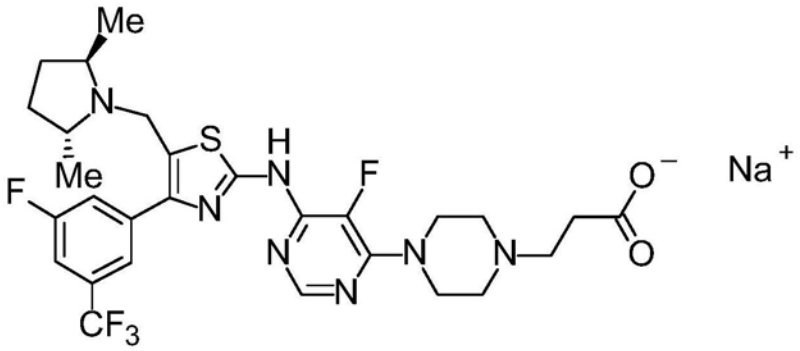
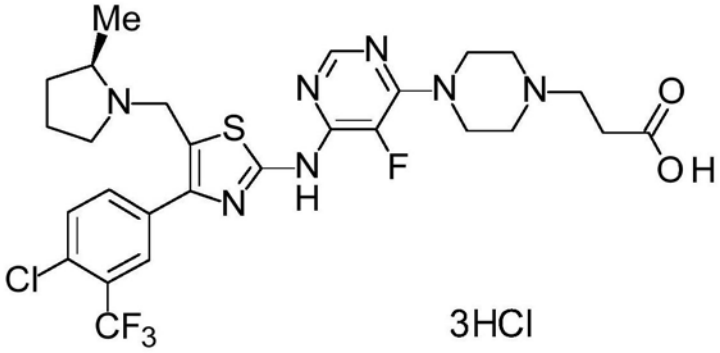
[0639] [表70]

[0640]

Ex	Str
4	
5	
6	

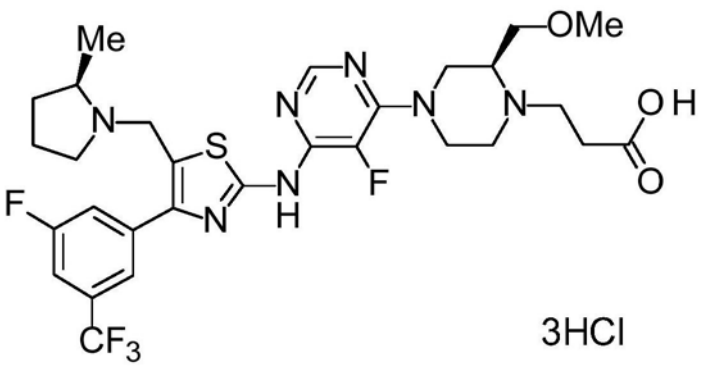
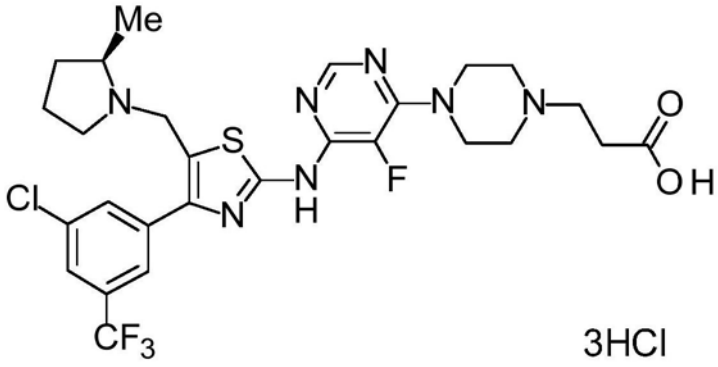
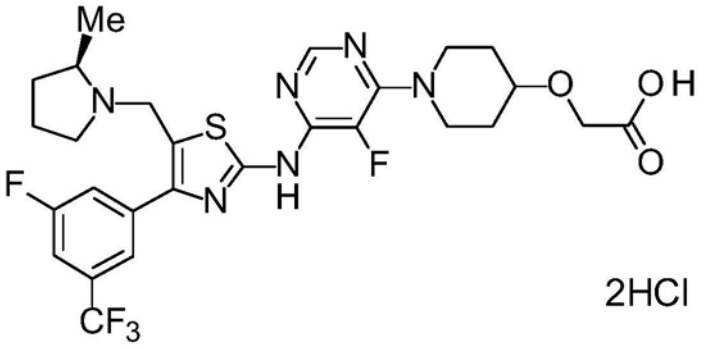
[0641] [表71]

[0642]

Ex	Str
7	
8	
9	

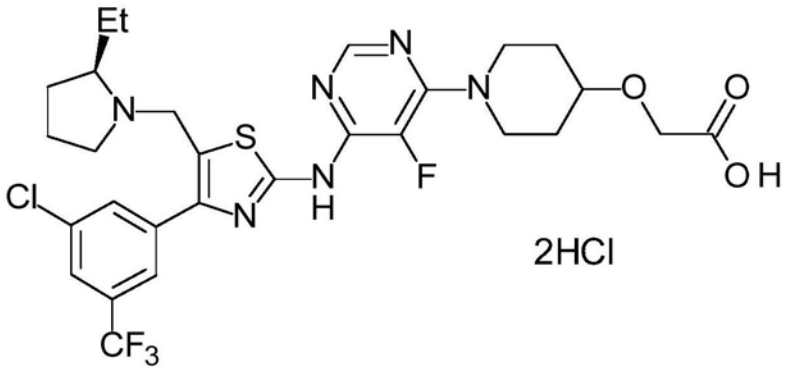
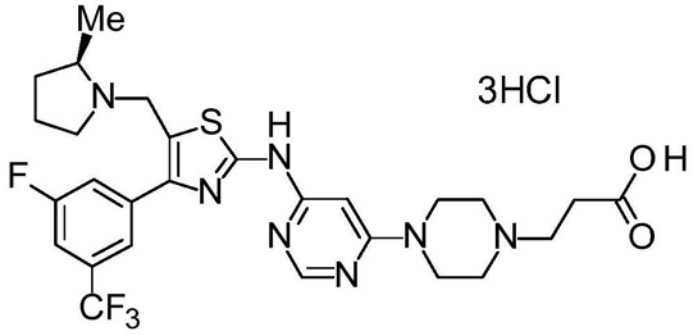
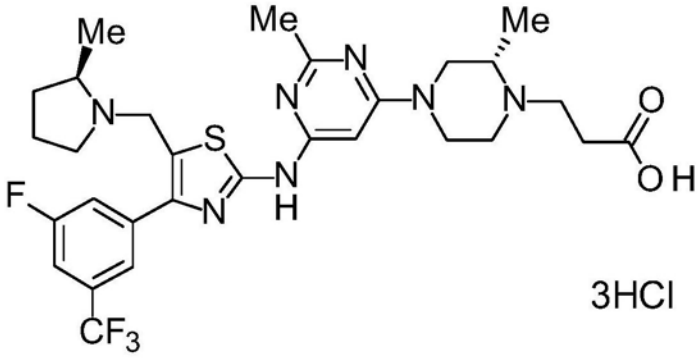
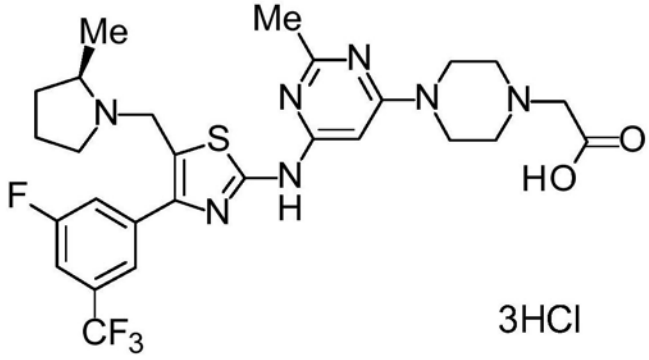
[0643] [表72]

[0644]

Ex	Str
10	 3HCl
11	 3HCl
12	 2HCl

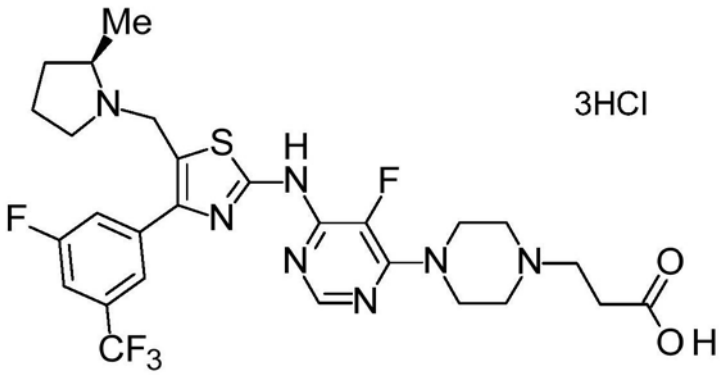
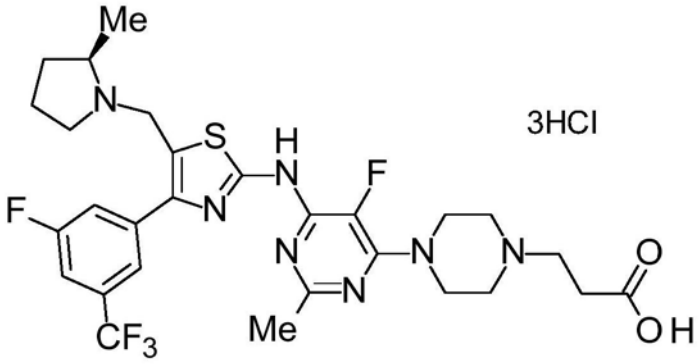
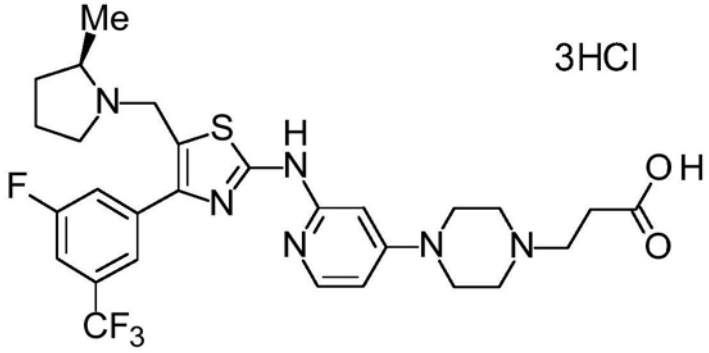
[0645] [表73]

[0646]

Ex	Str
13	
14	
15	
16	

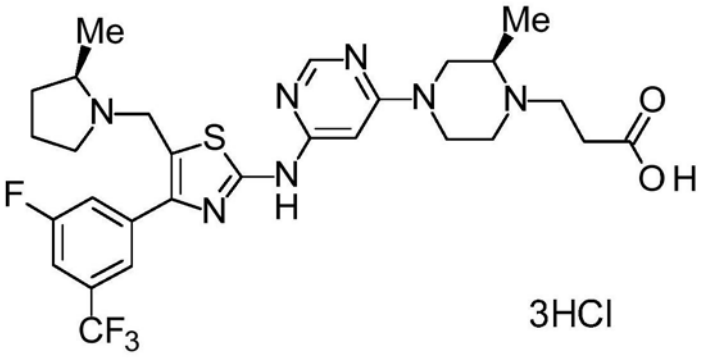
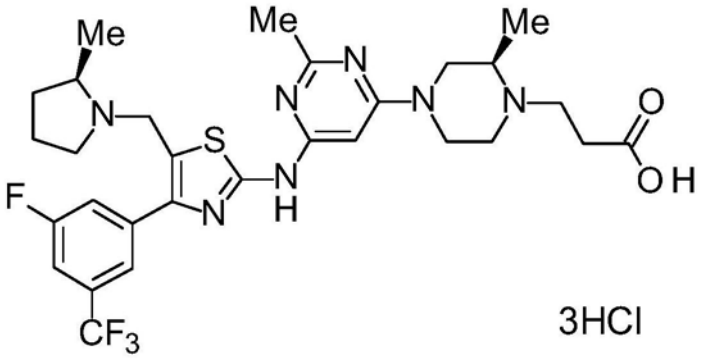
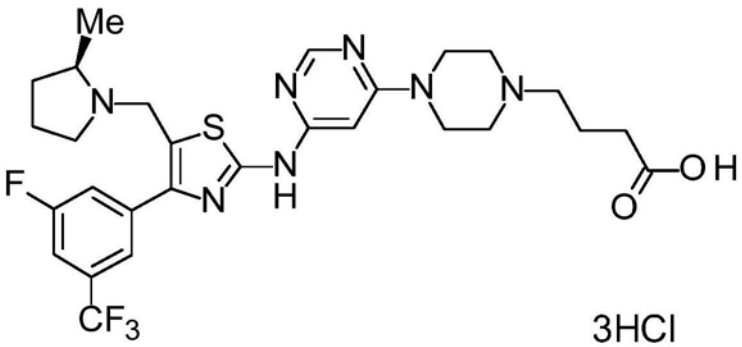
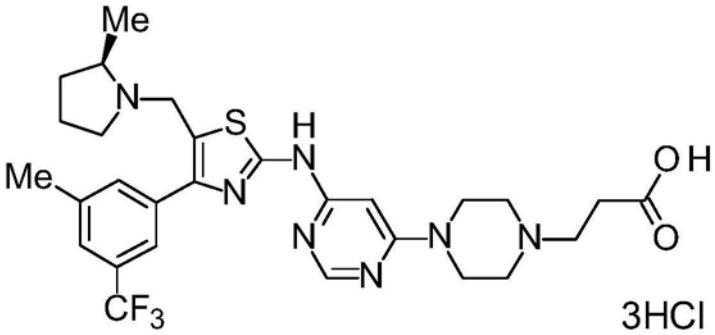
[0647] [表74]

