

明 細 書

発明の名称：二環式含窒素芳香族ヘテロ環アミド化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、例えば乳癌治療用医薬組成物の有効成分として有用な二環式含窒素芳香族ヘテロ環アミド化合物に関する。

背景技術

[0002] 乳癌は、乳房の正常な細胞が遺伝子の変異やDNAの損傷によって変化し、無秩序に増殖することにより発生するものである。女性の癌の中で最も罹患率が高く、全世界で毎年130万人以上が乳癌と診断され、45万人以上が乳癌で死亡している（CA Cancer J Clin. 2011, 61:69-90）。

乳癌に対する治療は、手術（外科療法）、抗癌剤（ホルモン療法、化学療法）、放射線照射（放射線療法）に大別されるが、多くの場合、これらの方法を組み合わせて治療が行われる。遺伝子プロファイリングから、乳癌は(1) luminal A（ホルモン受容体（エストロゲン受容体（ER）又はプロゲステロン受容体（PR））陽性、human epidermal growth factor receptor type 2（HER2）陰性）、(2) luminal B（ホルモン受容体陽性、HER2陽性）、(3) HER2陽性、並びに(4) ER、PR及びHER2がすべて陰性のトリプルネガティブの4つのサブタイプに分類される。ホルモン受容体陽性患者であれば、タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤などのホルモン療法、HER2陽性患者であればトラスツズマブ、ラパチニブなどの抗HER2療法といったように、それぞれのサブタイプに応じた治療体系が確立されつつあり、個別化医療の概念が広く普及している（J Clin Invest. 2011, 121:3797-3803）。一方、トリプルネガティブに対しては化学療法が一般的だが、現時点で有効な治療法はない。また、ホルモン療法に対しては、はじめから治療効果のない患者や、耐性を獲得するケースも少なくない。

[0003] 分子生物学的な解析から、乳癌ではphosphatidylinositol 3-kinase（PI3K）経路分子の遺伝子変化が高頻度に行われていることが報告されている（Bre

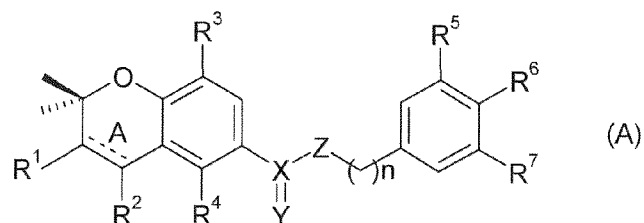
ast Cancer Res. 2011, 13: 224)。これらの遺伝子変化の中で、特にPIK3CA変異は乳癌の約25%に認められる (Chin J Cancer. 2012, 31:327-334)。PIK3CAはPI3Kの触媒ユニットであるp110alphaの遺伝子名であり、そのヘリカルドメインとキナーゼドメインに高頻度に変異の入るホットスポットが存在する。これらの遺伝子変異によりPI3K経路が活性化すると、Aktというセリン・スレオニンキナーゼがリン酸化を受けて活性化する。Aktの下流にはmammalian target of rapamycin (mTOR) が存在する。mTORはラパマイシンの標的として同定されたセリン・スレオニンキナーゼで、細胞増殖や生存などの調節に中心的な役割を担っている。このPI3K/Akt/mTOR経路の活性化は、癌細胞の増殖を促進するメカニズムとして極めて重要であることが分かっている (Oncologist. 2011, 16:404-414)。

2型糖尿病治療薬の第一選択薬として知られるメトホルミンは、AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) を活性化することで、乳癌細胞の増殖を阻害することが近年報告されている (Cancer Res. 2006, 66:10269-10273)。AMPKは高度に保存されたセリン・スレオニンキナーゼで、種々の細胞においてエネルギー代謝を制御しており、細胞内でAMP/ATP比の変動をモニターして応答する (Annu Rev Biochem. 1998, 67: 821-855)。メトホルミンによるAMPK活性化は、ミトコンドリアComplex I阻害作用に基づくことが分かっている (Diabetes Metab. 2003, 29(4 Pt 2):6S88-94)。Complex I阻害によって細胞内ATPレベルが低下するとAMP/ATP比が上昇し、AMPがAMPKにアロステリックに結合することによりAMPKが活性化する。活性化したAMPKは、tuberous sclerosis complex 2 (TSC2) のリン酸化を介してmTORのシグナルを阻害する (Gene Cells. 2003, 8: 65-79)。このことは、メトホルミンが癌細胞の増殖を阻害する理由の一つと考えられている (Cancer Res 2007, 67:10804-10812)。以上から、Complex I阻害剤はPI3K/Akt/mTOR経路を阻害するため、この経路が活性化した乳癌の治療薬として有用であると考えられる。

[0004] Complex I阻害作用を有する化合物としては、ロテノン(Rotenone)、ピリダベン(Pyridaben)、ブラタシン(Bullatacin)、ピエリシジンA(Piericidin A)

、カプサイシン(Capsaicin)、フェナザキン(Fenazaquin)等、天然・非天然を問わず、多数の化合物が知られている他、例えば、下記式(A)の化合物がComplex I阻害作用を有し、乳癌細胞を含む各種癌細胞の増殖を阻害することが報告されている(特許文献1)。

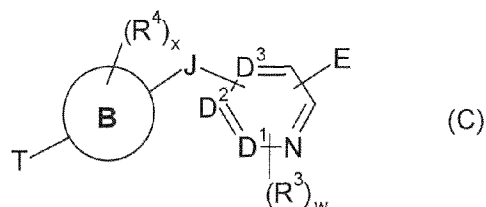
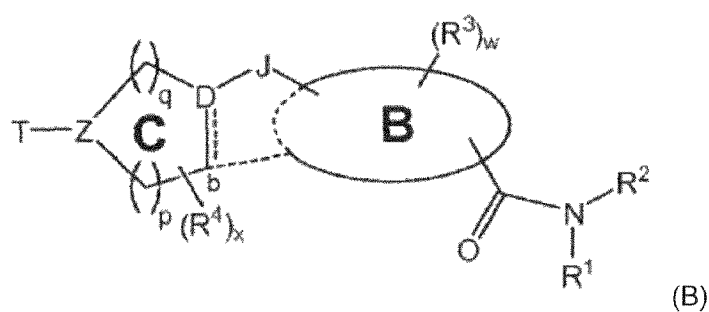
[化1]



(式中の記号の意味は当該公報参照。)

[0005] また、AMPK活性化作用を有する化合物としては、例えば、下記式（B）及び（C）の化合物がAMPK活性化作用を有し、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患等の代謝性疾患の治療等に有用であることが報告されている（それぞれ特許文献2及び特許文献3）。しかし、当該文献には後記本願発明の式（1）の化合物の記載はなく、また、癌の治療等への有用性を示唆する具体的記載もない。

[化2]



(式中の記号の意味は当該公報参照。)

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第W002/20008号パンフレット

特許文献2：国際公開第W02009/132136号パンフレット

特許文献3：国際公開第W02012/016217号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

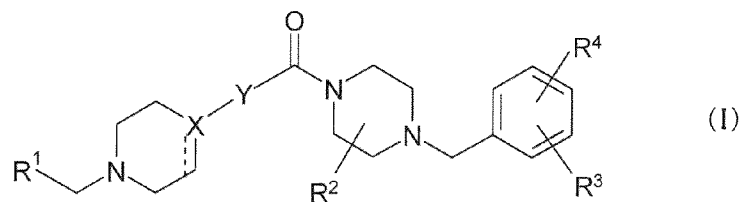
[0007] 医薬組成物、例えば乳癌治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、Complex I阻害作用及びAMPK活性化作用を有する化合物について鋭意検討した結果、本発明の二環式含窒素芳香族ヘテロ環アミド化合物が良好なComplex I阻害作用及びAMPK活性化作用を有することを知見して、本発明を完成した。

即ち、本発明は、式（I）の化合物又はその塩、並びに、式（I）の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化3]



（式中、

R¹は、ハロゲン、低級アルキル、－O－低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、－O－ハロゲノ低級アルキル、－CN、ジメチルアミノ及びシクロアルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、アリール又は単環式含窒素ヘテロアリールであり；

Xは、CH、N又はCであり；

[化4]

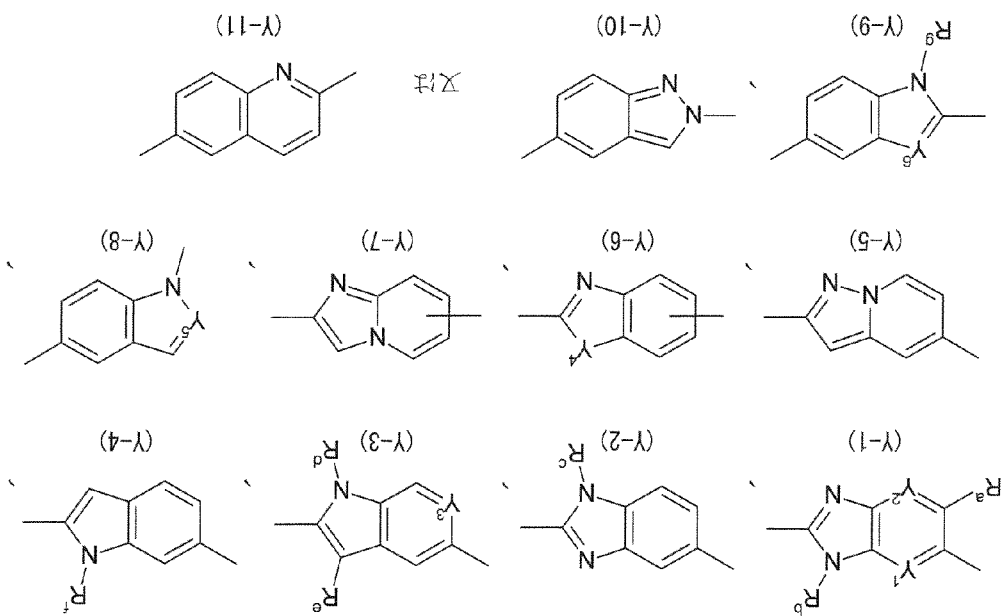
|||

は、！) XがC H又はNの場合は一重結合、！！) XがCの場合は二重結合

であり；

Yは、下記の環基であり、

[化5]



ここにおいて、

Y¹は、C R^h又はNであり、

Y²は、C Rⁱ又はNであり、

但し、Y¹とY²は同時にNであることはなく、

R^a、R^h及びRⁱは、同一又は異なって、H又はハロゲンであり、

R^bは、H又は低級アルキルであり、

R^cは、低級アルキルであり、

Y³は、C H又はNであり、

R^d及びR^eは、同一又は異なって、H又は低級アルキルであり、

R^fは、H又は低級アルキルであり、

Y⁴は、O又はSであり、

Y⁵は、CH又はNであり、

Y⁶は、CH又はNであり、

R⁹は、H又は低級アルキルであり；

R²は、H又は低級アルキルであり；及び、

R³及びR⁴は、同一又は異なって、H、ハロゲン、低級アルキル、－O－低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、－O－ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル又は－CNであるか、或いは、R³及びR⁴がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2，2－ジフルオロ－1，3－ベンゾジオキソールを形成してもよい。）

[0009] なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0010] また、本発明は、式（1）の化合物又はその塩を含有する乳癌治療用医薬組成物に関する。なお、当該医薬組成物は、式（1）の化合物又はその塩を含有する乳癌治療剤を包含する。

また、本発明は、乳癌治療用医薬組成物の製造のための式（1）の化合物又はその塩の使用、乳癌治療のための式（1）の化合物又はその塩の使用、乳癌治療のための式（1）の化合物又はその塩、及び、式（1）の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる乳癌治療方法に関する。なお、「対象」とは、その治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その治療を必要とするヒトである。

発明の効果

[0011] 本発明者らは、式（1）の化合物又はその塩が良好なComplex I阻害作用及びAMPK活性化作用を有することが確認できたため、PI3K経路が活性化された乳癌である、ヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株MDA-MB-453細胞を含む、いくつかのヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株を用いて、式（1）の化合物又はその塩の細胞増殖阻害作用、及び／又は抗腫瘍作用を検討したところ、そのうちのいくつかのヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株において、その細胞増殖阻害作用

、及び／又は抗腫瘍作用が弱いことを見出した。そこで、さらに本発明者らは、これらのヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株について鋭意検討し、式（１）の化合物又はその塩が強い細胞増殖阻害作用、及び／又は強い抗腫瘍作用を示すヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株では、MCT4が発現していないことを確認し、この点に着目した。なお、MCT4とは、monocarboxylate transporter 4（モノカルボン酸輸送担体4）の略であり、主に乳酸を細胞内から細胞外へ輸送する働きを持ち、白筋など解糖系が亢進した組織で発現が高い（J Biol Chem . 2006;281:9030-9037）。

本発明者らは、式（１）の化合物又はその塩が強い細胞増殖阻害作用、及び／又は強い抗腫瘍活性を示すことと、その細胞株におけるMCT4の発現との関係を明らかにするため、PIK3CAの変異を持たないヒト乳癌細胞株についても、式（１）の化合物又はその塩の細胞増殖阻害作用、及び／又は抗腫瘍作用を検討した。その結果、PIK3CAの変異を持たないヒト乳癌細胞株においても、MCT4が発現していないヒト乳癌細胞株で、式（１）の化合物又はその塩が当該細胞に対する強い細胞増殖阻害作用、及び／又は強い抗腫瘍作用を示すことが明らかとなった。

即ち、式（１）の化合物又はその塩は、良好なComplex I阻害作用及びAMPK活性化作用を有し、乳癌、特にMCT4が発現していない乳癌、とりわけMCT4が発現していないPIK3CA変異陽性乳癌の治療剤として使用できる。

発明を実施するための形態

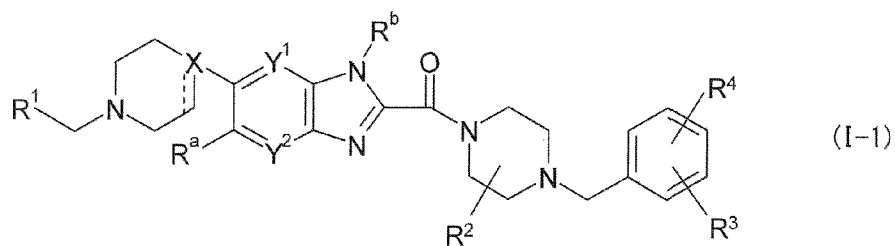
[0012] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において、「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6（以後、C₁₋₆と略す）のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等である。ある態様としてはC₁₋₄アルキルであり、別の態様としてはメチル又はエチルである。さらに別の態様としてはメチルであり、またさらに別の態様としてはエチルである。

[0013] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。ある態様としてはFである。

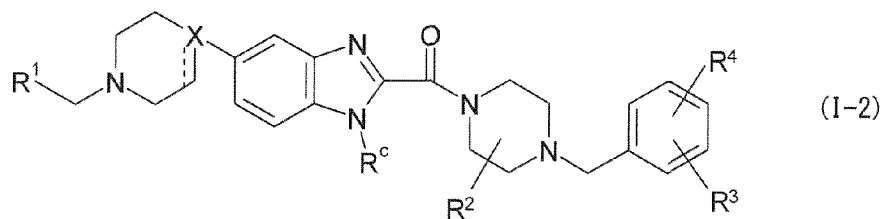
- [0014] 「ハロゲノ低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された、 C_{1-6} アルキルである。ある態様としては、1～5個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキルであり、別の態様としてはトリフルオロメチル又はジフルオロメチルである。さらに別の態様としてはトリフルオロメチルであり、またさらに別の態様としてはジフルオロメチルである。
- [0015] 「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等である。ある態様としては C_{3-8} シクロアルキルであり、別の態様としては C_{3-6} シクロアルキルであり、さらに別の態様としてはシクロプロピルである。
- [0016] 「アリール」とは、 C_{6-14} の単環～三環式芳香族炭化水素環基であり、例えばフェニル、ナフチルであり、別の態様としてはフェニルである。
- [0017] 「単環式含窒素ヘテロアリール」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5又は6員の単環式芳香族環基のうち環の構成原子として1個以上のNを有する環基である。例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル等であり、ある態様としてはピリジル、ピラジニル、ピラゾリル又はチアジアゾリルである。別の態様としてはピリジル、ピラジニル又はピラゾリルであり、さらに別の態様としてはピリジル、ピラジニル又はピリミジニルである。さらに別の態様としてはピリジルである。さらに別の態様としてはピラジニルである。
- [0018] 式(1)における-Yが式(Y-1)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-1)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化6]



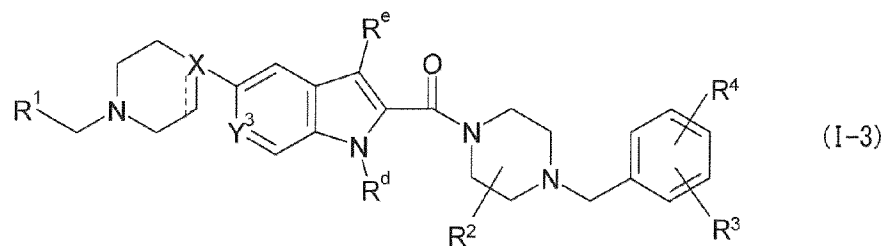
[0019] 式(1)における-Y-が式(Y-2)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-2)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化7]



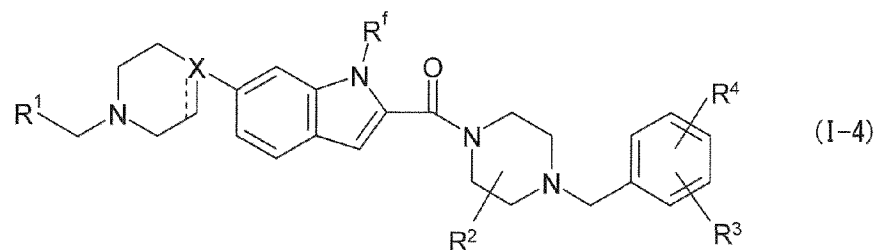
[0020] 式(1)における-Y-が式(Y-3)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-3)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化8]



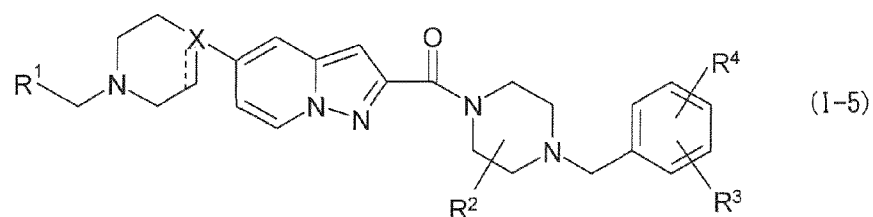
[0021] 式(1)における-Y-が式(Y-4)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-4)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化9]



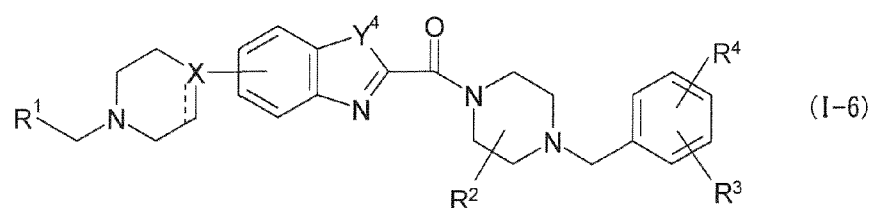
[0022] 式(1)における-Y-が式(Y-5)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-5)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化10]



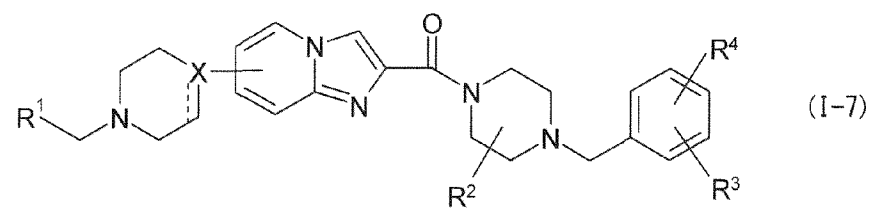
[0023] 式(1)における-Y-が式(Y-6)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-6)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化11]



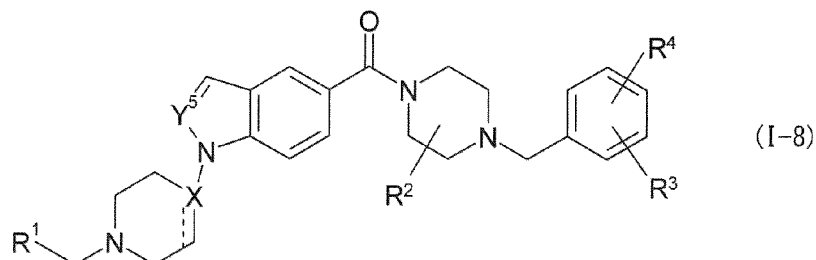
[0024] 式(1)における-Y-が式(Y-7)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-7)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化12]



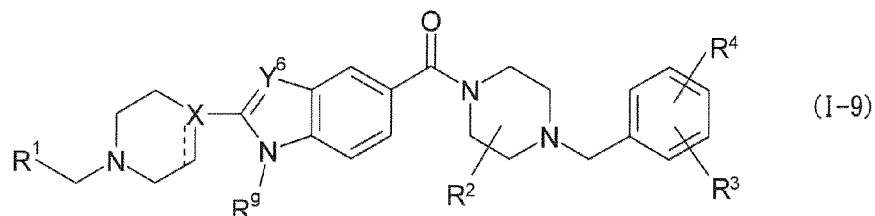
[0025] 式(1)における-Y-が式(Y-8)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-8)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化13]



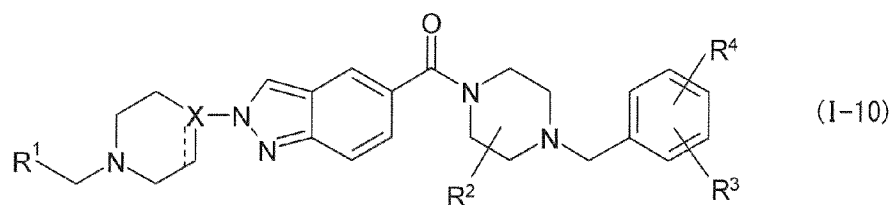
[0026] 式(1)における-Y-が式(Y-9)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-9)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化14]



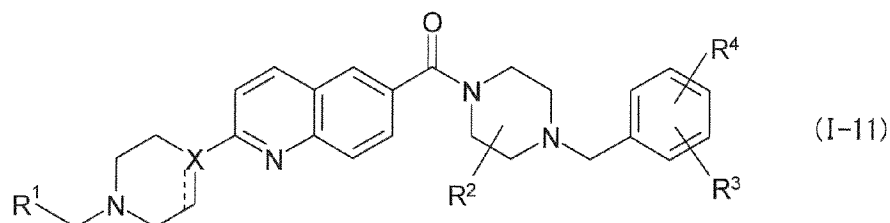
[0027] 式(1)における-Y-が式(Y-10)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-10)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化15]



[0028] 式(1)における-Y-が式(Y-11)の基を示す場合の式(1)の化合物又はその塩とは、式(1-11)の化合物又はその塩であることを意味する。

[化16]



[0029] 本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1～5個有していることを意味する。なお、複数の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。また、「MCT4が発現していない」細胞とは、遺伝子検出方法（例、FISH (fluorescence in situ hybridization method)、PCR (polymerase chain reaction method) など）、メッセンジャーRNA検出方法（例、RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR)、ISH (in situ hybridization method) など）、タンパク質検出方法（例、IHC (immuno-histo-chemistry method)、ウェスタンブロット法など）などの方法で、試験例6で用いたMDA-MB-453細胞、BT-474細胞、若しくはOCUB-M細胞、又は、試験例7で用いたHCC1500細胞、ZR-75-30細胞、若しくはHCC2218細胞と同様のMCT4の発現量である細胞を意味する。

[0030] 式(1)の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

(1) R¹が、低級アルキル及びーOー低級アルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル又はピラゾリルである化合物又はその塩。別の態様としては、R¹が、低級アルキル及びーOー低級アルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル又はピリミジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル又はピリミジニルである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、R¹が、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換され

ていてもよい、ピリジル、ピラジニル又はピリミジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されていてもよいピリジルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されていてもよいピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換された、ピリジル又はピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されたピリジルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されたピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換された、ピリジル又はピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されたピリジルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されたピラジニルである化合物又はその塩。

