



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105308024 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201480033143. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 06. 09

C07D 215/48(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 235/30(2006. 01)

2013-122180 2013. 06. 10 JP

C07D 401/04(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 401/14(2006. 01)

2015. 12. 10

C07D 405/14(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 413/14(2006. 01)

PCT/JP2014/065181 2014. 06. 09

C07D 471/04(2006. 01)

C07D 471/14(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/496(2006. 01)

W02014/199933 JA 2014. 12. 18

A61K 31/497(2006. 01)

(71) 申请人 安斯泰来制药株式会社

A61P 15/14(2006. 01)

地址 日本东京都

A61P 35/00(2006. 01)

(72) 发明人 大贯圭 薮英范 泽田由纪

进崇史 仓本和幸 菊池重俊

斋藤智之 滨口寿雄 长岛建之

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 胡嵩麟 王海川

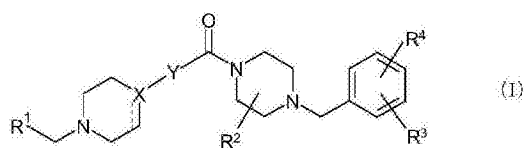
权利要求书3页 说明书103页

(54) 发明名称

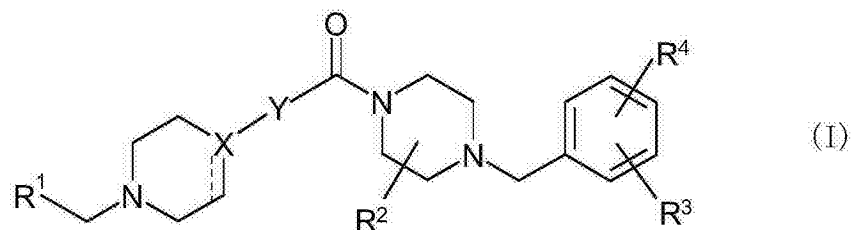
二环式含氮芳香族杂环酰胺化合物

(57) 摘要

本发明涉及具有良好的复合物 I 抑制作用和 AMPK 活化作用的、作为乳腺癌的治疗剂有用的下述式 (I) 的二环式含氮芳香族杂环酰胺化合物或其盐。本发明化合物对于 MCT4 未表达的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株和 MCT4 未表达且不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株具有细胞增殖抑制作用, 并且在 MCT4 未表达的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞荷瘤小鼠中表现出抗肿瘤作用。



1. 式 (I) 的化合物或其盐,



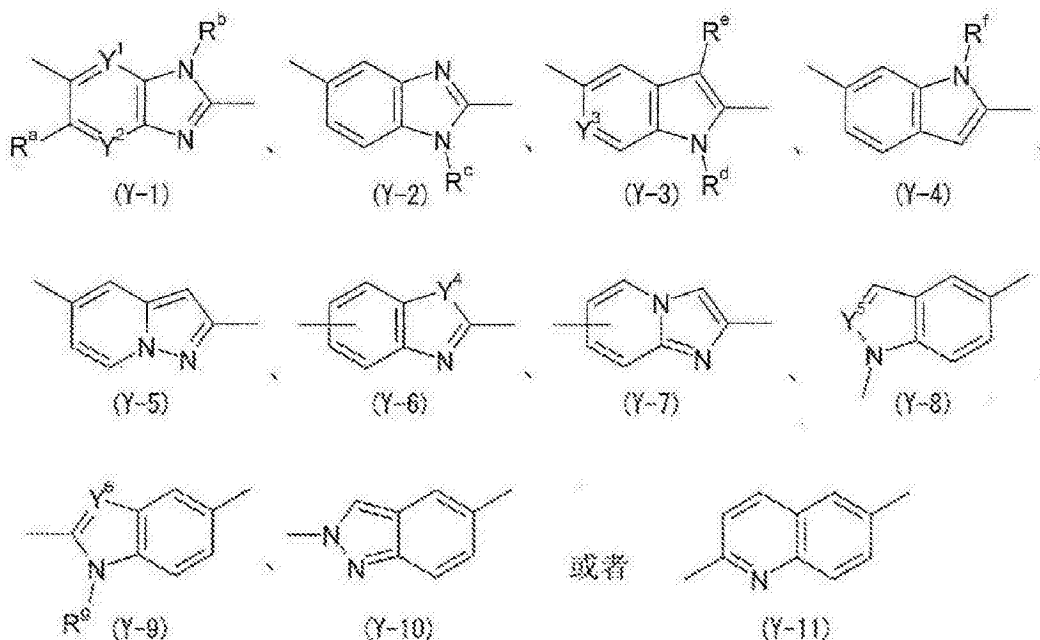
式中,

R¹为芳基或单环式含氮杂芳基,所述芳基或单环式含氮杂芳基各自可以被选自由卤素、低级烷基、-O- 低级烷基、卤代低级烷基、-O- 卤代低级烷基、-CN、二甲基氨基和环烷基构成的组中的基团取代;

X 为 CH、N 或 C;

i) 在 X 为 CH 或 N 的情况下, 为单键, ii) 在 X 为 C 的情况下, 为双键;

Y 为下述的环基,



其中,

Y¹为 CR^h或 N,

Y²为 CRⁱ或 N,

但是, Y¹和 Y²不同时为 N,

R^a、R^b和 Rⁱ相同或不同,为 H 或卤素,

R^b为 H 或低级烷基,

R^c为低级烷基,

Y³为 CH 或 N,

R^d和 R^e相同或不同,为 H 或低级烷基,

R^f为 H 或低级烷基,

Y⁴为 O 或 S,

Y^5 为 CH 或 N,

Y^6 为 CH 或 N,

R^6 为 H 或低级烷基;

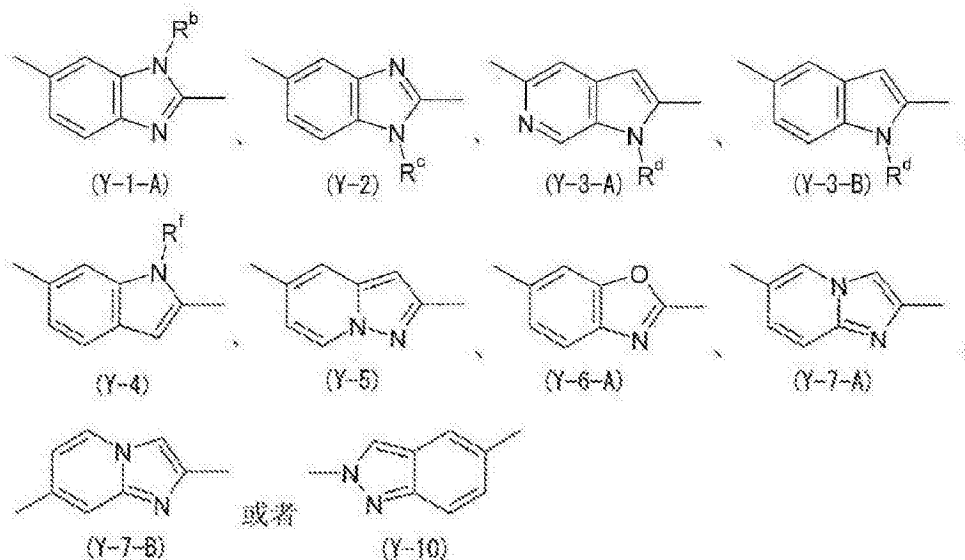
R^2 为 H 或低级烷基; 并且,

R^3 和 R^4 相同或不同, 为 H、卤素、低级烷基、-O- 低级烷基、卤代低级烷基、-O- 卤代低级烷基、环烷基或 -CN, 或者 R^3 和 R^4 可以与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2- 二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中, R^2 为 H。

3. 如权利要求 2 所述的化合物或其盐, 其中, X 为 CH。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其盐, 其中, Y 为



5. 如权利要求 4 所述的化合物或其盐, 其中, R^b 为 H 或甲基, R^c 为甲基, R^d 为甲基, 且 R^f 为甲基。

6. 如权利要求 5 所述的化合物或其盐, 其中, R^3 为 H 或卤素且 R^4 为卤代低级烷基、-O- 低级烷基或 -CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2- 二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯。

7. 如权利要求 6 所述的化合物或其盐, 其中, R^1 为苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡唑基, 所述苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡唑基各自可以被选自由低级烷基和 -O- 低级烷基构成的组中的基团取代。

8. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中, 化合物选自由以下化合物构成的组:

(5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

(5-{1-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

(6-{1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

(7-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

4-({4-[(5-{1-[(5-乙氧基吡嗪-2-基) 甲基] 哌啶-4-基})-1-甲基-1H-吡啶-2-基) 羰基] 哌嗪-1-基} 甲基) 苯甲腈、

4-({4-[(6-{1-[(5-乙氧基吡嗪-2-基) 甲基] 哌啶-4-基})-1-甲基-1H-吡啶-2-基) 羰基] 哌嗪-1-基} 甲基) 苯甲腈、和

4-({4-[(5-{1-[(5-甲氧基吡嗪-2-基) 甲基] 哌啶-4-基})-1-甲基-1H-吡啶-2-基) 羰基] 哌嗪-1-基} 甲基) 苯甲腈。

9. 一种药物组合物, 其含有权利要求 1 所述的化合物或其盐、和制药学上容许的赋形剂。

10. 如权利要求 9 所述的药物组合物, 其为乳腺癌治疗用药物组合物。

11. 如权利要求 10 所述的药物组合物, 其中, 乳腺癌为 MCT4 未表达的乳腺癌。

12. 如权利要求 10 所述的药物组合物, 其中, 乳腺癌为 MCT4 未表达的 PIK3CA 突变阳性乳腺癌。

13. 权利要求 1 所述的化合物或其盐在制造乳腺癌治疗用药物组合物中的应用。

14. 权利要求 1 所述的化合物或其盐在乳腺癌治疗中的应用。

15. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其用于乳腺癌治疗。

16. 一种乳腺癌治疗方法, 其包括向对象给用有效量的权利要求 1 所述的化合物或其盐。

二环式含氮芳香族杂环酰胺化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及作为药物组合物、例如乳腺癌治疗用药物组合物的有效成分有用的二环式含氮芳香族杂环酰胺化合物。

背景技术

[0002] 乳腺癌是乳房的正常细胞由于基因突变、DNA 损伤而发生变化,并且进行无序增殖从而发病的。在女性的癌症中是罹患率最高的,在全世界每年有 130 万人以上被诊断为乳腺癌,45 万人以上因乳腺癌而死亡(CA Cancer J Clin. 2011, 61:69-90)。

[0003] 对于乳腺癌的治疗大致分为手术(外科疗法)、抗癌剂(激素疗法、化学疗法)、放射线照射(放射线疗法),多数情况下,将这些方法组合进行治疗。从基因图谱分析考虑,乳腺癌被分类为(1)luminal A(激素受体(雌激素受体(ER)或孕激素受体(PR))阳性、人表皮生长因子受体-2 型(HER2)阴性);(2)luminal B(激素受体阳性、HER2 阳性);(3)HER2 阳性;以及(4)ER、PR 和 HER2 全为阴性的三阴性这四个亚型。如果是激素受体阳性患者,则有他莫昔芬、芳香化酶抑制剂等激素疗法;如果是 HER2 阳性患者,则有曲妥珠单抗、拉帕替尼等抗 HER2 疗法,按着这样的方式,正在确立针对各亚型的治疗体系,个体化医疗的概念正广泛普及(J Clin Invest. 2011, 121:3797-3803)。另一方面,对于三阴性来说,通常为化学疗法,但现阶段没有有效的治疗方法。另外,对于激素疗法,从一开始就没有治疗效果的患者、获得耐受性的案例也并不少见。

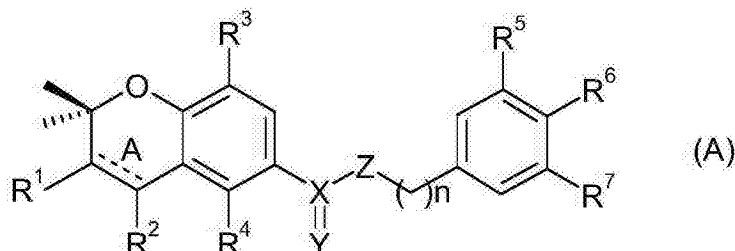
[0004] 有报道称,从分子生物学的分析考虑,在乳腺癌的情况下,磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)通路分子发生高频率的基因变异(Breast Cancer Res. 2011, 13:224)。这些基因变异之中,尤其是 PIK3CA 突变在约 25 % 的乳腺癌中被确认(Chin J Cancer. 2012, 31:327-334)。PIK3CA 是作为 PI3K 的催化单元的 p110alpha 的基因名,在其螺旋结构域和激酶结构域中存在高频率发生突变的热点。这些基因突变导致 PI3K 通路激活时,称为 Akt 的丝氨酸/苏氨酸激酶受到磷酸化而被激活。在 Akt 的下游存在哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)。mTOR 是被鉴定为雷帕霉素的靶的丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞增殖、存活等的调节中担负主要的作用。已知该 PI3K/Akt/mTOR 通路的激活作为促进癌细胞增殖的机制而极为重要(Oncologist. 2011, 16:404-414)。

[0005] 近年来有报道称,作为 2 型糖尿病治疗药的首选药而为人所知的二甲双胍通过将 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)激活从而抑制乳腺癌细胞的增殖(Cancer Res. 2006, 66:10269-10273)。AMPK 是高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,在各种细胞中调节能量代谢,在细胞内通过监控 AMP/ATP 比的变动而作出响应(Annu Rev Biochem. 1998, 67:821-855)。已知利用二甲双胍的 AMPK 活化基于线粒体复合物 I 的抑制作用(Diabetes Metab. 2003, 29(4Pt 2):6S88-94)。由复合物 I 抑制而导致细胞内 ATP 水平下降时,AMP/ATP 比上升,AMP 变构结合于 AMPK,由此激活 AMPK。活化的 AMPK 经由结节硬化复合物 2(TSC2)的磷酸化而抑制 mTOR 的信号(Gene Cells. 2003, 8:65-79)。这被认为是二甲双胍抑制癌细胞增殖的理由之一(Cancer Res 2007, 67:10804-10812)。由以上认为,

复合物 I 抑制剂抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 因此作为该通路活化后的乳腺癌的治疗药有用。

[0006] 作为具有复合物 I 抑制作用的化合物, 已知鱼藤酮 (Rotenone)、吡啶酮 (Pyridaben)、番荔枝内酯 (Bullatacin)、杀粉蝶菌素 A (Piericidin A)、辣椒素 (Capsaicin)、喹唑啉 (Fenazaquin) 等不论天然或非天然的大量化合物, 此外有报道称例如下述式 (A) 的化合物具有复合物 I 抑制作用, 抑制包含乳腺癌细胞在内的各种癌细胞的增殖 (专利文献 1)。

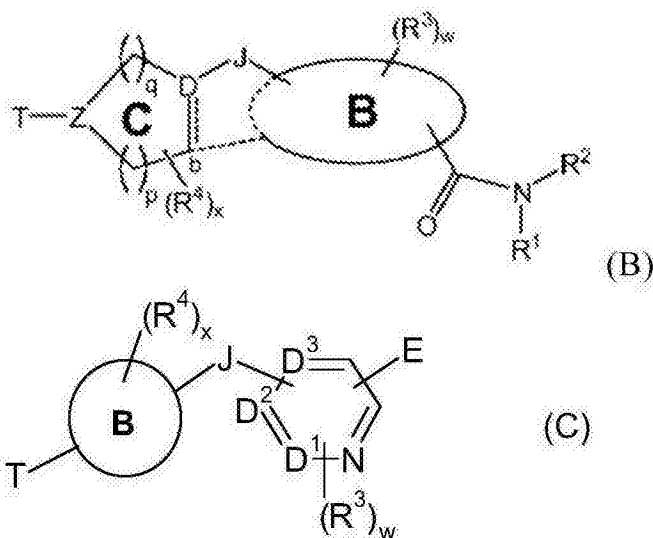
[0007]



[0008] (式中的符号的含义参见该公报)

[0009] 另外, 有报道称, 作为具有 AMPK 活化作用的化合物, 例如下述式 (B) 和 (C) 的化合物具有 AMPK 活化作用, 在 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、心血管疾病等代谢性疾病的治疗等中有用 (分别参见专利文献 2 和专利文献 3)。然而, 该文献中没有下述本发明的式 (I) 的化合物的记载, 而且, 也没有启示对癌症的治疗等的有用性的具体记载。

[0010]



[0011] (式中的符号的含义参见该公报)

[0012] 现有技术文献

[0013] 专利文献

[0014] 专利文献 1 : 国际公开第 W002/20008 号单行本

[0015] 专利文献 2 : 国际公开第 W02009/132136 号单行本

[0016] 专利文献 3 : 国际公开第 W02012/016217 号单行本

发明内容

[0017] 发明所要解决的问题

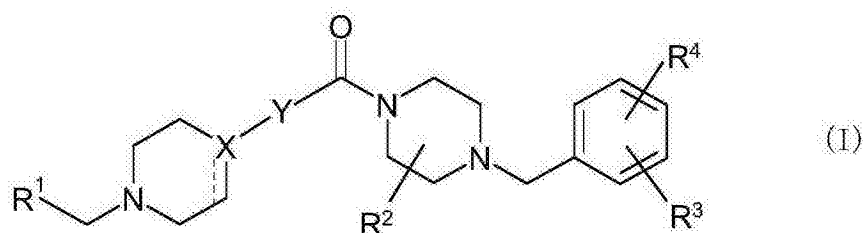
[0018] 提供作为药物组合物、例如乳腺癌治疗用药物组合物的有效成分有用的化合物。

[0019] 用于解决问题的手段

[0020] 本发明人对具有复合物 I 抑制作用和 AMPK 活化作用的化合物进行了深入研究, 结果发现, 本发明的二环式含氮芳香族杂环酰胺化合物具有良好的复合物 I 抑制作用和 AMPK 活化作用, 从而完成了本发明。

[0021] 即, 本发明涉及式 (1) 的化合物或其盐、以及含有式 (1) 的化合物或其盐、和赋形剂的药物组合物。

[0022]



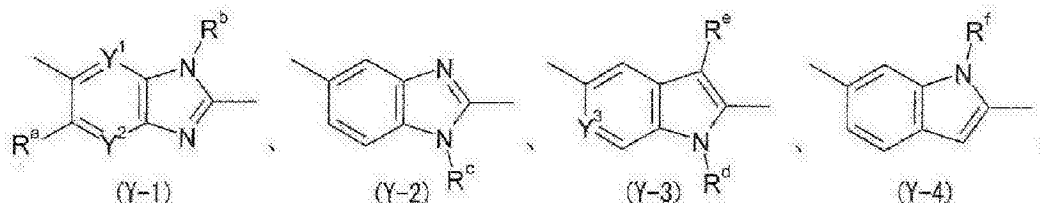
[0023] (式中,

[0024] R^1 为芳基或单环式含氮杂芳基, 所述芳基或单环式含氮杂芳基各自可以被选自由卤素、低级烷基、-O- 低级烷基、卤代低级烷基、-O- 卤代低级烷基、-CN、二甲基氨基和环烷基构成的组中的基团取代;

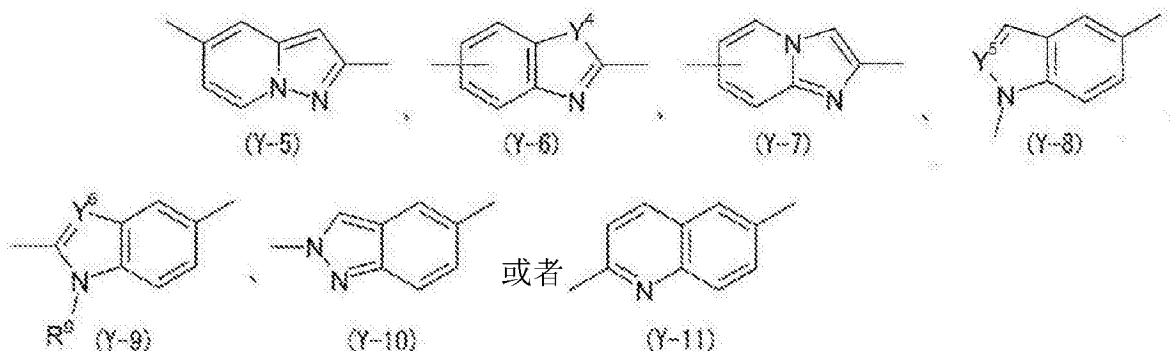
[0025] X 为 CH、N 或 C;

[0026] i) 在 X 为 CH 或 N 的情况下, 为单键, ii) 在 X 为 C 的情况下, 为双键;

[0027] Y 为下述的环基,



[0028]



[0029] 其中,

[0030] Y^1 为 CR^h 或 N,

[0031] Y^2 为 CR^i 或 N,

[0032] 但是, Y^1 和 Y^2 不同时为 N,

[0033] R^a 、 R^h 和 R^i 相同或不同, 为 H 或卤素,

[0034] R^b 为 H 或低级烷基,

[0035] R^c 为低级烷基,

[0036] Y^3 为 CH 或 N,

[0037] R^d 和 R^e 相同或不同,为 H 或低级烷基,

[0038] R^f 为 H 或低级烷基,

[0039] Y^4 为 O 或 S,

[0040] Y^5 为 CH 或 N,

[0041] Y^6 为 CH 或 N,

[0042] R^g 为 H 或低级烷基;

[0043] R^2 为 H 或低级烷基;并且,

[0044] R^3 和 R^4 相同或不同,为 H、卤素、低级烷基、-O- 低级烷基、卤代低级烷基、-O- 卤代低级烷基、环烷基或 -CN,或者 R^3 和 R^4 可以与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯。)

[0045] 需要说明的是,除非另有说明,在本说明书中存在的化学式中的符号也在其它化学式中使用的情况下,相同的符号表示相同的含义。

[0046] 另外,本发明涉及含有式 (I) 的化合物或其盐的乳腺癌治疗用药物组合物。需要说明的是,该药物组合物包含含有式 (I) 的化合物或其盐的乳腺癌治疗剂。

[0047] 另外,本发明涉及式 (I) 的化合物或其盐在制造乳腺癌治疗用药物组合物中的应用、式 (I) 的化合物或其盐在乳腺癌治疗中的应用、用于乳腺癌治疗的式 (I) 的化合物或其盐、以及包括向对象给用有效量的式 (I) 的化合物或其盐的乳腺癌治疗方法。需要说明的是,“对象”是指需要该治疗的人或其它动物,作为某一方式为需要该治疗的人。

[0048] 发明效果

[0049] 本发明人可以确认式 (I) 的化合物或其盐具有良好的复合物 I 抑制作用和 AMPK 活化作用,因此使用作为 PI3K 通路活化后的乳腺癌的、包括人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞在内的几种人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株,对式 (I) 的化合物或其盐的细胞增殖抑制作用和 / 或抗肿瘤作用进行了研究,结果发现,在其中的几种人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株中,其细胞增殖抑制作用和 / 或抗肿瘤作用弱。因此,本发明人进而对这些人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株进行了深入研究,确认在式 (I) 的化合物或其盐表现出强的细胞增殖抑制作用和 / 或强的抗肿瘤作用的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株中 MCT4 未表达,从而着眼于该点。需要说明的是,MCT4 是单羧酸转运蛋白 4(monocarboxylate transporter 4) 的缩写,主要具有将乳酸从细胞内转运至细胞外的作用,在白肌等糖酵解系统亢进的组织中表达高 (J Biol Chem. 2006 ;281:9030-9037)。

[0050] 本发明人为了明确式 (I) 的化合物或其盐表现出强的细胞增殖抑制作用和 / 或强的抗肿瘤活性、与该细胞株中的 MCT4 的表达之间的关系,对于不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株,也研究了式 (I) 的化合物或其盐的细胞增殖抑制作用和 / 或抗肿瘤作用。其结果明确了,在即使不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株中,对于 MCT4 未表达的人乳腺癌细胞株而言,式 (I) 的化合物或其盐也表现出对该细胞的强的细胞增殖抑制作用和 / 或强的抗肿瘤作用。

[0051] 即,式 (I) 的化合物或其盐具有良好的复合物 I 抑制作用和 AMPK 活化作用,可以

用作乳腺癌、尤其是 MCT4 未表达的乳腺癌、特别是 MCT4 未表达的 PIK3CA 突变阳性乳腺癌的治疗剂。

具体实施方式

[0052] 以下, 详细说明本发明。

[0053] 在本说明书中, “低级烷基”是指直链或支链的碳原子数为 1 ~ 6 (下文中缩写为 C_{1-6}) 的烷基, 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、正己基等。作为一个方式, 为 C_{1-4} 烷基, 作为另一方式, 为甲基或乙基。作为再一方式, 为甲基, 作为又一方式, 为乙基。

[0054] “卤素”是指 F、Cl、Br、I。作为一个方式, 为 F。

[0055] “卤代低级烷基”是指被 1 个以上的卤素取代的 C_{1-6} 烷基。作为一个方式, 为被 1 ~ 5 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 作为另一方式, 为三氟甲基或二氟甲基。作为再一方式, 为三氟甲基, 作为又一方式, 为二氟甲基。

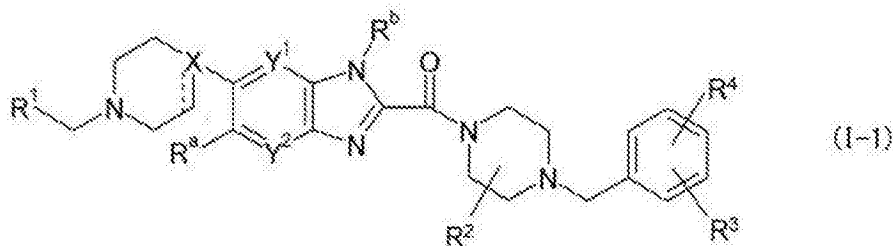
[0056] “环烷基”是指 C_{3-10} 的饱和烃环基, 可以具有桥接。例如为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基等。作为一个方式, 为 C_{3-8} 环烷基, 作为另一方式, 为 C_{3-6} 环烷基, 作为再一方式, 为环丙基。

[0057] “芳基”是指 C_{6-14} 的单环 ~ 三环式芳香族烃环基, 例如为苯基、萘基, 作为另一方式, 为苯基。

[0058] “单环式含氮杂芳基”是指含有 1 ~ 4 个选自 O、S 和 N 中的杂原子的五元或六元单环式芳香族环基之中具有 1 个以上的 N 作为环的构成原子的环基团。例如为吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基等, 作为一个方式, 为吡啶基、吡嗪基、吡唑基或噻二唑基。作为另一方式, 为吡啶基、吡嗪基或吡唑基, 作为再一方式, 为吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。作为又一方式, 为吡啶基。作为再一方式, 为吡嗪基。

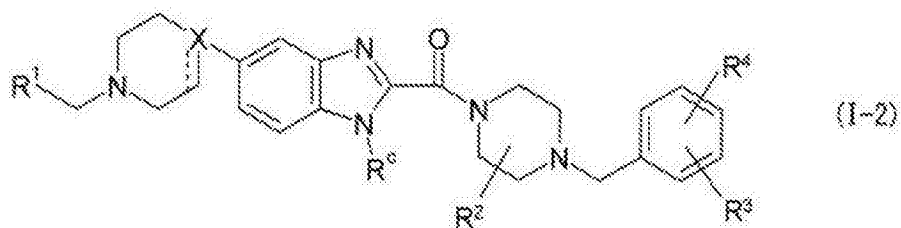
[0059] 式 (I) 中的 -Y- 表示式 (Y-1) 的基团时的式 (I) 的化合物或其盐是指式 (I-1) 的化合物或其盐。

[0060]

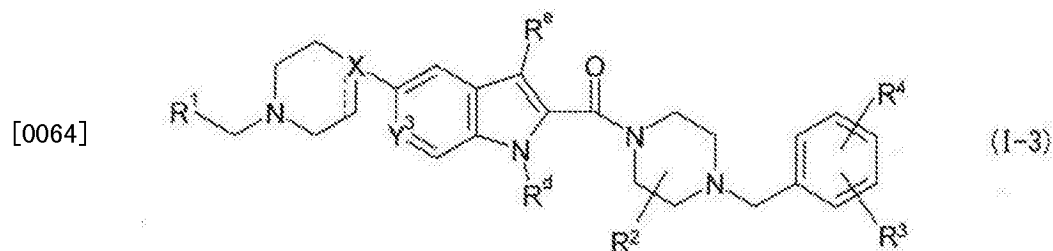


[0061] 式 (I) 中的 -Y- 表示式 (Y-2) 的基团时的式 (I) 的化合物或其盐是指式 (I-2) 的化合物或其盐。

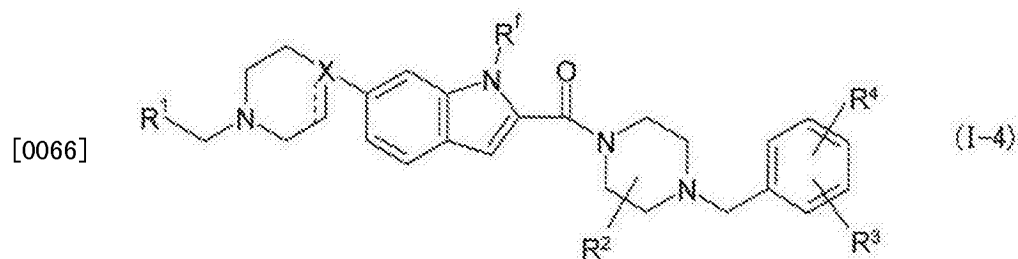
[0062]



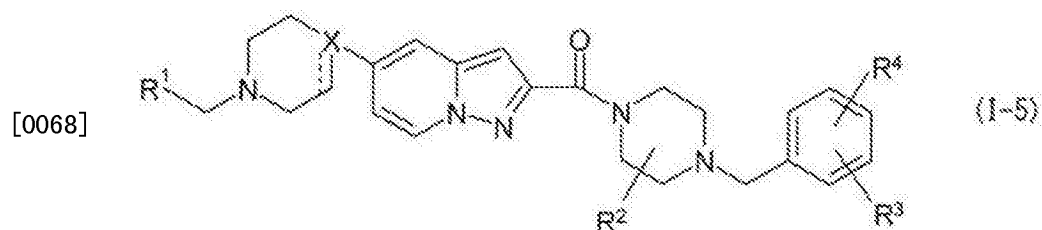
[0063] 式(I)中的-Y-表示式(Y-3)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-3)的化合物或其盐。



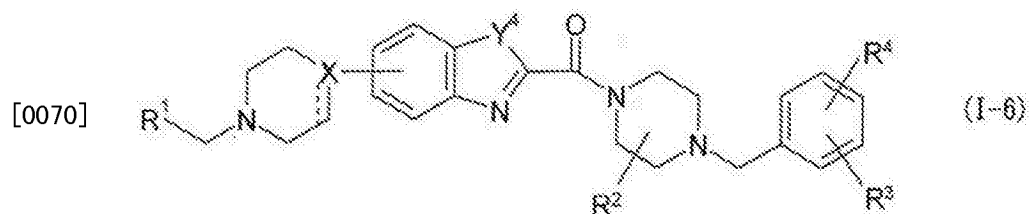
[0065] 式(I)中的-Y-表示式(Y-4)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-4)的化合物或其盐。



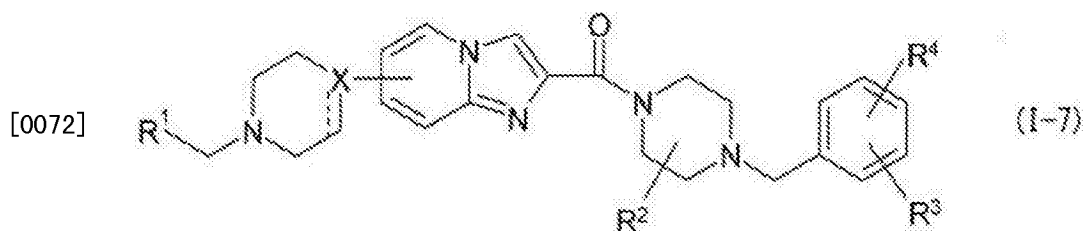
[0067] 式(I)中的-Y-表示式(Y-5)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-5)的化合物或其盐。



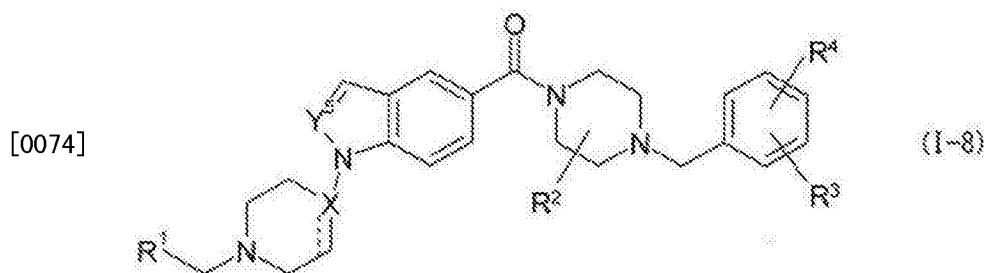
[0069] 式(I)中的-Y-表示式(Y-6)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-6)的化合物或其盐。



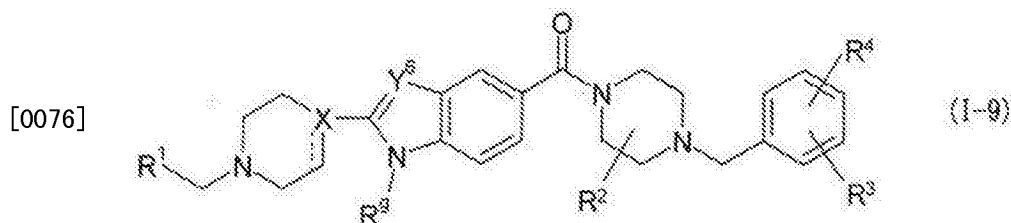
[0071] 式(I)中的-Y-表示式(Y-7)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-7)的化合物或其盐。



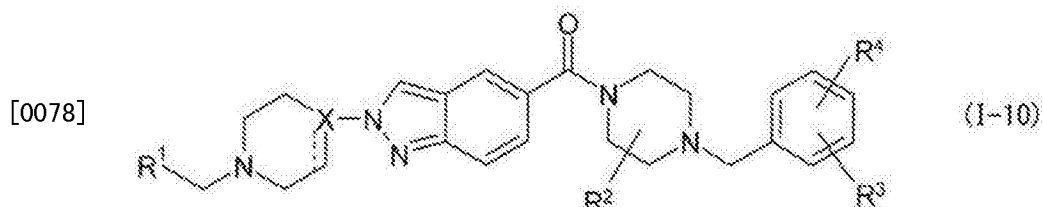
[0073] 式(I)中的-Y-表示式(Y-8)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-8)的化合物或其盐。



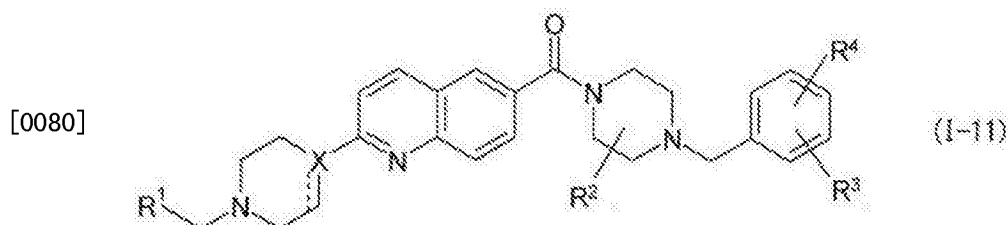
[0075] 式(I)中的-Y-表示式(Y-9)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-9)的化合物或其盐。



[0077] 式(I)中的-Y-表示式(Y-10)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-10)的化合物或其盐。



[0079] 式(I)中的-Y-表示式(Y-11)的基团时的式(I)的化合物或其盐是指式(I-11)的化合物或其盐。



[0081] 本说明书中,“可以被取代”是指未取代、或者具有1~5个取代基。需要说明的是,具有多个取代基时,这些取代基可以相同也可以不同。另外,“MCT4未表达的”细胞是指在基因检测方法(例如FISH(荧光原位杂交法)、PCR(聚合酶链式反应法)等)、信使RNA检测方法(例如RT-PCR(逆转录酶PCR)、ISH(原位杂交法)等)、蛋白质检测方法(例如IHC(免疫组化法)、免疫印迹法等)等方法中,MCT4的表达量与试验例6中所用的MDA-MB-453细