[0648]

Ex	Str
17	
18	
19	

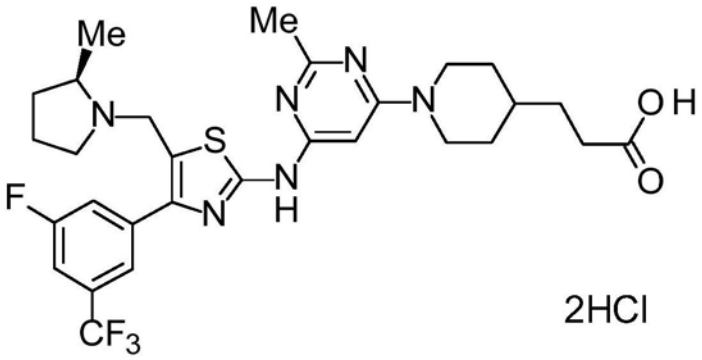
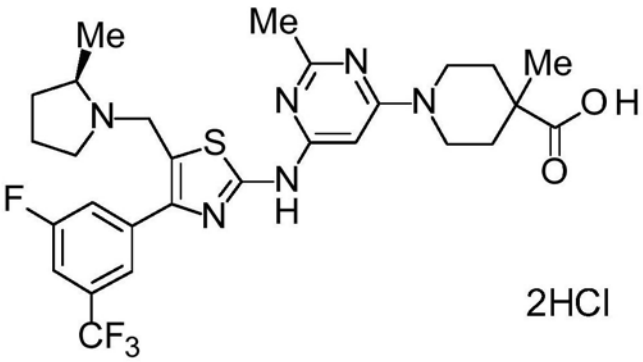
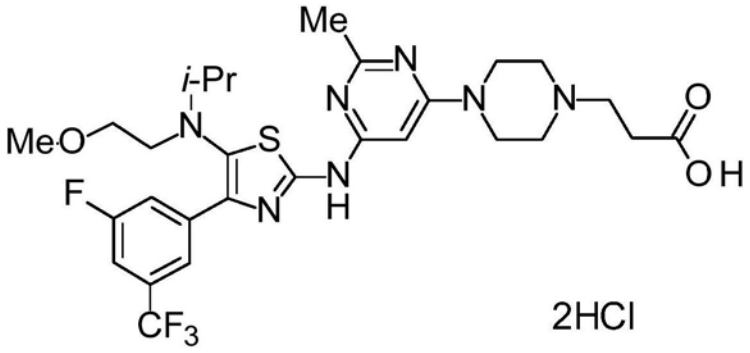
[0649] [表75]

[0650]

Ex	Str
20	
21	
22	
23	

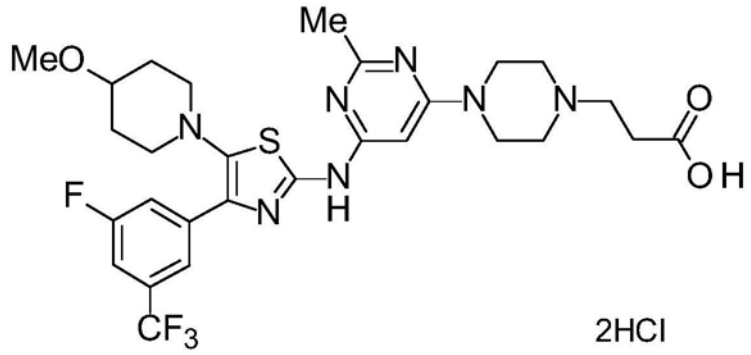
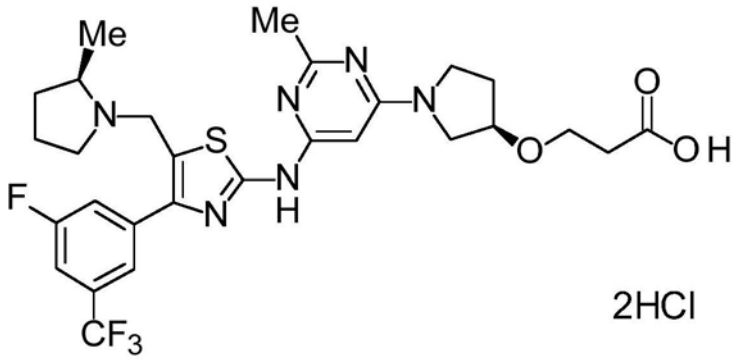
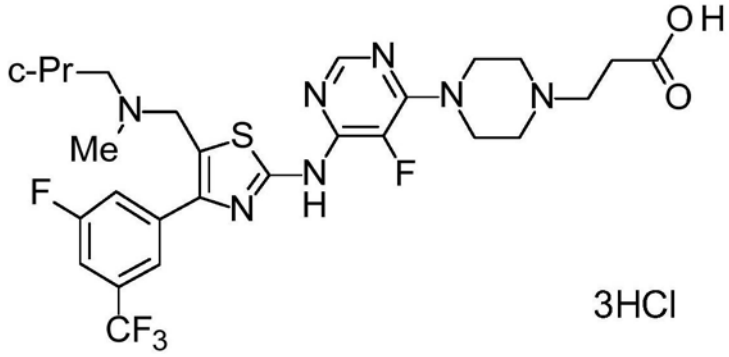
[0651] [表76]

[0652]

Ex	Str
24	
25	
26	

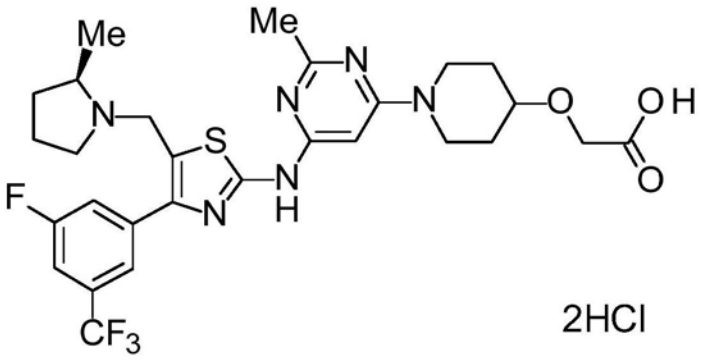
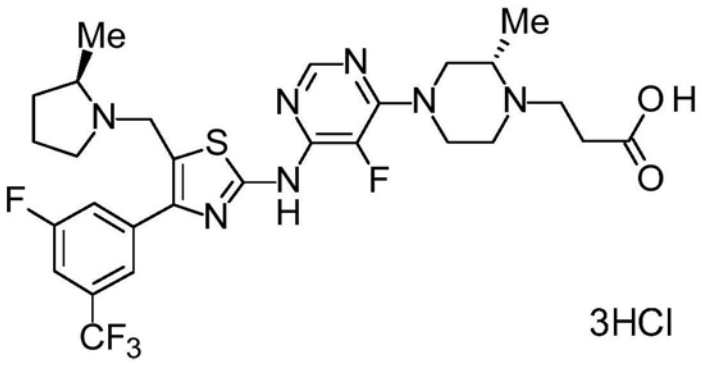
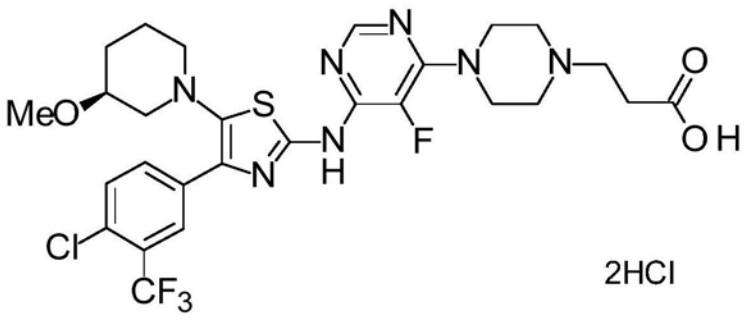
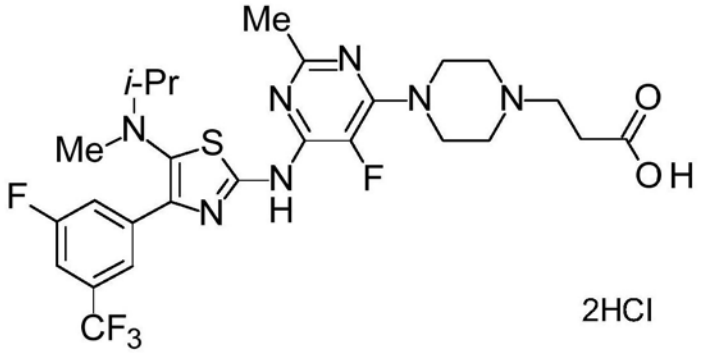
[0653] [表77]

[0654]

Ex	Str
27	
28	
29	

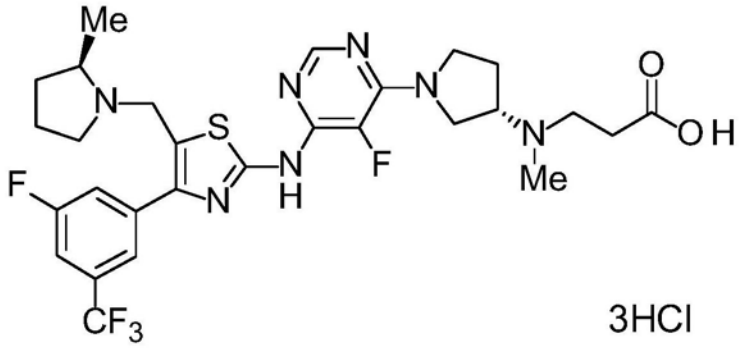
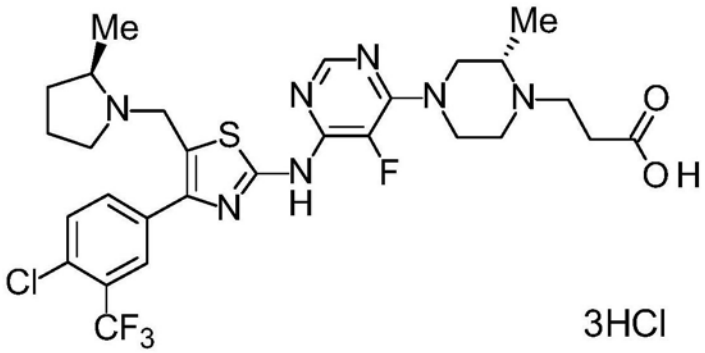
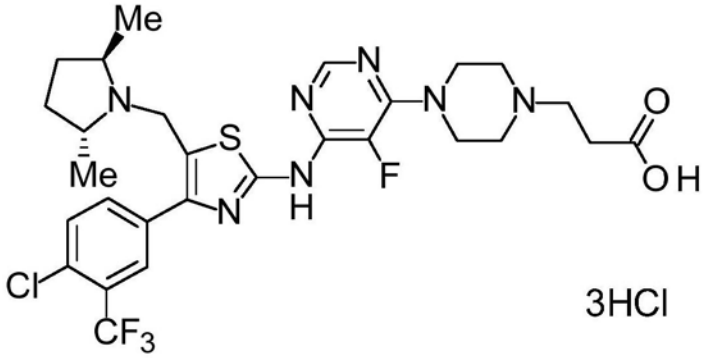
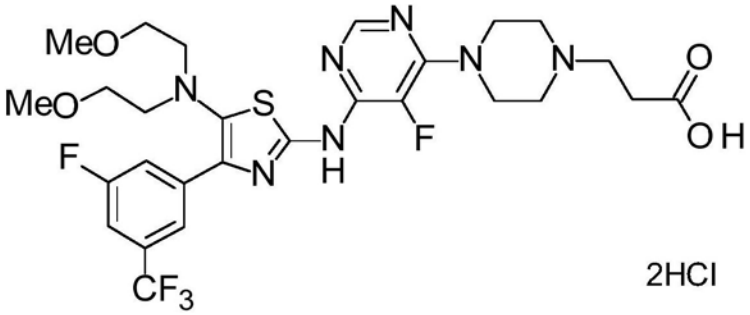
[0655] [表78]