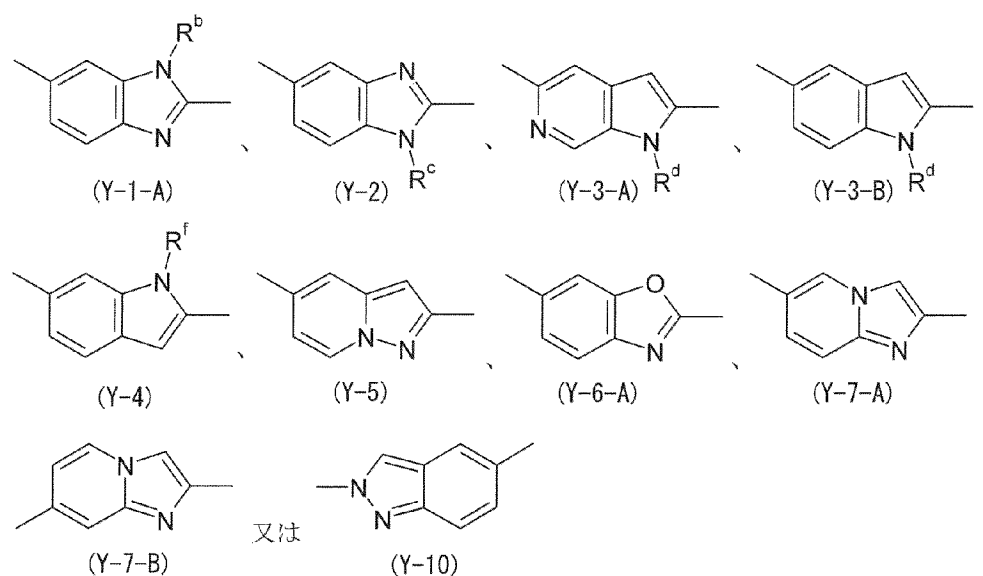
(2) X がC H又はNである化合物又はその塩。別の態様としては、 X がC Hである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 X がNである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 X がCである化合物又はその塩。

(3) Y が(Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-4)、(Y-5)、(Y-6)、(Y-7)又は(Y-10)である化合物又はその塩。別の態様としては、 Y が(Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-4)又は(Y-7)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 Y が(Y-1)、(Y-3)、(Y-4)又は(Y-7)である化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 Y が(Y-1)、(Y-3)又は(Y-4)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 Y が(Y-1)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 Y が

(Y-3)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、Yが(Y-4)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、Yが(Y-7)である化合物又はその塩。上記以外の式(1)の化合物又はその塩の態様としては、下記(a)~(i)のいずれかである化合物又はその塩も挙げられる。

(a) Yが、

[化17]



である化合物又はその塩。

(b) 上記(a)において、 R^b がH又はメチル、 R^c がメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(c) Yが(Y-1-A)、(Y-2)、(Y-3-B)、(Y-4)又は(Y-7-B)である化合物又はその塩。

(d) 上記(c)において、 R^b がH又はメチル、 R^c がメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(e) 上記(c)において、 R^b がH、 R^c がメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(f) 上記(c)において、 R^b がメチル、 R^c がメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(g) Yが(Y-1-A)、(Y-3-B)、(Y-4)又は(Y-7-B)である化合物又はその塩。

(h) 上記(g)において、 R^b がH又はメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(i) 上記(g)において、 R^b がH、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(j) 上記(g)において、 R^b がメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(k) Yが(Y-1-A)、(Y-3-B)又は(Y-4)である化合物又はその塩。

(l) 上記(k)において、 R^b がH又はメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(m) 上記(k)において、 R^b がH、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(n) 上記(k)において、 R^b がメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(o) Yが(Y-1-A)である化合物又はその塩。

(p) 上記(o)において、 R^b がH又はメチルである化合物又はその塩。

(q) 上記(o)において、 R^b がHである化合物又はその塩。

(r) 上記(o)において、 R^b がメチルである化合物又はその塩。

(s) Yが(Y-3-B)である化合物又はその塩。

(t) 上記(s)において、 R^d がメチルである化合物又はその塩。

(u) Yが(Y-4)である化合物又はその塩。

(v) 上記(u)において、 R^f がメチルである化合物又はその塩。

(w) Yが(Y-7-B)である化合物又はその塩。

(4) R^2 がHである化合物又はその塩。

(5) R^3 がH又はハロゲンである化合物又はその塩。別の態様としては、 R^3 がHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がハロゲンである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 R^3 がH又はFである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がFである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がH又は2-Fである化合物又はその塩（な

お、 R^3 が2-Fである化合物とは、 R^3 が結合するフェニル基の2位にFを有する化合物を意味する)。さらに別の態様としては、 R^3 が2-Fである化合物又はその塩。

(6) R^4 がハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル又は-CNである化合物又はその塩。別の態様としては、 R^4 がハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が-O-低級アルキルである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 R^4 が-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 がトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、メトキシ又は-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 がトリフルオロメチル、メトキシ又は-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 がトリフルオロメチル又は-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 がトリフルオロメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が4-トリフルオロメチル、4-メトキシ又は4-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が4-トリフルオロメチル又は4-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が4-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が4-トリフルオロメチルである化合物又はその塩。

(7) R^3 がH又はハロゲンであって、 R^4 がハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル又は-CNであるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソールを形成する化合物又はその塩。別の態様としては、 R^3 がH又はFであって、 R^4 がトリフルオロメチル、メトキシ又は-CNであるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソールを形成する化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がH又は2-Fであって、 R^4 が4-トリフルオロメチル、4-メトキシ又は4-CNであるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソールを形成する化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がH又は2-Fであって、

R^4 が4-トリフルオロメチル又は4-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がH又は2-Fであって、 R^4 が4-トリフルオロメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がHであって、 R^4 が4-トリフルオロメチル又は4-CNである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がHであって、 R^4 が4-トリフルオロメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がHであって、 R^4 が4-CNである化合物又はその塩。

(8) 上記(1)～(7)に記載の各基のいずれかの態様のうち矛盾しない任意の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

[0031] 前記(8)に記載の組み合わせとして、具体的には、例えば以下の態様が挙げられる。

(9) R^2 がHであり、XがCHである化合物又はその塩。

(10) Yが(Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-4)、(Y-5)、(Y-6)、(Y-7)又は(Y-10)である(9)記載の化合物又はその塩。

(11) Yが(Y-1-A)、(Y-2)、(Y-3-A)、(Y-3-B)、(Y-4)、(Y-5)、(Y-6-A)、(Y-7-A)、(Y-7-B)又は(Y-10)である(9)記載の化合物又はその塩。

(12) R^b がH又はメチル、 R^c がメチル、 R^d がメチル、 R^f がメチルである(11)記載の化合物又はその塩。

(13) R^3 がH又はハロゲンであって、 R^4 がハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル又は-CNであるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソールを形成する(12)記載の化合物又はその塩。

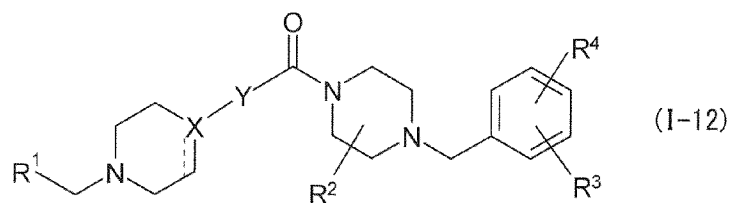
(14) R^1 が、低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル又はピラゾリルである(13)記載の化合物又はその塩。

[0032] なお、前記の式(1-1)～式(1-11)の化合物又はその塩はそれぞれ式(1)の化合物又はその塩の別の態様である。

[0033] また、式(1)の化合物又はその塩の別の態様としては、下記式(1-1

2) の化合物又はその塩である。

[化18]



(式中、

R¹は、低級アルキル、－O－低級アルキル及びシクロアルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、アリール又は単環式含窒素ヘテロアリールであり；

Xは、CH、N又はCであり；

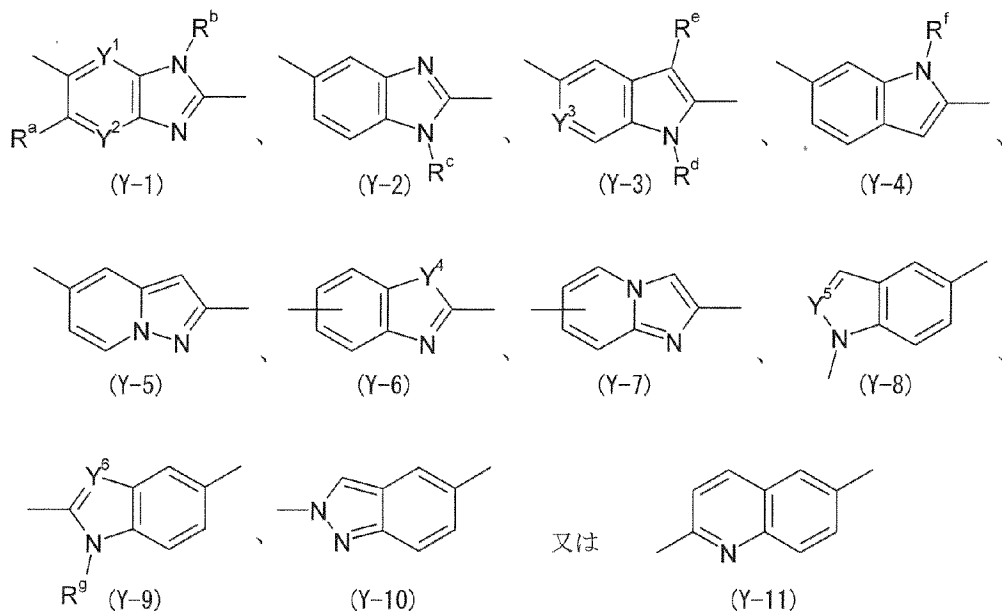
[化19]



は、i) XがCH又はNの場合は一重結合、ii) XがCの場合は二重結合であり；

Yは、下記の環基であり、

[化20]



ここにおいて、

Y^1 は、 CR^h 又はNであり、

Y^2 は、 CR^i 又はNであり、

但し、 Y^1 と Y^2 は同時にNであることはなく、

R^a 、 R^h 及び R^i は、同一又は異なって、H又はハロゲンであり、

R^b は、H又は低級アルキルであり、

R^c は、低級アルキルであり、

Y^3 は、 CH 又はNであり、

R^d 及び R^e は、同一又は異なって、H又は低級アルキルであり、

R^f は、H又は低級アルキルであり、

Y^4 は、O又はSであり、

Y^5 は、 CH 又はNであり、

Y^6 は、 CH 又はNであり、

R^g は、H又は低級アルキルであり；

R^2 は、H又は低級アルキルであり；及び、

R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル又は $-CN$ であるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソールを形成してもよい。）

[0034] 式(1-12)の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

(1) R^1 が、低級アルキル及び $-O-$ 低級アルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル又はピラゾリルである化合物又はその塩。別の態様としては、 R^1 が、低級アルキル及び $-O-$ 低級アルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル又はピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^1 が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル又はピラジニルである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、

R¹が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジル又はピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されていてもよいピリジルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されていてもよいピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換された、ピリジル又はピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されたピリジルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル、メトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されたピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル及びメトキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換された、ピリジル又はピラジニルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル及びメトキシからなる群から選択される基で置換されたピリジルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、R¹が、メチル及びメトキシからなる群から選択される基で置換されたピラジニルである化合物又はその塩。

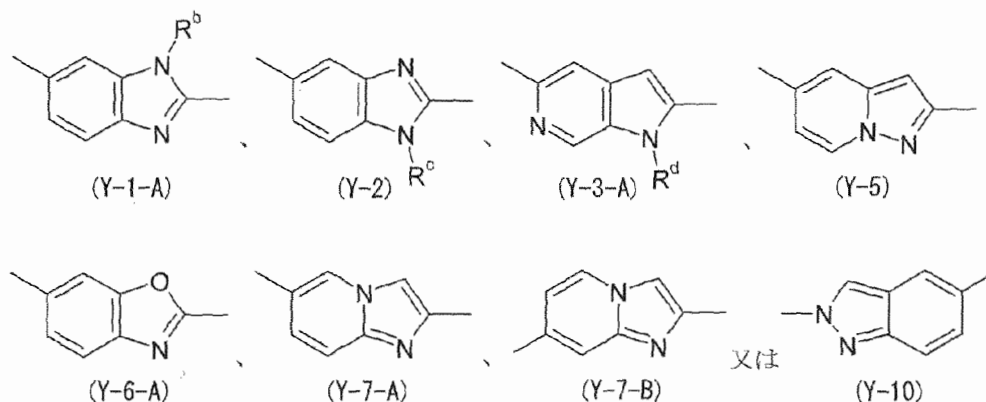
(2) XがC H又はNである化合物又はその塩。別の態様としては、XがC Hである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、XがNである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、XがCである化合物又はその塩。

(3) Yが(Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-5)、(Y-6)、(Y-7)又は(Y-10)である化合物又はその塩。別の態様としては、Yが(Y-1)又は(Y-7)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、Yが(Y-1)である化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、Yが(Y-7)である化合物又はその塩。上記以外の式

(1)の化合物又はその塩の態様としては、下記(a)～(i)のいずれかである化合物又はその塩も挙げられる。

(a) Yが、

[化21]



である化合物又はその塩。

(b) 上記(a)において、 R^b がH又はメチル、 R^c がメチル、 R^d がメチルである化合物又はその塩。

(c) Yが(Y-1-A)又は(Y-7-B)である化合物又はその塩。

(d) 上記(c)において、 R^b がHである化合物又はその塩。

(e) 上記(c)において、 R^b がメチルである化合物又はその塩。

(f) Yが(Y-1-A)である化合物又はその塩。

(g) 上記(f)において、 R^b がHである化合物又はその塩。

(h) 上記(f)において、 R^b がメチルである化合物又はその塩。

(i) Yが(Y-7-B)である化合物又はその塩。

(4) R^2 がHである化合物又はその塩。

(5) R^3 がH又はハロゲンである化合物又はその塩。別の態様としては、 R^3 がHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がハロゲンである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 R^3 がH又はFである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がFである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がH又は2-Fである化合物又はその塩（なお、 R^3 が2-Fである化合物とは、 R^3 が結合するフェニル基の2位にFを有する化合物を意味する）。さらに別の態様としては、 R^3 が2-Fである化合物又はその塩。

(6) R^4 がハロゲノ低級アルキル又は $-CN$ である化合物又はその塩。別の態様としては、 R^4 がハロゲノ低級アルキルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が $-CN$ である化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 R^4 がトリフルオロメチル、ジフルオロメチル又は $-CN$ である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 がトリフルオロメチル又は $-CN$ である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 がトリフルオロメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が4-トリフルオロメチル又は4- CN である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が4- CN である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^4 が4-トリフルオロメチルである化合物又はその塩。

(7) R^3 がH又はハロゲンであって、 R^4 がハロゲノ低級アルキル又は $-CN$ であるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソールを形成する化合物又はその塩。別の態様としては、 R^3 がH又はFであって、 R^4 がトリフルオロメチル又は $-CN$ であるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソールを形成する化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がH又は2-Fであって、 R^4 が4-トリフルオロメチル又は4- CN であるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソールを形成する化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がH又は2-Fであって、 R^4 が4-トリフルオロメチル又は4- CN である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がH又は2-Fであって、 R^4 が4-トリフルオロメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がHであって、 R^4 が4-トリフルオロメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 R^3 がHであって、 R^4 が4- CN である化合物又はその塩。

(8) 上記(1)～(7)に記載の各基のいずれかの態様のうち矛盾しない任意の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

[0035] 前記(8)に記載の組み合わせとして、具体的には、例えば以下の態様が挙げられる。

(9) R^2 がHであり、XがCHである化合物又はその塩。

(10) Yが(Y-1)、(Y-2)、(Y-3)、(Y-5)、(Y-6)、(Y-7)又は(Y-10)である

(9) 記載の化合物又はその塩。

(11) Yが(Y-1-A)、(Y-2)、(Y-3-A)、(Y-5)、(Y-6-A)、(Y-7-A)、(Y-7-B)

又は(Y-10)である(10) 記載の化合物又はその塩。

(12) R^b がH又はメチル、 R^c がメチル、 R^d がメチルである(11) 記載の化合物又はその塩。

(13) R^3 がH又はハロゲンであって、 R^4 がハロゲン低級アルキル又は-CNであるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソールを形成する(12) 記載の化合物又はその塩。

(14) R^1 が、低級アルキル及びO-低級アルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル又はピラゾリルである(13) 記載の化合物又はその塩。

[0036] 本発明に包含される具体的化合物の例としては、ある態様として、「化合物群G1の化合物」又はそれらの塩が挙げられる。別の態様としては、「化合物群G2の化合物」又はそれらの塩が挙げられる。

「化合物群G1の化合物」：

(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

(6-{1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イ

ル}メタノン、

(7-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

4-({4-[(5-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、

4-({4-[(6-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、

4-({4-[(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、

{6-[1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

(6-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

4-({4-[(6-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、

(6-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

{4-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]ピペラジン-1

-イル}(6-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メタノン、
{4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}(6-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メタノン、
(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(2-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-2H-インダゾール-5-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、及び
(2-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-2H-インダゾール-5-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン。

[0037] 「化合物群G2の化合物」：

(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(6-{1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイ

ミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

(7-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、

4-({4-[(5-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、

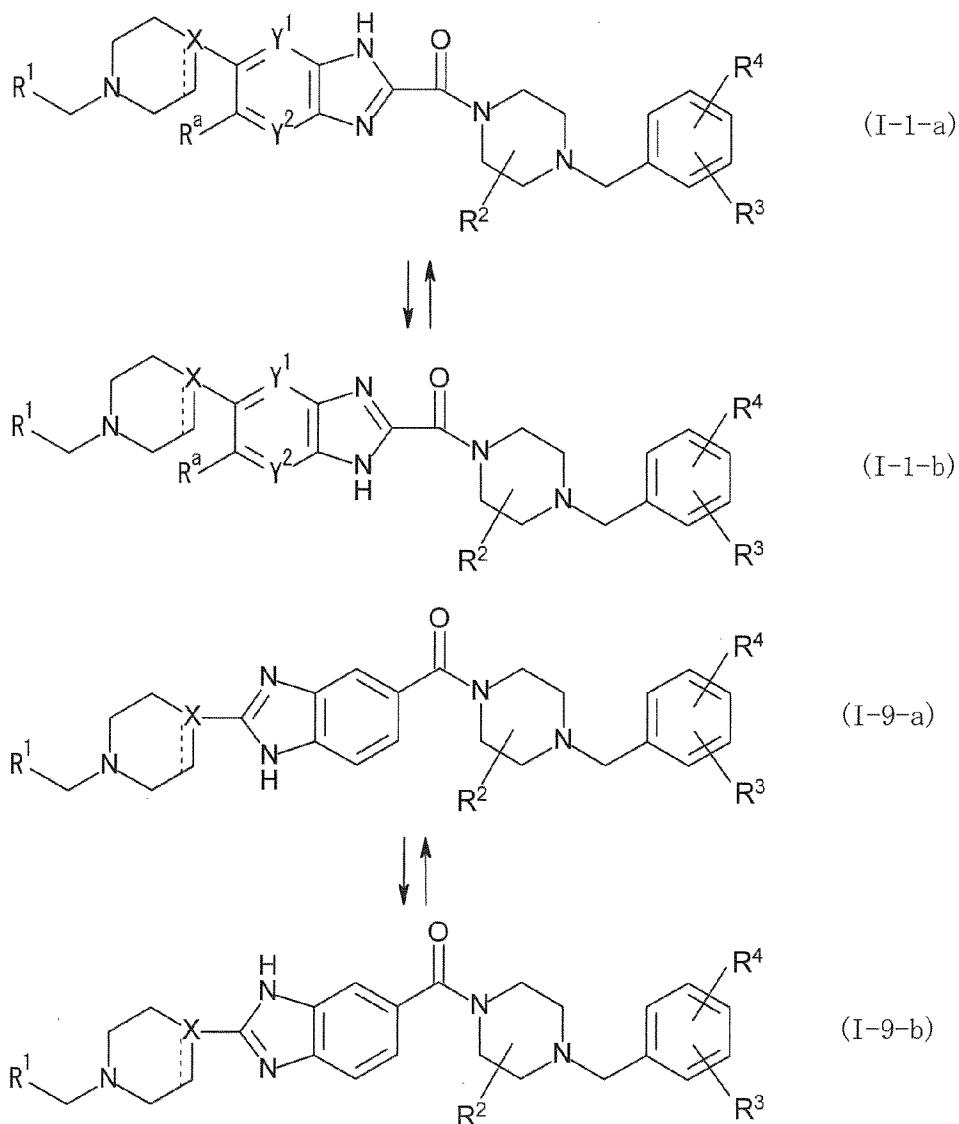
4-({4-[(6-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、及び

4-({4-[(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル。

[0038] 式(1)の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(1)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

具体的には、前記式(1-1)においてR^bがHである場合、及び、式(1-9)においてY⁶がNであってR⁹がHである場合には、下記式に示すような互変異性体が存在しうる。本明細書中においては、便宜上いずれかの表記をしているが、本発明はいずれの互変異性体も包含する。

[化22]



また、式（１）の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式（１）の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0039] さらに、本発明は、式（１）で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」（廣川書店

、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0040] また、式(1)の化合物の塩とは、式(1)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(トシル酸)、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0041] さらに、本発明は、式(1)の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0042] (製造法)

式(1)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

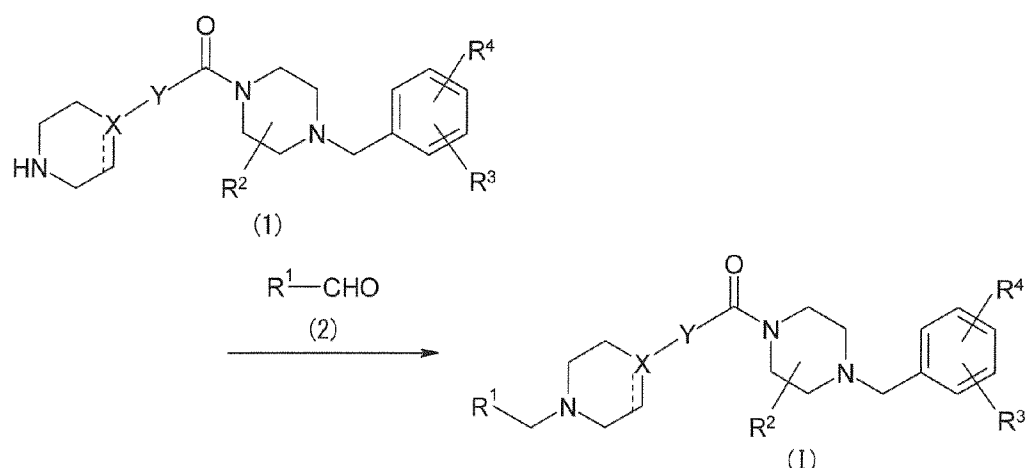
また、式(1)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から

中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(1)の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、式(1)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0043] (第1製法)

[化23]



式(1)の化合物は、化合物(1)と化合物(2)との反応により得ることができる。

この反応では、化合物(1)と化合物(2)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、 -45°C ～加熱還流下、好ましくは 0°C ～室温において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、及びこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。モ

レキュラーシーブス等の脱水剤、又は酢酸、塩酸、チタニウム (IV) イソプロポキシド錯体等の酸存在下で反応を行うことが好ましい場合がある。

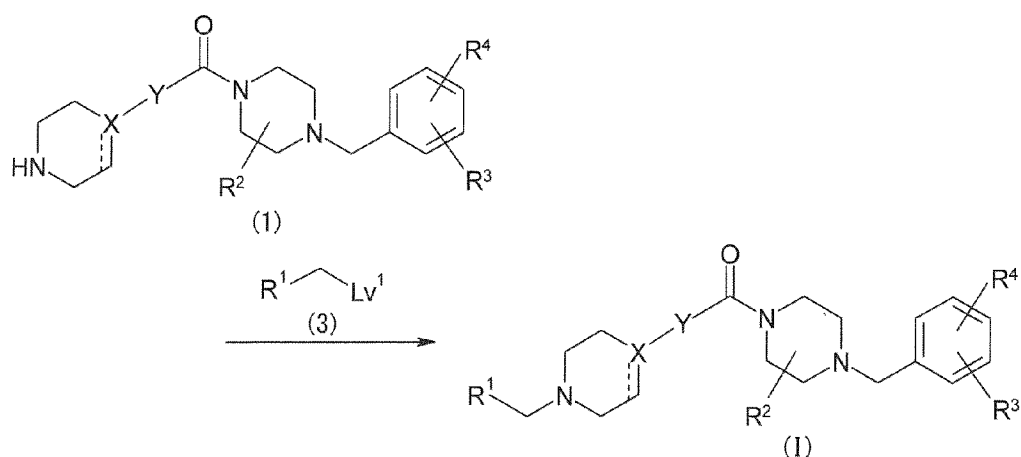
〔文献〕

A. R. Katritzky及びR. J. K. Taylor著、「Comprehensive Organic Functional Group Transformations II」、第2巻、Elsevier Pergamon、2005年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0044] (第2製法)