胞、BT-474 细胞或 OCUB-M 细胞、或者试验例 7 中所用的 HCC1500 细胞、ZR-75-30 细胞或 HCC2218 细胞相同的细胞。

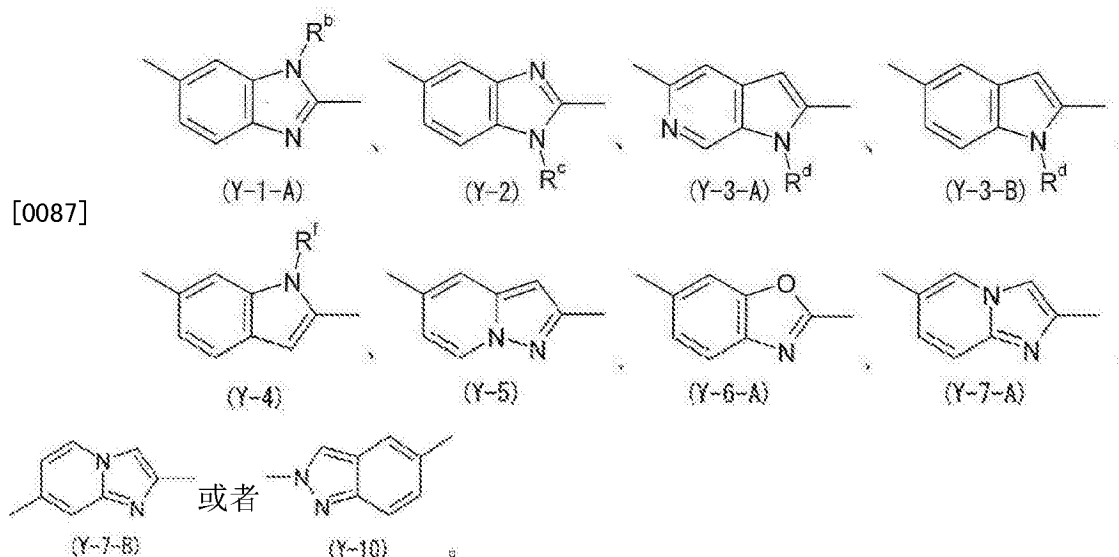
[0082] 式 (I) 的化合物或其盐的某些方式如下所示。

[0083] (1) R^1 为苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡唑基的化合物或其盐, 所述苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡唑基各自可以被选自由低级烷基和 -O- 低级烷基构成的组中的基团取代。作为另一方式, 为 R^1 为苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基的化合物或其盐, 所述苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基各自可以被选自由低级烷基和 -O- 低级烷基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基的化合物或其盐, 所述苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基各自可以被选自由甲基、乙基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡啶基、吡嗪基或嘧啶基的化合物或其盐, 所述吡啶基、吡嗪基或嘧啶基各自可以被选自由甲基、乙基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为吡啶基的化合物或其盐, 所述吡啶基可以被选自由甲基、乙基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡嗪基可以被选自由甲基、乙基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为吡啶基或吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡啶基或吡嗪基各自可以被选自由甲基、乙基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡啶基的化合物或其盐, 所述吡啶基被选自由甲基、乙基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡嗪基被选自由甲基、乙基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡啶基或吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡啶基或吡嗪基各自被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为吡啶基的化合物或其盐, 所述吡啶基被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡嗪基被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。

[0084] (2) X 为 CH 或 N 的化合物或其盐。作为另一方式, 为 X 为 CH 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 X 为 N 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 X 为 C 的化合物或其盐。

[0085] (3) Y 为 (Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-4)、(Y-5)、(Y-6)、(Y-7) 或 (Y-10) 的化合物或其盐。作为另一方式, 为 Y 为 (Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-4) 或 (Y-7) 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 Y 为 (Y-1)、(Y-3)、(Y-4) 或 (Y-7) 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 Y 为 (Y-1)、(Y-3) 或 (Y-4) 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 Y 为 (Y-1) 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 Y 为 (Y-3) 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 Y 为 (Y-4) 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 Y 为 (Y-7) 的化合物或其盐。作为上述以外的式 (I) 的化合物或其盐的方式, 还可以举出下述 (a) ~ (i) 中任一种的化合物或其盐。

[0086] (a) Y 为以下基团的化合物或其盐,



[0088] (b) 上述 (a) 中, R^b 为 H 或甲基、 R^c 为甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0089] (c) Y 为 (Y-1-A)、(Y-2)、(Y-3-B)、(Y-4) 或 (Y-7-B) 的化合物或其盐。

[0090] (d) 上述 (c) 中, R^b 为 H 或甲基、 R^c 为甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0091] (e) 上述 (c) 中, R^b 为 H、 R^c 为甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0092] (f) 上述 (c) 中, R^b 为甲基、 R^c 为甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0093] (g) Y 为 (Y-1-A)、(Y-3-B)、(Y-4) 或 (Y-7-B) 的化合物或其盐。

[0094] (h) 上述 (g) 中, R^b 为 H 或甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0095] (i) 上述 (g) 中, R^b 为 H、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0096] (j) 上述 (g) 中, R^b 为甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0097] (k) Y 为 (Y-1-A)、(Y-3-B) 或 (Y-4) 的化合物或其盐。

[0098] (l) 上述 (k) 中, R^b 为 H 或甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0099] (m) 上述 (k) 中, R^b 为 H、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0100] (n) 上述 (k) 中, R^b 为甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0101] (o) Y 为 (Y-1-A) 的化合物或其盐。

[0102] (p) 上述 (o) 中, R^b 为 H 或甲基的化合物或其盐。

[0103] (q) 上述 (o) 中, R^b 为 H 的化合物或其盐。

[0104] (r) 上述 (o) 中, R^b 为甲基的化合物或其盐。

[0105] (s) Y 为 (Y-3-B) 的化合物或其盐。

[0106] (t) 上述 (s) 中, R^d 为甲基的化合物或其盐。

[0107] (u) Y 为 (Y-4) 的化合物或其盐。

[0108] (v) 上述 (u) 中, R^f 为甲基的化合物或其盐。

[0109] (w) Y 为 (Y-7-B) 的化合物或其盐。

[0110] (4) R^2 为 H 的化合物或其盐。

[0111] (5) R^3 为 H 或卤素的化合物或其盐。作为另一方式, 为 R^3 为 H 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^3 为卤素的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^3 为 H 或 F 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^3 为 F 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^3 为 H 或 2-F 的化合物或其盐 (需要说明的是, R^3 为 2-F 的化合物是指 R^3 所键合的苯基的 2 位上具有 F 的化合物)。

作为再一方式,为 R^3 为 2-F 的化合物或其盐。

[0112] (6) R^4 为卤代低级烷基、-O- 低级烷基或 -CN 的化合物或其盐。作为另一方式,为 R^4 为卤代低级烷基的化合物或其盐。作为再一方式,为 R^4 为 -O- 低级烷基的化合物或其盐。作为又一方式,为 R^4 为 -CN 的化合物或其盐。作为再一方式,为 R^4 为三氟甲基、二氟甲基、甲氧基或 -CN 的化合物或其盐。作为又一方式,为 R^4 为三氟甲基、甲氧基或 -CN 的化合物或其盐。作为再一方式,为 R^4 为三氟甲基或 -CN 的化合物或其盐。作为又一方式,为 R^4 为三氟甲基的化合物或其盐。作为再一方式,为 R^4 为 4- 三氟甲基、4- 甲氧基或 4-CN 的化合物或其盐。作为又一方式,为 R^4 为 4- 三氟甲基或 4-CN 的化合物或其盐。作为再一方式,为 R^4 为 4-CN 的化合物或其盐。作为又一方式,为 R^4 为 4- 三氟甲基的化合物或其盐。

[0113] (7) R^3 为 H 或卤素且 R^4 为卤代低级烷基、-O- 低级烷基或 -CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2- 二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯的化合物或其盐。作为另一方式,为 R^3 为 H 或 F 且 R^4 为三氟甲基、甲氧基或 -CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2- 二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯的化合物或其盐。作为再一方式,为 R^3 为 H 或 2-F 且 R^4 为 4- 三氟甲基、4- 甲氧基或 4-CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2- 二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯的化合物或其盐。作为又一方式,为 R^3 为 H 或 2-F 且 R^4 为 4- 三氟甲基或 4-CN 的化合物或其盐。作为再一方式,为 R^3 为 H 或 2-F 且 R^4 为 4- 三氟甲基的化合物或其盐。作为又一方式,为 R^3 为 H 且 R^4 为 4- 三氟甲基或 4-CN 的化合物或其盐。作为再一方式,为 R^3 为 H 且 R^4 为 4- 三氟甲基的化合物或其盐。作为又一方式,为 R^3 为 H 且 R^4 为 4-CN 的化合物或其盐。

[0114] (8) 上述 (1) ~ (7) 记载的各基团的任一方式之中不矛盾的任意二个以上的组合的化合物或其盐。

[0115] 作为上述 (8) 所述的组合,具体来说,可以举出例如以下的方式。

[0116] (9) R^2 为 H 且 X 为 CH 的化合物或其盐。

[0117] (10) Y 为 (Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-4)、(Y-5)、(Y-6)、(Y-7) 或 (Y-10) 的 (9) 所述的化合物或其盐。

[0118] (11) Y 为 (Y-1-A)、(Y-2)、(Y-3-A)、(Y-3-B)、(Y-4)、(Y-5)、(Y-6-A)、(Y-7-A)、(Y-7-B) 或 (Y-10) 的 (9) 所述的化合物或其盐。

[0119] (12) R^b 为 H 或甲基、 R^c 为甲基、 R^d 为甲基、 R^f 为甲基的 (11) 所述的化合物或其盐。

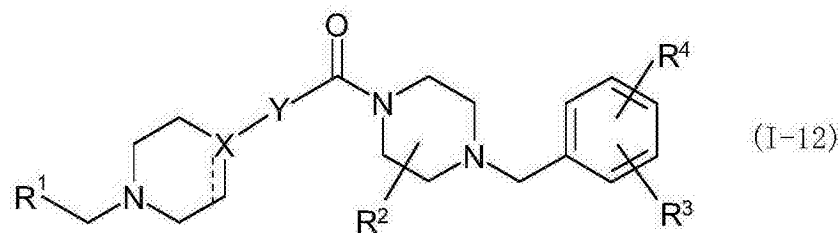
[0120] (13) R^3 为 H 或卤素且 R^4 为卤代低级烷基、-O- 低级烷基或 -CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2- 二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯的 (12) 所述的化合物或其盐。

[0121] (14) R^1 为苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡唑基的 (13) 所述的化合物或其盐, 所述苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡唑基各自可以被选自由低级烷基和 -O- 低级烷基构成的组中的基团取代。

[0122] 需要说明的是, 上述的式 (I-1) ~ 式 (I-11) 的化合物或其盐各自是式 (I) 的化合物或其盐的另一方式。

[0123] 另外, 作为式 (I) 的化合物或其盐的另一方式, 为下述式 (I-12) 的化合物或其盐。

[0124]



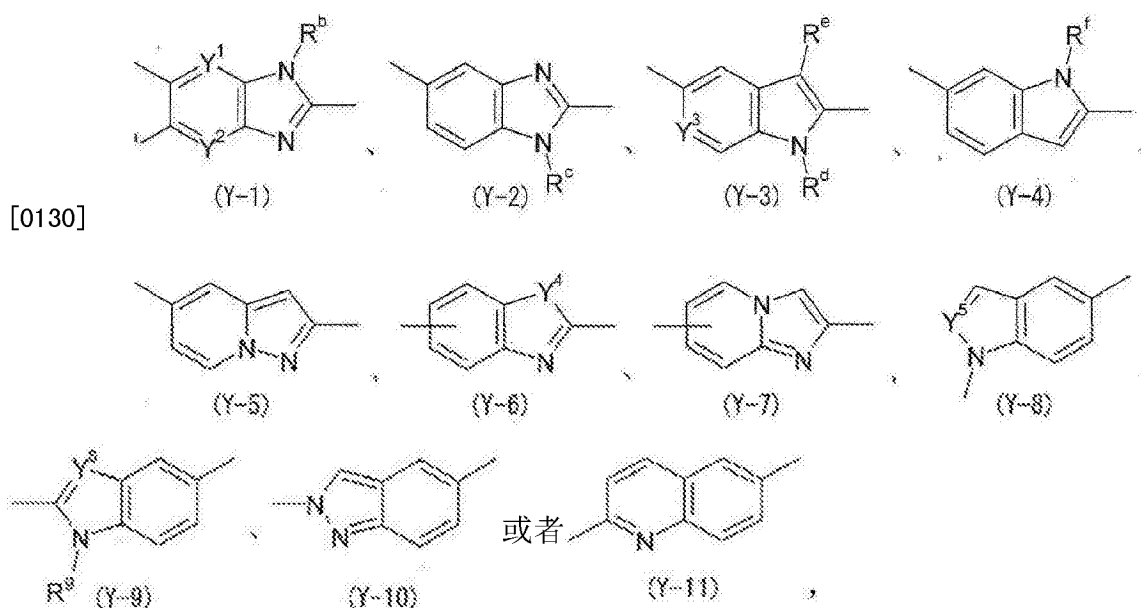
[0125] (式中,

[0126] R^1 为芳基或单环式含氮杂芳基,所述芳基或单环式含氮杂芳基各自可以被选自由低级烷基、-O- 低级烷基和环烷基构成的组中的基团取代;

[0127] X 为 CH、N 或 C;

[0128] i) 在 X 为 CH 或 N 的情况下, 为单键, ii) 在 X 为 C 的情况下, 为双键;

[0129] Y 为下述的环基,



[0131] 其中,

[0132] Y^1 为 CR^h 或 N,

[0133] Y^2 为 CR^i 或 N,

[0134] 但是, Y^1 与 Y^2 不同时为 N,

[0135] R^a 、 R^b 和 R^i 相同或不同,为 H 或卤素,

[0136] R^b 为 H 或低级烷基、

[0137] R^c 为低级烷基、

[0138] Y^3 为 CH 或 N,

[0139] R^d 和 R^e 相同或不同,为 H 或低级烷基,

[0140] R^f 为 H 或低级烷基、

[0141] Y^4 为 O 或 S,

[0142] Y^5 为 CH 或 N,

[0143] Y^6 为 CH 或 N,

[0144] R^g 为 H 或低级烷基;

[0145] R^2 为 H 或低级烷基 ; 并且,

[0146] R^3 和 R^4 相同或不同, 为 H、卤素、卤代低级烷基或 $-\text{CN}$, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2- 二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯。)

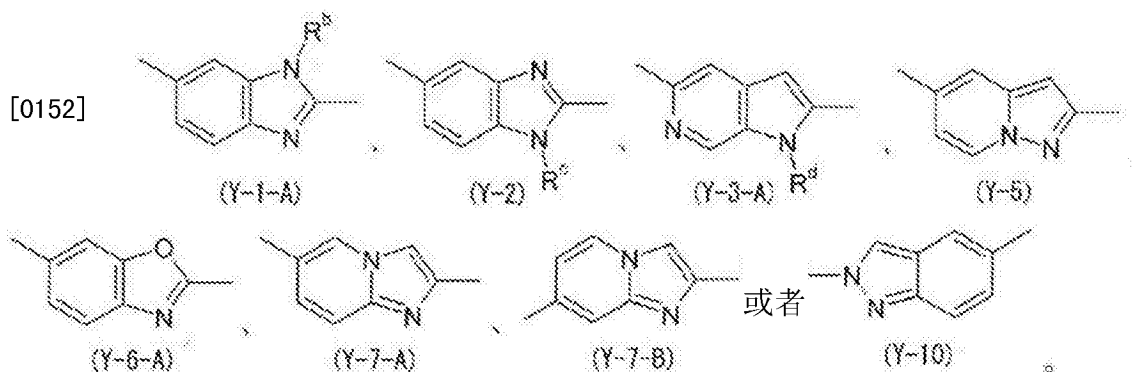
[0147] 式 (I-12) 的化合物或其盐的某些方式如下所示。

[0148] (1) R^1 为苯基、吡啶基、吡嗪基或吡啶基的化合物或其盐, 所述苯基、吡啶基、吡嗪基或吡啶基各自可以被选自由低级烷基和 $-O-$ 低级烷基构成的组中的基团取代。作为另一方式, 为 R^1 为苯基、吡啶基或吡嗪基的化合物或其盐, 所述苯基、吡啶基或吡嗪基各自可以被选自由低级烷基和 $-O-$ 低级烷基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为苯基、吡啶基或吡嗪基的化合物或其盐, 所述苯基、吡啶基或吡嗪基各自可以被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。另外, 作为又一方式, 为 R^1 为吡啶基或吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡啶基或吡嗪基各自可以被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为吡啶基的化合物或其盐, 所述吡啶基可以被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡嗪基可以被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为吡啶基或吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡啶基或吡嗪基各自被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡啶基的化合物或其盐, 所述吡啶基被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡嗪基被选自由甲基、甲氧基和乙氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡啶基或吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡啶基或吡嗪基各自被选自由甲基和甲氧基构成的组中的基团取代。作为再一方式, 为 R^1 为吡啶基的化合物或其盐, 所述吡啶基被选自由甲基和甲氧基构成的组中的基团取代。作为又一方式, 为 R^1 为吡嗪基的化合物或其盐, 所述吡嗪基被选自由甲基和甲氧基构成的组中的基团取代。

[0149] (2) X 为 CH 或 N 的化合物或其盐。作为另一方式, 为 X 为 CH 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 X 为 N 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 X 为 C 的化合物或其盐。

[0150] (3) Y 为 (Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-5)、(Y-6)、(Y-7) 或 (Y-10) 的化合物或其盐。作为另一方式, 为 Y 为 (Y-1) 或 (Y-7) 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 Y 为 (Y-1) 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 Y 为 (Y-7) 的化合物或其盐。作为上述以外的式 (I) 的化合物或其盐的方式, 还可以举出下述 (a) ~ (i) 中的任一种的化合物或其盐。

[0151] (a) Y 为以下基团的化合物或其盐,



[0153] (b) 上述 (a) 中, R^b 为 H 或甲基、 R^c 为甲基、 R^d 为甲基的化合物或其盐。

[0154] (c) Y 为 (Y-1-A) 或 (Y-7-B) 的化合物或其盐。

- [0155] (d) 上述 (c) 中, R^b 为 H 的化合物或其盐。
- [0156] (e) 上述 (c) 中, R^b 为甲基的化合物或其盐。
- [0157] (f) Y 为 (Y-1-A) 的化合物或其盐。
- [0158] (g) 上述 (f) 中, R^b 为 H 的化合物或其盐。
- [0159] (h) 上述 (f) 中, R^b 为甲基的化合物或其盐。
- [0160] (i) Y 为 (Y-7-B) 的化合物或其盐。
- [0161] (4) R^2 为 H 的化合物或其盐。
- [0162] (5) R^3 为 H 或卤素的化合物或其盐。作为另一方式, 为 R^3 为 H 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^3 为卤素的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^3 为 H 或 F 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^3 为 F 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^3 为 H 或 2-F 的化合物或其盐 (需要说明的是, R^3 为 2-F 的化合物是指 R^3 所键合的苯基的 2 位上具有 F 的化合物)。作为再一方式, 为 R^3 为 2-F 的化合物或其盐。
- [0163] (6) R^4 为卤代低级烷基或 -CN 的化合物或其盐。作为另一方式, 为 R^4 为卤代低级烷基的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^4 为 -CN 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^4 为三氟甲基、二氟甲基或 -CN 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^4 为三氟甲基或 -CN 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^4 为三氟甲基的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^4 为 4-三氟甲基或 4-CN 的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^4 为 4-CN 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^4 为 4-三氟甲基的化合物或其盐。
- [0164] (7) R^3 为 H 或卤素且 R^4 为卤代低级烷基或 -CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2-二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯的化合物或其盐。作为另一方式, 为 R^3 为 H 或 F 且 R^4 为三氟甲基或 -CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2-二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^3 为 H 或 2-F 且 R^4 为 4-三氟甲基或 4-CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2-二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^3 为 H 或 2-F 且 R^4 为 4-三氟甲基或 4-CN 的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^3 为 H 或 2-F 且 R^4 为 4-三氟甲基的化合物或其盐。作为又一方式, 为 R^3 为 H 且 R^4 为 4-三氟甲基的化合物或其盐。作为再一方式, 为 R^3 为 H 且 R^4 为 4-CN 的化合物或其盐。
- [0165] (8) 上述 (1) ~ (7) 记载的各基团的任一方式之中不矛盾的任意二个以上的组合的化合物或其盐。
- [0166] 作为上述 (8) 所述的组合, 具体来说, 可以举出例如以下的方式。
- [0167] (9) R^2 为 H、X 为 CH 的化合物或其盐。
- [0168] (10) Y 为 (Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-5)、(Y-6)、(Y-7) 或 (Y-10) 的 (9) 所述的化合物或其盐。
- [0169] (11) Y 为 (Y-1-A)、(Y-2)、(Y-3-A)、(Y-5)、(Y-6-A)、(Y-7-A)、(Y-7-B) 或 (Y-10) 的 (10) 所述的化合物或其盐。
- [0170] (12) R^b 为 H 或甲基、 R^c 为甲基、 R^d 为甲基的 (11) 所述的化合物或其盐。
- [0171] (13) R^3 为 H 或卤素且 R^4 为卤代低级烷基或 -CN, 或者 R^3 和 R^4 与 R^3 和 R^4 所键合的苯环成为一体而形成 2, 2-二氟 -1, 3- 苯并二氧杂环戊烯的 (12) 所述的化合物或其盐。
- [0172] (14) R^1 为苯基、吡啶基、吡嗪基或吡唑基的 (13) 所述的化合物或其盐, 所述苯基、

吡啶基、吡嗪基或吡唑基各自可以被选自由低级烷基和 -O- 低级烷基构成的组中的基团取代。

[0173] 作为本发明中包含的具体化合物的例子,作为某种方式,可以举出“化合物组 G1 的化合物”或它们的盐。作为另一方式,可以举出“化合物组 G2 的化合物”或它们的盐。

[0174] “化合物组 G1 的化合物”:

[0175] (5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0176] (5-{1-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0177] (6-{1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0178] (7-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0179] 4-({4-[(5-{1-[(5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基}甲基)苯甲腈、

[0180] 4-({4-[(6-{1-[(5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基}甲基)苯甲腈、

[0181] 4-({4-[(5-{1-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-吡啶-2-基)羰基]哌嗪-1-基}甲基)苯甲腈、

[0182] {6-[1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0183] (6-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0184] (5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0185] 4-({4-[(6-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)羰基]哌嗪-1-基}甲基)苯甲腈、

[0186] (6-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0187] {4-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基]哌嗪-1-基}{6-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基}甲酮、

[0188] {4-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}{6-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基}甲酮、

[0189] (5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0190] (5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0191] (5-{1-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0192] (2-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-2H-吡唑-5-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、和

[0193] (2-{1-[(5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-2H-吡唑-5-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮。

[0194] “化合物组 G2 的化合物”：

[0195] (5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0196] (5-{1-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0197] (6-{1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0198] (7-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮、

[0199] 4-({4-[(5-{1-[(5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-吡唑-2-基)羰基]哌嗪-1-基}甲基)苯甲腈、

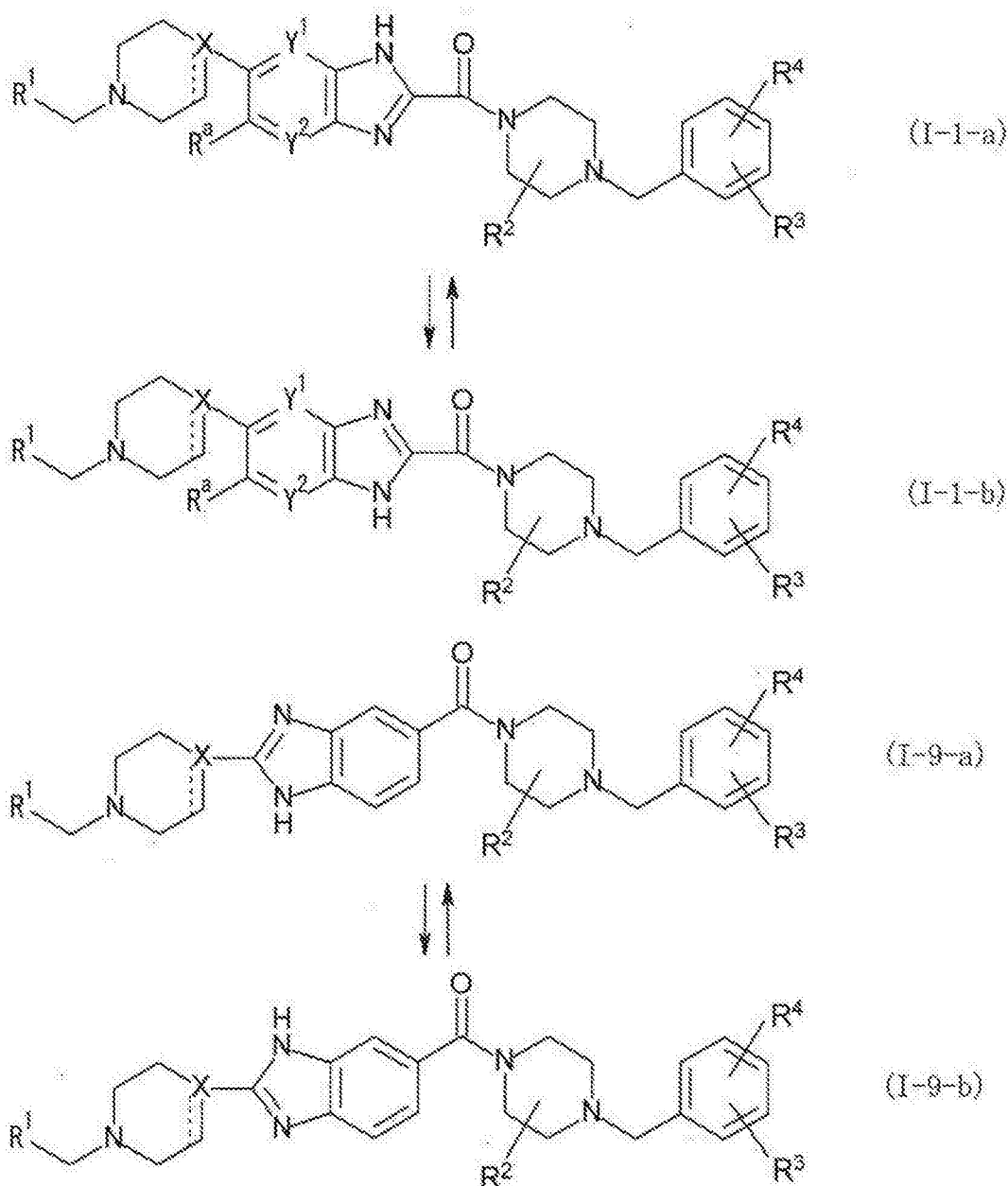
[0200] 4-({4-[(6-{1-[(5-乙氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-吡唑-2-基)羰基]哌嗪-1-基}甲基)苯甲腈、和

[0201] 4-({4-[(5-{1-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1-甲基-1H-吡唑-2-基)羰基]哌嗪-1-基}甲基)苯甲腈。

[0202] 式(I)的化合物中,根据取代基的种类,可能存在互变异构体、几何异构体。本说明书中,式(I)的化合物有时仅以异构体的一种形式进行记载,但是本发明也包含异构体,还包含对异构体进行分离而得到的物质、或者它们的混合物。

[0203] 具体来说,在上述式(I-1)中 R^b 为H的情况下、和式(I-9)中 Y^6 为N且 R^e 为H的情况下,可能存在如下述式所示的互变异构体。本说明书中,虽然为了方便起见而使用了任一种的表述,但本发明还包含任意的互变异构体。

[0204]



[0205] 另外,式(I)的化合物中有时具有不对称碳原子、轴不对称性,可能存在基于此的光学异构体。本发明也包含对式(I)的化合物的光学异构体进行分离而得到的物质、或者这些物质的混合物。

[0206] 此外,本发明还包含式(I)所示的化合物的在制药学上容许的前药。在制药学上容许的前药是指具有通过溶剂分解或在生理学条件下能够转换为氨基、羟基、羧基等的基团的化合物。作为形成前药的基团,可以举出例如 Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)、在“药品的开发”(广川书店、1990年)第7卷分子设计 163-198 中记载的基团。

[0207] 另外,式(I)的化合物的盐是指式(I)的化合物的制药学上容许的盐,根据取代基的种类,有时形成酸加成盐或与碱的盐。具体来说,可以举出:与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸、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、二甲基苯甲酰酒石酸、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、铝等无机碱、甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸、鸟氨酸等有机碱的盐;与乙酰亮氨酸等各种氨基酸和氨基酸衍生

物的盐或铵盐；等等。

[0208] 此外,本发明也包括式(I)的化合物及其盐的各种水合物或溶剂合物、以及多晶型物质。另外,本发明还包含用各种放射性或非放射性同位素标记的化合物。

[0209] (制造方法)

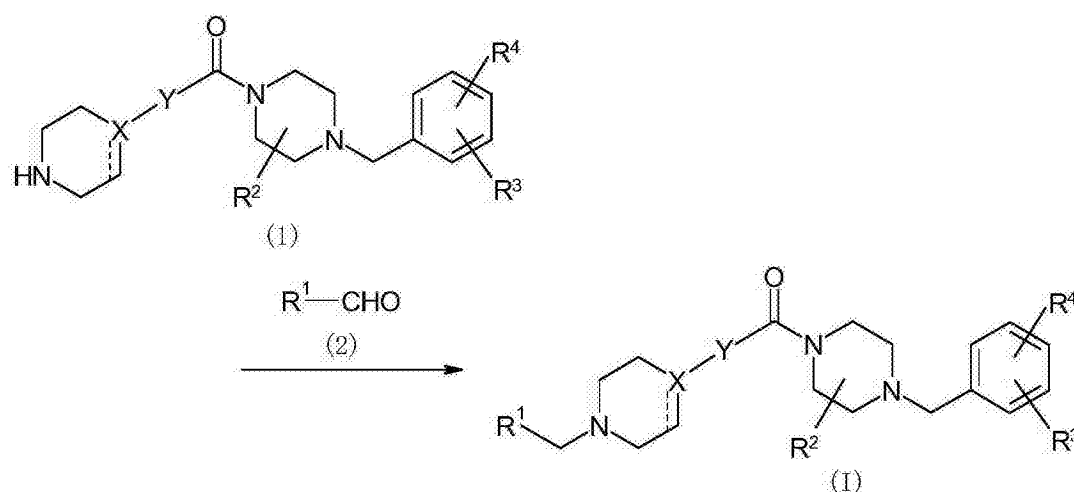
[0210] 式(I)的化合物及其盐可以利用基于其基础结构或取代基种类的特征,应用各种公知的合成方法进行制造。此时,根据官能团的种类,有时将该官能团在从原料至中间体的阶段中预先置换成适当的保护基团(能够容易地转化为该官能团的基团)在制造技术上是有效的。作为这样的保护基团,可以列举例如伍斯(P. G. M. Wuts)和格林(T. W. Greene)著的“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)”中所记载的保护基团等,根据这些的反应条件适当选用即可。在这样的方法中,将该保护基团导入并进行反应后,根据需要将保护基团除去,由此可以得到所期望的化合物。

[0211] 另外,式(I)的化合物的前药可以通过与上述保护基团同样地在从原料至中间体的阶段中引入特定的基团、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。

[0212] 以下,对式(I)的化合物的代表性的制造方法进行说明。各制法也可以参考该说明所附的参考文献进行。需要说明的是,本发明的制造方法不限于以下所示的例子。

[0213] (第1制法)

[0214]



[0215] 式(I)的化合物可以通过化合物(1)与化合物(2)的反应而得到。

[0216] 在该反应中,使用等量或者一方过量的化合物(1)和化合物(2),将它们的混合物在还原剂存在下在对反应为惰性的溶剂中在 -45°C ~加热回流下、优选为 0°C ~室温通常搅拌0.1小时~5天。作为在此所用的溶剂的例子,没有特别限定,可以举出甲醇、乙醇等醇类;乙醚、四氢呋喃(THF)、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类;以及它们的混合物。作为还原剂,可以举出氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠等。有时优选在分子筛等脱水剂、或者乙酸、盐酸、异丙醇钛(IV)络合物等酸的存在下进行反应。

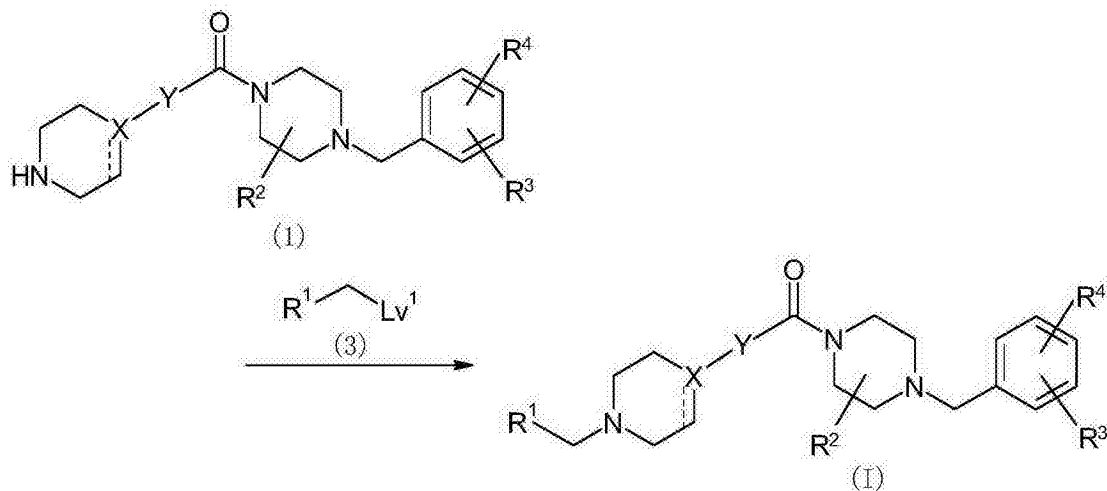
[0217] [文献]

[0218] A. R. Katritzky 和 R. J. K. Taylor 著,“Comprehensive Organic Functional Group Transformations II”,第2卷,Elsevier Pergamon,2005年

[0219] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”14卷(2005年)(丸善)

[0220] (第2制法)

[0221]



[0222] (式中, Lv^1 表示离去基团。)

[0223] 式(I)的化合物可以通过化合物(1)与化合物(3)的反应而得到。此处, Lv^1 的离去基团的例子包含卤素、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等。

[0224] 在该反应中, 通常使用等量或者一方过量的化合物(1)和化合物(3), 将它们的混合物在对反应为惰性的溶剂中或在无溶剂条件下、在冷却下~加热回流下、优选为 $0^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 通常搅拌 0.1 小时~5 天。作为在此所用的溶剂的例子, 没有特别限定, 可以举出苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类; 乙醚、四氢呋喃 (THF)、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷等醚类; 二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类; N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈和它们的混合物。在三乙胺、N, N-二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉等有机碱、或者碳酸钾、碳酸钠或氢氧化钾等无机碱的存在下进行反应有时在使反应顺利进行方面有利。

[0225] [文献]

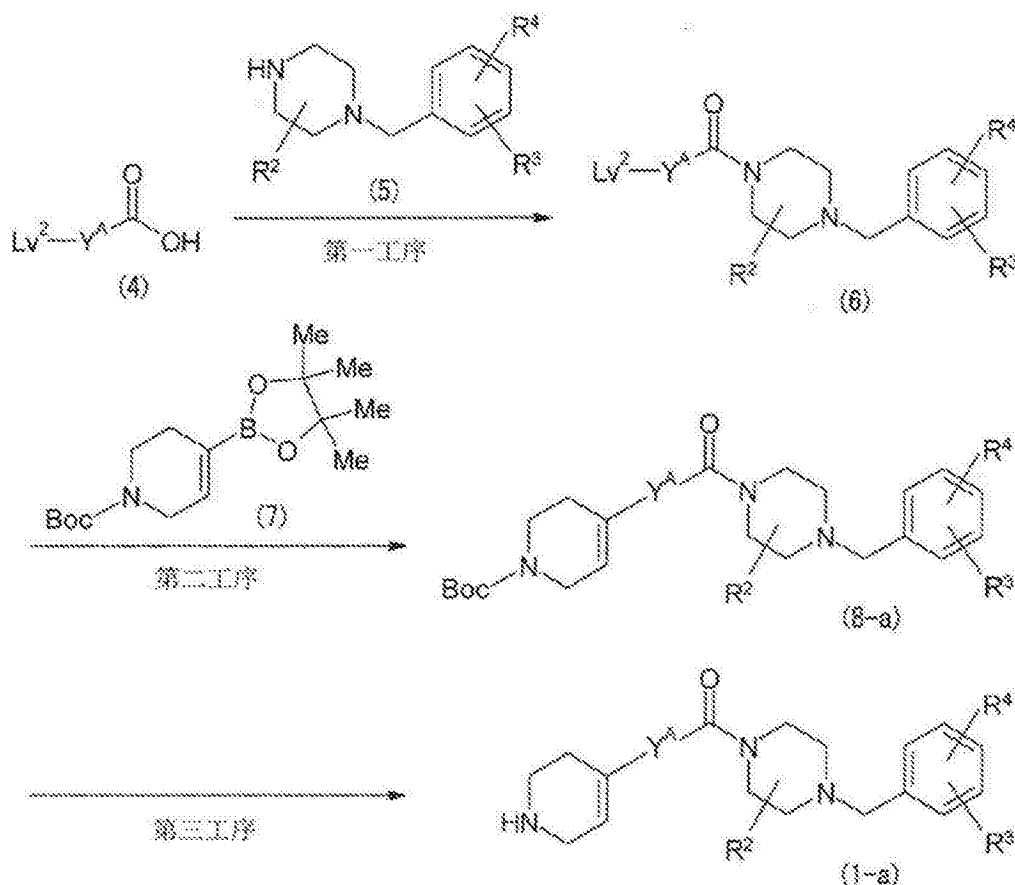
[0226] S. R. Sandler 和 W. Karo 著, “Organic Functional Group Preparations”, 第 2 版, 第 1 卷, Academic Press Inc., 1991 年