[0656]

Ex	Str
30	
31	
32	
33	

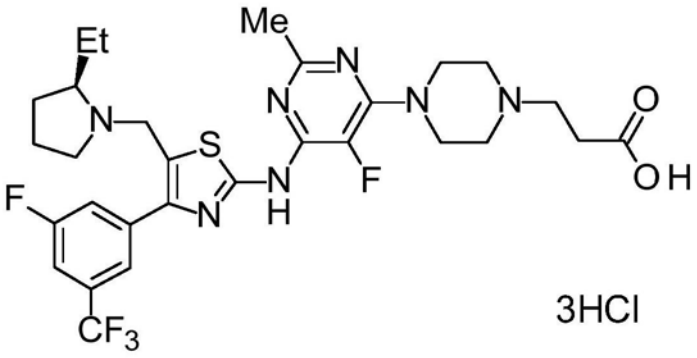
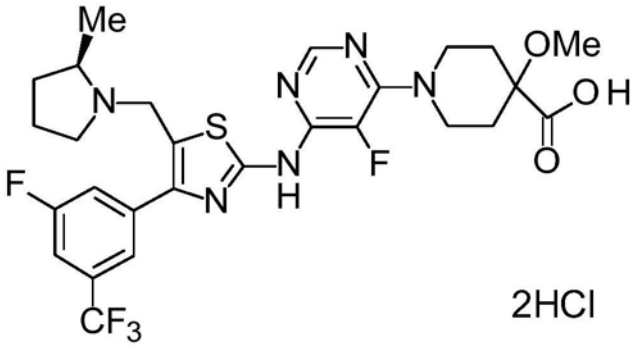
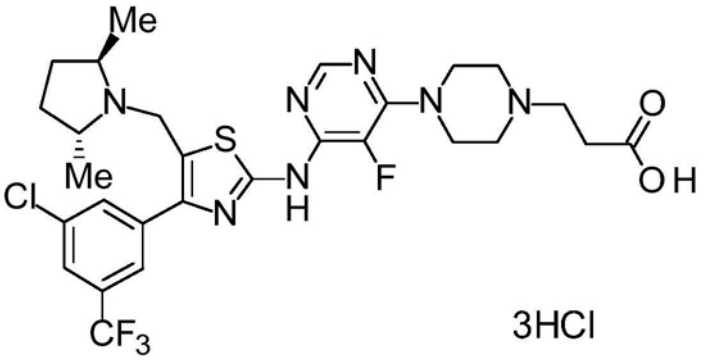
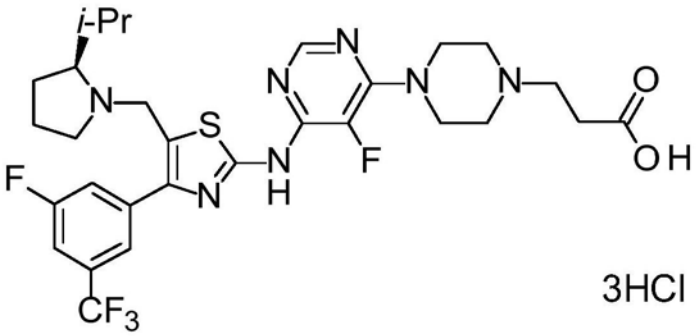
[0657] [表79]

[0658]

Ex	Str
34	
35	
36	
37	

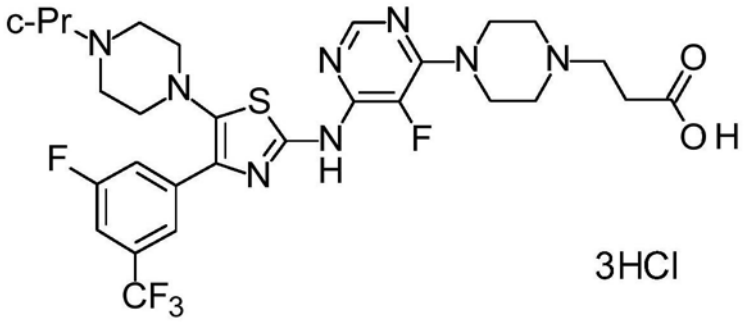
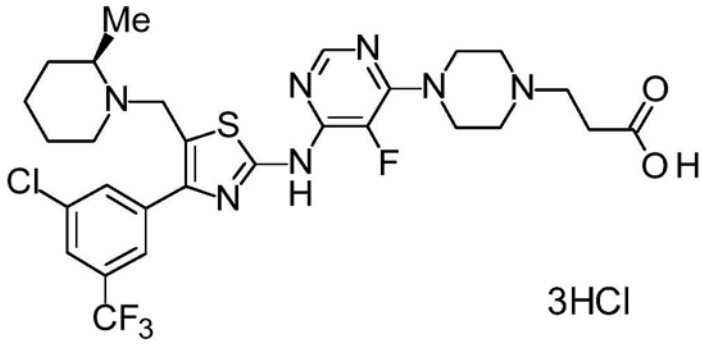
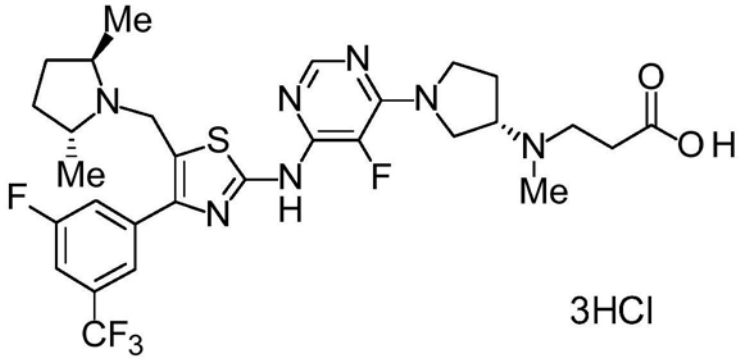
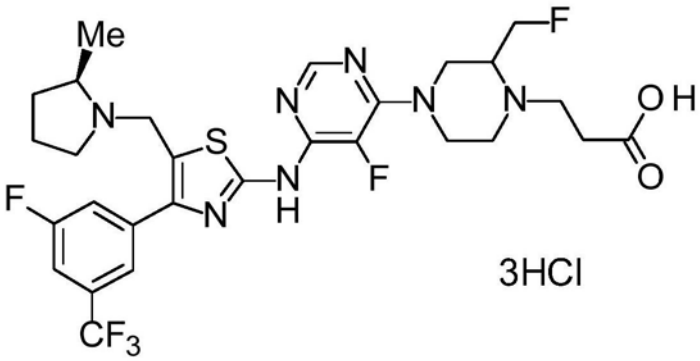
[0659] [表80]

[0660]

Ex	Str
38	 3HCl
39	 2HCl
40	 3HCl
41	 3HCl

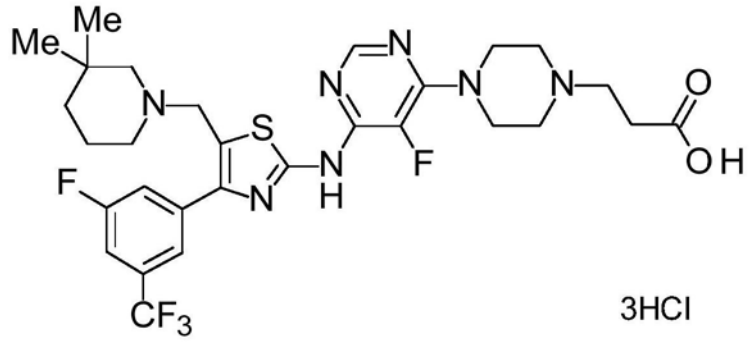
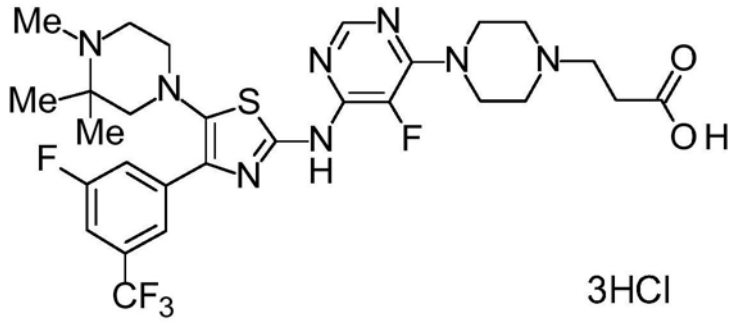
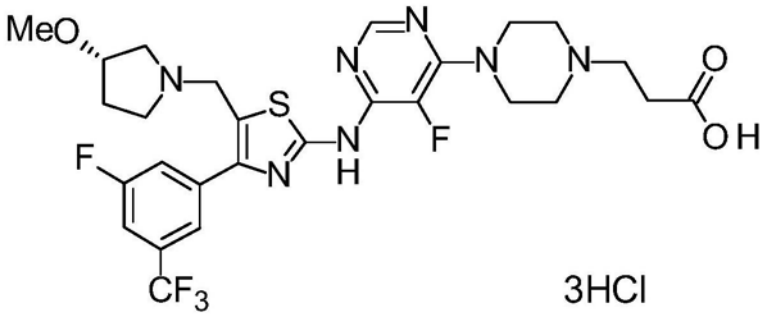
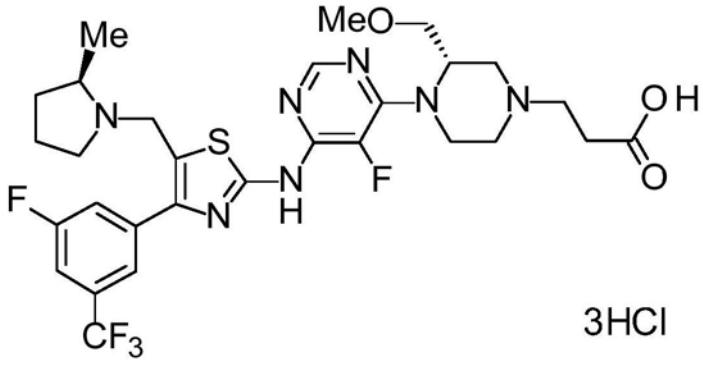
[0661] [表81]

[0662]