[化24]



(式中、Lv¹は脱離基を示す。)

式 (I) の化合物は、化合物(1)と化合物(3)との反応により得ることができる。ここで、Lv¹の脱離基の例には、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が含まれる。

この反応では、化合物(1)と化合物(3)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下～加熱還流下、好ましくは0℃～80℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル

及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

〔文献〕

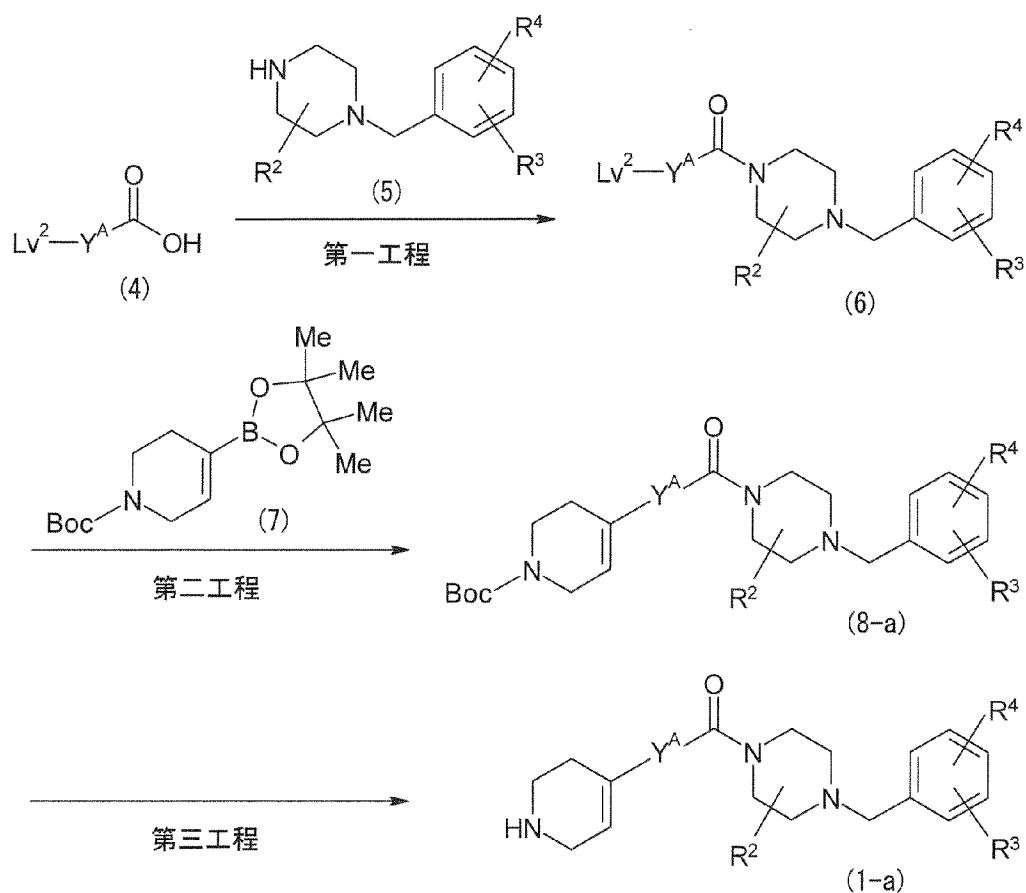
S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0045] 上記製造法における原料化合物は、例えば、下記の方法、後述の製造例に記載の方法、公知の方法、或いはそれらの変法を用いて製造することができる。

[0046] (原料合成1-1)

[化25]



(式中、 Y^A は、式(1)の化合物におけるYのうち、環を構成するC原子でXと結合するものを、 Lv^2 は Y^A の環を構成するC原子に結合する脱離基を、Meはメチルを、Bocはtert-ブトキシカルボニルをそれぞれ意味する。以下同様。)

[0047] 本製法は、第1製法及び第2製法の原料化合物(1)のうち、Yの環を構成するC原子にXが結合し、かつ、XがCである化合物(1-a)を製造する方法である。ここで、 Lv^2 の脱離基の例には、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-ートルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが含まれる。

(第一工程)

本工程は、化合物(4)と化合物(5)とのアミド化反応により、化合物(6)を得る工程である。

この反応では、化合物(4)と化合物(5)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは -20°C ～ 60°C において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド又はその塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。添加剤(例えば1H-ベンゾトリアゾール-1-オール)を用いることが反応に好ましい場合がある。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応

を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、カルボン酸(4)を反応性誘導体へ変換した後にアミン(5)と反応させる方法も用いることができる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体と化合物(5)との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、 -20°C ～ 60°C で行われ、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

〔文献〕

S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

[0048] (第二工程)

本工程は、化合物(6)と化合物(7)とのカップリング反応により、化合物(8-a)を得る工程である。

この反応では、化合物(6)と(7)を等量、或いは一方を過剰に用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行われる。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド、水及びこれらの混合溶媒が挙げられる。塩

基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が好ましい。パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウム-1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、ジクロロビス[ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]パラジウム等が好ましい。

〔文献〕

A. d. Meijere及びF. Diederich編、「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」、第1版、VCH Publishers Inc.、1997年

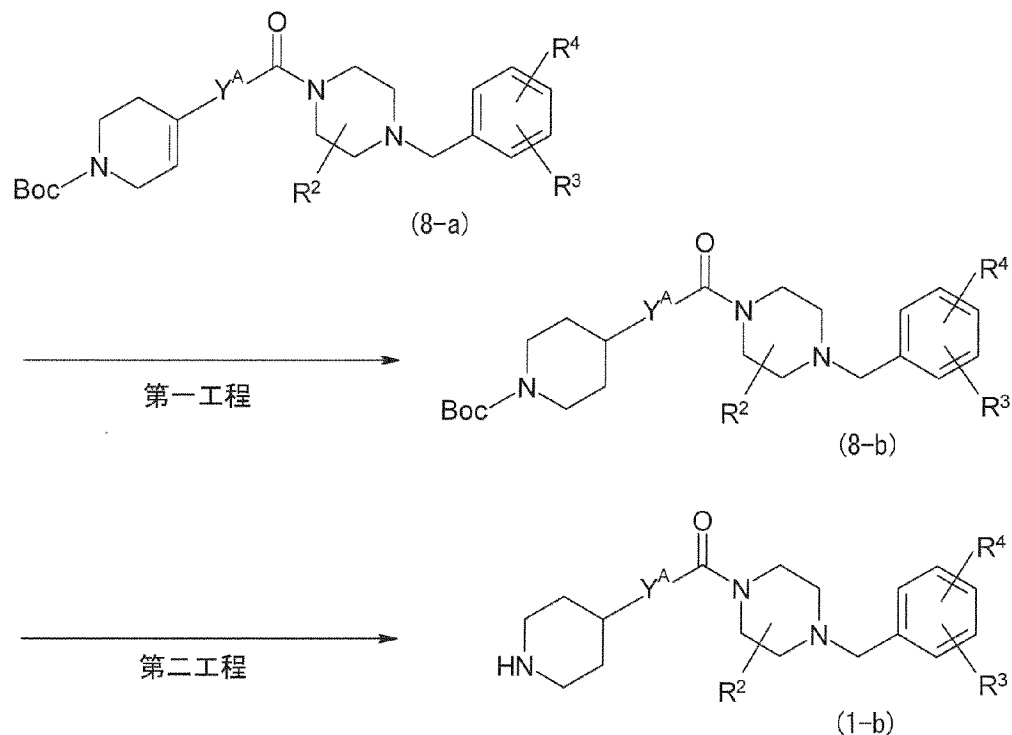
日本化学会編「実験化学講座(第5版)」13巻(2005年)(丸善)

[0049] （第三工程）

本工程は、化合物(8-a)を脱Boc反応に付すことにより、化合物(1-a)を得る工程である。本反応は、例えば、前述のウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の方法で行うことができる。

[0050] （原料合成1－2）

[化26]



[0051] 本製法は、第1製法及び第2製法の原料化合物(1)のうち、Yの環を構成するC原子にXが結合し、かつ、XがCHである化合物(1-b)を製造する方法である。

(第一工程)

本工程は、化合物(8-a)を水素添加反応に付すことにより、化合物(8-b)を得る工程である。

この反応では、水素雰囲気下、反応に不活性な溶媒中、化合物(8-a)を金属触媒存在下で、通常1時間～5日間攪拌する。この反応は、通常、冷却下～加熱下、好ましくは室温～60℃で行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、水、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド及びこれらの混合物が挙げられる。金属触媒としては、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等のパラジウム触媒、白金板、酸化白金等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル

等のニッケル触媒、クロロ（トリフェニルホスフィン）ロジウム等のロジウム触媒、還元鉄等の鉄触媒等が好適に用いられる。水素ガスの代わりに、化合物(8-a)に対し等量～過剰量のギ酸またはギ酸アンモニウムを水素源として用いることもできる。

〔文献〕

M. Hudlicky著、「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph :188)」、ACS、1996年

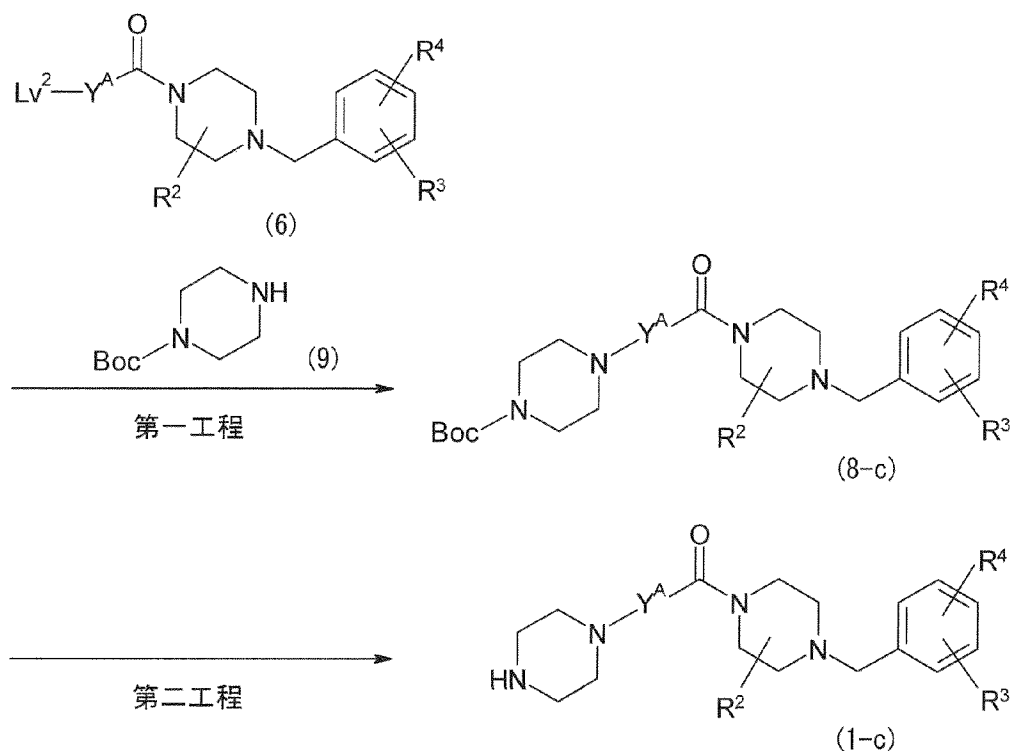
日本化学会編「実験化学講座(第5版)」19巻(2005年)(丸善)

[0052] (第二工程)

本工程は、化合物(8-b)を脱Boc反応に付すことにより、化合物(1-b)を得る工程である。本反応は、原料合成1-1の第三工程に準じて行うことができる。

[0053] (原料合成1-3)

[化27]



[0054] 本製法は、第1製法及び第2製法の原料化合物(1)のうち、Yの環を構成す

るC原子にXが結合し、かつ、XがNである化合物(1-c)を製造する方法である。

(第一工程)

本工程は、化合物(6)の反応性の違いに基づき、化合物(9)と置換反応又はカップリング反応を行い、化合物(8-c)を得る工程である。

Lv^2 が Y^1 中の $-C=N-$ 構造のC原子に結合している等、化合物(6)の反応性が比較的高い場合は、化合物(9)との置換反応によって化合物(8-c)を得ることができる。本反応は第2製法と同様にして行うことができる。

また、化合物(6)の反応性が比較的低い場合は、化合物(9)とのカップリング反応によって化合物(8-c)を得ることができる。本反応は、化合物(6)と化合物(9)とを当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、又は、無溶媒下、所定の触媒の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.1時間～5日間攪拌する。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、tert-ブチルアルコール及びこれらの混合物が挙げられる。所定の触媒としては、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、塩化(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム tert-ブチルメチルエーテル付加物等が挙げられる。また、パラジウム触媒を用いる場合には、そのリガンドとして、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン

を使用してもよい。また、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基、tert-ブトキシナトリウム、又はリチウムヘキサメチルジシラジドの存在下で反応を行うのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応混合物をマイクロ波照射により加熱するのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

〔文献〕

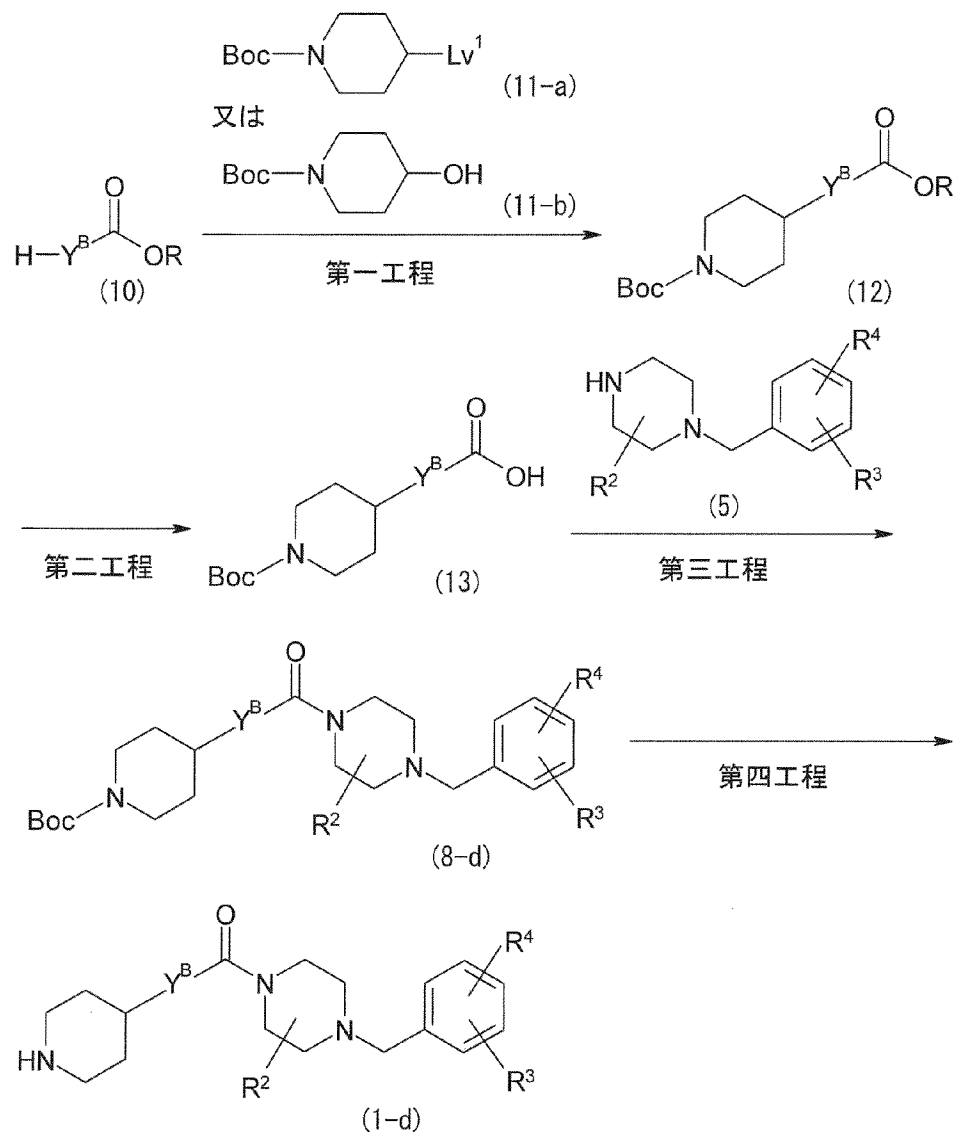
S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年
日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0055] (第二工程)

本工程は、化合物(8-c)を脱Boc反応に付すことにより、化合物(1-c)を得る工程である。本反応は、原料合成1-1の第三工程に準じて行うことができる。

[0056] (原料合成2)

[化28]



(式中、 Y^{B} は、式(1)の化合物における Y のうち、環を構成するN原子で X と結合するものを、 R は低級アルキルを意味する。なお、化合物(10)における H は、 Y^{B} の環を構成し、かつ、化合物(1-d)におけるピペリジン環4位のC原子に結合する、N原子に結合していることとする。)

[0057] 本製法は、第1製法及び第2製法の原料化合物(1)のうち、 Y の環を構成するN原子に X が結合し、かつ、 X が CH である化合物(1-d)を製造する方法である。

(第一工程)

本工程は、化合物(10)と化合物(11-a)のアルキル化反応、又は化合物(10)

と化合物(11-b)の光延型反応によって、化合物(12)を得る工程である。

本工程のアルキル化反応は、第2製法に準じて行うことができる。

また、本工程の光延型反応は、化合物(10)と(11-b)を等量、或いは一方を過剰に用い、これらの混合物を、トルエン等の反応に不活性な溶媒中、シアノメチレントリブチルホスホランの存在下、室温～加熱還流下で、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行われる。

[0058] (第二工程)

本工程は、化合物(12)を加水分解反応に付すことにより、化合物(13)を得る工程である。本反応は、例えば、前述のウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、2006年)」に記載の方法で行うことができる。

[0059] (第三工程)

本工程は、化合物(13)と化合物(5)とをアミド化反応に付すことにより、化合物(8-d)を得る工程である。本反応は原料合成1-1の第一工程に準じて行うことができる。

[0060] (第四工程)

本工程は、化合物(8-d)を脱Boc反応に付すことにより、化合物(1-d)を得る工程である。本反応は、原料合成1-1の第三工程に準じて行うことができる。

[0061] 式(1)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(1)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用

いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0062] 式(1)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0063] 試験例1 ヒトミトコンドリアComplex I阻害作用の評価

MDA-MB-453腫瘍よりミトコンドリアを抽出し、被験化合物のComplex I阻害活性を評価した。

ヌードマウスの皮下にヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株MDA-MB-453細胞を担癌し、MDA-MB-453腫瘍を摘出して、ミトコンドリア抽出溶液(0.25M Sucrose, 2mM EDTA, 10mM Tris/HCl pH7.5)を腫瘍重量の9倍量加え、破碎した。600xg, 4℃, 10分遠心して上清を得た後に14000xg, 4℃, 10分遠心してペレットを得た。ペレットを摘出した腫瘍重量の5倍量の10mM Tris/HCl pH7.5に懸濁して、ヒトミトコンドリア懸濁液を得た。

次に、Complex I活性測定用液(200mM potassium phosphate pH7.6, 0.35% Bovine Serum Albumin(BSA), 60 μ M 2,6-dichlorophenol-indophenol, 70 μ M decylubiquinone, 1 μ M antimycin) 1mlあたりヒトミトコンドリア懸濁液を25 μ l加えた。96若しくは384ウェルプレートに分取した後に、被験化合物(1000nMから0.3nMまで)、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを、陽性対照としてComplex I阻害剤であるRotenoneを終濃度1 μ Mとなるように添加した。さらにNADHを終濃度0.2mMとなるように加え、予め37℃に設定したSpectraMax (Molecular Device社)にて波長600nmにおける吸光度の変化を測定した。DMSO処理でのシグナル値をtop、Rotenone 1 μ M処理でのシグナル値をbottomとし、反応が線形である範囲内でシグナルの変動を算出し、50%阻害値(IC₅₀)をロジスティック回帰法にて算出した。いくつかの式(1)の化合物の結果を表1に示す。なお、表中、Exは後記の実施例番号を示す(以下同様)。

[0064]

[表1]

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		

[0065] 試験例 2 AMPK活性化作用の評価

AMPKの基質であるAcetyl-CoA Carboxylase (ACC)の79番目のセリン (Ser79) のリン酸化をCell ELISAにより測定することで被験化合物によるAMPK活性化作用を評価した。

MDA-MB-453細胞を1ウェルあたり15000細胞となるように10% 牛胎児血清を含むLeibovitz's L-15培地 (Life technologies社) で36 μ lずつ384ウェルプレートに播種し、CO₂非存在下37℃で一晩培養した。翌日、被験化合物、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを終濃度の10倍濃度となるように新鮮な培地で希釈し、各ウェルに4 μ lずつ添加した (被験化合物は終濃度10000nMから0.3nMまで10段階、DMSOは終濃度0.1%)。その後CO₂非存在下37℃で2時間培養した。培養後、各ウェルに40%グリオキサール溶液 (ナカライテスク社) を20 μ l添加し、30分室温で静置することで細胞を固定した。その後、プレートを遠心することで上清を除き、0.1% Triton X-100含有Phosphate-Buffered Saline(PBS)を20 μ lずつ各ウェルに添加し、10分間室温で静置した。800 rpmで8秒間遠心 (以下の遠心による溶液除去操作はすべて同条件) して0.1% Triton X-100含有PBSを除き、ブロッキング溶液 (ODYSSEY Blocking Buffer ; Li-COR Biosciences社) を20 μ lずつ各ウェルに添加して1時間室温で静置した。遠心によりブロッキング溶液を除き、1次抗体としてACC Ser79のリン酸化抗体 (Cell Signaling社) を1/500量となるように希釈したブロッキング溶液を10 μ lずつ各ウェルに添加して4℃にて一晩静置した。その翌日、プ

プレートを遠心して反応液を除き、0.05% Tween-20含有Tris-Buffered Saline (TBS) (Thermo Scientific社; 20x TBS Tween-20をイオン交換水で希釈し1xで使用) を25 μ lずつ各ウェルに添加し、遠心除去することで各ウェルを洗浄した。各ウェルの洗浄は計3回繰り返した。洗浄後、2次抗体としてIRDye 800 CW Goat anti-Rabbit IgG (Li-CoR Biosciences社) を1/1000量となるように希釈したブロッキング溶液を10 μ lずつ各ウェルに添加して1時間室温で静置した。2次抗体反応後、プレートを遠心して反応液を除き、0.05% Tween-20含有TBSで1次抗体反応後と同様に各ウェルを3回洗浄した。洗浄液を除いた後にそのままプレートを室温で3時間以上風乾させ、Aerius (Li-CoR Biosciences社) にてシグナルを測定した。DMSO処理でのシグナル値をbottom、プラトーに達した時のシグナル値をtopとし、50%活性化値 (EC₅₀) をロジスティック回帰法にて算出した。いくつかの式 (1) の化合物の結果を表2に示す。

[0066] [表2]

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		

[0067] 試験例3 ヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株MDA-MB-453細胞に対する足場非依存的細胞増殖阻害作用の評価

被験化合物の癌細胞の増殖に対する作用を評価した。

足場非依存的な細胞増殖の測定 (コロニー法) は、被験化合物の抗癌作用を検討する系として知られている。コロニー法に代わる細胞非接着性の増殖を測定する方法として、以下のような非接着プレートを用いる方法がある。

384ウェル非接着プレート (Lipidure-Coat plate AT-384; 日油株式会社)

にヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株MDA-MB-453細胞を1ウェルあたり500細胞となるように、10%牛胎児血清を含むLeibovitz's L-15培地 (Life technologies社) で36 μ l/wellで播種し、CO₂存在下37℃で一晩培養した。翌日、被験化合物 (終濃度10000nMから0.1nMまで11段階)、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを培地で希釈し、細胞に4 μ l添加した。その後、CO₂非存在下37℃で4日間培養し、細胞数測定試薬 (CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability assay; Promega社) を添加し、30分攪拌した後、発光測定装置 (AR V0; Perkin Elmer社) を用いて測定した。培地のみでの測定値を100%阻害、陰性対照の測定値を0%阻害として被験化合物の阻害率(%)を算出し、50%阻害濃度(IC₅₀値)をロジスティック回帰法により求めた。いくつかの式 (1) の化合物の結果を表3に示す。

[0068] [表3]

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		

[0069] 試験例4 ヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株MDA-MB-453細胞担癌マウスにおける抗腫瘍作用の評価