[0227] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”14卷(2005年)(丸善)

[0228] 上述制造方法中的原料化合物例如可以使用下述的方法、后述的制造例中所述的方法、公知的方法或者这些方法的改进方法来制造。

[0229] (原料合成 1-1)

[0230]



[0231] (式中, Y^A 是指式(I)的化合物中的Y中由构成环的C原子与X键合的基团, Lv^2 是指与 Y^A 的构成环的C原子键合的离去基团, Me表示甲基, Boc表示叔丁氧基羰基。以下相同。)

[0232] 本制法是制造第1制法和第2制法的原料化合物(1)中X与构成Y的环的C原子键合且X为C的化合物(1-a)的方法。此处, Lv^2 的离去基团的例子包括含卤素、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基等。

[0233] (第一工序)

[0234] 本工序是通过化合物(4)与化合物(5)的酰胺化反应来得到化合物(6)的工序。

[0235] 在该反应中,使用等量或一方过量的化合物(4)和化合物(5),将它们的混合物在缩合剂的存在下在对反应为惰性的溶剂中、在冷却下~加热下、优选为 $-20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 通常搅拌0.1小时~5天。作为在此所用的溶剂的例子,没有特别限定,可以举出苯、甲苯或二甲苯等芳香族烃类;二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等卤代烃类;乙醚、四氢呋喃(THF)、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷等醚类;N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈或水、和它们的混合物。作为缩合剂的例子,可以举出N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺或其盐酸盐、二环己基碳二亚胺、1,1'-羰基二咪唑、叠氮磷酸二苯酯、三氯氧磷,但不限于此。使用添加剂(例如1-羟基苯并三唑)有时对于反应而言是优选的。在三乙胺、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有时在使反应顺利进行方面有利。

[0236] 另外,也可以使用将羧酸(4)转化为反应性衍生物后使其与胺(5)反应的方法。作为羧酸的反应性衍生物的例子,可以举出与三氯氧磷、亚硫酸氯等卤化剂反应而得到的酰

卤、与氯甲酸异丁酯等反应而得到的混合酸酐、与 1-羟基苯并三唑等缩合而得到的活性酯等。这些反应性衍生物与化合物 (5) 的反应在卤代烃类、芳香族烃类、醚类等对反应为惰性的溶剂中在冷却下~加热下、优选为 $-20^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 下进行,在三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉等有机碱的存在下进行反应有时在使反应顺利进行方面有利。

[0237] [文献]

[0238] S.R.Sandler 和 W.Karo 著,“Organic Functional Group Preparations”,第 2 版,第 1 卷,Academic Press Inc.,1991 年

[0239] 日本化学会编“实验化学讲座(第 5 版)”16 卷(2005 年)(丸善)

[0240] (第二工序)

[0241] 本工序是通过化合物 (6) 与化合物 (7) 的偶联反应来得到化合物 (8-a) 的工序。

[0242] 在该反应中,使用等量或者一方过量的化合物 (6) 和 (7),将它们的混合物在对反应为惰性的溶剂中在碱和钯催化剂的存在下在室温~加热回流下通常搅拌 0.1 小时~5 天,由此进行反应。本反应优选在惰性气体气氛下进行。作为在此所用的溶剂的例子,没有特别限定,可以举出苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;乙醚、四氢呋喃 (THF)、二氧杂环己烷、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;甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇等醇类;N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲亚砜、水以及它们的混合溶剂。作为碱,优选为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠等无机碱。作为钯催化剂,优选为四(三苯基膦)钯、二(三苯基膦)二氯化钯、氯化钯-1,1'-二(二苯基膦)二茂铁、二氯双[二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦]钯等。

[0243] [文献]

[0244] A.d.Meijere 和 F.Diederich 编,“Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”,第 1 版,VCH Publishers Inc.,1997 年

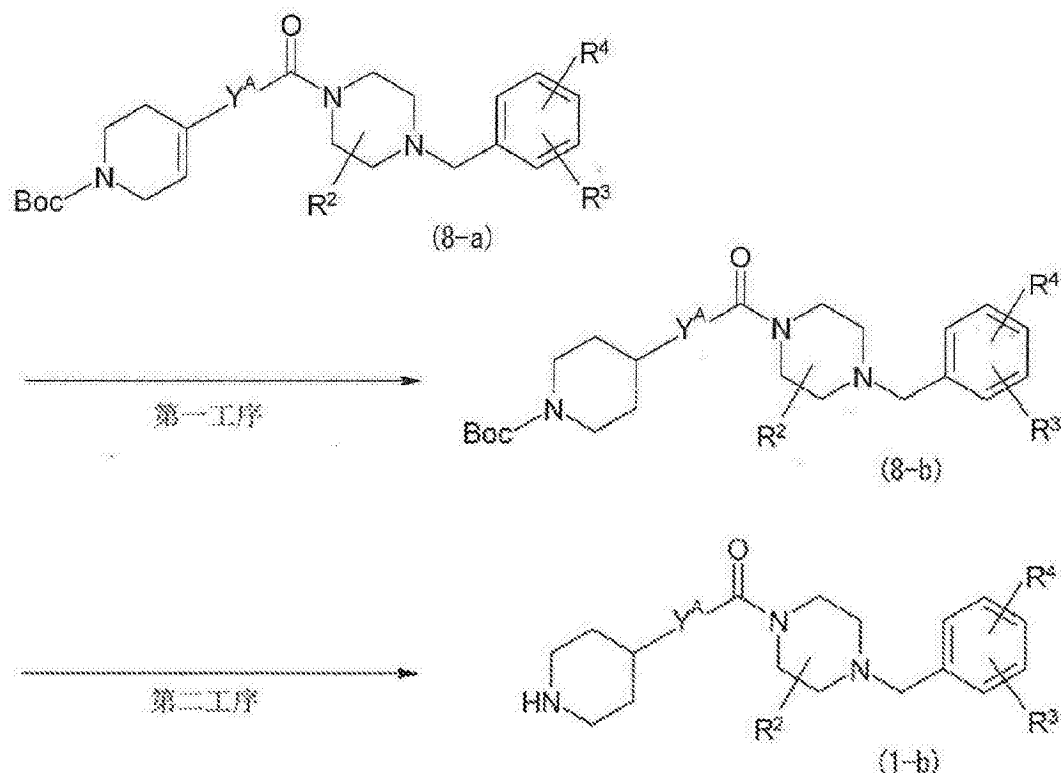
[0245] 日本化学会编“实验化学讲座(第 5 版)”13 卷(2005 年)(丸善)

[0246] (第三工序)

[0247] 本工序是通过将化合物 (8-a) 供于脱 Boc 反应来得到化合物 (1-a) 的工序。本反应例如可以利用前述的伍斯 (P.G.M.Wuts) 和格林 (T.W.Greene) 著的“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第 4 版,2006 年)”中记载的方法进行。

[0248] (原料合成 1-2)

[0249]



[0250] 本制法是制造在第1制法和第2制法的原料化合物(1)中X与构成Y的环的C原子键合且X为CH的化合物(1-b)的方法。

[0251] (第一工序)

[0252] 本工序是通过将化合物(8-a)供于加氢反应来得到化合物(8-b)的工序。

[0253] 在该反应中,在氢气气氛下在对反应为惰性的溶剂中在金属催化剂的存在下对化合物(8-a)通常搅拌1小时~5天。该反应通常在冷却下~加热下、优选为室温~60℃下进行。作为在此所用的溶剂的例子,没有特别限定,可以举出甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类;乙醚、四氢呋喃(THF)、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷等醚类;水、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜以及它们的混合物。作为金属催化剂,优选使用钯碳、钯黑、氢氧化钯等钯催化剂;铂板、氧化铂等铂催化剂;还原镍、雷尼镍等镍催化剂;(三苯基膦)氯化铑等铑催化剂;还原铁等铁催化剂等。也可以使用相对于化合物(8-a)为等量~过量的甲酸或甲酸铵作为氢源来代替氢气。

[0254] [文献]

[0255] M.Hudlicky 著,“Reductions in Organic Chemistry, 第二版(ACS Monograph: 188)”,ACS,1996年

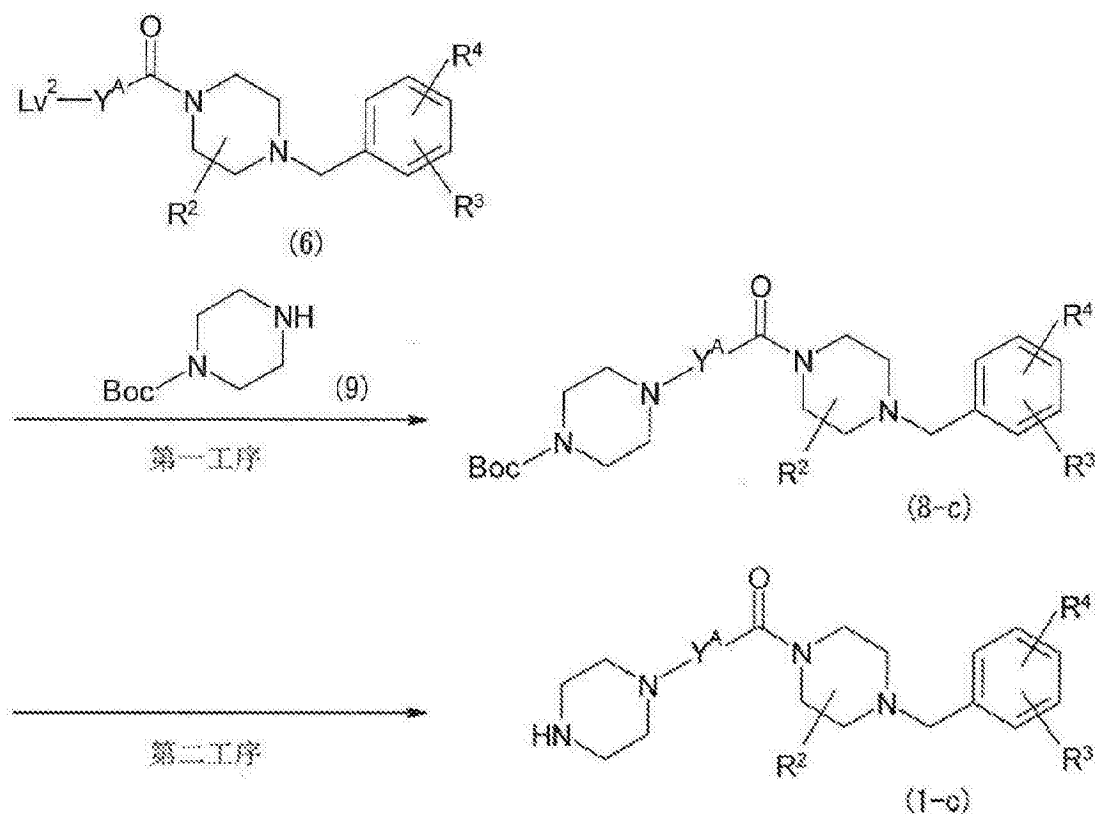
[0256] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”19卷(2005年)(丸善)

[0257] (第二工序)

[0258] 本工序是通过将化合物(8-b)供于脱Boc反应来得到化合物(1-b)的工序。本反应可以依照原料合成1-1的第三工序进行。

[0259] (原料合成1-3)

[0260]



[0261] 本制法是制造在第 1 制法和第 2 制法的原料化合物 (1) 中 X 与构成 Y 环的 C 原子键合且 X 为 N 的化合物 (1-c) 的方法。

[0262] (第一工序)

[0263] 本工序是基于化合物 (6) 的反应性的不同而与化合物 (9) 进行取代反应或偶联反应来得到化合物 (8-c) 的工序。

[0264] 在 Lv^2 与 Y^1 中的 $-C=N-$ 结构的 C 原子键合等化合物 (6) 的反应性较高的情况下, 可以通过与化合物 (9) 的取代反应而得到化合物 (8-c)。本反应可以与第 2 制法同样地进行。

[0265] 另外, 在化合物 (6) 的反应性较低的情况下, 可以通过与化合物 (9) 的偶联反应而得到化合物 (8-c)。本反应中, 使用等量或一方过量的化合物 (6) 和化合物 (9), 将它们的混合物在对反应为惰性的溶剂中或无溶剂条件下在规定的催化剂的存在下在室温~加热回流下通常搅拌 0.1 小时~5 天。本反应优选在惰性气氛下进行。作为在此所用的溶剂的例子, 没有特别限定, 可以举出苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类; 乙醚、四氢呋喃 (THF)、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷等醚类; 二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类; N-甲基吡咯烷酮、N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N, N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙腈、叔丁醇以及它们的混合物。作为规定的催化剂, 可以举出乙酸钡、三(二亚苄基丙酮)二钡、氯化(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钡叔丁基甲基醚加成物等。另外, 使用钡催化剂的情况下, 作为其配体, 也可以使用三苯基膦、1, 1'-联萘-2, 2'-二基双(二苯基膦)、2-(二环己基膦基)-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯、4, 5-双(二苯基膦基)-9, 9-二甲基氧杂蒽、二环己基(2', 6'-二异丙氧基联苯-2-基)膦。另外, 在三乙胺、N, N-二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉等有机碱、碳酸钾、碳酸钠、碳酸钡或氢氧化钾等无机碱、叔丁醇钠、或者六甲基二硅基氨基锂的存在下进行反应有时在使反

应顺利进行方面有利。通过微波照射加热反应混合物有时在使反应顺利进行方面有利。

[0266] [文献]

[0267] S.R.Sandler 和 W.Karo 著, “Organic Functional Group Preparations”, 第2版, 第1卷, Academic Press Inc., 1991 年

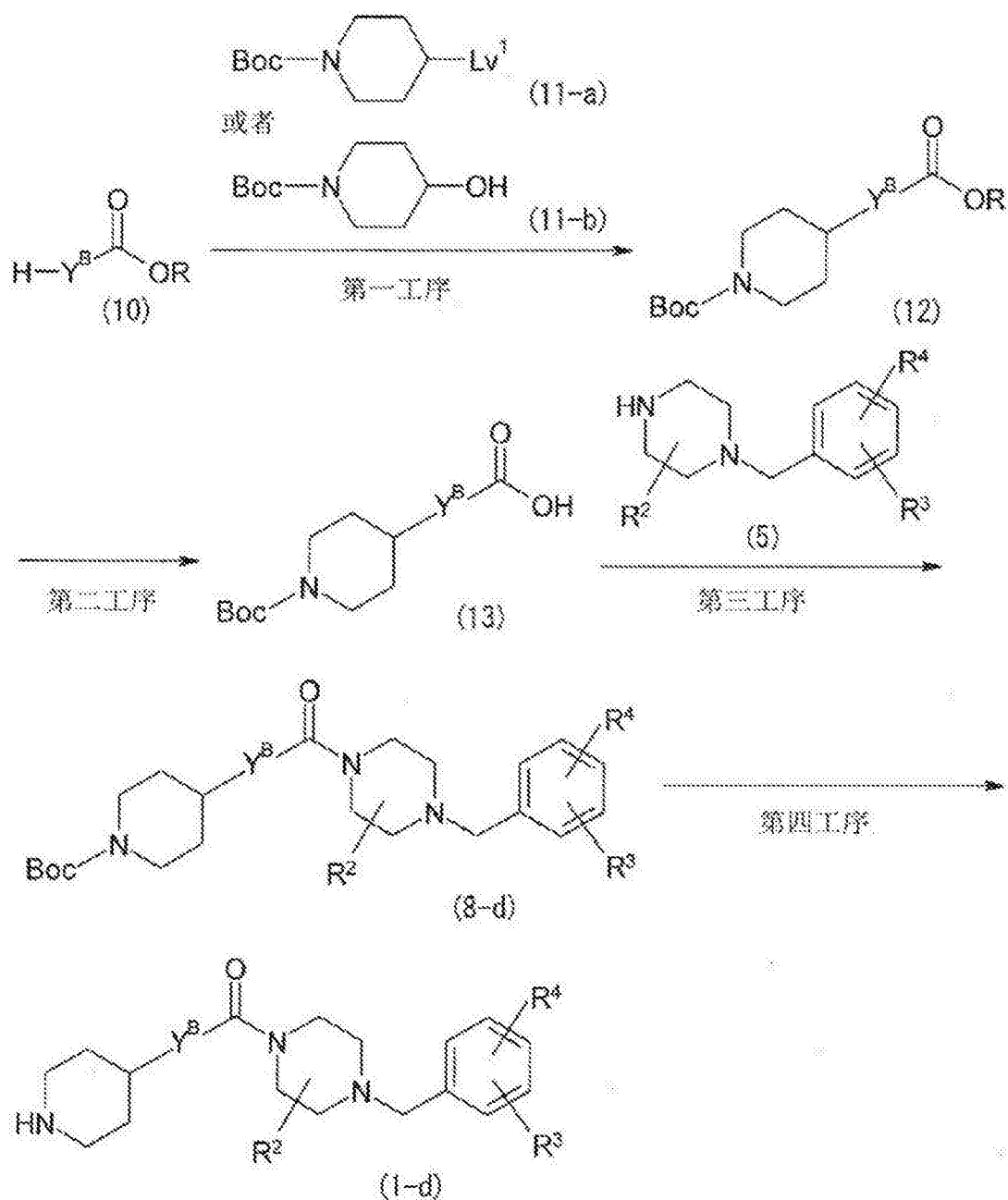
[0268] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”14卷(2005年)(丸善)

[0269] (第二工序)

[0270] 本工序是将化合物(8-c)供于脱 Boc 反应来得到化合物(1-c)的工序。本反应可以依据原料合成 1-1 的第三工序进行。

[0271] (原料合成 2)

[0272]



[0273] (式中, Y^{B} 是指式(I)的化合物中的Y中由构成环的N原子与X键合的基团, R是指低级烷基。需要说明的是, 化合物(10)中的H键合于构成 Y^{B} 的环且与化合物(1-d)中

的哌啶环 4 位的 C 原子键合的 N 原子。)

[0274] 本制法是制造在第 1 制法和第 2 制法的原料化合物 (1) 中 X 与构成 Y 环的 N 原子键合且 X 为 CH 的化合物 (1-d) 的方法。

[0275] (第一工序)

[0276] 本工序是通过化合物 (10) 与化合物 (11-a) 的烷基化反应、或者化合物 (10) 与化合物 (11-b) 的光延反应来得到化合物 (12) 的工序。

[0277] 本工序的烷基化反应可以依据第 2 制法进行。

[0278] 另外,本工序的光延反应按如下方式进行:使用等量或者一方过量的化合物 (10) 和 (11-b),将它们的混合物在甲苯等对反应为惰性的溶剂中在氰基亚甲基三丁基磷的存在下在室温~加热回流下通常搅拌 0.1 小时~5 天,由此进行反应。

[0279] (第二工序)

[0280] 本工序是将化合物 (12) 供于水解反应来得到化合物 (13) 的工序。本反应例如可以利用前述的伍斯 (P. G. M. Wuts) 和格林 (T. W. Greene) 著的“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第 4 版,2006 年)”中记载的方法进行。

[0281] (第三工序)

[0282] 本工序是通过将化合物 (13) 与化合物 (5) 供于酰胺化反应来得到化合物 (8-d) 的工序。本反应可以依据原料合成 1-1 的第一工序来进行。

[0283] (第四工序)

[0284] 本工序是通过将化合物 (8-d) 供于脱 Boc 反应来得到化合物 (1-d) 的工序。本反应可以依据原料合成 1-1 的第三工序进行。

[0285] 式 (I) 的化合物以游离化合物、其盐、水合物、溶剂合物、或者多晶型物质的形式被分离、纯化。式 (I) 的化合物的盐也可以通过供于常规方法的成盐反应来制造。

[0286] 对于分离、纯化而言,应用萃取、分级结晶、各种分级层析等通常的化学操作来进行。

[0287] 各种异构体可以通过选择适当的原料化合物来制造,或可以利用异构体间的物理化学性质的差异进行分离。例如,旋光异构体可以通过外消旋体的常规光学拆分法(例如产生与光学活性的碱或酸的非对映异构体盐的分级结晶、使用手性柱等的色谱等)而得到,另外,也可以由适当的光学活性的原料化合物制造。

[0288] 式 (I) 的化合物的药理活性通过以下的试验进行确认。

[0289] 试验例 1 人线粒体复合物 I 抑制作用的评价

[0290] 从 MDA-MB-453 肿瘤提取线粒体,并评价受试化合物的复合物 I 抑制活性。

[0291] 在裸鼠皮下荷癌人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞,取出 MDA-MB-453 肿瘤,加入肿瘤重量的 9 倍量的线粒体提取溶液 (0.25M 蔗糖,2mM EDTA,10mM Tris/HCl pH7.5),进行破碎。在 600×g、4℃ 的条件下离心 10 分钟,得到上清液后,在 14000×g、4℃ 的条件离心 10 分钟,从而得到沉淀。将沉淀悬浮在所取出的肿瘤重量的 5 倍量的 10mM Tris/HCl pH7.5 中,从而得到人线粒体悬浊液。

[0292] 接下来,每 1ml 复合物 I 活性测定用液 (200mM 磷酸钾 pH7.6,0.35% 牛血清白蛋白 (BSA),60 μM 2,6-二氯酚,70 μM 癸基泛醌,1 μM 抗霉素) 加入 25 μl 的人线粒体悬液。分配至 96 或者 384 孔板中后,添加受试化合物 (从 10000nM 到 0.3nM) 和作为阴性

对照的受试化合物的溶剂即 DMSO 以使作为阳性对照的复合物 I 抑制剂即鱼藤酮的终浓度为 $1\ \mu\text{M}$ 。此外,加入 NADH 以使其终浓度为 0.2mM ,利用预先设定为 37°C 的 SpectraMax (分子仪器公司)测定在波长 600nm 处的吸光度的变化。将用 DMSO 处理的信号值设为 top 值,将用鱼藤酮 $1\ \mu\text{M}$ 处理的信号值设为 bottom 值,在反应为线性的范围内计算信号的变动,利用逻辑回归法计算 50%抑制值 (IC_{50})。将几个式 (I) 的化合物的结果示于表 1 中。需要说明的是,在表中,Ex 表示下文中的实施例编号 (以下相同)。

[0293] [表 1]

[0294]

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
1	41	38	59
7	75	44	87
8	83	49	18
18	7.1	57	12
23	160	66	120
35	1.8	69	22
36	55	79	120
37	29		

[0295] 试验例 2 AMPK 活化作用的评价

[0296] 利用 Cell 酶联免疫吸附 (ELISA) 测定 AMPK 的底物乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的第 79 位的丝氨酸 (Ser79) 的磷酸化,由此评价由受试化合物产生的 AMPK 活化作用。

[0297] 将 MDA-MB-453 细胞以每孔为 15000 个细胞的方式用每孔 $36\ \mu\text{l}$ 的含有 10%胎牛血清的 Leibovitz's L-15 培养基 (Life technologies 公司) 接种于 384 孔板中,在不存在 CO_2 的条件下在 37°C 培养一夜。次日,用新鲜培养基将受试化合物、和作为阴性对照的受试化合物的溶剂即 DMSO 稀释成终浓度的 10 倍浓度,在各孔中每孔添加 $4\ \mu\text{l}$ (受试化合物终浓度为从 10000nM 到 0.3nM 的 10 个梯度、DMSO 终浓度为 0.1%)。之后,在不存在 CO_2 的条件下在 37°C 培养 2 小时。培养后,在各孔中添加 $20\ \mu\text{l}$ 的 40%乙二醛溶液 (Nacalai Tesque 公司),在室温下静置 30 分钟,由此将细胞固定。之后,对板进行离心由此除去上清液,在各孔中每孔添加 $20\ \mu\text{l}$ 的含有 0.1% Triton X-100 的磷酸盐缓冲液 (PBS),在室温下静置 10 分钟。以 800rpm 离心 8 秒钟 (以下的利用离心的溶液除去操作均为相同条件),除去含有 0.1% Triton X-100 的 PBS,在各孔中每孔添加 $20\ \mu\text{l}$ 的封闭液 (ODYSSEY Blocking Buffer; Li-COR Biosciences 公司),在室温下静置 1 小时。通过离心除去封闭液,向各孔中各添加将作为第一抗体的 ACC Ser79 的磷酸化抗体 (Cell Signaling 公司) 稀释为 $1/500$ 量而得到的封闭液 $10\ \mu\text{l}$,并在 4°C 静置一夜。次日,对板进行离心以除去反应液,在各孔中每孔添加 $25\ \mu\text{l}$ 的含有 0.05% Tween-20 的三乙醇胺缓冲盐水溶液 (赛默飞世尔科技公司;将 $20\times\text{TBS}$ Tween-20 用离子交换水稀释,以 $1\times$ 使用),然后进行离心除去,由此清洗各孔。各孔的清洗重复进行共计 3 次。清洗后,向各孔中各添加将作为第二抗体的 IRDye 800CW 山羊抗兔 IgG (Li-CoR Biosciences 公司) 稀释为 $1/1000$ 量而得到的封闭液 $10\ \mu\text{l}$,并在室温下静置 1 小时。第二抗体反应后,对板进行离心以除去反应液,利用含有 0.05%

Tween-20 的 TBS 与第一抗体反应后同样地将各孔清洗 3 次。除去清洗液后,直接将板在室温风干 3 小时以上,利用 Aeries (Li-CoR Biosciences 公司) 测定信号。将用 DMSO 处理的信号值设为 bottom 值、达到平台时的信号值设为 top 值,利用逻辑回归法计算 50%活化值 (EC_{50})。将几个式 (I) 的化合物的结果示于表 2 中。

[0298] [表 2]

[0299]

Ex	EC_{50} (nM)	Ex	EC_{50} (nM)
1	24	38	13
7	8.3	44	5.2
8	13	49	6.5
14	34	50	14
18	3.0	57	1.8
19	10	58	0.86
23	19	66	2.8
35	3.6	69	1.8
36	5.1	79	3.3
37	10		

[0300] 试验例 3 对于人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞的非锚定依赖性生长的增殖抑制作用的评价

[0301] 评价了受试化合物对癌细胞增殖的作用。

[0302] 非锚定依赖性生长的细胞增殖的测定 (集落法) 作为研究受试化合物的抗癌作用的体系而为人所知。作为代替集落法的测定细胞非粘附性的增殖的方法,有以下的使用非粘附板的方法。

[0303] 在 384 孔非粘附板 (Lipidure-Coat plate AT-384 ;日油株式会社) 中,用 36 μ l/孔的含有 10%胎牛血清的 Leibovitz's L-15 培养基 (Life technologies 公司) 接种人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞以使得每孔有 500 个细胞,在 CO_2 存在下在 37℃ 培养一夜。次日,用培养基稀释受试化合物 (终浓度从 10000nM 至 0.1nM 的 11 个梯度)、和作为阴性对照的受试化合物的溶剂即 DMSO,并向细胞中添加 4 μ l。之后,在不存在 CO_2 的条件下在 37℃ 培养 4 天,添加细胞数测定试剂 (CellTiter-Glo 发光法细胞活力检测试剂盒 ;普洛麦格公司),搅拌 30 分钟后,使用发光测定装置 (ARVO ;珀金埃尔默公司) 进行测定。将仅利用培养基时的测定值设为 100%抑制、将阴性对照的测定值设为 0%抑制,计算出受试化合物的抑制率 (%),通过逻辑回归法求出 50%抑制浓度 (IC_{50} 值)。将几个式 (I) 的化合物的结果示于表 3 中。

[0304] [表 3]

[0305]

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	12	38	8.1
7	12	44	4.2
8	26	49	2.8
14	7.6	50	4.0
18	2.5	57	0.65
19	8.5	58	0.55
23	40	66	6.2
35	5.2	69	3.2
36	11	79	7.8
37	8.9		

[0306] 试验例 4 人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞荷瘤小鼠中的抗肿瘤作用的评价

[0307] 将悬浮于 PBS 中的 MDA-MB-453 细胞 3×10^6 个注射种植于 5-6 周龄的雄性 Balb/c 裸鼠（日本 Charles River 司）的背部皮下。种植 10 日后,开始给用受试化合物。试验以溶剂组和受试化合物给药组各 5 只来进行,对溶剂组口服给用 6% 环糊精水溶液;对于受试化合物给药组,在 6% 环糊精水溶液中混合受试化合物 (1 或者 3mg/kg) 后口服给用。给药 1 天 1 次,进行 15 天,大致每隔一天测定体重和肿瘤直径。肿瘤体积的计算使用以下的公式。

[0308] $[\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)}] = [\text{肿瘤的长径 (mm)}] \times [\text{肿瘤的短径 (mm)}]^2 \times 0.5$

[0309] 将受试化合物给药起始日的受试化合物给药组的肿瘤体积和给药结束日的溶剂组的肿瘤体积分别设为 100% 抑制、0% 抑制,计算出受试化合物的抑制率 (%)。另外,受试化合物给药组的肿瘤体积小于给药起始日的肿瘤体积的情况下,将受试化合物给药起始日的肿瘤体积设为 0% 退化 (即 100% 抑制)、将肿瘤体积为 0 设为 100% 退化,计算出受试化合物的退化率 (%)。将几个式 (I) 的化合物的结果示于表 4 中。

[0310] [表 4]

[0311]

Ex	受试化合物 给药量	抗肿瘤作用
1	3 mg/kg	26%退化
7	3 mg/kg	49%退化
8	3 mg/kg	88%抑制
36	3 mg/kg	10%退化
66	1 mg/kg	91%退化
69	1 mg/kg	87%退化
79	1 mg/kg	43%退化

[0312] 需要说明的是,如下述试验例所示的那样,在试验例 4 中确认到抗肿瘤作用的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞是 MCT4 未表达的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株。

[0313] 试验例 5 几种人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株荷癌小鼠中的抗肿瘤作用的评价

[0314] 与试验例 4 的方法相同,评价受试化合物对于均为人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株的 BT-474 细胞、HCC1954 细胞、MDA-MB-361 细胞、CAL-51 细胞和 OCUB-M 细胞在荷癌小鼠中的抗肿瘤作用。

[0315] 其结果是,受试化合物对于 BT-474 细胞和 OCUB-M 细胞以 8mg/kg 的给药量表现出肿瘤的退化作用,除此外的 HCC1954 细胞、MDA-MB-361 细胞和 CAL-51 细胞未表现出 50% 抑制以上的抗肿瘤作用。

[0316] 试验例 6 几种人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株中的 MCT4 表达量的测定

[0317] 使用以下的方法,对 MDA-MB-453 细胞(试验例 4)、以及 BT-474 细胞、HCC1954 细胞、MDA-MB-361 细胞、CAL-51 细胞和 OCUB-M 细胞(以上试验例 5)的肿瘤中的 MCT4 的表达量进行了测定。

[0318] 从在试验例 4 或试验例 5 中结束给用受试化合物后的荷癌小鼠提取溶剂给药组的肿瘤,立即用液氮冷冻。向提取的肿瘤的一部分添加 CelLytic MT(SIGMA 公司)、蛋白酶抑制剂混合物(罗氏公司)和磷酸酶抑制剂混合物(SIGMA 公司)的混合液,利用 Tissue Lyser II(QIAGEN 公司)使肿瘤均质化。利用 NuPAGE 4-12% Bis-Tris 凝胶(Life technologies 公司)将等量的肿瘤蛋白溶解液进行电泳,转移至 PVDF 膜。利用 PVDF Blocking Reagent for Can Get Signal 液(东洋纺公司)进行封闭后,利用 MCT4 抗体(H90;圣克鲁斯公司)使 PVDF 膜在 4℃ 反应一夜。PVDF 膜在清洗后,用辣根过氧化物酶标记兔 IgG 抗体(通用电气医疗公司)在室温下使之反应 1 小时。对 PVDF 膜进行清洗后,使用 ECL 检测试剂盒(通用电气医疗公司)测定了 MCT4 表达量。

[0319] 其结果是,上述实验条件中,在 MDA-MB-453 细胞、BT-474 细胞和 OCUB-M 细胞的肿瘤中确认 MCT4 未充分表达。另一方面,在此外的 HCC1954 细胞、MDA-MB-361 细胞和 CAL-51 细胞的肿瘤中确认 MCT4 充分表达。

[0320] 该 MCT4 的表达与在试验例 4 和试验例 5 中所示的受试化合物的抗肿瘤作用密切相关。即,受试化合物对于 MCT4 未表达的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株的肿瘤表现出肿瘤退化作用,另一方面,对 MCT4 已表达的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株的肿瘤未表现出 50% 抑制以上的抗肿瘤作用。

[0321] 试验例 7 对于几种不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株的非锚定依赖性生长的细胞增殖的抑制作用的评价和 MCT4 表达量的测定

[0322] 为了确认式(I)的化合物的细胞增殖抑制作用与该细胞中的 MCT4 的表达之间相关,对于不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株也研究了受试化合物的细胞增殖抑制作用与 MCT4 的表达之间的关系。

[0323] 受试化合物的细胞增殖抑制作用如下所述进行评价。在 96 孔非粘附板(MS-0096S;Sumiron 公司)中,用 90 μ l/孔的含有 10% 胎牛血清的 RPMI 培养基(SIGMA 公司)接种作为不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株的 HCC1500 细胞、ZR-75-30 细胞、HCC2218 细胞、SK-BR-3 细胞、AU565 细胞、HCC1569 细胞、HCC1806 细胞和 CAL-120 细胞以使

得每孔为 1000 个细胞,在 CO₂存在下在 37℃培养一夜。次日,将受试化合物(终浓度为从 3000nM 到 0.3nM 的 9 个梯度)、和作为阴性对照的受试化合物的溶剂即 DMSO 用培养基稀释,并向细胞中添加 10 μl。之后,在不存在 CO₂的条件下在 37℃培养 4 天,添加细胞数测定试剂(CellTiter-Glo 发光法细胞活力检测试剂盒;普洛麦格公司),搅拌 30 分钟后,使用发光测定装置(ARVO;珀金埃尔默公司)进行测定。将测定值 0 设为 100%抑制、将阴性对照的测定值设为 0%抑制,计算出受试化合物的抑制率(%)。

[0324] 各细胞株的 MCT4 表达量如下所述进行测定。在 6 孔粘附板(IWAKI 公司)中,用 2ml/孔的含有 10%胎牛血清的 RPMI 培养基,接种上述细胞株以使得每孔为 500000 个细胞,在 CO₂存在下在 37℃培养一夜。次日,在各孔中每孔添加 2 μl 的受试化合物(终浓度 100nM)和作为阴性对照的 DMSO。将受试化合物和 DMSO 添加至培养基后,在 37℃培养 2 小时后除去培养基,用冰冷 PBS 500 μl 对各孔进行一次清洗,然后再次添加 500 μl 的冰冷 PBS,在冰上用细胞刮棒回收细胞。用冰冷 PBS 500 μl 对各孔进行一次清洗,并与之前回收的细胞混悬液合并。将回收的细胞悬浊液在 3000rpm、4℃的条件下离心 5 分钟,然后除去上清得到颗粒,向颗粒中添加 CelLytic M(SIGMA 公司)、蛋白酶抑制剂混合物(SIGMA 公司)和磷酸酶抑制剂混合物(赛默飞世尔科技公司)的混合液。移液后在冰上静置 30 分钟,然后在 12000rpm、4℃的条件下离心 5 分钟,将上清置于其它管中,作为 SDS-PAGE 用的蛋白质溶解液。使用 5%-20% SDS 聚丙烯酰胺凝胶(和光公司)对等量的蛋白质进行电泳,以与试验例 6 同样的方法测定了 MCT4 的表达量。

[0325] 其结果是,在上述实验条件中,在作为 MCT4 的表达不充分且不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株的 HCC1500 细胞、ZR-75-30 细胞和 HCC2218 细胞中,受试化合物添加 100nM 时表现出 80%抑制以上的细胞增殖抑制作用,另一方面,在作为 MCT4 充分表达的不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株的 SK-BR-3 细胞、AU565 细胞、HCC1569 细胞、HCC1806 细胞和 CAL-120 细胞中,受试化合物添加 100nM 时未表现出 50%抑制以上的细胞增殖抑制作用。

[0326] 上述试验的结果确认到,式(I)的化合物具有复合物 I 抑制作用和 AMPK 活化作用。另外确认到,式(I)的化合物对于 MCT4 未表达的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞具有细胞增殖抑制作用,以及在 MDA-MB-453 细胞荷瘤小鼠中表现出抗肿瘤作用。此外确认到,式(I)的化合物不仅对于 MCT4 未表达的人 PIK3CA 突变阳性乳腺癌细胞株具有细胞增殖抑制作用,而且对 MCT4 未表达且不具有 PIK3CA 的突变的人乳腺癌细胞株也具有细胞增殖抑制作用。因此,式(I)的化合物可以用于乳腺癌、尤其是 MCT4 未表达的乳腺癌、特别是 MCT4 未表达的 PIK3CA 突变阳性乳腺癌的治疗。