Ex	Str
42	
43	
44	
45	

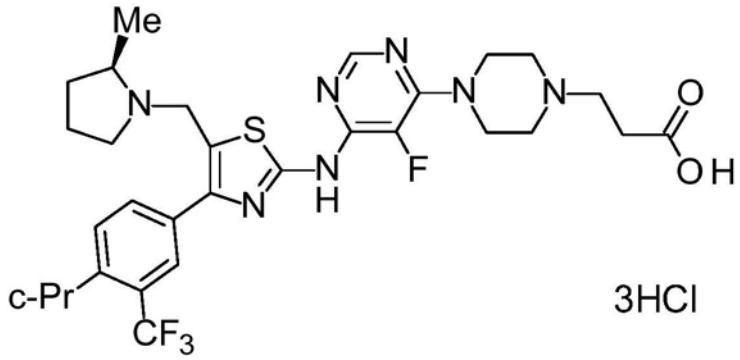
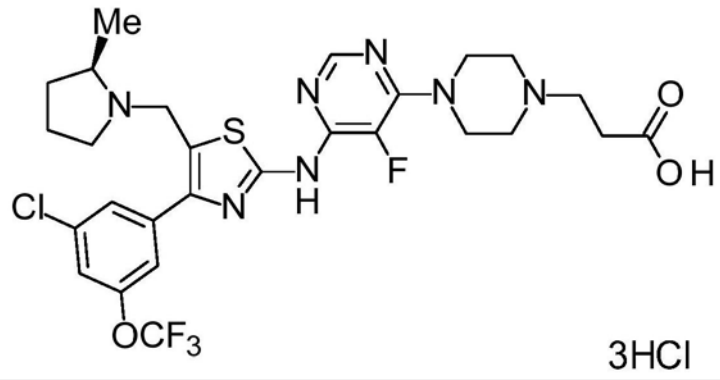
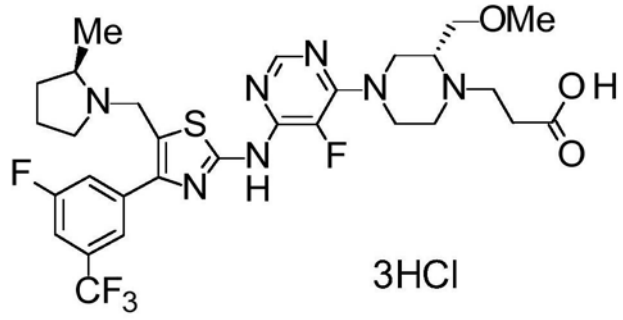
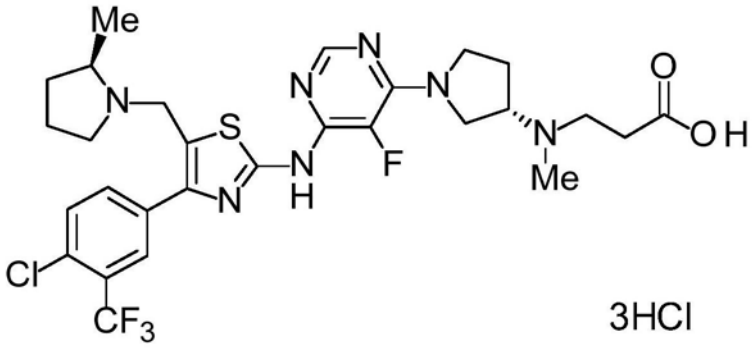
[0663] [表82]

[0664]

Ex	Str
46	
47	
48	
49	

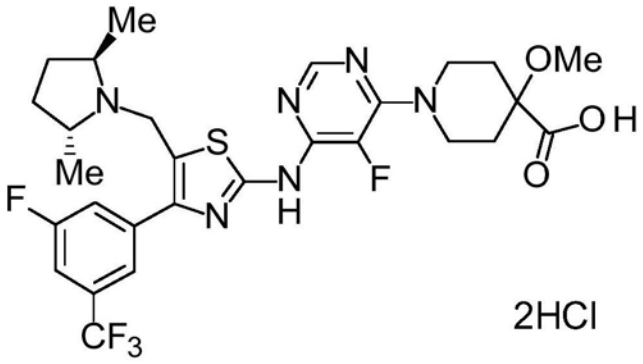
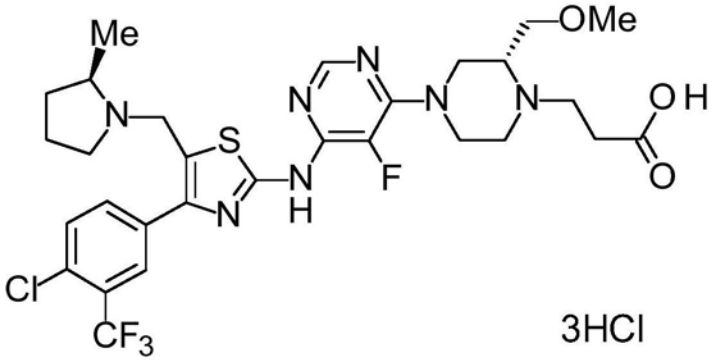
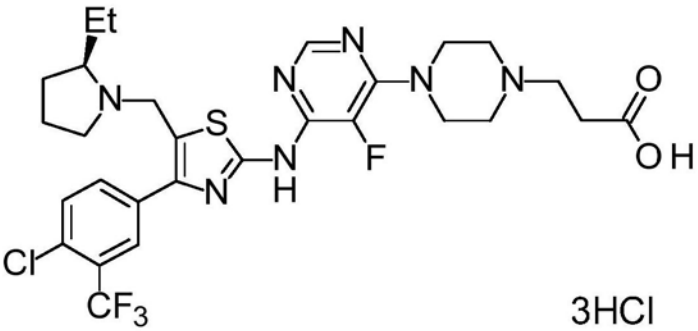
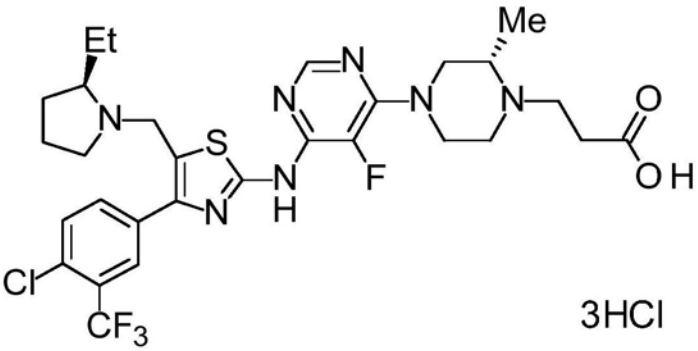
[0665] [表83]

[0666]

Ex	Str
50	
51	
52	
53	

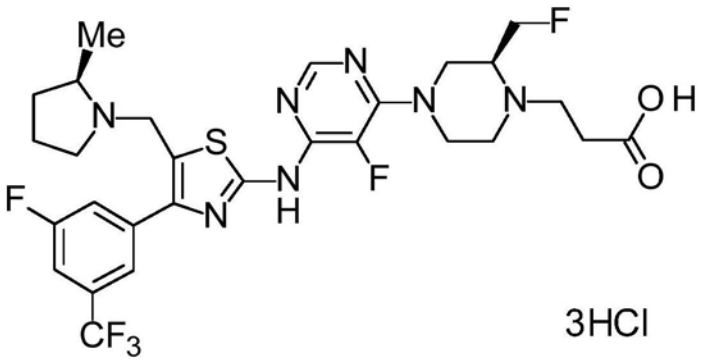
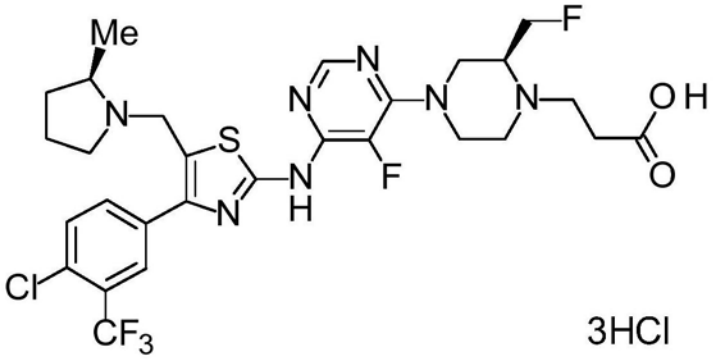
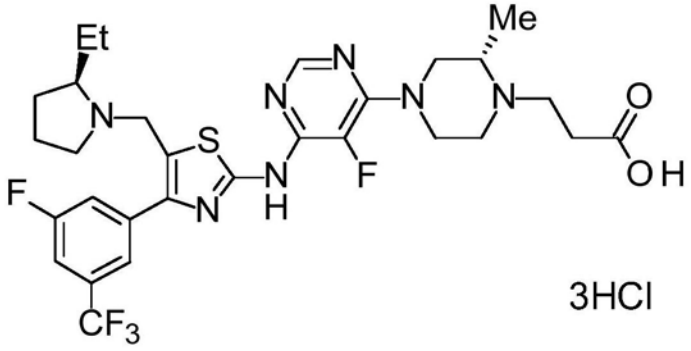
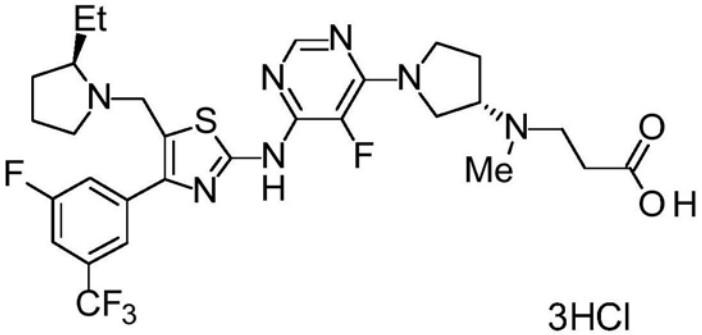
[0667] [表84]

[0668]

Ex	Str
54	 2HCl
55	 3HCl
56	 3HCl
57	 3HCl

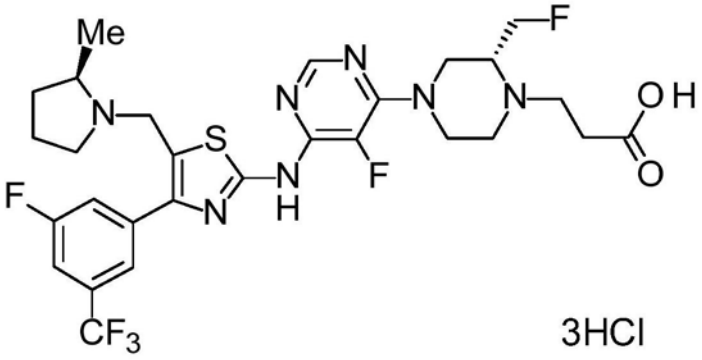
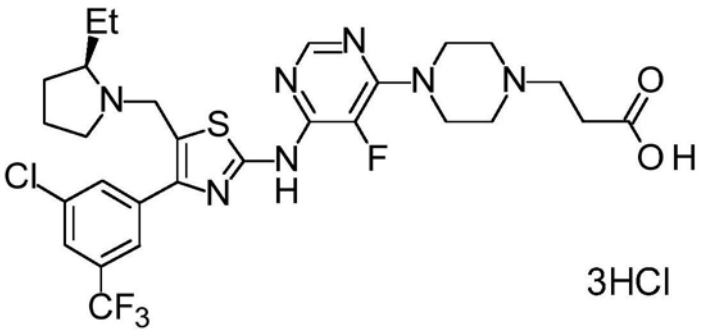
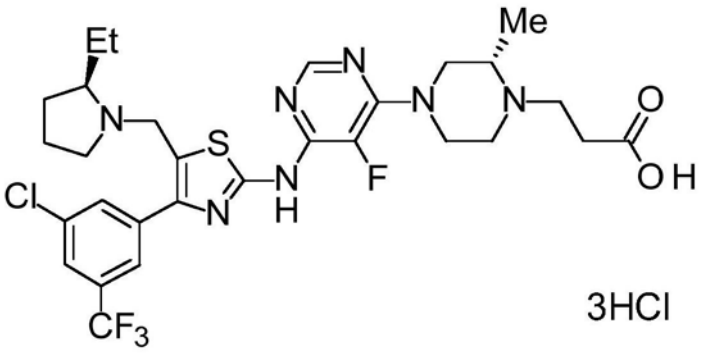
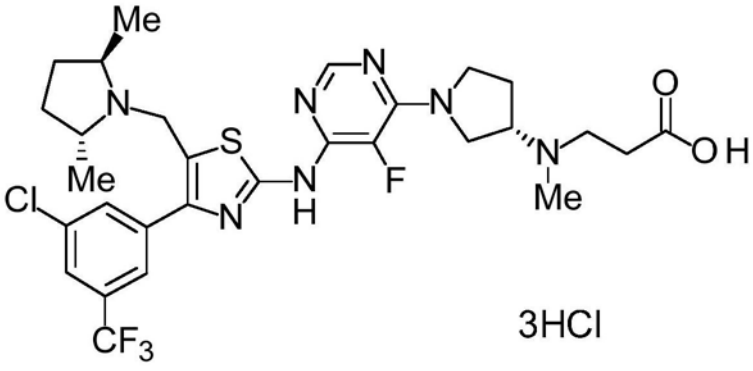
[0669] [表85]

[0670]