PBSに懸濁したMDA-MB-453細胞 3x10⁶個を、5-6週齢の雄性Balb/cヌードマウス(日本チャールズリバー社)の背部皮下に注射して植えつけた。植付け10日後に被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び被験化合物投与群各5匹で行い、溶媒群には6%シクロデキストリン水溶液を、被験化合物投与群には6%シクロデキストリン水溶液に被験化合物 (1若しくは3 mg/kg) を混合して経口投与した。投与は15日間1日1回行い、体重及び腫瘍径をおおよそ隔日で測

定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{腫瘍の長径}(\text{mm})] \times [\text{腫瘍の短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

被験化合物投与開始日の被験化合物投与群の腫瘍体積及び投与終了日の溶媒群の腫瘍体積をそれぞれ100%阻害、0%阻害として被験化合物の阻害率(%)を算出した。また、被験化合物投与群の腫瘍体積が投与開始日の腫瘍体積を下回った場合、被験化合物投与開始日の腫瘍体積を0%退縮（すなわち100%阻害）、腫瘍体積0を100%退縮として、被験化合物の退縮率(%)を算出した。いくつかの式（1）の化合物の結果を表4に示す。

[0070] [表4]

Ex	被験化合物投与量	抗腫瘍作用
1	3 mg/kg	26%退縮
7	3 mg/kg	49%退縮
8	3 mg/kg	88%阻害
36	3 mg/kg	10%退縮
66	1 mg/kg	91%退縮
69	1 mg/kg	87%退縮
79	1 mg/kg	43%退縮

[0071] なお、下記試験例で示すように、試験例4で抗腫瘍作用が確認されたヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株MDA-MB-453細胞は、MCT4が発現していないヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株である。

[0072] 試験例5 いくつかのヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株担癌マウスにおける抗腫瘍作用の評価

試験例4の方法と同様にして、それぞれヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株である、BT-474細胞、HCC1954細胞、MDA-MB-361細胞、CAL-51細胞及びOCUB-M細胞に対する被験化合物の担癌マウスにおける抗腫瘍作用を評価した。

その結果、被験化合物は、BT-474細胞及びOCUB-M細胞に対しては、8 mg/kgの投与量で腫瘍の退縮作用を示したが、それ以外のHCC1954細胞、MDA-MB-361細胞及びCAL-51細胞に対しては、50%阻害以上の抗腫瘍作用を示さなかった。

[0073] 試験例6 いくつかのヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株におけるMCT4発現量の測定

以下の方法を用いて、MDA-MB-453細胞（試験例4）、並びに、BT-474細胞、HCC1954細胞、MDA-MB-361細胞、CAL-51細胞及びOCUB-M細胞（以上、試験例5）の腫瘍におけるMCT4の発現量を測定した。

試験例4又は試験例5で被験化合物投与が終了した担癌マウスから溶媒投与群の腫瘍を採取し、ただちに液体窒素にて凍結させた。採取した腫瘍の一部にCellLytic MT（SIGMA社）、protease inhibitor cocktail（Roche社）及びphosphatase inhibitor cocktail（SIGMA社）の混合液を添加し、Tissue Lysar II（QIAGEN社）にて腫瘍を均質化した。等量の腫瘍蛋白溶解液をNuPAGE 4-12% Bis-Tris Gel（Life technologies社）にて電気泳動し、PVDF膜にトランスファーした。PVDF Blocking Reagent for Can Get Signal液（東洋紡社）にてブロッキングを行った後、PVDF膜をMCT4抗体（H90;SantaCruz社）で4℃、一晩反応させた。PVDF膜は洗浄した後、西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ラビットIgG抗体（GEヘルスケア社）で室温、1時間反応させた。PVDF膜を洗浄後、ECL検出キット（GEヘルスケア社）を用いてMCT4発現量を測定した。

その結果、上記実験条件において、MDA-MB-453細胞、BT-474細胞及びOCUB-M細胞の腫瘍ではMCT4が十分に発現していないことが確認された。その一方、それ以外のHCC1954細胞、MDA-MB-361細胞及びCAL-51細胞の腫瘍ではMCT4が十分に発現していることが確認された。

このMCT4の発現は、試験例4及び試験例5で示した、被験化合物の抗腫瘍作用とよく相関している。即ち、被験化合物は、MCT4が発現していないヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株の腫瘍に対しては腫瘍退縮作用を示す一方、MCT4が発現しているヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株の腫瘍に対しては50%阻害以上の抗腫瘍作用を示さなかった。

[0074] 試験例7 いくつかのPIK3CAの変異を持たないヒト乳癌細胞株の足場非依存的細胞増殖阻害作用の評価及びMCT4発現量の測定

式(1)の化合物の細胞増殖阻害作用と、当該細胞におけるMCT4の発現との相関を確認するため、PIK3CAの変異を持たないヒト乳癌細胞株についても、被験化合物の細胞増殖阻害作用と、MCT4の発現との関係を検討した。

被験化合物の細胞増殖阻害作用は以下のとおり評価した。96ウェル非接着プレート (MS-0096S; スミロン社) にPIK3CAの変異を持たないヒト乳癌細胞株である、HCC1500細胞、ZR-75-30細胞、HCC2218細胞、SK-BR-3細胞、AU565細胞、HCC1569細胞、HCC1806細胞及びCAL-120細胞を1ウェルあたり1000細胞となるように、10%牛胎児血清を含むRPMI培地 (SIGMA社) で90 μ l/wellで播種し、CO₂存在下37℃で一晩培養した。翌日、被験化合物 (終濃度3000nMから0.3 nMまで9段階)、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを培地で希釈し、細胞に10 μ l添加した。その後、CO₂非存在下37℃で4日間培養し、細胞数測定試薬 (CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability assay; Promega社) を添加し、30分攪拌した後、発光測定装置 (ARVO; Perkin Elmer社) を用いて測定した。測定値0を100%阻害、陰性対照の測定値を0%阻害として被験化合物の阻害率(%)を算出した。

各細胞株のMCT4発現量は以下のとおり測定した。6ウェル接着プレート (IWAKI社) に上記細胞株を1ウェルあたり500000細胞となるように、10%牛胎児血清を含むRPMI培地で2ml/wellで播種し、CO₂存在下37℃で一晩培養した。翌日、被験化合物 (終濃度100 nM)、および陰性対象であるDMSOを2 μ lずつ各ウェルに添加した。被験化合物およびDMSOを培地に添加してから37℃で2時間培養後に培地を取り除き、氷冷PBS 500 μ lで一度各ウェルを洗浄後、再度氷冷PBSを500 μ l添加し、氷上にてセルスクレーパーで細胞を回収した。各ウェルを氷冷PBS 500 μ lで一度洗いこみ、先に回収した細胞懸濁液とあわせた。回収した細胞懸濁液を3000rpm, 4℃で5分間遠心した後に上清をとり除いてペレットとし、ペレットにCellLytic M (SIGMA社)、protease inhibitor cocktail (SIGMA社) 及びphosphatase inhibitor cocktail (サーモサイエンティフィック社) の混合液を添加した。ピペティング後に氷上で30分静置した後、12000rpm, 4℃で5分間遠心し上清を別のチューブにとってSDS-PAGE用の蛋白質溶解液とした。等量の蛋白質を5%-20% SDSポリアクリルアミドゲル (和光社) を用いて電気泳動し、試験例6と同様の方法でMCT4の発現量を測定した。

その結果、上記実験条件において、被験化合物は、MCT4の発現が十分でなくPIK3CAの変異を持たないヒト乳癌細胞株である、HCC1500細胞、ZR-75-30細胞及びHCC2218細胞においては100nM添加時に80%阻害以上の細胞増殖阻害作用を示す一方、MCT4が十分に発現しているPIK3CAの変異を持たないヒト乳癌細胞株である、SK-BR-3細胞、AU565細胞、HCC1569細胞、HCC1806細胞及びCAL-120細胞においては100nM添加時に50%阻害以上の細胞増殖阻害作用を示さなかった。

[0075] 上記試験の結果、式(1)の化合物が、Complex I阻害作用及びAMPK活性化作用を有することが確認された。また、式(1)の化合物が、MCT4が発現していないヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株MDA-MB-453細胞に対する細胞増殖阻害作用を有すること、及びMDA-MB-453細胞担癌マウスにおいて抗腫瘍作用を示すことが確認された。さらに、式(1)の化合物が、MCT4が発現していないヒトPIK3CA変異陽性乳癌細胞株だけでなく、MCT4の発現がなくPIK3CAの変異を持たないヒト乳癌細胞株に対しても、細胞増殖阻害作用を有することが確認された。従って、式(1)の化合物は、乳癌、特にMCT4が発現していない乳癌、とりわけMCT4が発現していないPIK3CA変異陽性乳癌の治療に使用できる。

[0076] 式(1)の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0077] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性

な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0078] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0079] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0080] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであつ

てもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0081] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kg、更に好ましくは0.1~10mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0082] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01~100重量%、ある態様としては0.01~50重量%の有効成分である1種またはそれ以上の式(1)の化合物又はその塩を含有する。

[0083] 式(1)の化合物は、前述の式(1)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0084] 以下、実施例に基づき、式(1)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例にそれぞれ示す。また、式(1)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(1)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0085] 本明細書において、化合物の命名にACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development, Inc.）等の命名ソフトを使用している場合がある。

[0086] また、便宜上、濃度mol/lをMとして表す。例えば、1M水酸化ナトリウム水溶液は1mol/lの水酸化ナトリウム水溶液であることを意味する。

[0087] 粉末X線回折は、RINT-TTRII(RIGAKU社)を用い、管球：Cu、管電流：300mA、管電圧：50kV、サンプリング幅：0.020°、走査速度：4°/min、波長：1.54056 Å、測定回折角範囲（ 2θ ）：2.5~40°の条件で測定し、データ処理を含む装置の取り扱い、各装置で指示された方法及び手順に従った。なお、粉末X線回折における回折角（ 2θ （°））の誤差範囲は、±0.2°程度である。

各結晶はそれぞれ粉末X線回折パターンで特徴付けられるが、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、回折角及び回折強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

[0088] 製造例 1

5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1.0g)、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン(1.0g)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール(840mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10ml：以下、DMFと略記する)の混合物にN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.2g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌し、生じた固体を濾取後、減圧下乾燥した。得られた固体をクロロホルム(100ml)及びエタノール(1ml)の混合物に加熱還流下溶解した。混合物を室温まで冷却後、ヘキサン(100ml)を加えた。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、(5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(1.4g)を固体として得た。

[0089] 製造例 2

2-クロロキノリン-6-カルボン酸(500mg)、塩化チオニル(5ml)及びDMF(1滴)の混合物を30分間加熱還流後、室温まで放冷した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた固体とジクロロメタンの混合物に氷冷下、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン(620mg)及びトリエチルアミン(340 μ

l)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、(2-クロロキノリン-6-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（630mg）を油状物として得た。

[0090] 製造例 3

6-ブロモ-2-(トリクロロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（500mg）、炭酸水素ナトリウム（2.0g）及びテトラヒドロフラン（5ml：以下、THFと略記する）の混合物に室温にて水（2.5ml）及び1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン（850mg）を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣、THF（15ml）及び1M塩酸（15ml）の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製した。得られた固体及びクロロホルム（25ml）の混合物を30分間加熱還流後、ヘキサン（50ml）を加え、氷冷した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、(6-ブロモ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（490mg）を固体として得た。

[0091] 製造例 4

5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸（170mg）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（240 μ l）、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン（140mg）及びDMF（2ml）の混合物にヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3

, 3-テトラメチルウニウム(270mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び氷を加え、氷冷下、1時間撹拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、4-[1-メチル-2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-インドル-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (280mg) を固体として得た。

[0092] 製造例 5

5-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸メチル (710mg) のTHF (15ml) 溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液 (3.2ml) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン(960mg)及びDMF (14ml) の混合物にヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウニウム(1.5g)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサソ-酢酸エチル)により精製し、(5-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(580mg)をアモルファスとして得た。

[0093] 製造例 6

6-ブロモ-1-メチル-2-(トリクロロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール(2.2g)、炭酸水素ナトリウム (8.6g)、THF(22ml)及び水 (11ml) の混合物に1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン(3.7g)を加え、室温で30分間撹拌後、4時間加熱還流した。反応混合物にジオキサソ (11ml) を加え、76時間加熱還流後、室温まで放冷した。減圧下濃縮後、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサソ-酢酸エチル)により精製し、(6-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロ

メチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(1.7g)を固体として得た。

[0094] 製造例 7

0.5Mカリウムヘキサメチルジシラジド/トルエン溶液 (5.3ml)、18-クラウン-6 (100mg)、THF (15ml) の混合物に室温にて1H-インダゾール-5-カルボン酸エチル (500mg) を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に4-[(メタンスルホニル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (740mg) を加え、90℃で17時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸エチル(製造例7-1 : 270mg)を飴状物として、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-2H-インダゾール-5-カルボン酸エチル(製造例7-2 : 410mg)を固体としてそれぞれ得た。

[0095] 製造例 8

ピペラジン (15g) とトルエン (40ml) の混合物に85℃にて1-(クロロメチル)-4-(ジフルオロメチル)ベンゼン (4.4g) のトルエン (5ml) 溶液を加え、85℃で3時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、1-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (5.0g) を油状物として得た。

[0096] 製造例 9

(5-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (1.2g)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (1.6g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(590mg)、炭酸ナトリウム(2.2g)、ジオキサン (40ml) 及び水 (10ml) の混合物をア

ルゴン雰囲気下、95℃で24時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.2g)を油状物として得た。

[0097] 製造例 10

4-エチニルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.5g)、4-アミノ-3-ヨード安息香酸メチル(2.2g)、ヨウ化銅(I)(82mg)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(500mg)及びトリエチルアミン(45ml)の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-{[2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)フェニル]エチニル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.8g)を油状物として得た。

[0098] 製造例 11

(5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(300mg)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(140mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(15mg)及び塩化(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム tert-ブチルメチルエーテル付加物(23mg)の混合物にアルゴン雰囲気下、1.0Mリチウムヘキサメチルジシラジド/THF溶液(2.2ml)を加え、65℃で17時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に水及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホル

ム-メタノール) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (250mg) を固体として得た。

[0099] 製造例 1 2

(5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-イル) {4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(300mg)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (440mg)、ジクロロビス[ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]パラジウム(150mg)、炭酸カリウム (780mg)、ジオキサン (12ml) 及び水(3ml)の混合物を95℃で終夜攪拌した後、室温まで放冷した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) 及びDIOLシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル]-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (300mg) をアモルファスとして得た。

[0100] 製造例 1 3

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (1.4g) のエタノール(40ml)溶液に10%パラジウム-活性炭(約50%含水晶、500mg)を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のエタノール(40ml)溶液に10%パラジウム-活性炭(約50%含水晶、500mg)を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のメタノール(41ml)溶液に20%水酸化パラジウム-活性炭(約50%含水晶、800mg)を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。不溶物を

除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.1g)を油状物として得た。

[0101] 製造例 1 4

4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(380mg)のエタノール(12ml)溶液に20%水酸化パラジウム-活性炭(約50%含水品、260mg)を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のエタノール(12ml)溶液に20%水酸化パラジウム-活性炭(約50%含水品、290mg)を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(250mg)を固体として得た。

[0102] 製造例 1 5

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-インドール-6-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2.2g)、THF(60ml)、エタノール(20ml)及びメタノール(10ml)の混合物に10%パラジウム-活性炭(約50%含水品、1.0g)を加え、水素雰囲気下、室温で48時間撹拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-インドール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(530mg)をアモルファスとして得た。

[0103] 製造例 1 6

4-({5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル}カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル (330mg)、THF (12ml) 及びエタノール (4ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、82mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、4-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを含む画分及び原料を含む画分をそれぞれ得た。原料を含む画分を減圧下濃縮して得られた残渣、THF (5ml) 及びエタノール (5ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、410mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、4-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを含む画分及び原料を含む画分をそれぞれ得た。原料を含む画分を減圧下濃縮して得られた残渣、THF (5ml) 及びエタノール (5ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、820mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、先に得られた画分と合わせて減圧下濃縮し、4-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (50mg) を油状物として得た。

[0104] 製造例 17

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (110mg)、THF (4.5ml) 及びメタノール (2.3ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、110mg) を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去

して得られた残渣、THF (4.5ml) 及びメタノール (2.3ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、110mg) を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣、THF (4.5ml) 及びメタノール (2.3ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、110mg) を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (76mg) を油状物として得た。

[0105] 製造例 18

5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル (690mg)、エタノール (10ml) 及びTHF (10ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、69mg) を加え、4.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣、エタノール (10ml) 及びTHF (10ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、140mg) を加え、4.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で1時間攪拌後、50℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、生じた固体を濾取後、減圧下乾燥した。得られた固体、エタノール (5ml) 及びTHF (5ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、32mg) を加え、4.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル (310mg) を固体として得た。

[0106] 製造例 19

4-[4-フルオロ-2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (720mg)、THF (10ml) 及びメタノール (10ml)

の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭（約50%含水晶、360mg）を加え、4.0 kgf/cm²の水素雰囲気下、55℃で2時間攪拌後、室温まで放冷した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[4-フルオロ-2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（460mg）を固体として得た。

[0107] 製造例 2 0

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.1g)の酢酸エチル（30ml）溶液に4M塩化水素/酢酸エチル溶液(5ml)を加え、室温で6時間攪拌し、終夜静置した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル及びヘキサンを加えた。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノンの塩酸塩(740mg：但し、塩化水素とのモル比は未決定)を固体として得た。

[0108] 製造例 2 1

4-[5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-インドール-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.4g)のジクロロメタン（10ml）溶液に室温にてトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、終夜静置した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（1.2g）を油状物として得た。

[0109] 製造例 2 2

4-[6-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル

ル)キノリン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(840mg)のジオキサン(4ml)溶液に4M塩化水素/ジオキサン溶液(3.6ml)を加えて、室温で2時間攪拌し、終夜静置した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、[2-(ピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(540mg)を油状物として得た。

[0110] 製造例 2 3

4-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.3g)及び酢酸エチル(12ml)の混合物に4M塩化水素/酢酸エチル溶液(12ml)を加え、室温で2時間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥した。得られた固体、メタノール(12ml)及び酢酸エチル(12ml)の混合物に4M塩化水素/酢酸エチル溶液(10ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、固体を濾取後、減圧下乾燥し、1-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]ピペラジンの塩酸塩(2.8g:但し、塩化水素とのモル比は未決定)を固体として得た。

[0111] 製造例 2 4

1H-インドール-5-カルボン酸メチル(700mg)、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.5g)、シアノメチレントリブチルホスホラン(3.7ml)及びトルエン(14ml)の混合物を14時間加熱還流後、室温まで放冷した。反応混合物にシアノメチレントリブチルホスホラン(1.9ml)を加え、14時間加熱還流後、室温まで放冷した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インドール-5-カルボン

酸メチル (1.1g) を油状物として得た。

[0112] 製造例 2 5

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (1.1g)、メタノール (10ml) 及びTHF (10ml) の混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え、50℃で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に室温にて1M塩酸を加えてpH4.0~4.5とした後、水を加えた。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (850mg) を固体として得た。

[0113] 製造例 2 6

2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸エチル (490mg)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(940μl)及びN-メチルピロリドン (2ml) の混合物をマイクロ波反応装置(Biotage社)を用いて、封管中170℃で30分間反応させた後、室温まで放冷した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣及び酢酸エチル (10ml) の混合物を加熱還流下溶解した。混合物にヘキサン (70ml) を加え、室温まで冷却後、室温で1時間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸エチル (730mg) を固体として得た。

[0114] 製造例 2 7

(2-クロロキノリン-6-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (640mg)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (820mg)、炭酸カリウム (610mg)、アセトニトリル (3.2ml) 及びDMF (6.4ml) の混合物を室温で終夜攪拌した後、95℃で6時間攪拌した。反応混合物にピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (270mg) 及び炭酸カリウム (200mg) を加

え、95℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（200ml）を加え、生じた固体を濾取後、減圧下乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[6-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)キノリン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（840mg）を油状物として得た。

[0115] 製造例 28

4-[5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-インドール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（510mg）のDMF（5.1ml）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（流動パラフィン約45%含有、89mg）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、ヨウ化メチル（61 μ l）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、室温で30分間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、原料と反応主生成物の混合物を得た。得られた混合物のDMF（5ml）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（流動パラフィン約45%含有、90mg）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、ヨウ化メチル（61 μ l）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、室温で30分間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[1-メチル-5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-インドール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（160mg）を固体として得た。

[0116] 製造例 29

5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル（82mg）、炭酸セシウム（130mg）及びアセトニトリル（2ml）の混合物に硫酸ジメチル（32 μ l）を加え、75℃で終夜攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル（78mg）を固体として得た。

[0117] 製造例 30

窒素気流下、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-インドール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（250mg）のN-メチルピロリドン（5ml）溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム（流動パラフィン約45%含有、20mg）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に室温にてヨウ化メチル（30 μ l）を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、得られた油状物を酢酸エチルに溶解した後、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、4-[1-メチル-2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-インドール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（180mg）をアモルファスとして得た。

[0118] 製造例 31

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（3.0g）、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド（2.6ml）、酢酸（1.8ml）及びジクロロメタン（60ml）の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（6.8g）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で15分間攪拌した後、クロロホルム及び水を加えた。分液後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール

）により精製し、4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (5.0g) を油状物として得た。

[0119] 製造例 3 2

(2S)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.0g)、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (700 μ l)、酢酸 (50 μ l) 及びジクロロメタン (20ml) の混合物に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.0g) を加え、室温で64時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。得られた精製物及びメタノール (9ml) の混合物に4M塩化水素/ジオキサン溶液 (9 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、(3S)-3-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの塩酸塩 (1.5g : 但し、塩化水素とのモル比は未決定) を固体として得た。

[0120] 製造例 3 3

4-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (250mg)、4-ホルミルベンズニトリル (98mg)、酢酸 (68 μ l) 及びジクロロメタン (2ml) の混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (250mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (330mg) を油状物として得た。

[0121] 製造例 3 4

3,4-ジアミノ安息香酸メチル (1.3g)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1.8g)、亜リン酸トリフェニル (2.5ml) 及びピリジ

ン (5.2ml) の混合物を18時間加熱還流後、室温まで放冷した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣の酢酸エチル (50ml) 溶液を1M塩酸、水、1M炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル (1.3g) を得た。

[0122] 製造例 3 5

4-ブロモ-5-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン (2.0g)、2,2,2-トリクロロアセトイミド酸メチル (1.5ml)、ジクロロメタン (57ml) 及びジエチルエーテル (85ml) の混合物にトリフルオロ酢酸 (1.9ml) を加え、室温で3時間撹拌した。不溶物を除去後、濾液に1M水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (50ml) 及びメタノール (50ml) を加えて室温で終夜撹拌した。混合物にエーテル (100ml) を加え、分液後、水層を減圧下濃縮した。得られた混合物に濃塩酸を加えてpH4.0~4.5とした。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、5-ブロモ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸 (1.5g) を固体として得た。

[0123] 製造例 3 6

5-ブロモピリジン-2,3-ジアミン (5.0g)、2,2,2-トリクロロアセトイミド酸メチル (4.1ml) 及び酢酸 (30ml) の混合物にトリフルオロ酢酸 (5.1ml) を加え、室温で終夜撹拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、6-ブロモ-2-(トリクロロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (4.3g) を固体として得た。

[0124] 製造例 3 7

4-ブロモ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (1.0g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (7.1ml) の1,2-ジクロロエタン (30ml) 溶液にジクロロ (メトキシ) 酢酸メチル (2.5ml) を加え、室温で1時間撹拌後、60℃で3日間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、

クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、5-ブromo-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸メチル（820mg）を固体として得た。

[0125] 製造例 38

3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル（500mg）、トリフルオロ酢酸（410 μ l）及びTHF（10ml）の混合物にN-ブromoコハク酸イミド（480mg）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ヘキサン-酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、5-ブromo-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル（470mg）を固体として得た。

[0126] 製造例 39

4-{[2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)フェニル]エチニル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（920mg）、酢酸銅（II）（93mg）及び1,2-ジクロロエタン（18ml）の混合物をマイクロ波反応装置（Biotage社）を用いて、封管中150℃で1時間反応させた後、室温まで放冷した。4-{[2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)フェニル]エチニル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（920mg）、酢酸銅（II）（93mg）及び1,2-ジクロロエタン（18ml）の混合物に同様の操作を行い、二つの反応混合物を合わせ、クロロホルムで希釈後、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸メチル（1.7g）を固体として得た。

[0127] 製造例 40

[4-(ジフルオロメチル)フェニル]メタノール（4.8g）の1,2-ジクロロエタ

ン(64ml)溶液に、室温にて塩化チオニル (8.9ml) 及びDMF (50 μ l) を加え、80°Cで終夜攪拌後、室温まで放冷した。減圧下濃縮し、1-(クロロメチル)-4-(ジフルオロメチル)ベンゼン (4.4g) を油状物として得た。