[0327] 含有式(I)的化合物或其盐的 1 种或 2 种以上作为有效成分的药物组合物可以使用本领域中通常使用的赋形剂、即药剂用赋形剂或药剂用载体等,通过通常使用的方法来制备。

[0328] 就给药而言,可以是利用片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液体制剂等的口服给药,或者通过关节内、静脉内、肌肉内等的注射剂、栓剂、滴眼剂、眼用软膏、经皮用液体制剂、软膏剂、经皮用贴剂、经粘膜液体制剂、经粘膜贴剂、吸入剂等的非口服给药中的任一种方式。

[0329] 作为用于口服给药的固体组合物,可以使用片剂、散剂、颗粒剂等。在这样的固体

组合物中,将 1 种或 2 种以上的有效成分与至少一种惰性赋形剂混合。组合物可以根据常规方法而含有惰性的添加剂、例如润滑剂、崩解剂、稳定剂、助溶剂。片剂或丸剂可以根据需要而用糖衣、或者胃溶性或肠溶性物质的膜进行包衣。

[0330] 用于口服给药的液体组合物包含药剂上容许的乳浊剂、溶液剂、悬浊剂、糖浆剂或酏剂等,并包含通常使用的惰性的稀释剂、例如纯化水或乙醇。该液体组合物中除了惰性的稀释剂以外,还可以含有增溶剂、润湿剂、助悬剂等助剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、防腐剂。

[0331] 用于非口服给药的注射剂含有无菌的水性或非水性的溶液制剂、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盐水。作为非水性的溶剂,例如有乙醇等醇类。这样的组合物还可以含有等渗剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、或助溶剂。这些制剂可以例如利用通过截留细菌的过滤器的过滤、配合杀菌剂或辐射来进行无菌化。另外,这些制剂也可以通过制造无菌的固体组合物、在使用前溶解或悬浊于无菌水或无菌的注射用溶剂中来使用。

[0332] 作为外用剂,包含软膏剂、硬膏剂、霜剂、凝胶剂、巴布剂、喷雾剂、洗剂、滴眼剂、眼用软膏等。其含有通常使用的软膏基质剂、洗液基质剂、水性或非水性的液体制剂、助悬剂、乳剂等。

[0333] 吸入剂、经鼻剂等经粘膜剂,可以使用固体、液体或半固体状的物质,并可以通过现有公知的方法来制造。还可以适当添加例如公知的赋形剂、以及 pH 调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂、增稠剂等。给药可以使用适当的用于吸入或吹送的装置。例如,可以使用定量给药吸入装置等公知的装置或喷雾器,从而将化合物单独或以配方后的混合物的粉末的形式、或者与药学上能够容许的载体进行组合而以溶液或悬浊液的方式给药。干粉吸入器等可用于单次或多次给药,可以使用干粉或含有粉末的胶囊。或者,也可以为使用喷射剂、例如氯氟烷或二氧化碳等适当气体的加压气雾喷雾剂等方式。

[0334] 通常在口服给药的情况下,1 天的给药量相对于单位体重为约 0.001mg/kg ~ 约 100mg/kg、优选为 0.1mg/kg ~ 30mg/kg、进一步优选为 0.1mg/kg ~ 10mg/kg 是适当的,将该给药量 1 次给药或分为 2 次 ~ 4 次给药。在静脉内给药的情况下,1 天的给药量相对于单位体重为约 0.0001 ~ 约 10mg/kg 是适当的,1 天 1 次 ~ 分成数次给药。另外,作为经粘膜剂,相对于单位体重为约 0.001mg/kg ~ 约 100mg/kg,1 天 1 次 ~ 分成数次给药。给药量可以考虑症状、年龄、性别等根据各自的情况来适当确定。

[0335] 虽然根据给药途径、剂型、给药部位、赋形剂、添加剂的种类而不同,本发明的药物组合物含有 0.01 ~ 100 重量%、作为某一方式为 0.01 ~ 50 重量%的作为有效成分的 1 种或 1 种以上的式 (I) 的化合物或其盐。

[0336] 式 (I) 的化合物可以与上述认为式 (I) 的化合物显示出有效性的疾病的各种的治疗剂并用。该并用可以同时给药、或者分别连续地给药、或者间隔所希望的时间来给药。同时给药制剂可以是配合剂,也可以分别制成制剂。

[0337] 实施例

[0338] 以下,基于实施例对式 (I) 的化合物的制造方法更详细地进行说明。需要说明的是,本发明并不限于下述实施例中记载的化合物。另外,将原料化合物的制法分别示于制造例。另外,式 (I) 的化合物的制造方法并不仅限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、或者对于本领域技术人员而言显而易见的

方法来进行制造。

[0339] 本说明书中,化合物的命名有时使用 ACD/Name(注册商标、Advanced Chemistry Development, Inc.) 等命名软件。

[0340] 另外,为了方便起见,将浓度 mol/l 表示为 M。例如,1M 氢氧化钠水溶液是指 1mol/l 的氢氧化钠水溶液。

[0341] 粉末 X 射线衍射使用 RINT-TTRII(理学公司),在真空管:Cu、管电流:300mA、管电压:50kV、采样宽度:0.020°、扫描速度:4°/分钟、波长:1.54056Å、测定衍射角范围(2θ):2.5~40°的条件下进行测定,包含数据处理在内的装置操作依照在各装置中所指示的方法和步骤。需要说明的是,粉末 X 射线衍射中的衍射角(2θ(°))的误差范围为约±0.2°。

[0342] 各晶体以各自的粉末 X 射线衍射图案为特征,但粉末 X 射线衍射从数据的性质上而言,在晶体的同一性认定方面,晶格间距和整体的图案是重要的,衍射角和衍射强度可能会根据晶体生长的方向、粒子的大小、测定条件而多少有所变化,因此不应当严格地来解释。

[0343] 制造例 1

[0344] 在 5-溴-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1.0g)、1-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪(1.0g)、1-羟基苯并三唑(840mg)和 N,N-二甲基甲酰胺(10ml:以下缩写为 DMF)的混合物中加入 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.2g),并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并在室温下搅拌 1 小时,滤出所产生的固体,然后在减压下干燥。在加热回流下将所得到的固体溶于氯仿(100ml)和乙醇(1ml)的混合物。将混合物冷却至室温,然后加入己烷(100ml)。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮(1.4g)。

[0345] 制造例 2

[0346] 将 2-氯喹啉-6-甲酸(500mg)、亚硫酰氯(5ml)和 DMF(1 滴)的混合物加热回流 30 分钟,然后自然冷却至室温。在冰冷下向将反应混合物在减压下浓缩所得到的固体与二氯甲烷的混合物中加入 1-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪(620mg)和三乙胺(340 μl),并在室温搅拌 2 小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,从而得到作为油状物的(2-氯喹啉-6-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮(630mg)。

[0347] 制造例 3

[0348] 在室温向 6-溴-2-(三氯甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(500mg)、碳酸氢钠(2.0g)和四氢呋喃(5ml:以下缩写为 THF)的混合物中加入水(2.5ml)和 1-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪(850mg),并在室温下搅拌 20 分钟。在反应混合物中加入水,并用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣、THF(15ml)和 1M 盐酸(15ml)的混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行

纯化。将所得到的固体和氯仿 (25ml) 的混合物加热回流 30 分钟, 然后加入己烷 (50ml), 进行冰冷。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 从而得到作为固体的 (6- 溴 -1H- 咪唑并 [4, 5-b] 吡啶 -2- 基) {4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基} 甲酮 (490mg)。

[0349] 制造例 4

[0350] 在 5-[1-(叔丁氧基羰基) 哌啶 -4- 基]-1- 甲基 -1H- 吡唑 -2- 甲酸 (170mg)、N, N- 二异丙基乙胺 (240 μ l)、1-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 (140mg) 和 DMF (2ml) 的混合物中加入六氟磷酸 2-(7- 氮杂 -1H- 苯并三唑 -1- 基)-1, 1, 3, 3- 四甲基脲 (270mg), 在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和水, 在冰冷下搅拌 1 小时。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 从而得到作为固体的 4-[1- 甲基 -2-({4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基} 羰基)-1H- 吡唑 -5- 基] 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (280mg)。

[0351] 制造例 5

[0352] 在 5- 溴 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 甲酸甲酯 (710mg) 的 THF (15ml) 溶液中加入 1M 氢氧化钠水溶液 (3. 2ml), 在室温下整夜搅拌。向将反应混合物在减压下浓缩所得到的残渣、1-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 (960mg) 和 DMF (14ml) 的混合物中加入六氟磷酸 2-(7- 氮杂 -1H- 苯并三唑 -1- 基)-1, 1, 3, 3- 四甲基脲 (1. 5g), 在室温下整夜搅拌。在冰冷下向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (己烷 - 乙酸乙酯) 进行纯化, 从而得到作为非晶的 (5- 溴 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基) {4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基} 甲酮 (580mg)。

[0353] 制造例 6

[0354] 在 6- 溴 -1- 甲基 -2-(三氯甲基)-1H- 苯并咪唑 (2. 2g)、碳酸氢钠 (8. 6g)、THF (22ml) 和水 (11ml) 的混合物中加入 1-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 (3. 7g), 在室温下搅拌 30 分钟, 然后加热回流 4 小时。在反应混合物中加入二氧杂环己烷 (11ml), 并加热回流 76 小时, 然后自然冷却至室温。在减压下浓缩, 然后用乙酸乙酯对所得到的混合物进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (己烷 - 乙酸乙酯) 进行纯化, 从而得到作为固体的 (6- 溴 -1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基) {4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基} 甲酮 (1. 7g)。

[0355] 制造例 7

[0356] 在室温下向 0. 5M 六甲基二硅基胺基钾 / 甲苯溶液 (5. 3ml)、18- 冠醚 -6 (100mg)、THF (15ml) 的混合物中加入 1H- 吡唑 -5- 甲酸乙酯 (500mg), 在室温下搅拌 5 分钟。在反应混合物中加入 4-[(甲磺酰基) 氧基] 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (740mg), 并在 90℃ 搅拌 17 小时, 然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入水, 并用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 然后用无水硫酸镁干燥。除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱 (己烷 - 乙酸乙酯) 进行纯化, 分别得到作为糖浆状物质的 1-[1-(叔丁氧基羰基) 哌啶 -4- 基]-1H- 吡唑 -5- 甲酸乙酯 (制造例 7-1 : 270mg)、作为固体的 2-[1-(叔丁氧基羰基) 哌啶 -4- 基]-2H- 吡唑 -5- 甲酸乙酯 (制造例 7-2 : 410mg)。

[0357] 制造例 8

[0358] 在 85℃ 向哌嗪 (15g) 和甲苯 (40ml) 的混合物中加入 1-(氯甲基)-4-(二氟甲基)

苯 (4.4g) 的甲苯 (5ml) 溶液, 在 85℃ 搅拌 3 小时, 然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用二乙醚萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂, 从而得到作为油状物质的 1-[4-(二氟甲基) 苄基] 哌嗪 (5.0g)。

[0359] 制造例 9

[0360] 在氩气气氛下将 (5-溴-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪-1-基} 甲酮 (1.2g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1.6g)、四(三苯基膦) 钯 (590mg)、碳酸钠 (2.2g)、二氧杂环己烷 (40ml) 和水 (10ml) 的混合物在 95℃ 搅拌 24 小时, 然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入水, 并用乙酸乙酯进行萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 从而得到作为油状物质的 4-[2-({4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪-1-基} 羰基)-1H-苯并咪唑-5-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1.2g)。

[0361] 制造例 10

[0362] 将 4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.5g)、4-氨基-3-碘苯甲酸甲酯 (2.2g)、碘化铜 (I) (82mg)、二(三苯基膦) 氯化钯 (500mg) 和三乙胺 (45ml) 的混合物在室温下整夜搅拌。在减压下蒸馏掉溶剂, 并将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯) 和硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 从而得到作为油状物质的 4-{[2-氨基-5-(甲氧基羰基) 苄基] 乙炔基} 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.8g)。

[0363] 制造例 11

[0364] 在氩气气氛下向 (5-溴-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪-1-基} 甲酮 (300mg)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (140mg)、二环己基 (2',6'-二异丙氧基联苯-2-基) 膦 (15mg) 和氯化 (2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基) 苄基] 钯叔丁基甲基醚加成物 (23mg) 的混合物中加入 1.0M 六甲基二硅基胺基锂/THF 溶液 (2.2ml), 并在 65℃ 搅拌 17 小时, 然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入水和饱和氯化铵水溶液, 并用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 和硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯) 进行纯化, 从而得到作为固体的 4-[2-({4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪-1-基} 羰基)-1H-苯并咪唑-5-基] 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (250mg)。

[0365] 制造例 12

[0366] 将 (5-氯-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪-1-基} 甲酮 (300mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (440mg)、二氯双[二叔丁基 (4-二甲基氨基苄基) 膦] 钯 (150mg)、碳酸钾 (780mg)、二氧杂环己烷 (12ml) 和水 (3ml) 的混合物在 95℃ 整夜搅拌, 然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入水, 并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯) 和 DIOL 硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯) 进行纯化, 从而得到作为非晶的 4-[2-({4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪-1-基} 羰基)-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-5-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (300mg)。

[0367] 制造例 13

[0368] 在 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑-5-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1.4g) 的乙醇 (40ml) 溶液中加入 10% 钡-活性炭 (约 50% 含水晶、500mg), 并在氢气气氛下于室温搅拌 6 小时。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的残渣的乙醇 (40ml) 溶液中加入 10% 钡-活性炭 (约 50% 含水晶、500mg), 并在 3.0kgf/cm² 的氢气气氛下于室温搅拌 4 小时。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的残渣的甲醇 (41ml) 溶液中加入 20% 氢氧化钡-活性炭 (约 50% 含水晶、800mg), 并在 3.0kgf/cm² 的氢气气氛下于室温搅拌 24 小时。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 从而得到作为油状物质的 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.1g)。

[0369] 制造例 14

[0370] 在 4-(2-({4-(4-氰基苄基)哌嗪-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (380mg) 的乙醇 (12ml) 溶液中加入 20% 氢氧化钡-活性炭 (约 50% 含水晶、260mg), 并在 3.0kgf/cm² 的氢气气氛下于室温整夜搅拌。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣的乙醇 (12ml) 溶液中加入 20% 氢氧化钡-活性炭 (约 50% 含水晶、290mg), 并在 3.0kgf/cm² 的氢气气氛下于室温整夜搅拌。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 从而得到作为固体的 4-[2-(哌嗪-1-基羰基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250mg)。

[0371] 制造例 15

[0372] 在 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-吡啶-6-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (2.2g)、THF (60ml)、乙醇 (20ml) 和甲醇 (10ml) 的混合物中加入 10% 钡-活性炭 (约 50% 含水晶、1.0g), 并在氢气气氛下于室温搅拌 48 小时。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 从而得到作为非晶的 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-吡啶-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (530mg)。

[0373] 制造例 16

[0374] 在 4-({5-[1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-1,3-苯并噻唑-2-基}羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯 (330mg)、THF (12ml) 和乙醇 (4ml) 的混合物中加入 20% 氢氧化钡-活性炭 (约 50% 含水晶、82mg), 并在氢气气氛下于室温搅拌 3 小时。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 分别得到包含 4-[2-(哌嗪-1-基羰基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的组分和包含原料的组分。在将包含原料的组分在减压下浓缩所得到的残渣、THF (5ml) 和乙醇 (5ml) 的混合物中加入 20% 氢氧化钡-活性炭 (约 50% 含水晶、410mg), 并在氢气气氛下于室温搅拌 2.5 小时。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 分别得到包含 4-[2-(哌嗪-1-基羰基)-1,3-苯并噻唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的组分和包含原料的组分。在将包含原料的组分在减压下浓缩所得到的残渣、THF (5ml) 和乙醇 (5ml) 的混合物中加入 20% 氢氧化钡-活性炭 (约

50%含水晶、820mg),并在氢气气氛下于室温搅拌 1.5 小时。除去不溶物,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,与之前得到的组分合并,并在减压下浓缩,从而得到作为油状物质的 4-[2-(哌嗪-1-基羰基)-1,3-苯并咪唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg)。

[0375] 制造例 17

[0376] 在 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(110mg)、THF(4.5ml)和甲醇(2.3ml)的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭(约 50%含水晶、110mg),并在 3.0kgf/cm²的氢气气氛下于室温搅拌 30 分钟。除去不溶物,然后在减压下蒸馏掉溶剂而得到的残渣、THF(4.5ml)和甲醇(2.3ml)的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭(约 50%含水晶、110mg),在 3.0kgf/cm²的氢气气氛下于室温搅拌 3 小时。除去不溶物,然后在减压下蒸馏掉溶剂而得到的残渣、THF(4.5ml)和甲醇(2.3ml)的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭(约 50%含水晶、110mg),并在 3.0kgf/cm²的氢气气氛下于室温搅拌 3 小时。除去不溶物,然后在减压下蒸馏掉溶剂,从而得到作为油状物质的 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(76mg)。

[0377] 制造例 18

[0378] 在 5-[1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯(690mg)、乙醇(10ml)和 THF(10ml)的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭(约 50%含水晶、69mg),并在 4.0kgf/cm²的氢气气氛下于室温搅拌 1 小时。除去不溶物,然后在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣、乙醇(10ml)和 THF(10ml)的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭(约 50%含水晶、140mg),在 4.0kgf/cm²的氢气气氛下于室温搅拌 1 小时,然后在 50℃搅拌 1.5 小时。将反应混合物自然冷却至室温,除去不溶物,然后在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣中加入二乙醚,滤出所产生的固体,然后在减压下干燥。在所得到的固体、乙醇(5ml)和 THF(5ml)的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭(约 50%含水晶、32mg),并在 4.0kgf/cm²的氢气气氛下于室温搅拌 1.5 小时。除去不溶物,然后在减压下蒸馏掉溶剂,从而得到作为固体的 5-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯(310mg)。

[0379] 制造例 19

[0380] 在 4-[4-氟-2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑-6-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(720mg)、THF(10ml)和甲醇(10ml)的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭(约 50%含水晶、360mg),并在 4.0kgf/cm²的氢气气氛下于 55℃搅拌 2 小时,然后自然冷却至室温。除去不溶物,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,从而得到作为固体的 4-[4-氟-2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(460mg)。

[0381] 制造例 20

[0382] 在 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-苯并咪唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g)的乙酸乙酯(30ml)溶液中加入 4M 氯化氢/乙酸乙酯溶液(5ml),并在室温下搅拌 6 小时,整夜静置。在减压下蒸馏掉溶剂,并在所得到的残渣中加

入乙酸乙酯和己烷。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的 [5-(哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮的盐酸盐(740mg;但与氯化氢的摩尔比未确定)。

[0383] 制造例 21

[0384] 在室温下向 4-[5-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入三氟乙酸(5ml),整夜静置。在减压下蒸馏掉溶剂,在所得到的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并且用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,从而得到作为油状物质的 [1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮(1.2g)。

[0385] 制造例 22

[0386] 在 4-[6-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)喹啉-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(840mg)的二氧杂环己烷(4ml)溶液中加入 4M 氯化氢/二氧杂环己烷溶液(3.6ml),并在室温下搅拌 2 小时,整夜静置。在减压下蒸馏掉溶剂,在所得到的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,并得到作为油状物质的 [2-(哌嗪-1-基)喹啉-6-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮(540mg)。

[0387] 制造例 23

[0388] 在 4-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.3g)和乙酸乙酯(12ml)的混合物中加入 4M 氯化氢/乙酸乙酯溶液(12ml),并在室温下搅拌 2 小时。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥。在所得到的固体、甲醇(12ml)和乙酸乙酯(12ml)的混合物中加入 4M 氯化氢/乙酸乙酯溶液(10ml),并在室温搅拌 4 小时。在反应混合物中加入二乙醚,滤出固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的 1-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲基]哌嗪的盐酸盐(2.8g;但与氯化氢摩尔比未确定)。

[0389] 制造例 24

[0390] 将 1H-吡啶-5-甲酸甲酯(700mg)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g)、氰基亚甲基三丁基膦(3.7ml)和甲苯(14ml)的混合物加热回流 14 小时,然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入氰基亚甲基三丁基膦(1.9ml),加热回流 14 小时,然后自然冷却至室温。在减压下蒸馏掉溶剂,将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)和硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,从而得到作为油状物质的 1-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(1.1g)。

[0391] 制造例 25

[0392] 在 1-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(1.1g)、甲醇(10ml)和 THF(10ml)的混合物中加入 1M 氢氧化钠水溶液(2ml),并在室温下搅拌 2 小时。在反应混合物中加入 1M 氢氧化钠水溶液(8ml),并在 50℃ 搅拌 3 小时。在减压下蒸馏掉溶剂,并在室温向所得到的残渣中加入 1M 盐酸,调节成 pH4.0~4.5,然后加入水。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的 1-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-1H-吡

噪-5-甲酸(850mg)。

[0393] 制造例 26

[0394] 使用微波反应装置(拜泰齐公司),使2-氯-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯(490mg)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0g)、N,N-二异丙基乙胺(940 μ l)和N-甲基吡咯烷酮(2ml)的混合物在密封管中于170℃反应30分钟,然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。在加热回流下将所得到的残渣和乙酸乙酯(10ml)的混合物溶解。在混合物中加入己烷(70ml),自然冷却至室温,然后在室温下搅拌1小时。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的2-[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯(730mg)。

[0395] 制造例 27

[0396] 将(2-氯喹啉-6-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮(640mg)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(820mg)、碳酸钾(610mg)、乙腈(3.2ml)和DMF(6.4ml)的混合物在室温下整夜搅拌,然后在95℃搅拌6小时。在反应混合物中加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(270mg)和碳酸钾(200mg),并在95℃搅拌8小时。将反应混合物冷却至室温,并加入水(200ml),滤出所产生的固体,然后在减压下干燥。将所得到的固体通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,从而得到作为油状物质的4-[6-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)喹啉-2-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(840mg)。

[0397] 制造例 28

[0398] 在冰冷下向4-[5-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(510mg)的DMF(5.1ml)溶液中加入氢化钠(含有约45%液体石蜡、89mg),并在室温下搅拌30分钟。在冰冷下向反应混合物中加入碘甲烷(61 μ l),并在室温下搅拌2小时。在反应混合物中加入水,并在室温下搅拌30分钟。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,将所得到的固体通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,得到原料与反应主产物的混合物。在冰冷下向所得到的混合物的DMF(5ml)溶液中加入氢化钠(含有约45%液体石蜡、90mg),并在室温下搅拌30分钟。在冰冷下向反应混合物中加入碘甲烷(61 μ l),并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入水,并在室温下搅拌30分钟。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,将所得到的固体通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,从而得到作为固体的4-[1-甲基-5-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg)。

[0399] 制造例 29

[0400] 在5-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯(82mg)、碳酸铯(130mg)和乙腈(2ml)的混合物中加入硫酸二甲酯(32 μ l),并在75℃整夜搅拌,然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入水,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,从而得到作为固体的5-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-1,3-二甲基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯(78mg)。

[0401] 制造例 30

[0402] 在冰冷下于氮气流下向4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(510mg)的DMF(5.1ml)溶液中加入氢化钠(含有约45%液体石蜡、89mg),并在室温下搅拌30分钟。在冰冷下向反应混合物中加入碘甲烷(61 μ l),并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入水,并在室温下搅拌30分钟。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,将所得到的固体通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,从而得到作为固体的4-[1-甲基-5-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg)。

基)-1H-吡啶-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg)的N-甲基吡咯烷酮(5ml)溶液中加入氢氧化钠(含有约45%液体石蜡、20mg),并在室温下搅拌30分钟。在室温向反应混合物中加入碘甲烷(30 μ l),并在室温下搅拌2.5小时。在反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁干燥。除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,将所得到的油状物溶于乙酸乙酯,然后依次用水、饱和氯化钠水溶液清洗。用无水硫酸镁将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂,从而得到作为非晶的4-[1-甲基-2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)-1H-吡啶-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg)。

[0403] 制造例 31

[0404] 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.0g)、2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(2.6ml)、乙酸(1.8ml)和二氯甲烷(60ml)的混合物在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(6.8g),并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并在室温下搅拌15分钟,然后加入氯仿和水。分液,然后用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,从而得到作为油状物质的4-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.0g)。

[0405] 制造例 32

[0406] 在室温下向(2S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0g)、4-(三氟甲基)苯甲醛(700 μ l)、乙酸(50 μ l)和二氯甲烷(20ml)的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.0g),并在室温下搅拌64小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。用无水硫酸镁将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯)进行纯化。在所得到的纯化物和甲醇(9ml)的混合物中加入4M氯化氢/二氧杂环己烷溶液(9ml),并在室温下搅拌1小时。在减压下蒸馏掉溶剂,从而得到作为固体的(3S)-3-甲基-1-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪的盐酸盐(1.5g;但与氯化氢的摩尔比未确定)。

[0407] 制造例 33

[0408] 在室温下将4-[2-(哌嗪-1-基羰基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg)、4-甲酰基苯甲腈(98mg)、乙酸(68 μ l)和二氯甲烷(2ml)的混合物搅拌30分钟。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(250mg),并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,从而得到作为油状物质的4-(2-{[4-(4-氰基苄基)哌嗪-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(330mg)。

[0409] 制造例 34

[0410] 将3,4-二氨基苯甲酸甲酯(1.3g)、1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(1.8g)、亚磷酸三苯酯(2.5ml)和吡啶(5.2ml)的混合物加热回流18小时,然后自然冷却至室温。在减压下蒸馏掉溶剂,将所得到的残渣的乙酸乙酯(50ml)溶液依次用1M盐酸、水、1M碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液进行清洗,然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂,然后在减压

下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱（己烷-乙酸乙酯）进行纯化，从而得到 2-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯 (1.3g)。

[0411] 制造例 35

[0412] 在 4-溴-5-氟苯-1,2-二胺 (2.0g)、2,2,2-三氯乙酰亚胺酸甲酯 (1.5ml)、二氯甲烷 (57ml) 和二乙醚 (85ml) 的混合物中加入三氟乙酸 (1.9ml)，并在室温搅下拌 3 小时。除去不溶物，然后向滤液中加入 1M 氢氧化钠水溶液 (100ml)，在减压下浓缩。在所得到的残渣中加入二乙醚 (50ml) 和甲醇 (50ml)，并在室温下整夜搅拌。在混合物中加入醚 (100ml)，分液，然后将水层在减压下浓缩。在所得到的混合物中加入浓盐酸而调节成 pH4.0 ~ 4.5。滤出所产生的固体，然后在减压下干燥，从而得到作为固体的 5-溴-6-氟-1H-苯并咪唑-2-甲酸 (1.5g)。

[0413] 制造例 36

[0414] 在 5-溴吡啶-2,3-二胺 (5.0g)、2,2,2-三氯乙酰亚胺酸甲酯 (4.1ml) 和乙酸 (30ml) 的混合物中加入三氟乙酸 (5.1ml)，并在室温下整夜搅拌。滤出所产生的固体，然后在减压下干燥，从而得到作为固体的 6-溴-2-(三氯甲基)-1H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶 (4.3g)。

[0415] 制造例 37

[0416] 在 4-溴-N¹-甲基苯-1,2-二胺 (1.0g)、N,N-二异丙基乙胺 (7.1ml) 的 1,2-二氯乙烷 (30ml) 溶液中加入二氯(甲氧基)乙酸甲酯 (2.5ml)，并在室温下搅拌 1 小时，然后在 60℃ 搅拌 3 天。将反应混合物自然冷却至室温，加入饱和碳酸氢钠水溶液，然后用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥，除去干燥剂，然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱（己烷-乙酸乙酯）进行纯化，从而得到作为固体的 5-溴-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酸甲酯 (820mg)。

[0417] 制造例 38

[0418] 在 3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (500mg)、三氟乙酸 (410 μl) 和 THF (10ml) 的混合物中加入 N-溴琥珀酸酐 (480mg)，并在室温下搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入饱和硫代硫酸钠水溶液，并用己烷-乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液清洗有机层，然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂，然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱（己烷-乙酸乙酯）进行纯化，从而得到作为固体的 5-溴-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (470mg)。

[0419] 制造例 39

[0420] 使用微波反应装置（拜泰齐公司），使 4-[[2-氨基-5-(甲氧基羰基)苯基]乙炔基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (920mg)、乙酸铜 (II) (93mg) 和 1,2-二氯乙烷 (18ml) 的混合物在密封管中于 150℃ 反应 1 小时，然后自然冷却至室温。对 4-[[2-氨基-5-(甲氧基羰基)苯基]乙炔基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (920mg)、乙酸铜 (II) (93mg) 和 1,2-二氯乙烷 (18ml) 的混合物进行同样的操作，将两个反应混合物合并，并用氯仿稀释，然后用水清洗。用无水硫酸钠将有机层干燥，除去干燥剂，然后在减压下蒸馏掉溶剂。将残渣通过硅胶柱色谱（氯仿-甲醇）进行纯化，从而得到作为固体的 2-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-5-甲酸甲酯 (1.7g)。

[0421] 制造例 40

[0422] 在室温向 [4-(二氟甲基)苄基] 甲醇 (4.8g) 的 1,2-二氯乙烷 (64ml) 溶液加入亚硫酰氯 (8.9ml) 和 DMF (50 μ l), 并在 80℃ 整夜搅拌, 然后自然冷却至室温。在减压下浓缩, 从而得到作为油状物质的 1-(氯甲基)-4-(二氟甲基) 苄 (4.4g)。

[0423] 制造例 65

[0424] 在 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基] 哌嗪-1-基} 羰基)-1H-苯并咪唑-5-基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (270mg) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入三氟乙酸 (1ml), 并在室温下搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 从而得到作为非晶的 [5-(哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基] {4-[4-(三氟甲基)苄基] 哌嗪-1-基} 甲酮 (150mg)。

[0425] 制造例 92

[0426] 在 7-溴咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-甲酸 (1.0g)、1-[4-(三氟甲基)苄基] 哌嗪 (1.1g)、1-羟基苯并三唑 (840mg) 和 DMF (10ml) 的混合物中加入 N-[3-(二甲基氨基) 丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.2g), 在室温整夜搅拌。在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后在室温搅拌 1 小时。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 从而得到作为固体的 (7-溴咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) {4-[4-(三氟甲基)苄基] 哌嗪-1-基} 甲酮 (1.7g)。

[0427] 制造例 100

[0428] 在氩气氛下将 (7-溴咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) {4-[4-(三氟甲基)苄基] 哌嗪-1-基} 甲酮 (1.7g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (2.3g)、四(三苯基膦) 钯 (1.3g)、2M 碳酸钠水溶液 (15ml) 和二氧杂环己烷 (58ml) 的混合物在 100℃ 整夜搅拌, 然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯。除去不溶物, 分液, 然后用乙酸乙酯对水层进行萃取。将合并后的有机层用饱和氯化钠水溶液清洗, 然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 和氨基硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 在所得到的固体 (2.7g) 中加入二乙醚 (60ml), 然后在室温搅拌 1 小时。滤出固体, 然后在减压下干燥, 从而得到作为固体的 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基] 哌嗪-1-基} 羰基) 咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1.9g)。

[0429] 制造例 107

[0430] 在 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基] 哌嗪-1-基} 羰基) 咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.8g) 的二氯甲烷 (12ml) 溶液中加入三氟乙酸 (6ml), 并在室温下搅拌 30 分钟。在减压下浓缩, 在所得到的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣中加入氯仿 (20ml), 在室温搅拌 30 分钟。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化, 从而得到作为油状物质的 [7-(哌啶-4-基) 咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基] {4-[4-(三氟甲基)苄基] 哌嗪-1-基} 甲酮 (860mg)。

[0431] 制造例 109

[0432] 在 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1.9g)、THF(20ml) 和甲醇 (20ml) 的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭 (约 50%含水晶、560mg), 在氢气气氛下于室温搅拌 1.5 小时。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯) 进行纯化, 从而得到作为固体的 4-[2-({4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.8g)。

[0433] 制造例 165

[0434] 在冰冷下将硼氢化钠 (2.6g) 分数次加入 5-乙氧基吡嗪-2-甲酸乙酯 (4.5g) 的甲醇 (100ml) 溶液中, 并在室温下搅拌 6 小时。在反应混合物中加入 1M 盐酸设成 pH4, 然后在室温搅拌 15 分钟。在混合物中加入 1M 氢氧化钠水溶液调节成 pH9, 然后用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯) 进行纯化, 从而得到作为油状物质的 (5-乙氧基吡嗪-2-基) 甲醇 (2.6g)。

[0435] 制造例 166

[0436] 在冰冷下向 (5-乙氧基吡嗪-2-基) 甲醇 (150mg) 的二氯甲烷 (3ml) 溶液中加入亚硫酰氯 (200 μ l), 并在室温下搅拌 30 分钟。在减压下浓缩, 得到作为油状物质的 2-(氯甲基)-5-乙氧基吡嗪 (160mg)。

[0437] 制造例 167

[0438] 在 2,2,2-三氟-1-{4-[5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基}羰基]哌嗪-1-基}乙酮 (1.3g) 的甲醇 (7ml) 溶液中加入 1M 氢氧化钠水溶液 (2.8ml), 并在室温下搅拌 5 小时。在反应混合物中加入饱和硫酸钠水溶液, 用氯仿和 2-丙醇的混合溶剂进行萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂, 从而得到作为油状物质的 (5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮 (1.1g)。

[0439] 制造例 168

[0440] 在氩气气氛下将 5-溴-1H-苯并咪唑-2-甲酸 (3.0g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (7.7g)、[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯 (410mg)、2M 碳酸钠水溶液 (50ml) 和二氧杂环己烷 (75ml) 的混合物在 95℃整夜搅拌, 然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入水 (170ml) 和乙酸乙酯 (200ml), 搅拌 20 分钟, 然后进行分液。用乙酸乙酯 (50ml) 清洗水层, 然后加入柠檬酸调节成 pH6~7。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 从而得到作为固体的 5-[1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸 (2.7g)。

[0441] 制造例 169

[0442] 在 4-(2-{[4-(4-氰基苄基)哌嗪-1-基]羰基}-1H-吡啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (470mg)、THF (14ml) 和乙醇 (3ml) 的混合物中加入 10%钡-活性炭 (约 50%含水晶、230mg), 在氢气气氛下于室温搅拌 2 小时。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的残渣、THF (14ml) 和乙醇 (3ml) 的混合物中加入 10%钡-活性炭 (约 50%含水晶、230mg), 并在氢气气氛下于室温整夜搅拌。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的残渣、THF (14ml) 和乙醇 (3ml) 的混合物中加入 20%氢氧化钡-活性炭

(约 50% 含水晶、230mg), 在 3.0kgf/cm² 的氢气气氛下于室温搅拌 4 小时, 然后静置 3 天。除去不溶物, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化, 从而得到作为油状物质的 4-[2-(哌嗪-1-基羰基)-1H-吡啶-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(360mg)。

[0443] 制造例 170

[0444] 将 5-乙基吡嗪-2-甲酸(2.3g)、苄基溴(2.3ml)、碳酸钾(4.0g)和 DMF(20ml) 的混合物在 80℃ 搅拌 1 小时, 然后自然冷却至室温。在反应混合物中加入乙酸乙酯, 并用饱和氯化钠水溶液清洗。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯)进行纯化, 从而得到作为油状物质的 5-乙基吡嗪-2-甲酸苄酯(3.0g)。

[0445] 制造例 171

[0446] 将 2,2,2-三氟-1-(4-{[5-(哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}哌嗪-1-基)乙酮盐酸盐(2.0g)、6-甲氧基吡啶甲醛(680mg)、三乙胺(1.2ml)和二氯甲烷(80ml)的混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入乙酸(1.3ml), 并在室温下搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(6.6g), 并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入 6-甲氧基吡啶甲醛(340mg)和乙酸(650 μl), 并在室温下搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.2g), 并在室温下搅拌 6 小时, 然后在室温静置 3 天。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 搅拌 1 小时, 然后用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化, 从而得到作为油状物质的 2,2,2-三氟-1-{4-[5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基]羰基}哌嗪-1-基}乙酮(1.3g)。

[0447] 实施例 1

[0448] 将与制造例 20 同样地得到的 [5-(哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮的盐酸盐(200mg)、6-甲氧基吡啶甲醛(100mg)、三乙胺(140 μl)、乙酸(100 μl)和二氯甲烷(4ml)的混合物并在室温下搅拌 10 分钟。在室温下向反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(580mg), 并在室温下搅拌 2 小时, 然后在室温整夜静置。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的粗产物通过氨基硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化, 并在所得到的油状物(110mg)的丙酮溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(69mg), 在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣中加入乙醇(3ml)和二异丙醚(20ml), 并在室温下搅拌。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 得到作为非晶的 (5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮二对甲苯磺酸盐(180mg)。另外, 将与上述同样地得到的粗产物通过氨基硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化, 然后使用乙腈形成粉末, 并将在减压下干燥得到的固体(200mg)与乙腈(10ml)的混合物在 95℃ 搅拌 30 分钟, 然后加入对甲苯磺酸一水合物(130mg)。将混合物在搅拌下自然冷却至室温, 然后在室温下搅拌 7 天。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 从而得到作为晶体的 (5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮二对甲苯磺酸盐(300mg)。将该晶体的粉末 X 射线衍射数据示于后述表中。