Ex	Str
58	
59	
60	
61	

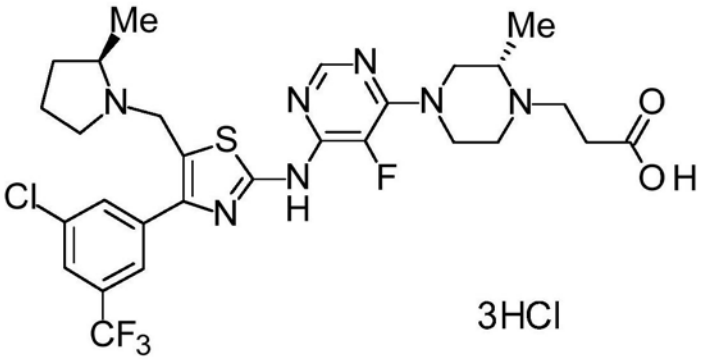
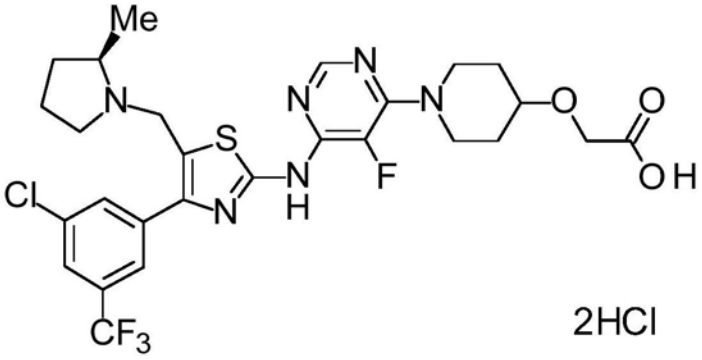
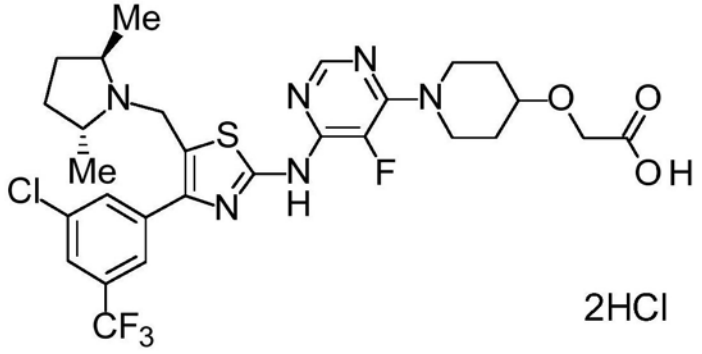
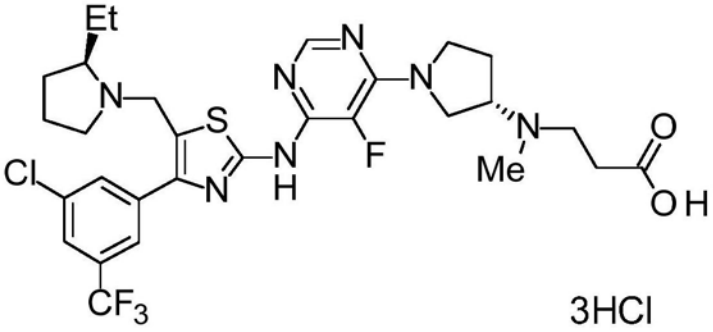
[0671] [表86]

[0672]

Ex	Str
62	
63	
64	
65	

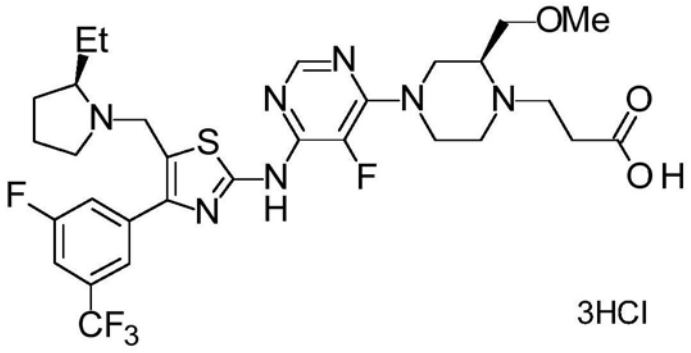
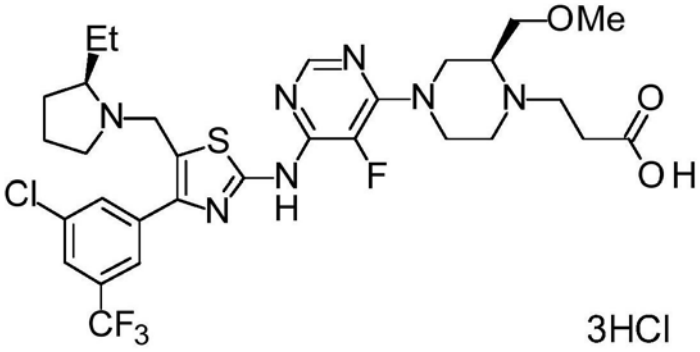
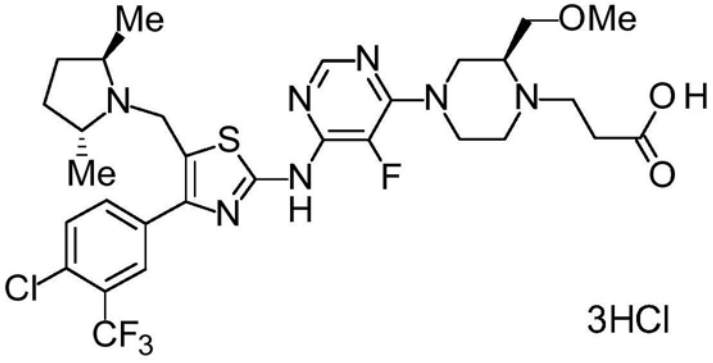
[0673] [表87]

[0674]

Ex	Str
66	 3HCl
67	 2HCl
68	 2HCl
69	 3HCl

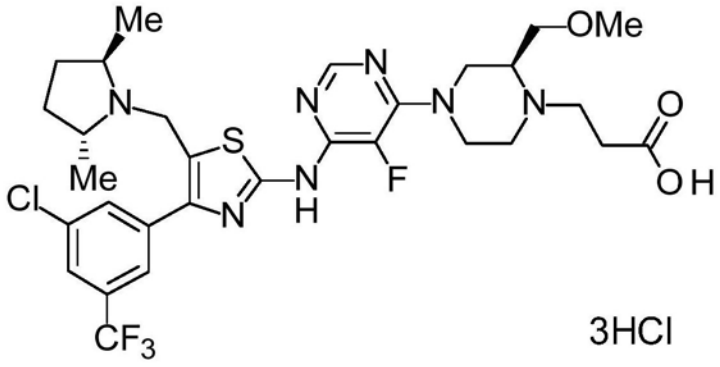
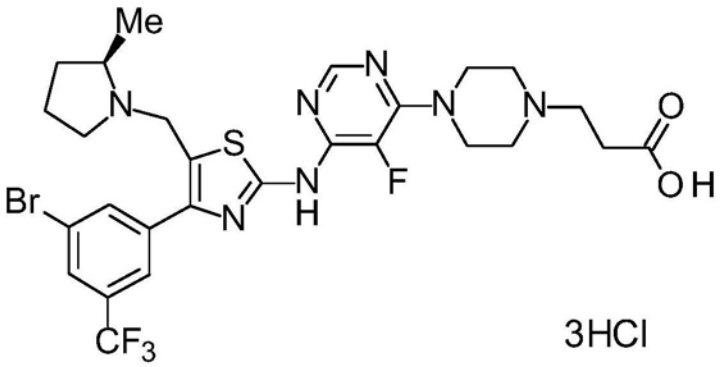
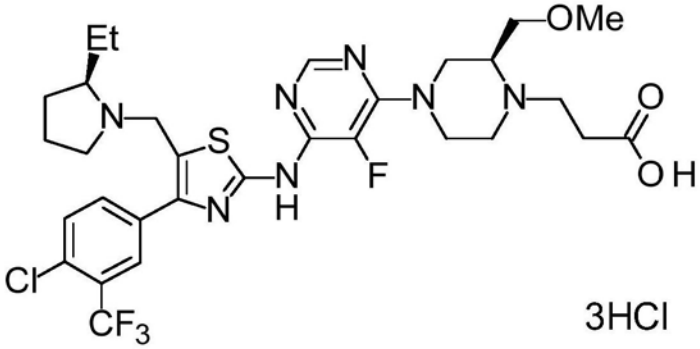
[0675] [表88]

[0676]

Ex	Str
70	
71	
72	

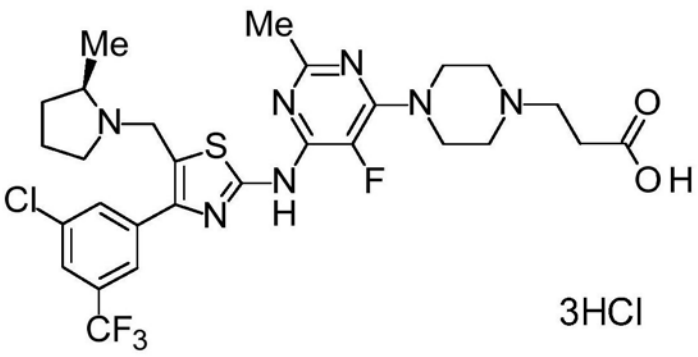
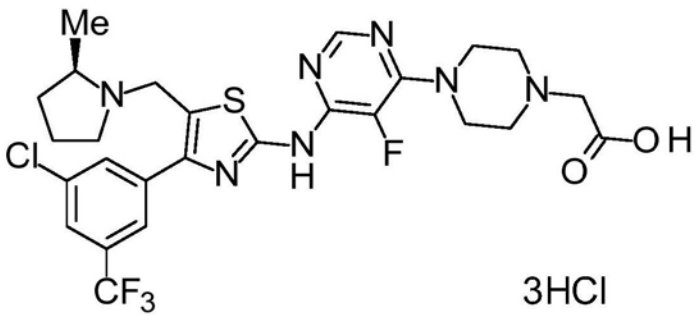
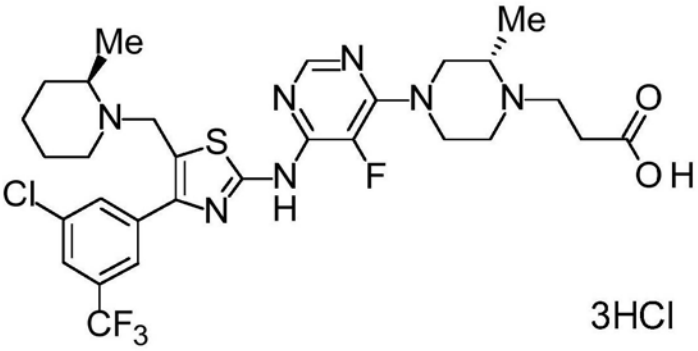
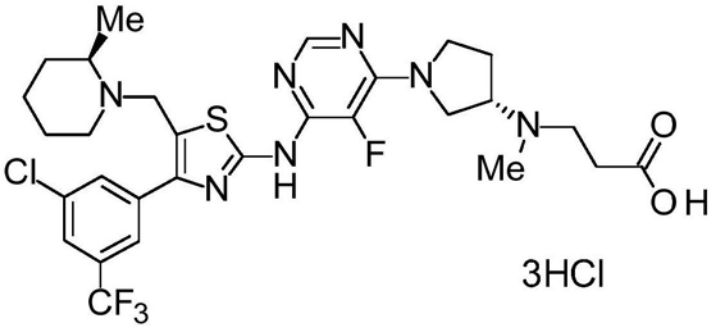
[0677] [表89]

[0678]