[0128] 製造例 6 5

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (270mg) のジクロロメタン (2ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (150mg) をアモルファスとして得た。

[0129] 製造例 9 2

7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (1.0g) 、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン(1.1g)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール (840mg) 及びDMF (10ml) の混合物にN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.2g) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で1時間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、(7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (1.7g) を固体として得た。

[0130] 製造例 1 0 0

(7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (1.7g) 、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (2.3g) 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.3

g)、2M炭酸ナトリウム水溶液(15ml)及びジオキサン(58ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で終夜攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えた。不溶物を除去し、分液後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)及びアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、得られた固体(2.7g)にジエチルエーテル(60ml)を加えた後、室温で1時間攪拌した。固体を濾取後、減圧下乾燥し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.9g)を固体として得た。

[0131] 製造例 107

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.8g)のジクロロメタン(12ml)溶液にトリフルオロ酢酸(6ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にクロロホルム(20ml)を加え室温で30分間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、[7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(860mg)を油状物として得た。

[0132] 製造例 109

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.9g)、THF(20ml)及びメタノール(20ml)の混合物に2

0%水酸化パラジウム-活性炭（約50%含水晶、560mg）を加え、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.8g）を固体として得た。

[0133] 製造例 1 6 5

5-エトキシピラジン-2-カルボン酸エチル（4.5g）のメタノール（100ml）溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（2.6g）を数回に分けて加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加えてpH4とした後、室温で15分間攪拌した。混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH9とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、（5-エトキシピラジン-2-イル）メタノール（2.6g）を油状物として得た。

[0134] 製造例 1 6 6

（5-エトキシピラジン-2-イル）メタノール（150mg）のジクロロメタン（3ml）溶液に氷冷下、塩化チオニル（200 μ l）を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下濃縮し、2-(クロロメチル)-5-エトキシピラジン（160mg）を油状物として得た。

[0135] 製造例 1 6 7

2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}エタノン（1.3g）のメタノール（7ml）溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液（2.8ml）を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム及び2-プロパノールの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、（5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-

ベンゾイミダゾール-2-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン (1.1g) を油状物として得た。

[0136] 製造例 1 6 8

5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸 (3.0g)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (7.7g)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (410mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(50ml)及びジオキサン (75ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、95℃で終夜攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に水 (170ml) 及び酢酸エチル (200ml) を加え、20分間攪拌した後、分液した。水層を酢酸エチル(50ml)で洗浄した後、クエン酸を加えpH6~7とした。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸 (2.7g) を固体として得た。

[0137] 製造例 1 6 9

4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (470mg)、THF (14ml) 及びエタノール (3ml) の混合物に10%パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、230mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣、THF (14ml) 及びエタノール (3ml) の混合物に10%パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、230mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣、THF (14ml) 及びエタノール (3ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、230mg) を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した後、3日間静置した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、4-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-1H-インドール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (360mg) を油状物として得た。

[0138] 製造例 170

5-エチルピラジン-2-カルボン酸 (2.3g)、臭化ベンジル (2.3ml)、炭酸カリウム (4.0g) 及びDMF (20ml) の混合物を80℃で1時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、5-エチルピラジン-2-カルボン酸ベンジル (3.0g) を油状物として得た。

[0139] 製造例 171

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-{[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)エタノン塩酸塩 (2.0g)、6-メトキシニコチンアルデヒド (680mg)、トリエチルアミン (1.2ml) 及びジクロロメタン (80ml) の混合物を室温で10分間攪拌した後に、酢酸 (1.3ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.6g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に6-メトキシニコチンアルデヒド (340mg) 及び酢酸 (650 μ l) を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.2g) を加え、室温で6時間攪拌した後に、室温で3日間静置した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌した後に、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[5-{1-[(6-メトキシピペリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}エタノン (1.3g) を油状物として得た。

[0140] 実施例 1

製造例 20 と同様にして得た[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノンの塩酸塩 (200mg)、6-メトキシニコチンアルデヒド (100mg)、トリエ

チルアミン (140 μ l)、酢酸 (100 μ l) 及びジクロロメタン (4ml) の混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (580mg) を室温にて加え、室温で2時間攪拌した後、室温で終夜静置した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、得られた油状物 (110mg) のアセトン溶液にトシル酸一水和物 (69mg) を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にエタノール (3ml) 及びジイソプロピルエーテル (20ml) を加え、室温で攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5- $\{1-[6-メトキシピリジン-3-イル]メチル\}$ ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノール ニトシル酸塩 (180mg) をアモルファスとして得た。また、上記と同様にして得た粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製後、アセトニトリルを用い粉末化し、減圧下乾燥して得た固体 (200mg) とアセトニトリル (10ml) の混合物を95°Cで30分間攪拌した後、トシル酸一水和物 (130mg) を加えた。混合物を室温まで攪拌下放冷後、室温で7日間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5- $\{1-[6-メトキシピリジン-3-イル]メチル\}$ ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノール ニトシル酸塩 (300mg) を結晶として得た。この結晶の粉末X線回折データを後記表に示す。

[0141] 実施例 2

[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドル-5-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノール (150mg)、6-メトキシニコチンアルデヒド (66mg)、酢酸 (27 μ l) 及びジクロロメタン (7.5ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (170mg) を加え、室温で2時間攪拌した後、室温で終夜静置した。反応混合

物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、得られた油状物(160mg)のアセトン(2ml)溶液にトシル酸一水和物(100mg)を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にエタノール及びジイソプロピルエーテルを加え、加熱還流下撹拌した後、室温まで放冷した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して得られた固体をODSカラムクロマトグラフィー（アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸）により精製し、得られた画分の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた油状物(140mg)のアセトン(2ml)溶液にトシル酸一水和物(91mg)を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にエタノール及びジイソプロピルエーテルを加え、室温で撹拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(1-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-インドール-5-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン ニトシル酸塩 (190mg) を固体として得た。

[0142] 実施例 3

[2-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (100mg)、4-メトキシベンズアルデヒド(39 μ l)、酢酸 (18 μ l) 及びジクロロメタン (3.4ml) の混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (110mg) を加え、室温で2時間撹拌した後、室温で終夜静置した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、得られた油状物 (120mg) のジオキサン溶液に4M塩化水素/ジオキサン溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣

に酢酸エチル及びヘキサンを加え、室温で攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、{2-[1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル}{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン 二塩酸塩 (82mg) を固体として得た。

[0143] 実施例 4

[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (150mg)、4-メトキシベンズアルデヒド (58 μ l)、酢酸 (27 μ l) 及びジクロロメタン (5ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (170 mg) を加え、室温で2時間攪拌した後、室温で終夜静置した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、得られた油状物 (190mg) のアセトン (2ml) 溶液にトシル酸一水和物 (120mg) を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にエタノール及びジイソプロピルエーテルを加え、室温で攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、得られた固体をODSカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸) により精製し、得られた画分の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた油状物 (160mg) のアセトン (2ml) 溶液にトシル酸一水和物 (100mg) を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にエタノール及びジイソプロピルエーテルを加え、室温で攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して得られた固体をODSカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸) により精製し、得られた画分の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた油状物 (78mg) のジオキサン溶液に4M塩化水素/

ジオキサン溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にエタノール及びジイソプロピルエーテルを加え、室温で攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、{1-[1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-1H-インドール-5-イル}{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン 二塩酸塩 (77mg) を固体として得た。

[0144] 実施例 5

[6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (160mg)、6-メトキシニコチンアルデヒド (50mg)、酢酸 (5 μ l) 及びジクロロメタン (4ml) の混合物に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (200mg) を加え、室温で89時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に活性炭を加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭及び乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、得られた固体 (140mg) のメタノール懸濁液にフマル酸 (25mg) を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にヘプタンを加え、生じた固体を濾取後、減圧下加熱乾燥して、(6-{1-[6-(メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-インドール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン フマル酸塩(130mg)を固体として得た。

[0145] 実施例 6

[5-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (43mg)、6-メトキシニコチンアルデヒド (14mg)、酢酸 (10 μ l) 及びジクロロメタン (2ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (37mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減

圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、得られた油状物にエタノールを加え、生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（11mg）を固体として得た。

[0146] 実施例 7

[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（47mg）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（68 μ l）、アセトニトリル（1ml）及びDMF（1ml）の混合物に2-(クロロメチル)-5-メトキシピラジン（16mg）を加え、室温で5日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、得られた油状物（38mg）のアセトン（2ml）溶液にトシル酸一水和物（24mg）及び酢酸エチル（3ml）を加え、室温で終夜撹拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン ニトシル酸塩（53mg）を固体として得た。また、上記と同様にして得た粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製後に得られた固体（200mg）、アセトン（18ml）及びアセトニトリル（3ml）の混合物を80℃で撹拌した後、トシル酸一水和物（130mg）を加えた。混合物を室温まで撹拌下放冷後、室温で72時間撹拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン ニトシル酸塩（300mg）を結晶として得た。この結晶の粉末X線回折データを後記表に示す。

[0147] 実施例 8

[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (48mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(70 μ l)、アセトニトリル (1ml) 及びDMF(1ml)の混合物に2-(クロロメチル)-5-メチルピラジン 塩酸塩 (19mg)を加え、室温で5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール)により精製し、得られた油状物の酢酸エチル (1ml) 溶液に4M塩化水素/酢酸エチル溶液 (200 μ l)を加え、室温で10分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(6-{1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン 三塩酸塩 (55mg)を固体として得た。

[0148] 実施例 3 6

[7-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (200mg)、6-メトキシニコチンアルデヒド (87mg)、酢酸 (110 μ l) 及びジクロロメタン (8ml)の混合物に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (720mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、得られた固体 (200mg)のメタノール (10ml) 溶液にトシル酸一水和物 (130mg)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた固体のアセトン (10ml) 懸濁液にヘキサン (20ml)を加え、固体を濾取後、減圧下乾燥して、(7-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン ニトシル酸塩 (

260mg) を固体として得た。

[0149] 実施例 5 9

(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン (100mg)、4-クロロベンズアルデヒド (42mg)、酢酸 (40 μ l) 及びジクロロメタン (1ml) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (150mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム、水及びクロロホルムを加え、Presep (珪藻土、顆粒状、和光純薬工業) により分液した。水層をクロロホルムで抽出した後、合わせた有機層の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、得られた油状物、アセトニトリル (1ml) 及びクロロホルム (2ml) の混合物にトシル酸一水和物 (82mg) を加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のクロロホルム (1ml) 溶液にエーテル (50ml) を加えた後、室温で30分間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、[4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル](6-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メタノン ニトシル酸塩 (160mg) を固体として得た。

[0150] 上記の製造例及び実施例の方法と同様にして、後記表に示す製造例及び実施例の化合物を製造した。製造例化合物及び実施例化合物の構造、製造法及び物理化学的データを後記表に示す。

[0151] なお、後記表中において、以下の略号を用いる。

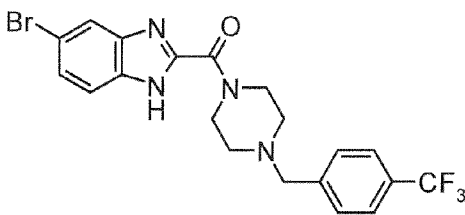
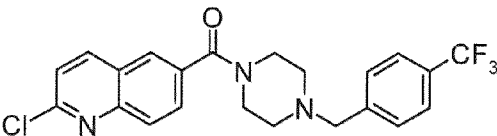
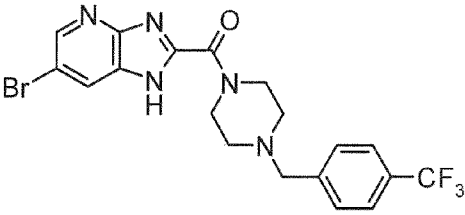
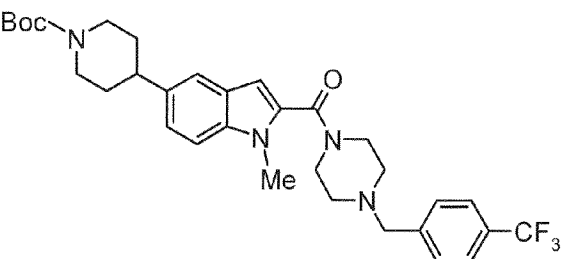
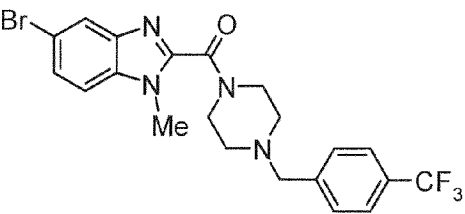
Pre : 製造例番号、Ex : 実施例番号、Str : 化学構造式、Syn : 製造法 (前記の実施例/製造例のうち、同様の方法で製造した製造例番号又は実施例番号を示す。ここで、数字の前のPは製造例、Eは実施例をそれぞれ示す。例えば、製造例 4 1 の化合物は製造例 1 の化合物と同様の方法で製造したこと、実施例 9 の化合物は実施例 1 の化合物と同様の方法で製造したことをそれぞれ示す。また、Synとして、2つの製造法が記載されている実施例化合物があるが、

これは当該実施例化合物がSynに記載された2つの製造法を記載順に行うことによって製造されたことを示す。例えば、実施例55の化合物は、製造例21と同様の方法で製造した化合物を原料として実施例1と同様の方法で製造したことを示す。）、Dat：物理化学的データ、ESI+：質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合[M+H]⁺）、ESI-：質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合[M-H]⁻）、APCI/ESI：APCI/ESI-MS（大気圧化学イオン化法APCI、APCI/ESIはAPCIとESIの同時測定を意味する。断りのない場合、APCI/ESI+は[M+H]⁺、APCI/ESI-は[M-H]⁻）、CI：CI[M+H]⁺、NMR1：CD₃OD中の¹H-NMRにおけるピークのδ (ppm)、NMR2：DMSO-d₆中の¹H-NMRにおけるピークのδ (ppm)、Me：メチル、Et：エチル、iPr：イソプロピル、Boc：tert-ブトキシカルボニル、Cbz：ベンジルオキシカルボニル。

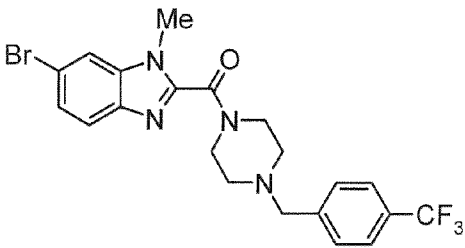
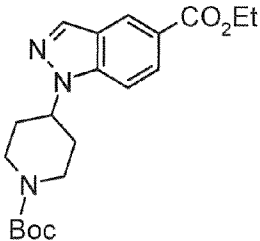
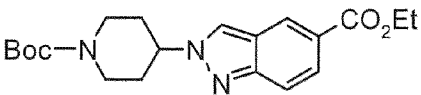
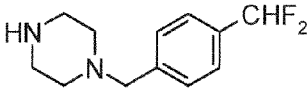
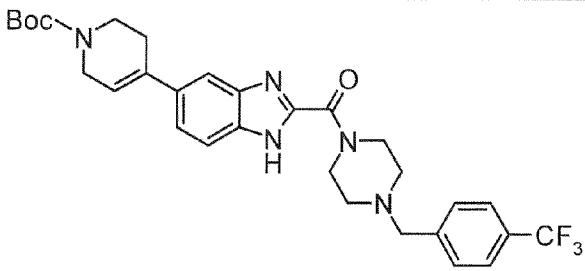
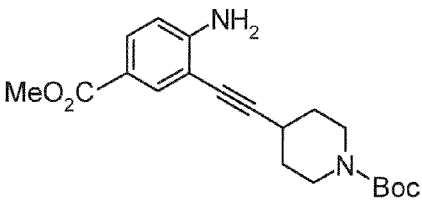
[0152] さらに、化学構造式中のHClはその化合物が塩酸塩であること、2HClはその化合物が二塩酸塩であること、3HClはその化合物が三塩酸塩であること、xHClはその化合物が塩酸塩であるものの塩化水素とのモル比が未決定であること、2TsOHはその化合物が二トシル酸塩であること、3TsOHはその化合物が三トシル酸塩であること、Fumはその化合物がフマル塩であることをそれぞれ示す。

[0153]

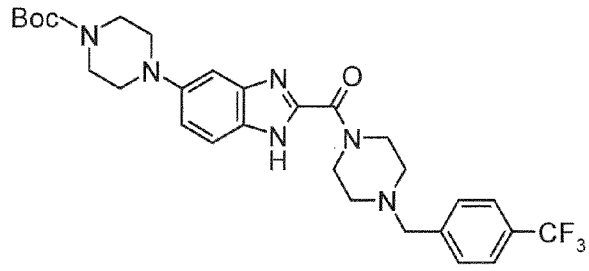
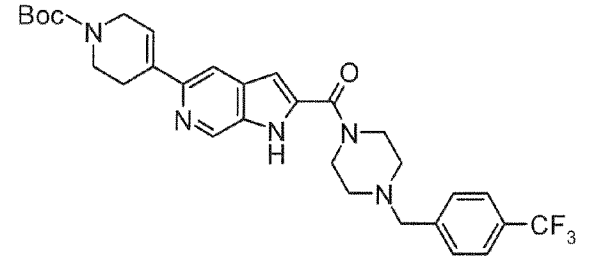
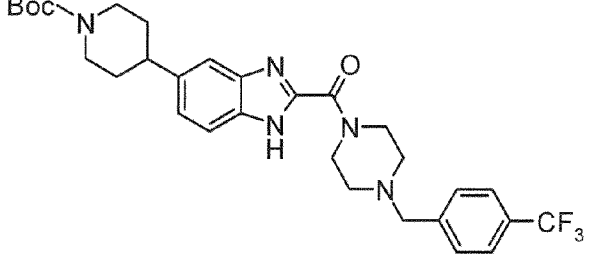
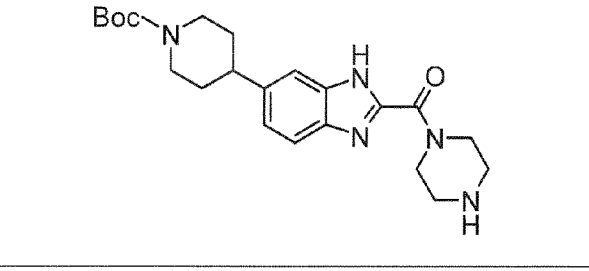
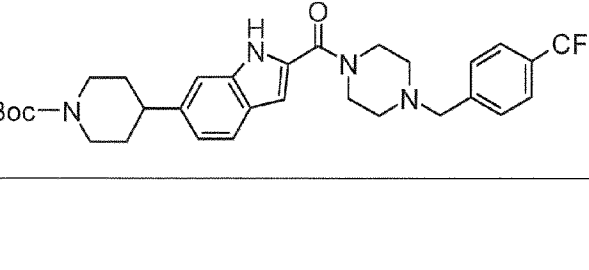
[表5]

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

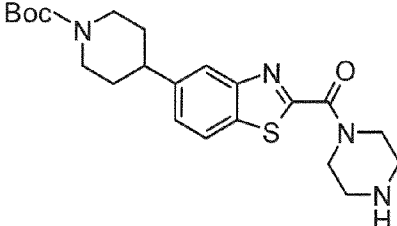
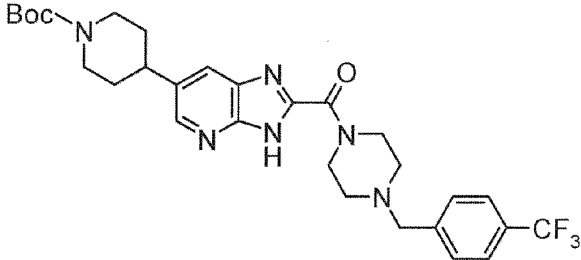
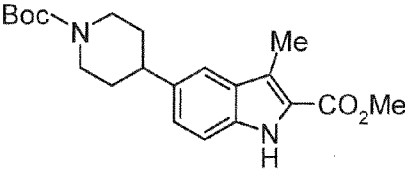
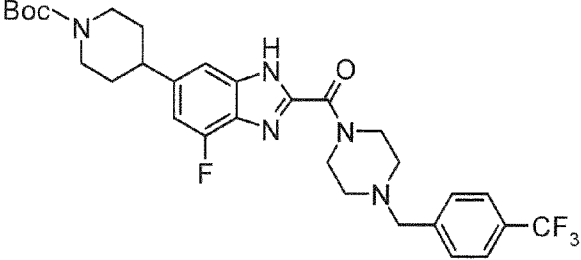
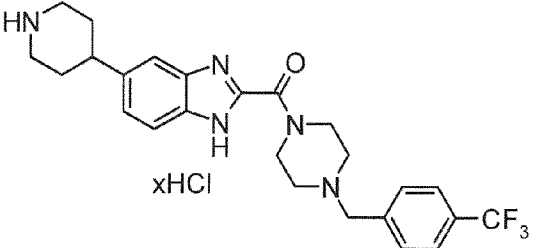
[表6]

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] ⁺

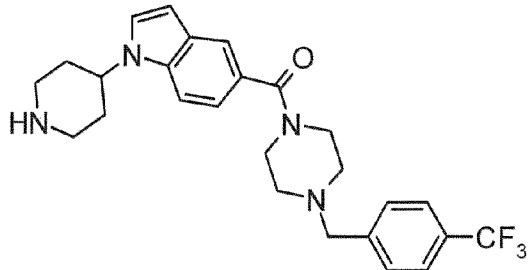
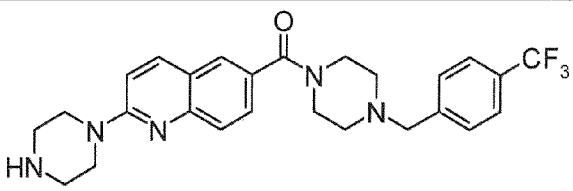
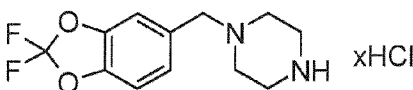
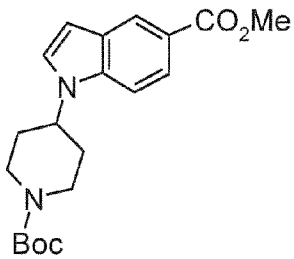
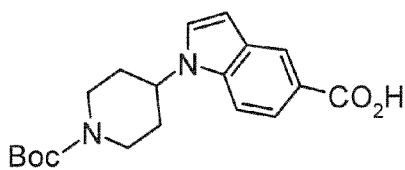
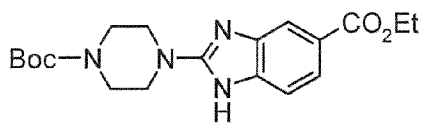
[表7]

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

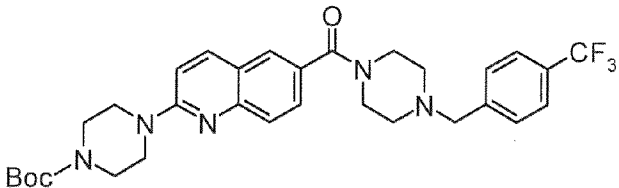
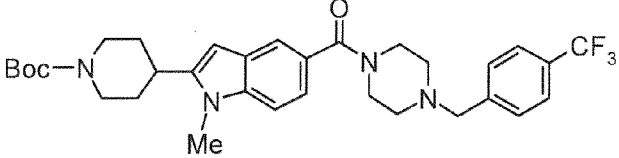
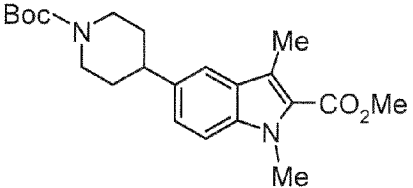
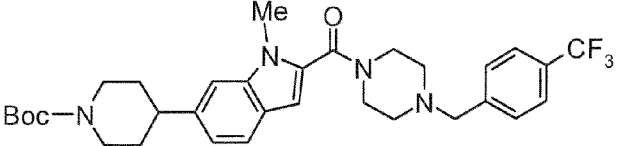
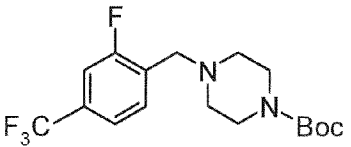
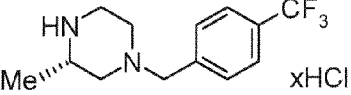
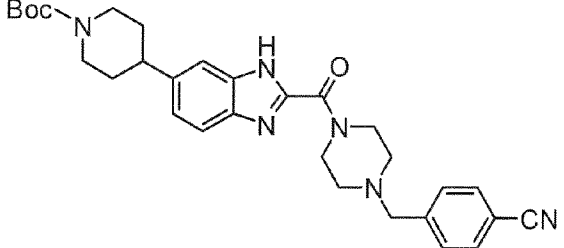
[表8]