[0449] 实施例 2

[0450] 将 [1-(哌啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -5- 基] {4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基 } 甲酮 (150mg)、6- 甲氧基吡啶甲醛 (66mg)、乙酸 (27 μ l) 和二氯甲烷 (7.5ml) 的混合物在室温下搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (170mg), 并在室温下搅拌 2 小时, 然后在室温整夜静置。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿 - 甲醇) 进行纯化, 并在所得到的油状物 (160mg) 的丙酮 (2ml) 溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (100mg)。在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的残渣中加入乙醇和二异丙醚, 并在加热回流下搅拌, 然后自然冷却至室温。滤出所产生的固体, 然后将在减压下干燥所得到的固体通过 ODS 柱色谱 (乙腈 - 水 - 三氟乙酸) 进行纯化, 并将所得到的组分的溶剂在减压下蒸馏除去。在所得到的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的油状物 (140mg) 的丙酮 (2ml) 溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (91mg)。在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的残渣中加入乙醇和二异丙醚, 并在室温下搅拌。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 从而得到作为固体的 (1-{1-[(6- 甲氧基吡啶 -3- 基) 甲基] 哌啶 -4- 基 }-1H- 吡啶 -5- 基) {4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基 } 甲酮二对甲苯磺酸盐 (190mg)。

[0451] 实施例 3

[0452] 将 [2-(哌啶 -4- 基)-1H- 苯并咪唑 -6- 基] {4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基 } 甲酮 (100mg)、4- 甲氧基苯甲醛 (39 μ l)、乙酸 (18 μ l) 和二氯甲烷 (3.4ml) 的混合物在室温下搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (110mg), 并在室温下搅拌 2 小时, 然后在室温下整夜静置。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿 - 甲醇) 进行纯化, 并在所得到的油状物 (120mg) 的二氧杂环己烷溶液中加入 4M 氯化氢 / 二氧杂环己烷溶液, 在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣中加入乙酸乙酯和己烷, 并在室温下搅拌。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 从而得到作为固体的 {2-[1-(4- 甲氧基苄基) 哌啶 -4- 基]-1H- 苯并咪唑 -6- 基 } {4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基 } 甲酮二盐酸盐 (82mg)。

[0453] 实施例 4

[0454] 将 [1-(哌啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -5- 基] {4-[4-(三氟甲基) 苄基] 哌嗪 -1- 基 } 甲酮 (150mg)、4- 甲氧基苯甲醛 (58 μ l)、乙酸 (27 μ l) 和二氯甲烷 (5ml) 的混合物在室温搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (170mg), 并在室温下搅拌 2 小时, 然后在室温下整夜静置。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿 - 甲醇) 进行纯化, 并在所得到的油状物 (190mg) 的丙酮 (2ml) 溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (120mg)。在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的残渣中加入乙醇和二异丙醚, 并在室温下搅拌。滤出所产生的固体, 然后在减压下干燥, 将所得到的固体通过 ODS 柱色谱 (乙腈 - 水 - 三氟乙酸) 进行纯化, 并将所得到的组分的溶剂在减压下蒸馏除去。在所得到的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥, 除去干燥剂, 然后在减压下蒸馏掉溶剂, 在所得到的油状物 (160mg) 的丙酮 (2ml) 溶液中加入

对甲苯磺酸一水合物 (100mg)。在减压下蒸馏掉溶剂,在所得到的残渣中加入乙醇和二异丙醚,并在室温下搅拌。滤出所产生的固体,然后将减压下干燥所得到的固体通过 ODS 柱色谱 (乙腈-水-三氟乙酸) 进行纯化,并将所得到的组分的溶剂在减压下蒸馏除去。在所得到的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂,在所得到的油状物 (78mg) 的二氧杂环己烷溶液中加入 4M 氯化氢 / 二氧杂环己烷溶液,在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣中加入乙醇和二异丙醚,并在室温下搅拌。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的 {1-[1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-5-基}{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌啶-1-基} 甲酮二盐酸盐 (77mg)。

[0455] 实施例 5

[0456] 在室温下向 [6-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌啶-1-基} 甲酮 (160mg)、6-甲氧基吡啶甲醛 (50mg)、乙酸 (5 μ l) 和二氯甲烷 (4ml) 的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (200mg),并在室温下搅拌 89 小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。在有机层中加入活性炭,并用无水硫酸镁干燥。除去活性炭和干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化,并在所得到的固体 (140mg) 的甲醇悬浊液中加入富马酸 (25mg),在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣中加入二乙醚,在并减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的残渣中加入庚烷,滤出所产生的固体,然后在减压下进行加热干燥,从而得到作为固体的 (6-{1-[6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}哌啶-4-基)-1H-吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌啶-1-基} 甲酮富马酸盐 (130mg)。

[0457] 实施例 6

[0458] 将 [5-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌啶-1-基} 甲酮 (43mg)、6-甲氧基吡啶甲醛 (14mg)、乙酸 (10 μ l) 和二氯甲烷 (2ml) 的混合物在室温下搅拌 1 小时。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (37mg),并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂,在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化,并在所得到的油状物中加入乙醇,滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的 (5-{1-[6-甲氧基吡啶-3-基]甲基}哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌啶-1-基} 甲酮 (11mg)。

[0459] 实施例 7

[0460] 在 [5-(哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌啶-1-基} 甲酮 (47mg)、N,N-二异丙基乙胺 (68 μ l)、乙腈 (1ml) 和 DMF (1ml) 的混合物中加入 2-(氯甲基)-5-甲氧基吡啶 (16mg),并在室温下搅拌 5 天。在反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的粗产物通过硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇) 进行纯化,并在所得到的油状物 (38mg) 的丙酮 (2ml) 溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (24mg) 和乙酸乙酯 (3ml),并在室温下整夜搅拌。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的 (5-{1-[5-甲氧基吡啶-2-基]甲基}哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌啶-1-基} 甲酮二对甲苯磺酸盐 (53mg)。另外,将与上述同样地得到粗产物通过氨基硅胶柱色谱 (己烷-乙

酸乙酯)进行纯化,然后将所得到的固体(200mg)、丙酮(18ml)和乙腈(3ml)的混合物在80℃搅拌,然后加入对甲苯磺酸一水合物(130mg)。将混合物在搅拌下自然冷却至室温,然后在室温下搅拌72小时。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为晶体的(5-{1-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮二对甲苯磺酸盐(300mg)。该晶体的粉末X射线衍射数据示于后述表中。

[0461] 实施例 8

[0462] 在[5-(哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮(48mg)、N,N-二异丙基乙胺(70 μl)、乙腈(1ml)和DMF(1ml)的混合物中加入2-(氯甲基)-5-甲基吡嗪盐酸盐(19mg),并在室温下搅拌5天。在反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,在所得到的油状物的乙酸乙酯(1ml)溶液中加入4M氯化氢/乙酸乙酯溶液(200 μl),并在室温下搅拌10分钟。在减压下蒸馏掉溶剂,在所得到的残渣中加入乙酸乙酯。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的(6-{1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮三盐酸盐(55mg)。

[0463] 实施例 36

[0464] 在室温下向[7-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]{4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮(200mg)、6-甲氧基吡啶甲醛(87mg)、乙酸(110 μl)和二氯甲烷(8ml)的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(720mg),并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取。用无水硫酸钠将有机层干燥,除去干燥剂,然后在减压下蒸馏掉溶剂。将所得到的残渣通过氨基硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,在所得到的固体(200mg)的甲醇(10ml)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(130mg),并在减压下蒸馏掉溶剂。在所得到的固体的丙酮(10ml)悬浊液中加入己烷(20ml),滤出固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的(7-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基){4-[4-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}甲酮二对甲苯磺酸盐(260mg)。

[0465] 实施例 59

[0466] 将(5-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮(100mg)、4-氯苯甲醛(42mg)、乙酸(40 μl)和二氯甲烷(1ml)的混合物在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(150mg),并在室温下整夜搅拌。在反应混合物中加入碳酸氢钠、水和氯仿,利用Presep(硅藻土、颗粒状、和光纯药工业)进行分液。用氯仿萃取水层,然后将合并后的有机层的溶剂在减压下蒸馏除去。将所得到的残渣通过硅胶柱色谱(氯仿-甲醇)进行纯化,在所得到的油状物、乙腈(1ml)和氯仿(2ml)的混合物中加入对甲苯磺酸一水合物(82mg),并在室温下搅拌1小时。在减压下蒸馏掉溶剂,并在所得到的残渣的氯仿(1ml)溶液中加入醚(50ml),然后在室温下搅拌30分钟。滤出所产生的固体,然后在减压下干燥,从而得到作为固体的[4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基](6-{1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)甲酮二对甲苯磺酸盐(160mg)。

[0467] 与上述的制造例和实施例的方法相同,制造了后述表中所示的制造例和实施例的化合物。将制造例化合物和实施例化合物的结构、制造方法和物理化学数据示于后述表中。

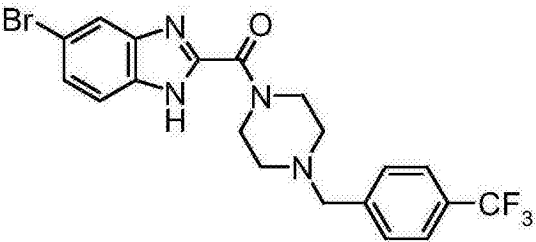
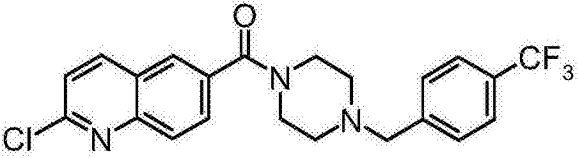
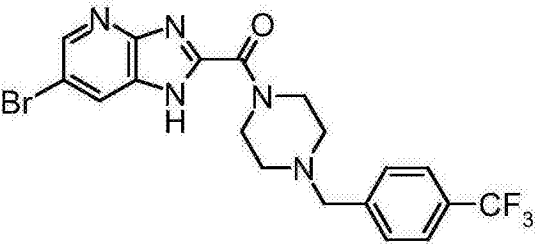
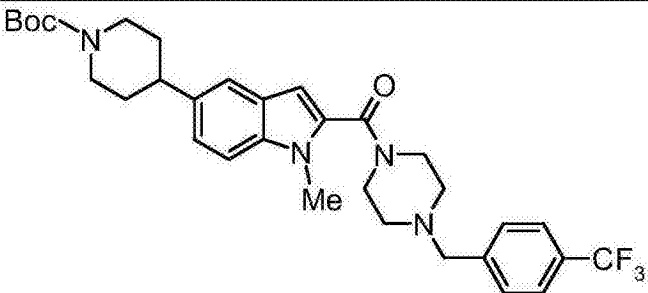
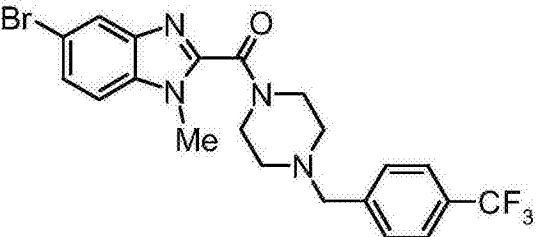
[0468] 需要说明的是,在后述表中使用以下的代号。

[0469] Pre :制造例编号、Ex :实施例编号、Str :化学结构式、Syn :制造方法 (表示上述的实施例 / 制造例之中以同样的方法制造的制造例编号或实施例编号。此处,数字之前的 P 表示制造例,E 表示实施例。例如,对于制造例 41 的化合物而言,表示是以与制造例 1 的化合物同样的方法而制造;对于实施例 9 的化合物而言,表示是以与实施例 1 的化合物同样的方法而制造。另外,作为 Syn,存在记载有两种制造方法的实施例化合物,其表示该实施例化合物是通过以记载顺序进行在 Syn 中记载的两种制造方法而制造的。例如,对于实施例 55 的化合物而言,表示是将以与制造例 21 同样的方法制造的化合物作为原料,以与实施例 1 同样的方法而制造的)、Dat :物理化学数据、ESI+ :质谱分析中的 m/z 值 (离子化法 ESI、无特别说明时表示 $[M+H]^+$)、ESI- :质谱分析中的 m/z 值 (离子化法 ESI、无特别说明时表示 $[M-H]$)、APCI/ESI :APCI/ESI-MS (大气压化学离子化法 APCI、APCI/ESI 是指 APCI 与 ESI 的同时测定。无特别说明时,APCI/ESI+ 表示 $[M+H]^+$ 、APCI/ESI- 表示 $[M-H]$)、CI :CI $[M+H]^+$ 、NMR1 :CD₃OD 中的 ¹H-NMR 中的峰的 δ (ppm)、NMR2 :DMSO-d₆中的 ¹H-NMR 中的峰的 δ (ppm)、Me :甲基、Et :乙基、iPr :异丙基、Boc :叔丁氧基羰基、Cbz :苄氧基羰基。

[0470] 此外,化学结构式中的 HCl 表示该化合物为盐酸盐,2HCl 表示该化合物为二盐酸盐,3HCl 表示该化合物为三盐酸盐,xHCl 表示该化合物为盐酸盐但与氯化氢的摩尔比未确定,2TsOH 表示该化合物为二甲苯磺酸盐,3TsOH 表示该化合物为三甲苯磺酸盐,Fum 表示该化合物为富马酸盐。

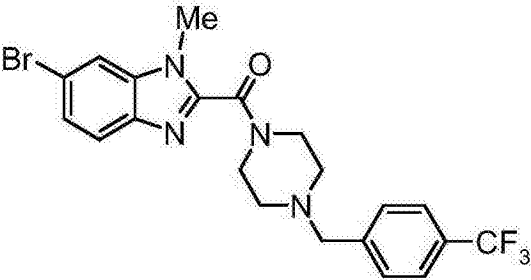
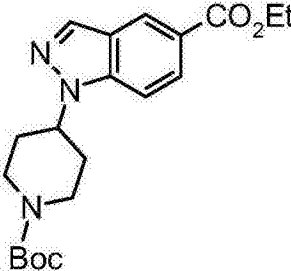
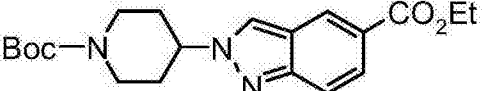
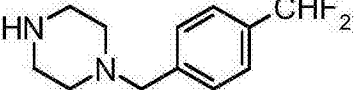
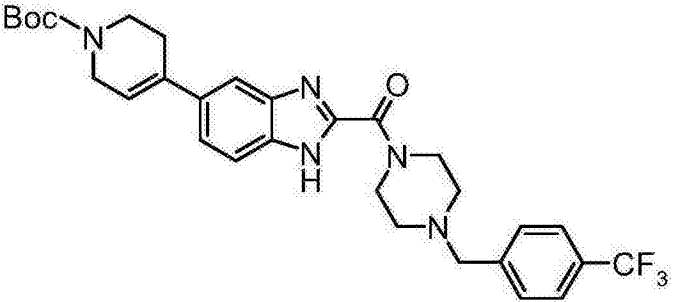
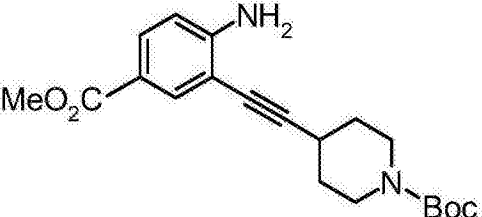
[0471] [表 5]

[0472]

Pre	Syn	Str	Dat
1	P1		ESI+: 467, 469
2	P2		ESI+: 434
3	P3		ESI+: 468, 470
4	P4		ESI+:607 [M+Na] ⁺
5	P5		APCI/ESI+: 481, 483

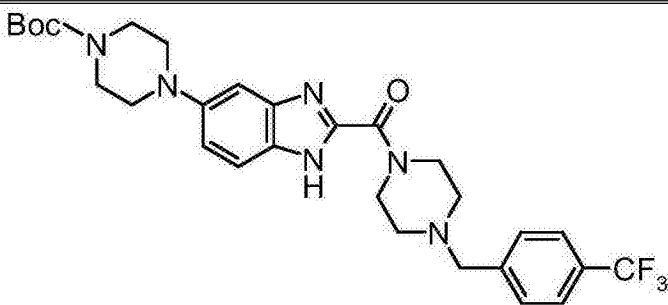
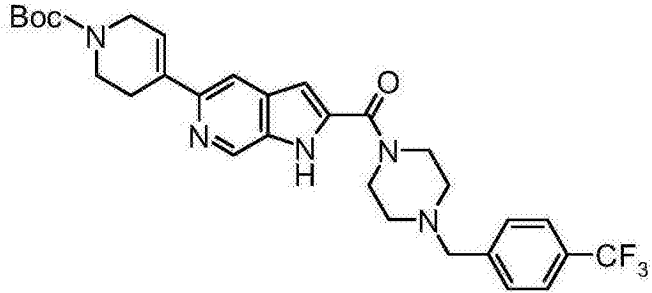
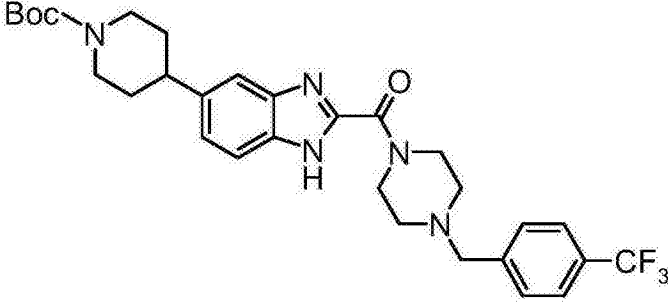
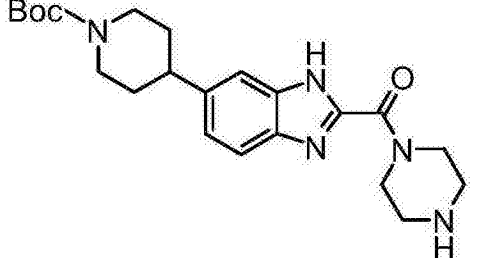
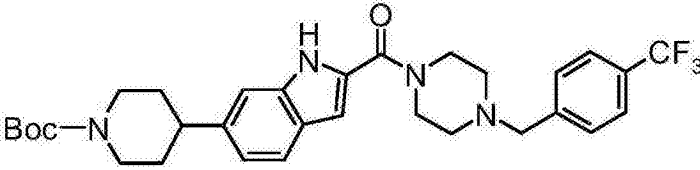
[0473] [表 6]

[0474]

Pre	Syn	Str	Dat
6	P6		APCI/ESI+: 481, 483
7-1	P7		ESI+: 374
7-2	P7		ESI+: 374
8	P8		ESI+: 227
9	P9		ESI+: 570
10	P10		ESI+:381 [M+Na] ⁺

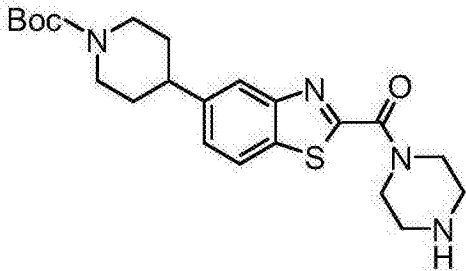
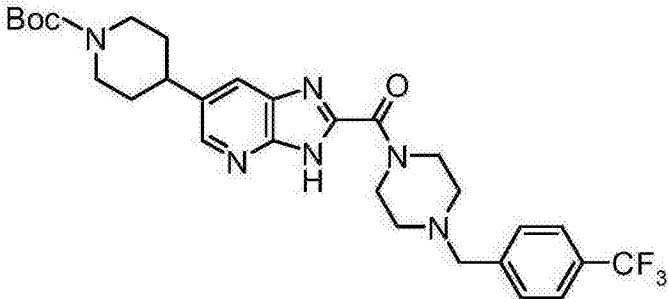
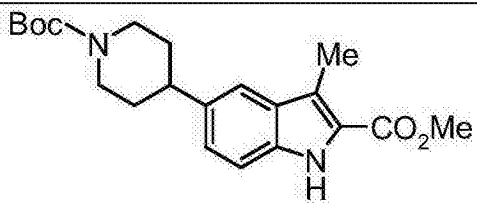
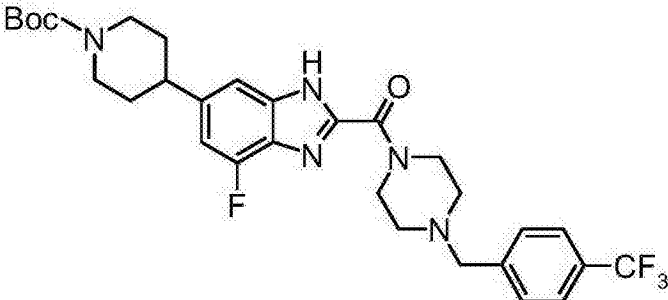
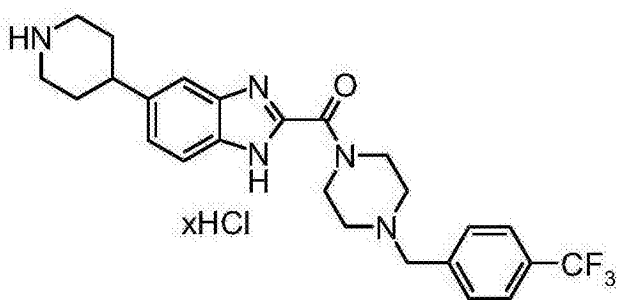
[0475] [表 7]

[0476]

Pre	Syn	Str	Dat
11	P11		APCI/ESI+: 573
12	P12		APCI/ESI+: 570
13	P13		ESI+: 572
14	P14		APCI/ESI+: 414
15	P15		ESI-: 569

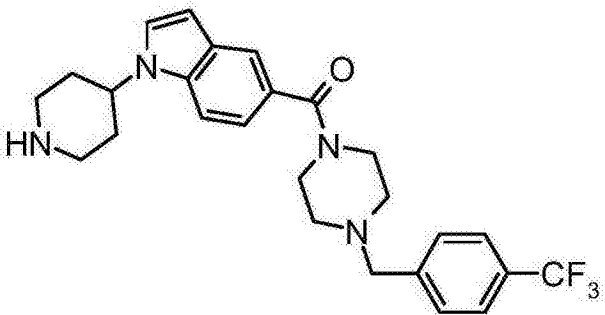
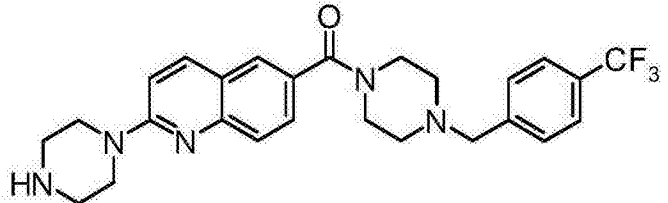
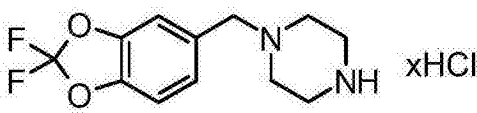
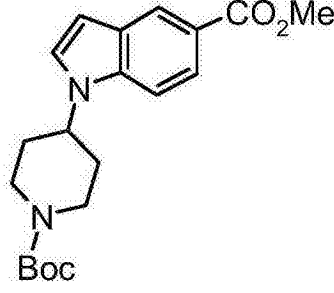
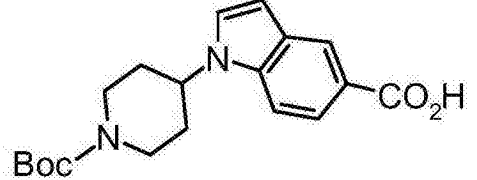
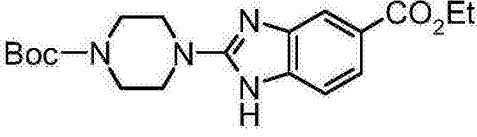
[0477] [表 8]

[0478]

Pre	Syn	Str	Dat
16	P16		ESI+: 431
17	P17		APCI/ESI+: 573
18	P18		ESI-: 371
19	P19		APCI/ESI-: 588
20	P20		ESI+: 472

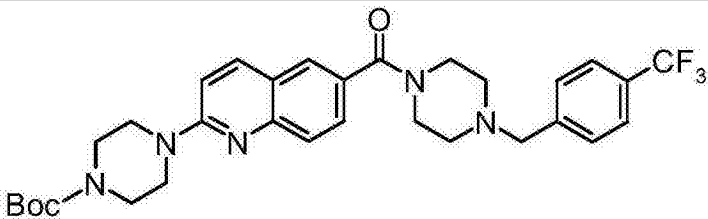
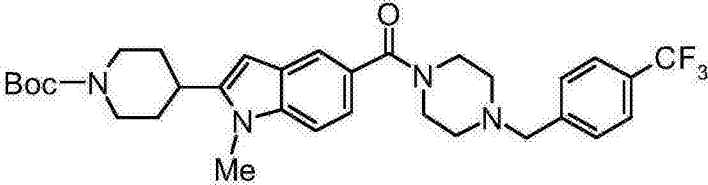
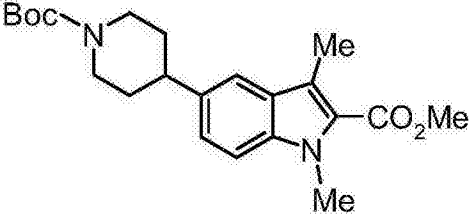
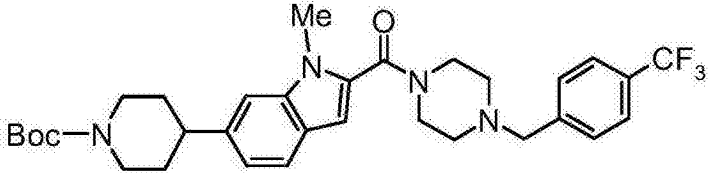
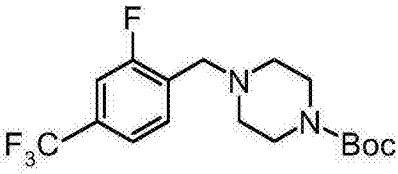
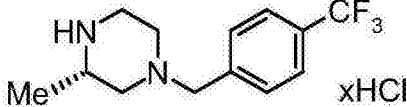
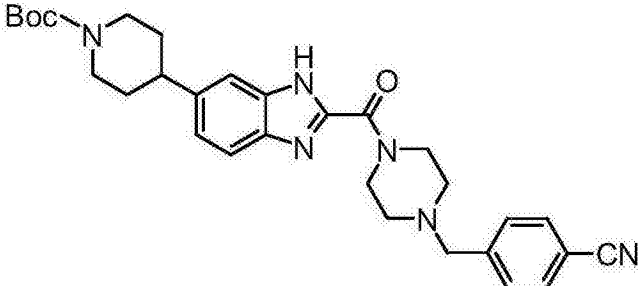
[0479] [表 9]

[0480]

Pre	Syn	Str	Dat
21	P21		ESI+: 471
22	P22		ESI+: 484
23	P23		APCI/ESI+: 257
24	P24		ESI+: 359
25	P25		ESI+: 345
26	P26		ESI+: 375

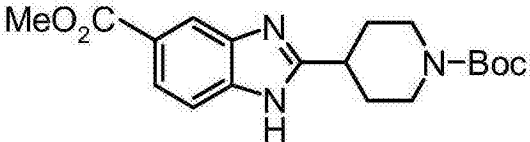
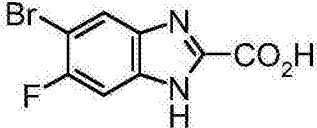
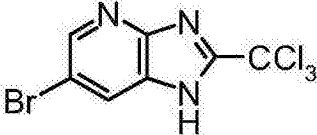
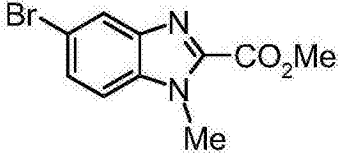
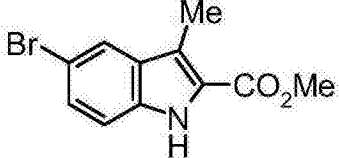
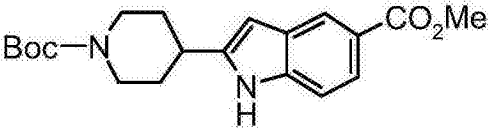
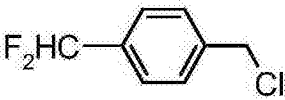
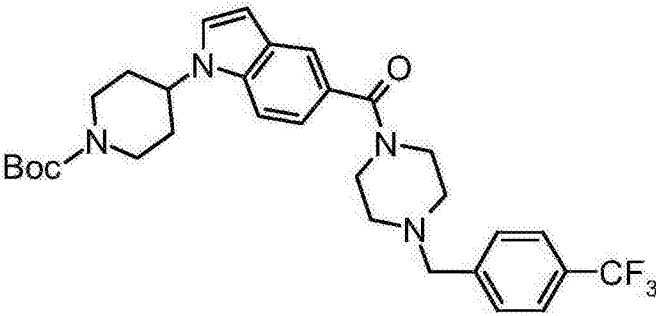
[0481] [表 10]

[0482]

Pre	Syn	Str	Dat
27	P27		ESI+: 584
28	P28		ESI+: 585
29	P29		ESI+: 409 [M+Na] ⁺
30	P30		ESI+: 607 [M+Na] ⁺
31	P31		APCI/ESI+: 363
32	P32		ESI+: 259
33	P33		APCI/ESI-: 527

[0483] [表 11]

[0484]

Pre	Syn	Str	Dat
34	P34		ESI+: 360
35	P35		ESI+: 259, 261
36	P36		ESI+: 314, 316, 318
37	P37		APCI/ESI+: 269
38	P38		ESI+: 268, 270
39	P39		ESI-: 357
40	P40		CI+: 176 [M] ⁺
41	P1		ESI+: 571

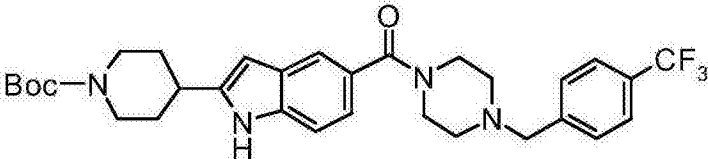
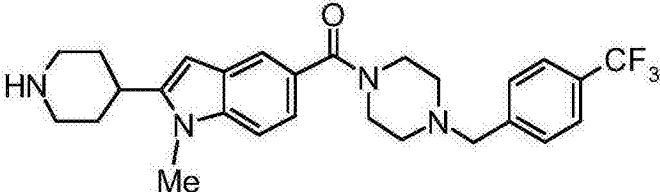
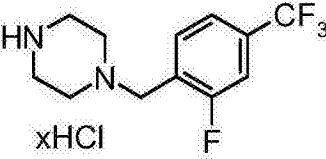
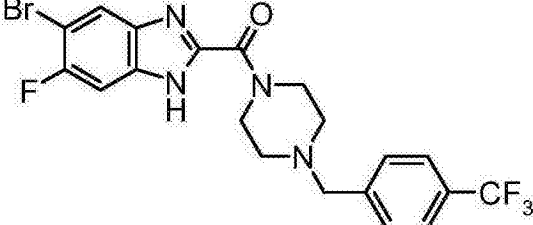
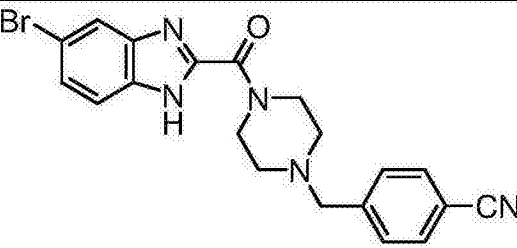
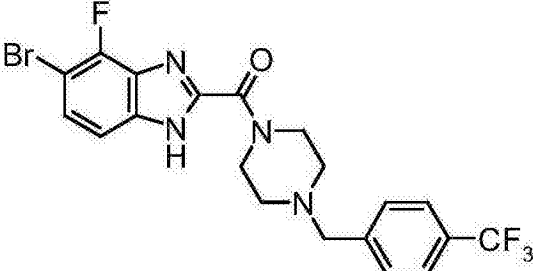
[0485] [表 12]

[0486]

Pre	Syn	Str	Dat
42	P25		ESI+: 346
43	P1		ESI+: 572
44	P21		ESI+: 472
45	P25		ESI+: 347
46	P1		ESI+: 573
47	P21		APCI/ESI+: 473
48	P25		ESI-: 343
49	P21		ESI+: 471

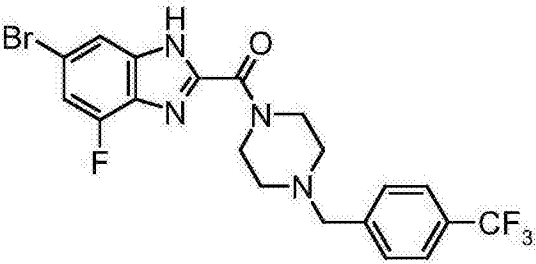
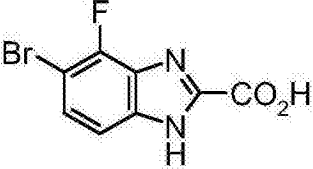
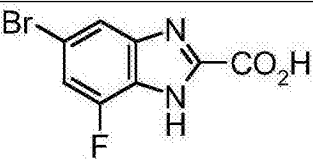
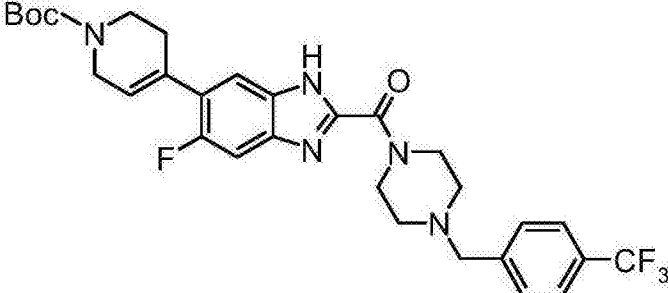
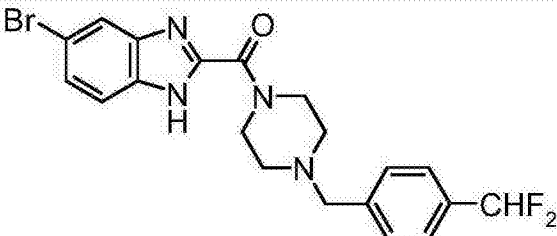
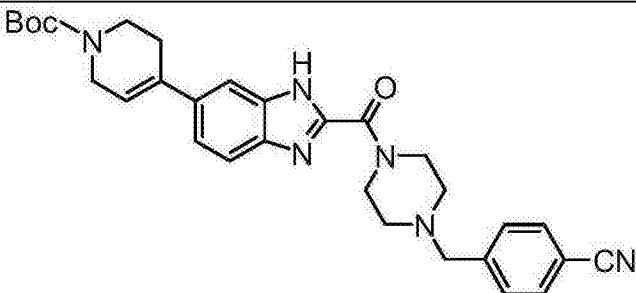
[0487] [表 13]

[0488]

Pre	Syn	Str	Dat
50	P1		ESI+: 571
51	P21		APCI/ESI+: 485
52	P23		ESI+: 263
53	P1		ESI-: 483, 485
54	P1		ESI+: 424, 426
55	P1		ESI+: 485, 487