Ex	Str
73	
74	
75	

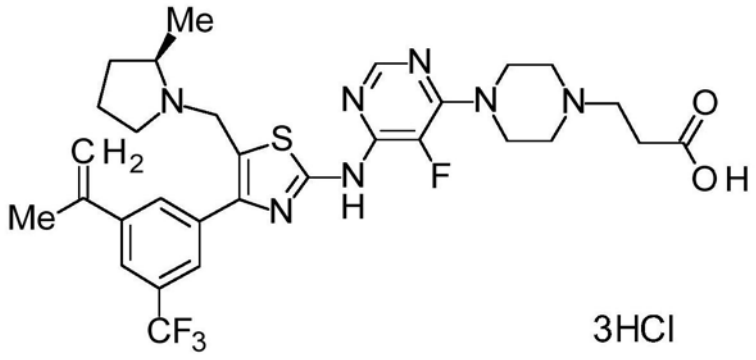
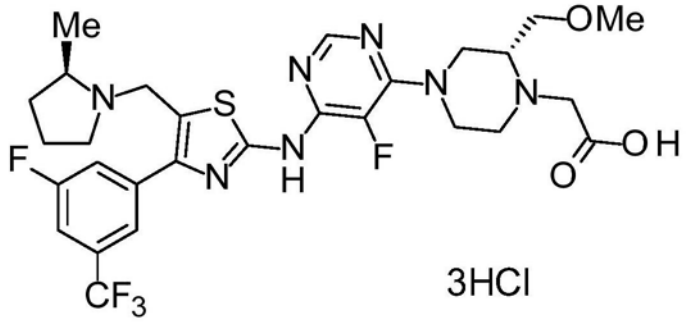
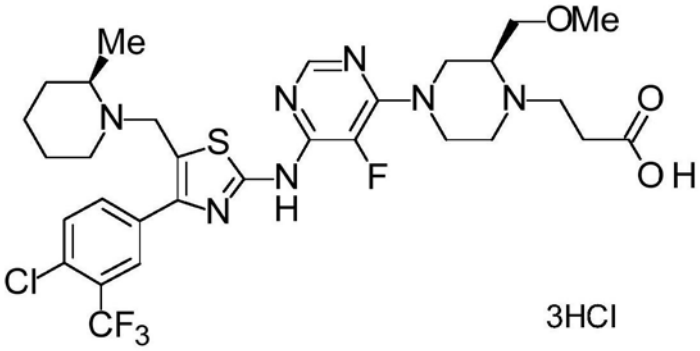
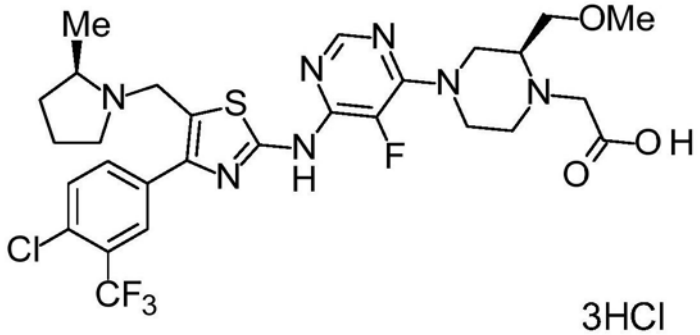
[0679] [表90]

[0680]

Ex	Str
76	
77	
78	
79	

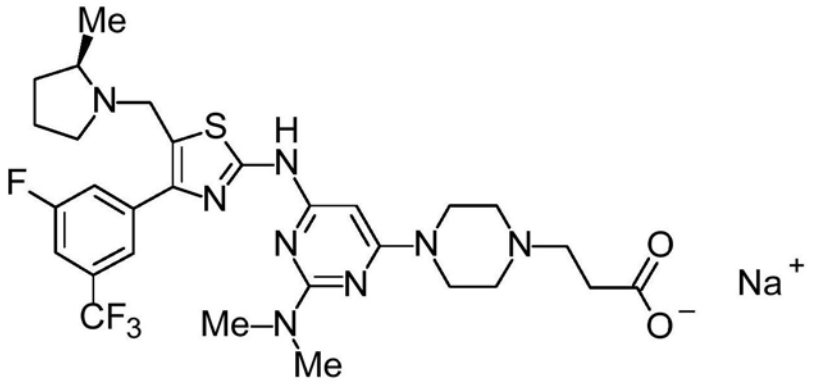
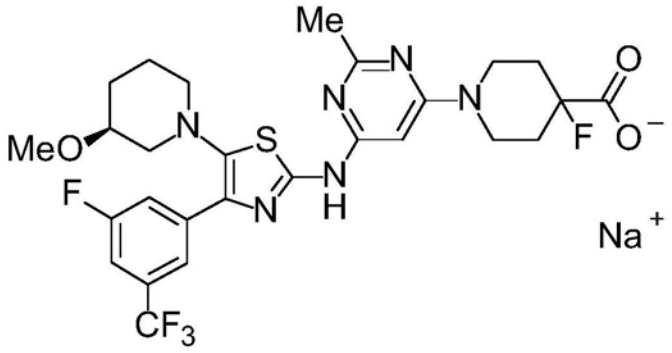
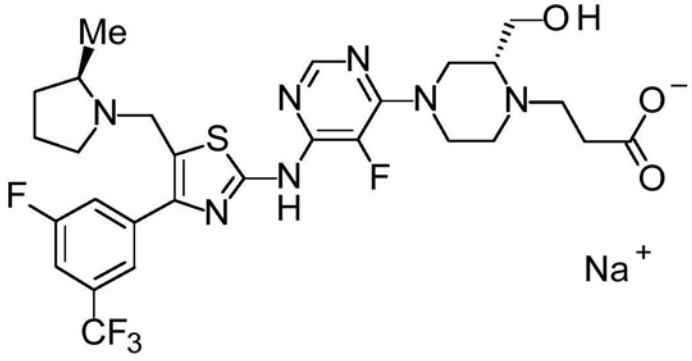
[0681] [表91]

[0682]

Ex	Str
80	
81	
82	
83	

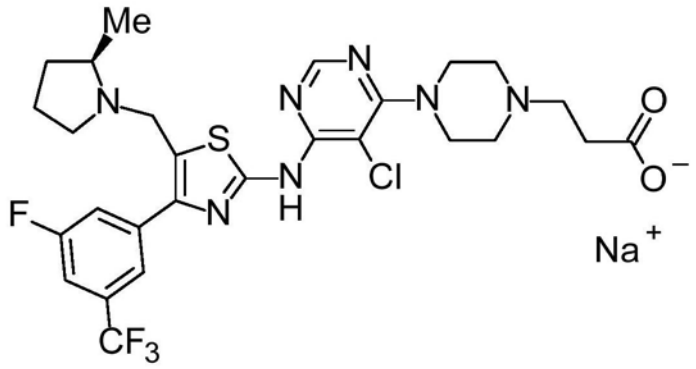
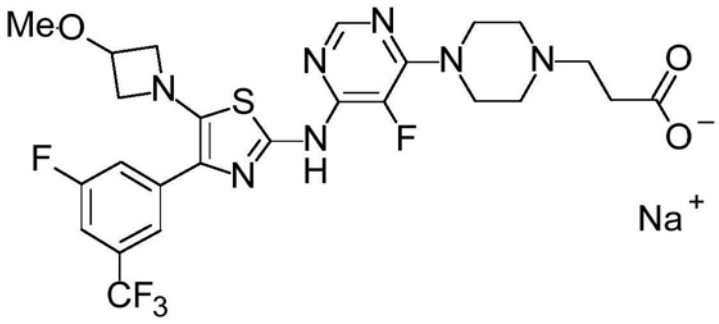
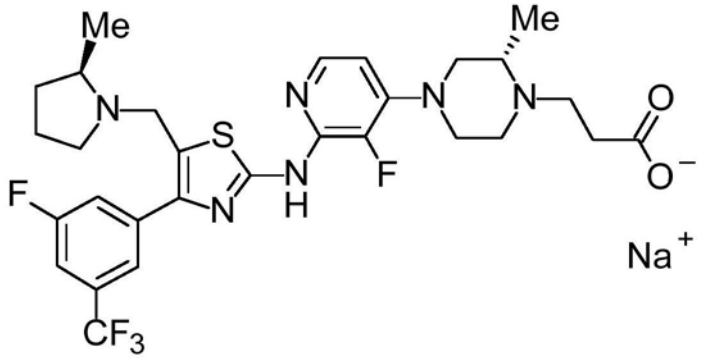
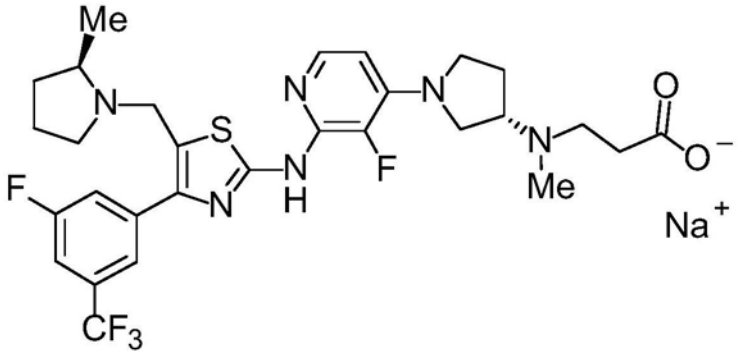
[0683] [表92]

[0684]

Ex	Str
84	
85	
86	

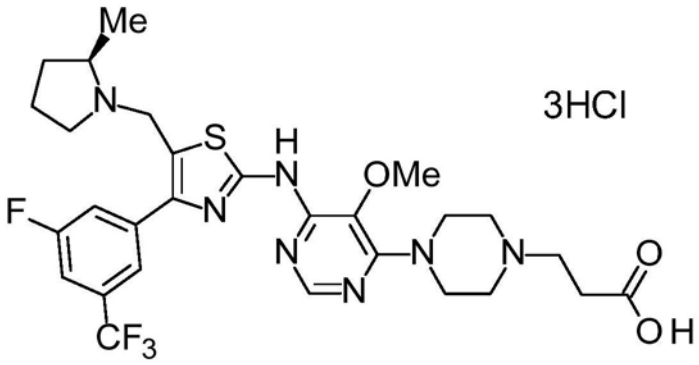
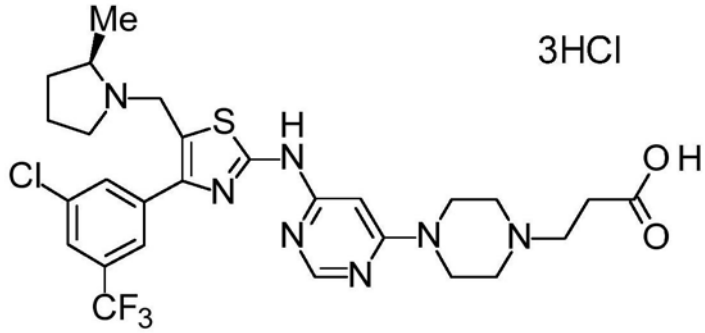
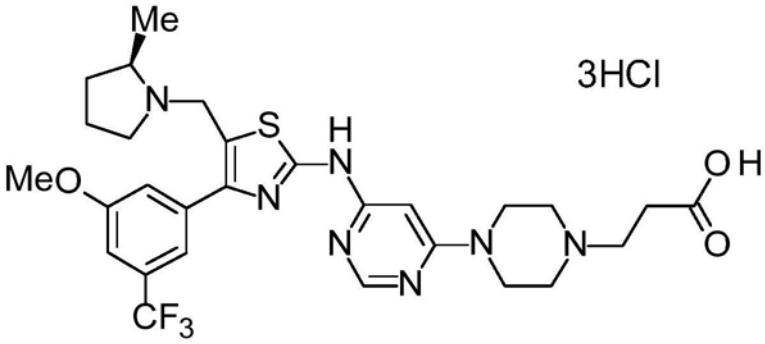
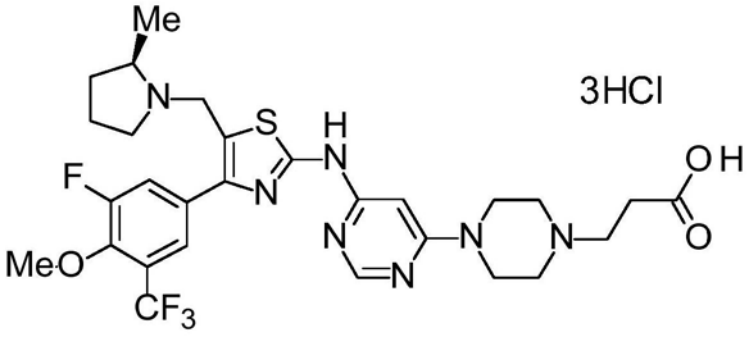
[0685] [表93]

[0686]