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

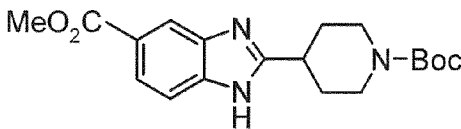
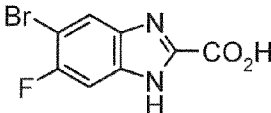
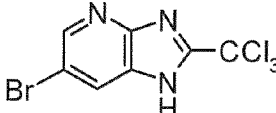
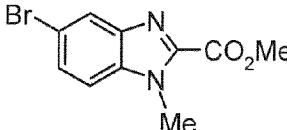
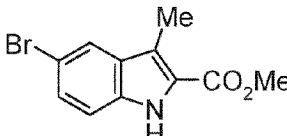
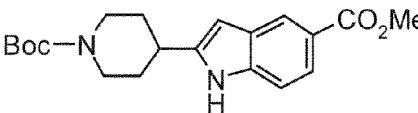
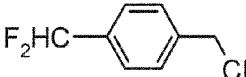
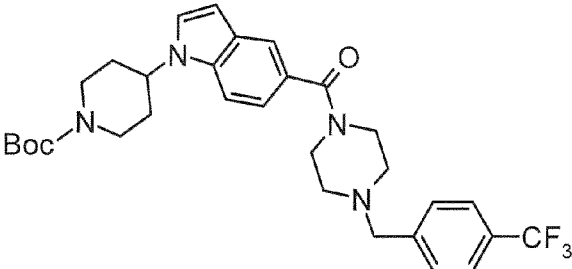
[表9]

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

[表10]

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 xHCl
33	P33		APCI/ESI-: 527

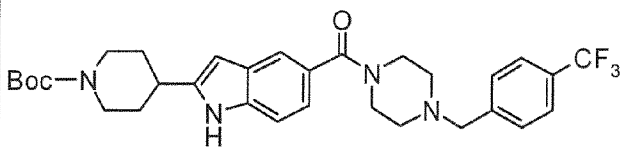
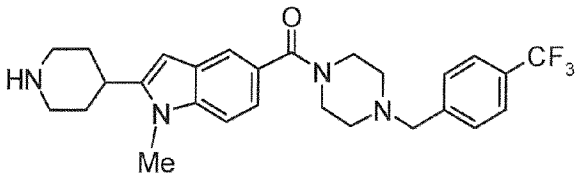
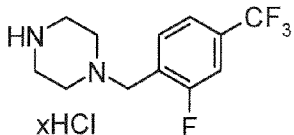
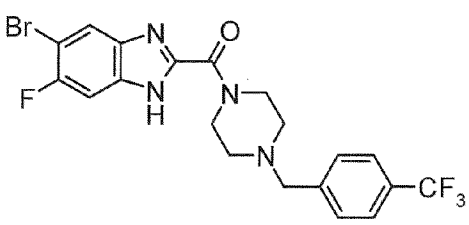
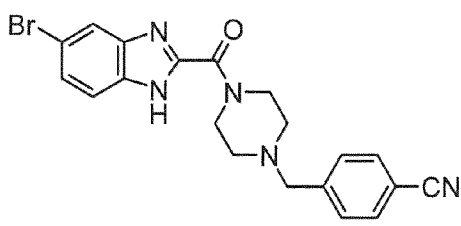
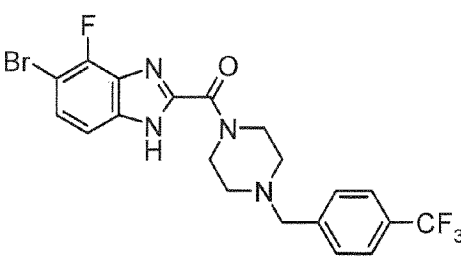
[表11]

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

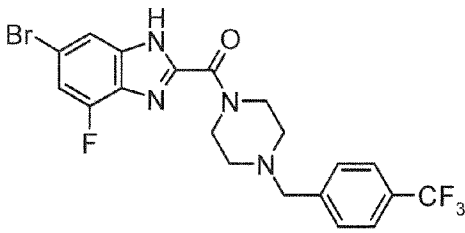
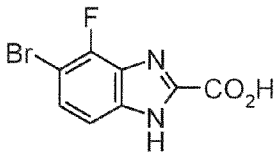
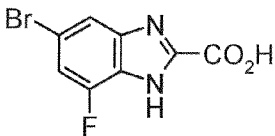
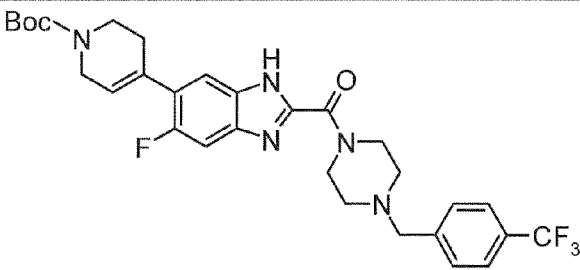
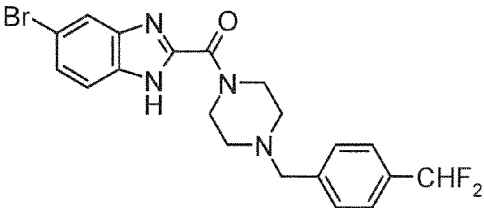
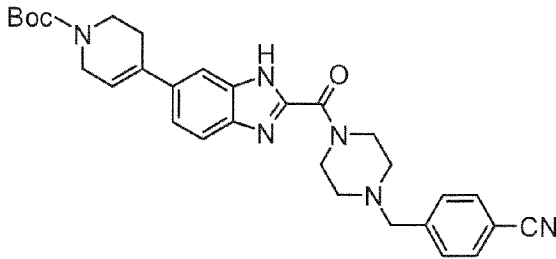
[表12]

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

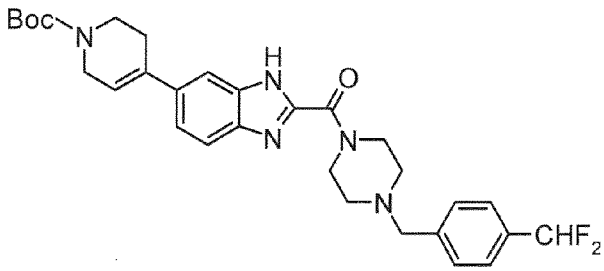
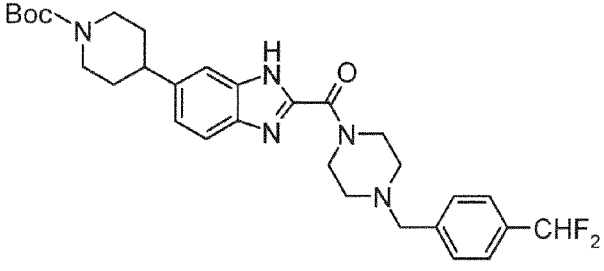
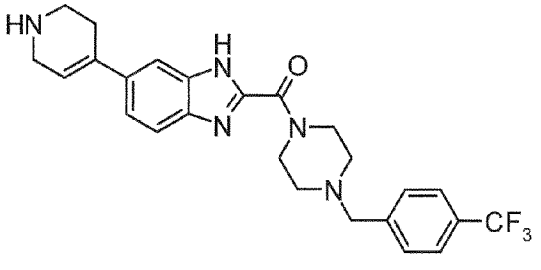
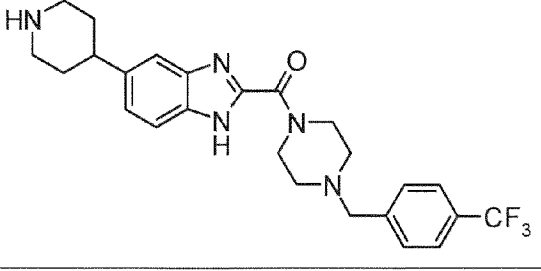
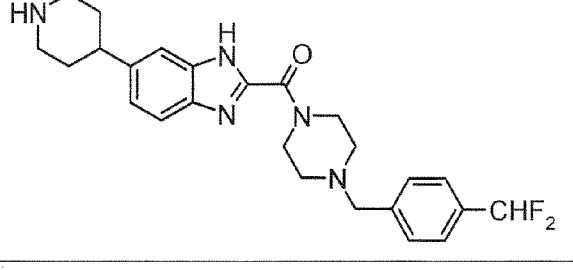
[表13]

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

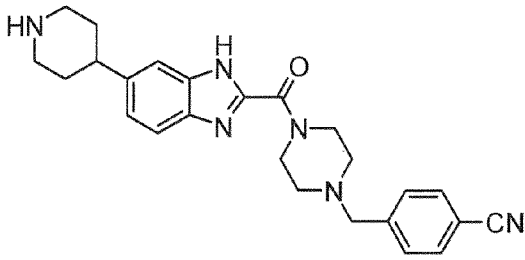
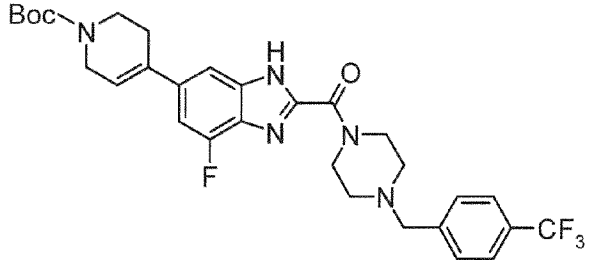
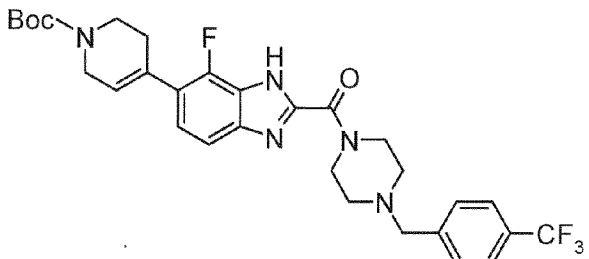
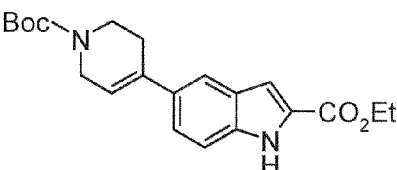
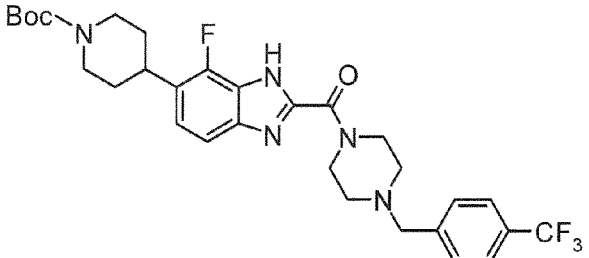
[表14]

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

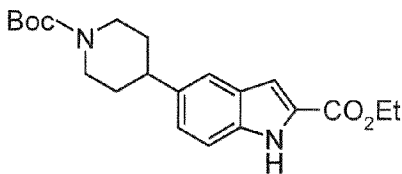
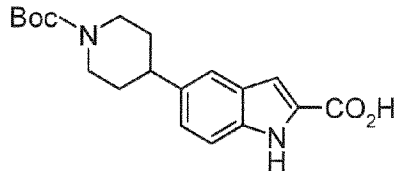
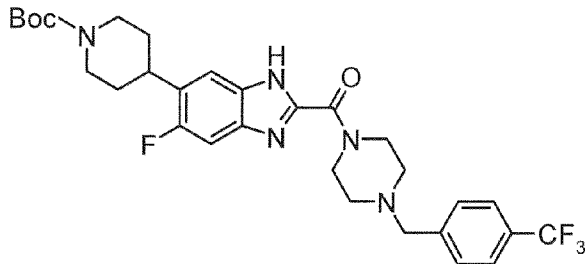
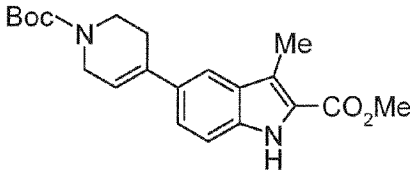
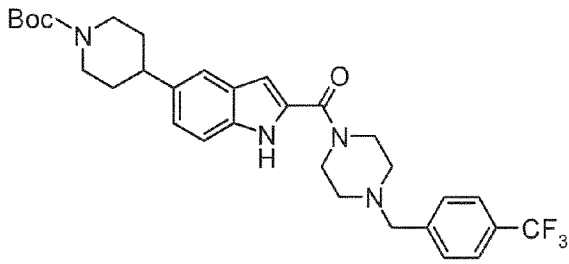
[表15]

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

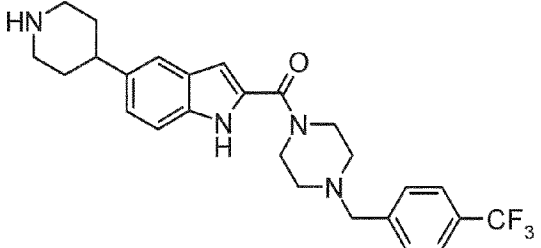
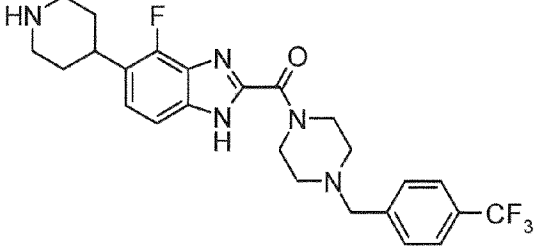
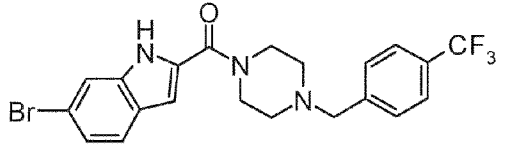
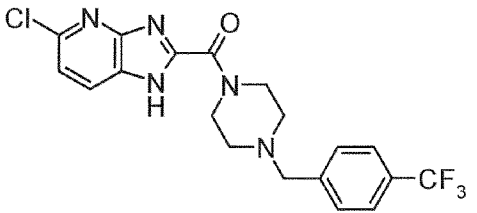
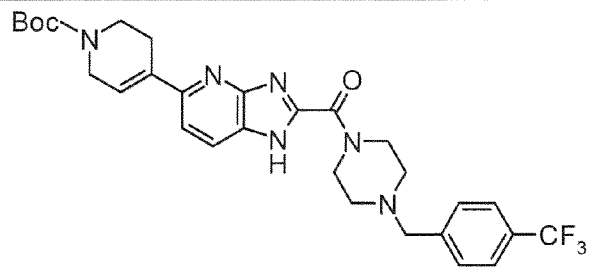
[表16]

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

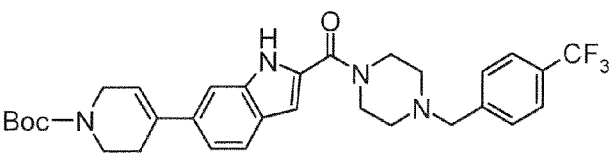
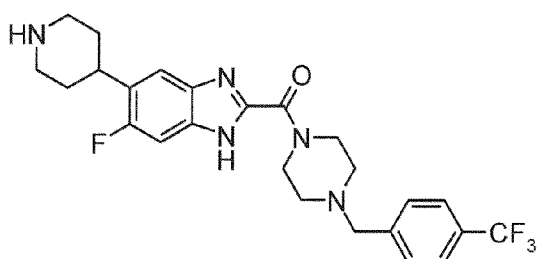
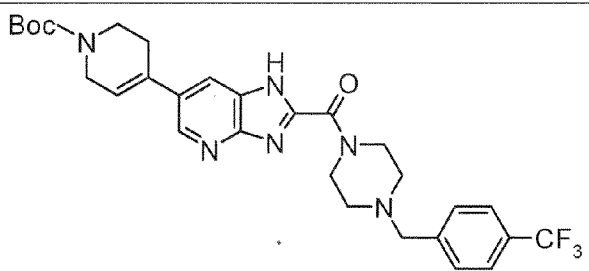
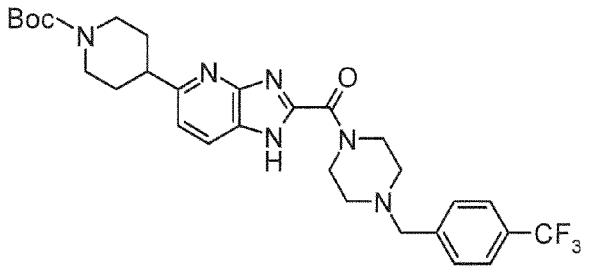
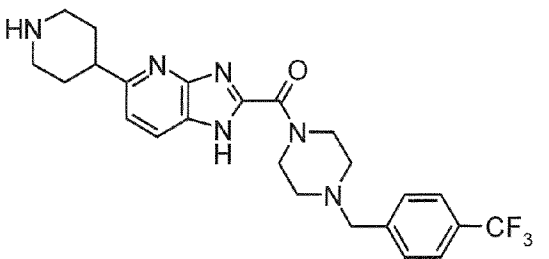
[表17]

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

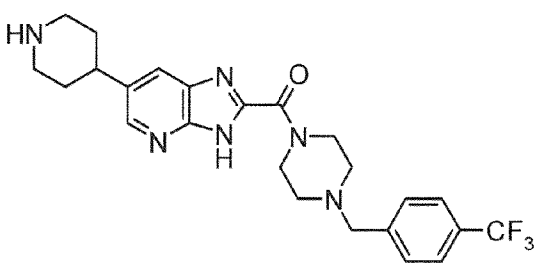
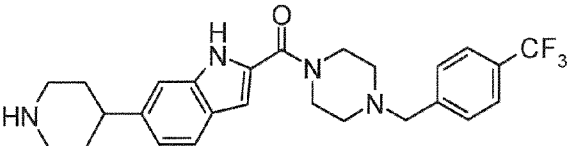
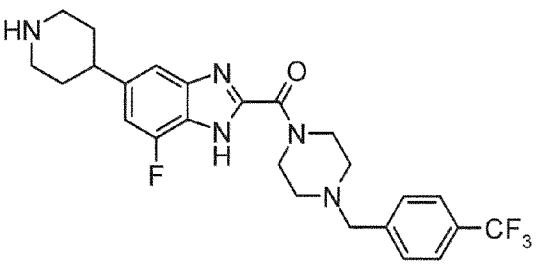
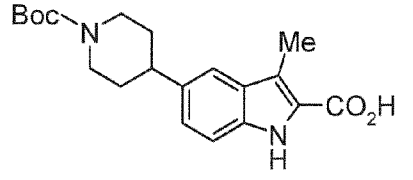
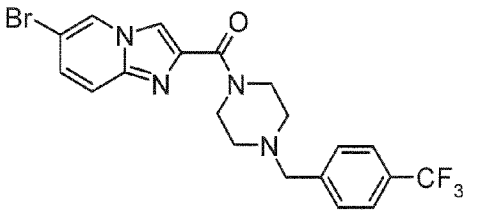
[表18]

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

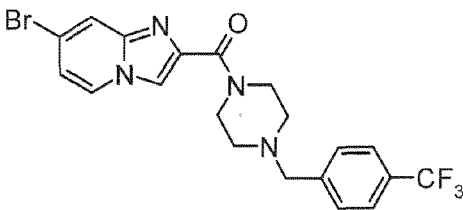
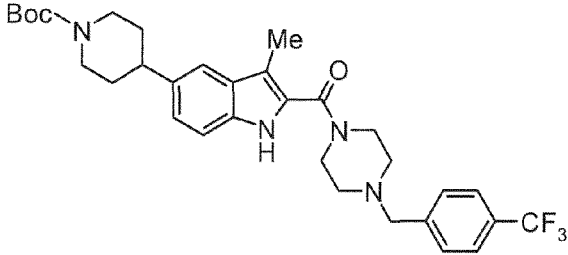
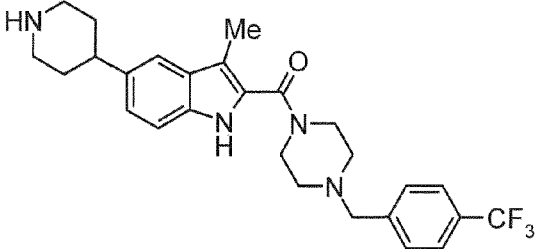
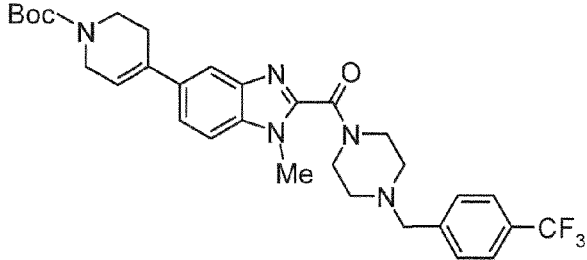
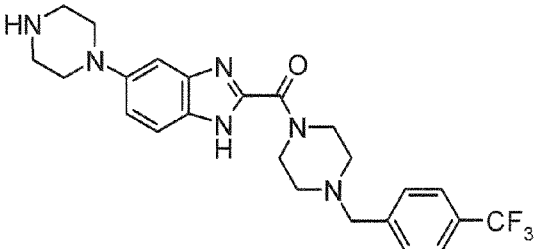
[表19]

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

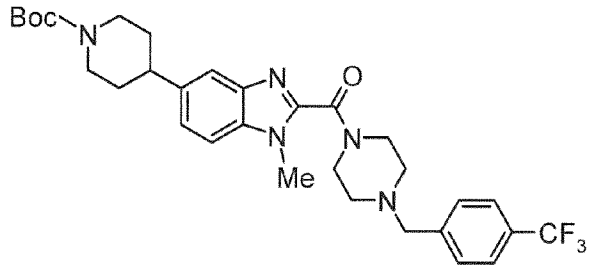
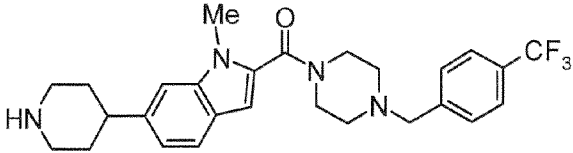
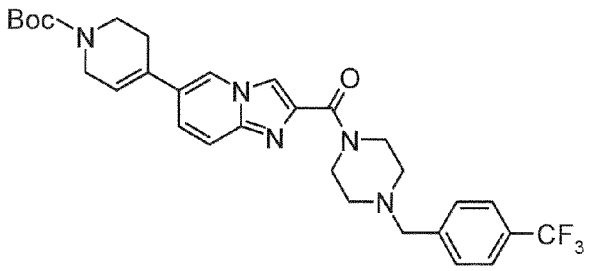
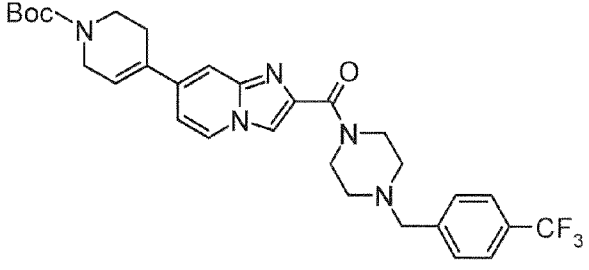
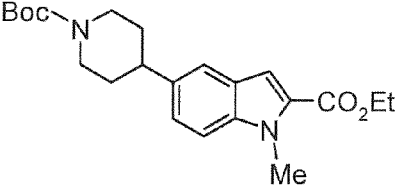
[表20]

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

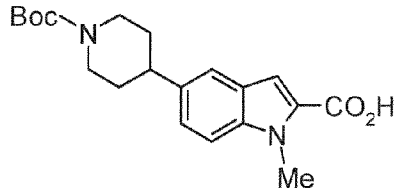
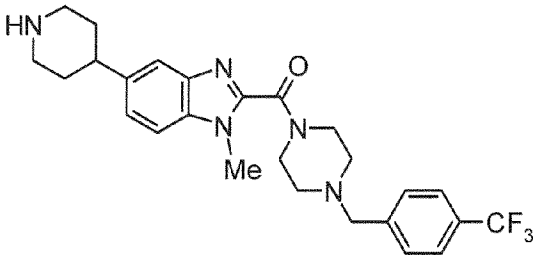
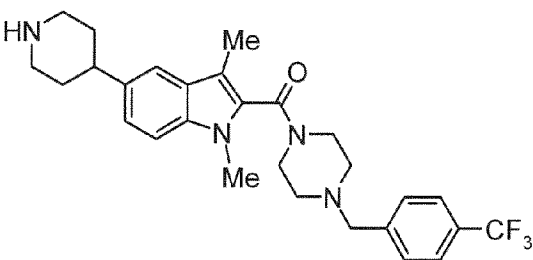
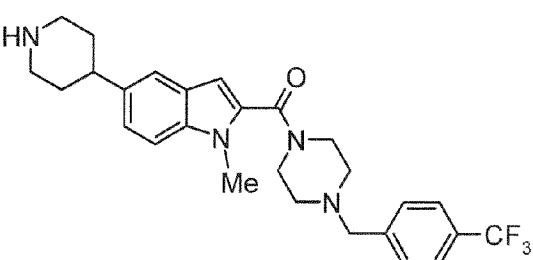
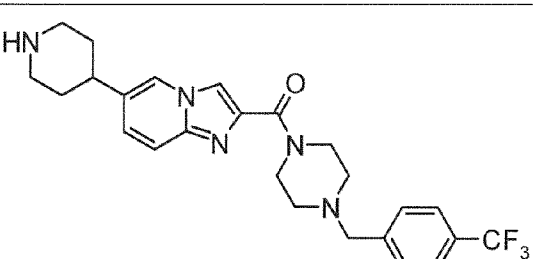
[表21]