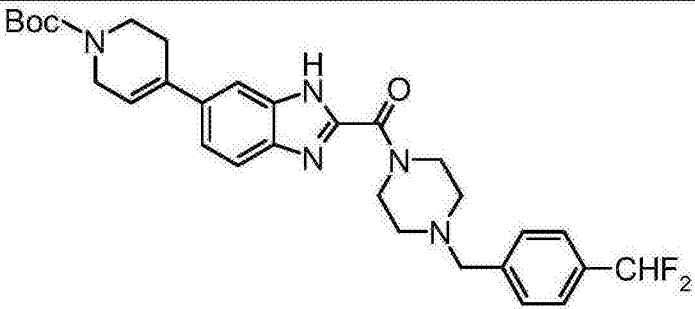
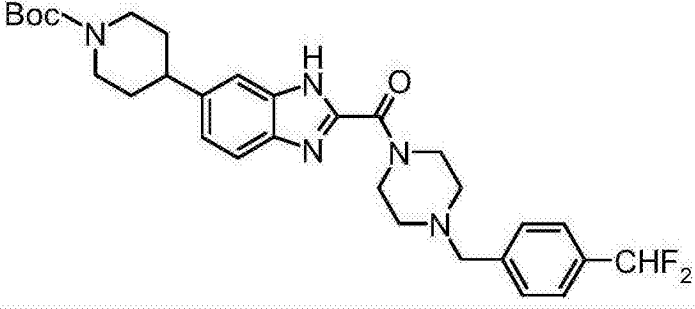
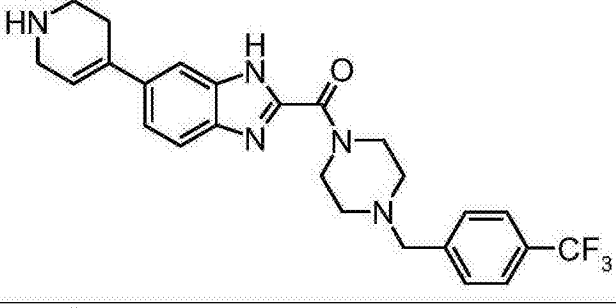
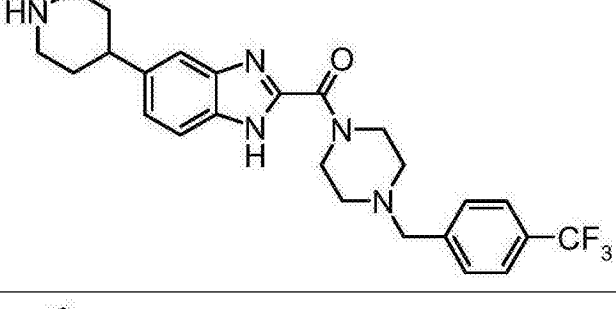
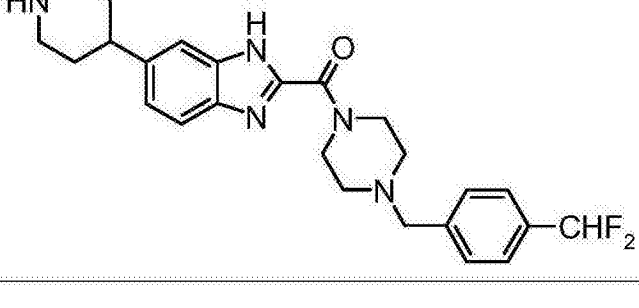
[0489] [表 14]

[0490]

Pre	Syn	Str	Dat
56	P1		ESI+: 485, 487
57	P35		ESI+: 259, 261
58	P35		ESI+: 259, 261
59	P9		ESI+: 588
60	P1		APCI/ESI+: 449, 451
61	P9		APCI/ESI+: 527

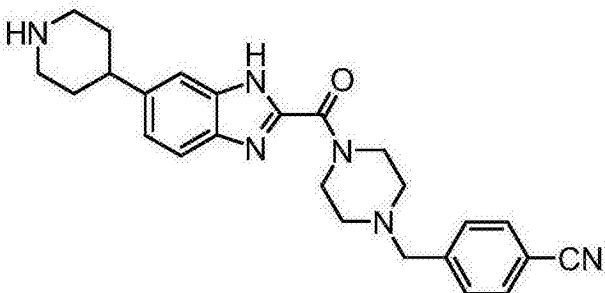
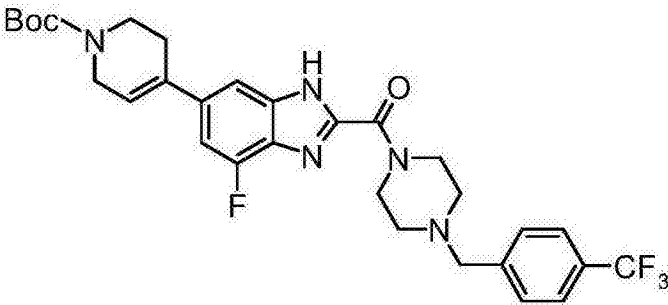
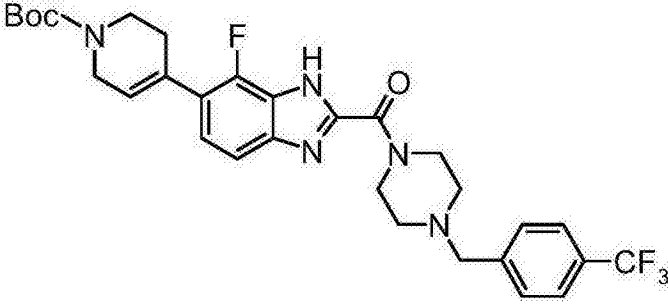
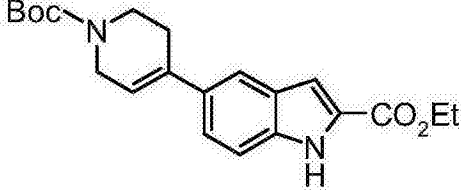
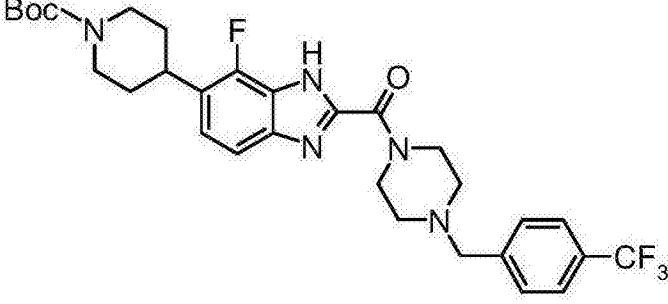
[0491] [表 15]

[0492]

Pre	Syn	Str	Dat
62	P9		APCI/ESI+: 552
63	P17		APCI/ESI-: 552
64	P21		APCI/ESI+: 470
65	P65		APCI/ESI+: 472
66	P21		APCI/ESI+: 454

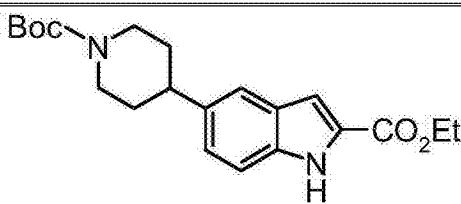
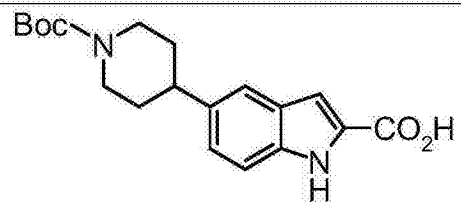
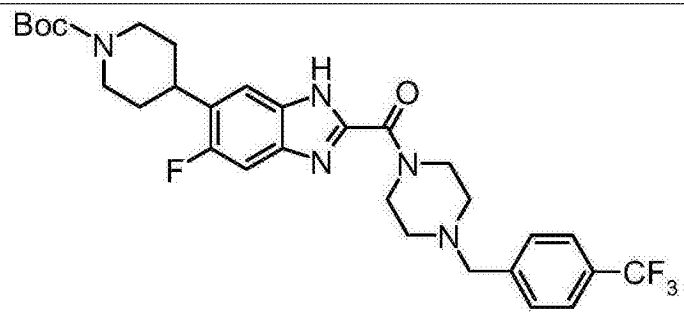
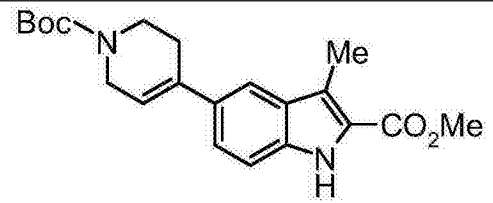
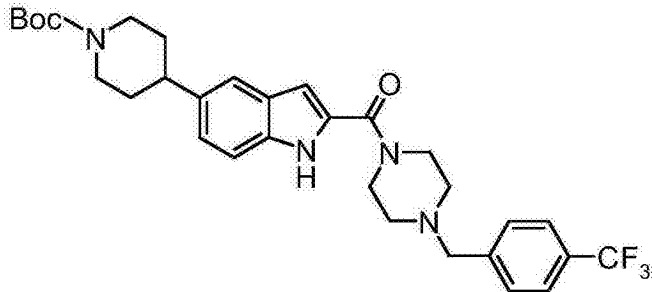
[0493] [表 16]

[0494]

Pre	Syn	Str	Dat
67	P21		APCI/ESI+: 429
68	P9		APCI/ESI+: 588
69	P9		APCI/ESI+: 588
70	P9		ESI-: 369
71	P17		APCI/ESI-: 588

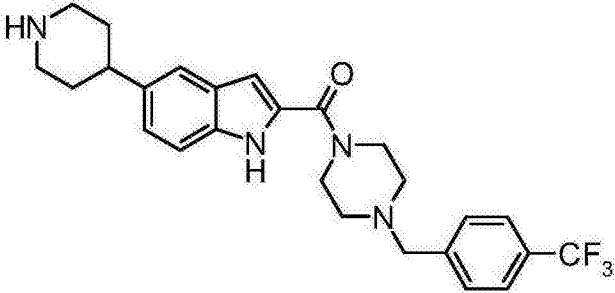
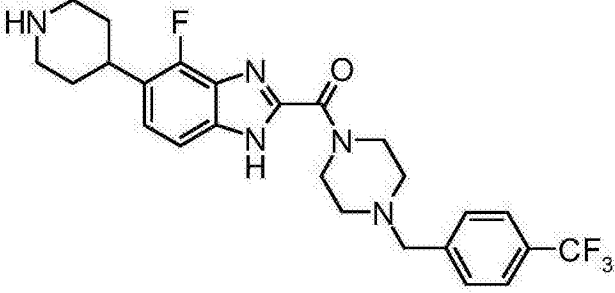
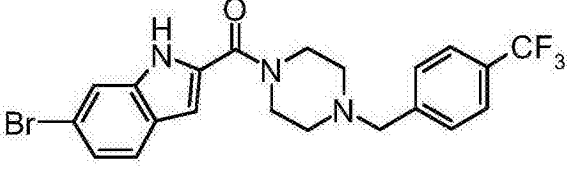
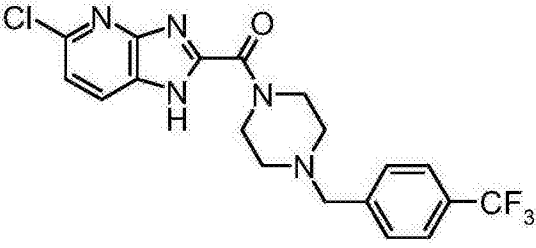
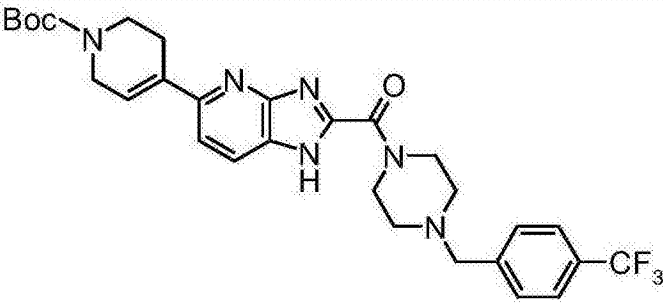
[0495] [表 17]

[0496]

Pre	Syn	Str	Dat
72	P17		ESI+: 395 [M+Na] ⁺
73	P25		ESI-: 343
74	P17		APCI/ESI-: 588
75	P9		ESI-: 369
76	P1		ESI+: 571

[0497] [表 18]

[0498]

Pre	Syn	Str	Dat
77	P21		APCI/ESI+: 471
78	P21		APCI/ESI+: 490
79	P1		ESI+: 466,468
80	P1		APCI/ESI+: 424
81	P9		APCI/ESI+: 571

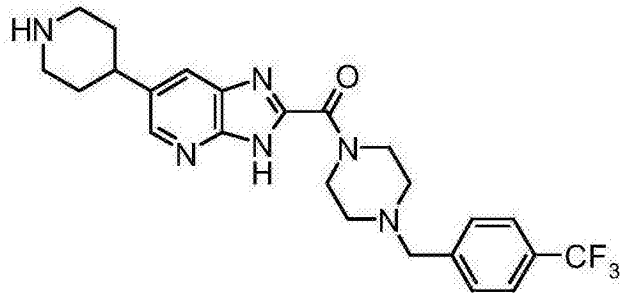
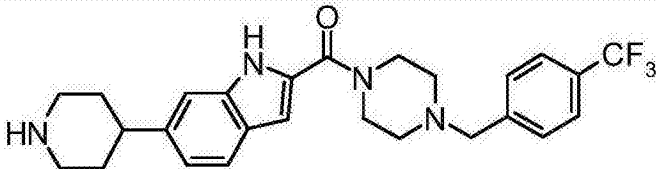
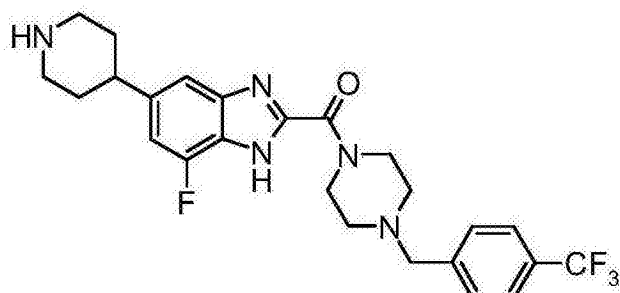
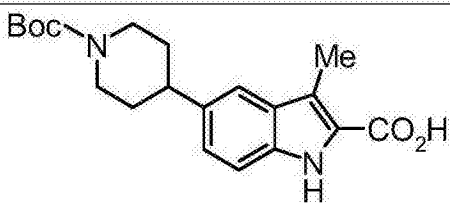
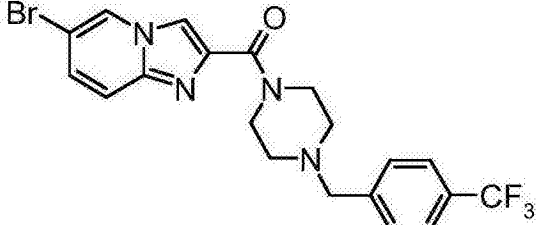
[0499] [表 19]

[0500]

Pre	Syn	Str	Dat
82	P9		ESI+: 569
83	P21		APCI/ESI+: 490
84	P9		APCI/ESI+: 571
85	P17		ESI+: 573
86	P21		APCI/ESI+: 473

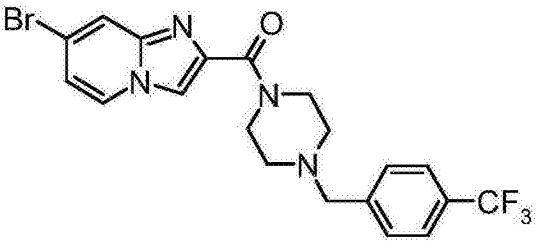
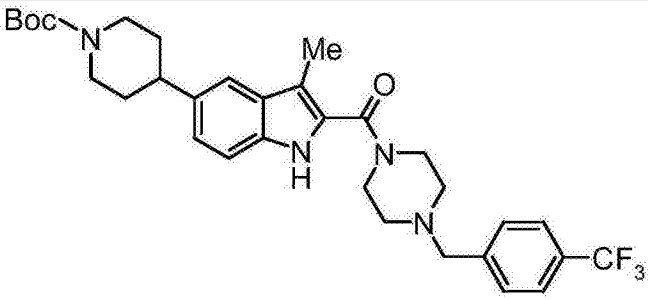
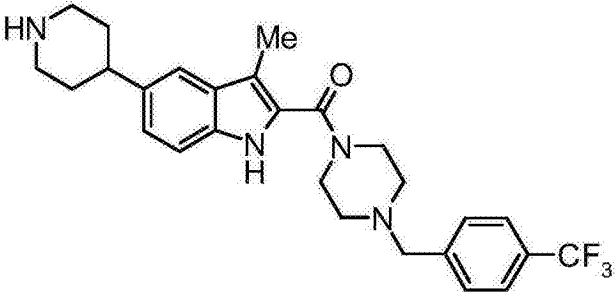
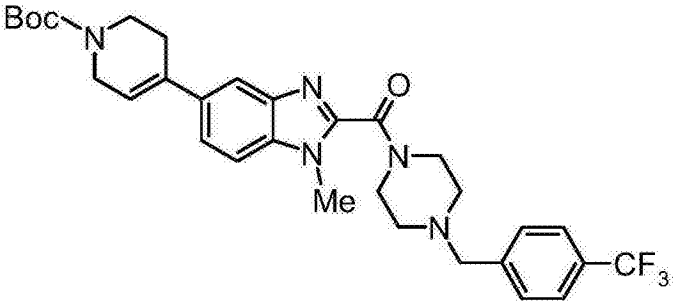
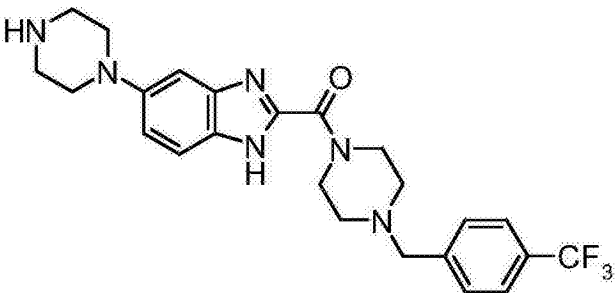
[0501] [表 20]

[0502]

Pre	Syn	Str	Dat
87	P21		APCI/ESI+: 473
88	P21		ESI+: 471
89	P21		ESI+: 490
90	P25		ESI-: 357
91	P1		ESI+: 467,469

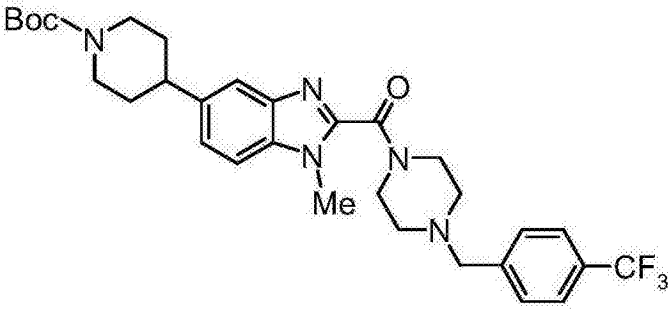
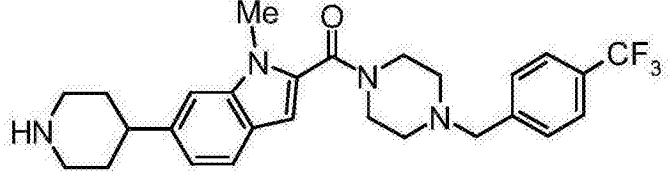
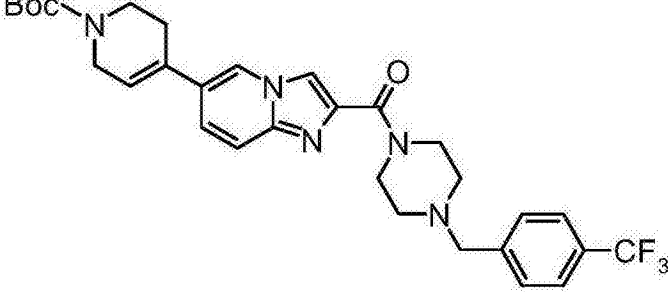
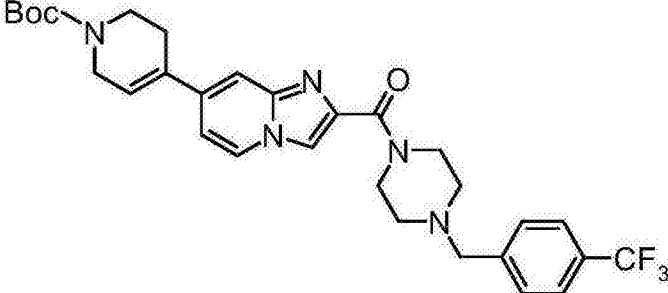
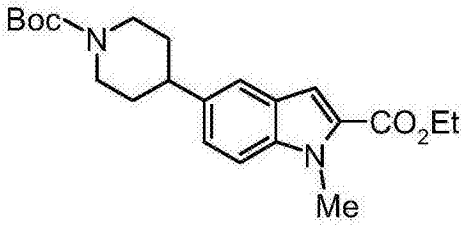
[0503] [表 21]

[0504]

Pre	Syn	Str	Dat
92	P92		ESI+: 467,469
93	P1		ESI+: 585
94	P21		ESI+: 485
95	P9		APCI/ESI+: 584
96	P21		APCI/ESI+: 473

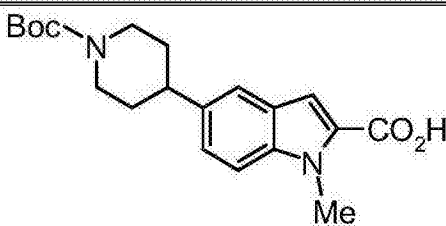
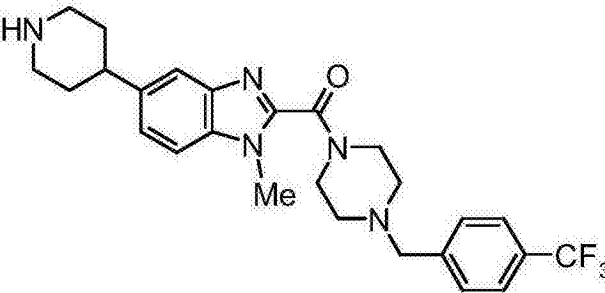
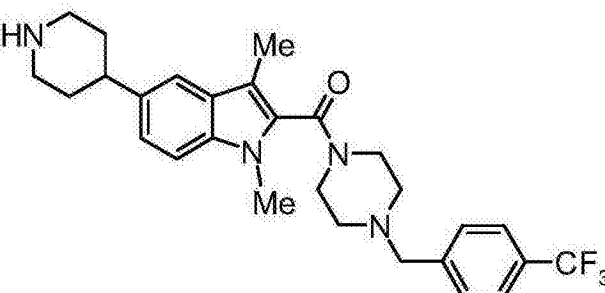
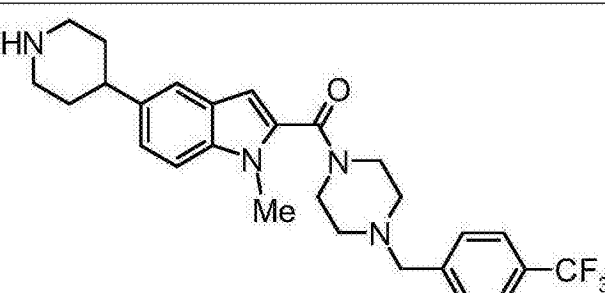
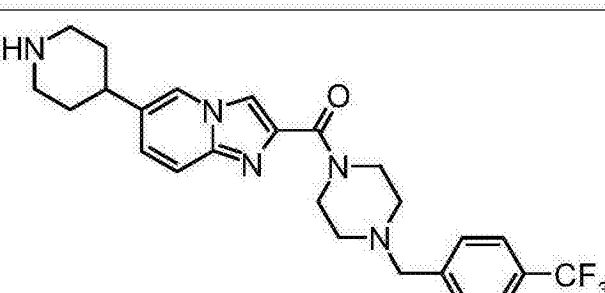
[0505] [表 22]

[0506]

Pre	Syn	Str	Dat
97	P17		APCI/ESI+: 586
98	P21		ESI+: 485
99	P9		ESI+: 570
100	P100		ESI+: 570
101	P29		ESI+: 409 [M+Na] ⁺

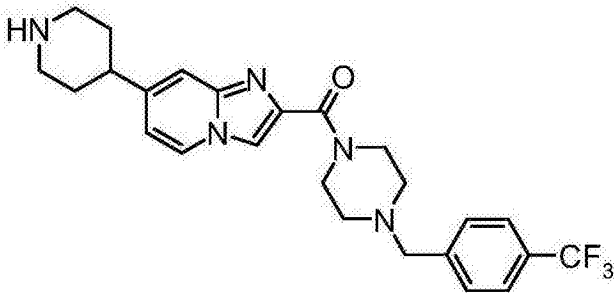
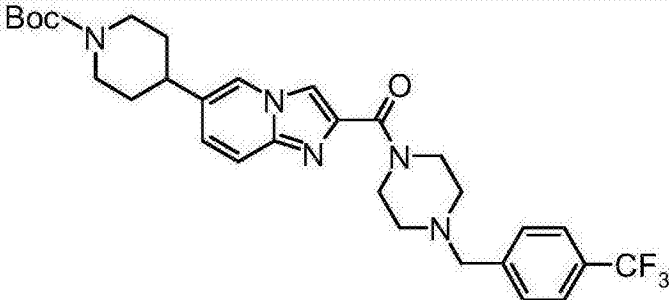
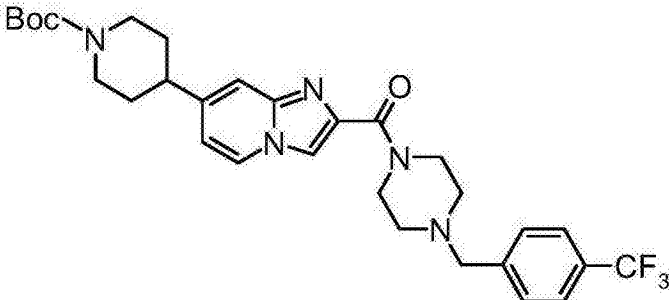
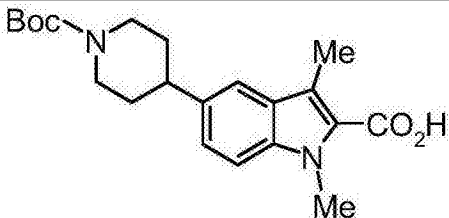
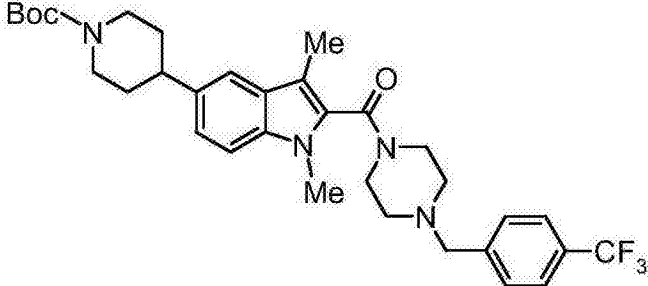
[0507] [表 23]

[0508]

Pre	Syn	Str	Dat
102	P25		APCI/ESI-; 357
103	P21		ESI+; 486
104	P21		APCI/ESI+; 499
105	P21		ESI+; 485
106	P21		ESI+; 472

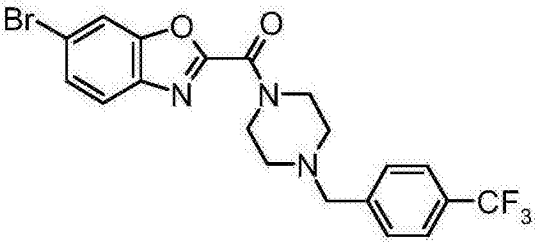
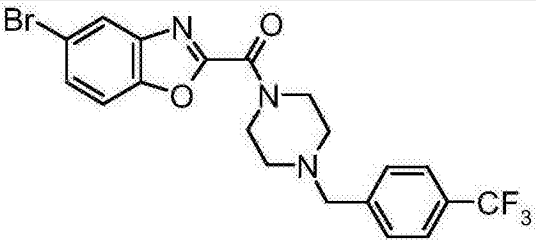
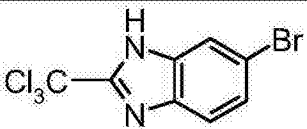
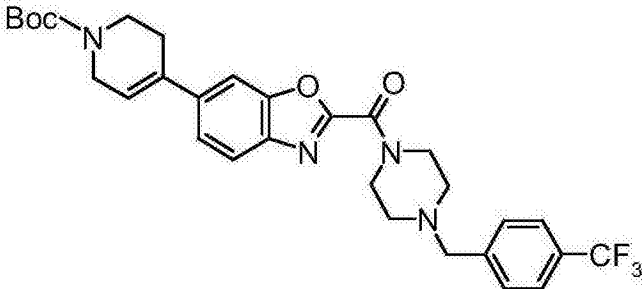
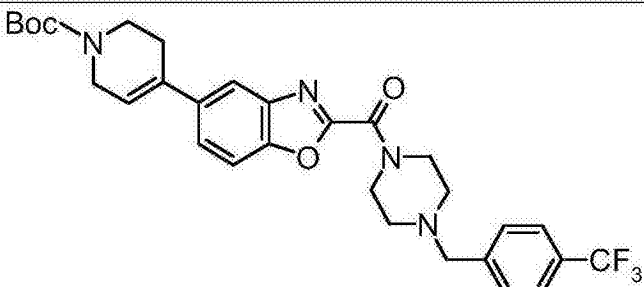
[0509] [表 24]

[0510]

Pre	Syn	Str	Dat
107	P107		ESI+: 472
108	P17		ESI+: 572
109	P109		ESI+: 572
110	P25		ESI-: 371
111	P4		ESI+: 599

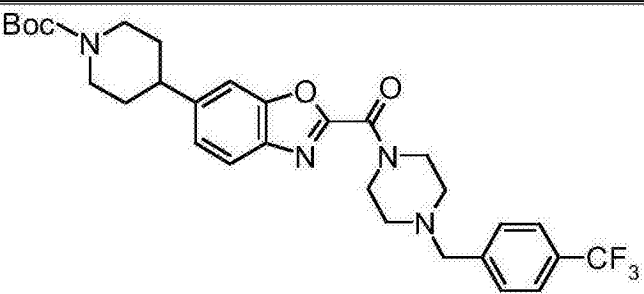
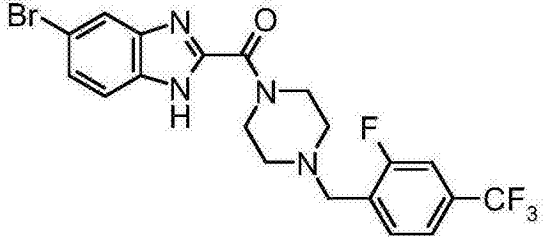
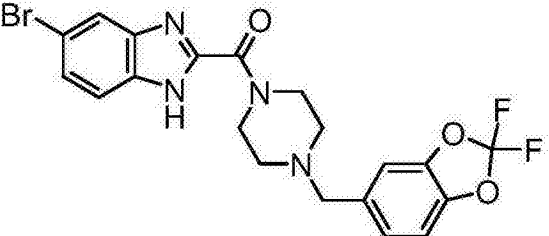
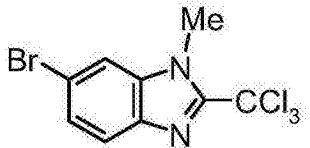
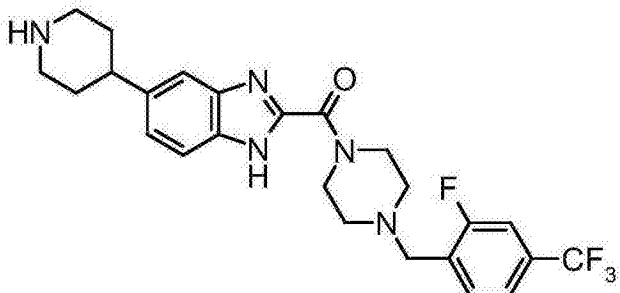
[0511] [表 25]

[0512]

Pre	Syn	Str	Dat
112	P1		ESI+: 468, 470
113	P1		ESI+: 468, 470
114	P36		ESI+: 313, 315, 317
115	P9		ESI+: 571
116	P9		ESI+: 571

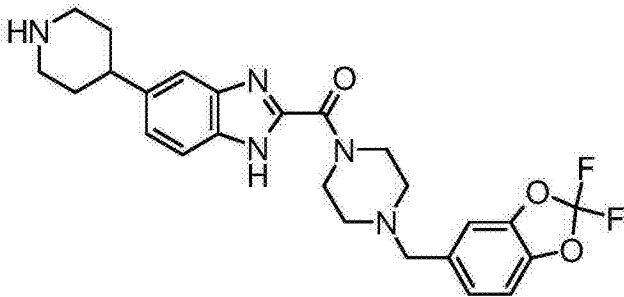
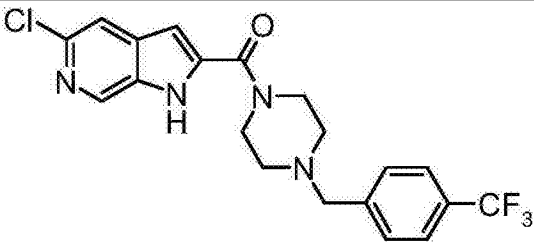
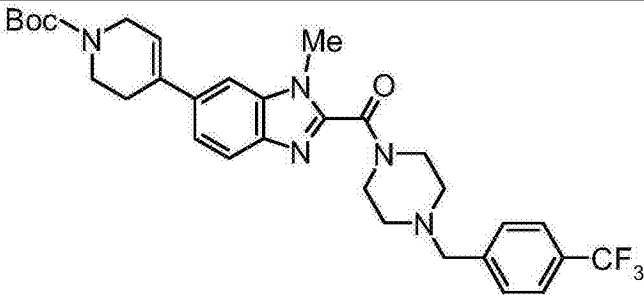
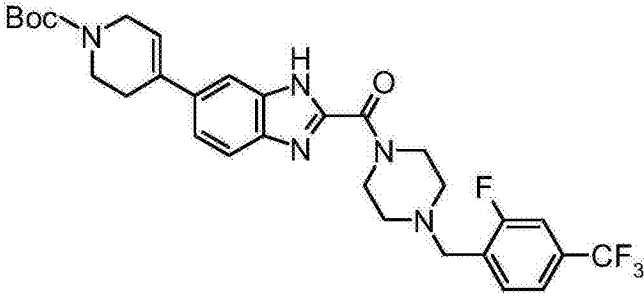
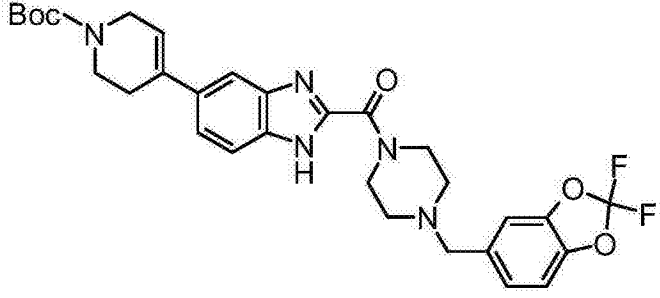
[0513] [表 26]

[0514]

Pre	Syn	Str	Dat
117	P17		ESI+: 595 [M+Na] ⁺
118	P1		ESI+: 485, 487
119	P1		ESI+: 479, 481
120	P36		ESI+: 327, 329, 331
121	P21		APCI/ESI+: 490

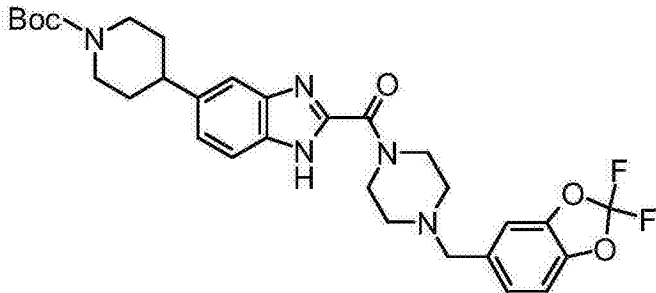
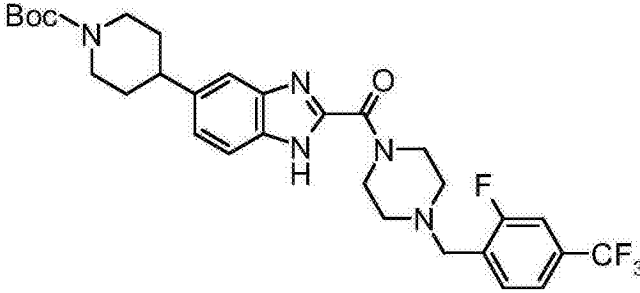
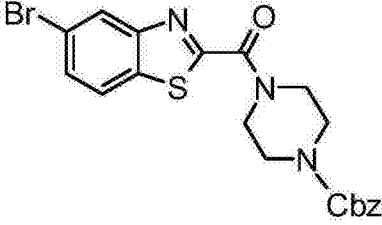
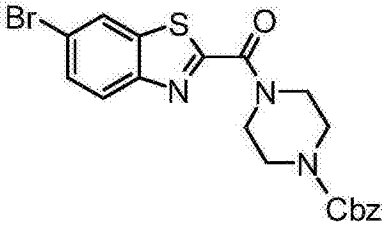
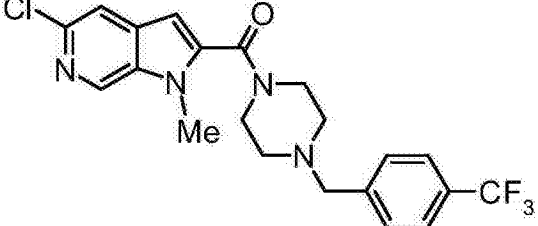
[0515] [表 27]

[0516]

Pre	Syn	Str	Dat
122	P21		ESI+: 484
123	P1		ESI+: 423, 425
124	P9		ESI+: 584
125	P9		ESI+: 588
126	P9		ESI+: 582