Ex	Str
87	
88	
89	
90	

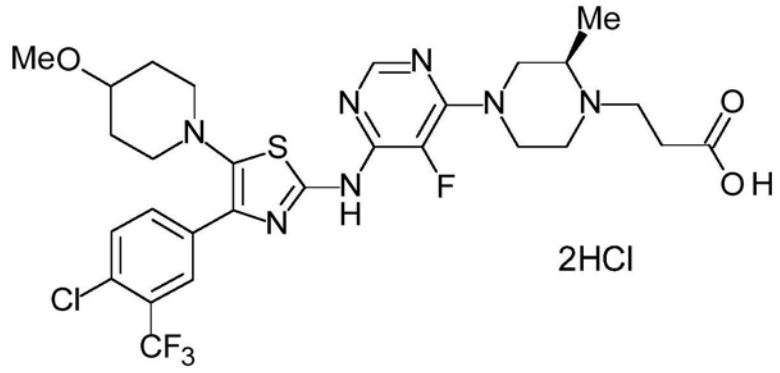
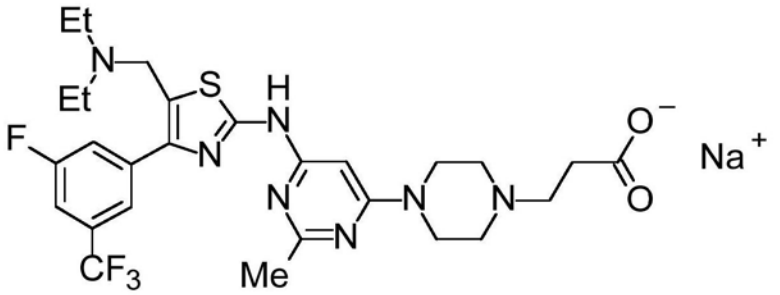
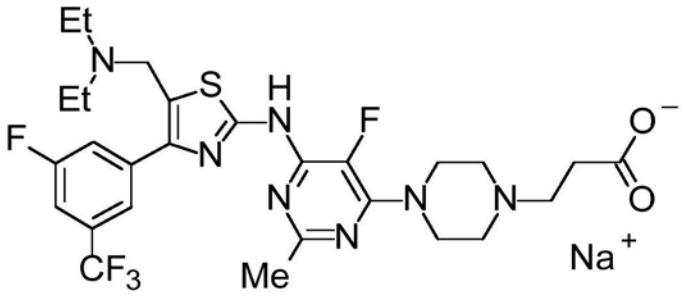
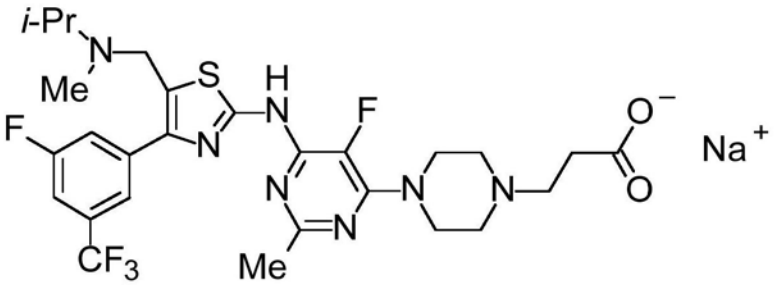
[0687] [表94]

[0688]

Ex	Str
91	
92	
93	
94	

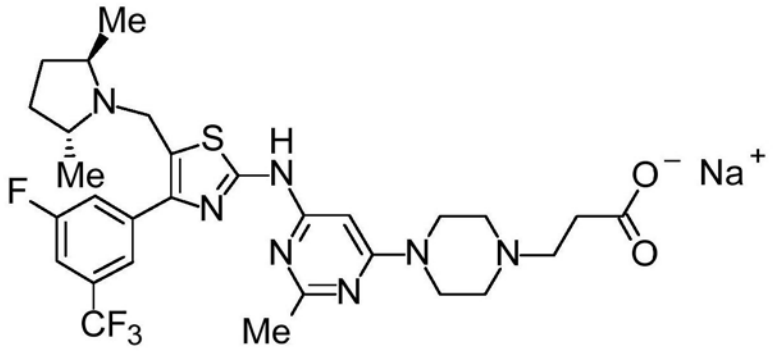
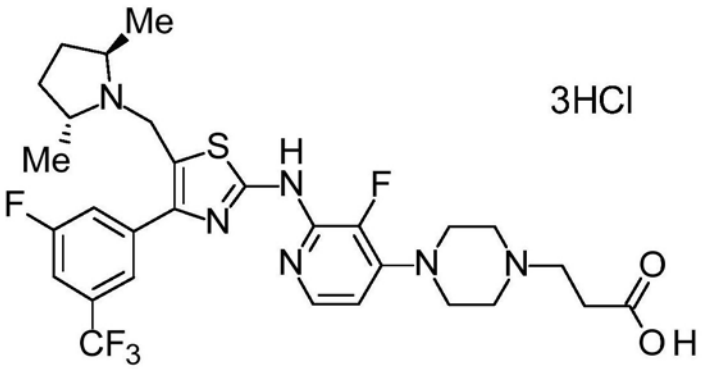
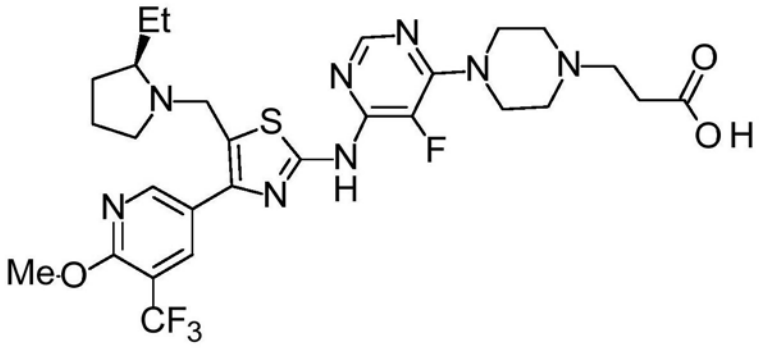
[0689] [表95]

[0690]

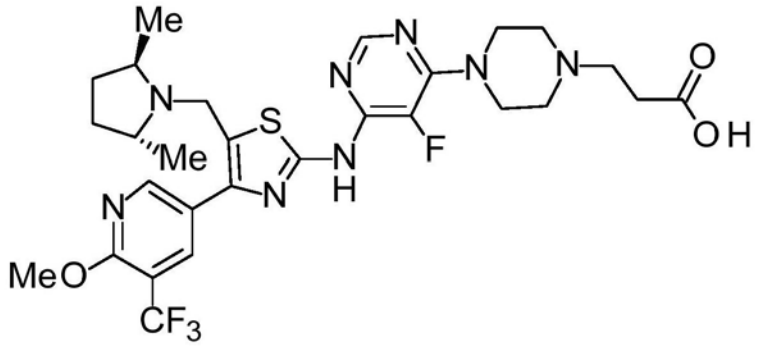
Ex	Str
95	
96	
97	
98	

[0691] [表96]

[0692]

Ex	Str
99	
100	
101	

[0693] [表97]

Ex	Str
102	

[0695] [表98]

[0696]

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 672 NMR-DMSO-d6:1.29 - 1.40 (3H, m), 1.52 - 1.71 (1H, m), 1.82 - 1.97 (2H, m), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.72 - 2.92 (2H, m), 2.99 - 3.18 (1H, m),3.18 - 3.95 (16H, m), 4.21 - 4.59 (3H, m), 4.71 - 4.81 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.03 (1H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 8.15 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.31 (1H, s), 10.36 (1H, brs), 10.74 (1H, brs), 12.02 (1H, brs)
2	2	ESI-: 625, 627
3	3	ESI+: 608 NMR-DMSO-d6:1.38 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.60 - 1.74 (1H, m), 1.85 - 1.96 (2H, m), 2.10 - 2.24 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.6 Hz),3.00 - 3.18 (3H, m), 3.30 - 3.46 (5H, m), 3.49 - 3.62 (3H, m),3.70 - 4.20 (2H, m), 4.28 - 4.48 (3H, m), 4.70 - 4.80 (1H, m), 6.14 (1H, s), 7.76 - 7.82 (1H, m), 7.87 - 7.96 (2H, m), 10.65 (1H, brs), 11.26 (1H, brs), 11.75 (1H, brs)
4	4	ESI-: 638 NMR-DMSO-d6: 0.97(6H, d, J = 6.2 Hz), 1.28 - 1.39 (2H, m), 1.89 - 2.01 (2H, m), 2.07 - 2.13 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.38 - 2.58 (7H, m), 3.00 -3.10 (2H, m), 3.50 -3.60 (4H, m), 3.67 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.96 (1H, d, J = 14.4 Hz), 7.55 – 7.61(1H, m), 8.06-8.15 (2H, m)
5	5	ESI+: 611 NMR-DMSO-d6:1.38 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.58 - 1.74 (1H, m), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.10 - 2.23 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.09-3.28 (3H, m), 3.30 - 3.64 (8H, m), 3.64 - 4.30 (4H, m), 4.38 - 4.48 (1H, m), 4.66 - 4.79 (1H, m), 6.80 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.76 - 7.82 (1H, m), 7.90 - 8.01 (3H, m), 10.70 (1H, brs), 11.20 - 11.90 (2H, m)
6	6	ESI-: 607, 609

[0697] [表99]

[0698]

Ex	Syn	DAT
7	7	ESI+: 625 NMR-DMSO-d6:1.11 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.29 - 1.47 (1H, m), 1.56 - 1.70 (2H, m), 1.87- 2.02 (1H, m), 2.05 - 2.20 (1H, m), 2.37 - 2.46 (3H, m), 2.55 - 2.62 (2H, m), 2.94 - 3.02 (1H, m), 3.21 - 3.41 (5H, m), 3.62 - 3.70 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.11 - 4.18 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.80 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.42 (1H, brs), 12.23 (1H, brs)
8	8	ESI-: 624 NMR-DMSO-d6: 0.94 (6H, d, J = 6.2Hz), 1.27 - 1.37 (2H, m), 1.90 - 2.01 (2H, m), 2.11 - 2.17 (2H, m), 2.41 - 2.55 (6H, m), 3.00 -3.08 (2H, m), 3.52 -3.61 (4H, m), 3.69 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.99 (1H, d, J = 14.4 Hz), 7.54 - 7.61(1H, m), 7.99 - 8.14 (3H, m)
9	9	ESI+: 628, 630 NMR-DMSO-d6: 1.35 -1.40 (3H, m), 1.59 -1.72 (1H, m), 1.85 -1.98 (2H, m), 2.12 -2.22 (1H, m), 2.88 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.05-3.64 (12H, m), 4.38-4.48 (3H, m), 4.71-4.77 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.67 (1H, brs), 11.47 (1H, brs), 12.03 (1H, brs)
10	10	ESI+: 656 NMR-DMSO-d6:1.36 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.55 - 1.71 (1H, m), 1.83 - 1.98 (2H, m), 2.08 - 2.26 (1H, m), 2.76 - 2.91 (2H, m), 3.05 - 3.19 (1H, m), 3.20 - 4.03(16H, m), 4.31 - 4.55 (3H, m), 4.70- 4.85 (1H, m), 7.74 - 7.88 (1H, m), 7.90 - 7.96 (2H, m), 8.31 (1H, s), 10.45 (1H, brs), 10.73 (1H, brs), 12.01 (1H, brs)

[0699] [表100]

Ex	Syn	DAT
11	11	ESI-:626, 628 NMR-DMSO-d6: 1.41 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.61-1.74 (1H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.14-2.24 (1H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.10-3.65 (13H, m), 4.38-4.49 (3H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.84 (1H, brs), 11.51 (1H, brs), 12.02 (1H, brs)
12	12	ESI+: 613 NMR-DMSO-d6:1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.47 - 1.70 (3H, m), 1.82 - 2.01 (4H, m), 2.13 - 2.23 (1H, m), 3.05 - 3.15 (1H, m), 3.34 - 3.73 (7H, m), 3.97 - 4.07 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.46 (1H, dd, J=14.8, 7.9 Hz), 4.75 - 4.85 (1H, m), 7.79 - 7.84 (1H, m), 7.86 - 7.93 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.97 (1H, brs), 11.83 (1H, brs)
13	13	ESI+: 643, 645 NMR-DMSO-d6: 0.84 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46-1.68 (4H, m), 1.77-1.99 (5H, m), 2.11-2.23(1H, m), 3.10-3.29 (2H, m), 3.34-3.73 (6H, m), 3.98-4.07 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.48 (1H, dd, J=15.0, 7.5 Hz), 4.77 (1H, dd, J=14.7, 1.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=1.5 Hz), 10.17-10.28 (1H, m), 11.83 (1H, brs)
14	1	ESI+: 594 NMR-DMSO-d6: 1.38 (3H,d, J=6.4 Hz), 1.60-1.72 (1H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.89 (2H, t, J=7.7Hz), 3.02-3.20 (3H, m), 3.28-3.63 (8H, m),3.85-4.49 (5H, m.), 4.73 (1H, dd, J=14.8, 2.0 Hz), 6.33 (1H, s), 7.76 - 7.82 (1H, m), 7.89-7.97 (2H, m), 8.46- 8.49 (1H, m), 10.62 - 10.72 (1H, m), 11.42 (1H, brs), 11.85 (1 H, brs)
15	1	ESI+: 622
16	1	ESI+: 594