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

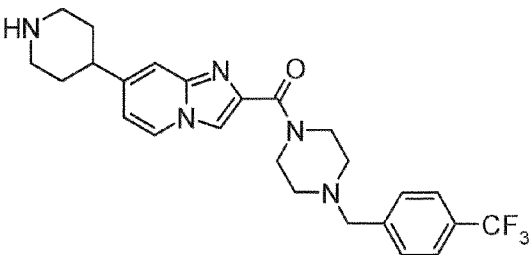
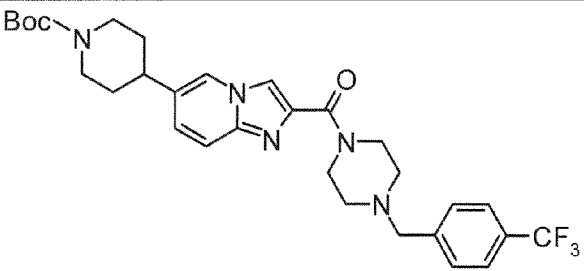
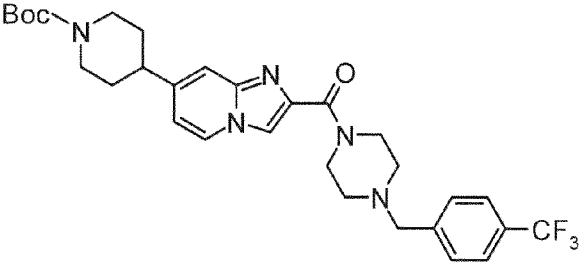
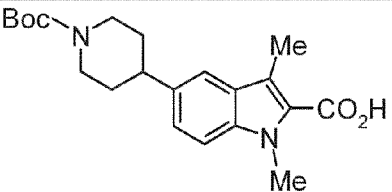
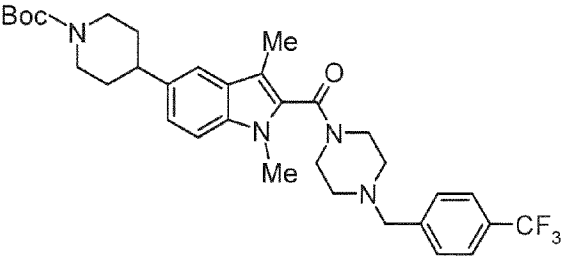
[表22]

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]+

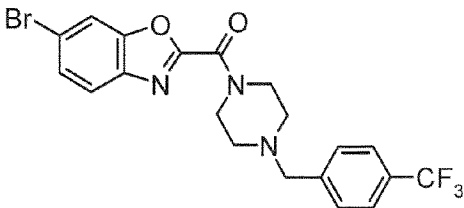
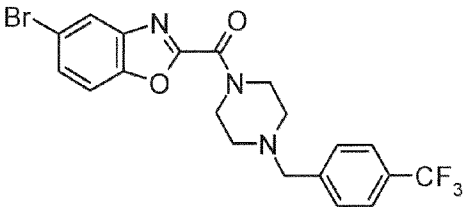
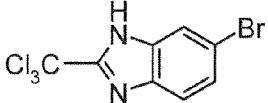
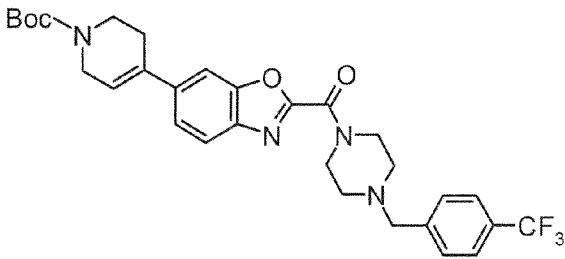
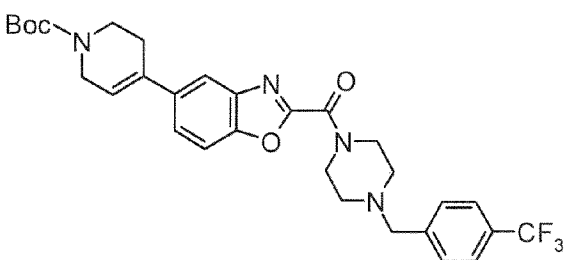
[表23]

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

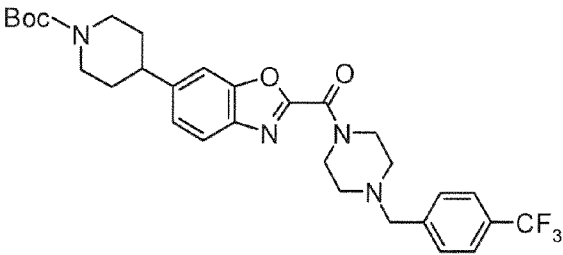
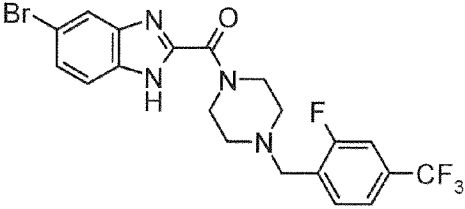
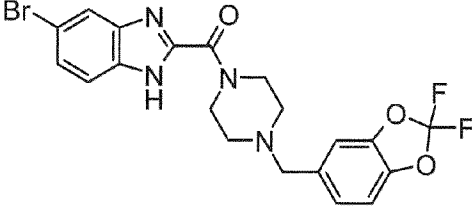
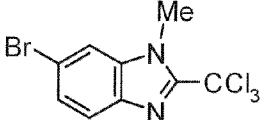
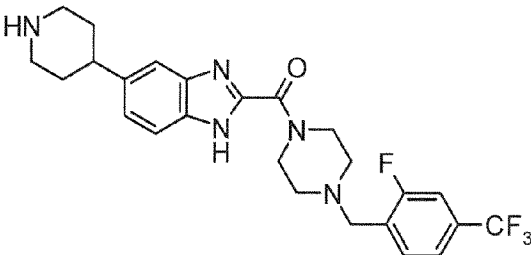
[表24]

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

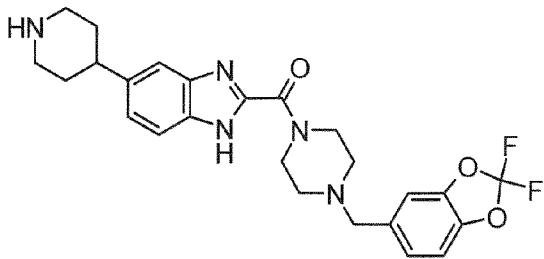
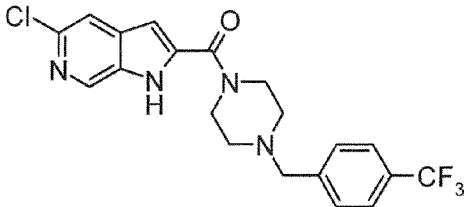
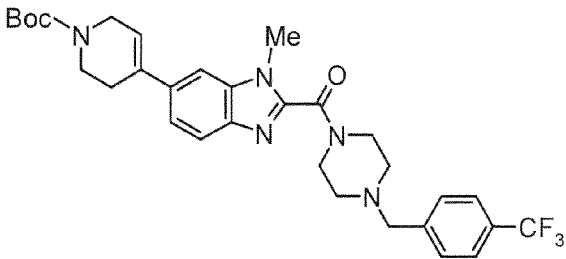
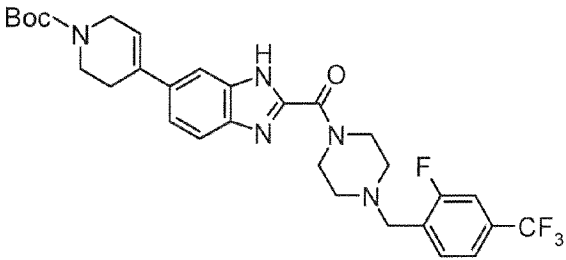
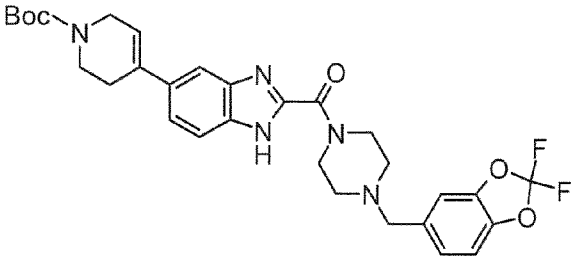
[表25]

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

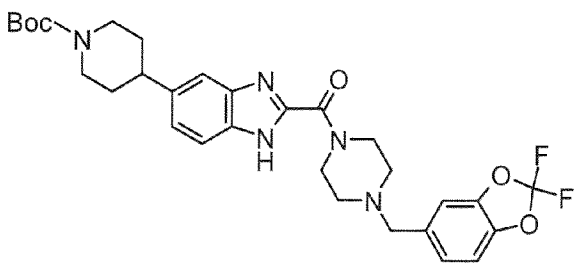
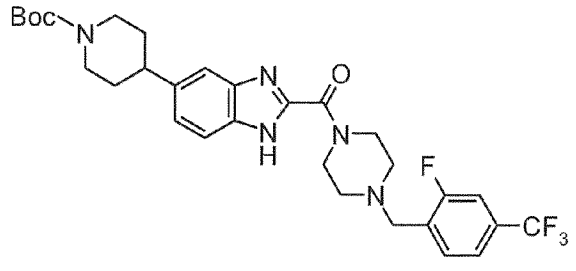
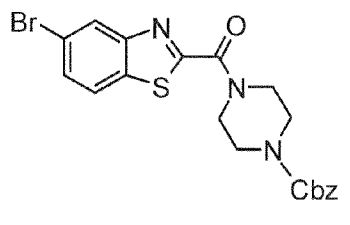
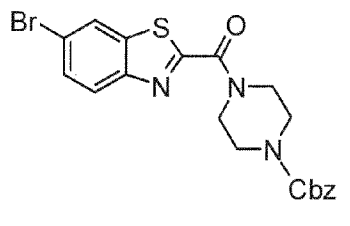
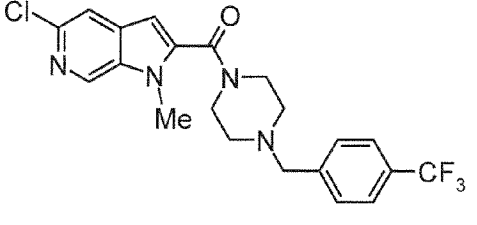
[表26]

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

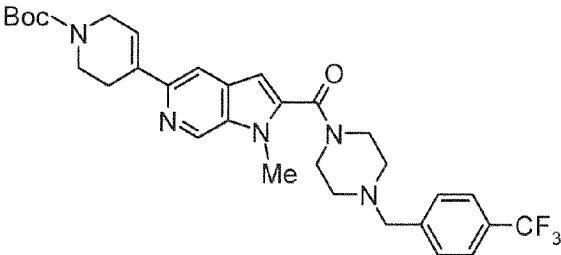
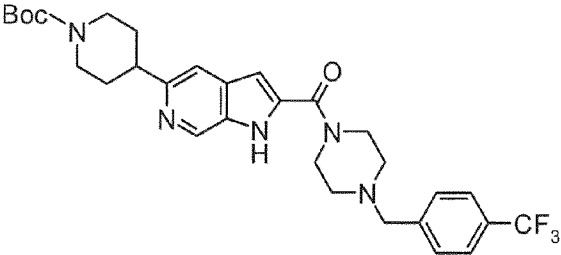
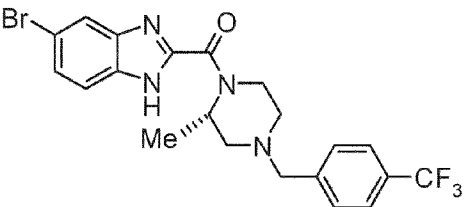
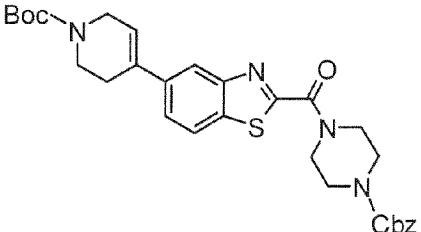
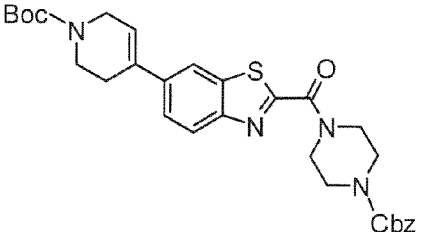
[表27]

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

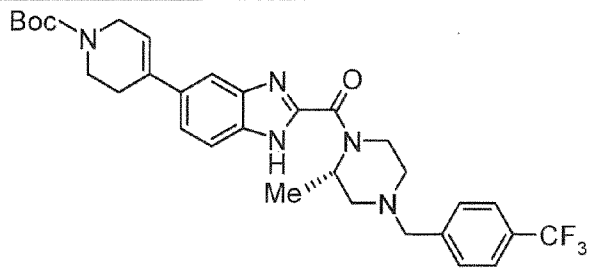
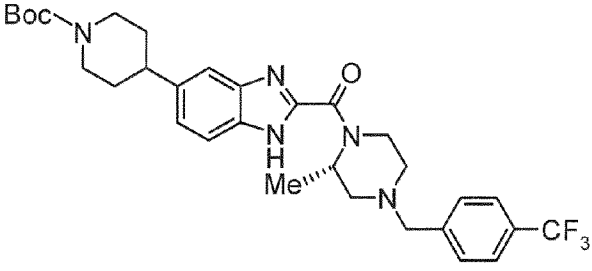
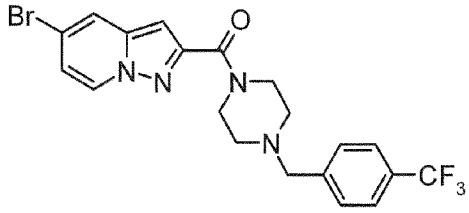
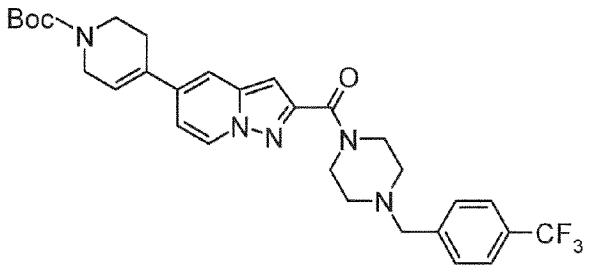
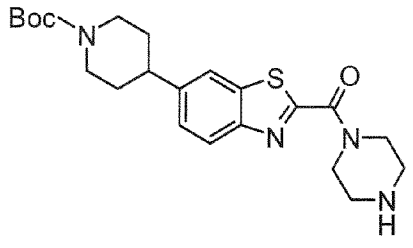
[表28]

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

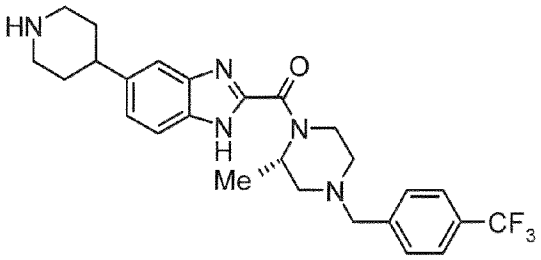
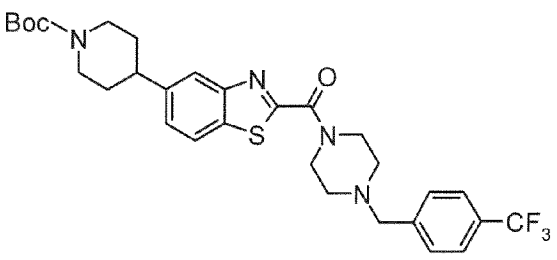
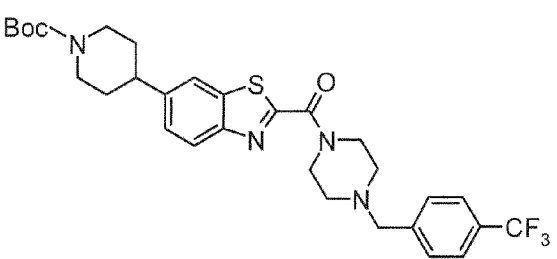
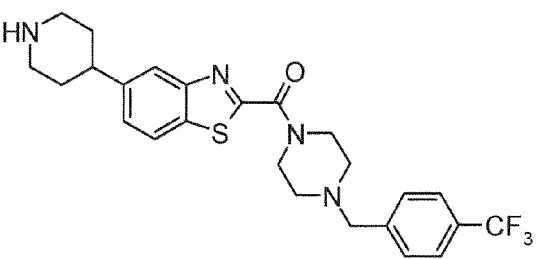
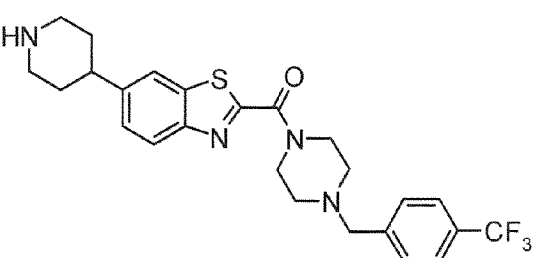
[表29]

Pre	Syn	Str	Dat
132	P12		ESI+: 584
133	P17		ESI+: 572
134	P3		ESI+: 481, 483
135	P9		APCI/ESI+: 563
136	P9		APCI/ESI+: 563

[表30]

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

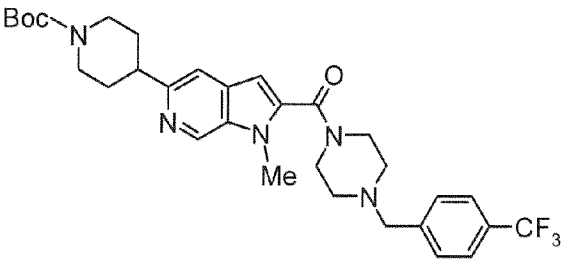
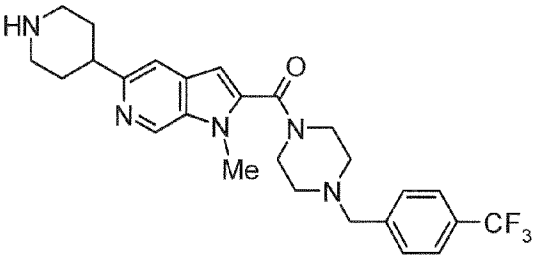
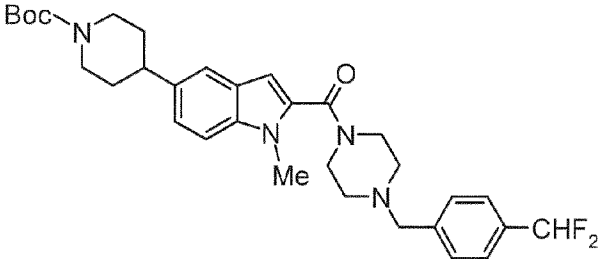
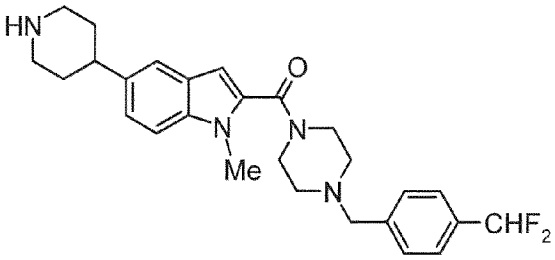
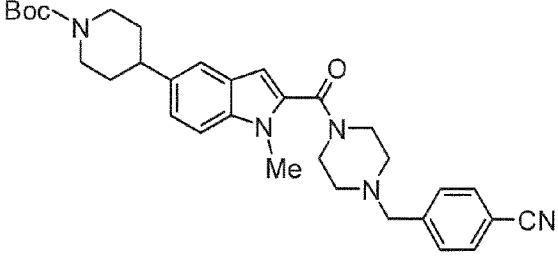
[表31]

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

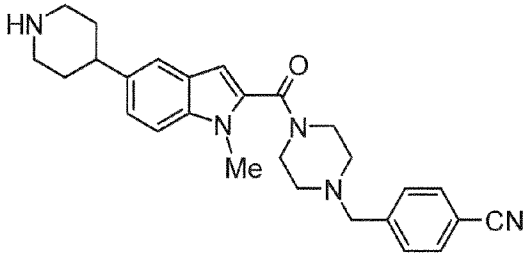
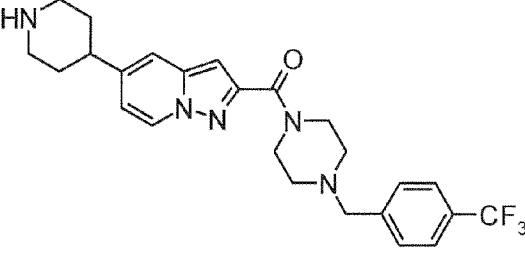
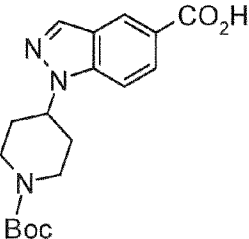
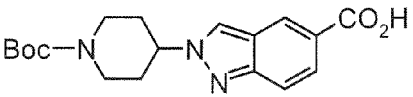
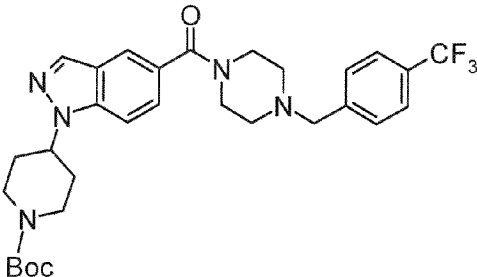
[表32]

Pre	Syn	Str	Dat
147	P17		ESI+: 595 [M+Na] ⁺
148	P21		APCI/ESI+: 473
149	P21		APCI/ESI+: 473
150	P21		APCI/ESI+: 472
151	P15		ESI+: 572

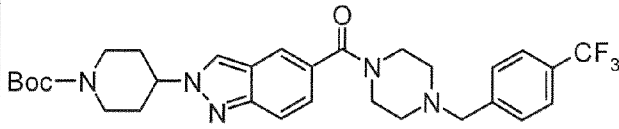
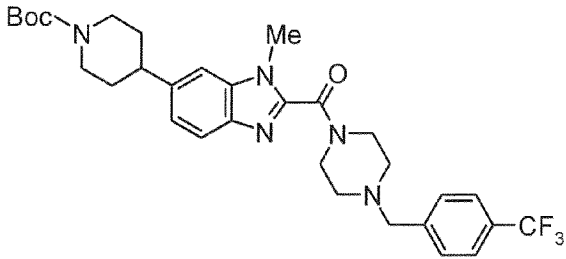
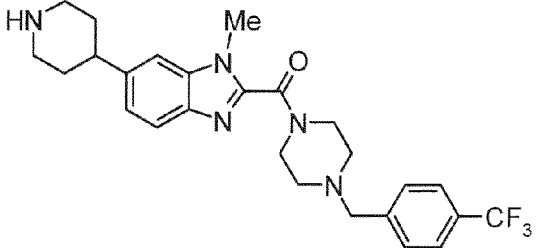
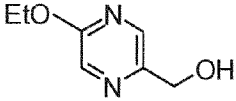
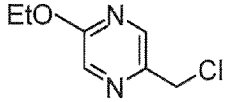
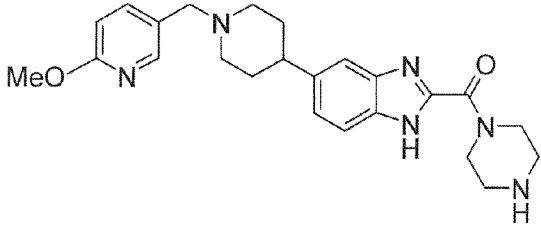
[表33]