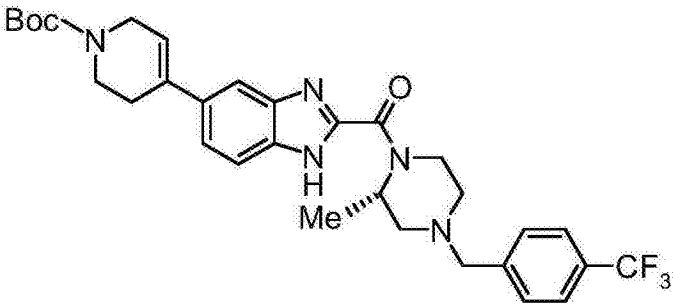
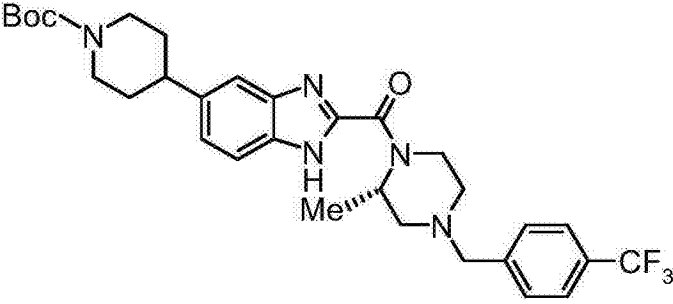
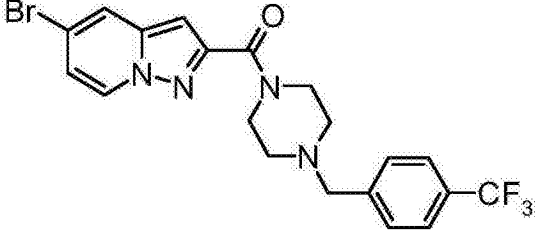
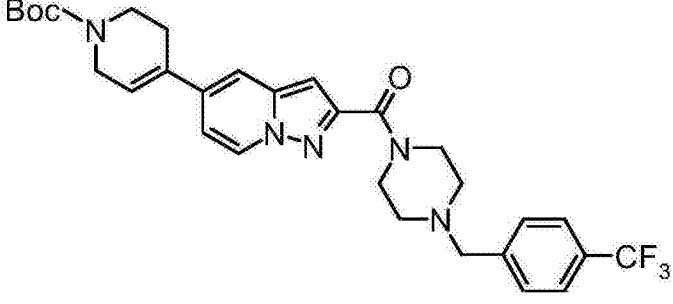
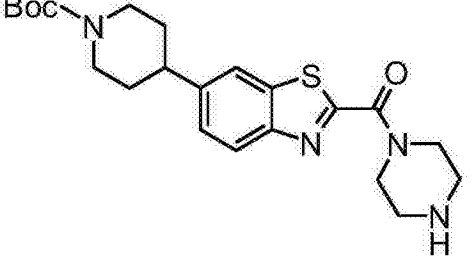
[0517] [表 28]

[0518]

Pre	Syn	Str	Dat
127	P17		APCI/ESI-; 582
128	P17		ESI+: 590
129	P4		APCI/ESI+; 460, 462
130	P4		APCI/ESI+; 460, 462
131	P30		APCI/ESI+; 437

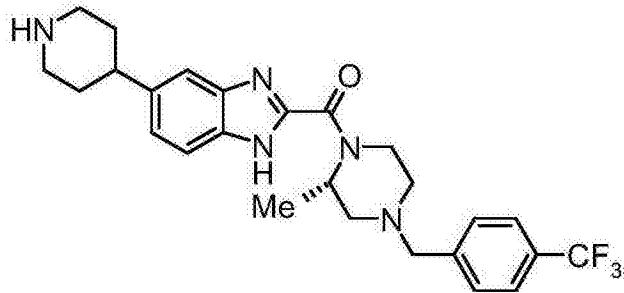
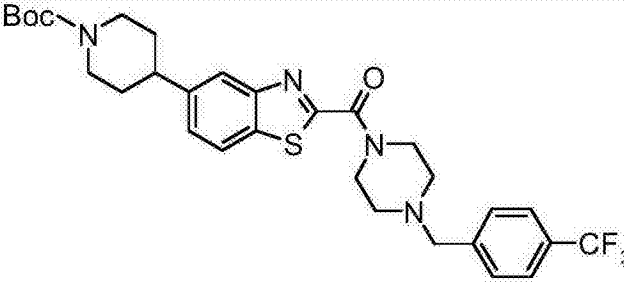
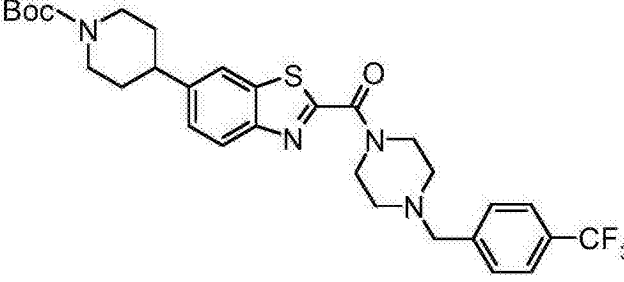
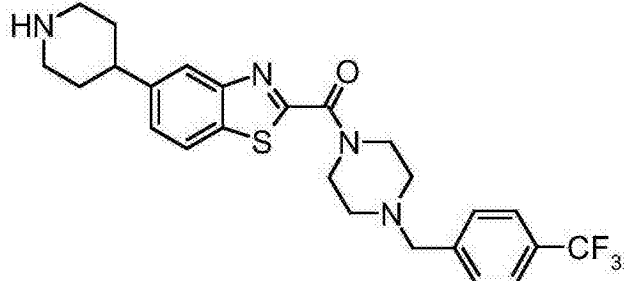
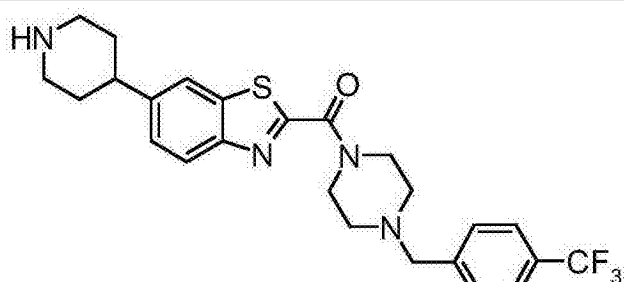
[0519] [表 29]

[0520]

Pre	Syn	Str	Dat
137	P9		ESI+: 584
138	P17		ESI+: 586
139	P1		ESI+: 467, 469
140	P9		ESI+: 570
141	P16		ESI+: 431

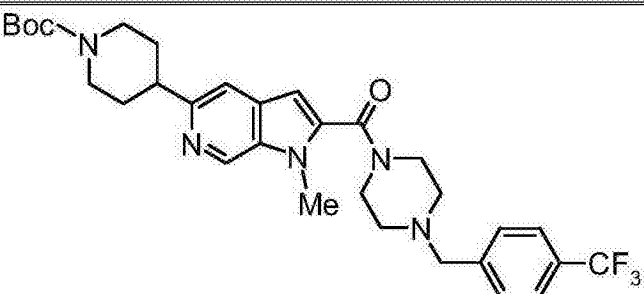
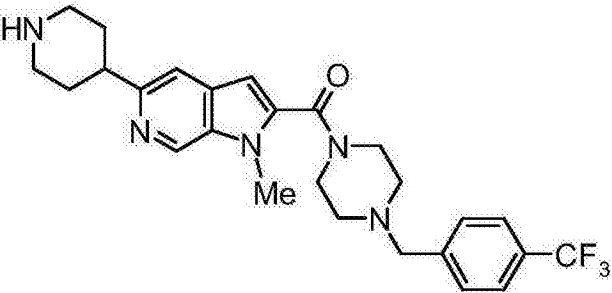
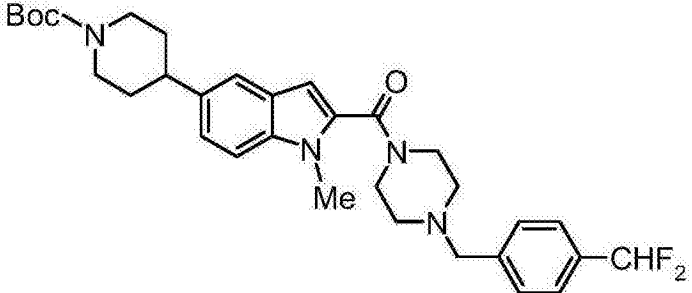
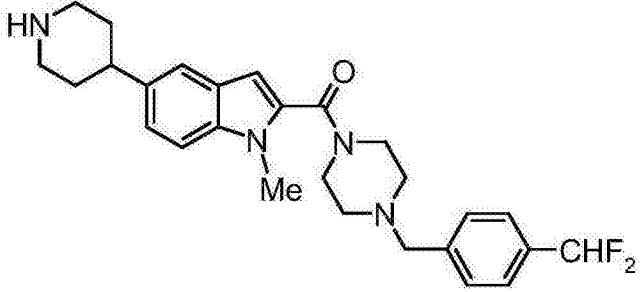
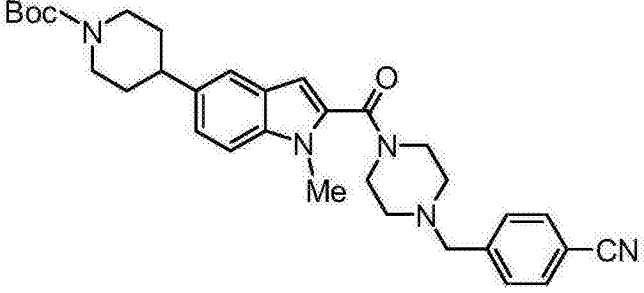
[0523] [表 31]

[0524]

Pre	Syn	Str	Dat
142	P21		ESI+: 486
143	P33		ESI+: 589
144	P33		APCI/ESI+: 589
145	P21		ESI+: 489
146	P21		ESI+: 489

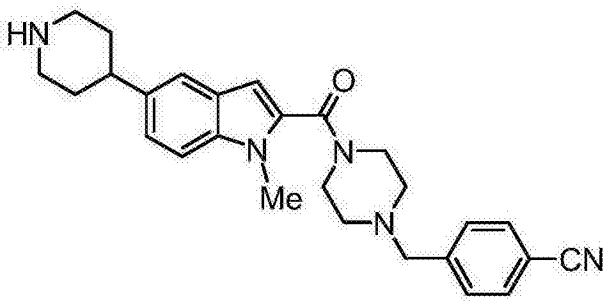
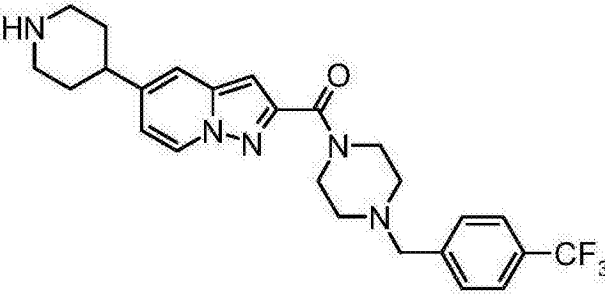
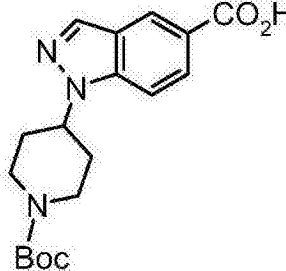
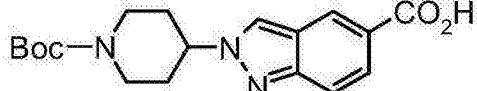
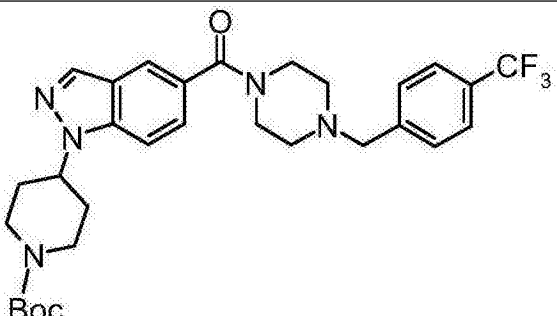
[0525] [表 32]

[0526]

Pre	Syn	Str	Dat
152	P17		ESI+: 586
153	P21		ESI+: 486
154	P4		ESI+: 567
155	P21		ESI+: 467
156	P4		ESI+: 542

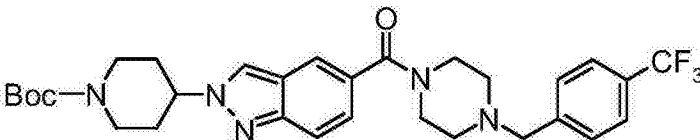
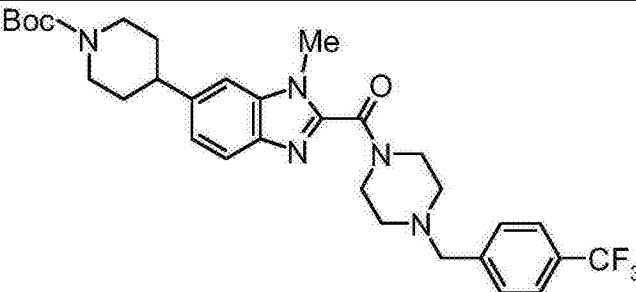
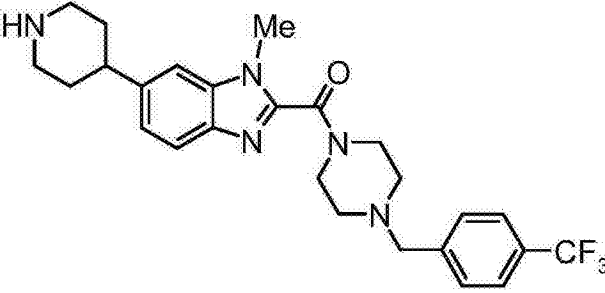
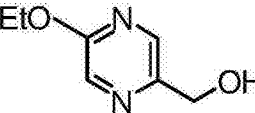
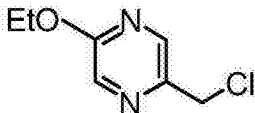
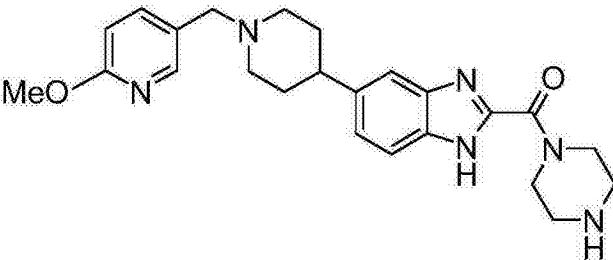
[0529] [表 34]

[0530]

Pre	Syn	Str	Dat
157	P21		ESI+: 442
158	P21		ESI+: 472
159	P25		ESI-: 344
160	P25		ESI-: 344
161	P1		ESI+: 572

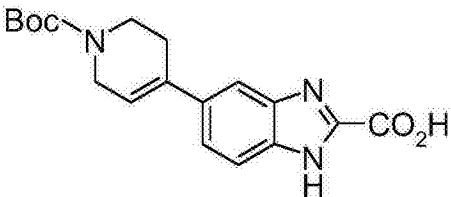
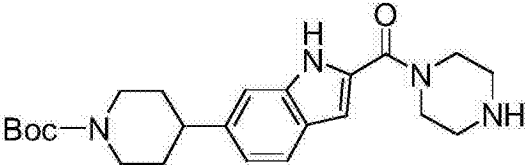
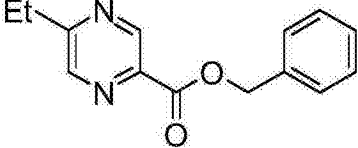
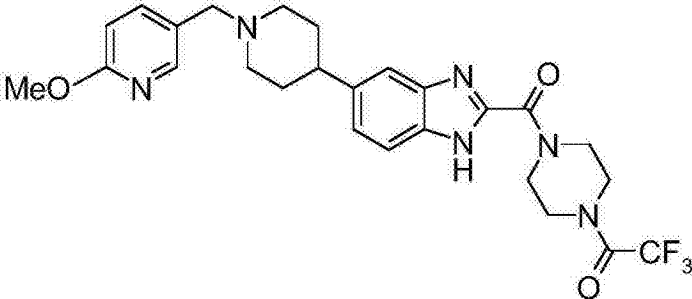
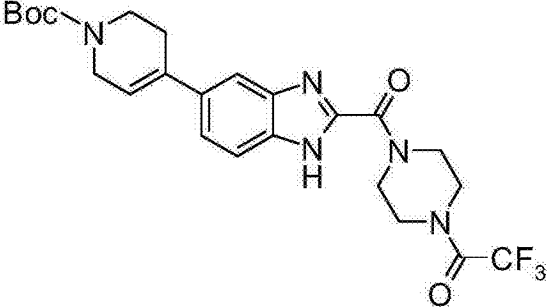
[0531] [表 35]

[0532]

Pre	Syn	Str	Dat
162	P1		ESI+: 572
163	P17		APCI/ESI+: 586
164	P21		APCI/ESI+: 486
165	P165		ESI+: 155
166	P166		ESI+: 173, 175
167	P167		ESI+: 435

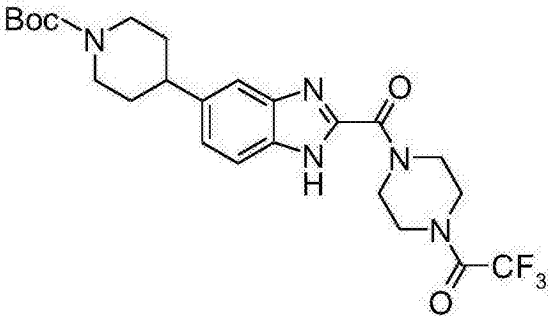
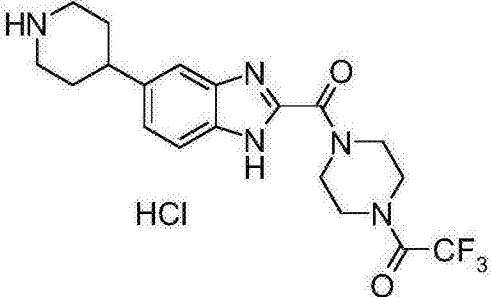
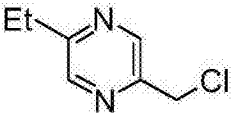
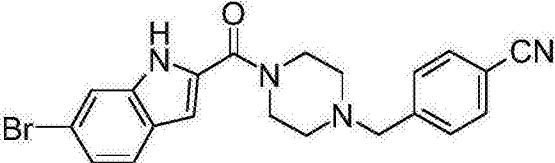
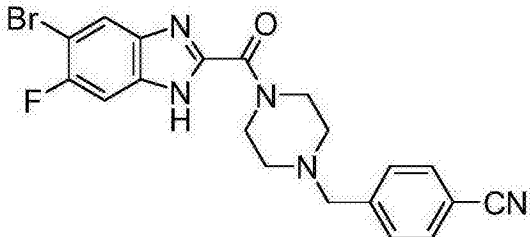
[0533] [表 36]

[0534]

Pre	Syn	Str	Dat
168	P168		ESI+: 344
169	P169		ESI-: 411
170	P170		ESI+: 243
171	P171		ESI+: 531
172	P1		ESI+: 508

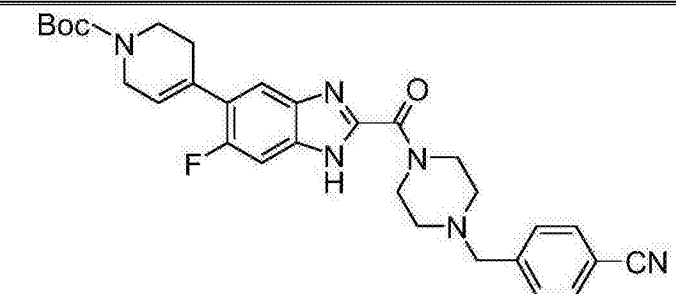
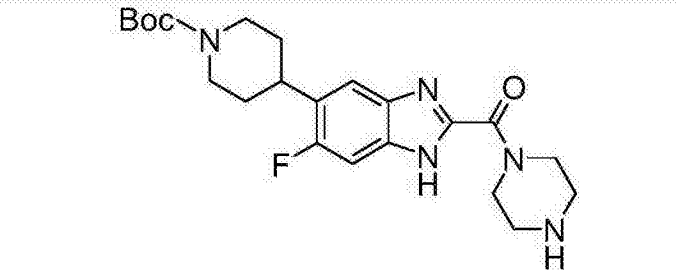
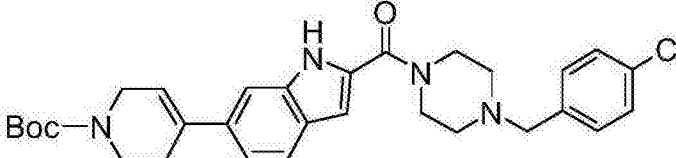
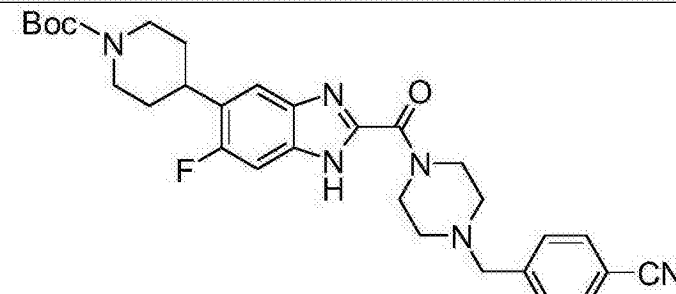
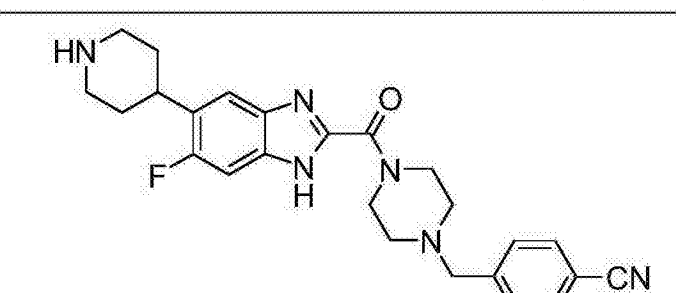
[0535] [表 37]

[0536]

Pre	Syn	Str	Dat
173	P15		ESI+: 510
174	P20		ESI+: 410
175	P166		ESI+: 157, 159
176	P1		ESI+: 423, 425
177	P1		ESI+: 442, 444

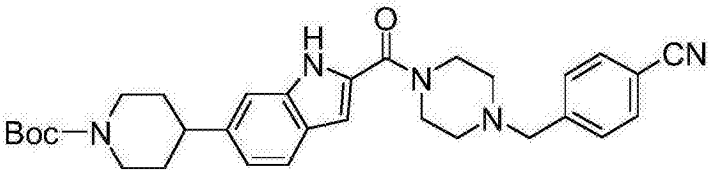
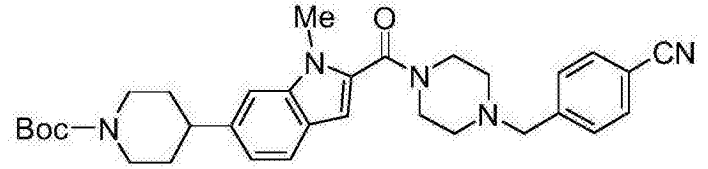
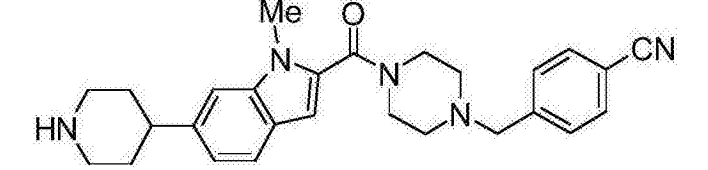
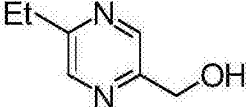
[0537] [表 38]

[0538]

Pre	Syn	Str	Dat
178	P9		ESI+: 545
179	P169		ESI+: 432
180	P9		ESI+: 526
181	P33		ESI+: 547
182	P21		ESI+: 447

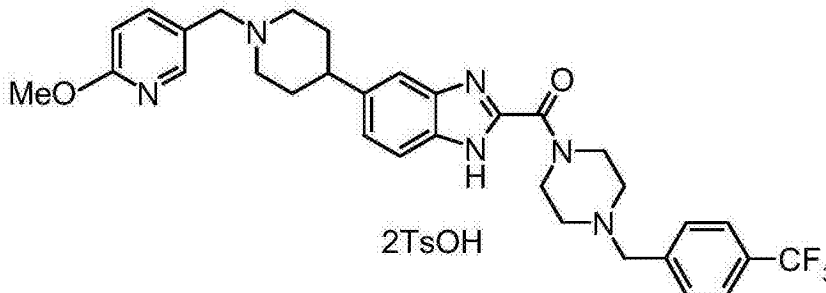
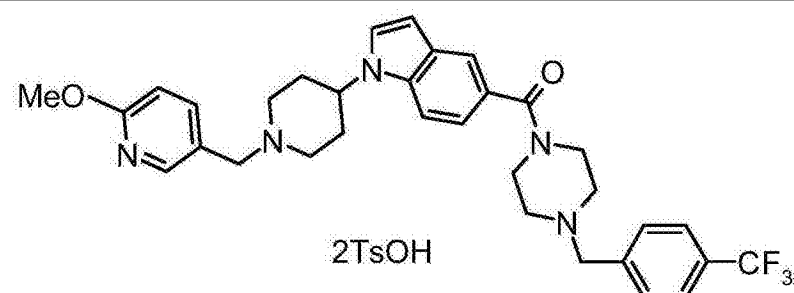
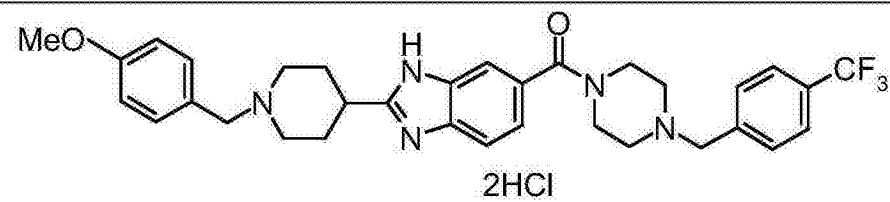
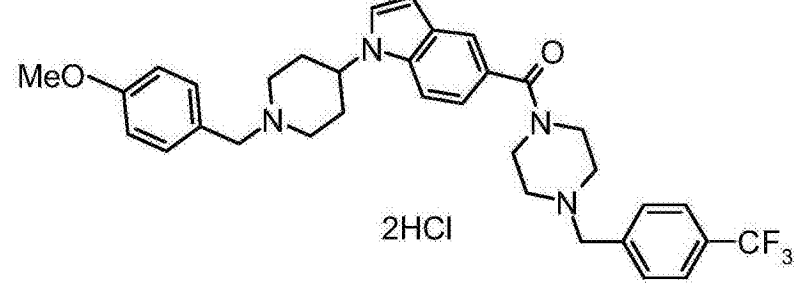
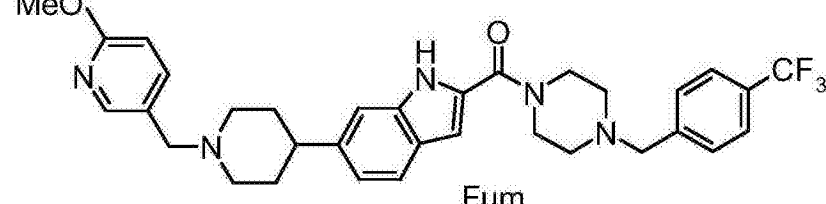
[0539] [表 39]

[0540]

Pre	Syn	Str	Dat
183	P33		ESI-; 526
184	P30		ESI+; 542
185	P21		ESI+; 442
186	P165		ESI+; 139

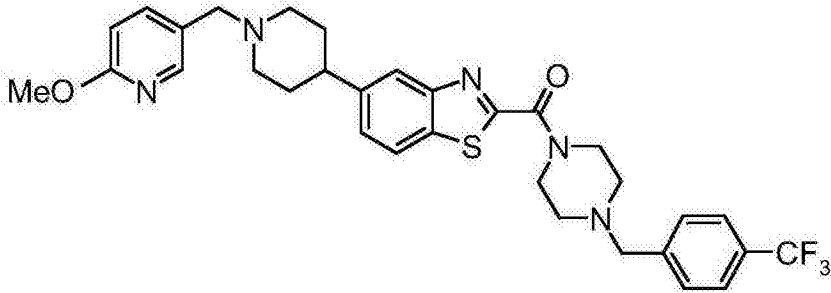
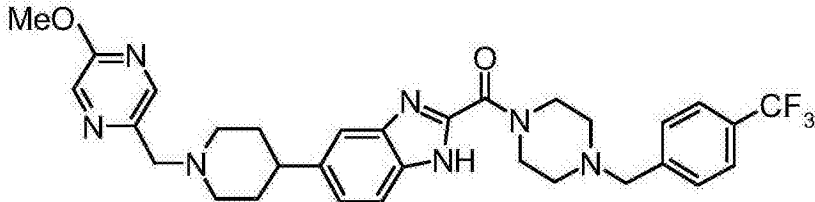
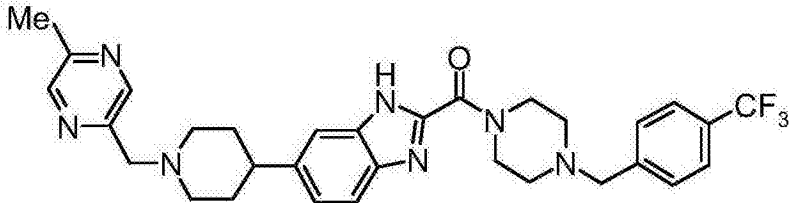
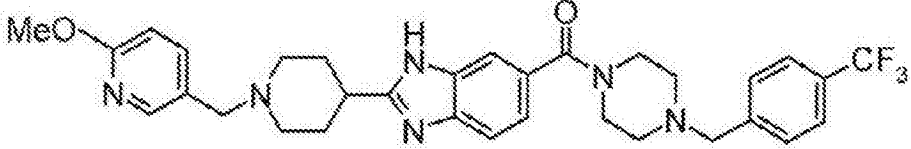
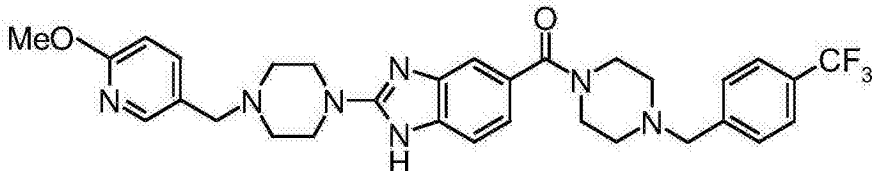
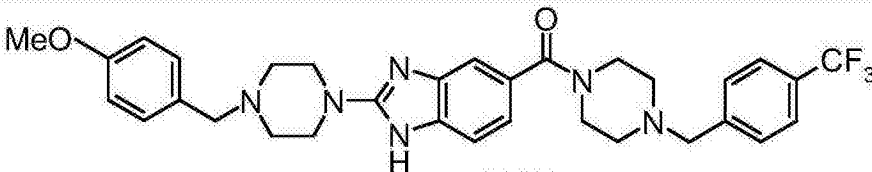
[0541] [表 40]

[0542]

Ex	Str
1	 2TsOH
2	 2TsOH
3	 2HCl
4	 2HCl
5	 Fum

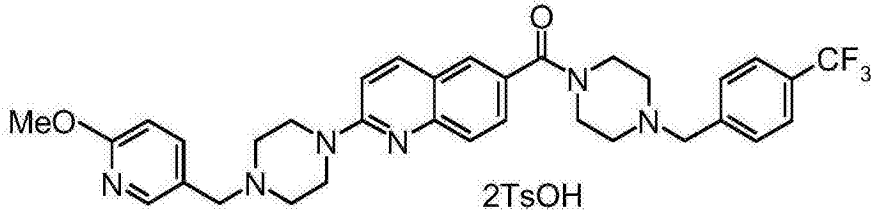
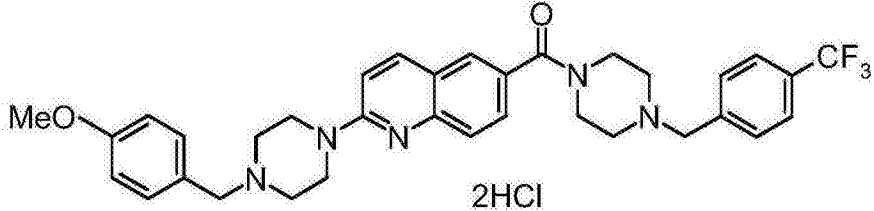
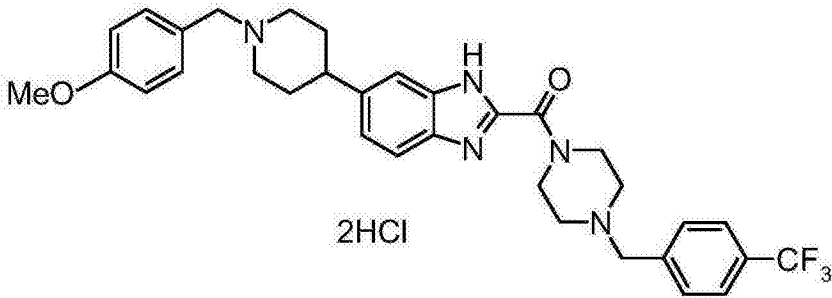
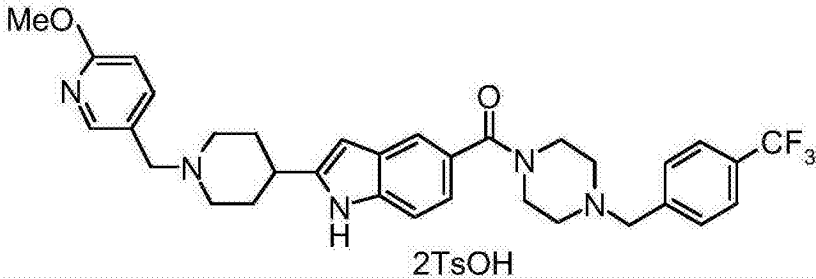
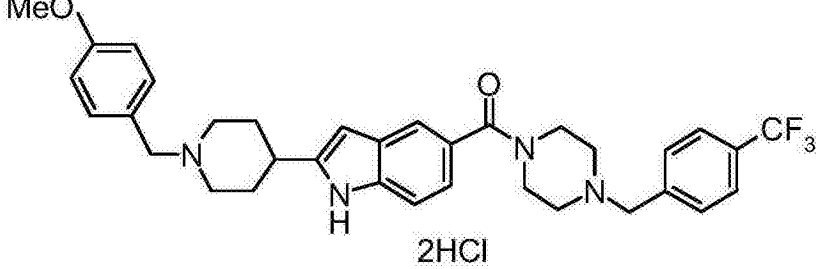
[0543] [表 41]

[0544]