[0700]

[0701] [表101]

Ex	Syn	DAT
17	1	ESI+: 612 NMR-DMSO-d6:1.38 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.60 - 1.74 (1H, m), 1.84 - 1.97 (2H, m), 2.12 - 2.22 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.06 - 3.24 (3H, m), 3.27 - 3.36 (2H, m), 3.36 - 3.48 (1H, m), 3.48 - 3.64 (5H, m),3.90 - 4.38 (2H, m), 4.38 - 4.50 (3H, m), 4.70 - 4.80 (1H, m), 7.77 - 7.83 (1H, m), 7.90 - 8.02 (2H, m), 8.31 (1H, d, J= 1.4 Hz), 10.60 – 10.80(1H, m), 11.45 (1H, brs), 12.01 (1H, brs)
18	1	ESI+: 626 NMR-DMSO-d6:1.39 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.62 - 1.74 (1H, m), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.10 - 2.22 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.05 - 3.22 (3H, m), 3.26 - 3.36 (2H, m),3.36 - 3.62 (6H, m), 4.00 - 4.55 (5H, m), 4.70 -4.80 (1H, m), 7.77 - 7.83 (1H, m), 7.89-7.99 (2H, m), 10.85 – 10.98 (1H, m), 11.44 (1H, brs), 11.92 (1H, brs)
19	1	ESI+: 593 NMR-DMSO-d6: 1.38 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.60-1.74 (1H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.10-2.23 (1H, m), 2.90 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.04-3.25 (3H, m), 3.29-3.68 (8H, m),3.92 – 5.20 (2H, m), 4.41 (1H, dd, J=14.9, 7.8 Hz), 4.66-4.76 (1H, m), 6.53-7.00 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.94-8.02 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=6.8 Hz), 10.89 (1H, brs), 11.59 (1H, brs)
20	1	ESI+: 608
21	1	ESI+: 622
22	1	ESI+: 608
23	3	ESI-: 588

[0702]

[0703] [表102]

[0704]

Ex	Syn	DAT
24	1	ESI+: 607 NMR-DMSO-d6:0.99 - 1.11 (3H, m), 1.34 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.43 - 1.69 (4H, m), 1.69 - 1.78 (2H, m), 1.83 - 1.97 (2H, m), 2.11 - 2.22 (1H, m), 2.26 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.44 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=11.6 Hz), 3.03 - 3.16 (1H, m), 3.29 - 3.72 (3H, m), 4.15 - 4.32 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J=14.8, 7.7 Hz), 4.79 (1H, dd, J=14.9, 2.3 Hz), 6.08 (1 H, brs), 7.75 - 7.82 (1H, m), 7.83 - 7.91 (2H, m), 9.97 (1H, brs), 11.57 (1H, brs)
25	1	ESI+: 593
26	1	ESI+: 626 NMR-DMSO-d6:1.05 (6H, d, J=6.4 Hz), 2.42 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.02-3.23 (8H, m), 3.29-3.41 (6H, m), 3.48-3.64 (2H, m), 3.94-4.50 (4H, m), 6.27 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=11.3 Hz), 8.54 (1H, s), 10.82 (1H, brs), 11.30 (1H, brs)
27	1	ESI+: 624
28	1	ESI+: 609 NMR-DMSO-d6:1.37 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.58 - 1.70 (1H, m), 1.84 - 1.97 (2H, m), 1.98 - 2.23 (3H, m), 2.45 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.04 - 3.16 (1H, m), 3.31 - 3.73 (13H, m), 4.22 (1H, brs), 4.44 (1H, dd, J=14.9, 7.8 Hz), 4.78 (1H, dd, J=14.8, 2.4 Hz), 5.97 (1H, brs), 7.75 - 7.84 (1H, m), 7.86 - 7.94 (2H, m), 10.37 (1H, brs), 11.79 (1H, brs)
29	1	ESI-: 610
30	1	ESI+: 609
31	1	ESI+: 626

[0705] [表103]

[0706]

Ex	Syn	DAT
32	1	ESI+: 644, 646 NMR-DMSO-d6: 1.40-1.51 (1H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.84-2.96 (3H, m), 3.08-3.21 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.27-3.35 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.48 - 3.62 (4H, m), 4.35-4.46 (2H, m), 4.70 - 7.19 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.4Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.90 - 12.03 (2H, m)
33	1	ESI+: 600
34	1	ESI+: 626 NMR-DMSO-d6:1.32 - 1.40 (3H, m), 1.56 - 1.71 (1H, m),1.83 - 1.97 (2H, m), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.28 - 2.46 (2H, m), 2.75 - 2.81 (3H, m), 2.83 - 2.91 (2H, m), 3.06 - 3.18 (1H, m), 3.21 - 3.33 (1H, m), 3.36 - 3.55 (3H, m), 3.59 - 3.70 (1H, m), 3.88 - 4.18 (6H, m), 4.40 - 4.49 (1H, m), 4.73 - 4.81 (1H, m), 7.78 - 7.83 (1H, m), 7.90 - 7.95 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.34 (1H, brs), 11.23 (1H, brs), 11.88 (1H, brs)
35	1	ESI+: 642, 644
36	1	ESI-: 640, 642
37	1	ESI+: 646
38	1	ESI+: 640
39	1	ESI+: 613 NMR-DMSO-d6:1.35 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.56 - 1.69 (1H, m), 1.84 - 1.97 (7H, m), 2.13 - 2.22 (1H, m), 3.04 - 3.16 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.34 - 3.55 (5H, m), 4.00 - 4.11 (2H, m), 4.39 - 4.50 (1H, m), 4.75 - 4.83 (1H, m), 7.77 - 7.85 (1H, m), 7.87 - 7.94 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=1.6Hz), 10.06 (1H, brs), 11.84 (1H, brs)
40	1	ESI-: 640
41	1	ESI+: 640

[0707] [表104]

Ex	Syn	DAT
42	1	ESI+: 639 NMR-DMSO-d6:0.77 - 0.88 (2H, m), 1.07-1.27 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.95-3.69 (18H, m), 4.34 - 4.52 (2H, m), 7.61 - 7.67 (1H, m), 8.24-8.33 (3H, m), 10.66 (1H, brs), 11.20 (1H, brs), 11.59 (1H, s), 12.74 (1H, brs)
43	1	ESI+: 642
44	1	ESI+: 640
45	1	ESI+: 644 NMR-DMSO-d6:1.32 - 1.40 (3H, m), 1.59 - 1.71 (1H, m), 1.83 - 1.97 (2H, m), 2.12 - 2.23 (1H, m), 2.81 - 2.93 (2H, m), 3.07 - 3.18 (1H, m), 3.22 - 4.62 (14H, m), 4.72 - 4.80 (1H, m), 4.85 - 5.12 (2H, m), 7.79 - 7.83 (1H, m), 7.91 - 7.98 (2H, m), 8.32 (1H, s), 10.55 (1H, brs), 11.46 (1H, brs), 12.04 (1H, brs)
46	1	ESI+: 640
47	1	ESI+: 641
48	1	ESI+: 628
49	1	ESI+: 656
50	1	ESI-: 632
51	1	ESI-: 642, 644 NMR-DMSO-d6:1.38 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.60 - 1.73 (1H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.11 - 2.22 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 - 3.23 (3H, m), 3.28 - 4.20 (10H, m), 4.37 - 4.48 (3H, m), 4.68 - 4.76 (1H, m), 7.67 - 7.72 (2H, m), 7.92 (1H, t, J=1.7 Hz), 8.31 (1H, d, J= 1.4 Hz), 10.74 (1H, brs), 11.48 (1H, brs), 12.01 (1H, brs)
52	1	ESI+: 656
53	1	ESI+: 642
54	1	ESI+: 627
55	1	ESI+: 672
56	1	ESI+: 642
57	1	ESI-: 654, 656
58	1	ESI+: 644

[0708]

[0709] [表105]

[0710]

Ex	Syn	DAT
59	1	ESI+: 660, 662 NMR-DMSO-d6:1.29 - 1.43 (3H, m), 1.55 - 1.70 (1H, m), 1.83 - 2.01 (2H, m), 2.11 - 2.23 (1H, m), 2.79 - 2.91 (2H, m),3.02 - 3.94 (13H, m), 4.18 - 4.68 (3H, m), 4.72 - 4.81 (1H, m), 4.83 - 5.13 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.03 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.32 (1H, s), 10.32 (1H, brs), 12.04 (1H, brs)
60	1	ESI+: 640
61	1	ESI+: 640
62	1	ESI+: 644
63	1	ESI-: 640, 642
64	1	ESI-: 654, 656
65	1	ESI-: 654, 656
66	1	ESI-: 640, 642
67	1	ESI-: 627, 629
68	1	ESI-: 641, 643
69	1	ESI+: 656
70	1	ESI+: 670
71	1	ESI-: 684, 686
72	1	ESI+: 686, 688
73	1	ESI+: 686
74	1	ESI+: 672, 674
75	1	ESI+: 686
76	1	ESI+: 642
77	1	ESI-: 612, 614 NMR-DMSO-d6:1.42 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.62 - 1.76 (1H, m), 1.87 - 1.99 (2H, m), 2.13 - 2.24 (1H, m), 3.14 - 3.26 (1H, m), 3.26 - 3.90 (12H, m), 4.19 (2H, s), 4.36 - 4.48 (1H, m), 4.69 - 4.78 (1H, m), 7.95 - 7.99 (1H, m), 8.06 - 8.09 (1H, m), 8.18 - 8.21 (1H, m), 8.31 - 8.33 (1H, m), 10.51- 11.27(2H, m), 12.01 (1H, brs)
78	1	ESI-: 654, 656
79	1	ESI+: 656
80	1	ESI-: 632

[0711] [表106]

Ex	Syn	DAT
81	1	ESI+: 642
82	1	ESI-: 684, 686
83	1	ESI+: 658
84	2	ESI+: 637 NMR-DMSO-d6:1.13 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.28 - 1.42 (1H, m), 1.58 - 1.71 (2H, m), 1.88 - 2.02 (1H, m), 2.09 - 2.23 (3H, m), 2.36 - 2.44 (3H, m), 2.96 - 3.04 (1H, m), 3.14 (6H, s),3.21 - 3.92 (8H, m), 3.34 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.13 (1H, d, J=14.0 Hz), 5.51 (1H, s),7.58 - 7.65 (1H, m), 8.01 - 8.06 (1H, m), 8.07 (1H, s), 10.98 (1H, s)
85	2	ESI+: 613
86	2	ESI+: 642
87	2	ESI+: 628
88	2	ESI+: 600
89	2	ESI+: 625
90	2	ESI+: 625
91	3	ESI+: 624 NMR-DMSO-d6:1.38 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.60 - 1.73 (1H, m), 1.86 - 1.97 (2H, m), 2.10 - 2.23 (1H, m), 2.89 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.07 - 3.23 (3H, m), 3.27 - 3.36 (2H, m), 3.37 - 3.60 (6H, m),3.66 (3H, s), 3.88-4.58(5H, m), 4.70 -4.80 (1H, m), 7.77 - 7.83 (1H, m), 7.92 - 8.00 (2H, m), 8.31 (1H, s), 10.60 - 10.75 (1H, m), 11.32 - 11.56 (2H, m)
92	3	ESI-: 608, 610
93	3	ESI-: 604
94	3	ESI-: 622
95	3	ESI+: 658, 660
96	4	ESI+: 596
97	4	ESI+: 614
98	4	ESI+: 614
99	4	ESI-: 620
100	5	ESI+: 625
101	7	ESI+: 639

[0712]

[0713] [表107]

[0714]

Ex	Syn	DAT
102	7	ESI+:639

[0715] 工业实用性

[0716] 式(I)的化合物或其盐作为毒蕈碱M_3受体正变构调节剂,可用作与毒蕈碱M_3受体介导的膀胱收缩有关的膀胱/泌尿系疾病的预防或治疗剂。