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

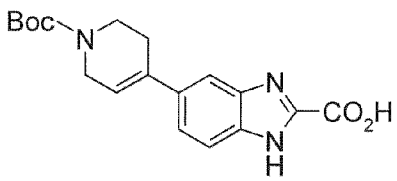
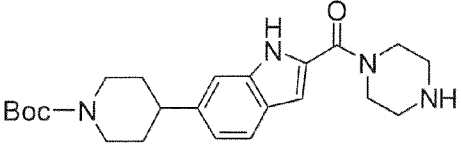
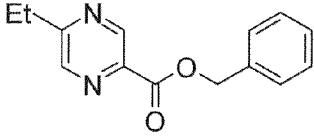
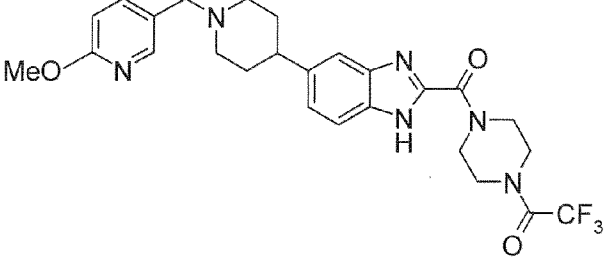
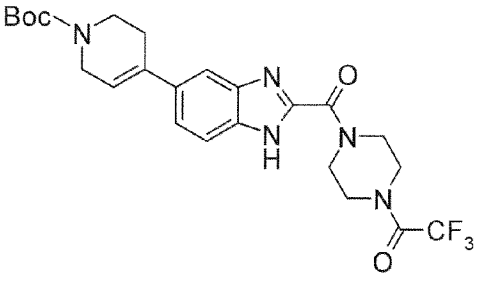
[表34]

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

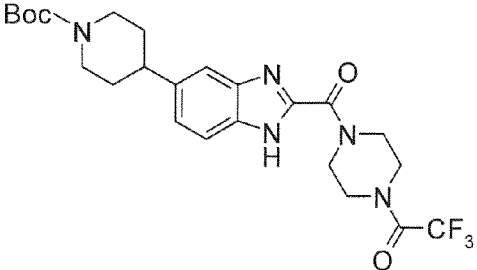
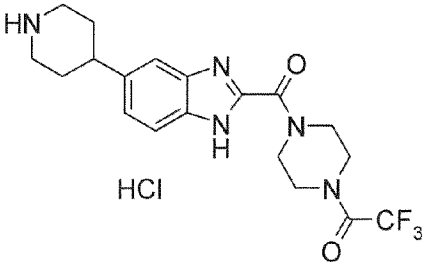
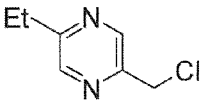
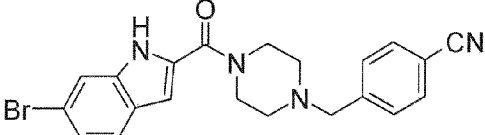
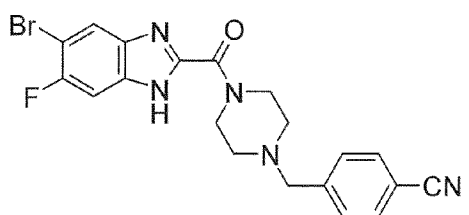
[表35]

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

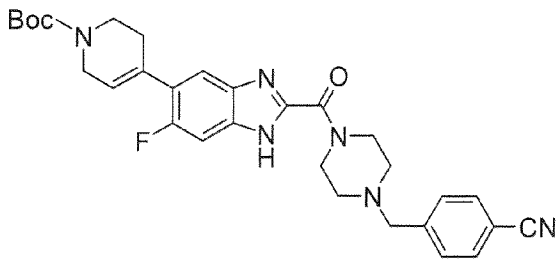
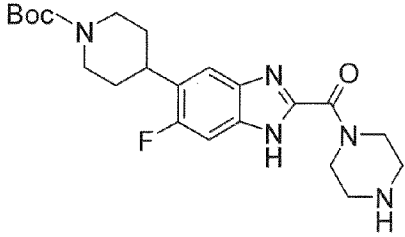
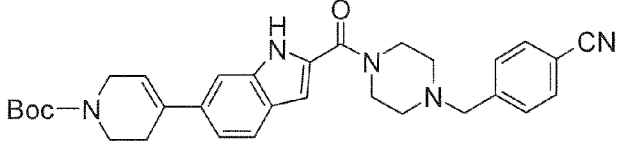
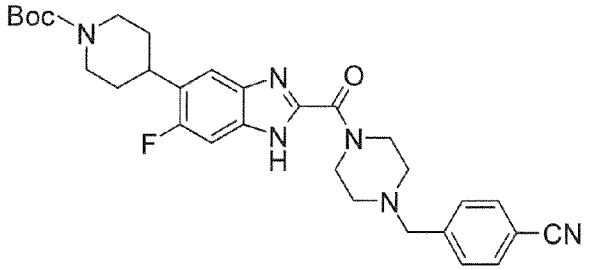
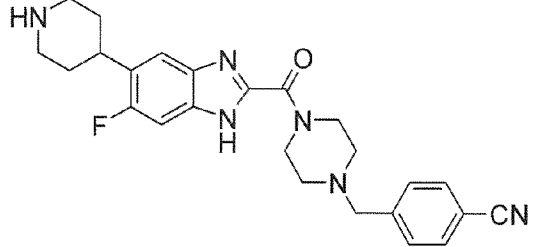
[表36]

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

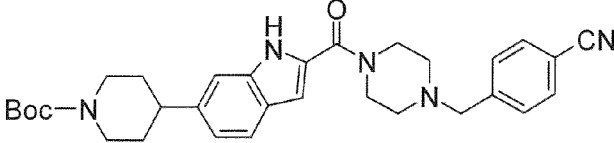
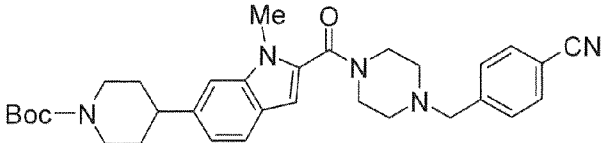
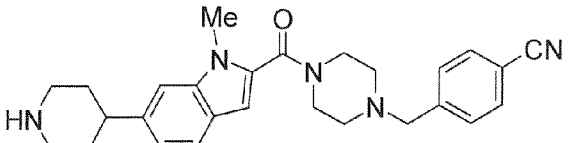
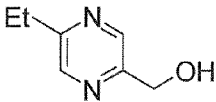
[表37]

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

[表38]

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

[表39]

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

[表40]

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

[表41]

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

[0190]

[表42]

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

[表43]

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

[表44]

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

[表45]

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

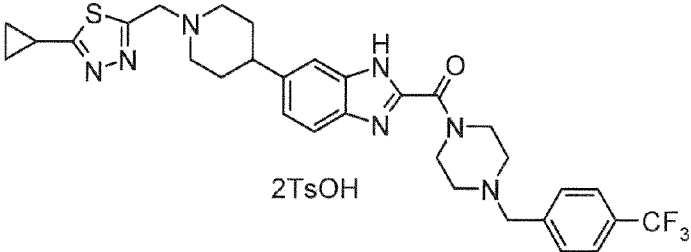
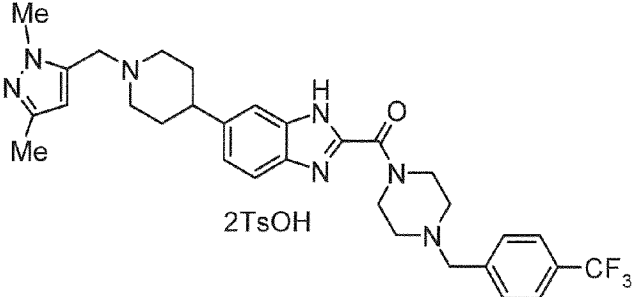
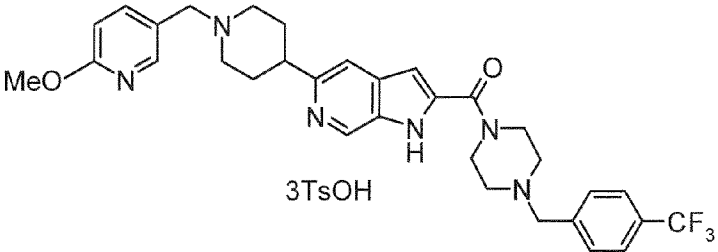
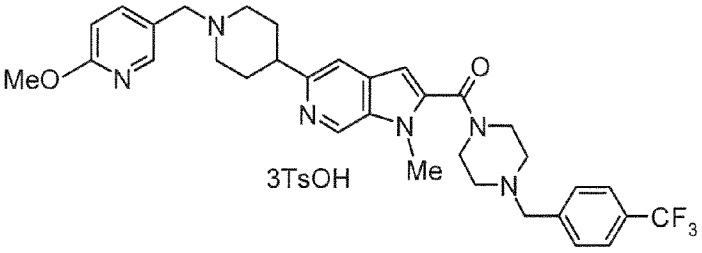
[表46]

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

[表47]

Ex	Str
37	 <chem>COc1ccncc1CN2CCCCC2c3ccc4c(c3)c5[nH]c(=O)n6c5ccn(CCN7CCN(CCN7Cc8ccc(OC(F)(F)F)cc8)CC7)c4n6</chem> 2TsOH
38	 <chem>COc1ccncc1CN2CCCCC2c3ccc4c(c3)c5[nH]c(=O)n6c5ccn(CCN7CCN(CCN7Cc8cc(F)c(C(F)(F)F)cc8)CC7)c4n6</chem> 2TsOH
39	 <chem>COc1ccncc1CN2CCCCC2c3ccc4c(c3)c5oc(=O)n6c5ccn(CCN7CCN(CCN7Cc8ccc(C(F)(F)F)cc8)CC7)c4n6</chem> 2TsOH
40	 <chem>COc1ccncc1CN2CCCCC2c3ccc4c(c3)c5oc(=O)n6c5ccn(CCN7CCN(CCN7Cc8ccc(C(F)(F)F)cc8)CC7)c4n6</chem> 2TsOH

[表48]

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

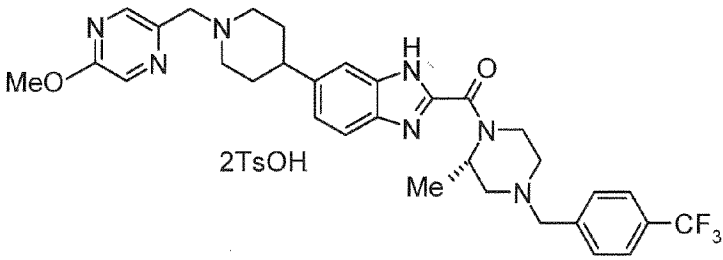
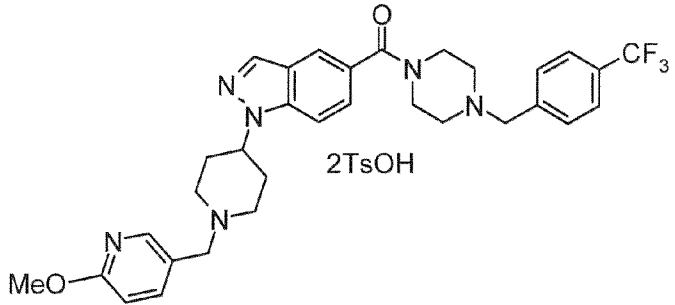
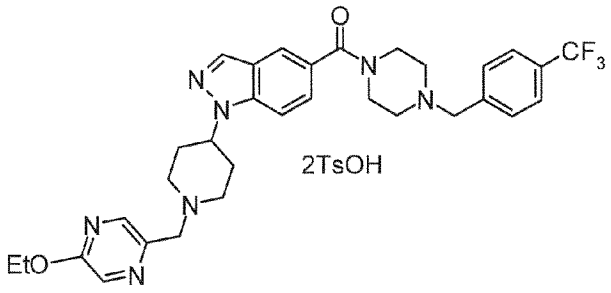
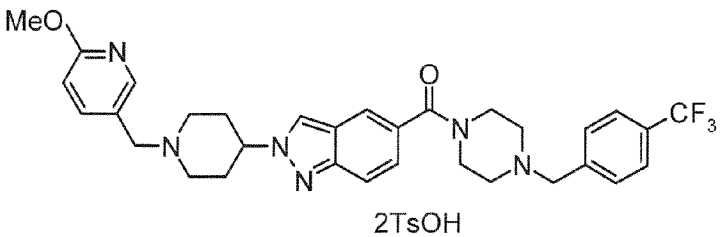
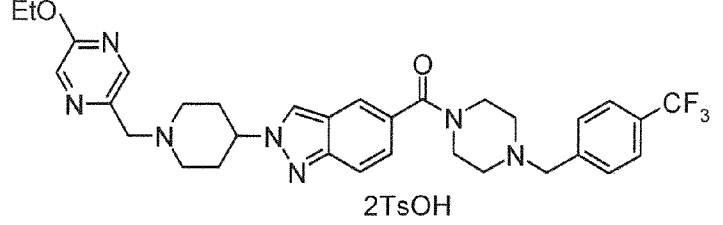
[表49]

Ex	Str
45	 <chem>COc1ccncc1CN2CCCCC2c3ccc4c(c3)c5c(c4)nc(C)c5C(=O)N6CCN(Cc7ccc(CF2)cc7)CC6</chem> 2TsOH
46	 <chem>COc1ccncc1CN2CCCCC2c3ccc4c(c3)c5c(c4)nc(C)c5C(=O)N6CCN(Cc7ccc(CF2)cc7)CC6</chem> 2TsOH
47	 <chem>Cc1ccncc1CN2CCCCC2c3ccc4c(c3)c5c(c4)nc(C)c5C(=O)N6CCN(Cc7ccc(CF2)cc7)CC6</chem> 2TsOH
48	 <chem>COc1ccncc1CN2CCCCC2c3ccc4c(c3)c5c(c4)nc(C)c5C(=O)N6CCN(Cc7ccc(C#N)cc7)CC6</chem> 2TsOH

[表50]

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

[表51]

Ex	Str
54	 2TsOH
55	 2TsOH
56	 2TsOH
57	 2TsOH
58	 2TsOH

[表52]

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

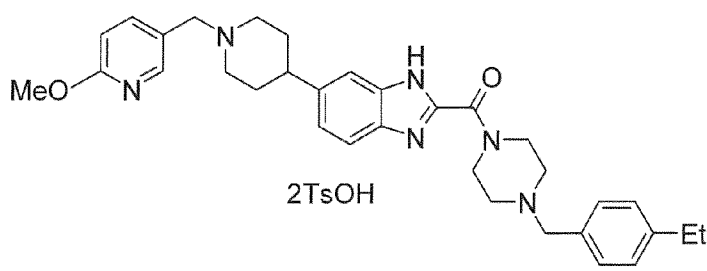
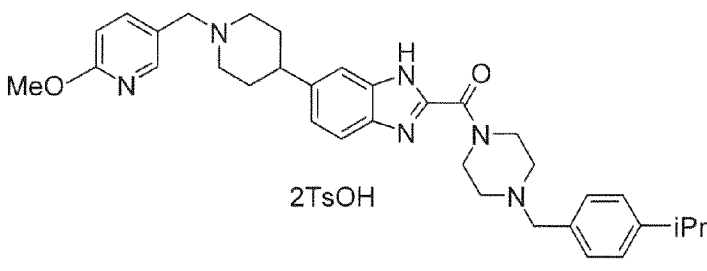
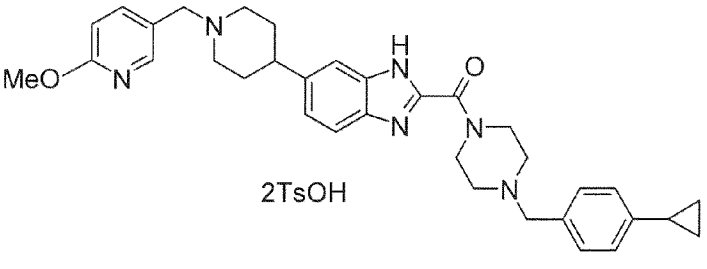
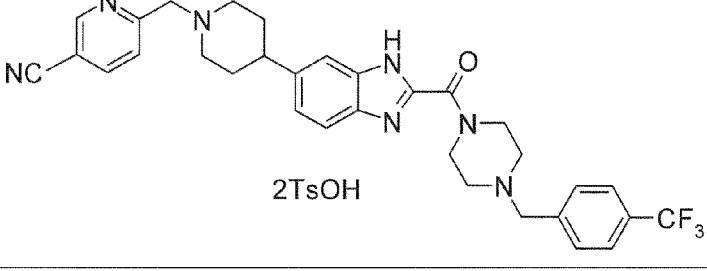
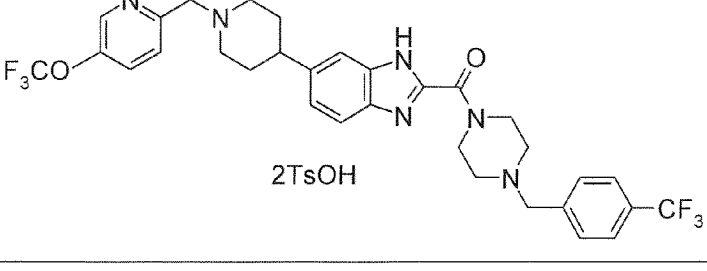
[表53]

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

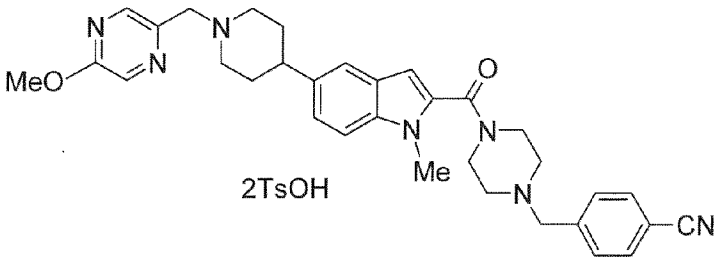
[表54]

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

[表55]

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

[表56]

Ex	Str
79	 Chemical structure of compound 79: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group (MeO) and a piperidine ring. The piperidine ring is connected to an indole system, which is further linked to a carbonyl group. The carbonyl group is part of a cyclic structure containing a methyl group (Me) and a piperazine ring. The piperazine ring is connected to a benzene ring substituted with a cyano group (CN). The structure is shown with 2TsOH as a counterion.

[0205]

[表57]

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); 2θ (°) = 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); 2θ (°) = 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

[表58]

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

[表59]

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

[表60]

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)

[表61]

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

[表62]

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

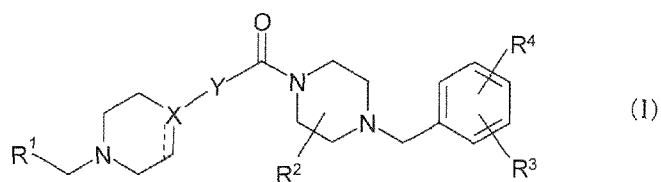
産業上の利用可能性

[0211] 本発明の式 (I) の化合物又はその塩は、良好なComplex I阻害作用及びAMPK活性化作用を有し、乳癌、特にMCT4が発現していない乳癌、とりわけMCT4が発現していないPIK3CA変異陽性乳癌の治療剤として使用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) の化合物又はその塩。

[化29]



(式中、

R¹は、ハロゲン、低級アルキル、－Ｏ－低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、－Ｏ－ハロゲノ低級アルキル、－ＣＮ、ジメチルアミノ及びシクロアルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、アリール又は単環式含窒素ヘテロアリールであり；

Xは、ＣＨ、Ｎ又はＣであり；

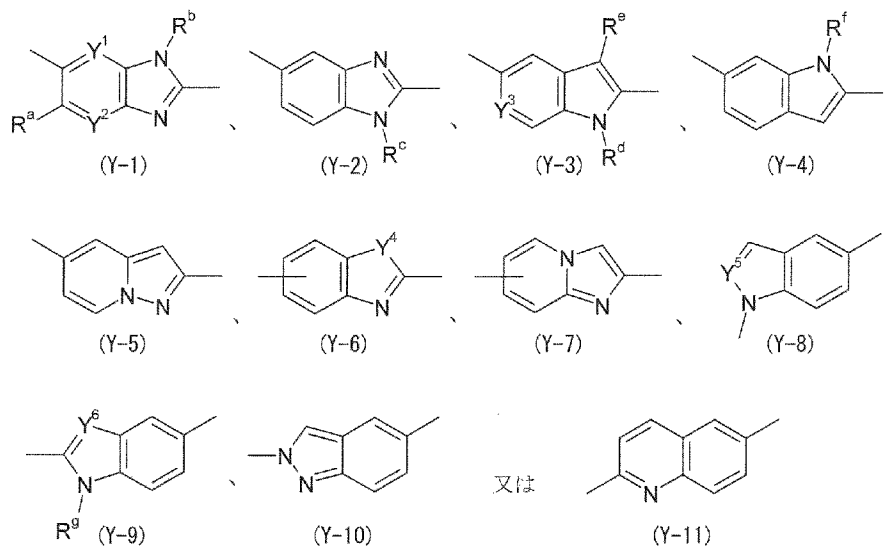
[化30]



は、 i) XがＣＨ又はＮの場合は一重結合、 i i) XがＣの場合は二重結合であり；

Yは、下記の環基であり、

[化31]



ここにおいて、

Y^1 は、 CR^h 又は N であり、

Y^2 は、 CR^i 又は N であり、

但し、 Y^1 と Y^2 は同時に N であることはなく、

R^a 、 R^h 及び R^i は、同一又は異なって、H又はハロゲンであり、

R^bは、H又は低級アルキルであり、

R^cは、低級アルキルであり、

Y^3 は、CH又はNであり、

R^d及びR^eは、同一又は異なって、H又は低級アルキルであり、

R^fは、H又は低級アルキルであり、

Y^4 は、 O 又は S であり、

Y⁵は、CH又はNであり、

Y⁶は、CH又はNであり、

R^gは、H又は低級アルキルであり；

R²は、H又は低級アルキルであり；及び、

R³及びR⁴は、同一又は異なって、H、ハロゲン、低級アルキル、
 O-低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、O-ハロゲノ低級アル
 キル、シクロアルキル又は-CNであるか、或いは、R³及びR⁴がそ

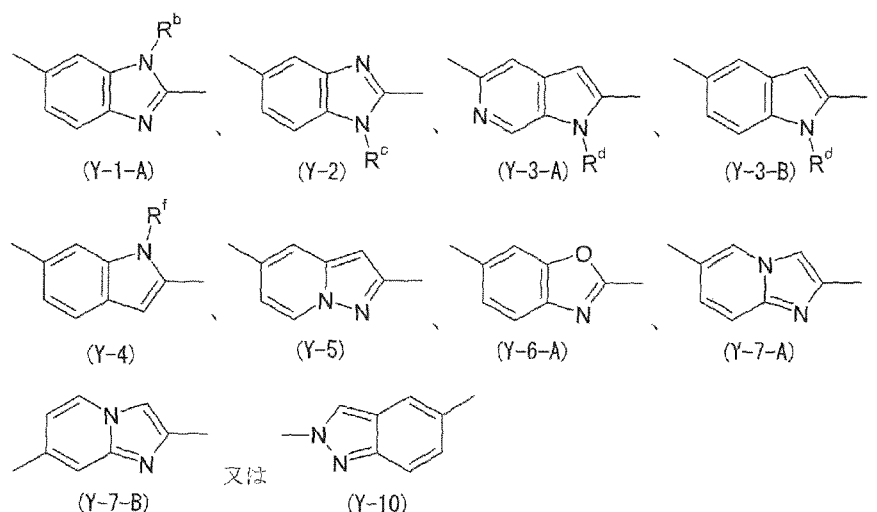
れらが結合するベンゼン環と一体となって 2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソールを形成してもよい。)

[請求項2] R^2 がHである請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] XがCHである請求項2に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] Yが、

[化32]



である請求項3に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] R^b がH又はメチル、 R^c がメチル、 R^d がメチル、 R^e がメチルである請求項4に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] R^3 がH又はハロゲンであって、 R^4 がハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル又は-CNであるか、或いは、 R^3 及び R^4 がそれらが結合するベンゼン環と一体となって 2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソールを形成する請求項5に記載の化合物又はその塩。

[請求項7] R^1 が、低級アルキル及び-O-低級アルキルからなる群から選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル又はピラゾリルである請求項6に記載の化合物又はその塩。

[請求項8] 化合物が、(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル

)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(6-{1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(7-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
4-({4-[(5-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、
4-({4-[(6-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、及び
4-({4-[(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項9] 請求項1に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項10] 乳癌治療用医薬組成物である請求項9に記載の医薬組成物。

[請求項11] 乳癌が、MCT4が発現していない乳癌である、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項12] 乳癌が、MCT4が発現していないPIK3CA変異陽性乳癌である、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項13] 乳癌治療用医薬組成物の製造のための請求項1に記載の化合物又はそ

の塩の使用。

[請求項14] 乳癌治療のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項15] 乳癌治療のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[請求項16] 請求項 1 に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる乳癌治療方法。