Ex	Str
6	
7	 2TsOH
8	 3HCl
9	 3TsOH
10	 2TsOH
11	 3HCl

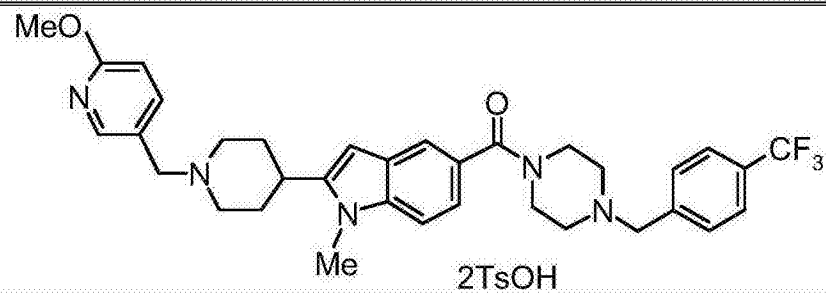
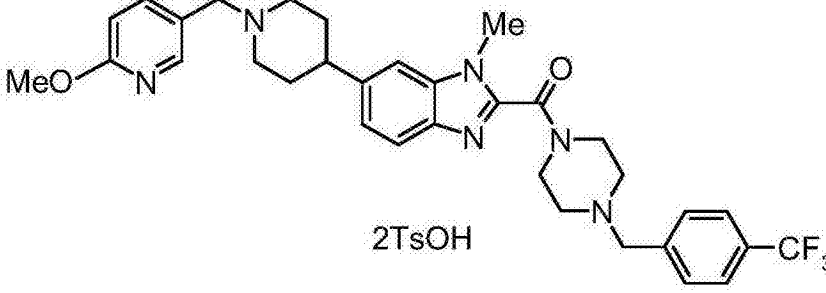
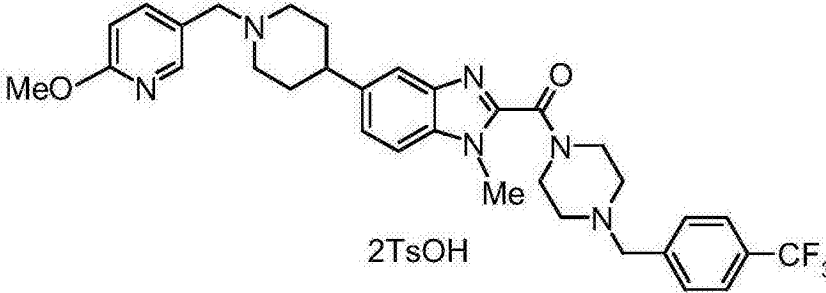
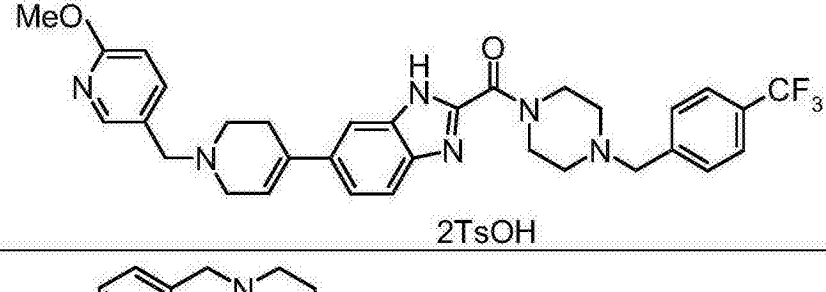
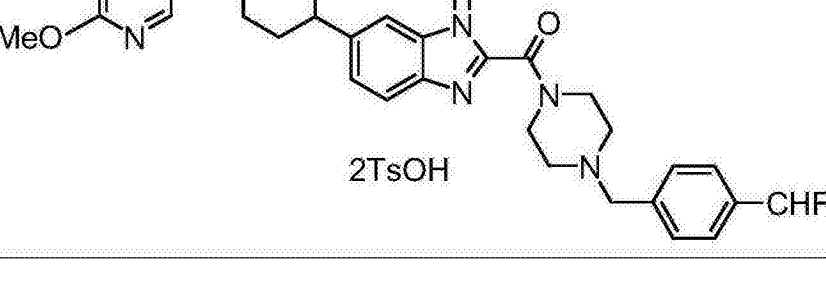
[0545] [表 42]

[0546]

Ex	Str
12	 2TsOH
13	 2HCl
14	 2HCl
15	 2TsOH
16	 2HCl

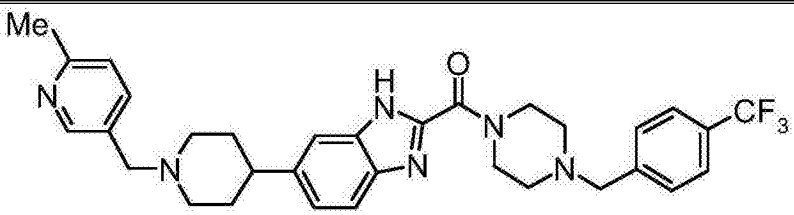
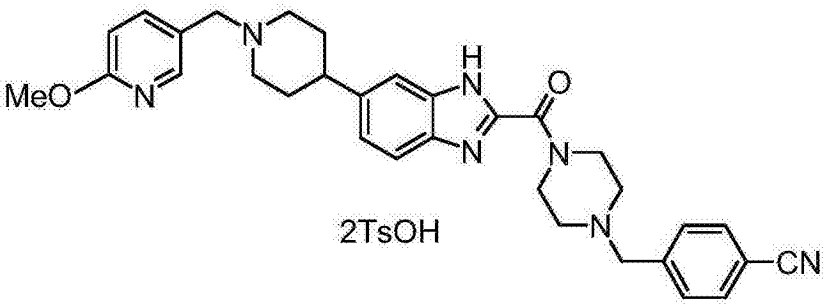
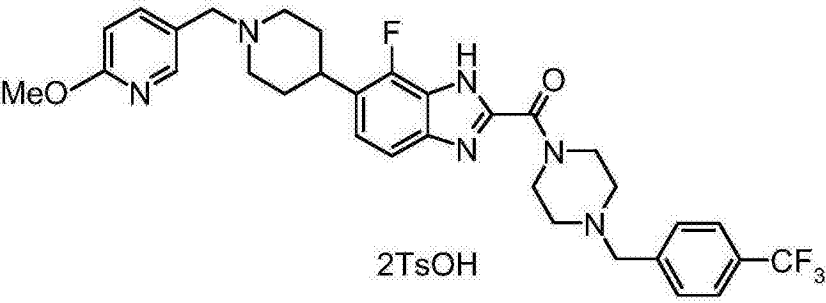
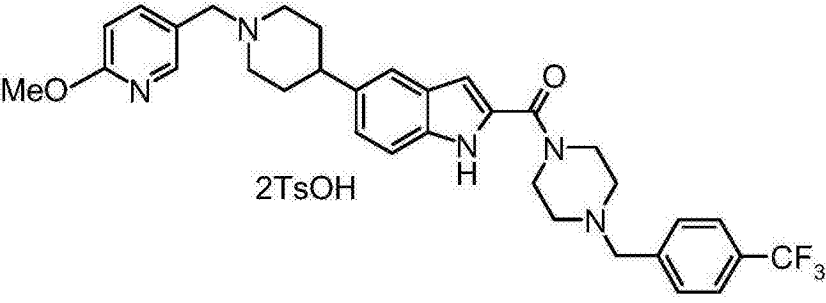
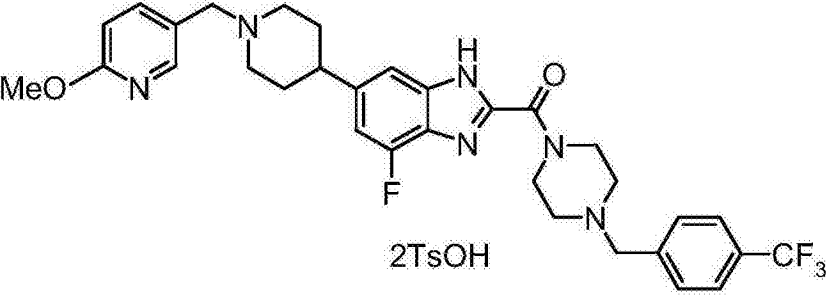
[0547] [表 43]

[0548]

Ex	Str
17	 2TsOH
18	 2TsOH
19	 2TsOH
20	 2TsOH
21	 2TsOH

[0549] [表 44]

[0550]

Ex	Str
22	 3HCl
23	 2TsOH
24	 2TsOH
25	 2TsOH
26	 2TsOH

[0551] [表 45]

[0552]

Ex	Str
27	 2TsOH
28	 3TsOH
29	 3TsOH
30	 2TsOH
31	 2TsOH

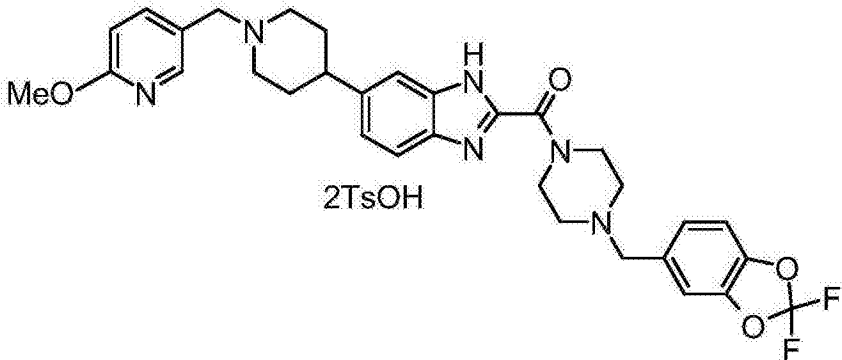
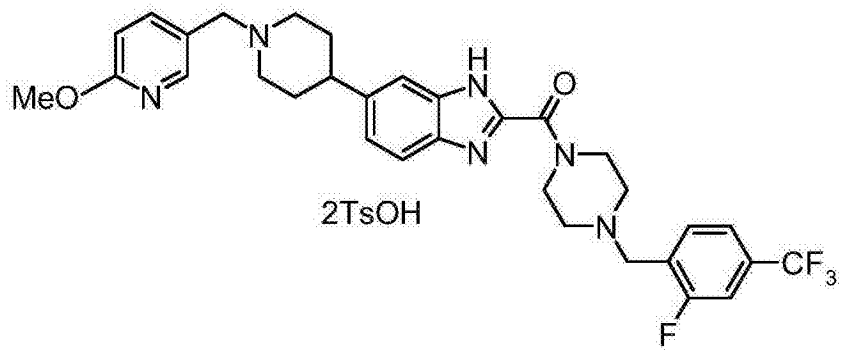
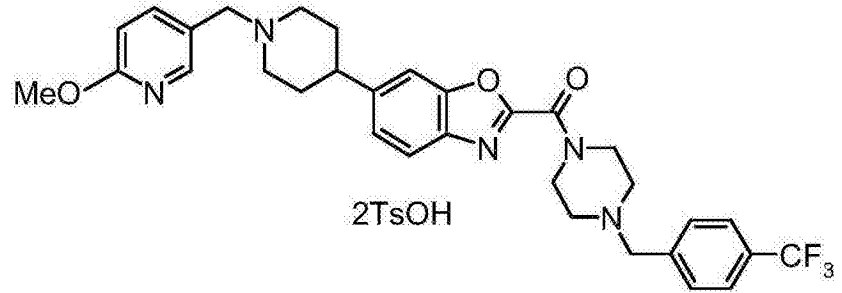
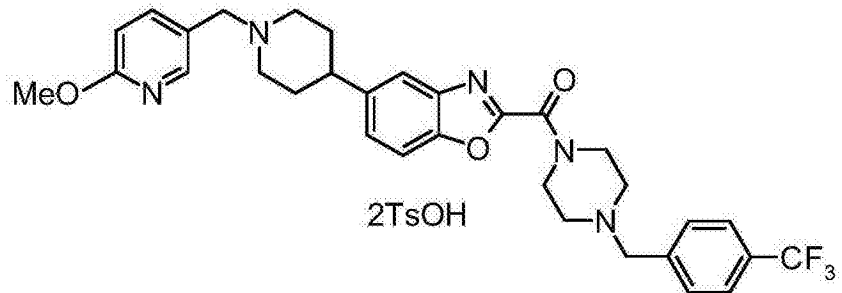
[0553] [表 46]

[0554]

Ex	Str
32	Fum
33	2TsOH
34	2TsOH
35	2TsOH
36	2TsOH

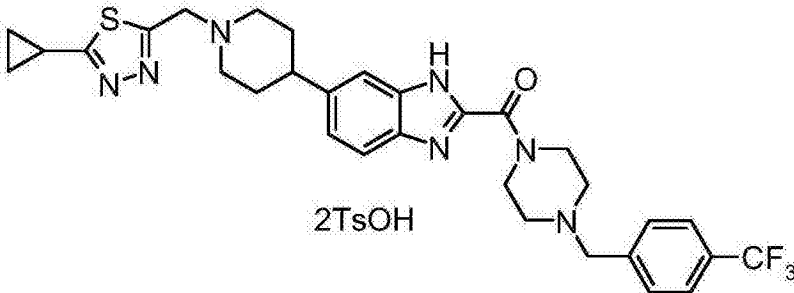
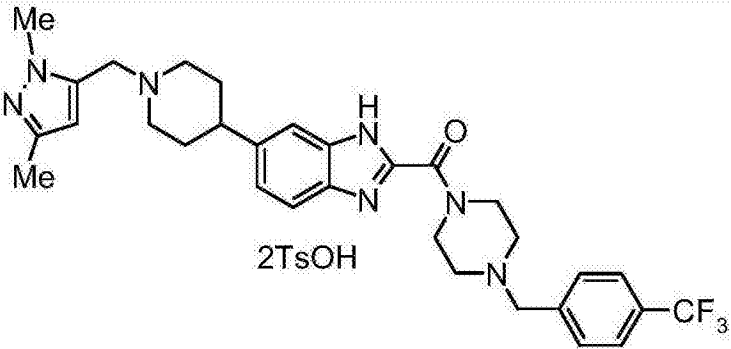
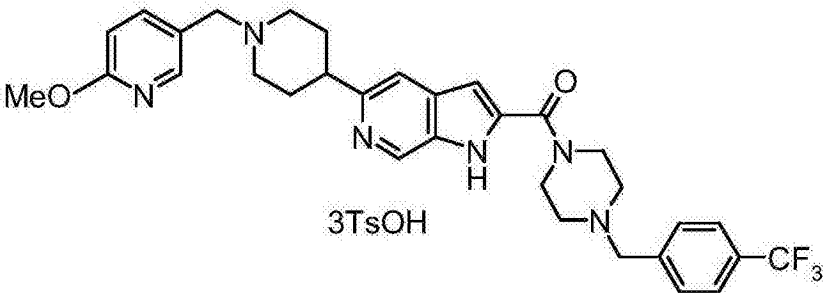
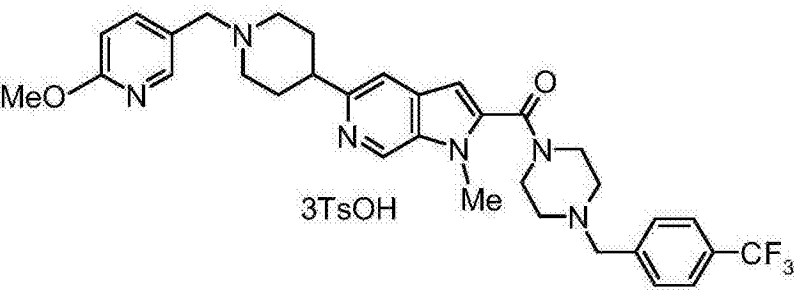
[0555] [表 47]

[0556]

Ex	Str
37	
38	
39	
40	

[0557] [表 48]

[0558]

Ex	Str
41	 2TsOH
42	 2TsOH
43	 3TsOH
44	 3TsOH

[0559] [表 49]

[0560]

Ex	Str
45	 <chem>COc1ccncc1CN1CCNCC1c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C(F)F)cc5)C5</chem> 2TsOH
46	 <chem>COc1ccncc1CN1CCNCC1c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C(F)F)cc5)C5</chem> 2TsOH
47	 <chem>Cc1ccncc1CN1CCNCC1c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C(F)F)cc5)C5</chem> 2TsOH
48	 <chem>COc1ccncc1CN1CCNCC1c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C#N)cc5)C5</chem> 2TsOH

[0561] [表 50]

[0562]

Ex	Str
49	 2TsOH
50	 2TsOH
51	 2TsOH
52	 Fum
53	 2TsOH

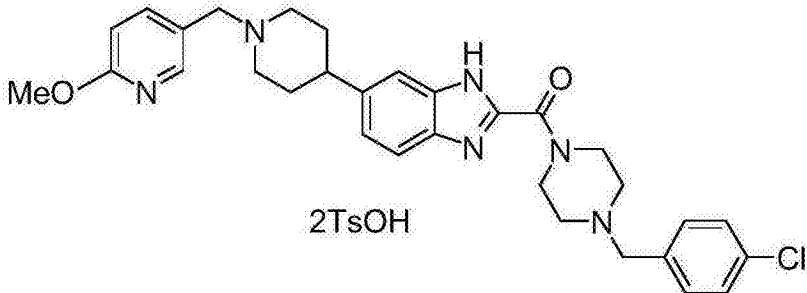
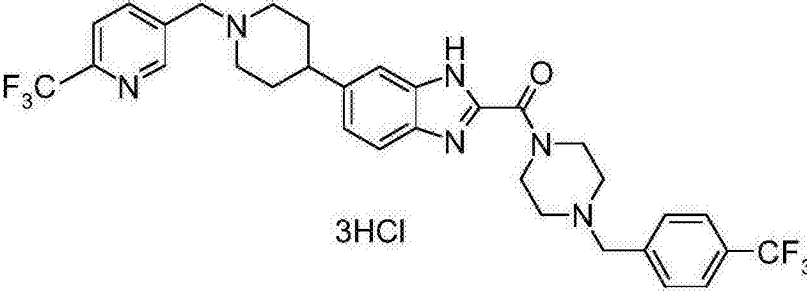
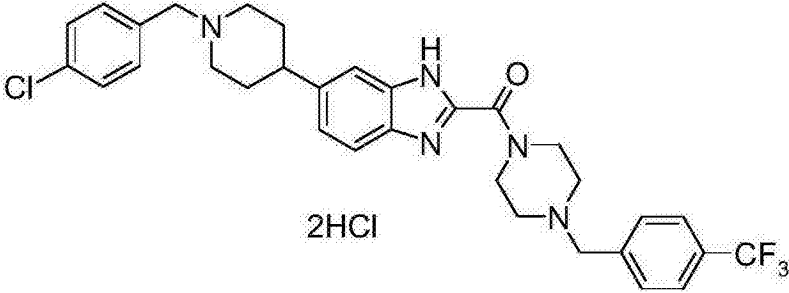
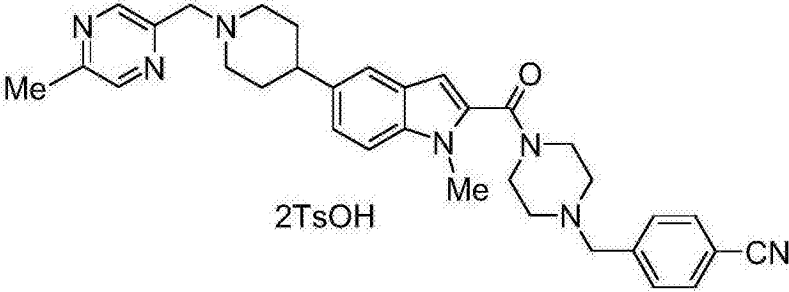
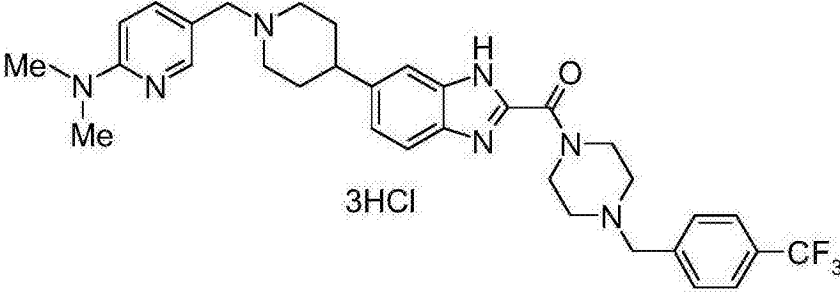
[0563] [表 51]

[0564]

Ex	Str
54	
55	
56	
57	
58	

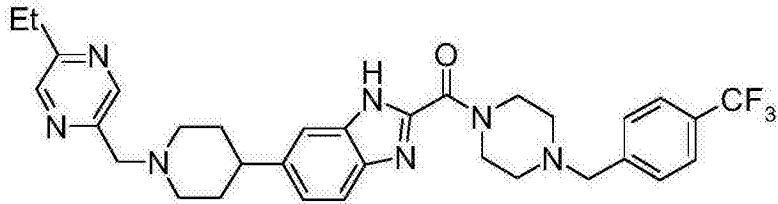
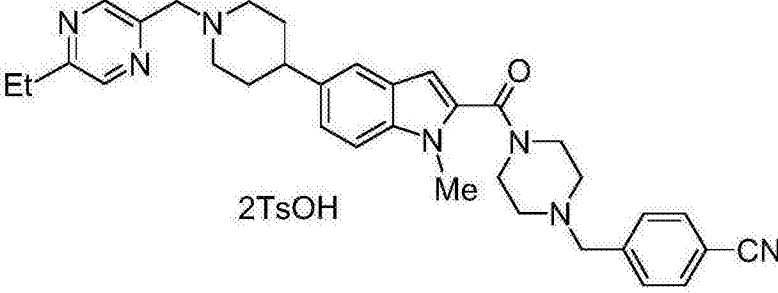
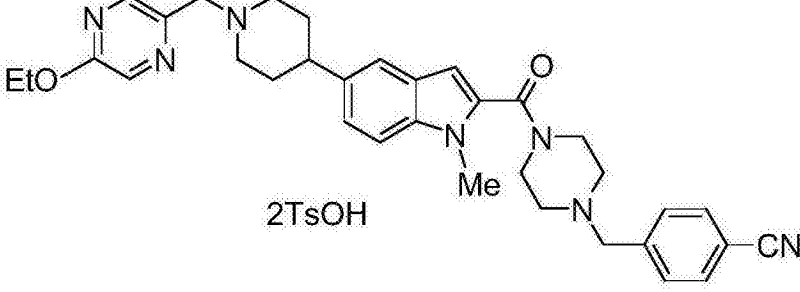
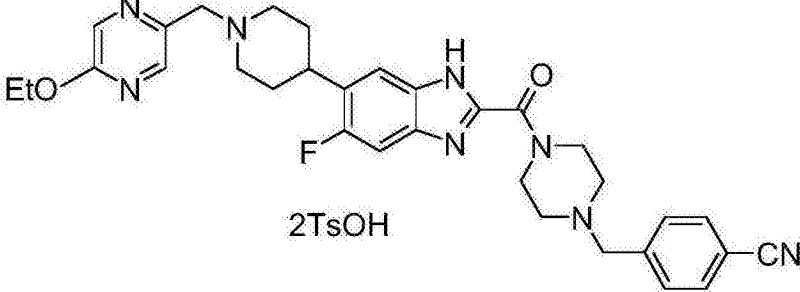
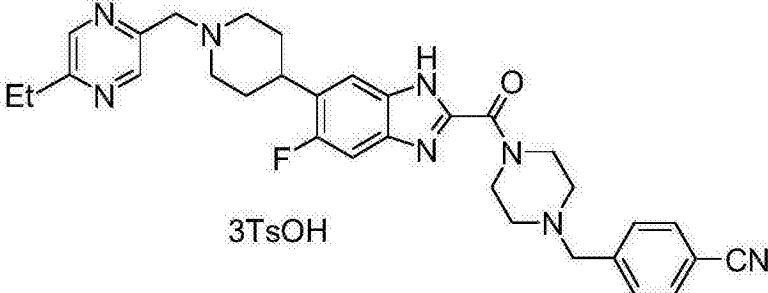
[0565] [表 52]

[0566]

Ex	Str
59	 2TsOH
60	 3HCl
61	 2HCl
62	 2TsOH
63	 3HCl

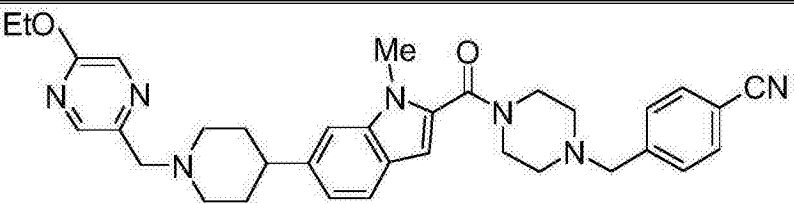
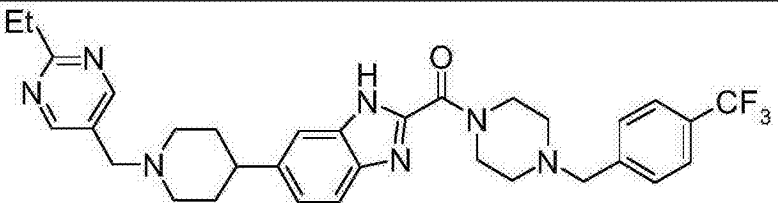
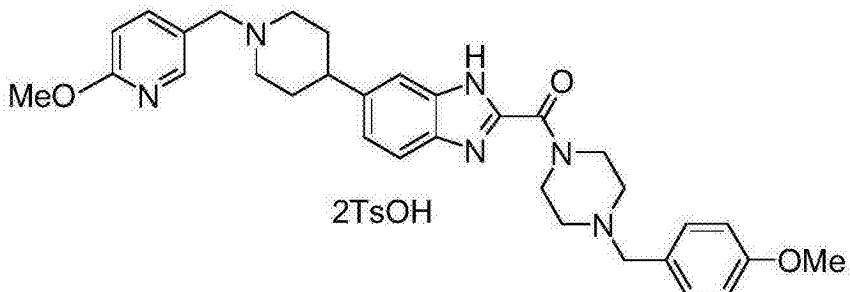
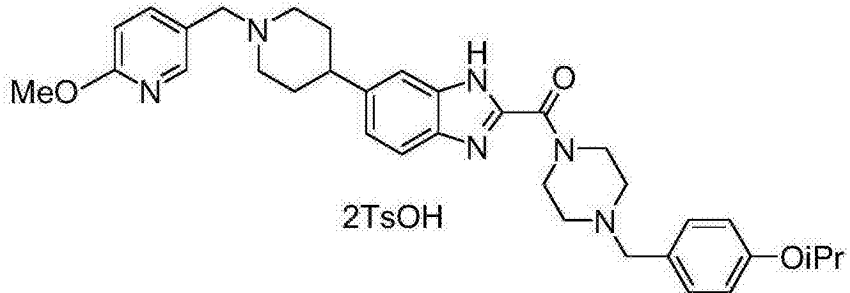
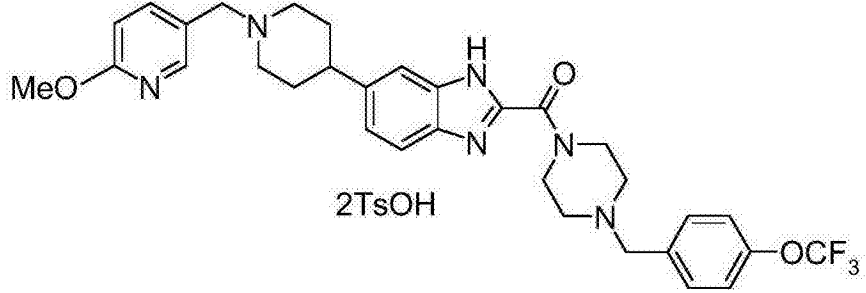
[0567] [表 53]

[0568]

Ex	Str
64	 3HCl
65	 2TsOH
66	 2TsOH
67	 2TsOH
68	 3TsOH

[0569] [表 54]

[0570]

Ex	Str
69	 2TsOH
70	 2TsOH
71	 2TsOH
72	 2TsOH
73	 2TsOH

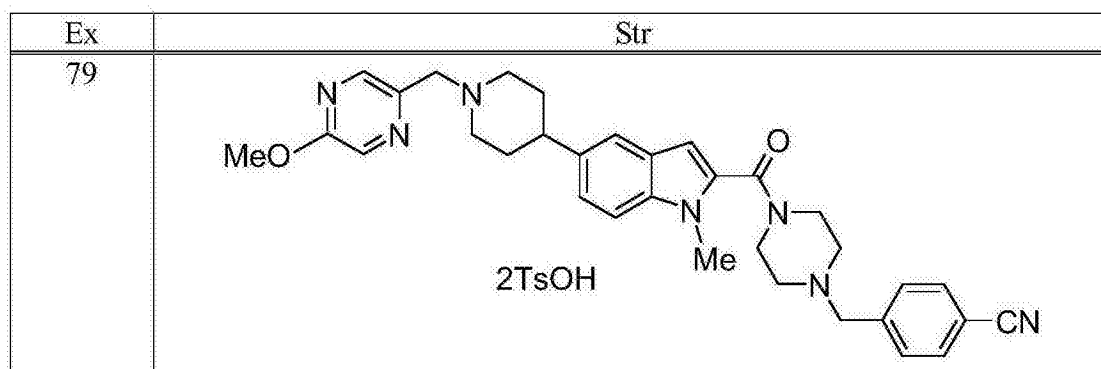
[0571] [表 55]

[0572]

Ex	Str
74	 2TsOH
75	 2TsOH
76	 2TsOH
77	 2TsOH
78	 2TsOH

[0573] [表 56]

[0574]



[0575] [表 57]

[0576]

Ex	Syn	Dat
1	E1	ESI+: 593; NMR1: 1.98-2.21 (4H, m), 2.38 (6H, s), 2.99-3.09 (1H, m), 3.12-3.27 (2H, m), 3.27-3.58 (8H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.39-4.51 (2H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.19-7.24 (4H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.54-7.65 (2H, m), 7.68-7.83 (8H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz); 2 θ (°)=6.5, 10.1, 15.2, 16.2, 18.6, 19.6, 20.1, 20.8, 23.3, 25.8
2	E2	ESI+: 592
3	E3	ESI+: 592
4	E4	ESI+: 591
5	E5	ESI+: 592
6	E6	ESI+: 610
7	E7	ESI+: 594; NMR1: 2.01-2.22 (4H, m), 2.35 (6H, s), 3.01-3.11 (1H, m), 3.20-3.80 (12H, m), 4.02 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.52 (2H, s), 7.18-7.25 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.73 (4H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.31-8.35 (2H, m); 2 θ (°)=6.2, 6.7, 13.3, 15.2, 16.4, 19.0, 20.5, 20.9, 22.6, 24.8
8	E8	ESI+: 578; NMR1: 2.06-2.29 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.06-3.95 (13H, m), 4.54 (2H, s), 4.57 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.59-7.65 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78-7.88 (4H, m), 8.62-8.71 (2H, m)
9	E1	ESI+: 593
10	E1	ESI+: 594
11	E3	ESI+: 593
12	E1	ESI+: 605
13	E3	ESI+: 604
14	E3	ESI+: 592; NMR1: 2.01-2.22 (4H, m), 3.03-3.23 (3H, m), 3.26-3.70 (10H, m), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.52-4.57 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.86 (4H, m)
15	E1	ESI+: 592

[0577] [表 58]

[0578]

Ex	Syn	Dat
16	E3	ESI+: 591
17	E1	ESI+: 606
18	E1	ESI+: 607; NMR1: 2.00-2.23 (4H, m), 2.36 (6H, s), 3.03-3.14 (1H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 3.27-3.78 (10H, m), 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.48 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.19-7.25 (4H, m), 7.28 (1H, dd, J = 1.5, 8.6 Hz), 7.49-7.54 (1H, m), 7.65-7.83 (9H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz)
19	E1	ESI+: 607; NMR1: 1.95-2.21 (4H, m), 2.36 (6H, s), 3.00-3.11 (1H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.25-3.74 (10H, m), 3.93-3.98 (6H, m), 4.35 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.89-6.93 (1H, m), 7.19-7.25 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.4, 8.7 Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.67-7.73 (4H, m), 7.73-7.83 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz)
20	E1	ESI+: 591
21	E1	ESI+: 575
22	E3	ESI+: 577
23	E1	ESI+: 550; NMR1: 1.96-2.11 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.99-3.10 (1H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.30-3.74 (10H, m), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.17-7.25 (4H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.67-7.77 (6H, m), 7.81-7.90 (3H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.2 Hz)
24	E1	ESI+: 611
25	E1	ESI+: 592
26	E1	ESI+: 611
27	E1	ESI+: 611
28	E1	ESI+: 594
29	E1	ESI+: 594
30	E1	ESI+: 594
31	E1	ESI+: 606
32	E5	ESI+: 606
33	E1	ESI+: 606
34	E1	ESI+: 620

[0579] [表 59]

[0580]

Ex	Syn	Dat
35	E1	ESI+: 593; NMR1: 1.94-2.08 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.07-3.51 (10H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.41 (2H, s), 6.86-6.91 (1H, m), 7.20-7.24 (4H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.67-7.81 (8H, m), 7.84 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.26-8.34 (2H, m), 8.41 (1H, s)
36	E36	ESI+: 593; NMR1: 1.93-2.07 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.36 (6H, s), 3.00-3.09 (1H, m), 3.11-3.52 (10H, m), 3.62-3.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.47 (2H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.21-7.25 (4H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.67-7.86 (9H, m), 8.29-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 7.2 Hz)
37	E1	ESI+: 605; NMR1: 1.96-2.11 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.98-3.10 (1H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.25-3.80 (10H, m), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.18-7.25 (4H, m), 7.27 (1H, dd, J = 1.5, 8.5 Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.74 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.2 Hz)
38	E1	ESI+: 611; NMR1: 1.98-2.21 (4H, m), 2.35 (6H, s), 2.99-3.10 (1H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 7.18-7.25 (4H, m), 7.30 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.61-7.75 (7H, m), 7.82-7.91 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.3 Hz)
39	E1	ESI+: 594
40	E1	ESI+: 594
41	E7	ESI+: 610
42	E1	ESI+: 580
43	E1	ESI+: 593

[0581] [表 60]

[0582]

Ex	Syn	Dat
44	E1	ESI+: 607; NMR1: 2.15-2.37 (4H, m), 2.36 (9H, s), 3.17-3.62 (11H, m), 3.63-3.73 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.20-7.25 (6H, m), 7.66-7.79 (10H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.5, 8.6 Hz), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.23 (1H, s)
45	E1	ESI+: 588
46	E7	ESI+: 589
47	E7	ESI+: 573
48	E1	ESI+: 563
49	E1	ESI+: 593; NMR1: 1.91-2.06 (2H, m), 2.06-2.25 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.91-3.04 (1H, m), 3.11-3.72 (12H, m), 3.95 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.47 (2H, s), 6.86-6.98 (3H, m), 7.19-7.25 (4H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.67-7.82 (8H, m), 7.84 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 7.3 Hz)
50	E7	ESI+: 594; NMR1: 1.94-2.09 (2H, m), 2.09-2.25 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.94-3.09 (1H, m), 3.09-3.84 (12H, m), 4.02 (3H, s), 4.34-4.58 (4H, m), 6.89-6.99 (2H, m), 7.18-7.27 (4H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.66-7.86 (8H, m), 8.29-8.37 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 7.3 Hz)
51	E7	ESI+: 578
52	E5	ESI+: 610
53	E1	ESI+: 607
54	E7	ESI+: 608
55	P21, E1	ESI+: 593
56	P21, E7	ESI+: 608
57	P21, E1	ESI+: 593; NMR1: 2.36 (6H, s), 2.40-2.58 (4H, m), 3.19-3.77 (12H, m), 3.98 (3H, s), 4.34-4.57 (4H, m), 4.86-4.97 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.19-7.26 (4H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.66-7.81 (9H, m), 7.89-7.99 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.46 (1H, s)

[0583] [表 61]

[0584]

Ex	Syn	Dat
58	P21, E7	ESI+: 608; NMR1: 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.36 (6H, s), 2.39-2.73 (4H, m), 3.18-3.85 (12H, m), 4.41-4.53 (6H, m), 4.87-4.98 (1H, m), 7.19-7.25 (4H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.67-7.81 (9H, m), 7.92-7.98 (1H, m), 8.28-8.33 (2H, m), 8.43-8.57 (1H, m)
59	E59	ESI+: 559
60	E3	ESI+: 631
61	E3	ESI+: 596
62	E7	ESI+: 548
63	E3	ESI+: 606
64	E8	ESI+: 592
65	E7	ESI+: 562
66	E7	ESI+: 578 NMR2: 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.85-2.06 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.83-2.95 (1H, m), 3.06-3.70 (12H, m), 3.76 (3H, s), 4.34-4.67 (4H, m), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.61-6.82 (1H, m), 7.06-7.13 (4H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.44-7.55 (5H, m), 7.61-7.80 (2H, m), 7.85-8.09 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.66-9.79 (1H, m), 9.86-10.19 (1H, m)
67	E7	ESI+: 583
68	E7	ESI+: 567
69	E7	ESI+: 578 NMR2: 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.89-2.10 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.88-3.00 (1H, m), 3.02-3.69 (12H, m), 3.76 (3H, s), 4.26-4.63 (4H, m), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.61-6.79 (1H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.06-7.14 (4H, m), 7.32 (1H, s), 7.44-7.51 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.81 (2H, m), 7.85-8.10 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.67-9.81 (1H, m), 9.89-10.16 (1H, m); 2 θ (°)=3.6, 7.2, 10.9, 16.1, 16.7, 17.2, 19.2, 20.9, 22.8, 26.6
70	E7	ESI+: 592
71	E59	ESI+: 555
72	E59	ESI+: 583
73	E59	ESI+: 609
74	E59	ESI+: 553
75	E59	ESI+: 567

[0585] [表 62]

[0586]

Ex	Syn	Dat
76	E59	ESI+: 565
77	E1	ESI+: 588
78	E7	ESI+: 647
79	E7	ESI+: 564 NMR2: 1.84-2.07 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.82-2.94 (1H, m), 3.08-3.68 (12H, m), 3.75 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.21-4.66 (4H, m), 6.57-6.80 (1H, m), 7.06-7.13 (4H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.44-7.54 (5H, m), 7.58-7.79 (2H, m), 7.84-8.10 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.3Hz), 9.64-9.83 (1H, m), 9.87-10.16 (1H, m); 2 θ (°)=7.5, 9.8, 13.2, 14.7, 15.6, 16.9, 18.8, 19.5, 20.0, 22.6

[0587] 产业实用性

[0588] 本发明的式 (I) 的化合物或其盐具有良好的复合物 I 抑制作用和 AMPK 活化作用，可以用作乳腺癌、尤其是 MCT4 未表达的乳腺癌、特别是 MCT4 未表达的 PIK3CA 突变阳性乳腺癌的治疗剂。